

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования  
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального  
образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Парусов Андрей Игоревич

**СИНДРОМ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ  
ПЕЧЕНИ: ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПРИМЕНЕНИЮ  
β-АНДРЕНОБЛОКАТОРОВ**

3.1.18. – Внутренние болезни

3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Научный руководитель: д.м.н., профессор Лоранская И.Д.  
Научный руководитель: член-корр. РАН, д.м.н., профессор Сычев Д.А.

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	15
1.1 Цирроз печени – современное представление о проблеме .....	15
1.2 Классификация цирроза печени.....	16
1.3 Портальная гипертензия .....	18
1.3.1 Асцит.....	22
1.3.2 Спонтанный бактериальный перитонит .....	29
1.3.3 Печеночная энцефалопатия.....	32
1.3.4 Гепаторенальный синдром .....	35
1.3.5 Варикозное расширение вен пищевода и желудка .....	36
1.4 Хирургические методы лечения портальной гипертензии .....	38
1.5 Тактика фармакотерапии портальной гипертензии.....	41
1.6 Роль цитохрома CYP2D6 в метаболизме $\beta$ -адреноблокаторов .....	44
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	53
2.1 Методы исследования.....	53
2.2 Дизайн исследования.....	56
2.3 Методы статистического анализа полученных данных.....	58
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	59
3.1. Ретроспективная часть исследования .....	59
3.2. Проспективная часть исследования.....	64
3.2.1. Клинико-лабораторная характеристика синдрома портальной гипертензии у больных циррозом печени .....	65
3.2.2. Оценка гемодинамического эффекта пропранолола у больных циррозом печени. ....	69
3.3. Фармакогенетическое исследование полиморфизма гена CYP2D6 у больных циррозом печени.....	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	86
ВЫВОДЫ.....	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- БТ – бактериальная транслокация
- ВРВ – варикозное расширение вен
- ВРВП – варикозно-расширенные вены пищевода
- ГПВД – градиент печеночного венозного давления
- ГРС – гепаторенальный синдром
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- МНО – международное нормализованное отношение
- НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
- НПВ – нижняя полая вена
- ПГ – портальная гипертензия
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ТИПС / TIPS – трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование
- САД – диастолическое артериальное давление
- СЛСКВ – средняя линейная скорость кровотока воротной вены
- СБП – спонтанный бактериальный перитонит
- ПЭ – печеночная энцефалопатия
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЦП – цирроз печени
- ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭЛ – эндоскопическое лигирование

ЭС – эндоскопическое склерозирование

ЭТ 1 – эндотелин 1

$\beta$ -АБ –  $\beta$ -адреноблокаторы

CYP2D6\*4 – 4 аллельный вариант генотипа цитохрома 2D6

GOV – гастроэзофагеальный желудочный варикоз

HBV – вирус гепатита В

HCV – вирус гепатита С

HDV – вирус гепатита D

HVPG – портальный градиент давления

IGV – изолированный желудочный варикоз

Real-time PCR – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы диссертационного исследования

Цирроз печени, как патогенетический фактор развития синдрома портальной гипертензии с последующим развитием кровотечения из варикозно-расширенных вен, с каждым годом все чаще становится причиной смертности. Соответственно, в клинической практике встает вопрос о поиске методов профилактики развития кровотечения такого генеза. Многие годы неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы входили в список рекомендуемых препаратов, назначаемых пациентам с циррозом печени в стадии декомпенсации с целью лечения портальной гипертензии и предотвращения развития кровотечения из варикозно-расширенных вен. Пропранолол является широко используемым неселективным  $\beta$ -адреноблокатором. Он обладает антигипертензивным, антиангинальным и антиаритмическим эффектом. Кроме того, способен снижать давление в системе воротной вены, что и обуславливает его назначение с целью превенции развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) [41]. Ряд многоцентровых плацебо-контролируемых исследований доказал, что неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы эффективны в отношении профилактики желудочно-кишечных кровотечений практически в 35% случаев [22].

Однако, в ряде случаев  $\beta$ -адреноблокаторы не оказывают никакого клинического эффекта. Подобные ситуации в клинической практике возникают у больных с нарушением печеночной функции или, в анамнезе которых были диагностированы кровотечения из ВРВ пищевода. Снижение эффективности пропранолола у таких пациентов наблюдается в 65%. Кроме того, как и у большинства лекарственных средств,  $\beta$ -АБ обладают нежелательными побочными реакциями, к самым грозным из которых относятся остановка сердечной деятельности и бронхоспазм [55].

В связи с этим возникает необходимость определения предикторов положительного гемодинамического ответа на действие неселективных

$\beta$ -адреноблокаторов с целью прогнозирования эффективности лечения. Определено несколько факторов, влияющих на гемодинамический ответ к действию пропранолола: функция печени, доза введенного лекарственного средства и полиморфизм гена, ответственного за метаболизм пропранолола [73]. Цитохром 2D6 (CYP2D6) играет важную роль в метаболизме пропранолола, в большей степени за счет реакции 4-гидроксилирования (50 – 95%) [108].

Главная особенность большинства цитохромов семейства P450 в целом и CYP2D6 в частности это значительная вариабельность его активности в популяции. Основопологающим фактором, приводящим к такой вариабельности, является генетический полиморфизм – возникновение различных аллелей гена CYP2D6 ввиду мутаций. Активность большинства таких аллелей снижена или отсутствует вовсе. Подбор дозы лекарственных препаратов для этих пациентов требует персонализированного подхода. Комбинация с препаратами, способными ингибировать CYP2D6 влечет за собой повышение концентрации лекарства в крови и их длительной циркуляции, что приводит к пролонгированию фармакологического действия и развитию нежелательных побочных реакций. У «медленных» метаболизаторов концентрация пропранолола в крови выше, чем у «экстенсивных», что может быть связано с носительством аллельного варианта CYP2D6\*4. Следовательно, изучение влияния полиморфизма гена CYP2D6 на гемодинамический ответ при применении пропранолола может быть основой для прогнозирования эффективности данного препарата и персонализации применения  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с портальной гипертензией.

## Степень разработанности темы диссертационного исследования

В настоящее время отсутствует четкая схема лечения неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами больных циррозом печени. Рекомендовано назначать пропранолол в такой дозе, которая снижает частоту пульса на 25% в покое или до 55 ударов в минуту при исходной брадикардии. Доза может варьировать от 30 до 320 мг/сут [31]. В таком случае подход к терапии является единым для всех пациентов с портальной гипертензией, однако, выбор индивидуальной дозы остается не определенным.

Отсутствие клинического эффекта, а также возникновение нежелательных лекарственных реакций на фоне приема пропранолола у ряда пациентов объясняется различным профилем фермента CYP2D6 и полиморфизмом генов, кодирующих эти ферменты. Для исследования полиморфизма гена CYP2D6 используется метод генотипирования – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (real-time PCR). Помимо генотипирования в основе оценки активности изоферментов цитохрома P450, для последующего определения индивидуального клинического ответа на прием лекарственного средства, лежат методы фенотипирования. Современные методы фенотипирования предполагают использование эндогенных «маркеров» таких, как пинолин, который подвергается O-деметилованию только под действием CYP2D6 с образованием метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро- $\beta$ -карболина [71]. Разработана чувствительная методика количественного определения пинолина и его метаболита с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с трехквადрупольным масс-спектральным детектированием. Данный метод был валидизирован по показателям линейности, селективности, прецизионности и пределу количественного определения [2].

В ранее проведенных исследованиях выявлены связи между фармакокинетическими параметрами, эффективностью пропранолола и

полиморфизмом генов CYP2D6 [117]. Однако противоречивость выводов, малочисленность научных работ по изучению влияния полиморфизма генов CYP2D6 на гемодинамический эффект пропранолола при синдроме портальной гипертензии у больных циррозом печени, отсутствие подобных исследований с участием пациентов российской популяции подчеркивает важность данного исследования, что в свою очередь может стать предпосылкой к разработке персонализированного подхода к назначению пропранолола при синдроме портальной гипертензии у больных циррозом печени, что скажется на эффективности и безопасности его назначения.

### **Цель исследования**

Оптимизировать эффективность фармакотерапии  $\beta$ -адреноблокаторами синдрома портальной гипертензии у больных циррозом печени с использованием фармакогенетических технологий.

### **Задачи исследования**

1. Оценить корректность назначения неселективных  $\beta$  адреноблокаторов при синдроме портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени.
2. Сопоставить степень тяжести клинических проявлений цирроза печени с активностью фермента метаболизма пропранолола CYP2D6.
3. Определить зависимость положительного гемодинамического эффекта пропранолола от эндоскопической картины вен пищевода.
4. Сравнить динамику выраженности портальной гипертензии на фоне терапии пропранололом у носителей различных генотипов по CYP2D6.
5. Разработать алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами с применением генотипирования по CYP2D6.

## **Научная новизна**

Полученные в нашей работе новые данные сопоставимы с ранее опубликованными (Zhang F., Власкина М.В.). При этом абсолютной новизной является то, что в рамках диссертационной работы впервые определена степень эффективности пропранолола у пациентов с циррозом печени в зависимости от полиморфизма гена *CYP2D6* в российской популяции. Разработан алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами с использованием методов генотипирования по *CYP2D6*.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты проведенного диссертационного исследования расширяют уже имеющиеся знания о фармакогенетике, что позволит разработать и модернизировать теоретический подход к персонализированной терапии. Предложенный в ходе исследования алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами является актуальным для профилактики развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, как одного из наиболее грозных осложнений портальной гипертензии. Фармакогенетический метод исследования полиморфизма гена *CYP2D6* – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени – позволяет быстро и достоверно определить генотип по полиморфному маркеру *CYP2D6\*4*, что способствует индивидуальному подбору дозы пропранолола с учетом определения динамики средней линейной скорости кровотока воротной вены, что необходимо для практической деятельности. Использование результатов диссертационного исследования позволит повысить точность диагностики, оптимизировать эффективность фармакотерапии  $\beta$ -адреноблокаторами синдрома портальной гипертензии у больных циррозом печени с использованием фармакогенетических технологий, тем самым уменьшить частоту

возникновения осложнений данного заболевания, сократить сроки госпитализации в стационаре и улучшить качество жизни пациентов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Установлено, что наиболее достоверным показателем положительного гемодинамического ответа на терапию пропранололом у больных циррозом печени является увеличение средней линейной скорости кровотока воротной вены на  $\geq 20\%$  от исходного через 14 дней от начала лечения. Положительный гемодинамический эффект пропранолола ассоциирован со степенью варикозного расширения вен пищевода у больных циррозом печени. У пациентов с 3 степенью варикозного расширения вен пищевода наблюдается лучший ответ на лечение – в 87,5% случаев.

2. Доказано, что терапевтическая доза пропранолола сопряжена с полиморфизмом гена *CYP2D6* (*1846G>A*). Для достижения положительного гемодинамического эффекта пациентам с гомозиготным генотипом *G/G1846* следует начинать терапию пропранололом в дозе 10 мг 3 раза в день. Носителям гетерозиготного генотипа *G/A1846* назначать дозу выше 30 мг в сутки.

### **Внедрение результатов диссертации в практику и учебный процесс**

Результаты исследования включены в учебный процесс кафедры гастроэнтерологии на циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей по направлению «Гастроэнтерология» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, в процесс обучения ординаторов, а также практическую и диагностическую работу терапевтических отделений ГБУЗ «ГКБ им. братьев Бахрушиных Департамента здравоохранения города Москвы» и подтверждены актами внедрения.

## **Методология и методы исследования**

**Предмет исследования** – проблема эффективности применения неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с циррозом печени различной этиологии с целью уменьшения проявлений портальной гипертензии.

**Объект исследования** – пациенты с циррозом печени различной этиологии с развившимся синдромом портальной гипертензии.

**Критерии включения** – пациенты с подтвержденным диагнозом цирроза печени различной этиологии, класс А, В и С по Чайлд-Пью возрастом не более 75 лет.

**Критерии исключения** – наличие у больного противопоказаний к применению пропранолола, одновременный прием препаратов ингибиторов изофермента CYP2D6, а также лекарственных средств, метаболизм которых осуществляется за счет системы CYP2D6, пациенты, перенесшие кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода во время настоящей госпитализации и/или имеющие сопутствующее онкологическое заболевание.

**Методы исследования** – использован комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, для определения активности CYP2D6 выбран метод определения отношения концентрации пинолина и его метаболита в утренней моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, а также метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для детекции полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* с последующим статистическим анализом полученных результатов.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа на тему «Синдром портальной гипертензии у больных циррозом печени: фармакогенетический подход к применению  $\beta$ -адреноблокаторов» соответствует паспорту специальности 3.1.18. – Внутренние болезни, п.1. «Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний, патологии

респираторного, желудочно-кишечного тракта, болезни почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний», а также паспорту специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология и областям исследований: п.№ 4 «Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция фармакологических параметров с биологических моделей на человека»; п.№ 16 «Изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний путем проведения ретроспективных и проспективных фармакоэпидемиологических исследований»; п.№ 18 «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности). Область - "Медицинские науки».

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность полученных в ходе диссертационного исследования результатов обусловлена объемом выборки, использованием новейших методов оценки активности изоферментов, применением рекомендованных методов генотипирования, а также выбором и использованием адекватных методов медико-биологической статистики.

Диссертационное исследование одобрено на заседании Комитета по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 10 от 19.09.2017 года.

Тема диссертационного исследования утверждена на Совете терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 7 от 09.11.2017 года.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на расширенном заседании кафедры гастроэнтерологии и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 11 от 22.11.2021 г.

По данным проведенной научно-исследовательской работы опубликовано 8 печатных работ, из них 3 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, в т.ч. 1 в перечне российских изданий, индексируемых в международных базах данных и системах цитирования Scopus.

Результаты диссертационной работы доложены на 44-ой сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Персонализированная медицина в эпоху стандартов» (Москва, 2018) в форме устного выступления, IV Междисциплинарной гастроэндоскопической конференции (Москва, 2018), IX Конференции молодых ученых с международным участием РМАНПО «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2018), второй Российской зимней школе молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии (Москва, 2019), 14-ом конгрессе Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (Стокгольм, 2019) в форме стендового доклада, II Междисциплинарной научной конференции московского региона «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации» (Москва, 2019), VI ежегодном московском конгрессе, посвященном актуальным вопросам Клинической фармакологии «Вотчаловские чтения» (онлайн, 2020), III междисциплинарной научной конференции «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации» к 90-летию ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (онлайн, 2020), научно-практической школе-семинаре с международным участием «Петербургская весна гепатологии» (онлайн, 2020), VII ежегодном московском конгрессе, посвященном актуальным вопросам

Клинической фармакологии «Вотчаловские чтения» (онлайн, 2021),  
Российском конгрессе по клинической фармакогеномике (онлайн, 2022).

### **Личный вклад соискателя**

Автор диссертационной работы провел анализ отечественной и зарубежной литературы. Диссертант самостоятельно сформулировал цель и задачи исследования, а также разработал дизайн. Автор лично курировал пациентов с циррозом печени во время госпитализации в стационаре, проводил забор биологических материалов, необходимых для проведения научной работы. Соискатель выполнил статистическую обработку данных, дальнейшую интерпретацию и анализ полученных результатов, сформулировал основные положения, выводы и практические рекомендации диссертации. Активно принимал участие в конференциях и подготовил публикации по теме диссертации.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных материалам и методам научной работы, результатам собственного научного исследования, двух клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 5 рисунков и 16 таблиц. Список литературы включает 117 источников, из которых 38 отечественных и 79 иностранных авторов.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Цирроз печени – современное представление о проблеме

Цирроз печени (ЦП) – терминальная стадия хронического заболевания печени вирусной, алкогольной этиологии, а также развивающаяся в исходе неалкогольной жировой болезни печени и ряда других причин, которая сопровождается тяжелым воспалением, некрозом гепатоцитов и фиброзом. Процесс необратимо прогрессирует к стадии декомпенсации, характеризующейся нарастанием отечно-асцитического синдрома, печеночной энцефалопатией и возможным развитием кровотечения из варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка [39]. Несмотря на то, что современные диагностические и терапевтические подходы борьбы с заболеваниями печени с каждым годом совершенствуются и дополняются новыми знаниями проблема лечения ЦП по-прежнему является актуальной. В США цирроз печени алкогольной этиологии занимает 8 место в рейтинге причин летального исхода, а по данным ВОЗ – второе место среди наиболее распространенных болезней органов пищеварения [26]. В 2010 году цирроз печени занимал восьмое место среди основных причин смерти в Соединенных Штатах и вследствие развития его осложнений приводил к порядку 49500 летальных исходов [82]. Согласно мировой статистике, заболевание занимает второе место по смертности среди всех заболеваний органов пищеварения [26]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации отмечается неуклонный рост числа больных циррозом печени: в 2011 году этот показатель составлял 14006 человек (9,8 на 100 тыс. населения), а к 2019 году – вырос до 19289 человек (13,1 на 100 тыс. населения) [3].

Ежегодный риск декомпенсации ЦП (кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, асцит, печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия) и развития гепатоцеллюлярной карциномы составляет около 3–6% [98, 104]. Смертность у таких пациентов достигает 60% в течение 5 лет [80]. Среди вирусных гепатитов гораздо чаще и в наиболее

ранние сроки трансформация в цирроз происходит у пациентов с вирусным гепатитом D. Первым проявлением портальной гипертензии у таких больных является отечно-асцитический синдром. Далее присоединяются спленомегалия и варикозное расширение вен пищевода с развитием кровотечения [1, 90].

## 1.2 Классификация цирроза печени

С целью оценки степени декомпенсации цирроза печени и определения тяжести печеночной недостаточности используют классификацию по Чайлд-Пью (табл. 1), согласно которой устанавливается прогноз вероятности летального исхода. Класс В – средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, Класс С – 2 месяца [16].

Таблица 1

### Классификация степени тяжести цирроза печени по Чайлд-Пью

Оцениваемые параметры	Число баллов, в зависимости от значения параметра		
	1 балл	2 балла	3 балла
асцит	отсутствует	мягкий, легко поддается лечению	напряженный, плохо контролируемый
общий билирубин плазмы крови, мкмоль/л	< 34	34 – 50	> 50
альбумин плазмы крови, г/л	> 35	28 – 35	< 28
печеночная энцефалопатия	отсутствует	степень I – II	степень III – IV
МНО	< 1,7	1,7 – 2,2	> 2,2
Класс по Child-Pugh		Баллы	
А		5 – 6	
В		7 – 9	
С		10 – 15	

С 2002 года согласно международным рекомендациям с целью ранжирования очередности пациентов в листе трансплантации печени в клиническую практику внедрена шкала MELD (Model for End-stage Liver Disease). Индекс MELD определяется по формуле:  $10 \times (9,57 \text{ мг/дл (креатинин сыворотки)} + 0,378 \text{ мг/дл (общий билирубин крови)} + 1,12 \text{ (МНО)}) + 6,43$ . Позднее шкала была модифицирована (MELD Na) добавлением к расчету уровня сывороточного натрия. Такая шкала позволяет определить наиболее достоверный прогноз пациента с циррозом печени и установить риск летальности на ближайшие 3 месяца. Благоприятный прогноз устанавливается у пациентов, имеющих менее 8 баллов, от 20 до 34 баллов риск летальности увеличивается до 60 процентов. При достижении значения шкалы MELD более 35 баллов вероятность летального исхода возрастает до 80 процентов.

По этиологическому фактору ЦП классифицируется на вирусный (чаще в исходе вирусных гепатитов В, С, D и др.), алкогольный, лекарственный, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), метаболический (болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз и недостаточность альфа-1-антитрипсина), аутоиммунный (первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит, первичный и вторичный билиарный цирроз), ввиду нарушения печеночного венозного оттока (синдром Бадда-Киари, венооклюзионная болезнь), кардиогенный (в связи с длительно декомпенсированной правожелудочковой недостаточностью). В зависимости от выраженности биохимического синдрома цитолиза определяется степень активности цирроза. Повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови до 3 норм свидетельствует о минимальной, от 3 до 10 – умеренной. Возрастание АЛТ более 10 норм диагностируется как высокая степень активности. По морфологической картине ЦП подразделяется на макро-, микронодулярный и смешанный [16].

### 1.3 Портальная гипертензия

Одним из основных проявлений цирроза печени является синдром портальной гипертензии (ПГ) – симптомокомплекс, который развивается ввиду повышения портального градиента давления, приводящего к образованию портосистемных коллатералей, через которые кровь поступает из воротной вены, минуя печень [51].

Ключевым звеном патогенеза портальной гипертензии является возрастание печеночного сосудистого сопротивления портальному кровотоку. Установлено, что, это происходит в результате ряда факторов. Диффузный фиброз печени, образование узлов гиперрегенерации, ремоделирование печеночных синусоидов обеспечивают грубую структурную перестройку гепатоцитов, вследствие чего между поврежденными гепатоцитами, клетками Купфера, активированными звездчатыми клетками и синусоидальными эндотелиальными клетками печени наступает нарушение паракринного взаимодействия и эндотелиальная дисфункция [9].

Механизм развития портальной гипертензии заключается в частичном блокировании и замедлении кровотока в воротной вене на уровне печени по ряду различных причин, что приводит к возрастанию объема крови в этой вене. Выделяют две группы причин внутрипеченочного блока крови: механические (фиброз и нарушение внутрипеченочной архитектоники) и динамические (сокращение перисинусоидальных клеток миофибробластов и гладкомышечной структуры портальных коллатералей, которые носят обратимый характер). Параллельно цирроз печени является причиной спланхической вазодилатации, что приводит к развитию гиперкинетического типа кровообращения, усугубляющего возрастание объема крови в портальной вене. Увеличение портального градиента давления больше 12 мм рт.ст. происходит расширение системы вен, впадающих в воротную, первой из которых дилатируются вены пищевода и желудка [31].

Согласно нормальной анатомии и физиологии воротная вена имеет следующие референтные параметры: протяженность  $7\pm 2$  см, диаметр  $9\pm 4$  мм, кровяное давление в ней составляет от 3 до 7 мм рт. ст.

При увеличении давления в вене выше указанных значений ведет к ее постепенному расширению. Значимой портальная гипертензия становится после превышения этого параметра свыше 12 мм рт.ст., приводя к развитию внутрисосудистому увеличению портального градиента давления в венах, впадающих в систему вены порта. Такие гемодинамические перестройки возникают благодаря цепи реакций, ведущих к нарушению функции эндотелиальной структуры синусоидов.

Механизм дисфункции эндотелия синусоидов влечет за собой дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами. Наиболее активными из них являются монооксид азота (NO) и эндотелин-1 (ЭТ-1). Параллельно при циррозе печени происходит синтез компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к значительной перестройке структурной архитектоники самой печени. Сопровождающая этот процесс гипоксемия стимулирует развитие патологического ангиогенеза [50]. Усугубление гипердинамического циркуляторного статуса способствует прогрессированию портальной гипертензии, несмотря на наличие портосистемных коллатералей. К такому стойкому расстройству кровообращения приводят два параллельно идущих звена патогенеза: ремоделирование сосудов и ангиогенез, а также эндотелиальная дисфункция [68]. В клетках сосудистого эндотелия под воздействием изменения внутрисосудистого давления, тока крови и различных гуморальных факторов протекают меж- и внутриклеточные биохимические реакции. В результате каскада этих реакций синтезируются такие биологически активные вещества, как внеклеточного матрикса, пролиферации, миграции и организации эндотелиальных, гладкомышечных клеток и их чувствительности к факторам роста. Процесс получил название механотрансдукция. Наиболее активными из вновь образованных БАВ

являются оксид азота, эндотелин-1 и простаглицлин PGI-2 [84]. Каждый из них ответственен за определенное звено патогенеза сосудистого ремоделирования, которое, в конечном итоге, приводит к сокращению площади поперечного сечения сосуда, расширению его просвета и утолщению сосудистой интимы меди. Таким образом, сосуды внутренних органов дилатируются и теряют свою эластичность [81]. Помимо того, что аналогичные процессы происходят в воротной вене, спланхническое полнокровие дополнительно ведет к притоку дополнительного объема крови в портальную систему, усугубляя вышеописанные биохимические и гемодинамические патологические процессы [66].

Прогрессирующее усугубление спланхнического полнокровия, увеличение количества естественных портосистемных коллатералей и стойкий гипердинамический циркуляторный статус как проявление, описанных выше, сложных процессов сосудистого ремоделирования, ангиогенеза и нарушения эндотелиальной функции приводят к развитию портальной гипертензии с возникновением закономерных для нее осложнений таких, как спленомегалия с синдромом гиперспленизма, портальная гастропатия, а так же варикозное расширение вен пищевода и желудка с последующим кровотечением из них [11].

Спектр заболеваний, приводящих к ПГ, весьма широк и затрагивает не только поражение печени, что в клинической практике встречается чаще, но и такие внутрисосудистые нарушения, которые кардинально меняют гемодинамику системы воротной вены.

В таблице 2 представлена классификация портальной гипертензии по локализации возникновения патологического процесса.

## Классификация портальной гипертензии по локализации

Локализация ПГ		Патологический процесс
Надпеченочная		тромбоз печеночных вен (синдром Бадда-Киари, инвазия опухолью), обструкция нижней полой вены (мембрана в просвете нижней полой вены (НПВ), заболевания сердечно-сосудистой системы: констриктивный перикардит, выраженная трикуспидальная регургитация
Печеночная	Пре- синусоидальная	хронический вирусный гепатит, первичный билиарный цирроз, миелопролиферативные заболевания, болезнь Вильсона-Коновалова и Рандю–Ослера, врожденный фиброз печени, тромбоз ветвей портальной вены (вследствие тяжелого бактериального холангита или онкологического процесса), первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, гранулематозы (шистосомоз, саркоидоз, туберкулез), нодулярная регенераторная гиперплазия, идиопатическая (нецирротическая) портальная гипертензия, гемохроматоз, поликистоз, амилоидоз, воздействие токсичных веществ: медь, мышьяк, б-меркаптопурин
	Синусоидальная	острый алкогольный гепатит, тяжелый вирусный гепатит, цирроз печени, гипervитаминоз А, системный мастоцитоз, печеночная пурпура, прием цитотоксичных лекарственных средств
	Пост- синусоидальная	алкогольный центрлобулярный гиалиновый склероз и веноокклюзионная болезнь
Подпеченочная		тромбоз воротной и/или селезеночной вен, кавернозная трансформация воротной вены, идиопатическая тропическая спленомегалия, висцеральная артериовенозная фистула

Клиническая картина портальной гипертензии весьма разнообразна и реализована особенностями патогенеза. При физикальном обследовании больного визуализируются такие симптомы, как расширение вен на передней брюшной стенке, именуемое в литературе "головой медузы", локальное расширение подкожных вен - телеангиоэктазии, гиперемия кожи ладонной поверхности кистей (пальмарная эритема), расширение сети аноректальных вен (геморроидальные варикозы). При значительной дилатации околопупочной вены, в области пупка аускультативно возможно услышать венозный шум. Печень в случае цирроза пальпируется плотной, мягкая ее консистенция говорит скорее о внепеченочном портальном блоке. При длительном прогрессировании портальной гипертензии у больного отмечается увеличение размеров селезенки (спленомегалия), а также появление и нарастание свободной жидкости в брюшной полости (асцит), что является проявлением печеночно-клеточной недостаточности. В последствие вышеуказанных процессов присоединяется отечный синдром вплоть до анасарки, асцит может осложниться присоединением инфекционного процесса, именуемым спонтанным бактериальным перитонитом. В условиях отсутствия борьбы с портальной гипертензией и асцитом у больного может наступить олиго- или анурии в рамках гепаторенального синдрома. Одним из самых частых осложнений портальной гипертензии по причине стойкого повышения давления в портальных коллатералях является кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и/или желудка [16].

### **1.3.1 Асцит**

Асцит – одной из проявлений цирроза печени и портальной гипертензии, характеризующееся патологическим скоплением свободной жидкости в брюшной полости [91]. Установлено, что появление асцита значительно ухудшает прогноз течения цирроза печени, приводя к летальному исходу в 40 процентах случаев в течение первого года с момента его возникновения и в

50% в пределах двух лет. Вероятность летальности возрастает при установлении рефрактерного асцита - выживаемость не превышает 6 месяцев. Кроме того, к факторам, усугубляющим течение цирроза печени с асцитом, относят артериальную гипотензию, электролитные нарушения (в первую очередь гипонатриемию), снижение концентрации натрия в моче, обнаружение эритроцитов в асцитической жидкости в большом (более 10 тыс./мм<sup>3</sup>) количестве и гепаторенальный синдром. [110].

В патогенезе развития асцита выделяют два основных компонента: гемодинамические и электролитные нарушения. Портальная гипертензия, как ключевой фактор цирроза печени, приводит к системной и спланхической вазодилатации, которые в свою очередь вызывают ренальную дисфункцию. Почечная недостаточность проявляется задержкой натрия и воды в организме, которая на фоне гипоальбуминемии в рамках печеночной недостаточности начинает накапливаться в тканях и свободных полостях, в первую очередь в брюшной [89]. По типу патологической обратной связи нарастание асцитической жидкости усугубляет нарушение центральной гемодинамики, стимулирует выведение натрия из сосудистого русла вместе с жидкостью в свободную брюшную полость, а также, вызывая ишемию почек, осложняет течение ЦП гепаторенальным синдромом. Комбинация вышеуказанных патогенетических изменений усугубляет асцит [45].

В таблице 3 представлена классификация асцита, основанная на количестве свободной жидкости в брюшной полости и возможности его консервативного разрешения. Данная классификация разработана международным клубом по изучению асцита.

В том случае, если с асцит не поддается консервативной терапии или нарастает вновь после проведения лечебно-диагностического лапароцентеза, его называют резистентным. Его подразделяют на два типа: диуретикорезистентный и не поддающийся воздействию мочегонных препаратов. В первом варианте асцит не купируется даже на фоне

оптимальных и/или максимально возможных доз диуретиков, во втором - эффективность лечения не достигается ввиду невозможности увеличения дозы мочегонных лекарственных средств ввиду высокого риска развития осложнений, например, нарушения центральной гемодинамики [10].

Таблица 3

### Классификация асцита

Степень	Критерии	Способ лечения
Первая	Визуализируется только посредством инструментальных методов обследования (УЗИ, КТ, МРТ)	Диуретическая терапия
Вторая	Увеличение объема живота при физикальном обследовании, проявляющееся симметричным растяжением стенки живота (живот при пальпации мягкий)	Диуретическая терапия с инфузией альбумина при гипоальбуминемии
Третья	Напряженный асцит	Лечебно-диагностический лапароцентез с обязательной инфузией альбумина

С целью прогноза риска летальности больных циррозом печени используют классификацию по шкале Чайлда-Тюркотта-Пью (Чайлд-Пью), для расчета которой учитываются три количественных показателя: сывороточный уровень альбумина, общего билирубина и протромбиновое время/МНО; и два качественных: выраженность печеночной энцефалопатии и асцита по степеням (асцит первой степени – 1 балл, второй степени – 2 балла, третьей степени – 3 балла) [12].

Консервативная лечебная тактика по борьбе с асцитом во многом основана на звеньях его патогенеза. Рекомендации одобрены Европейской ассоциацией по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Российским обществом по изучению печени [16].

Одним из таких звеньев является увеличение реабсорбции натрия в дистальных почечных канальцах, механизм которого напрямую вызван гиперальдостеронизмом. Для борьбы с этим компонентом патогенеза асцита рекомендовано назначение антагонистов альдостерона, ярким и хорошо изученным представителем которых является спиронолактон. Препарат тормозит синтез ферментоподобных белков пармеаз в дистальных почечных канальцах и собирательных трубочках, препятствуя тем самым задержке натрия и воды в организме и потере калия с мочой. К другой группе лекарственных средств для лечения больных с асцитом относят петлевые диуретики такие, как фуросемид, который блокирует реабсорбцию натрия на уровне всех отделов восходящего колена петли Генле почек. Однако, назначение фуросемида в качестве монотерапии не показано, так как антагонисты альдостерона обладают большей эффективностью и меньшим риском развития нежелательных побочных реакций [76].

Терапевтические схемы вышеуказанных лекарственных средств предусматривают последовательный или комбинированный варианты. Согласно современным рекомендациям лечению следует начинать с антагониста альдостерона спиронолактона в суточной дозе от 100 до 200 мг с максимально допустимой дозой 400 мг/сут. При неэффективности такой терапии к лечебной схеме спустя 2 недели от ее старта добавляют петлевой диуретик фуросемид, начальная доза которого составляет 40 мг/сут. В ряде случаев необходимо постепенное увеличение дозировки этого препарата вплоть до 160 мг/сут [43].

Ввиду большого риска возникновения нежелательных побочных реакций из-за высоких доз диуретиков, а также контроля эффективности проводимой терапии необходим строгий ежедневный контроль суточного диуреза, измерение объема живота и веса пациента, ежесуточный регресс которого не должен превышать 500 грамм. При наличии у больного отечного синдрома - не более 1000 грамм в сутки [10].

Согласно актуальным рекомендациям по борьбе с асцитом положительной клинической и инструментальной динамики на фоне проведения консервативной терапии удается достичь в 90% случаев. Однако стоит отметить, что такой процент эффективности характерен для пациентов с неосложненным асцитом первой и второй степени тяжести. Лекарственная терапия считается успешной даже при сохранении асцита первого степени при условии купирования отечного синдрома при его исходном наличии. При стойкой положительной динамике дозы назначенных мочегонных препаратов следует постепенно уменьшать до полной отмены с последующим инструментальным контролем асцита [49].

Основным лабораторным показателем, требующим систематического контроля на фоне назначения петлевых диуретиков и антагонистов альдостерона, является сывороточный калий. Критическими уровнями такого электролитного дисбаланса, при котором необходима немедленная отмена вышеуказанных лекарственных средств, являются менее 3 и более 6 ммоль/л. Существует теория о том, что гипонатриемия, развивающаяся на фоне приема диуретиков, приводит и/или усугубляет печеночную энцефалопатию ввиду того, что резкое снижение уровня натрия крови повышает риск нарастания отека клеток головного мозга, медленное снижение – осмотического миелинолиза [107].

В клинической практике для лечения больных с асцитом при циррозе печени нередко назначают тиазидные диуретики. Такой терапевтический подход не только не оправдан, но и опасен развитием гипоосмолярной гиповолемической гипонатриемией, поскольку фармакодинамика данной лекарственной группы основана на блокировании реабсорбции хлора и натрия в дистальных извитых почечных канальцах, а также тормозят биохимический процесс осмотического разведения мочи. Жизнеугрожающим уровнем гипонатриемии считается менее 130 ммоль/л, при отсутствии восполнения которого возможно развитие такого осложнения, как отек головного мозга.

Клинически первые симптомы такого состояния проявляются тошнотой, рвотой, апатией, атимией, нарушением уровня сознания, выраженной общей слабостью. Отек головного мозга в комбинации с печеночной энцефалопатией на фоне цирроза печени чреват развитием печеночной комы и летальным исходом [95].

К переходу асцита в резистентный могут привести несколько факторов и их комбинация. Такая клиническая ситуация характерна в случае отсутствия диетических рекомендаций потребления натрия больным, назначения монотерапии петлевыми диуретиками без антагонистов альдостерона, а также чрезмерно высокой дозой фуросемида и/или спиронолактона со стойким положительным диурезом более 1 литра с сутки и стремительно снижающегося веса пациента, что в конечном итоге приводит к развитию гиповолемии с последующей преренальной азотемией, усугубляющие нарастание свободной жидкости в брюшной полости. Кроме того, резистентности асцита способствуют такие нарушения центральной и спланхической гемодинамики, благодаря которым возникает дисбаланс между внутрисосудистым объемом и сосудистой емкостью. Чаще всего подобные гемодинамические диссоциации характерны после перенесенного желудочно-кишечного кровотечения и при присоединении бактериальной инфекции у больного [97].

Для лечения больных с рефрактерным асцитом применяют комбинированный консервативный и хирургический подходы. На фоне назначения диуретической терапии 1 раз в 2-3 недели (или по показаниям чаще) таким больным показано проведение лечебно-диагностического лапароцентеза с обязательной инфузией раствора альбумина [103].

В случае неэффективности классической диуретической схемы лечения и сокращения временных интервалов между выполнением лапароцентезов рекомендовано добавления к терапии антагониста альфа-2 пресинаптических рецепторов клонидина. Фармакодинамический эффект данного

лекарственного средства основан на снижении концентрации в крови катехоламинов, что в конечном итоге приводит к ускорению клубочковой фильтрации и регрессом реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах. Таким образом, удастся достичь более бы быстрого мочегонного эффекта с минимальным количеством осложнений [116].

Ввиду тяжелого нарушения системной гемодинамики до сих пор остается дискуссионным вопрос возможности терапии неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами при наличии рефрактерного асцита для профилактики развития другого не менее грозного осложнения цирроза печени – кровотечения из ВРВП [8]. Систематический обзор и метаанализ ряда рандомизированных клинических исследований назначения  $\beta$ -АБ таким пациентам не выявил оснований для отказа от их применения [53].

Несмотря на разработанные и хорошо изученные схемы консервативного лечения пациентов с рефрактерным асцитом справиться с этим осложнением ЦП в клинической практике удается далеко не всегда. Одним из хирургических методов купирования такого асцита является трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование. Данный эндоваскулярный метод позволяет добиться редукции портального градиента давления, что способствует улучшению центрального гемодинамического циркуляторного статуса больного и повышению скорости клубочковой фильтрации вплоть до нормализации почечной функции [40].

Однако все пациенты с рефрактерным асцитом должны быть поставлены в лист ожидания трансплантации печени, поскольку такое состояние рано или поздно может привести к жизнеугрожающим нарушениям центральной гемодинамики и развитием гепаторенального синдрома [79].

### 1.3.2 Спонтанный бактериальный перитонит

Диагноз спонтанный бактериальный перитонит (СБП) выставляется при наличии увеличения абсолютного количества полиморфноядерных лейкоцитов  $\geq 250$  клеток/мм<sup>3</sup> в асцитической жидкости, при условии отсутствия в брюшной полости других инфекционно-воспалительных изменений. В стационаре пациентам, у которых были определены вышеуказанные критерии, показано назначение антибактериальной терапии. Ожидание результатов бактериологического исследования может привести к тяжелым последствиям и повысить риск летального исхода [85]. Кроме того, при возникновении клинической картины СБП в ряде случаев имеют место ложноотрицательные результаты исследования. Проспективное исследование, в котором таким пациентам проводилась серия бактериологических проб асцитической жидкости до назначения антибиотиков, показало, что в 34,5% случаев обнаруживался положительный результат посева. Эмпирическая антибактериальная терапия показана и в случае развития симптоматики спонтанного бактериального перитонита (фебрильная гипертермия, абдоминальный болевой синдром и нарастание энцефалопатии) при отсутствии повышения количества полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости более, чем 250 клеток/мм<sup>3</sup> [93].

Приоритет в терапии отдается цефалоспорином третьего поколения, назначение которых показало лучший клинико-лабораторный эффект по сравнению с группой аминогликозида и антибиотиков пенициллинового ряда. Так, например, цефотаксим назначается каждые 12 часов в течение пяти дней внутривенно в минимальной разовой дозе 2 г. Цефтриаксон назначается по 1 г два раза в сутки [6]. Значимого различия эффективности назначения 5- и 10-дневных курсов терапии вышеуказанными антибиотиками в исследованиях не выявлено [94].

При наличии противопоказаний к назначению цефалоспоринов третьего поколения у больных с СБП свою эффективность показал офлоксацин для

перорального приема, не уступая в сравнении с цефотаксимом для парентерального введения [83]. Однако, ввиду большого риска развития антибиотикорезистентности, его применение не рекомендуется пациентам, получавшим препараты группы фторхинолонов в анамнезе с профилактической целью. В одном из научных исследований по лечению СПБ показано, что добавление альбумина к цефотаксиму снизило смертность с 29% до 10% [61].

Рецидив спонтанного бактериального перитонита возникает у больных циррозом печени в 69% случаев в течение одного года. Факторы риска для развития СБП включают в себя возникновение его у пациента в анамнезе, концентрация общего белка в асцитической жидкости менее 1 г/дл или возникновение кровотечения из ВРВ пищевода и/или желудка. С целью профилактики развития спонтанного бактериального перитонита у больных с наличием вышеуказанных факторов целесообразно назначение норфлоксацина [93].

Кроме того, в последние десятилетия в зарубежных и российских плацебо-контролируемых исследованиях у больных циррозом печени активно изучалась эффективность рифаксимины, которая была доказана рядом исследований [100].

Присоединение бактериальной инфекции, в том числе спонтанного бактериального перитонита, у больного циррозом печени значительно ухудшает прогноз и приводит к стремительной декомпенсации заболевания [106]. На все случаи поводов для госпитализации пациентов с ЦП около 25 процентов приходится на инфекционные осложнения (ИО) [64, 106]. В последние годы отмечается неуклонный рост диагностирования бактериальных осложнений у больных циррозом печени в стационаре, на их долю приходится до 38 процентов от всех пациентов с ЦП в отделениях терапевтического профиля и 48% - в условиях реанимации [47, 87, 111]. Десять процентов пациентов в течение стационарного лечения переносят один и

более эпизодов инфекционного осложнения [106]. Не смотря на соблюдение всех профилактических мер, высоко количество внутрибольничных инфекций, что, по всей вероятности, связано с тяжестью общего состояния больного и частоты применения различных инвазивных лечебно-диагностических процедур [61, 87, 96]. Контаминация патогенной флоры затрагивает практически все органы и системы. Спонтанный бактериальный перитонит возникает в 30% случаев, инфекции мочевыводящих путей – около 23%, бронхолегочной системы – 19%, инфекций кожных покровов и мягких тканей – 11% [52, 62]. Реже всего патогенная флора распространяется в плевру и плевральную жидкость [52, 69, 74].

Ранее считалось, что к таким инфекциям вызывают такие грамотрицательные бактерии, как клебсиеллы, эшерихии и энтеробактерии в то время, как грамположительные стафилококки и энтерококки занимали около 20% [67]. В последнее время отмечается увеличение частоты определения грамположительных микроорганизмов в биологических жидкостях больных ЦП [42, 60, 86]. Кроме того, не менее часто такие инфекции вызывают грибы. В современной литературе не редко можно встретить термин "спонтанный фунгальный перитонит" [63].

Наибольшей опасностью ввиду своей полирезистентности обладают метициллин-резистентный золотистый стафилококк, синегнойная палочка и фекальный энтерококк [60, 67, 86]. На долю таких патогенов приходится до 35 процентов у больных с внутрибольничной инфекцией и около 16 процентов на внебольничную флору [60].

Бактериальные инфекции приводят к порядка сорока процентов смертей пациентов с циррозом печени [111]. Летальность пациентов с ЦП, имеющих инфекционные осложнения в период от 1 до 3 месяцев от начала ее развития колеблется от 20 до 30%. Для сравнения – больные без инфекций умирают в 4-8% случаев) [87].

Такая высокая частота развития ИО и летального исхода в результате их прогрессирования объясняется нарушением кишечного барьера, возникновением синдрома избыточного бактериального роста и, соответственно, транслокации кишечной микробиоты по всему организму гематогенным и лимфогенным путями. Усугубляет процесс нарастающий вторичный иммунодефицит пациента с циррозом печени, а также гемодинамические перестройки [46, 65].

Нарушение иммунной системы организма в целом у больных ЦП обусловлена комплексом дисбалансом, именуемым в литературе как «цирроз-ассоциированная иммунная дисфункция» [72, 113]. Такая дисфункция в своем патогенезе имеет несколько звеньев и включает в себя воздействие этиологических факторов цирроза печени (например, вирусы, токсический вещества или алкоголь), уменьшение объема функционально полноценных гепатоцитов, синдром гиперспленизма при непрерывной стимуляции иммунной системы кишечными бактериями и продуктами, активации провоспалительных цитокинов, что приводит к истощению иммунного ответа и, как следствие, развитию бактериальных инфекций [70]. Также к факторам риска развития таких инфекционных процессов относят желудочно-кишечное кровотечение, прежде всего из варикозно-расширенных вен пищевода и/или желудка, небольшой уровень белка асцитической жидкости и эпизод спонтанного бактериального перитонита в анамнезе [106, 114].

### **1.3.3 Печеночная энцефалопатия**

Печеночной энцефалопатией (ПЭ) называют клинический симптомокомплекс потенциально обратимой дестабилизации нервно-психической сферы, возникающей по причине развития печеночно-клеточной недостаточности и/или естественных портосистемных коллатералей. В патогенезе ПЭ выделяют два механизма: прогрессирующее снижение

дезинтоксикационной функции печени и формирование функциональных или органических шунтов между системами портального и общего кровообращения, что в конечном итоге приводит к проникновению токсических продуктов кишечного происхождения в головной мозг [99].

Для постановки диагноза ПЭ основываются на клинической картине и лабораторных признаках печеночной дисфункции. Комплексно оценивают нервно-психическую сферу пациента: уровень сознания, интеллект, наличие или отсутствия эссенциального тремора, изменение почерка, проводят различные психометрические тесты (например, тест связи чисел).

В настоящее время печеночную энцефалопатию классифицируют в зависимости от этиопатогенетического фактора, способствующего ее возникновению. К ним относят острую почечную недостаточность, развитие портосистемных шунтов (коллатерали) при отсутствии цирроза печени и непосредственно ЦП.

Таблица 4

### Степени печеночной энцефалопатии

Степень	Сознание	Когнитивный статус	Неврологический статус
Латентная	Ясное	Не снижен	Изменения при проведении психометрических тестов
Степень 1 (легкая)	Сонливость, нарушение ритмов сна	Снижение внимания, памяти и концентрации	Мелкоамплитудный тремор
Степень 2 (средняя)	Оглушение	Дезориентация, снижение критики к собственному состоянию	Астериксис, атаксия
Степень 3 (тяжелая)	Сопор	Дезориентация, агрессивность, глубокая амнезия	Астериксис, гиперрефлексия, спастичность
Степень 4 (кома)	Отсутствие сознания	Отсутствует	Арефлексия, потеря тонуса

Кроме того, печеночную энцефалопатию подразделяют на 4 степени тяжести в зависимости от снижения уровня сознания, нарушений

неврологического и когнитивного статуса пациента с циррозом печени (табл. 4) [16].

К общим принципам терапии больных с печеночной энцефалопатией относятся:

1. Элиминация этиологического фактора поражения печени (например, прием пациентом алкоголя).
2. Устранение патогенетических проявлений и/или осложнений заболевания печени, усугубляющих энцефалопатию. К наиболее часто возникающим относят инфекции, кровотечение, гиповолемию, электролитные нарушения и дисбаланс кислотно-щелочного состояния крови.
3. Санация кишечника, которая необходима для удаления аммонийных соединений. Для проведения последнего показано применение очистительных клизм с добавлением раствора лактулозы.
4. Диетические рекомендации. Рацион питания больного циррозом печени должен содержать адекватные количества микроэлементов и витаминов. Белковая пища преимущественно должна быть представлена протеинами растительного происхождения ввиду его лучшей усвояемости. Стоит отметить, что при невозможности достаточного потребления белка пероральным путем диспротеинемию необходимо корректировать с подключением парентеральных инфузий. При нарушении всасывания витаминов целесообразно назначение их парентеральных форм [16].
5. В лекарственную схему лечения входят такие медикаментозные препараты, позволяющие снизить аммониемию. К ним относят лактулозу и L-орнитин-L-аспартат. Кроме того, для подавления аммониепродуцирующей флоры применяют кишечные антисептики, ярким представителем которых являются метронидазол и рифаксимин. Уменьшение количества госпитализаций пациентов с циррозом печени на фоне приема рифаксимины было доказано рядом многоцентровых исследований [75, 101]. Назначение L-орнитин-L-

аспартата усиливает метаболизм аммиака, что способствует уменьшению проявлений печеночной энцефалопатии. Эффективность проведенной терапии определяется по улучшению неврологического и когнитивного статуса больного, положительная динамика выполнения вычислительных тестов, а также снижению уровня аммиака крови [71].

#### **1.3.4 Гепаторенальный синдром**

Гепаторенальный синдром (ГРС) – острая почечная недостаточность преренального типа, вызванная выраженной почечной вазоконстрикцией у больных с хроническими заболеваниями печени, тяжелой печеночной недостаточностью и портальной гипертензией. Нарушение функции почек диагностируется как ГРС при соблюдении ряда клинико-лабораторных аспектов: комбинация острого или хронического повреждения почек с синдромом портальной гипертензии, повышение уровня сывороточного креатинина выше 133 мкмоль/л, исключение органических причин развития ренальной дисфункции, а также отсутствие регресса уровня креатинина крови после не менее 2 дней отмены диуретиков и/или увеличение его уровня на фоне терапии альбумином [5].

Гепаторенальный синдром классифицируется на два типа. Тип I протекает более остро, чаще всего развивается вследствие цирроза печени алкогольного генеза и после проведения объемного лапароцентеза без последующей инфузии альбумином и характеризуется увеличением уровня сывороточного креатинина до показателя выше, чем 221 мкмоль/л менее чем за 2 недели. Тип 2 возникает на фоне резистентного асцита и имеет более медленное течение с менее выраженной степенью почечной недостаточности и уровнем сывороточного креатинина в интервале от 133 до 221 мкмоль/л. Частота развития ГРС после манифестации цирроза с асцитом составляет 18% и 39% в течение одного и пяти лет соответственно [109].

Лечебная тактика больных с гепаторенальным синдромом состоит из ряда аспектов. Во-первых, целесообразно ограничить пациента в объеме потребляемой им жидкости и инфузий. Необходим строгий контроль за состоянием водно-электролитного баланса. Во-вторых, таким больным показано назначение лекарственных средств с вазоконстрикторным эффектом. Согласно современным рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) сочетание октреотида и мидодрина наиболее оправдано в данной клинической ситуации [59]. Многоцентровое рандомизированное исследование доказало, что комбинированное лечение альбумином и терлипрессином в значительной мере уменьшает концентрацию креатинина крови, чем монотерапия альбумином. Однако, выживаемость при выборе такой тактики лечения оказалась выше среди пациентов с ГРС лишь I типа [78]. Использование альбумина и норадреналина или вазопрессина возможно для лечения данной группы больных только в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [93].

### **1.3.5 Варикозное расширение вен пищевода и желудка**

Варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) диагностируется примерно в половине случаев у больных циррозом печени. Возникновение ВРВ коррелируется с тяжестью заболевания. Кровотечение из варикозно-расширенных вен по современным представлениям является самой частой причиной летального исхода у пациентов с данной патологией печени. Несмотря на успехи в лечении этого грозного осложнения, смертность в течение 6 недель от начала его возникновения составляет не менее 20%. Определение степени ВРВ является наиболее важным предиктором развития кровотечения, наряду с классом цирроза печени В и С. Кроме того, на степень риска возникновения такого кровотечения влияет уровень портального градиента давления (HVPG). Исследования показали, что разрыв варикозно-расширенных вен встречается редко, когда HVPG <12 мм рт. ст. У больных с

алкогольным циррозом печени ВРВ возникает гораздо чаще, чем у пациентов с вирусным поражением - в 50 и 30 процентах случаев соответственно. Вероятность летального исхода от такого осложнения высока даже после его остановки в течение первых шести недель и составляет около 17 процентов. Повышают данный риск высокое внутрибрюшное давление, например, при асците, тяжелая степень печеночно-клеточной недостаточности ввиду нарастания гипокоагуляции, а также наличие рефлюкс-эзофагита и васкулопатии пищевода. Варикозное расширение вен желудка подразделяется на гастроэзофагеальный (GOV) и изолированный желудочный варикоз (IGV) в соответствии с их локализацией и подразделяется на два типа: GOV1 – ВРВ по малой кривизне желудка, GOV2 – гастроэзофагеальный варикоз с расширением вен дна желудка, IGV1 – изолированный варикоз вен дна желудка, IGV2 – в теле и антральном отделе. Тактика ведения больных с гастроэзофагеальным варикозом 1 типа (GOV1) не отличается от ВРВ пищевода. Наличие 1-го типа изолированных желудочных варикозов (IGV1) требует исключения тромбоза селезеночной вены. Развитию кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка может способствовать присоединение коагулопатии на фоне синдрома гиперспленизма и нарастающей гепатоцеллюлярной недостаточности [24].

Российские рекомендации предлагают несколько классификаций варикозного расширения вен пищевода. Одна из них (по А.Г. Шерцингеру) разделяет ВРВП следующим образом: : I степень – диаметр вен 2–3 мм; II степень – диаметр вен 3–5 мм; III степень – диаметр вен >5 мм. В зависимости от локализации патологического процесса варикоз возникает в пищеводе (ограниченный или тотальный) и желудке. Кроме того, оценке подвергается отсутствие или наличие васкулопатии, представляющую собой комбинацию эндоскопических маркеров слизистой пищевода и/или желудка. Такие изменения не относятся к воспалительным и возникают в результате расширения сосудистой сети слизистой и подслизистой слоев. Их

подразделяют на легкую васкулопатию (небольшие участки розового цвета, окруженные белым контуром), среднюю (плоские красные пятна в центре розовой ареолы) и тяжелую – сочетание вышеуказанных признаков с точечными кровоизлияниями. При проведении эзофагогастродуоденоскопии определяют риск развития кровотечения из визуализируемых ВРВ по степени напряжения такого сосуда. Если при инсуффляции воздухом вена не спадается – внутрисосудистое давление в ней высокое, равно как и вероятность кровотечения. Такие пациенты требуют строгого контроля, назначения профилактической терапии и принятия решения о выполнении хирургического лечения [16].

#### **1.4 Хирургические методы лечения портальной гипертензии**

К наиболее распространенным в клинической практике относят такие виды хирургического лечения, как:

- эндоскопические (склеротерапия, лигирование варикозно-расширенных вен пищевода и желудка),
- эндоваскулярные (трансьюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование и чрезпеченочная чрезкожная облитерация внеорганных вен желудка)
- операции по разобщению портоэзофагеальных сосудистых связей (операции Брэма-Крайля, Пациоры, Сигиура, Таннера, а также степлерная транссекция пищевода) [4, 15].

Наиболее эффективными методами оперативного лечения считают эндоскопические, благодаря своевременному проведению которых удастся достичь стойкого гемостаза. Метод эндоскопического лигирования (ЭЛ) варикозно-расширенных вен впервые был применен в середине 1990ых годов. Основан метод на перевязке вариксов специальными нейлоновыми петлями или латексными кольцами. Согласно результатам проведенных научных работ

применение лигирования продемонстрировало эффективность остановки продолжающегося кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка в 95% и снижением частоты рецидивов кровотечений до 35% [28]. В литературе также есть данные о положительных результатах применения ЭЛ с целью профилактики возникновения рецидивов кровотечений при синдроме портальной гипертензии [57]. Однако метод эндоскопического лигирования имеет свои недостатки. Так, например, после лечения в отдаленном периоде у больных с циррозом печени определяется достаточно высокий риск рецидива развития варикозного расширения вен пищевода различной степени, что повышает риск повторное возникновение кровотечения. После выполнения лигирования вен у пациентов отмечается развитие ВРВП в 55% случаев, а рецидив кровотечения зафиксирован у 30% больных уже в течение первого года [28].

Эндоскопическое склерозирование (ЭС) впервые было предложено хирургами С.Grafoord и Р.Frenckner в 1939 г. В России данный хирургический метод внедрен с середины 70х годов прошлого столетия. На сегодняшний день существует два способа эндоскопической облитерации ВРВП: паравазальный и интравазальный. Паравазальный способ осуществляется введением специального лекарственного препарата склерозанта в подслизистый слой, ввиду чего происходит рубцевание паравазальной клетчатки с последующим сдавлением варикоза рубцовой тканью. При интравазальном способе вводят склерозирующий препарат непосредственно в просвет вены. В таком случае образуется внутрисосудистый тромб в результате локального микровоспаления интимы вены и развития соединительной ткани на месте затромбированного варикса [28]. При несостоятельности гемостаза с помощью склеротерапии или лигирования применяют так называемые клеевые композиции (букрилат или гистоакрил). Основным преимуществом таких композиций является их мгновенная полимеризация, способная облитерировать сосудистый просвет. Такая скорость требует строго

соблюдения временного промежутка для проведения процедуры, ограниченного двадцатью секундами, что резко ограничивает возможности применения данного хирургического метода лечения на практике [4].

Реализовать портальную декомпрессию позволяют рентген-эндоваскулярные методы портосистемного шунтирования. В последние годы в хирургической практике лечения портальной гипертензии первое место занимает рентген-эндоваскулярный метод – трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (ТИПС, или TIPS – transjugular intrahepatic portosystemic shunt), разработанная чешским эндоваскулярным хирургом Джозефом Рошем в 1962 году. Впервые в начале 80х годов 20 века у пациента с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода данный метод был применен с использованием баллонной дилатацией внутрипеченочного канала. G.M. Richter с соавт. в 1982 г. использовал ТИПС комбинированным способом. Металлическими стентами катетеризировали печеночная вене яремным доступом, воротную – чрезпеченочным. Технически метод основан на установления баланса давления крови в синусоидах и печеночных венах. Такая операция приводит к значительной портальной декомпрессии с сохранением эффективнооо гепатопетального кровотока [14]. Бесспорное преимущество данного хирургического метода оправдывается относительно меньшей инвазивностью по сравнению с трансабдоминальными хирургическими вмешательствам, малой травматичностью и отсутствием в необходимости многочасового анестезиологического пособия [32]. Многочисленное количество научных работ по применению ТИПС демонстрирует эффективность гемостаза более чем у 90% пациентов [33, 34, 36, 54, 77, 88].

Кроме того, трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование обеспечивает не только остановку кровотечения из ВРВ пищевода и желудка, но и купирование резистентного асцита, а также уменьшение проявлений гиперспленизма. Достичь успеха данным методом

удаётся в 50-90% случаев. Методика ТИПС является операцией выбора для больных циррозом печени, находящихся в листе ожидания на трансплантацию печени [4].

Как и для любой шунтирующей операции для TIPS характерны следующие недостатки: риск усугубления печеночной энцефалопатии (25% пациентов в течение первого года после выполнения данной операции), тромбоз воротной вены, развитие гепаторенального синдрома, стеноз миграция, окклюзия или тромбоз шунта. Повторное кровотечение возникает у 10-27% больных в течение первого года после проведения ТИПС, однако такой риск непосредственно зависит от исходной тяжести цирроза печени [28].

### **1.5 Тактика фармакотерапии портальной гипертензии**

В клинической практике актуальной является проблема профилактики развития кровотечения из варикозно-расширенных вен у больных циррозом печени. Многие годы неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) входили в список рекомендуемых препаратов, назначаемых пациентам с циррозом печени различной степени тяжести для профилактики развития спектра гемодинамических осложнений, в том числе такого грозного как кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. Впервые  $\beta$ -АБ были применены у больных ЦП в 80х года прошлого столетия, и на сегодняшний день они доказали свою эффективность благодаря комбинированному фармакологическому действию на несколько звеньев патогенеза портальной гипертензии:

1. Блокада  $\beta$ 1-адренорецепторов значительно снижает сердечный выброс, что улучшает гипердинамический циркуляторный статус;
2. Блокирование  $\beta$ 2-адренорецепторов приводит к повышению  $\alpha$ 1-адренергической активности симпатoadреналовой системы на артериолы внутренних органов, стимулируя возникновение

спланхической вазоконстрикции и снижению венозного притока в воротную вену;

3. Неограниченное влияние парасимпатки в комбинации с блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов гладкой мускулатуры тонкой и толстой кишки ускоряют кишечную моторику, элиминируя тем самым патогенную и условно-патогенную аммонийпродуцирующую флору, препятствуя бактериальной транслокации.

Гемодинамический эффект пропранолола распространяется на все отделы системной и портальной гемодинамики. Данное лекарственное средство редуцирует градиент печеночного венозного давления (ГПВД) на 25%. На 35 процентов снижает кровоток в непарной вене. Под действием  $\beta$ -АБ сердечный выбор уменьшается практически на 30%, а приток крови к печени - на 35%. Однако стоит отметить, что так же редуцируется и почечный кровоток, в связи с чем необходим тщательный подбор дозы пропранолола больным с асцитом (в первую очередь резистентным) и гепаторенальным синдромом [105].

Пропранолол является широко используемым неселективным  $\beta$ -адреноблокатором. Он обладает антигипертензивным, антиангинальным и антиаритмическим эффектом. Кроме того, способен снижать давление в системе воротной вены, что и обуславливает его назначение с целью превенции развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода [41]. В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению больных циррозом печени рекомендует назначать пропранолол в такой дозе, которая снижает частоту пульса на 25% в покое или до 55 ударов в минуту при исходной брадикардии. Доза может варьировать от 30 до 320 мг/сут. При достижении целевых дозировок  $\beta$ -блокаторов градиент портального давления снижается ниже 10 мм рт. ст., что уменьшает риск кровотечения [17]. В данном случае подход к терапии является единым для всех пациентов с портальной гипертензией, однако, выбор индивидуальной

дозы остается не определенным. Четких алгоритмов по дозированию пропранолола Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) в своих клинических рекомендациях от 2018 года также не дает. В гайдлайне сказано, что применение неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с циррозом печени должно основываться на оценке критического соотношения риска/пользы для больного и его показателями центральной гемодинамики [58].

Доказано, что при назначении пропранолола в дозе 0,15 мг на 1 кг массы тела больного циррозом печени градиент печеночного венозного давления редуцируется более, чем на 12% от исходного [73]. Тот факт, что снижение ГПВД на 20% существенно снижает риск развития кровотечения и профилактирует его рецидив, подтверждается систематическим метаанализом 12 научных исследований по изучению данной проблемы. Такие данные подчеркивают значимость применений  $\beta$ -АБ в схеме лечения портальной гипертензии у больных циррозом печени [55].

К показаниям для назначения неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов относят даже нетяжелые формы цирроза печени (класс А по Чайлд-Пью), начальные степени варикозного-расширения вен пищевода и портальную гастропатию с целью первичной профилактики развития осложнений ЦП. Данная группа лекарственных средств позволяет снизить риск первого кровотечения с 24 до 15% (при средней продолжительности последующего наблюдения 2 года) и смертность с 27 до 23%. Кроме того, установлено, что назначение  $\beta$ -блокаторов приводит к уменьшению частоты повторного кровотечения с 63% до 42% [23]. Несмотря на относительно низкий риск кровотечения при ВРВП 1 степени, существуют факторы, существенно усугубляющие вероятность такого осложнения. К ним относятся тяжелые степени печеночно-клеточной недостаточности, алкогольная генез заболевания печени и комбинация варикозного расширения вен пищевода с макроскопической картиной рефлюкс-эзофагита. Таким образом, в современные рекомендации по лечению пациентов с циррозом печени

включают назначение терапии неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами с профилактической целью больных с ВРВ пищевода и желудка 1 степени в комбинации с вышеуказанными факторами риска [56]. Таким образом, не вызывает сомнения необходимость назначения пропранолола варикозу вен пищевода более тяжелых степеней. Установлено, что на фоне приема бета-адреноблокаторов у больных со второй и третьей степенью ВРВП значительно реже диагностировались варикозные кровотечения по сравнению с группой плацебо, увеличивая тем самым выживаемость пациентов [11].

Однако, в ряде случаев  $\beta$ -адреноблокаторы не оказывают никакого клинического эффекта. Подобные ситуации в клинической практике возникают у больных с нарушением печеночной функции или, в анамнезе которых были диагностированы кровотечения из ВРВ пищевода. Снижение эффективности пропранолола у таких пациентов наблюдается в 65% [11]. Кроме того, как и у большинства лекарственных средств,  $\beta$ -АБ обладают нежелательными побочными реакциями, к самым грозным из которых относятся остановка сердечной деятельности и бронхоспазм [13].

В связи с этим в клинической практике возникает необходимость определения предикторов положительного гемодинамического ответа на действие неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов с целью прогнозирования эффективности лечения больных циррозом печени.

В настоящее время установлено несколько факторы, влияющих на гемодинамический ответ к действию пропранолола: функция печени, доза введенного лекарственного средства и полиморфизм гена цитохрома 2D6 (CYP2D6), ответственного за метаболизм пропранолола [73].

## **1.6 Роль цитохрома CYP2D6 в метаболизме $\beta$ -адреноблокаторов**

Цитохром 2D6 (CYP2D6) является изоферментом цитохрома P450, который относится к одному из наиболее важных ферментов метаболизма, принимающих непосредственное участие в выведении из организма

фармакологически активных и токсичных веществ, как эндо-, так и экзогенного происхождения [102]. На сегодняшний день достоверно определен тот факт, что субстратами цитохрома семейства P450 являются соединения с такими функциональными группами, метаболизм которых осуществляется за счет реакции окисления.

Семейство цитохрома P450 представляет собой огромный ряд изоферментов. По современным представлениям выявлено и изучено более тысячи видов цитохромов, разделенных в свою очередь на семейства. За метаболизм медикаментозных препаратов преимущественно ответственны ферменты первого, второго и третьего семейства. К наиболее изученным на сегодняшний день изоферментам цитохрома P450, метаболизирующим лекарственные средства относятся: CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4. Так, например, систематический метаанализ показал, что из двухсот наиболее назначаемых медикаментозных препаратов в США метаболизму подвергаются около 73%, а 75% из них метаболизируется вышеуказанными цитохромами. Изоферменты семейства CYP3A метаболизируют 46% ЛС, CYP2C9 – 16%, CYP2C19 и CYP2D6 – 12%, изоферменты семейства CYP1A – 9%, CYP2B6 и CYP2E1 – 2%. Цитохромы CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6 являются самыми изучаемыми изоферментами ввиду того, что спектр ЛС, которые подвергается их метаболизму достигает 80% [112]. Несмотря на то, что все изоферменты цитохрома P450 имеют практически идентичную аминокислотную последовательность, большинство из них обладают различными каталитическими функциями [102].

Оценка активности данных цитохромов играет непосредственную роль в особенности фармакодинамики определенного лекарственного препарата у конкретного пациента, прогнозирует эффективность лечения, предупреждает развитие нежелательных побочных реакций, устанавливает возможность назначения комбинации медикаментов, особенно в условиях полипрагмазии.

Установлено, что CYP2D6 отвечает за метаболизм от 20% до 30% лекарственных препаратов [2, 115]. К этим препаратам относятся трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антагонисты 5HT<sub>3</sub> рецепторов, антипсихотики, опиаты, амфетамины, а также антиаритмические средства и неселективные β-адреноблокаторы, такие, как пропранолол. CYP2D6 играет важную роль в метаболизме пропранолола, в большей степени за счет реакции 4-гидроксилирования (50-95%) [108].

Главная особенность большинства цитохромов семейства P450 в целом и CYP2D6 в частности это значительная вариабельность его активности в популяции. Основопологающим фактором, приводящим к такой вариабельности, является генетический полиморфизм – возникновение различных аллелей гена CYP2D6 ввиду мутаций [20]. Активность большинства таких аллелей снижена или отсутствует вовсе. Как следствие, такие различия в активности CYP2D6 могут привести не только к серьезным нежелательным лекарственным реакциям, но и к полному отсутствию фармакологического эффекта (например, отсутствие снижения пульса при назначении β-блокаторов).

По активности того или иного фермента метаболизма, в том числе CYP2D6, выделяют следующие группы людей:

1. «Экстенсивные» метаболизаторы (extensive metabolisers) – лица с «нормальной» скоростью метаболизма определенных лекарственных средств.
2. «Медленные» метаболизаторы (poor metabolisers) обладают низкой метаболической активностью в отношении определенных лекарств. Мутация гена фермента в таком случае приводит к снижению его активности или полному ее отсутствию. Регресс скорости метаболизма неизбежно влечет за собой накопление медикаментозного препарата в крови человека в избыточных количествах. Такой процесс приводит с одной стороны к быстрому достижению фармакологического эффекта лекарства, с другой – возникновению нежелательных лекарственных реакций. Поэтому таким

лицам необходим тщательный подбор дозы медикамента, которая должна быть значительно ниже, чем у активных метаболизаторов.

3. «Сверхактивные» или «быстрые» метаболизаторы (ultraextensive metabolisers). У таких людей напротив скоростные параметры метаболизма лекарств высоки, что обусловлено синтезом ферментов, позволяющих быстро метаболизировать препарат, которые не успевают накопиться в крови в достаточном количестве. В результате не удается достичь эффекта при назначении средней терапевтической дозы препарата, что требует ее постоянного титрования в сторону повышения [18].

У «медленных» метаболизаторов концентрация пропранолола в крови выше, чем у «экстенсивных», что связано с мутацией C188 (замена цитозина на тимин) и G4268 (замена гуанина на цитозин), однако, доказано, что эти две группы пациентов фенотипически никак не отличаются друг от друга. Следовательно, изучение влияния полиморфизма гена CYP2D6 на гемодинамический ответ к пропранололу является необходимым условием для оценки степени предполагаемой эффективности последнего и подбора индивидуальной дозы препарата.

Результат ряда научных работ по изучению полиморфизма гена цитохрома CYP2D6 показал взаимосвязь активности этого фермента со степенью метаболизма  $\beta$ -адреноблокаторов и антиаритмиков. В одном из таких исследований у "медленных" метаболизаторов на фоне назначения пропafenона отмечался более выраженный пульсурежающий эффект, чем у "активных". Известно, что в организме человека пропafenон переходит в свою активную форму 5-гидроксипропafenон, метаболизм которого осуществляется только за счет цитохрома CYP2D6, ввиду чего концентрация 5-гидроксипропafenона в крови у "медленных" метаболизаторов резко возрастает, что и приводит к быстрому фармакологическому эффекту.

В другом научном исследовании у некоторых пациентов, получавших кардиоселективный  $\beta$ -адреноблокатор метопролол регистрировался такой

побочный эффект, как бронхоспазм. При проведении фармакогенетического исследования этих больных выявлено, что большинство из них являлось носителями "медленного" типа метаболизма по CYP2D6, что и обуславливало развитие данной нежелательной побочной реакции [35].

Распространенность метаболизаторов по отдельным ферментам метаболизма, в частности CYP2D6, в различных популяциях (этнических группах) также различна. Так, например, у представителей африканских этнических групп частота встречаемости «медленного» метаболизатора больше, чем для европейцев (1,6 % против 0,44 %), «быстрого» метаболизатора CYP2D6 – больше среди Ближневосточных и Северных африканских поселений. На территории Российской Федерации проживает множество различных коренных этнических групп, с чем связано большое разнообразие мутантных аллелей CYP2D6 у пациентов российской популяции. Так, например, полиморфизм CYP2D6\*4 у нанайцев встречается достоверно реже, чем у русских – 1,4% vs 17,4%, однако различий фенотипов между нанайцами и русскими не обнаружено; у татар и башкир – 9,5% и 7,1% соответственно [37].

Кроме того, существенное влияние на метаболизм  $\beta$ -адреноблокаторов цитохромом CYP2D6 оказывают такие аспекты фармакокинетики  $\beta$ -АБ как степень их гидро- и липофильности, в результате чего выделяют три большие группы всех  $\beta$ -адреноблокаторов: гидрофильные, липофильные (например, пропранолол), смешанные.

Липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы практически на сто процентов всасываются полностью энтероцитами и быстро преодолевают гематоэнцефалический барьер. Эти лекарственные средства метаболизируются за счет реакции окисления под действием цитохрома CYP2D6. Следует отметить, что ввиду особенностей своей фармакодинамики при длительном применении неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы могут замедлять свой собственный метаболизм даже при адекватной функции

гепатоцитов, редуцируя портальный кровоток. Таким же путем липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы, могут замедлять выведение из крови других лекарственных средств, которые метаболизируются в печени. У отдельных групп пациентов, например у больных циррозом печени, хронической сердечной недостаточностью, происходит замедление процессов метаболизма  $\beta$ -адреноблокаторов в печени (доза назначаемых  $\beta$ -адреноблокаторов таким пациентам должна быть снижена). Липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы интенсивно связываются с белками плазмы крови (пропранолол – на 80-93%), в связи с чем  $\beta$ -АБ имеют большой объем распределения [19].

Дальнейшие исследования показали, что «медленные» метаболизаторы по CYP2D6 являются носителями (как гомозиготы, так и гетерозиготы) функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6. Результатом этих вариантов является: отсутствие синтеза CYP2D6 (аллельный вариант CYP2D6\*5), синтез неактивного белка (аллельные варианты CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*6, CYP2D6\*7, CYP2D6\*8, CYP2D6\*11, CYP2D6\*12, CYP2D6\*14, CYP2D6\*15, CYP2D6\*19, CYP2D6\*20) или синтез дефектного белка со сниженной активностью (варианты CYP2D6\*9, CYP2D6\*10, CYP2D6\*17, CYP2D6\*18, CYP2D6\*36). Saxena R. [92] указывает на то, что 95 % всех «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 являются носителями вариантов CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5, остальные варианты встречаются гораздо реже. Следует отметить, что в настоящее время определение функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 уже используется для выбора доз трициклических антидепрессантов и нейролептиков, что дает возможность внедрения фармакогенетических анализов с целью корректного назначения схем лечения и неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов таких, как пропранолол.

Отдельно стоит отметить, что на активность CYP2D6 влияет не только тип метаболизма пациента, но и полипрагмазия, ввиду широкого спектра медикаментозных веществ, способных ингибировать действие данного

цитохрома. К ним относят пароксетин, дифенгидрамин, гидроксихлорохин, сертралин и другие. Кроме того, по возможности необходимо исключать одновременное назначение лекарственных средств, метаболизм которых осуществляется только за счет CYP2D6.

В работе Застрожина М.С. и соавт. [29] определена зависимость эффективности и безопасности терапии галоперидолом от активности CYP2D6 у больных алкоголизмом. Галоперидол – антипсихотический препарат, метаболизм которого осуществляется за счет цитохрома CYP2D6. Активность CYP2D6 оценивалась по отношению концентрации эндогенного вещества пинолин и его метаболита (6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболин) в моче. Было установлено, что высокая активность CYP2D6 снижает эффективность и повышает безопасность терапии галоперидолом у больных алкоголизмом.

В работе Власкиной М.В. [7] продемонстрировано, что при титровании дозы  $\beta$ -адреноблокатора метопролола целевые значения показателей гемодинамики у носителей генотипа 1846GA гена CYP2D6 достигаются на 8-10 дней раньше, чем у больных с генотипом 1846GG. Для носителей генотипа 1846GA при приеме метопролола в течение 6 месяцев характерно повышение его концентрации в сыворотке крови к исходу второго и шестого месяцев лечения, что сопровождается увеличением частоты развития нежелательных побочных реакций.

В 2015 году Поздняковым Н.О. и соавт. [25] показано, что у носителей «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6\*10, CYP2D6\*4, в отличие от носителей «нормальных» аллелей, при приеме сопоставимых доз метопролола, выявляется большее снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС): в 1,6 раза для CYP2D6\*10 и в 1,7 раза для CYP2D6\*4.

У «медленных» метаболизаторов концентрация пропранолола в крови выше, чем у «экстенсивных», что может быть связано с носительством аллельного варианта CYP2D6\*4. Следовательно, изучение влияния

полиморфизма гена CYP2D6 на гемодинамический ответ при применении пропранолола может быть основой для прогнозирования эффективности данного препарата и персонализации применения  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с циррозом печени.

В ранее проведенном исследовании Zhang F. и соавт. [117] обнаружена взаимосвязь между фармакокинетическими параметрами, эффективностью пропранолола и полиморфизмом гена CYP2D6. В исследовании участвовало тридцать пациентов, которые принимали пропранолол в суточной дозе 120 мг в течение 7 дней. Всем больным производили измерение градиента печеночного венозного давления до и на фоне лечения. Начальный и контрольный показатели градиента печеночного венозного давления в среднем составили  $17.4 \pm 5.8$  мм рт. ст. и  $13.2 \pm 4.8$  мм рт. ст. соответственно ( $t = 5.726$ ,  $P < 0.001$ ). У 20 пациентов наблюдался положительный эффект на действие пропранолола. В среднем показатель градиента печеночного венозного давления снизился на  $6.6 \pm 3.6$  мм рт. ст. (диапазон от 3 до 19). Генотипирование выявило: 20 гомозигот с C/C188 и 10 гетерозигот с C/T188, 8 гомозигот с G/G4268 и 22 гетерозигот с G/C4268. Многомерный анализ логистической регрессии показал, что генотип CYP2D6 (188C > T) является независимым фактором прогнозирования изменения градиента печеночного венозного давления в ответ на действие пропранолола ( $P = 0.033$ ). Исследование продемонстрировало влияние полиморфизма гена цитохрома CYP2D6 на гемодинамический эффект пропранолола у пациентов китайской популяции. Однако, авторы указывают, что реакция градиента печеночного венозного давления не может быть полностью спрогнозирована путем детекции полиморфизма генов цитохрома CYP2D6 [117].

Противоречивость выводов, малочисленность научных работ, посвященных изучению влияния полиморфизма генов CYP2D6 на гемодинамический эффект пропранолола при синдроме портальной гипертензии у больных циррозом печени, отсутствие подобных исследований

с участием пациентов российской популяции подчеркивает актуальность данной проблемы. Это новое направление может стать предпосылкой к разработке персонализированного подхода к назначению пропранолола при синдроме портальной гипертензии у больных циррозом печени, что повысит эффективность и безопасность его назначения.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Диссертационная работа выполнена на клинической базе кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» – 1-го и 2-го терапевтических отделений ГБУЗ «ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗ г. Москвы», и в отделе молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Первый этап работы – ретроспективный. Методом сплошного исследования был проведен статистический анализ данных историй болезни пациентов с диагнозом цирроз печени, находившихся на стационарном лечении в отделениях терапевтического и гастроэнтерологического профиля ГКБ имени братьев Бахрушиных ДЗМ за 2015 – 2017 гг.

На втором этапе работы было проведено проспективное исследование пациентов с диагнозом цирроз печени различной этиологии, госпитализированных в отделение терапевтического профиля, не получавших ранее пропранолол.

Всего для исследования выбрано 90 пациентов с установленным диагнозом цирроз печени, 60 из которых было проведено фармакогенетическое исследование по выявлению полиморфизма гена CYP2D6\*4.

### **2.1 Методы исследования**

1. С целью оценки качества применения неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов при синдроме портальной гипертензии были обработаны архивные истории болезни пациентов с диагнозом цирроз печени, находившихся на стационарном лечении в отделениях терапевтического и гастроэнтерологического профиля (с оценкой критериев эффективности применения неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов: динамика клинических проявлений портальной гипертензии в виде уменьшения отечно-

асцитического синдрома, печеночной энцефалопатии, отсутствие кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода по данным ЭГДС и уменьшение диаметра портальной вены, определяемого ультрасонографически).

2. Для верификации диагноза цирроза печени были использованы клинические (сбор жалоб и анамнеза, общий визуальный осмотр, измерение объема живота, перкуссия и пальпация живота с определением размеров печени и селезенки по Курлову) и лабораторные методы исследования (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня концентрации общего и прямого билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы, общего белка, альбумина, глюкозы, креатинина и мочевины).

3. Для оценки наличия или отсутствия осложнений и определения степени их выраженности были проведены инструментальные методы исследования: ультрасонография органов брюшной полости с использованием доплерографии воротной вены. Проводилось измерение размеров печени и селезенки с изучением их эхо-структуры, диаметра и средней линейной скорости кровотока воротной вены, а также количества асцитической жидкости. За референтное значение средней линейной скорости кровотока воротной вены (СЛСКВ) принималось  $22,9 \pm 4,2$  см/с [21]. Для выявления варикозного-расширения вен пищевода, печеночной гастропатии и признаков кровотечения применялась эзофагогастродуоденоскопия.

4. С целью определения степени тяжести цирроза печени выбрана классификация заболевания по Чайлд-Пью (с учетом измерения уровня билирубина и альбумина крови, МНО или протромбинового индекса, степени выраженности асцита и печеночной энцефалопатии, определенной методом связи чисел), которая позволяет объективно оценить исходное состояние больного и дальнейшую динамику в результате лечения.

5. Для определения динамики синдрома портальной гипертензии на фоне проводимой терапии пропранололом в дозе 10 мг 3 раза в сутки через 14 дней были повторно использованы следующие ультразвукографические параметры: диаметр портальной вены и линейная скорость кровотока в портальной вене (аппарат ультразвуковой диагностики Toshiba Aplio 500). За критерий ответа на терапию пропранололом мы принимали любое увеличение СЛСКВ по сравнению с исходным. С целью оценки влияния полиморфизма гена CYP2D6 (1846G>A) на гемодинамический эффект пропранолола в рамках научного поиска в качестве критерия ответа принималось увеличение СЛСКВ на  $\geq 10\%$  и  $\geq 20\%$  по сравнению с исходным.

6. Для оценки активности CYP2D6 выбран метод определения отношения концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина к концентрации пинолина в утренней моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (хроматограф Agilent 1100 series). Моча у пациентов собиралась в утренние часы, натощак, до приема лекарственных препаратов, в количестве 10 мл. Исследование проводилось на базе ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА России.

7. Для исследования полиморфизма гена CYP2D6 применен метод ПЦР в режиме реального времени (real-timePCR) в связи с наличием ряда преимуществ: практически полное устранение угрозы контаминации исследуемых материалов специфическими продуктами реакции, снижение требований к организации лабораторного процесса, сокращение трудозатрат и времени анализа, проведение ПЦР-анализа в одном помещении (Амплификатор CFX96 Touch Real-Time System с ПО CFX Manager компании BioRad (США), 2014 года выпуска и наборы «SNP- Скрин» ЗАО «Синтол» (Россия)). Определение генетических полиморфизмов с помощью этого метода осуществляется в три этапа:

- Выделение геномной ДНК из лейкоцитов венозной крови пациента (кровь у пациентов собиралась в утренние часы, натощак, до приема лекарственных препаратов, в количестве 5 мл)

- Проведение аллель-специфической ПЦР (одновременная детекция и количественное определение (измерение непосредственно количества копий, либо измерение копий относительно внесённой ДНК или дополнительных калибровочных генов) специфической последовательности ДНК в образце)
- Анализ и интерпретация результатов: результаты анализа по определению однонуклеотидных генетических полиморфизмов позволяют дать три типа заключений: гомозигота с генотипом G/G, гетерозигота с генотипом G/A, мутантная гомозигота с генотипом A/A.

Исследование проведено на базе отдела молекулярной медицины научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

## 2.2 Дизайн исследования

Согласно дизайну (рис. 1) в исследование были включены 60 пациентов с циррозом печени, каждому из которых доплерографически определена средняя линейная скорость кровотока воротной вены. Больным назначен неселективный пропранолол в дозе 10 мг 3 раза в сутки *per os*. Всем 60 пациентам проведено фармакогенетическое исследование (ПЦР в режиме реального времени) с целью детекции полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6*, по результатам которого выявлено 47 носителей гомозиготного генотипа *G/G1846* и 13 гетерозиготного *G/A1846*, в то время как гомозигот *A/A1846* в исследуемой выборке не наблюдалось. Детекция полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* осуществлялась методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Ультрасонографически через 14 суток повторно измерена СЛСКВ на фоне терапии с целью оценки ее эффективности. Далее проводилась сравнительная оценка эффективности пропранолола у пациентов с гомо- и гетерозиготным генотипом для выявления предиктора положительного гемодинамического ответа. Кроме того, определена степень активности *CYP2D6* методом определения отношения

концентрации пинолина и его метаболита в моче пациентов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Далее проводилось определение зависимости активности CYP2D6 от тяжести цирроза печени.

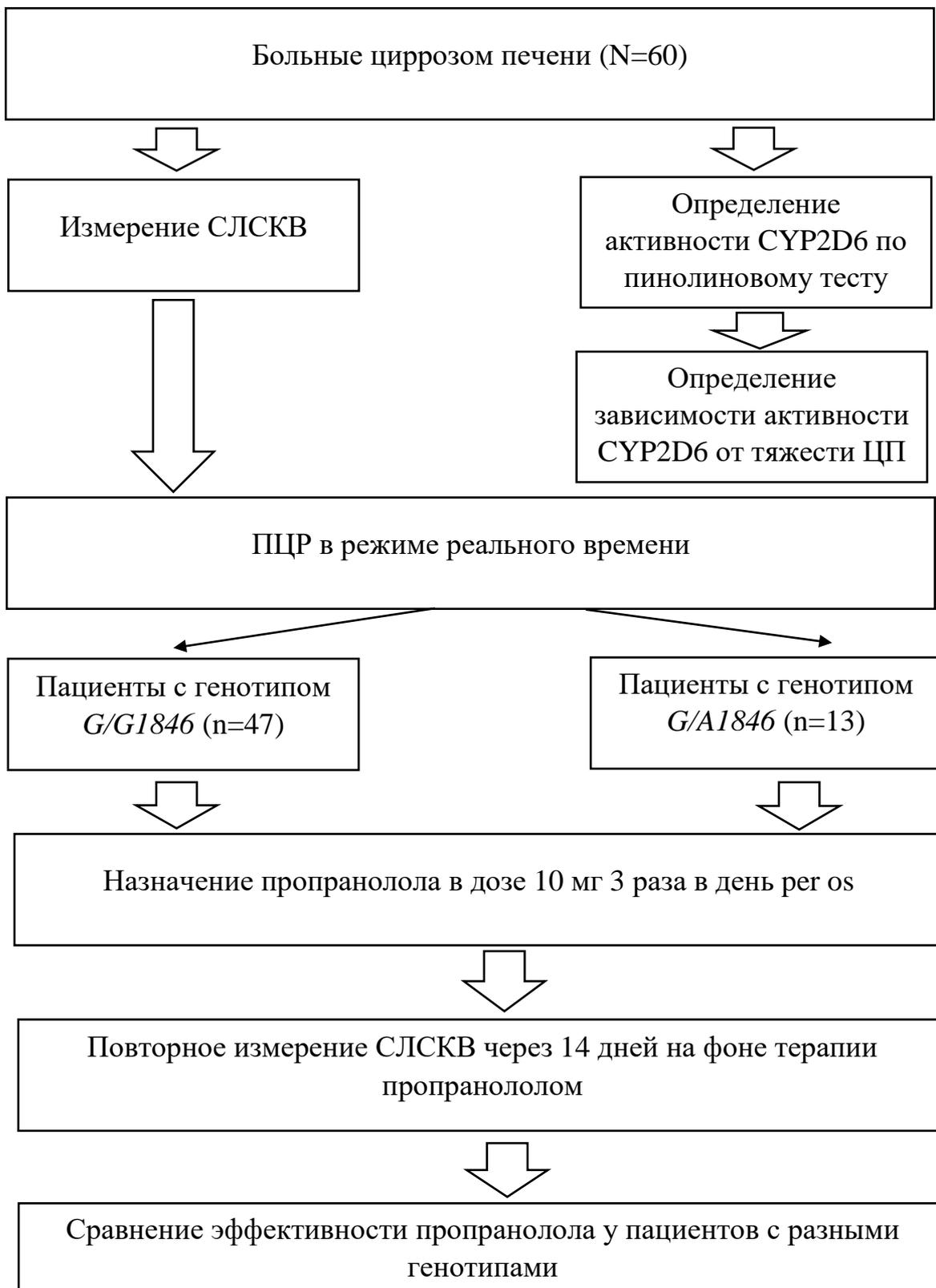


Рис. 1. Дизайн исследования.

### 2.3 Методы статистического анализа полученных данных

В зависимости от используемого метода, объема исследуемых групп, а также математического вида регистрируемого показателя использовали различные методы вариационной статистики, рекомендованные для анализа результатов клинических исследований. При сравнении количественных и качественных признаков проводилась оценка нормальности распределения с помощью теста Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка с последующим использованием критерия Манна-Уитни. Достоверность результатов сравнения качественных признаков оценивали с помощью непараметрического критерия согласия Пирсона (Хи-квадрат). Для проверки различий между двумя выборками парных или независимых измерений использовали непараметрический статистический критерий Вилкоксона. С целью оценки влияния полиморфизма гена CYP2D6 (1846G>A) на эффективность терапии пропранололом у пациентов с циррозом печени была построена унивариативная логистическая регрессионная модель. Вычисления осуществлялись на персональном компьютере с операционной системой Windows 10 Домашняя с использованием лицензионного программного продукта STATISTICA v10.0 («StatSoft Inc.», США) [30].

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Ретроспективная часть исследования

За период с 2015 по 2017 гг. в отделения терапевтического профиля ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗ г. Москвы было госпитализировано 112 пациентов с диагнозом цирроз печени, из них 76 мужчин (67,9%) и 36 женщин (32,1%). Возрастная структура пациентов была ранжирована по 7 группам: 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, преобладающее большинство которой оказались лица возрастом от 41 до 70 – 85,7% (рис. 2).

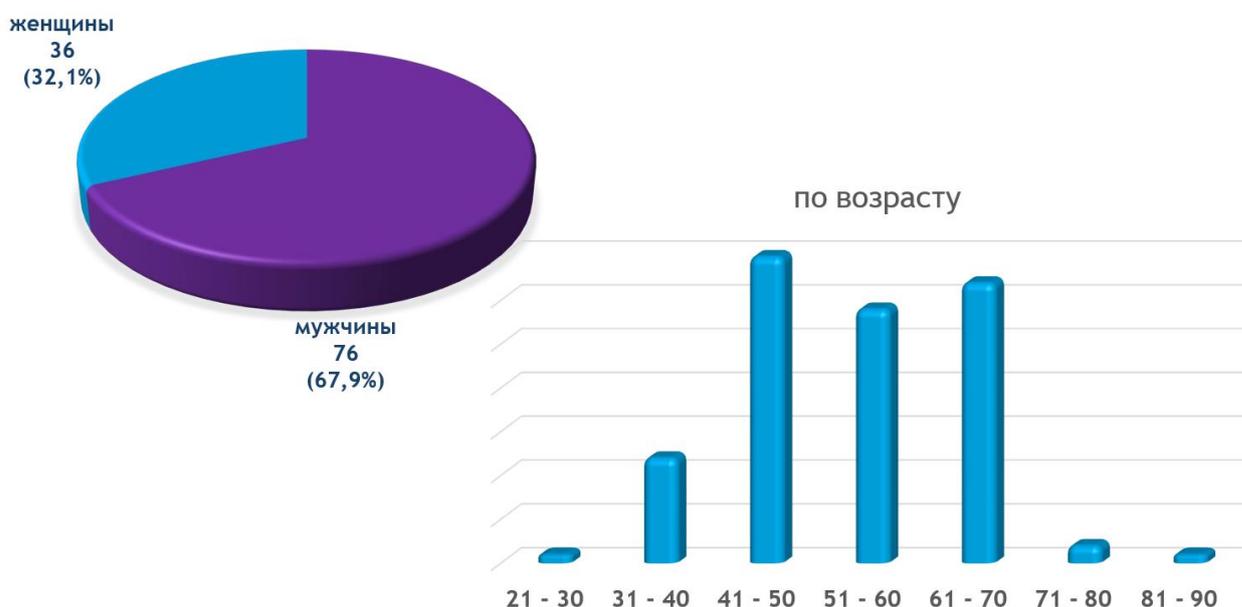


Рис. 2. Гендерно-возрастная характеристика пациентов.

По этиологии у больных доминировал алкогольный генез цирроза печени, а также его комбинация с вирусным гепатитом С (71 человек – 63,4%), по тяжести цирроза – класс В и С по Чайлд-Пью (103 человека – 90,9%) (табл. 5).

**Распределение больных по этиологии цирроза печени и тяжести  
согласно классификации по Чайлд-Пью**

Этиология	Класс по Чайлд-Пью			Пациенты, N
	A	B	C	
Цирроз печени в исходе HBV	1	2		3
Цирроз печени в исходе HBV+HCV			1	1
Цирроз печени в исходе HCV		6	2	8
Алкогольный	5	28	41	74
Алкогольный + HBV	1		1	2
Алкогольный + HCV	1	9	7	17
НАЖБП	1	2	1	4
ПБЦ		3		3
<b>Всего</b>	<b>9</b>	<b>50</b>	<b>53</b>	<b>112</b>

Среди осложнений цирроза печени у данной группы больных были диагностированы такие, как спленомегалия (95 пациентов) с развитием синдрома гиперспленизма (80), анемия (75 человек), преимущественно легкой и средней степени тяжести.

**Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика пациентов  
с циррозом печени**

Клинические и лабораторные характеристики	Степень выраженности	Количество пациентов	Процентное соотношение
Спленомегалия	-	95	84,82%
Гиперспленизм	-	80	71,43%
Анемия	Легкая	50	44,64%
	Средняя	16	14,29%
	Тяжелая	9	8,04%
Асцит	1	11	9,82%
	2	65	58,04%
	3	8	7,14%
Отеки нижних конечностей	-	73	65,18%
Гидроторакс	-	17	15,18%
Печеночная энцефалопатия	1	41	36,61%
	2	45	40,18%
	3	12	10,71%
Желтуха	-	77	68,75%
Синдром холестаза	-	105	93,75%
Синдром цитолиза	Минимальный	63	56,25%
	Умеренный	17	15,17%
	Выраженный	6	5,36%
Гипоальбуминемия	-	83	74,11%
Коагулопатия	-	69	61,61%
Гепаторенальный синдром	-	16	14,29%

Отечно-асцитический синдром имел место у 93 больных, который выражался в наличии отеков нижних конечностей у 73 из них, наличием асцита у 84 пациентов, а также гидротораксом у 17 больных. Напряженный асцит (8 пациентов) и двусторонний гидроторакс (9 человек) потребовали проведения лечебно-диагностического лапаро- и торакоцентеза соответственно. Кроме того, у пациентов выбранной группы были выявлены: желтуха и печеночная энцефалопатия различной степени тяжести.

К лабораторным характеристикам пациентов этой группы относятся биохимический синдром холестаза, который был выявлен у 105 пациентов, что составило 93,7% от общего количества, гипоальбуминемия – 83 больных (74,1%), а также коагулопатия – 69 человек. Гепаторенальный синдром диагностирован у 16 пациентов (табл. 6).

У 90 пациентов (80% от общего количества) было выявлено варикозное расширение вен пищевода различной степени выраженности и/или гипертензионная гастропатия. Это осложнение в 15 случаях привело к развитию кровотечения, три из них закончилось летальным исходом (табл. 7). Шесть пациентов умерло в результате нарастания тяжелой печеночно-клеточной недостаточности.

Таблица 7

**Варикозное расширение вен пищевода и гипертензионная гастропатия у пациентов с циррозом печени**

<b>Степень ВРВП</b>	<b>Пациенты</b>
I	25 (27,8 %)
II	27 (30 %)
III	15 (16,6 %)
Гипертензионная гастропатия	23 (25,6 %)
Всего	90 (80 %) от общего количества пациентов выбранной группы

## Сопутствующие заболевания у пациентов с циррозом печени

Сопутствующая патология		Пациенты, N	Процентное соотношение
Ишемическая болезнь сердца		28	25,0%
Нарушение ритма сердца	Синусовая брадикардия	6	5,36%
	Атриовентрикулярная блокада	2	1,79%
Гипертоническая болезнь		56	50,0%
Варикозная болезнь нижних конечностей		16	14,2%
Сахарный диабет 2 типа в стадии компенсации		24	21,4%
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, вне обострения		23	20,5%
Желчнокаменная болезнь		33	29,4%
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь		7	6,2%
Дивертикулярная болезнь толстой кишки		3	2,6%
Мочекаменная болезнь		5	4,4%
Хронический пиелонефрит		2	1,7%
Хроническая обструктивная болезнь легких		5	4,4%
Бронхиальная астма		4	3,5%
Хронический бронхит		26	23,2%

Из 112 пациентов,  $\beta$ -блокаторы были назначены 53 больным, из них неселективные, назначение которых показано при портальной гипертензии – 21, в корректной дозе (не менее 30 мг в сутки) лишь 9 пациентам, то есть 8% от общего количества больных, при том, что противопоказания к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов такие, как синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада и бронхиальная астма, имели всего 12 пациентов (табл. 8).

Таким образом, проблема применения неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов при синдроме портальной гипертензии у больных циррозом печени остается актуальной и сегодня. Одним из путей решения вопроса применения и подбора дозы препарата может стать фармакогенетический подход, что и обусловило выбор темы научной работы и формирования группы проспективной фазы исследования.

### **3.2. Проспективная часть исследования**

В основную группу пациентов вошли 90 человек с установленным диагнозом цирроза печени с учетом следующих критериев включения и невключения.

#### **Критерии включения:**

- 1). Пациенты с подтвержденным диагнозом цирроза печени различной этиологии, класс А, В и С по Чайлд-Пью.
- 2). Пациенты, находящиеся в сознании, без нарушения функции глотания.
- 3). Возраст <75 лет.
- 4). Пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в научном исследовании.

#### **Критерии невключения:**

- 1). Возраст  $\geq 75$  лет.
- 2). Наличие противопоказаний к применению пропранолола, которые официально утверждены Министерством здравоохранения Российской

Федерации инструкцией по медицинскому применению): гиперчувствительность к любому компоненту препарата, синусовая брадикардия, острая и хроническая сердечная недостаточность 2Б и 3 стадий, систолическая и диастолическая артериальная гипотония, бронхиальная астма, отек легких, стенокардия Принцметала, СССУ.

3). Одновременный прием препаратов: ингибиторов изофермента CYP2D6 (дезипрамин, пароксетин, ритонавир, сертралин, хинидин, тербинафин, флуоксетин, цефекоксид, пропafenон и дифенгидрамин), лекарственные средства, метаболизм которых осуществляется за счет системы CYP2D6 (амитриптилин, кодеин, галоперидол, имипрамин, метопролол, нортриптилин).

4). Пациенты, перенесшие кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода во время настоящей госпитализации.

5). Сопутствующее онкологическое заболевание.

### **3.2.1. Клинико-лабораторная характеристика синдрома портальной гипертензии у больных циррозом печени**

Среди больных выбранной группы преобладали мужчины – 55 человек (61,1% от общего количества), тогда как женщин было 35 (38,9%). Возрастная структура пациентов была ранжирована по 6 группам: 15-25, 26-35, 36-45, 46-55, 56-66, 66-75, преобладающее большинство которой оказались лица среднего возраста (рис. 3).

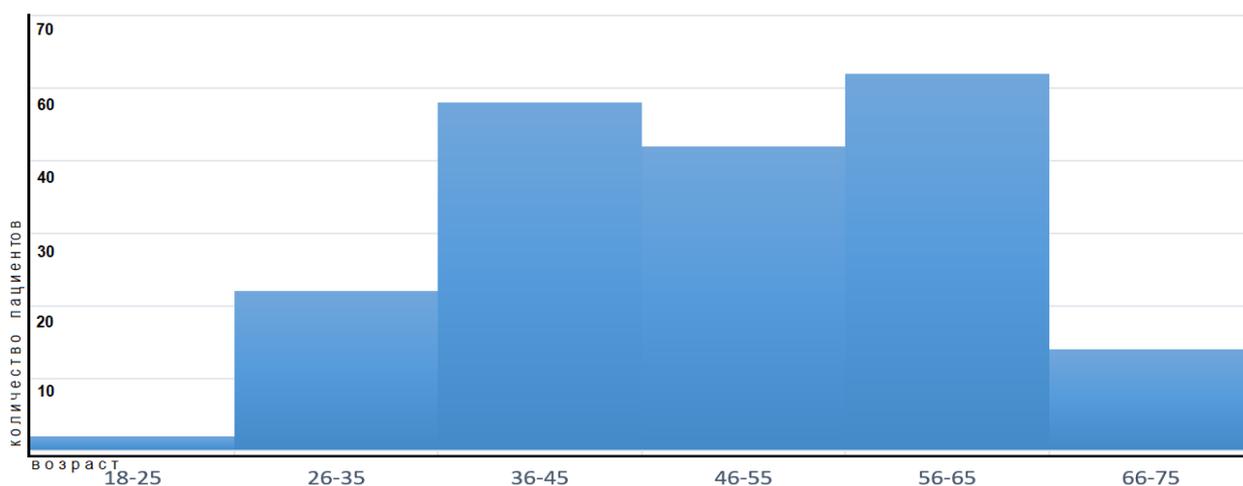


Рис. 3. Возрастная характеристика пациентов основной группы.

По этиологическому фактору выявлено 55 пациентов (61,1%) с циррозом печени алкогольного генеза, а также его комбинация с вирусом гепатита С – 14 (15,5%) человек. К другим причинам относились неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), токсическая и лекарственная этиология, а также исход вирусных гепатитов В и D (табл. 9).

Таблица 9

Этиологическая характеристика исследуемых пациентов с циррозом печени

Этиология	Количество пациентов	Процентное соотношение
HBV + HCV	1	1,11%
HBV + HCV + HDV	1	1,11%
HCV	3	3,33%
Алкоголь	55	61,11%
Алкоголь + HBV	2	2,22%
Алкоголь + HBV + HCV	2	2,22%
Алкоголь + HCV	14	15,56%
Алкоголь + HCV	8	8,89%
Лекарственный	2	2,22%
НАЖБП	1	1,11%
Токсический + HCV	1	1,11%

Тяжесть состояния пациентов с циррозом печени определялась согласно оценочной методике Чайлд-Пью и классифицирована по трем группам, большинство которых были представлены классом В – 38 пациентов (42,2%) и С – 46 (61,1%). Активность процесса оценивалась по степени выраженности биохимического синдрома цитолиза. В большинстве случаев выявлена минимальная активность – 70 пациентов (77,7%). (табл. 10).

Таблица 10

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с циррозом печени.

Класс по Чайлд-Пью	Количество пациентов	Процент	Активность цирроза печени	Количество пациентов	Процент
А	6	6,67%	Минимальная	70	77,78%
В	38	42,22%	Умеренная	20	22,22%
С	46	51,11%			

Среди осложнений цирроза печени у данной группы больных были диагностированы такие, как спленомегалия (73 пациента) с развитием синдрома гиперспленизма (60), анемия (59), преимущественно легкой и средней степени тяжести, варикозное расширение вен пищевода различной степени выраженности (54) и печеночная гастропатия (16). Кровотечение из ВРВП развилось у двоих пациентов. Отечно-асцитический синдром имел место у 77 больных, который выражался в наличии отеков нижних конечностей у 56 (72,7%) из них, наличием асцита у 66 пациентов (85,7%) а также гидротораксом у 3 больных (3,9%). Кроме того, у пациентов основной группы были выявлены: желтуха, печеночная энцефалопатия различной степени тяжести и полинейропатия: 55 (61,1%), 66 (73,3%) и 8 соответственно.

К лабораторным характеристикам пациентов этой группы относятся биохимический синдром холестаза, который был выявлен у 77 пациентов, что составило 86,5% от общего количества, цитолиз – 90 человек, гипоальбуминемия – 65 больных (72,2%), а также коагулопатия – 17 (18,8%). Гепаторенальный синдром диагностирован у 3 пациентов (табл. 11).

## Клинико-лабораторная характеристика пациентов с циррозом печени.

Характеристика	Степень выраженности	Количество пациентов	Процентное соотношение
Спленомегалия	-	73	81,1%
Гиперспленизм	-	60	66,6%
Анемия	Легкая	29	32,2%
	Средняя	21	23,3%
	Тяжелая	9	10%
ВРВП	1	16	17,7%
	2	25	27,7%
	3	13	14,4%
Печеночная гастропатия	-	16	17,7%
Кровотечение из ВРВ пищевода и желудка	-	2	2,22%
Асцит	1	9	10%
	2	55	61,1%
	3	2	2,2%
Отеки нижних конечностей	-	56	62,2%
Гидроторакс	-	6	6,6%
Печеночная энцефалопатия	1	30	33,3%
	2	29	32,2%
	3	1	1,1%
Полинейропатия	-	8	8,8%
Желтуха	-	55	61,1%
Синдром холестаза	-	77	85,5%
Синдром цитолиза	Минимальный	70	77,7%
	Умеренный	20	22,2%
	Выраженный	0	0%
Гипоальбуминемия	-	65	72,2%
Гепаторенальный синдром	-	3	3,3%

Всего из исследуемой группы 4 случая закончились летальным исходом: 3 ввиду нарастания печеночно-клеточной недостаточности и 1 в результате развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода.

### **3.2.2. Оценка гемодинамического эффекта пропранолола у больных циррозом печени.**

Из основной группы были отобраны пациенты, которые имели показания к назначению неселективного  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола при отсутствии противопоказаний к данному лекарственному средству. Данная подгруппа пациентов составила 60 человек.

При проведении клинического обследования данной подгруппы пациентов выявлены различные симптомы и синдромы. Чаще прочих встречались желтуха (35 пациентов, т.е. 58,3%), асцит: ненапряженный – 44 (73,3%) и напряженный – 1, который требовал проведения лечебно-диагностического лапароцентеза, отеки нижних конечностей (40 человек), печеночная энцефалопатия 1 и 2 степени выраженности (23 и 19 больных соответственно) и полинейропатия (4). Лабораторная диагностика выявила аналогичные основной группе больных биохимический синдром холестаза (50 пациентов, т.е. 83,3%), цитолиза (60), гипоальбуминемию (43 больных – 71,6%), коагулопатию (11 человек – 18,3%), а также анемию различной степени тяжести: легкая, средняя и тяжелая (18, 14 и 6 пациентов соответственно). Всем пациентам данной подгруппы проведен ряд инструментальных исследований, таких как эзофагогастродуоденоскопия, которая выявила 40 (66,6%) случаев варикозного расширения вен пищевода, преимущественно второй степени (21 человек) и 12 пациентов с признаками печеночной гастропатии (20%). С помощью ультрасонографии гепатобилиарной системы и селезенки у 46 (76,6%) больных выявлена спленомегалия, впоследствии приведшая к синдрому гиперспленизма у 37 пациентов.

Проведено определение зависимости активности CYP2D6 от степени тяжести цирроза печени данной подгруппы больных. Для этого

сопоставлялось метаболическое отношение концентрации пинолина и его метаболита в моче со степенью активности цирроза печени и его классом по Чайлд-Пью. Статистической значимости этой зависимости выявлено не было (табл. 12).

Таблица 12

Зависимость активности CYP2D6 от степени тяжести цирроза печени

Фактор тяжести цирроза печени	Количество пациентов	Метаболическое отношение	<i>p</i>
Класс по Чайлд-Пью (А/В/С)	4/27/29	1,44±2,4	0,658
Степень активности цирроза (минимальная/умеренная)	45/15		0,484

Кроме того, доплерографически определена средняя линейная скорость кровотока воротной вены (СЛСКВ) до начала лечения пропранололом и через 14 суток на фоне терапии. Положительная динамика была выявлена у 41 больного (68,3%). У 19 пациентов (31,7%) эффекта от лечения не отмечалось: скорость кровотока в воротной вене не изменялась или снижалась.

Всем пациентам выбранной группы был назначен неселективный  $\beta$ -адреноблокатор пропранолол в дозе 10 мг кратностью 3 раза в день. Как показано в таблице 13, в среднем на фоне лечения пропранололом у пациентов отмечалось значимое увеличение средней линейной скорости кровотока воротной вены ( $p=0,003$ ), а также снижение частоты сердечных сокращений ( $p<0,001$ ), систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления ( $p<0,001$  и  $p=0,004$  соответственно). Средняя разница увеличения СЛСКВ составила 1,8 см/с. У 41 пациента, ответившего на терапию, также отмечалась значимая положительная динамика вышеуказанных показателей. Так средняя линейная скорость кровотока воротной вены увеличилась с  $10,4\pm 3,9$  см/с до  $14,7\pm 4,3$  см/с ( $p < 0,001$ ), среднее снижение ЧСС – 11,4 уд. в мин. ( $p<0,001$ ), САД и ДАД – 8,05 мм рт.ст. ( $p=0,006$ ) и 4,51 мм рт.ст. ( $p=0,037$ ) соответственно.

## Изменение СЛСКВ и показателей центральной гемодинамики на фоне терапии пропранололом больных циррозом печени

	Всего пациентов (n=60)		Ответили на терапию (n=41)		Не ответили на терапию (n=19)	
	До лечения	Через 14 дней	До лечения	Через 14 дней	До лечения	Через 14 дней
СЛСКВ (см/с)	11,6±4,7	13,4±4,6*	10,4±3,9	14,7±4,3*	14,1±5,3**	10,5±3,9**
ЧСС (уд. в мин.)	87,8±15,7	75,9±8,3*	88,3±16,1	76,1±8,0*	86,7±15,1	75,7±9,1
САД (мм рт. ст.)	124,6±17,6	114,5±10,1*	122,1±17,7	114,3±10,9*	130,0±16,5	115,0±8,2
ДАД (мм рт. ст.)	77,2±10,5	72,2±7,3*	76,1±9,5	71,6±8,2*	79,5±12,6	73,4±5,0

\* $p < 0,05$  в сравнении с показателем до лечения

\*\* $p < 0,05$  в сравнении с аналогичным показателем у пациентов, ответивших на терапию

Тридцать шесть пациентов показали увеличение СЛСКВ на  $\geq 10\%$  от исходного со значимой динамикой на 4,8 см/с ( $p < 0,001$ ), у 29 больных наблюдалось увеличение этого показателя на  $\geq 20\%$  от исходного с динамикой на 5,5 см/с ( $p < 0,001$ ). Кроме того, при сравнении всех гемодинамических показателей пациентов с положительной и отрицательной динамикой между собой выявлено значимое различие показателей изменения средней линейной скорости кровотока воротной вены до начала лечения и через 14 дней на фоне терапии ( $p=0,04$  и  $p=0,005$  соответственно).

Кроме того, проведено определение зависимости изменения показателя скорости кровотока воротной вены от пола пациентов, класса цирроза печени по Чайлд-Пью, активности, а также от степени варикозного расширения вен пищевода этих больных (рис. 4).

В таблице 14 представлено сравнение по вышеуказанным клиническим факторам между респондентами и пациентами, не ответившими на терапию. Из 40 пациентов с варикозным расширением вен пищевода выраженная положительная динамика изменения СЛСКВ наблюдалась у больных с 3 степенью ВРВП: 7 из 8 человек, т.е. 87,5% ( $p < 0,05$ ).

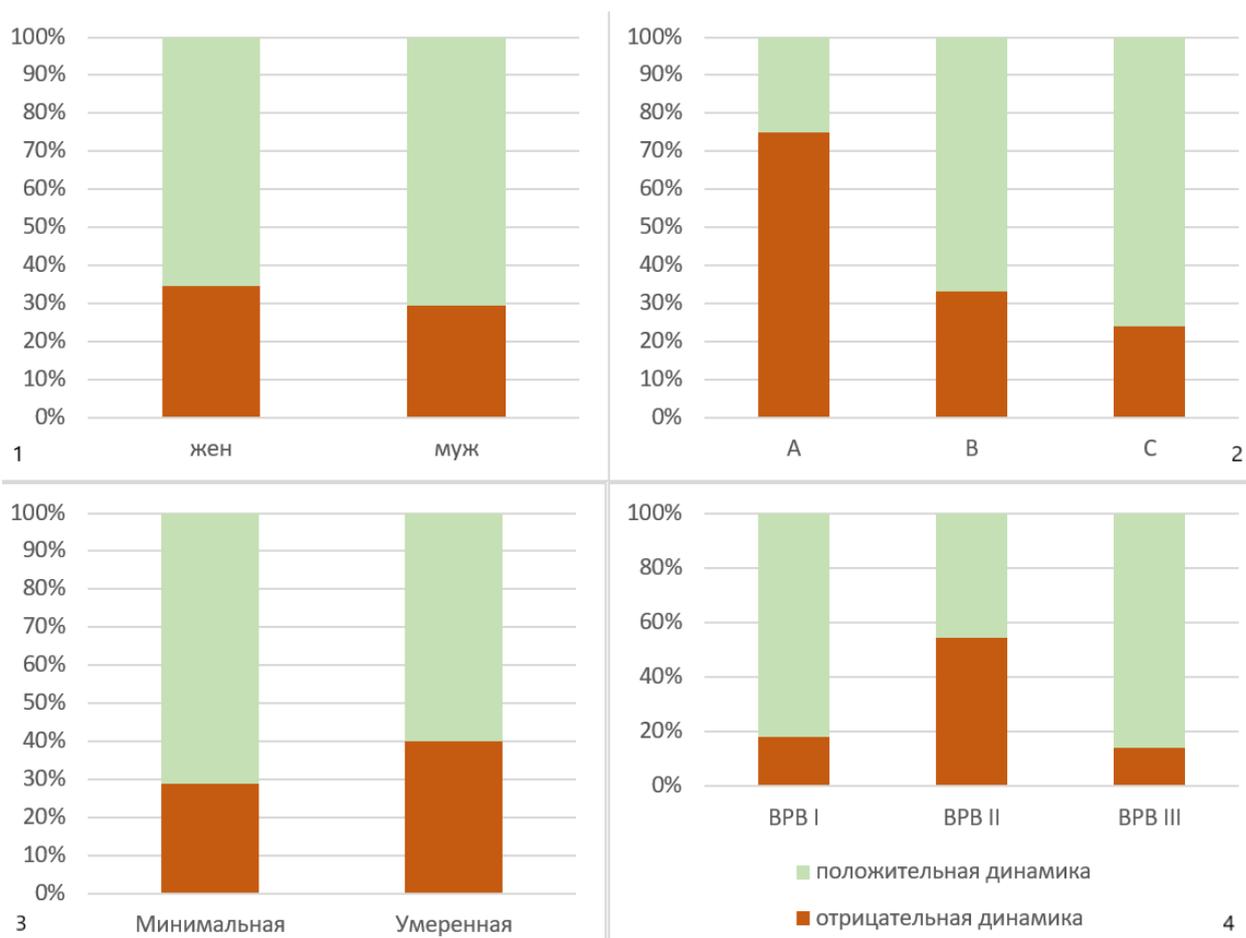


Рис. 4. Зависимость эффективности пропранолола от 1-пола, 2-класса цирроза печени по Чайлд-Пью, 3-активности цирроза печени, 4-степени варикозного расширения вен пищевода.

Результаты сравнения остальных клинических показателей не выявили статистической значимости, что говорит об отсутствии весомого влияния этих факторов на гемодинамический эффект пропранолола.

Сравнение гендерной принадлежности, клинических факторов между пациентами с положительным и отрицательным ответом на терапию пропранололом

	Ответили на терапию	Не ответили на терапию	$\chi^2$	<i>p</i>
Пол (м/ж)	24/17	10/9	0,184	0,668
Класс по Чайлд-Пью (А/В/С)	1/18/22	3/9/7	4,266	0,119
Активность цирроза (минимальная/умеренная)	32/9	13/6	0,642	0,423
Варикозное расширение вен пищевода (отсутствие/1/2/3 степени)	16/9/9/7	4/2/12/1	9.839	0,019

### 3.3. Фармакогенетическое исследование полиморфизма гена CYP2D6 у больных циррозом печени.

Всем 60 пациентам выбранной группы проведено фармакогенетическое исследование с целью определения полиморфизма гена CYP2D6 (1846G>A), по результатам которого было выявлено 47 носителей гомозиготного генотипа G/G1846 и 13 гетерозиготного G/A1846, в то время как гомозигот A/A1846 в исследуемой выборке не наблюдалось. При сравнении показателей средней линейной скорости кровотока воротной вены, ЧСС, САД и ДАД до и после лечения пропранололом между носителями гомозиготного и гетерозиготного генотипов статистической значимости этой зависимости выявлено не было (табл. 15).

Распределение пациентов с циррозом печени по генотипу

Генотип	Ответ на терапию (+/-)	Скорость кровотока, см/с		ЧСС, уд. в мин.		САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
G/G1846	32/15	11,09 ± 4,46	12,94 ± 4,44	85,94 ± 15,57	75,91 ± 9,11	127,34 ± 18,29	114,26 ± 10,37	77,98 ± 11,45	71,81 ± 7,90
G/A1846	9/4	13,30 ± 5,10	14,90 ± 4,93	94,46 ± 14,79	76,23 ± 4,69	114,62 ± 9,89*	115,38 ± 9,46	74,23 ± 5,72	73,46 ± 4,74

\* $p < 0.05$  в сравнении с аналогичными показателем у носителей G/G1846

С целью оценки влияния полиморфизма гена CYP2D6 (1846G>A) на эффективность терапии пропранололом у пациентов с циррозом печени было построено три варианта унивариативной логистической регрессионной модели. В качестве зависимой переменной выступал показатель ответа пациента на терапию пропранололом (увеличение линейной скорости кровотока воротной вены), а независимой переменной выступал генотип по полиморфному маркеру CYP2D6 (1846G>A).

Таблица 16

Результаты регрессионного анализа оценки влияния полиморфизма CYP2D6 (1846G>A) на гемодинамический эффект пропранолола у пациентов с циррозом печени. Критерий ответа – любое увеличение СЛСКВ по сравнению с исходным

	Оценка	Ст. ош.	z	p
(Св. коэффициент)	0.810	0.600	1.349	0.177
CYP2D6*4 (1846G> A)	-0.053	0.677	-0.078	0.937

На первом этапе научного поиска за критерий ответа на терапию мы принимали любое увеличение СЛСКВ по сравнению с исходным. По результатам такого регрессионного анализа статистически значимого влияния полиморфизма гена CYP2D6 (1846G>A) на терапевтический эффект пропранолола выявлено не было (табл. 16).

На втором этапе критерием положительного ответа являлось увеличение СЛСКВ на  $\geq 10\%$  – статистическая значимость не установлена. Результаты представлены в таблице 17.

Таблица 17

Результаты регрессионного анализа оценки влияния полиморфизма CYP2D6 (1846G>A) на гемодинамический эффект пропранолола у пациентов с циррозом печени. Критерий ответа – увеличение СЛСКВ на  $\geq 10\%$  по сравнению с исходным.

	Оценка	Ст. ош.	<i>z</i>	<i>p</i>
(Св. коэффициент)	-0.154	0.556	-0.277	0.781
CYP2D6*4 (1846G> A)	0.722	0.633	1.139	0.254

На 3 этапе за критерий положительного гемодинамического ответа мы принимали увеличение СЛСКВ на  $\geq 20\%$ . В этом случае регрессионный анализ выявил наличие статистически значимого влияния полиморфизма CYP2D6 (1846G>A) на терапевтический эффект пропранолола (табл. 18).

Логистический регрессионный анализ показал, что генотип CYP2D6 (1846G>A) оказался независимым прогнозирующим фактором положительного гемодинамического ответа (увеличение линейной скорости кровотока воротной вены) на терапию пропранололом у больных циррозом печени ( $p = 0,049$ ).

Результаты регрессионного анализа оценки влияния полиморфизма CYP2D6 (1846G>A) на гемодинамический эффект пропранолола у пациентов с циррозом печени. Критерий ответа – увеличение СЛСКВ на  $\geq 20\%$  по сравнению с исходным

	Оценка	Ст. ош.	z	p
(Св. коэффициент)	-1.203	0.658	-1.828	0.067
CYP2D6*4 (1846G> A)	1.417	0.720	1.966	0.049

Таким образом, результаты фармакогенетического исследования показали наиболее оптимальный ответ на терапию пропранололом у пациентов с гомозиготным генотипом G/G1846, чем у носителей гетерозиготного генотипа G/A1846.

В качестве алгоритма персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами мы предлагаем подбирать дозу пропранолола в зависимости от генотипа по полиморфному маркеру CYP2D6 (1846G>A) с учетом определения динамики средней линейной скорости кровотока воротной вены. Для этого необходимо проводить измерение этого показателя с помощью ультразвуковой доплерографии до начала лечения  $\beta$ -адреноблокаторами и через 14 дней на фоне терапии. Критерием положительного гемодинамического ответа на пропранолол следует считать увеличение СЛСКВ на  $\geq 20\%$ . Пациентам с гомозиготным генотипом G/G1846 целесообразно начинать терапию пропранололом в дозе 10 мг 3 раза в день. Носителям гетерозиготного генотипа G/A1846 рекомендуется назначать дозу выше 30 мг в сутки. При наблюдении положительного гемодинамического эффекта по изменению СЛСКВ продолжить назначение пропранолола в прежней дозе, в противном случае увеличивать дозу индивидуально, учитывая показатели центральной гемодинамики (рис. 5).



Рис. 5. Алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β-адреноблокаторами.

\*Пропранолол назначать в дозе, снижающей ЧСС на 25% в покое или до 55 ударов в минуту при брадикардии.

В качестве иллюстрации полученных результатов приводим следующие клинические примеры.

Клинический пример №1. Больной Б., 63 лет.

Госпитализирован 12.11.2018 г. в 2-е терапевтическое отделение ГБК им. братьев Бахрушиных ДЗМ по поводу декомпенсации цирроза печени.

При поступлении предъявлял жалобы на увеличение в объеме живота, снижение аппетита, одышку смешанного характера, возникающую в покое.

История заболевания: в январе 2018 года установлен диагноз цирроз печени алкогольного генеза, в августе 2018 проведено лигирование вен пищевода по поводу выявленного варикозного расширения вен пищевода 3 степени. Курсами принимает адеметионин и спиринолактон. Настоящее ухудшение самочувствия отмечает в течение последней недели, проявившееся в виде нарастания отеков нижних конечностей и увеличения в размерах живота. В связи с возникновением одышки 12 ноября 2018 г. бригадой скорой медицинской помощи доставлен в ГКБ им. братьев Бахрушиных. Госпитализирован в 2 терапевтическое отделение.

Анамнез жизни: кроме лигирования ВРВ пищевода в августе 2018 года операции отрицает. Злоупотреблял алкоголем в течение 10 лет (преимущественно крепкими алкогольными напитками), с января 2018 – не употребляет. Курение и прием наркотических веществ отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Трансфузии компонентов крови ранее не проводились.

Больному проведено комплексное обследование.

По данным объективного осмотра пациента обращает на себя внимание бледность кожных покровов, пальмарная эритема, пастозность обеих голеней, синусовая тахикардия до 96 ударов в минуту, тахипноэ с частотой дыхательных движений 20 в минуту. Язык сухой, обложен белым цветом по всей поверхности. Живот активно участвует в акте дыхания, увеличен

в размерах (101 см) за счет асцитической жидкости, не напряжен. При пальпации безболезненный во всех отделах. Размеры печени по Курлову и селезенки определить достоверно не удастся из-за наличия асцита.

Данные лабораторной диагностики:

1). Общий анализ крови 12.11.2018: эритроциты  $4,09 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин 128 г/л, средний объем эритроцита (MCV) 89 ед., лейкоциты  $9,4 \cdot 10^9/л$ , тромбоциты  $219 \cdot 10^9/л$ , СОЭ 50 мм/час.

2). Общий анализ мочи 13.11.2018: цвет желтый, прозрачность неполная, относительная плотность 1026, рН 5,0, белок 0,1 г/л, глюкоза – нет, билирубин ++, уробилиноген 1,0, кетоновые тела – нет, лейкоциты +, эритроциты +

2). Биохимический анализ крови 13.11.2018: общий белок 81 г/л, альбумин 23 г/л, АЛТ 19 Ед/л, АСТ 50 Ед/л, общий билирубин 33,3 мкмоль/л, альфа-амилаза 90 Ед/л, липаза 245 Ед/л, щелочная фосфатаза 234 Ед/л.

3). Коагулограмма 13.11.2018: МНО 1,35, тромбиновое время 16,7 сек., протромбин по Квику 45,1%, АЧТВ 36,6 сек., фибриноген 2,4 г/л.

Маркеры вирусных гепатитов HbsAg и анти-HCV в крови не обнаружены.

Таким образом, у больного выявлены нарушение белково-синтетической функции печени в виде гипоальбуминемии, гипербилирубинемия. Признаков коагулопатии не обнаружено.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости 14.11.20218 выявлено увеличение размеров печени: правая доля 165 мм, левая доля 88 мм. Характеристики печени: контуры четкие, ровные, эхогенность значительно повышена, эхоструктура однородна, объемных образований нет. Холедох не расширен. Интрапеченочные протоки не расширены. Диаметр воротной вены 15 мм. Средняя линейная скорость кровотока воротной вены 7,4 см/с. Индекс резистентности 0,17. Размер селезенки 105x58 мм. Площадь

селезенки 45 см<sup>2</sup>. Объем селезенки 215 см<sup>3</sup>. Свободная жидкость в брюшной полости определяется во всех отделах в большом количестве.

Таким образом, у больного ультразвунографически определяются признаки гепатомегалии, портальной гипертензии (в том числе значительное снижение средней линейной скорости кровотока воротной вены), асцита.

Эзофагогастродуоденоскопия 16.11.2018: эндоскоп свободно введен в пищевод. Пищевод свободно проходим, просвет не деформирован, легко расправляется при инсуфляции. Видимая слизистая гладкая, мягкая, подвижная, бледно-розового цвета. В нижней и средней трети визуализируются извитые спавшиеся варикозно-расширенные вены пищевода, не выступающие в просвет. Кардия смыкается полностью. Зубчатая линия располагается на 40 см от резцов. В просвете желудка – большое количество желчи. Желудок хорошо расправляется воздухом, не деформирован, стенки эластичные. Продольные складки средней величины. Слизистая желудка очагово гиперемирована. Привратник не деформирован, свободно проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована. Слизистая луковицы очагово гиперемирована. Просвет двенадцатиперстной кишки без особенностей. Слизистая постбульбарного отдела мягкая, бархатистая, розовая. Большой дуоденальный сосочек – без особенностей.

Заключение: состояние после лигирования варикозно-расширенных вен пищевода.

На основании данных анамнеза, жалоб, физикального осмотра, лабораторного и инструментального обследования больному установлен диагноз:

Основное заболевание: Цирроз печени алиментарной этиологии, класс В по Чайлд-Пью (8 баллов), минимальной активности, 19 баллов по шкале MELD. Индекс Меддрей 25.87.

Осложнения основного заболевания: Портальная гипертензия: состояние после эндоскопического лигирования варикозно-расширенных вен пищевода в августе 2018 года по поводу варикозного расширения вен пищевода 3 степени. Асцит 2 степени. Гипоальбуминемия.

Пациенту проведено фармакогенетическое исследование – детекция полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени: определен гетерозиготный генотип *G/A1846*.

Для определения активности *CYP2D6* определено отношение концентрации пинолина и его метаболита в утренней моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией: пинолин 1803,9 мкг/мл, 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболин (метаболит пинолина) 726,16 мкг/мл, метаболическое отношение 726,16.

Больному проводилась комплексная терапия: гепатопротекторная (урсодезоксихолевая кислота 500 мг в сутки), инфузионная (5% раствор глюкозы + 20% раствор рибоксина в объеме 500 мл в сутки), диуретическая (фуросемид 80 мг в сутки, спиронолактон 150 мг в сутки).

Для коррекции портальной гипертензии назначен пропранолол по 10 мг 3 раза в день per os.

При контрольном ультразвукографическом измерении средней линейной скорости кровотока воротной вены 28.11.20218 определено ее незначительное увеличение до 8,0 см/с, то есть на 0,6 см/с или 8,1% при сравнении с исходной СЛСКВ.

Данный клинический пример свидетельствует о недостаточном терапевтическом эффекте (увеличение СЛСКВ менее, чем на 20% от исходного) пропранолола у пациента с гетерозиготным генотипом *G/A1846*, что потребовало увеличения дозы препарата с учетом показателей центральной гемодинамики.

## Клинический пример №2.

Больной Г., 42 года.

Находился на стационарном лечении в 1-ом терапевтическом отделении ГБК им. братьев Бахрушиных ДЗМ с 12.11.2018 г. по 30.11.2018 г.

Жалобы при поступлении: на увеличение в объеме живота, снижение аппетита, тошноту, выраженную общую слабость.

Anamnesis morbi: ранее хроническими заболеваниями со стороны органов пищеварения не страдал, гастроэнтерологом не наблюдался. Настоящее ухудшение наступило 10 дней назад после периода злоупотребления алкоголем в течение 5 дней. Пациент стал отмечать нарастание вышеуказанных жалоб. За медицинской помощью не обращался, лечение не получал. Ввиду нарастания общей слабости вызвал бригаду скорой медицинской помощи, доставлен и госпитализирован в 1 терапевтическое отделение ГКБ им. братьев Бахрушиных.

Anamnesis vitae: хроническими заболеваниями (со слов) не страдает, операций не было. Злоупотребляет алкоголем в течение последних 10 лет (2-2,5 литра пива в день). Курение и прием наркотических веществ отрицает.

При физикальном обследовании больного выявлены пальмарная эритема, телеангиоэктазии на коже спины и передней поверхности грудной клетки, расширение подкожных вен живота. Отмечается заторможенная речь пациента (короткими предложениями с паузами). Язык малинового цвета, обложен белым налетом у корня. Живот активно участвует в акте дыхания, обычной формы, не вздут. Пальпаторно мягкий, безболезненный во всех отделах. Размер печени по Курлову 12x11x10 см, край плотный, безболезненный при пальпации. Селезенка размерами 10x7 см, при пальпации ее край мягкий, безболезненный.

Данные лабораторной диагностики:

- 1). Общий анализ крови 12.11.2018: эритроциты  $3,96 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин 134 г/л, средний объем эритроцита (MCV) 102,9 ед., лейкоциты  $9,7 \cdot 10^9/л$ , тромбоциты  $121 \cdot 10^9/л$ , СОЭ 56 мм/час.
- 2). Общий анализ мочи 13.11.2018: цвет темно-желтый, прозрачность полная, относительная плотность 1026, рН 5,5, белок – нет, глюкоза – нет, билирубин ++, уробилиноген 2,0, кетоновые тела – нет, лейкоциты +, эритроциты – нет.
- 3). Биохимический анализ крови 12.11.2018: общий белок 85 г/л, альбумин 38 г/л, АЛТ 65 Ед/л, АСТ 150 Ед/л, общий билирубин 68,3 мкмоль/л, альфа-амилаза 63 Ед/л, липаза 224 Ед/л, ГГТП 2931 Ед/л.
- 4). Коагулограмма 13.11.2018: МНО 1,32, тромбиновое время 13,6 сек., протромбин по Квику 47,7%, АЧТВ 37,2 сек., фибриноген 3,07 г/л.

Маркеры вирусных гепатитов HbsAg и анти-HCV в крови не обнаружены.

Таким образом, у больного выявлены тромбоцитопения, снижение уровня эритроцитов и цитоллиз умеренной степени. Признаков коагулопатии не обнаружено.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости 14.11.20218: печень – правая доля 218 мм, левая доля 124 мм. Характеристики печени: контуры четкие, ровные, эхогенность значительно повышена, эхоструктура однородна, объемных образований нет. Холедох не расширен. Интрапеченочные протоки не расширены. Диаметр воротной вены 12,3 мм. Средняя линейная скорость кровотока воротной вены 6,4 см/с. Индекс резистентности 0,52. Диаметр селезеночной вены 10 мм. Размер селезенки 163x103 мм. Объем селезенки 863 см<sup>3</sup>. Свободная жидкость в брюшной полости определяется межпечельно.

Таким образом, у больного выявлены ультрасонографические признаки гепатоспленомегалии, портальной гипертензии (в том числе значительное снижение средней линейной скорости кровотока воротной вены), асцита 1 степени.

Эзофагогастродуоденоскопия 19.11.2018: пищевод свободно проходим. В нижней трети пищевода определяются варикозные вены в виде двух продольных стволов с узлами, выступающими в просвет до 4-5 мм. Вен белесо-голубоватого цвета. В желудке – слизистое содержимое с примесью желчи. Складки желудка продольные, слизистая умеренно диффузно гиперемирована. Привратник не сомкнут. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована, слизистая отечная, с очаговой гиперемией. Залуковичные отделы двенадцатиперстной кишки проходимы, слизистая бархатистая, бледно-розовая.

Заключение: варикозно-расширенные вены пищевода 2 степени, дуодено-гастральный рефлюкс.

На основании данных анамнеза, жалоб, физикального осмотра, лабораторного и инструментального обследования больному установлен диагноз:

Основное заболевание: Цирроз печени алиментарной этиологии, класс В по Чайлд-Пью (8 баллов), умеренной степени активности, 18 баллов по шкале MELD. Индекс Меддрея 13.65.

Осложнения основного заболевания: Портальная гипертензия: спленомегалия с явлениями гиперспленизма, тромбоцитопения. Варикозное расширение вен пищевода 2 степени. Асцит 1 степени. Печеночная энцефалопатия 2 степени.

Пациенту проведено фармакогенетическое исследование – детекция полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени: определен гетерозиготный генотип *G/G1846*.

Для определения активности CYP2D6 определено отношение концентрации пинолина и его метаболита в утренней моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией: пинолин 2090,66 мкг/мл, 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболин (метаболит пинолина) 602,67 мкг/мл, метаболическое отношение 602,67.

Пациенту проведена комплексная терапия: гепатопротекторная (урсодезоксихолевая кислота 1000 мг в сутки), инфузионная (0,9% раствор хлорида натрия в объема 500 мл в сутки + 5% раствор калия хлорида 10 мл), диуретическая (фуросемид 20 мг в сутки, спиронолактон 100 мг в сутки), антиаммонийная (суспензия лактулозы 30 мл в сутки per os).

С целью коррекции портальной гипертензии назначен пропранолол по 10 мг 3 раза в день per os.

При контрольном ультразвукографическом измерении средней линейной скорости кровотока воротной вены 28.11.20218 определено ее значительное увеличение до 13,2 см/с, то есть на 6,8 см/с или 106,2% при сравнении с исходной СЛСКВ.

Таким образом, у больного с гомозиготным генотипом *G/G1846* отмечается значительный положительный терапевтический эффект пропранолола (увеличение СЛСКВ более, чем на 20% от исходного). Пациенту продолжена терапия в прежней дозе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время остается актуальным вопрос профилактики развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами. На сегодняшний день отсутствует четкая схема лечения  $\beta$ -АБ больных циррозом печени. Рекомендовано назначать пропранолол в такой дозе, которая снижает частоту пульса на 25% в покое или до 55 ударов в минуту при исходной брадикардии. Доза может варьировать от 30 до 320 мг/сут. В данном случае подход к терапии является единым для все пациентов с портальной гипертензией, однако, выбор индивидуальной дозы остается не определенным.

Отсутствие клинического эффекта, а также возникновение нежелательных лекарственных реакций на фоне приема пропранолола у ряда пациентов объясняется различным профилем фермента CYP2D6 и полиморфизмом генов, кодирующих эти ферменты. Для исследования полиморфизма гена CYP2D6 используется метод генотипирования – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени.

В работе Власкиной М.В. [7] продемонстрировано влияние полиморфизма гена CYP2D6 на эффективность  $\beta$ -адреноблокатора метопролола. У носителей гетерозиготного генотипа 1846GA достичь целевых значений центральной гемодинамики удалось на 1,5 недели быстрее, чем больным с гомозиготным генотипом 1846GG. Кроме того, у гетерозигот в течение полу года от начала терапии значительно чаще развивались нежелательные лекарственные реакции.

В 2015 году Поздняковым Н.О. и соавт. [25] показано, что при назначении метопролола у пациентов-"медленных" метаболизаторов по CYP2D6\*4 частота пульса в 1,6 раз больше снижалась, чем у "активных". Аналогичная картина наблюдалась при изучении полиморфизма гена CYP2D6\*10 - ЧСС снижалась эффективнее в 1,7 раз у носителей «медленных» аллельных вариантов.

В работе Застрожина М.С. и соавт. [29] определена зависимость эффективности и безопасности терапии галоперидолом от активности CYP2D6 у больных алкоголизмом. Было установлено, что высокая активность CYP2D6 снижает эффективность и повышает безопасность терапии галоперидолом у больных алкоголизмом.

В ранее проведенном исследовании Zhang F. и соавт. [117] обнаружена взаимосвязь между фармакокинетическими параметрами, эффективностью пропранолола и полиморфизмом гена CYP2D6. В исследовании участвовало тридцать пациентов, которые принимали пропранолол в суточной дозе 120 мг в течение 7 дней. Всем больным производили измерение градиента печеночного венозного давления до и на фоне лечения. Начальный и контрольный показатели градиента печеночного венозного давления в среднем составили  $17.4 \pm 5.8$  мм рт. ст. и  $13.2 \pm 4.8$  мм рт. ст. соответственно ( $t = 5.726$ ,  $P < 0.001$ ). У 20 пациентов наблюдался положительный эффект на действие пропранолола. В среднем показатель градиента печеночного венозного давления снизился на  $6.6 \pm 3.6$  мм рт. ст. (диапазон от 3 до 19). Генотипирование выявило: 20 гомозигот с C/C188 и 10 гетерозигот с C/T188, 8 гомозигот с G/G4268 и 22 гетерозигот с G/C4268. Многомерный анализ логистической регрессии показал, что генотип CYP2D6 (188C > T) является независимым фактором прогнозирования изменения градиента печеночного венозного давления в ответ на действие пропранолола ( $P = 0.033$ ). Исследование продемонстрировало влияние полиморфизма гена цитохрома CYP2D6 на гемодинамический эффект пропранолола у пациентов китайской популяции. Однако, авторы указывают, что реакция градиента печеночного венозного давления не может быть полностью спрогнозирована путем детекции полиморфизма генов цитохрома CYP2D6 [117].

Отсутствие четкого алгоритма назначения неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов больным циррозом печени, противоречивость выводов и малочисленность научных работ, посвященных изучению влияния полиморфизма генов CYP2D6 на гемодинамический эффект пропранолола при

синдроме портальной гипертензии, отсутствие подобных исследований с участием пациентов российской популяции послужило поводом для проведения нашего научного исследования. Целью нашего исследования являлась оптимизация эффективности фармакотерапии  $\beta$ -адреноблокаторами синдрома портальной гипертензии у больных циррозом печени с использованием фармакогенетических технологий.

Проведенная нами научная работа разделена на два последовательных этапа. В ретроспективной части было проанализировано 112 историй болезни пациентов с диагнозом цирроз печени. У 90 пациентов (80% от общего количества) было выявлено варикозное расширение вен пищевода различной степени выраженности и/или гипертензионная гастропатия. Это осложнение в 15 случаях привело к развитию кровотечения, три из них закончилось летальным исходом (табл. 5). Шесть пациентов умерло в результате нарастания тяжелой печеночно-клеточной недостаточности. Из 112 пациентов,  $\beta$ -блокаторы были назначены 53 больным, из них неселективные, назначение которых показано при портальной гипертензии – 21, в корректной дозе (не менее 30 мг в сутки) лишь 9 пациентам, то есть 8% от общего количества больных, при том, что противопоказания к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов такие, как синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада и бронхиальная астма, имели всего 12 пациентов.

Таким образом, проблема применения неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов при синдроме портальной гипертензии у больных циррозом печени остается актуальной и сегодня. Одним из путей решения вопроса применения и подбора дозы препарата может стать фармакогенетический подход, что и обусловило выбор темы научной работы и формирования группы проспективной фазы исследования.

В проспективной части научной работы обследовано 90 пациентов с циррозом печени. По этиологии преобладающим фактором выступал алкогольный генез – 55 случаев. К другим причинам относились неалкогольная жировая болезнь печени, токсическая и лекарственная

этиология, а также исход вирусных гепатитов В, С и D. Тяжесть состояния данной группы больных в большинстве своем представлена классами В и С по Чайлд-Пью – 38 пациентов (42,2%) и 46 (61,1%) соответственно. У большинства пациентов был выявлен ряд проявлений синдрома портальной гипертензии, таких как: отечно-асцитический синдром, спленомегалия с развитием гиперспленизма, печеночная гастропатия и варикозное расширение вен пищевода преимущественно второй степени. Летальным исходом завершились 4 случая: 3 ввиду нарастания печеночно-клеточной недостаточности и 1 в результате развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода.

Из 90 пациентов не имели противопоказаний к назначению пропранолола 60 человек, которые и получали этот препарат в дозе 10 мг 3 раза в день. По тяжести среди этих больных преобладал цирроз печени В и С класса по Чайлд-Пью минимальной активности алкогольного генеза.

С целью оценки эффективности применения пропранолола у этих больных были измерены такие параметры центральной гемодинамики, как ЧСС, САД и ДАД, а также проведено ультразвуковое доплерографическое измерение средней линейной скорости кровотока воротной вены до начала лечения и через 14 дней на фоне терапии с оценкой динамики этих показателей.

В среднем на фоне лечения пропранололом у пациентов отмечалась положительная динамика в виде значимого увеличения средней линейной скорости кровотока воротной вены, а также снижения частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления. Средняя разница увеличения СЛСКВ составила 1,8 см/с. Из 60 больных положительная динамика наблюдалась у 41 (68%) пациента, в то время как 32% исследуемых не отреагировали на терапию. Увеличение СЛСКВ на  $\geq 10\%$  от исходного с динамикой на 4,8 см/с наблюдалось у тридцати шести пациентов, у 29 больных отмечался рост этого показателя на  $\geq 20\%$  со значимой динамикой на 5,5 см/с.

Для определения предиктора положительного гемодинамического ответа на действие пропранолола было проведено изучение активности фермента его метаболизма – цитохрома CYP2D6. Одна из основных особенностей CYP2D6 – значительная вариабельность его активности в популяции. Основная причина вариабельности – генетический полиморфизм, т. е. существование различных аллелей гена CYP2D6 в результате мутаций. Некоторые из этих аллелей функционально полноценны, активность других значительно снижена. Наиболее распространенным аллельным вариантом гена CYP2D6 в российской популяции является CYP2D6\*4 – четвертый аллельный вариант.

Всем 60 пациентам выбранной группы проведено фармакогенетическое исследование с целью определения полиморфизма гена CYP2D6\*4 (1846G>A), по результатам которого выявлено 47 носителей гомозиготного генотипа G/G1846 и 13 гетерозиготного G/A1846, в то время как гомозигот A/A1846 в исследуемой выборке не наблюдалось. При сравнении показателей средней линейной скорости кровотока воротной вены, ЧСС, САД и ДАД до и после лечения пропранололом между носителями гомозиготного и гетерозиготного генотипов статистической значимости выявлено не было.

С целью оценки влияния полиморфизма гена CYP2D6 (1846G>A) на эффективность терапии пропранололом у пациентов с циррозом печени была построена унивариативная логистическая регрессионная модель. В качестве зависимой переменной выступал показатель ответа пациента на терапию пропранололом (увеличение линейной скорости кровотока воротной вены на  $\geq 20\%$ ), а независимой переменной выступал генотип по полиморфному маркеру CYP2D6 (1846G>A). По результатам регрессионного анализа выявлено наличие статистически значимого влияния полиморфизма CYP2D6 (1846G>A) на терапевтический эффект пропранолола.

Кроме того, проведено определение зависимости активности CYP2D6 от степени тяжести цирроза печени. Активность CYP2D6 оценивалась нами по метаболизму эндогенного вещества пинолин. Для этого было определено

метаболическое отношение концентрации данного маркера и его метаболита в моче всех 60 пациентов. Среднее значение составило  $1,44 \pm 2,4$ . Статистической значимости сравнения этой зависимости выявлено не было.

Однако, определена зависимость положительного гемодинамического эффекта пропранолола от степени варикозного расширения вен пищевода. Наиболее высокий процент положительно отреагировавших на лечение больных показали пациенты с 3 степенью ВРВП. В то же время по результатам научной работы не было выявлено влияния пола, степени активности цирроза печени и его класса по Чайлд-Пью на гемодинамический эффект пропранолола.

Таким образом, результаты фармакогенетического исследования показали наиболее оптимальный ответ на терапию пропранололом у пациентов с гомозиготным генотипом G/G1846, чем у носителей гетерозиготного генотипа G/A1846. Для достижения положительного гемодинамического эффекта пациентам с гомозиготным генотипом G/G1846 целесообразно начинать терапию пропранололом в дозе 10 мг 3 раза в день. Носителям гетерозиготного генотипа G/A1846 рекомендуется назначать дозу выше 30 мг в сутки. При наблюдении положительного гемодинамического эффекта продолжить назначение пропранолола в прежней дозе, в противном случае увеличивать дозу индивидуально, учитывая показатели центральной гемодинамики. Для контроля терапии требуется оценка динамики средней линейной скорости кровотока воротной вены через 14 дней от начала терапии. Критерием положительного гемодинамического ответа на пропранолол следует считать увеличение СЛСКВ на  $\geq 20\%$ .

Соблюдение предложенного алгоритма персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами может быть актуальным для профилактики развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, как одного из наиболее грозных осложнений портальной гипертензии.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что несмотря на клинические рекомендации и наличие показаний к применению неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов, назначение пропранолола пациентам с циррозом печени в клинической практике проводится корректно лишь в 8% случаев по результатам нашего исследования.

2. Убедительной достоверной зависимости активности CYP2D6 от тяжести цирроза печени не выявлено.

3. Определена зависимость положительного гемодинамического эффекта пропранолола от степени варикозного расширения вен пищевода. Наиболее высокий процент положительно отреагировавших на лечение больных показали пациенты с 3 степенью варикозного расширения вен пищевода – 87,5% ( $p < 0,05$ ).

4. Установлено, что положительная динамика проявлений портальной гипертензии в виде увеличения СЛСКВ на 20% и более от исходного на фоне терапии пропранололом чаще наблюдается у носителей гомозиготного генотипа CYP2D6 G/G1846 (89,7%), чем у пациентов с гетерозиготным генотипом G/A1846 (10,3%) в российской популяции ( $p < 0,05$ ).

5. Разработан алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами с использованием метода генотипирования по CYP2D6: рекомендовано осуществлять подбор дозы пропранолола в зависимости от генотипа по полиморфному маркеру CYP2D6 (1846G>A) с учетом определения динамики средней линейной скорости кровотока воротной вены.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внести в протокол ультразвукового исследования органов брюшной полости пациентов с циррозом печени обязательное доплерографическое измерение средней линейной скорости кровотока воротной вены, по динамике которой корректировать дозу пропранолола.

2. Перед назначением  $\beta$ -адреноблокаторов больным циррозом печени проводить фармакогенетическое исследование полиморфизма гена CYP2D6 (1846G>A) для персонализации терапии. Пациентам с гомозиготным генотипом G/G1846 начинать терапию пропранололом в дозе 10 мг 3 раза в день. Носителям гетерозиготного генотипа G/A1846 назначать дозу выше 30 мг в сутки.

3. Корректировать назначенную дозу пропранолола в зависимости от динамики средней линейной скорости кровотока воротной вены: при увеличении СЛСКВ на 20% и более от исходной следует продолжить назначение пропранолола в прежней дозе, в противном случае – увеличивать дозу, учитывая показатели центральной гемодинамики (в дозе, снижающей ЧСС в покое на 25% либо (при исходно низком пульсе) до 55 ударов в минуту).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D // Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 288 с.
2. Абдрашитов Р.Х., Гильдеева Г.Н., Раменская Г.В., Смирнов В.В. Обзор существующих методик оценки активности CYP2D6 с применением экзогенных и эндогенных маркеров // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2015. – №1. – с. 4-11.
3. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А., Поликарпов А.В. Заболеваемость всего населения России в 2019 году // Статистические материалы. – 2020. – том 1. – С. 107.
4. Анисимов А.Ю., Верткин А.Л., Девятов А.В. Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка // Москва. – 2014. – 38 с.
5. Бакулин И.Г., Винницкая Е.В. Профилактика и лечение некоторых осложнений при циррозе печени // Эффективная фармакотерапия. – 2014. №7. – С. 12 – 21.
6. Винницкая Е.В. Спонтанный бактериальный перитонит при циррозе печени: дифференциальная диагностика и лечение // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №43. – С. 52 – 58.
7. Власкина М.В., Рощепкин В.В., Шелехова Т.В. Влияние носительства аллельного варианта с CYP2D6\*4 на клиренс метопролола и развитие нежелательных лекарственных реакций при его длительном применении у больных со стенокардией напряжения // Проблемы стандартизации в здравоохранении: Материалы научно-практической конференции. – 2008. – С. 63.
8. Гарбузенко Д.В. Аспекты патогенетической фармакотерапии портальной гипертензии при циррозе печени // Терапевтический архив. – 2016. – №88(2). – С. 101-108.

9. Гарбузенко Д.В. Морфофункциональная перестройка печеночного сосудистого русла в патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени. Терапевтический архив. – 2014. – №86(2). – С. 90-95.
10. Гарбузенко Д.В. Принципы ведения больных циррозом печени, осложнённым асцитом // Клиническая медицина. – 2017. – №95(9). – С. 789-796.
11. Гарбузенко Д.В. Принципы первичной профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени // Клиническая медицина. – 2016. – №94(7). – С. 503-509.
12. Гарбузенко Д.В. Факторы риска внепеченочных абдоминальных операций у больных циррозом печени // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – №8. – С. 86-92.
13. Гарбузенко Д.В. Экспериментальные методы изучения портальной гипертензии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – №2. – С. 4-12.
14. Ефанов М.Г., Бакулин И.Г., Алиханов Р.Б., Мелехина О.В. TIPS. Когда? Кому? Зачем? // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. Спецвыпуск. – 2014. – №43. – С. 76-81.
15. Ивашкин В.Т., Затевахин И.И. Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Общероссийская согласительная конференция по принятию Национальных клинических рекомендаций «Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. – 2014. – С.13-14.
16. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.Н., Бессонова И.Ю., Пирогова Д.В., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации российского общества по изучению печени и российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени

- // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Том 26. – №4. – С. 71-102.
17. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Федосына Е.А. Лечение осложнений цирроза печени: Методические рекомендации для врачей // Москва: Литтерра. – 2011. – 59 с.
18. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты // Москва: Реафарм. – 2004. – 18-27, 40-47 с.
19. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Клиническая фармакология  $\beta$ -адреноблокаторов // Русский медицинский журнал. – 2005. – Том 13. – №14. – С. 932-938.
20. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Ших Е.В. Изучение биотрансформации лекарственных средств – путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии // Врач. – 2007. – №1. – С. 6-8.
21. Митьков В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря и поджелудочной железы // Москва: Видар. – 2001. – 19-25 с.
22. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Курс клинической гепатологии: Учебное пособие // Москва: РУДН. – 2008. – 178 с.
23. Павлов Ч.С., Маевская М.В., Киценко Е.А., Ковтун В.В., Ивашкин В.Т. Лекарственная терапия портальной гипертензии и ее осложнений: анализ эффективности препаратов, применяемых в клинической практике, и обсуждение перспективных подходов к лечению // Клиническая медицина. 2013. №3. – С. 55 – 61.
24. Плотникова Е.Ю., Е.Н. Баранова, М.В. Краснова. Состояние вегетативной нервной системы при циррозе печени вирусной этиологии // Гастроэнтерология. – 2013. – №2. – с. 38-41.

25. Поздняков Н.О., Хохлов А.А., Мирошников А.Е. и соавт. Значение комплексного подхода с использованием генетического полиморфизма и оценки лекарственного взаимодействия в течение ишемической болезни сердца // Клиническая геронтология. – 2015. – №11. – С. 66-70.
26. Поликарпова Т.С., Тарасова О.И., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. Трудности и новые достижения в диагностике, профилактике и лечении гепаторенального синдрома // Клиническая медицина. – 2013. – № 11. – С. 57-63.
27. Прибылов С.А. Коррекция дисфункции эндотелия и портальной гипертензии при циррозах печени бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Том 10. – №1. – С. 1-7.
28. Светова Э.В., Сапронова Н.Г., Кательницкий И.И. Возможности помощи больным с циррозом печени, осложненным портальной гипертензией // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – № 9(1). – С. 6-16.
29. Сычев Д.А., Застрожин М.С., Смирнов В.В. Ассоциация активности изофермента CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю // Вестник РГМУ. – 2015. – №4. – С. 36-39.
30. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. - М.:ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 218 с.
31. Федосьина Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. –2012. – Том 22. – №5. – С. 46-55.
32. Хоронько Ю.В., Дмитриев А.В., Шитиков И.В., Бликян А.В. Эндоскопическое лигирование и трансъюгулярное внутripеченочное

портосистемное шунтирование (TIPS/ТИПС) в лечении и профилактике варикозных кровотечений при портальной гипертензии цирротического генеза // Фундаментальные исследования. – 2014. – №7. – С. 376-381.

33. Хоронько Ю.В., Поляк М.И., Дмитриев А.В. Новые возможности лечения осложненной портальной гипертензии цирротического генеза: TIPS/ТИПС в сочетании с селективной эмболизацией левой желудочной вены. // Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского. – 2011. – Том 6. – №2. – С. 333.

34. Хоронько Ю.В., Черкасов М.Ф., Поляк М.И., Баранов Ю.Е. TIPS/ТИПС (трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование) и лечение варикозных пищеводно-желудочных кровотечений. – Москва: Фарм-Синтез. – 2013. – 242 с.

35. Чаукина С.В. Клинико-фармакологические аспекты метаболизма лекарственных средств под действием изофермента цитохрома P-450 CYP2D6 // Трудный пациент. – 2007. – Том 5. – №14. – С. 31-33.

36. Шиповский В.Н., Монахов Д.В. Место трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS) в лечении осложнений портальной гипертензии // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2011. – №24. – С. 131-133.

37. Шуев Г.Н., Сычев Д.А., Сулейманов С.Ш. Сравнение частоты полиморфизмов генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 в этнических группах нанайцев и русских // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2016. – №2. – С. 12-18.

38. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. Протокол диагностики и лечения пациентов с вирусными гепатитами В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Том 20. – № 6. – С. 4-60.

39. Ali G., Masoud M.S. Bone marrow cells ameliorate liver fibrosis and express albumin after transplantation in CCl<sub>4</sub>-induced fibrotic liver // *Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 4. – № 18. – P. 263-267.
40. Allegretti A.S., Ortiz G., Cui J., Wenger J., Bhan I., Chung R.T. et al. Changes in kidney function after transjugular intrahepatic portosystemic shunts versus large-volume paracentesis in Cirrhosis: A matched cohort analysis // *Am. J. Kidney Dis.* – 2016. – 68(3). – 381-391.
41. Andreu V., Perello A., Moitinho E. et al. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis. Effects of propranolol // *Journal of Hepatology*. – 2002. – Vol. 36. – №3. – P. 356-361.
42. Angeli P. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites // *J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 62 (4). – P. 968-974.
43. Angeli P., Fasolato S., Mazza E., Okolicsanyi L., Maresio G., Velo E. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial // *Gut*. – 2010. – 59(1). – P. 98-104.
44. Abraldes J.G., Villanueva C., Bañares R. et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy // *Journal of Hepatology*. – 2008. – Vol. 48. – № 2. – P. 229-236.
45. Arroyo V., Fernandez J. Relationship between systemic hemodynamics, renal dysfunction, and fluid retention in cirrhosis // *Clin. Liver Dis.* – 2013. – 2(3). – P. 120-122.
46. Arvaniti V. Infections in patients with cirrhosis increase mortality fourfold and should be used in determining prognosis // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139 (4). – P. 1246-1256.

47. Bartoletti M. Bloodstream infections in patients with liver cirrhosis // *Virulence*. – 2016. – Vol. 7 (3). – P. 309-319.
48. Bellot P., Welker M.W., Soriano G., von Schaewen M., Appenrodt B., Wiest R. et al. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a multi-center safety and efficacy study // *J. Hepatol.* – 2013. – №58(5). – P. 922-927.
49. Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – №17(10). – P. 1237-1248.
50. Bosch J., Abraldes J.G., Fernandez M., Garcia-Pagan J.C. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: New targets in the treatment of portal hypertension // *J. Hepatol.* – 2010. – №53(3). – P. 558–567.
51. Bosch J., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C., Abraldes J.G. The management of portal hypertension: rational basis, available treatment and future options // *Journal of Hepatology*. – 2008. – Vol. 48. – №1. – P. 68-93.
52. Bunchorntavakul, C., Chamroonkul N., Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance // *World J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 8(6). – P. 307-321.
53. Chirapongsathorn S., Valentin N., Alahdab F., Krittanawong C., Erwin P.J., Murad M.H. et al. Nonselective  $\beta$ -Blockers and Survival in Patients With Cirrhosis and ascites: A Systematic Review and Meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – №14(8). – P. 1096—1104.
54. Copelan A., Kapoor B., Sands M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: indications, contraindications, and patient work-up. // *Semin Intervent Radiol.* – 2014. – Vol. 31(3). – P.235-242.
55. D'Amico G., Garcia-Pagan C., Luca A., Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: A systematic review // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 131. – № 5. – P. 1611-1624.

56. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension // *J. Hepatol.* – 2015. – №63(3). – P. 743-752.
57. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. // *J Hepatol.* – 2010. – V.53(4). – P.762-768.
58. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology.* – 2018. – Vol. 69. – №2. – P. 406-460.
59. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu KQ. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2007. – Vol. 52. – P. 742-748.
60. Farias AQ. Patients with cirrhosis in the ED: early predictors of infection and mortality // *Am. J. Emerg. Med.* – 2016. – Vol. 34 (1). – P. 25-29.
61. Fernández J, Acevedo J, Castro M et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 55. – P. 1551-1561.
62. Fernández J, Acevedo J, Prado V. et al. Clinical course and short-term mortality of cirrhotic patients with infections other than spontaneous bacterial peritonitis // *Liver Int.* – 2017. – Vol. 37 (3). – P. 385-395.
63. Fernandez J., Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56 (1). – P. 1-12.
64. Fernández J., Tandon P. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad // *Hepatology.* – 2016. – Vol. 63 (6). – P. 2019-2031.
65. Gines, P. Renal Failure in Cirrhosis / P. Gines, R.W. Schrier // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361 (13). – P. 1279-1290.

66. He X.J., Huang T.Z., Wang P.J., Peng X.C., Li W.C., Wang J., Tang J., Feng N., Yu M.H. Morphological and biomechanical remodeling of the hepatic portal vein in a swine model of portal hypertension // *Ann. Vasc. Surg.* – 2012. – №26(2). – 259–267.
67. Hung TH. The effect of the first spontaneous bacterial peritonitis event on the mortality of cirrhotic patients with ascites: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan // *Gut Liver.* – 2016. – Vol. 10 (5). – P. 803-807.
68. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension // *Liver Int.* – 2012. – №32(2). – P. 199–213.
69. Jalan R, Fernandez J, Wiest R. Bacterial infections in cirrhosis. A position statement based on the EASL Special Conference 2013 // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 60(6). – P. 1310-1324.
70. Jalan R, Gines P, Olson JC. Acute-on-chronic liver failure // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 57(6). – P. 1336-1348.
71. Jiang Q., Xue-Hua J., Ming-Hua Z. L-ornithine-Laspartate in the management of hepatic encephalopathy: meta-analysis // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2009. – №24(1). – P. 9-14.
72. Klímová K. Epidemiology of bacterial infections in patients with liver cirrhosis. Experience in a Spanish tertiary health center // *Biomedica.* – 2016. – Vol. 36(1). – P. 121-132.
73. La Mura V., Abraldes J.G., Raffa S. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Journal of Hepatology.* – 2009. – Vol. 51. – №2. – P. 279-287.
74. Lahmer T. Fungal peritonitis: underestimated disease in critically ill patients with liver cirrhosis and spontaneous peritonitis // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – DOI: 10.1371/journal.pone.0158389.

75. Leevy C., Phillips J. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy // *Dig Dis Sci.* – 2007. – №52(3). – P. 737-741.
76. Lenz K., Buder R., Kapun L., Voglmayr M. Treatment and management of ascites and hepatorenal syndrome: an update // *Therap. Adv. Gastroenterol.* – 2015. – №8(2). – P. 83—100.
77. Loffroy R., Estivalet L., Cherblanc V., Favelier S., Pottecher P., Hamza S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of acute variceal hemorrhage. // *World J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19(37). – P. 6131-6143.
78. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 1352-1359.
79. Martínez J., Albillos A. Treatment of refractory ascites // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – №37(2). – P. 68-73.
80. McDonald SA, Innes HA, Aspinall E. Prognosis of 1169 hepatitis C chronically infected patients with decompensated cirrhosis in the pre-direct acting antiviral era // *Journal of Viral Hepatitis.* – 2017. – №24(4). – P. 295-300.
81. Mulvany M.J. Small artery remodelling in hypertension // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2012. – №110(1). – P. 49–55.
82. Murray CJ. US Burden of Disease Collaborators. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors // *JAMA.* – 2013. – Vol. 310. – P. 591-608.
83. Navasa M, Follo A, Llovet JM. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 111. – P. 1011-1017.

84. Ngai C.Y., Yao X. Vascular responses to shear stress: the involvement of mechanosensors in endothelial cells // *Open Circ. Vasc. J.* – 2010. – №3. – P. 85-94.
85. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial // *JAMA.* – 2013. – Vol. 310. – P. 804-811.
86. Pan C. Emergency department visits related to cirrhosis: a retrospective study of the nationwide emergency department sample 2006 to 2011 // *Medicine.* – 2015. – Vol. 94(1). – P. 308.
87. Park JK. Clinical characteristics and prognostic impact of bacterial infection in hospitalized patients with alcoholic liver disease // *J. Korean. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 30(5). – P. 598-605.
88. Parker R. Role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. // *Clin Liver Dis.* – 2014. – V.18(2). – P. 319-334.
89. Pedersen J.S., Bendtsen F., Møller S. Management of cirrhotic ascites // *Ther. Adv. Chronic Dis.* – 2015. – №6(3). P. 124-137.
90. Rizzetto M., Ciancio A. Epidemiology of hepatitis D // *Seminars in Liver Disease.* – 2012. Vol. 32. – № 3. – P. 211-219.
91. Rochling F.A., Zetterman R.K. Management of ascites // *Drugs.* – 2009. – 69(13). – P. 1739—1760.
92. Rothstein M.A. *Pharmacogenomics.* – New Jersey: Wiley–liss. – 2003. – 368 p.
93. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49. – P. 2087-2107.
94. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A

- randomized controlled study of 100 patients // *Gastroenterology* – 1991. – Vol. 100. – P. 1737-1742.
95. Sahay M., Sahay R. Hyponatremia: A practical approach // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2014. – №18(6). – P. 760-771.
96. Sajjad, M. Ascitic fluid culture in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis / M. Sajjad, Z. A. Khan, M. S. Khan // *J. Coll Physicians Surg Pak.* – 2016. – Vol. 26(8). – P. 658-661.
97. Salerno F., Guevara M., Bernardi M., Moreau R., Wong F., Angeli P. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis // *Liver Int.* – 2010. – №30(7). – P. 937-947.
98. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients // *Hepatology.* – 2006. – №43(6). – P. 1303-1310.
99. Sanyal A., Mullen K., Bass N. The treatment of hepatic encephalopathy in the cirrhotic patient // *Gastroenterol Hepatol.* – 2010. – 6(8). – P. 1-12.
100. Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM. Randomised clinical trial: Rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* – 2011. – Vol. 34. – P. 853-861.
101. Scarpignato C., Pelosini I. Rifaximin, poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential // *Chemotherapy.* – 2005. – №51(1). – P. 36-66.
102. Sheridan R.P., Korzekwa K.R., Torres R.A., Walker M.J. Empirical regioselectivity models for human cytochromes P450 3A4, 2D6, and 2C9 // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 2007. – Vol.14. – №50. – P. 3173-3184.
103. Solà E., Solé C., Ginès P. Management of uninfected and infected ascites in cirrhosis // *Liver Int.* – 2016. – №36(1). – P. 109-115.

104. Toshikuni N, Izumi A, Nishino K. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2009. – №24. – P. 1276-1283.
105. Tripathi D., Hayes P.C. Beta-blockers in portal hypertension: new developments and controversies // *Liver Int.* – 2014. – №34(5). – P. 655-667.
106. Tritto G. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 55(3). – P. 574-581.
107. Tzamaloukas A.H., Malhotra D., Rosen B.H., Raj D.S., Murata G.H., Shapiro J.I. Principles of management of severe hyponatremia // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – 2(1). – DOI: 10.1161/JAHA.112.005199.
108. Turnes J., Hernandez-Guerra M., Abraldes J.G. et al. Influence of beta-2 adrenergic receptor gene polymorphism on the hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43. – №1. – P. 34-41.
109. Tyagi P, Sharma P, Sharma BC. Prevention of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites: a pilot randomized control trial between Pentoxifylline and placebo // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2011. – Vol. 23. – P. 210-217.
110. Urrunaga N.H., Singal A.G., Cuthbert J.A., Rockey D.C. Hemorrhagic ascites. Clinical presentation and outcomes in patients with cirrhosis // *J. Hepatol.* – 2013. – №58(6). – P. 1113-1118.
111. Wasmuth HE. Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42(2). – P. 195-201.
112. Williams J.A., Hyland R., Jones B.C. et al. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUC<sub>i</sub>/AUC) ratios // *Drug Metabolism & Disposition*. – 2004. – Vol. 32. – №11. – P. 1201-1208.

113. Wong F. Acute kidney injury in liver cirrhosis: new definition and application // Clin. Mol. Hepatol. – 2016. – Vol. 22(4). – P. 415-422.
114. Wong F., Bernardi M, Balk R et al. Sepsis in cirrhosis: Report on the 7th meeting of the international ascites club // Gut. – 2005. – Vol. 54(5). – P. 718-725.
115. Wu X., Yuan L., Zuo J. et al. The impact of CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of codeine and its metabolites in Mongolian Chinese subjects // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2014. – Vol. 70. – №1. – P. 57-63.
116. Yang Y.Y., Lin H.C., Lee W.P., Chu C.J., Lin M.W., Lee F.Y. Association of the G-protein and  $\alpha$ 2-adrenergic receptor gene and plasma norepinephrine level with clonidine improvement of the effects of diuretics in patients with cirrhosis with refractory ascites: a randomised clinical trial // Gut. – 2010. – №59(11). – P. 1545-1553.
117. Zhang F., Duan X., Zhang M. Influence of CYP2D6 and  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene polymorphisms on the hemodynamic response to propranolol in Chinese Han patients with cirrhosis // Journal of gastroenterology and hepatology. – 2016. – №31. – P. 829-833.