

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ БЕТА2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА В КОРРЕКЦИИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ С

А.В.Сенникова, Е.И.Михайлова

Гомельский государственный медицинский университет,
ул. Ланге 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь

Хронические заболевания печени представляют в настоящее время медицинскую и социальную проблему высокой значимости. Ежегодный рост числа вирусных поражений печени неуклонно ведет к увеличению числа больных циррозом печени. Варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) и желудка с угрозой или рецидивами кровотечения из них – основное осложнение портальной гипертензии (ПГ). Широкое распространение ПГ, анатомические особенности системы воротной вены, вариабельность клинического течения, значительная частота и многочисленность осложнений (в том числе, смертельных) ставят это заболевание в один ряд с самыми тяжелыми патологиями, поражающими человеческий организм. Неселективные бета-блокаторы в настоящее время являются препаратами выбора в лечении портальной гипертензии ввиду способности снижать давление в системе воротной вены. В статье представлен обзор данных зарубежной и отечественной литературы по изучению информации об этиологических факторах, механизмах развития, клинических проявлениях, методах диагностики и тактике лечения портальной гипертензии пропранололом у больных циррозом печени. Отмечено, что не все пациенты одинаково хорошо отвечают на терапию бета-блокатором снижением давления в системе портальных вен. Некоторые авторы указывают на связь толерантности к терапии пропранололом у данных пациентов с полиморфизмом гена бета2-адренорецептора. В связи с этим, актуально более подробное рассмотрение влияния полиморфизма гена бета2-адренорецептора в ответ на терапию неселективным β-адреноблокатором пропранололом у пациентов с портальной гипертензией на фоне вирусного цирроза.

Ключевые слова: цирроз печени; портальная гипертензия; полиморфизм гена бета2-адренорецептора; пропранолол.

Введение

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) – завершающее звено в последовательном развитии осложнений цирроза печени, вызванных прогрессирующим фиброзом ткани печени, блоком тока 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. Если варикозно расширенные вены пищевода выявляются у 30–40% больных с циррозом печени, то у 30% пациентов с большим диаметром ВРВП уже в течение первых 2 лет будут наблюдаться кровотечения, часто массивные и угрожающие их жизни и здоровью [1].

По этой причине, на сегодняшний день усилия многих врачей направлены на предотвращение развития последовательных стадий портальной гипертензии и поиск терапевтических и хирургических методов, позволяющих радикально

уменьшить давление в системе воротной вены и, таким образом, предупредить риск развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. В клинической практике доступен ряд препаратов, хорошо известных и оказывающих несомненное действие на разные звенья патофизиологического процесса формирования портальной гипертензии и ее осложнений. Одними из наиболее часто используемых для этих целей лекарственных средств являются препараты из группы неселективных β-адреноблокаторов, которые доказали свою эффективность в снижении давления в сосудах портальной системы [2, 3] и предотвращении первичного кровотечения из ВРВП у пациентов с циррозом печени [4, 5].

Наиболее известный и доступный препарат этой группы, используемый при коррекции портальной гипертензии, – пропранолол. Ему посвящены многочисленные исследования, в большинстве из которых доказано, что профилактическая терапия пропранололом позволяет снижать печеночно-ве-

нозный градиент давления (ПВГД) ниже 12 мм рт. ст. и, тем самым, эффективно предупреждать кровотечение из ВРВП [3, 6]. Кроме того, предшествующие исследования показали, что пациенты со снижением ПВГД $\geq 20\%$ от исходного уровня имеют низкий риск первичного и повторного кровотечения из ВРВП, даже если оно на момент исследования составляло >12 мм рт. ст. [7, 8].

В то же время, в части исследований обнаружено, что в некоторых случаях неселективные β -адреноблокаторы не оказали клинически значимого эффекта в коррекции портальной гипертензии. Например, в работе W.W.Vilas-Boas с соавт. [9] приведены результаты исследования 60 пациентов с циррозом печени и ВРВП. Снижение ПВГД на фоне терапии пропранололом не произошло у 24 пациентов, даже несмотря на то, что некоторые из них принимали максимально переносимые дозы лекарственного средства. Ввиду незначительного снижения уровня ПВГД, они оставались подвержены серьезному риску в связи с развитием частых кровотечений.

Вероятно, это связано с тем фактом, что в человеческой популяции β -2-адренорецептор (β -2-АР) полиморфен. Возможно, полиморфизм гена β -2-АР играет ключевую роль в снижении ПВГД и профилактике кровотечений из ВРВП. Однако, посвященных этому вопросу исследований немного, а их результаты противоречивы. В большей степени этот вопрос изучен в кардиологии, где доказана роль полиморфизм гена β -2-АР в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Считается, что гемодинамический ответ на терапию пропранололом определяют наиболее распространенные одиночные нуклеотидные полиморфизмы – кодоны 46 и 79 [10]. Показано, что наличие GC и GG-гаплотипа (Gly16:Gln27 и Gly16:Glu27, соответственно) позволяет увеличить вазодилатирующий эффект агонистов β -2-адренорецепторов, тогда как гаплотип AC (Arg16:Gln27), наоборот, приводит к его снижению [11–13].

Исследование с участием пациентов с циррозом печени и ВРВП, проведенное J.Turnes с соавт., показало, что полиморфизм гена β -2-АР вообще не влияет на величину ПВГД, хотя и гаплотипы Gly16:Gln27, и Gly16:Glu27 определяют более выраженный ответ на прием пропранолола со стороны частоты сердечных сокращений, сердечного индекса и печеночного кровотока [14]. В то же время, D.R.Kong с соавт. в своем исследовании с участием 64 пациентов с циррозом печени обнаружили, что при наличии гаплотипов Gly16:Gln27 и Gly16:Glu27 ПВГД показал более значимое снижение в сравнении с гаплотипом

Arg16:Gln27 [7]. Таким образом, изучение связи между ответом ПВГД на терапию пропранололом и полиморфизмом гена β -2-АР весьма актуально и требует дальнейших исследований.

Цель – изучить влияние полиморфизма гена бета2-адренорецептора на коррекцию портальной гипертензии у пациентов с вирусным циррозом печени С.

Методы

Проведен анализ современной медицинской научной литературы по вопросу влияния полиморфизма гена бета2-адренорецептора на коррекцию портальной гипертензии у пациентов с вирусным циррозом печени С.

Результаты и обсуждение

Портальная гипертензия – это клинический синдром, который гемодинамически проявляется патологическим повышением градиента давления в воротной вене, что приводит к формированию портосистемных коллатералей, через которые происходит сброс крови из портальной вены в обход печени. ПГ проявляется увеличением размеров селезенки, варикозным расширением вен (ВРВ) пищевода и желудка с возможным развитием кровотечения из них, асцитом [15]. Клинически значимой считается портальная гипертензия при градиенте давления в печеночной вене 10–12 мм рт. ст. [16].

В клинической практике доступен ряд препаратов, оказывающих действие на разные звенья патофизиологического процесса формирования портальной гипертензии и ее осложнений. Первым из неселективных бета-блокаторов для профилактики кровотечений из ВРВП был применен пропранолол [17]. Неселективные бета-блокаторы считаются основой терапии портальной гипертензии в течение последних 25 лет, с тех пор как Lebrec с соавт. продемонстрировали в рандомизированном контролируемом исследовании снижение давления в системе воротной вены на фоне применения пропранолола у 18 больных с циррозом печени и кровотечениями из варикозно-расширенных вен [18]. Также J.P. Pascal и P.Cales в проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании привели данные по 230 пациентам с циррозом печени и крупными ВРВП. В исследовании фигурировали дозы пропранолола в 40 мг у 22% пациентов, 160 мг – у 60% пациентов и 320 мг – у 18% пациентов. Авторы выяснили, что пропранолол хорошо переносился пациентами и уменьшал у них частоту возникновения первичного кровотечения в соотношении 72% в группе пропранолола к 39% в группе плацебо в течение 2 лет [19].

В настоящее время неселективные бета-блокаторы остаются препаратами выбора в лечении портальной гипертензии ввиду способности снижать давление в системе воротной вены. В свою очередь, пропранолол – препарат первой линии для терапии данного состояния [16]. Пропранолол назначается в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25%, или, при исходно редком пульсе, до 55 ударов в минуту. Дозы препарата варьируют от 80 мг в сутки внутрь (начальная доза) до 320 мг в сутки (максимальная доза) [20]. При достижении целевых дозировок бета-адреноблокаторов градиент портального давления снижается менее 10 мм рт. ст. [15]. В соответствии с *Vaveno VI Consensus*, неселективные бета-блокаторы должны использоваться в лечении портальной гипертензии даже при невозможности измерения градиента печеночно-венозного давления (ГПВД). Ответ на терапию неселективными бета-блокаторами в виде снижения ГПВД связан со снижением риска развития кровотечения и декомпенсации [16]. Так, риск первого кровотечения снижается приблизительно на 30–40% у больных циррозом печени классов А и В по Чайлд-Пью с незначительным варикозным расширением вен и/или при портальной гипертензионной гастропатии [15].

Пропранолол – неселективный бета-адреноблокатор, предотвращающий кровотечение из ВРВП и снижающий ГПВД посредством блокирования бета-адренорецепторов (бета-АР). Блокирование бета1-АР приводит к снижению сердечного выброса и уменьшению частоты сердечных сокращений. Блокирование бета2-АР способствует уменьшению висцерального и портального кровотока [9, 21]. Тем не менее, эффект пропранолола варьирует у разных пациентов, и в некоторых случаях у больных с высоким риском развития кровотечения и смертности препарат не снижает уровень ГПВД [22]. Возможность различного влияния пропранолола на профилактику кровотечения из ВРВП вызывает у исследователей до настоящего времени неподдельный интерес [23, 24].

В последнее время в попытке изучить роль бета-АР в регуляции сосудистого напряжения и гемодинамики было обнаружено, что полиморфизмы гена бета2-АР играют ключевую роль в модулировании сердечно-сосудистой функции у людей [23, 24]. Особенно влияли на состояние болезни две общие мутации гена бета2-АР – G46A (Arg16Gly) и C79G (Gln27Glu), которые, сами по себе, играли незначительную роль, но могли повлиять на индивидуальную реакцию после введения пропранолола [25, 26].

Кроме того, было обнаружено, что пациенты-носители полиморфного варианта Gly16Gly или Glu27Glu проявляют усиленный вазодилатационный ответ на изопротеренол, введенный локально через бронхиальную артерию или в вену [11–13]. Аналогичный результат был получен при лечении астмы с β 2-адренергическими препаратами [27, 28]. Тем не менее, исследования, оценивающие роль полиморфизма одиночных нуклеотидов (SNP) гена бета2-АР в портальной гипертензии, все еще малочисленны. Существуют разные мнения относительно профилактического эффекта пропранолола на кровотечение из ВРВП, которое может быть связано с полиморфизмами гена бета2-АР. Пациенты с полиморфными вариантами Gly16Gly или Glu27Glu отвечают на терапию пропранололом лучше, чем пациенты с носительством Arg16Gln27 [14]. В то же время, это исследование показало только ответ на внутривенное введение пропранолола в виде снижения ГПВД. В свою очередь, изменение давления в ВРВП на фоне перорального приема пропранолола все еще неизвестно. Предыдущие исследования продемонстрировали, что давление в ВРВП является основным предиктором риска кровотечения и ответа на фармакологическую терапию у пациентов с портальной гипертензией [29, 30]. Например, уровень давления в ВРВП $\geq 15,2$ мм рт. ст. представляет собой высокий риск кровотечения у пациентов с циррозом [29]. В связи с этим, исследования по изменению давления в ВРВП в ответ на лечение пропранололом имеют клиническую значимость.

В настоящем исследовании была оценена распространенность полиморфизмов гена бета-2-АР в малой подгруппе пациентов с циррозом. Распространенность гаплотипов Gly16:Gln27, Gly16:Glu27 и Arg16:Gln27 составила 29,7%, 10,9% и 59,4% соответственно. Эти показатели аналогичны данным европейских и американских ученых. В ответ на лечение пропранололом не было обнаружено никаких существенных различий в ЧСС и давлении в ВРВП в отношении различных гаплотипов бета2-АР. Было выявлено, что пациенты с циррозом печени и портальной гипертензией демонстрируют различный ответ на пропранолол, рассчитанный по уменьшению давления в ВРВП. После введения пропранолола у пациентов с гаплотипами Gly16:Gln27 и Gly16:Glu27 выявлено большее снижение давления в ВРВП по сравнению с пациентами с Arg16:Gln27. Лица, имеющие сложные полиморфные варианты, показали промежуточный ответ между Gly16-Glu / Gln27 и Arg16-Gln27 [14, 31].

Распространенность полиморфизмов гена бета 2-АР исследовали в небольшой подгруппе паци-

ентов с циррозом, поэтому оценка не была точной. Целесообразно проведение последующих исследований у пациентов с циррозом для оценки распространенности полиморфизмов гена бета2-АР и анализа влияния полиморфизмов на гемодинамику и эффективность пропранолола в профилактике кровотечений из ВРВП.

Таким образом, мы обнаружили, что различия эффекта на фоне терапии пропранололом связаны с бета2-АР 46 SNP. Замена аминокислоты 16 в рецепторе от Arg до Gly приводит к усилению ответа на пропранолол. Пациенты с геном аллеля Gly демонстрируют более эффективный ответ на терапию пропранололом.

Заключение

В настоящее время остается малоизученным влияние полиморфизма бета2-адренергического рецептора на коррекцию портальной гипертензии у пациентов с вирусным циррозом печени С. Также неизвестно, является ли действие пропранолола гемодинамически значимым в белорусской популяции пациентов с циррозом печени. Это определяет актуальность проведения дальнейших исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Rahimi, R.S.* Complications of cirrhosis / R.S.Rahimi, D.C.Rockey // *Curr Opin Gastroenterology*. – 2012. – Vol.28. – P.223–229.
2. Long-term risk of recurrent peptic ulcer bleeding in patients with liver cirrhosis: a 10-year nationwide cohort study / Y.C.Hsu [et al.] // *Hepatology*. – 2012. – Vol.56. – P.698–705.
3. *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.
4. Acute variceal bleeding / J.C.Garcia-Pagan [et al.] // *Semin Respir Crit Care Med*. – 2012. – Vol.33. – P.46–54.
5. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis / G.Garcia-Tsao [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol.46. – P.922–938.
6. Incidence, etiology and mortality of cirrhosis: a population-based cohort study / A.Dam Fialla [et al.] // *Scand J Gastroenterol*. – 2012. – Vol.47. – P.702–709.
7. *Zoller, W.G.* Beta-blockers for prophylaxis of bleeding from esophageal varices in cirrhotic portal hypertension. Review of the literature / W.G.Zoller, M.Gross // *Eur J Med Res*. – 1996. – Vol.1. – P.407–416.
8. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding / S.K.Sarin [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2005. – Vol.100. – P.797–804.
9. *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.
10. *Ho, L.I.* Polymorphism of the beta(2)-adrenoceptor in COPD in Chinese subjects / L.I.Ho // *Chest*. – 2001. – Vol.120. – P.1493–1499.
11. Beta(2)-adrenoceptor polymorphism determines vascular reactivity in humans / J.R.Cockcroft [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – Vol.36. – P.371–375.
12. The effect of common polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on agonist-mediated vascular desensitization / V.Dishy [et al.] // *N Engl J Med*. – 2001. – Vol.345. – P.1030–1035.
13. *Garovic, V.D.* Beta(2)-adrenergic receptor polymorphism and nitric oxide dependent forearm blood flow responses to isoproterenol in humans / V.D.Garovic // *J Physiol*. – 2003. – Vol.546. – P.583–589.
14. *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.
15. *Парусов, А.И.* Перспективы персонализации фармакотерапии портальной гипертензии у больных циррозом печени / А.И.Парусов, Д.А.Сычев, И.Д.Лоранская // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* – 2018. – Т.150, №2. – С.142–148.
16. *Franchis, R.* Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension / R.Franchis // *Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol.63. – P.743–752.
17. Медикаментозная коррекция портальной гипертензии у больных циррозом печени [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/medikamentoznaya-korreksiya-portalnoy-gipertenzii-u-bolnyh-tsirrozm-pecheni>. – Дата доступа: 18.11.2018.
18. *Guadalupe, Garcia-Tsao.* Применение β-блокаторов при циррозе печени: второе окно / Garcia-Tsao Guadalupe // *Journal of Hepatology (русский вариант)*. – 2016. – Т.2, №2. – С.5–8.
19. Propranolol in the Primary Prevention of Upper Gastrointestinal Tract Haemorrhage in Patients with Cirrhosis of the Liver and Oesophageal Varices [Electronic resource]. – Mode of access: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-198900372-00011>. – Date of access: 18.11.2018.
20. Цирроз печени: учеб.-метод. пособие для студентов 5, 6 курсов всех факультетов медицинских вузов, врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов / Е.Г.Малаева [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2014. – 44 с.
21. *Saigal, S.* Assessment of effects of propranolol on portal hemodynamics in cirrhosis by duplex ultrasonography / S.Saigal, Y.Chawla, J.B.Dilawari // *Indian J Gastroenterol*. – 1998. – Vol.17. – P.51–52.
22. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension / V.La Mura [et al.] // *J Hepatol*. – 2009. – Vol.51. – P.279–287.

23. β_2 adrenergic receptor polymorphisms and nocturnal blood pressure dipping status in the Wisconsin Sleep Cohort Study / O.Vardeny [et al.] // *J Am Soc Hypertens.* – 2011. – Vol.5. – P.114–122.
24. Lou, Y. Association study of the β_2 -adrenergic receptor gene polymorphisms and hypertension in the Northern Han Chinese / Y.Lou // *PLoS One.* – 2011. Vol.6. P.185–190.
25. Al-Rubaish, A. β_2 -adrenergic receptor gene polymorphisms in normal and asthmatic individuals in the Eastern Province of Saudi Arabia / A.Al-Rubaish // *Ann Saudi Med.* – 2011. – Vol.31. – P.586–590.
26. Fu, W.P. Relationship between polymorphisms in the 5' leader cistron, positions 16 and 27 of the adrenergic β_2 receptor gene and asthma in a Han population from southwest China / W.P.Fu // *Respirology.* – 2011. Vol.16. P.1221–1227.
27. Liggett, S.B. Genetic variability of the beta2 adrenergic receptor and asthma exacerbations / S.B.Liggett // *Thorax.* – 2006. – Vol.61. – P.925–927.
28. Sayers, I. Pharmacogenetic approaches in the treatment of asthma / I.Sayers, I.P.Hall // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2005. – Vol.5. – P.101–108.
29. Variceal pressure is a factor predicting the risk of a first variceal bleeding: a prospective cohort study in cirrhotic patients / F.Nevens [et al.] // *Hepatology.* – 1998. – Vol.27. – P.15–19.
30. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension / A.Escorsell [et al.] // *Hepatology.* – 2000. – Vol.31. – P.1061–1067.
31. Drysdale, C.M. Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness / C.M.Drysdale // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2000. – Vol.97. – P.10483–10488.

POLYMORPHISM OF BETA2-ADRENORECEPTOR GENES IN CORRECTION OF PORTAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH VIRAL LIVER CIRRHOSIS C

A.V.Sennikava, E.I.Mikhailova

Gomel State Medical University, 5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus

Chronic liver disease is currently a medical and social problem of high significance. The annual

increase in the number of viral hepatic lesions steadily leads to an increase in the number of patients with cirrhosis. Varicose veins of the esophagus and the stomach with the threat or recurrence of bleeding from them is the main complication of portal hypertension (PG). The wide spread of PG, the anatomical features of the portal vein system, the variability of the clinical course, the significant frequency and the multiplicity of complications (including fatal ones) put this disease on a par with the most severe pathologies of the human body. Non-selective beta-blockers are currently the drugs of choice in the treatment of portal hypertension due to its ability to reduce pressure in the portal vein system. The article presents an overview of foreign and domestic literature on the study of information on etiological factors, developmental mechanisms, clinical manifestations, diagnostic methods and tactics of treatment of portal hypertension with propranolol in patients with liver cirrhosis. It was noted that not all patients respond equally well to beta therapy with a decrease in pressure in the portal vein system. Some authors indicate a relationship in these patients with tolerance to propranolol therapy with the beta2-adrenoreceptor gene polymorphism. Therefore, a more detailed consideration of the effect of the beta2-adrenoreceptor gene polymorphism in response to therapy with non-selective β -adrenoblocker propranolol in patients with portal hypertension against the background of viral cirrhosis is important.

Keywords: liver cirrhosis; portal hypertension; beta2-core receptor gene polymorphism; propranolol.

Сведения об авторах:

Сенникова Алина Викторовна, магистр мед. наук; УО «Гомельский государственный медицинский университет», кафедра общей и клинической фармакологии, ассистент; тел.: (+37529) 9318047; e-mail: senalinusik@mail.ru.

Михайлова Елена Ивановна, д-р мед. наук, профессор; УО «Гомельский государственный медицинский университет», зав. кафедрой общей и клинической фармакологии.