

# Роль полиморфных маркеров гена *CYP2D6* в определении оптимальной тактики лечения портальной гипертензии у больных циррозом печени

Д.А. Сычев<sup>1</sup>, А.И. Парусов<sup>✉1</sup>, И.Д. Лоранская<sup>1</sup>, Н.П. Денисенко<sup>1</sup>, К.А. Акмалова<sup>1</sup>, Ж.А. Созаева<sup>1</sup>, О.Л. Туркина<sup>2</sup>, М.С. Застрожин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. братьев Бахрушиных» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить роль полиморфных маркеров *G1846A*, *T1707del*, *C100T*, *G2988A* и *A2549del* гена *CYP2D6* в оптимизации лечения портальной гипертензии пропранололом больных циррозом печени (ЦП).

**Материалы и методы.** В исследование включены 60 пациентов с ЦП, которые получали терапию пропранололом в суточной дозе 30 мг в течение 14 дней. Эффективность лечения оценивалась с помощью измерения средней линейной скорости кровотока воротной вены (САСКВ) до лечения и на фоне терапии через 14 дней по данным трансабдоминального ультразвукового исследования. Детекция полиморфных маркеров *CYP2D6\*4* (*G1846A*, rs3892097), *CYP2D6\*6* (*T1707del*, rs5030655), *CYP2D6\*10* (*C100T*, rs1065852), *CYP2D6\*41* (*G2988A*, rs28371725) и *CYP2D6\*3* (*A2549del*, rs4986774) осуществлялась методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для определения активности *CYP2D6* выбран метод определения отношения концентрации пинолина и его метаболита в утренней моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией.

**Результаты.** Положительная гемодинамика в виде увеличения САСКВ по сравнению с исходным наблюдалась у 41 пациента. САСКВ увеличилась с  $10,4 \pm 3,9$  до  $14,7 \pm 4,3$  см/с ( $p < 0,001$ ). Из них у 29 больных наблюдалось увеличение этого показателя на  $\geq 20\%$  от исходного с динамикой на  $5,5$  см/с ( $p < 0,001$ ). Построенный нами регрессионный анализ выявил наличие статистически значимого влияния носительства полиморфного маркера *CYP2D6\*4* (*G1846A*, rs3892097) на терапевтический эффект пропранолола ( $p < 0,05$ ). Статистически значимого влияния полиморфных маркеров *CYP2D6\*6*, *CYP2D6\*10*, *CYP2D6\*41* и *CYP2D6\*3* не выявлено ( $p > 0,05$ ). Убедительной достоверной зависимости активности *CYP2D6* от тяжести ЦП не выявлено ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Определено влияние носительства полиморфного маркера *CYP2D6\*4* (*G1846A*, rs3892097) на гемодинамический эффект пропранолола у пациентов с ЦП российской популяции. У носителей гомозиготного генотипа GG по *CYP2D6\*4* наблюдается более значимая положительная динамика проявлений портальной гипертензии на фоне терапии пропранололом в отличие от пациентов с гетерозиготным генотипом GA. По результатам исследования разработан алгоритм персонализации лечения пациентов с ЦП неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами с использованием генотипирования по *CYP2D6*. Носительство полиморфных маркеров *CYP2D6\*6* (*T1707del*, rs5030655), *CYP2D6\*10* (*C100T*, rs1065852), *CYP2D6\*41* (*G2988A*, rs28371725) и *CYP2D6\*3* (*A2549del*, rs4986774) не оказывает влияния на эффективность терапии пропранололом у больных ЦП.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, цирроз печени, портальная гипертензия, *CYP2D6*, пропранолол

**Для цитирования:** Сычев Д.А., Парусов А.И., Лоранская И.Д., Денисенко Н.П., Акмалова К.А., Созаева Ж.А., Туркина О.Л., Застрожин М.С. Роль полиморфных маркеров гена *CYP2D6* в определении оптимальной тактики лечения портальной гипертензии у больных циррозом печени. Терапевтический архив. 2022;94(2):200–208. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201371

ORIGINAL ARTICLE

## *CYP2D6* gene polymorphic markers role in determining the optimal treatment tactics for portal hypertension in patients with liver cirrhosis

Dmitry A. Sychev<sup>1</sup>, Andrei I. Parusov<sup>✉1</sup>, Irina D. Loranskaya<sup>1</sup>, Natalia P. Denisenko<sup>1</sup>, Kristina A. Akmalova<sup>1</sup>, Zhannet A. Sozaeva<sup>1</sup>, Olga L. Turkina<sup>2</sup>, Michael S. Zastrozhin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Bakhrushin Brothers City Clinical Hospital, Moscow, Russia

### Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Парусов Андрей Игоревич** – ассистент каф. гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. Тел.: +7(919)005-27-71; e-mail: andre\_webster@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2379-0960

**Сычев Дмитрий Алексеевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4496-3680

**Лоранская Ирина Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-3681-4132

**Денисенко Наталья Павловна** – канд. мед. наук, зав. отд. персонализированной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-3278-5941

**Акмалова Кристина Анатольевна** – науч. сотр. отд. молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-3505-8520

✉ **Andrei I. Parusov.** E-mail: andre\_webster@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2379-0960

**Dmitry A. Sychev.** ORCID: 0000-0002-4496-3680

**Irina D. Loranskaya.** ORCID: 0000-0002-3681-4132

**Natalia P. Denisenko.** ORCID: 0000-0003-3278-5941

**Kristina A. Akmalova.** ORCID: 0000-0003-3505-8520

**Abstract**

**Aim.** To study the polymorphic markers *CYP2D6\*4* (*G1846A*, rs3892097), *CYP2D6\*6* (*T1707del*, rs5030655), *CYP2D6\*10* (*C100T*, rs1065852), *CYP2D6\*41* (*G2988A*, rs28371725) and *CYP2D6\*3* (*A2549del*, rs4986774) role in treatment optimization of portal hypertension with propranolol in patients with liver cirrhosis (LC).

**Materials and methods.** The study included 60 patients with LC who received propranolol therapy at a daily dose of 30 mg for 14 days. The efficacy of treatment was assessed by ultrasonography measuring the linear blood flow velocity of portal vein. Genotyping of *CYP2D6\*4*, *CYP2D6\*6*, *CYP2D6\*10*, *CYP2D6\*41* and *CYP2D6\*3* was carried out by real-time polymerase chain reaction. Evaluation of the *CYP2D6* activity was carried out by determining the ratio of pinoline and its metabolite concentration in morning urine using high performance liquid chromatography with mass spectrometry.

**Results.** Positive hemodynamics in the form of any increase in the mean linear blood flow velocity of the portal vein compared to baseline was observed in 41 patients. Portal vein mean linear blood flow rate increased from  $10.4 \pm 3.9$  to  $14.7 \pm 4.3$  cm/s ( $p < 0.001$ ). Of these, 29 patients showed an increase in this indicator by  $\geq 20\%$  from the initial one with a dynamic of 5.5 cm/s ( $p < 0.001$ ). The regression analysis constructed by us revealed the presence of a statistically significant effect of the *CYP2D6* gene polymorphic marker *G1846A* carriage on the propranolol therapeutic effect ( $p < 0.05$ ). There was no statistically significant effect of polymorphic markers *T1707del*, *C100T*, *G2988A*, and *A2549del* of the *CYP2D6* gene ( $p > 0.05$ ). No convincing reliable dependence of *CYP2D6* activity on the severity of LC was revealed ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** An association was found between *CYP2D6* gene polymorphic marker *G1846A* carriage and the hemodynamic effect of propranolol in patients with LC of the Russian population. There is a more significant positive dynamics of manifestations of portal hypertension on the background of propranolol therapy in carriers of the homozygous GG *CYP2D6\*4* genotype, in contrast to patients with the heterozygous GA genotype. Based on the results of the study, an algorithm has been developed for personalizing the treatment of patients with LC with nonselective  $\beta$ -adrenergic blockers using the method of *CYP2D6* genotyping. Carriage of polymorphic markers *T1707del*, *C100T*, *G2988A* and *A2549del* gene *CYP2D6* does not affect the effectiveness of propranolol therapy in patients with LC.

**Keywords:** pharmacogenetics, liver cirrhosis, portal hypertension, *CYP2D6*, propranolol

**For citation:** Sychev DA, Parusov AI, Loranskaya ID, Denisenko NP, Akmalova KA, Sozaeva ZhA, Turkina OL, Zastrozhin MS. *CYP2D6* gene polymorphic markers role in determining the optimal treatment tactics for portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):200–208. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201371

В клинической практике актуальной является проблема профилактики развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) и желудка у больных циррозом печени (ЦП). Многие годы неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) входили в список рекомендуемых препаратов, назначаемых больным ЦП в стадии декомпенсации с целью лечения портальной гипертензии (ПГ) и предотвращения развития кровотечения из ВРВП.  $\beta$ -АБ действуют на несколько звеньев патогенеза ПГ при ЦП:

1. Блокада  $\beta_2$ -адренорецепторов оказывает неограниченное  $\alpha_1$ -адренергическое влияние на артериолы внутренних органов, способствуя спланхической вазоконстрикции и снижению портального притока.
2. Блокада  $\beta_1$ -адренорецепторов уменьшает сердечный выброс, что ухудшает гипердинамический циркуляторный статус.
3. Уменьшение кишечного транзитного времени устраняет избыточный рост бактерий и препятствует бактериальной транслокации как одной из причин эндотоксемии и важного фактора развития ПГ и ее осложнений [1].

Пропранолол является широко используемым неселективным  $\beta$ -АБ. Препарат способен снижать давление в системе воротной вены, что и обуславливает его назначение с целью превенции развития кровотечения из ВРВП [2]. Эффективность  $\beta$ -АБ по предотвращению желудочно-кишечного кровотечения (позволяют снизить риск первого кровотечения приблизительно на 30–40%) считается доказанной в крупных плацебо-контролируемых исследованиях [3–6]. Установлено, что назначение  $\beta$ -АБ приводит к уменьшению частоты повторного кровотечения с 63 до 42% [7].

Однако в ряде случаев  $\beta$ -АБ не оказывают должного клинического эффекта. Недостаточная эффективность не-

селективных  $\beta$ -АБ может наблюдаться у больных, перенесших ранее кровотечения из ВРВП, страдающих тяжелой печеночно-клеточной недостаточностью. В отдаленном периоде уменьшение гемодинамического эффекта пропранолола отмечено у 50–70% больных [8]. Кроме того, блокада  $\beta$ -адренорецепторов способна привести к ряду осложнений, среди которых клинически важными являются бронхоспазм и атриовентрикулярная блокада 3-й степени [9]. В связи со сказанным возникает необходимость определения предикторов положительного гемодинамического ответа на действие неселективных  $\beta$ -АБ для прогнозирования эффективности лечения.

Цитохром 2D6 (*CYP2D6*) играет важную роль в метаболизме пропранолола, в большей степени за счет реакции 4-гидроксилирования [10]. Одна из основных особенностей *CYP2D6* – значительная вариабельность его активности в популяции. Основная причина вариабельности – генетический полиморфизм, т.е. существование различных аллелей гена *CYP2D6*. Наиболее часто встречающиеся аллели *CYP2D6* представлены следующими функциональными группами: с нормальной функцией (например, *CYP2D6\*1*, \*2 и \*35), со сниженной функцией (например, *CYP2D6\*9*, \*10, \*17, \*29 и \*41) и нефункциональные аллельные варианты (*CYP2D6\*3–CYP2D6\*6*). В локусе *CYP2D6* возможно возникновение делеций и дупликаций или мультипликаций гена. *CYP2D6\*5* представляет собой делецию гена в одном аллеле, в результате чего аллель не функционирует.

Для носителей полиморфизмов, изменяющих активность фермента *CYP2D6*, необходим индивидуальный подбор дозировок лекарственных средств. Воздействие ингибирующих веществ на *CYP2D6* приводит к повышению концентрации лекарственных средств в организме и их длительной циркуляции, усилению фармакологического

**Созаева Жаннет Алимовна** – мл. науч. сотр. отд. молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-5166-7903

**Туркина Ольга Леонардовна** – врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ГКБ им. братьев Бахрушиных»

**Застрожин Михаил Сергеевич** – д-р мед. наук, доц. каф. наркологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-0607-4812

**Zhannet A. Sozaeva.** ORCID: 0000-0001-5166-7903

**Olga L. Turkina**

**Michael S. Zastrozhin.** ORCID: 0000-0003-0607-4812

эффекта или развитию нежелательных побочных реакций. Следует отметить, что в настоящее время определение аллельных вариантов гена *CYP2D6* со сниженной функцией уже используется для выбора доз трициклических антидепрессантов и нейролептиков, что дает возможность внедрения фармакогенетического тестирования с целью корректного назначения схем лечения и неселективных  $\beta$ -АБ, таких как пропранолол. Следовательно, изучение влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на гемодинамический ответ при применении пропранолола может быть основой для прогнозирования эффективности данного препарата и персонализации применения  $\beta$ -АБ у пациентов с ЦП.

Помимо генотипирования в основе оценки активности изоферментов цитохрома P450 для последующего определения индивидуального клинического ответа на прием лекарственного средства лежат методы фенотипирования. Для фенотипирования изофермента *CYP2D6* разработаны и валидизированы различные методики. Методы фенотипирования, основанные на определении экзогенных маркерных субстратов *CYP2D6*, требующих предварительного их введения в организм человека, могут приводить к развитию нежелательных лекарственных реакций, поэтому целесообразно проведение фенотипирования с использованием эндогенных «маркеров», таких как пинолин, который подвергается О-деметилированию только под действием *CYP2D6* с образованием метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро- $\beta$ -карболина [11]. Около 99% метаболита пинолина выводится из организма с мочой, следовательно, в качестве пробы целесообразно использовать этот биоматериал [12].

Кроме того, в настоящее время отсутствует четкая схема лечения неселективными  $\beta$ -АБ синдрома ПГ у больных ЦП. Препарат назначают в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25% либо (при исходно низком пульсе) до 55 уд/мин. Суточная доза пропранолола варьирует от 30 (начальная) до 320 (максимальная) мг [13]. В данном случае подход к терапии является единым для всех пациентов с ПГ, однако выбор индивидуальной дозы остается неопределенным. Четких алгоритмов по дозированию пропранолола Европейская ассоциация по изучению печени в своих клинических рекомендациях от 2018 г. также не дает. В рекомендациях лишь сказано, что применение неселективных  $\beta$ -АБ у пациентов с ЦП должно основываться на оценке критического соотношения риска и пользы для больного, а также показателей центральной гемодинамики [14].

Малочисленность научных работ по изучению влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола при синдроме ПГ у больных ЦП и отсутствие подобных исследований с участием пациентов российской популяции подчеркивает важность проведения научного исследования для поиска решения этой проблемы.

**Цель исследования** – оптимизация качества фармакотерапии  $\beta$ -АБ синдрома ПГ у больных ЦП с использованием фармакогенетических технологий.

### Материалы и методы

Критериями включения в проспективное рандомизированное исследование, выполненное на клинической базе кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО (терапевтическое отделение ГБУЗ «ГКБ им. братьев Бахрушинских»), стали подтвержденный диагноз ЦП различной этиологии, класса А, В и С по Чайлду–Пью, возраст <75 лет и наличие подписанного пациентом информированного добровольного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных. Критериями исключения

служили наличие противопоказаний к применению пропранолола, регламентированных в утвержденных Минздравом России инструкциях по медицинскому применению препарата: гиперчувствительность к любому компоненту препарата, атриовентрикулярная блокада 2 и 3-й степени, синоатриальная блокада, брадикардия (частота сердечных сокращений – ЧСС менее 55 уд/мин), синдром слабости синусового узла, артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление – АД менее 90 мм рт. ст.), хроническая сердечная недостаточность ПБ–III стадии, острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, беременность, грудное вскармливание; одновременный прием следующих лекарственных средств: ингибиторов изофермента *CYP2D6* (дезипрамин, пароксетин, ритонавир, сертралин, хинидин, тербинафин, флуоксетин, целекоксиб, пропafenон и дифенгидрамин), лекарственных средств, метаболизм которых осуществляется *CYP2D6* (амитриптилин, кодеин, галоперидол, имипрамин, метопролол, нортриптилин); перенесенное пациентом кровотечение из ВРВП во время настоящей госпитализации, а также сопутствующее онкологическое заболевание.

Научное исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО в 2017 г.

Исследование проводилось с 2017 по 2020 г. в течение двух последовательных этапов с разницей в 14 дней. На I этапе после установления диагноза и соответствия испытуемым критериям включения и исключения производился физикальный осмотр больного, измерение средней линейной скорости кровотока воротной вены (СЛСКВ) на аппарате ультразвуковой диагностики Toshiba Aplio 500, забор венозной крови и мочи. Всем больным назначался пропранолол в дозе 10 мг 3 раза в день.

Для верификации диагноза ЦП 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, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, глюкозы, креатинина и мочевины). С целью определения степени тяжести ЦП выбрана классификация заболевания по Чайлду–Пью (с учетом измерения уровня билирубина и альбумина крови, международного нормализованного отношения 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. Для выявления варикозного расширения вен пищевода, печеночной гастропатии и признаков кровотечения применялась эзофагогастродуоденоскопия.

При повторном осмотре оценивалась эффективность терапии с помощью определения СЛСКВ. За референтное значение этого параметра принималось  $22,9 \pm 4,2$  см/с [15]. За критерий ответа на терапию пропранололом мы принимали любое увеличение СЛСКВ по сравнению с исходным. С целью оценки влияния носительства полиморфных маркеров *CYP2D6*\*4 (*G1846A*, rs3892097), *CYP2D6*\*6 (*T1707del*, rs5030655), *CYP2D6*\*10 (*C100T*, rs1065852), *CYP2D6*\*41 (*G2988A*, rs28371725) и *CYP2D6*\*3 (*A2549del*, rs4986774) 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.

Венозную кровь пациентов собирали в первый день исследования в вакуумные пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой IMPROVACUTER (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай). Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов S-Сорб для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Носительство полиморфных маркеров *CYP2D6\*4* (*G1846A*, rs3892097), *CYP2D6\*6* (*T1707del*, rs5030655), *CYP2D6\*10* (*C100T*, rs1065852), *CYP2D6\*41* (*G2988A*, rs28371725) и *CYP2D6\*3* (*A2549del*, rs4986774) выявлялось с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих полиморфизмов (ООО «Синтол», Россия, TaqMan® SNP Genotyping Assays и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG, Applied Biosystems, США) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США).

Для оценки активности *CYP2D6* выбран метод определения отношения концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро- $\beta$ -карболина к концентрации пинолина в утренней моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (хроматограф Agilent 1100 series). Исследования проведены на базе отдела молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО.

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 [16]. 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 ( $\chi^2$ ). Для проверки различий между двумя выборками парных или независимых измерений использовали непараметрический статистический критерий Уилкоксона. С целью оценки влияния носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на эффективность терапии пропранололом у пациентов с ЦП 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).

## Результаты

В исследование включены 60 пациентов с диагнозом ЦП. По гендерному признаку и возрастной структуре данная группа пациентов показала следующее распределение: 34 мужчины против 26 женщин, что составило 56,7 и 43,3% от общего числа соответственно. Основными этиологическими факторами цирроза выступали алкогольный генез – 36 (60%) человек и комбинация его с вирусным гепатитом С – 14 (23,3%) пациентов.

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%) пациента и напряженный – 1 больной, который требовал проведения лечебно-диагностического лапароцентеза, отеки нижних конечностей (40 человек), печеночная энцефалопатия 1 и 2-й степеней выраженности (23 и 19 больных соответственно) и полинейропатия (4 человека). Лаборатор-

**Таблица 1.** Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ЦП

**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of patients with liver cirrhosis (LC)

| Клинические и лабораторные характеристики | Степень выраженности | Число пациентов | Процентное соотношение, % |
|---|----------------------|-----------------|---------------------------|
| Спленомегалия                             | –                    | 46              | 77                        |
| Гиперспленизм                             | –                    | 37              | 62                        |
| Анемия                                    | Легкая               | 18              | 30                        |
|   | Средняя              | 14              | 23                        |
|   | Тяжелая              | 6               | 10                        |
| ВРВП                                      | 1                    | 11              | 18                        |
|   | 2                    | 21              | 35                        |
|   | 3                    | 8               | 13                        |
| Печеночная гастропатия                    | –                    | 12              | 20                        |
|   | 1                    | 6               | 10                        |
| Асцит                                     | 2                    | 38              | 63                        |
|   | 3                    | 1               | 2                         |
| Отеки нижних конечностей                  | –                    | 40              | 67                        |
| Гидроторакс                               | –                    | 2               | 3                         |
|   | 1                    | 23              | 38                        |
| Печеночная энцефалопатия                  | 2                    | 19              | 32                        |
|   | 3                    | 0               | 0                         |
| Желтуха                                   | –                    | 35              | 58                        |
| Синдром холестаза                         | –                    | 50              | 83                        |
|   | Минимальный          | 37              | 62                        |
| Синдром цитолиза                          | Умеренный            | 17              | 28                        |
|   | Выраженный           | 6               | 10                        |
| Гипоальбуминемия                          | –                    | 43              | 72                        |
| Гепаторенальный синдром                   | –                    | 2               | 3                         |

ная диагностика выявила аналогичные основной группе больных биохимический синдром холестаза (50 пациентов, т.е. 83,3%), цитолиза (60 пациентов), гипоальбуминемии (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 проведен ряд инструментальных исследований, таких как эзофагогастродуоденоскопия, которая выявила 40 (66,6%) случаев варикозного расширения вен пищевода, преимущественно 2-й степени (21 человек) и 12 (20%) пациентов с признаками печеночной гастропатии. С помощью ультрасонографии гепатобилиарной системы и селезенки у 46 (76,6%) больных выявлена спленомегалия, впоследствии приведшая к синдрому гиперспленизма у 37 пациентов. У 2 пациентов диагностирован гепаторенальный синдром (табл. 1).

Согласно современным представлениям и рекомендациям применение  $\beta$ -АБ не показано при гепаторенальном

**Таблица 2. Зависимость активности CYP2D6 от степени тяжести ЦП****Table 2. Dependence of CYP2D6 activity on the severity of LC**

| Фактор тяжести ЦП                                  | Число пациентов | Метаболическое отношение | p     |
|--|-----------------|--------------------------|-------|
| Класс по Чайлду–Пью (A/B/C)                        | 4/27/29         |                          | 0,658 |
| Степень активности цирроза (минимальная/умеренная) | 45/15           | 1,44±2,4                 | 0,484 |

**Таблица 3. Изменение СЛСКВ и показателей центральной гемодинамики на фоне терапии пропранололом больных ЦП****Table 3. Changes in the mean linear velocity of the portal vein blood flow and central hemodynamic parameters during propranolol therapy in patients with LC**

|                 | Отвечали на терапию (n=41) |               | Не ответили на терапию (n=19) |               |
|-----------------|----------------------------|---------------|-------------------------------|---------------|
|                 | до лечения                 | через 14 дней | до лечения                    | через 14 дней |
| СЛСКВ, см/с     | 10,4±3,9                   | 14,7±4,3*     | 14,1±5,3**                    | 10,5±3,9**    |
| ЧСС, уд/мин     | 88,3±16,1                  | 76,1±8,0*     | 86,7±15,1                     | 75,7±9,1      |
| САД, мм рт. ст. | 122,1±17,7                 | 114,3±10,9*   | 130,0±16,5                    | 115,0±8,2     |
| ДАД, мм рт. ст. | 76,1±9,5                   | 71,6±8,2*     | 79,5±12,6                     | 73,4±5,0      |

Примечание. Звездочками обозначены достоверные различия в сравнении с показателем до лечения \* $p < 0,05$  и в сравнении с аналогичным показателем у пациентов, ответивших на терапию \*\* $p < 0,05$ .

**Таблица 4. Сравнение распределения пациентов по различным клиническим факторам и генотипу****Table 4. The distribution comparison of patients by different clinical factors and genotype**

| Характеристика      |             | Отвечали на терапию | Не ответили на терапию | Всего | $\chi^2$ | p     |
|---------------------|-------------|---------------------|------------------------|-------|----------|-------|
| Генотип по CYP2D6*4 | GG          | 32                  | 15                     | 47    | 0,006    | 0,937 |
|                     | GA          | 9                   | 4                      | 13    |          |       |
| Пол                 | Мужчины     | 24                  | 10                     | 34    | 0,184    | 0,668 |
|                     | Женщины     | 17                  | 9                      | 26    |          |       |
| Класс по Чайлду–Пью | A           | 1                   | 3                      | 4     | 4,266    | 0,119 |
|                     | B           | 18                  | 9                      | 27    |          |       |
|                     | C           | 22                  | 7                      | 29    |          |       |
| Активность цирроза  | Минимальная | 32                  | 13                     | 45    | 0,642    | 0,423 |
|                     | Умеренная   | 9                   | 6                      | 15    |          |       |

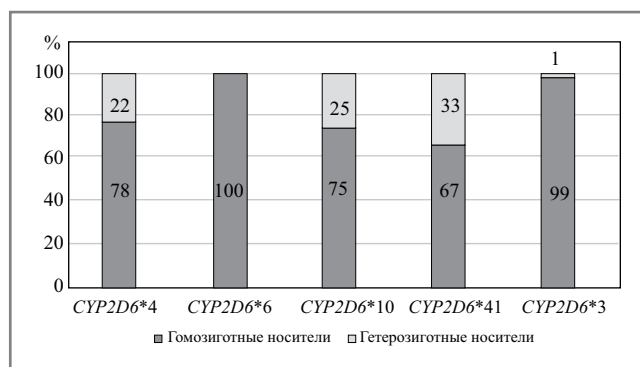
синдроме, так как приводит к гипотензии, гипоперфузии почек и, следовательно, к усугублению почечной недостаточности. Однако у 2 пациентов, включенных в наше исследование, несмотря на наличие гепаторенального синдрома отмечались артериальная гипертензия и синусовая тахикардия, тенденция к которым сохранялась и на фоне приема пропранолола. При проведении эзофагогастродуоденоскопии у обоих больных выявлено ВРВП 3-й степени, что значительно повышает риск развития кровотечения, приводя к необходимости назначения неселективных  $\beta$ -АБ в минимально рекомендуемой дозе. Стоит отметить, что явления гепаторенального синдрома у этих пациентов регрессировали на фоне основного лечения, в том числе после проведения лечебно-диагностического лапароцентеза. Кроме того, согласно отечественным рекомендациям Российского общества по изучению печени нет строгого запрета на назначение неселективных  $\beta$ -АБ пациентам с гепаторенальным синдромом [17].

Проведено определение зависимости активности CYP2D6 от степени тяжести ЦП данной группы больных.

Для этого сопоставлялось метаболическое отношение концентрации пинолина и его метаболита в моче со степенью активности ЦП и его классом по Чайлду–Пью (табл. 2). Статистической значимости этой зависимости не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Допплерографически определена СЛСКВ до начала лечения пропранололом и через 14 сут на фоне терапии. Как показано в табл. 3, из всех 60 пациентов положительная гемодинамика наблюдалась у 41 человека. СЛСКВ увеличилась с 10,4±3,9 до 14,7±4,3 см/с ( $p < 0,001$ ), среднее снижение ЧСС – 11,4 уд/мин ( $p < 0,001$ ), систолическое АД (САД) и диастолическое (ДАД) – 8,05 ( $p = 0,006$ ) и 4,51 мм рт. ст. ( $p = 0,037$ ) соответственно.

Проведено определение зависимости изменения показателя скорости кровотока воротной вены от пола пациентов, класса ЦП по Чайлду–Пью и его активности. В табл. 4 представлено сравнение распределения респондентов и пациентов, не ответивших на терапию, по различным клиническим факторам и генотипу, результаты сравнения которых не выявили статистической значимости, что говорит



**Рис. 1.** Распределение генотипов по изучаемым полиморфным маркерам у пациентов с ЦП.

**Fig. 1.** Distribution of genotypes for the studied polymorphic markers in patients with LC.

об отсутствии весомого влияния этих факторов на гемодинамический эффект пропранолола.

Всем 60 пациентам проведено фармакогенетическое тестирование с целью детекции полиморфных маркеров *CYP2D6\*4*, *CYP2D6\*6*, *CYP2D6\*10*, *CYP2D6\*41* и *CYP2D6\*3*. Распределение генотипов по изучаемым полиморфным маркерам представлено на рис. 1. По полиморфному маркеру *G1846A* генотип GG выявили у 47 (78%) пациентов, GA – у 13 (22%), гомозигот AA в исследуемой выборке не наблюдалось. По полиморфному маркеру *T1707del* все (100%) пациенты оказались носителями генотипа TT. По полиморфному маркеру *C100T* генотип CC имелся у 45 (75%) пациентов, CT – у 15 (25%). По полиморфному маркеру *G2988A* генотип GG определялся у 40 (67%) пациентов, GA – у 10 (33%), AA – 0. По полиморфному маркеру *A2549del* генотип AA выявлен у 58 (99%) пациентов, AdelA – у 2 (1%).

С целью оценки влияния носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на эффективность терапии пропранололом у пациентов с ЦП 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*.

На I этапе анализа полученных данных за критерий ответа на терапию мы принимали любое увеличение СЛСКВ по сравнению с исходным. По результатам такого регрессионного анализа статистически значимого влияния носительства полиморфизма гена *CYP2D6* на терапевтический эффект пропранолола не выявлено (табл. 5).

На II этапе критерием положительного ответа являлось увеличение СЛСКВ на  $\geq 10\%$ . Всего 36 пациентов показали увеличение СЛСКВ на  $\geq 10\%$  от исходного со значимой динамикой на 4,8 см/с. Из них выявлено 30 носителей гомозиготного генотипа GG и 6 гетерозигот GA. Статистическая значимость не установлена. Результаты представлены в табл. 6.

На III этапе за критерий положительного гемодинамического ответа мы принимали увеличение СЛСКВ на  $\geq 20\%$ . У 29 больных наблюдалось увеличение этого показателя на  $\geq 20\%$  от исходного с динамикой на 5,5 см/с. Из них выявлено 26 носителей гомозиготного генотипа GG и 3 гетерозигот GA ( $p < 0,005$ ). В этом случае регрессионный анализ выявил наличие статистически значимого влияния

**Таблица 5.** Оценка влияния носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на эффект пропранолола (критерий ответа – любое увеличение СЛСКВ по сравнению с исходным)

**Table 5.** The carriage effect evaluation of polymorphic marker *CYP2D6\*4* on the propranolol effect of (the response criterion is any increase in the mean portal vein linear velocity compared to baseline)

| Генотип                   | Ст. ошибка | z-value | p-value |
|---------------------------|------------|---------|---------|
| <i>CYP2D6*4</i> (1846G>A) | 0,677      | -0,078  | 0,937   |

**Таблица 6.** Оценка влияния носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на эффект пропранолола (критерий ответа – увеличение СЛСКВ на  $\geq 10\%$  по сравнению с исходным)

**Table 6.** The carriage effect evaluation of polymorphic marker *CYP2D6\*4* on the propranolol effect (response criterion – an increase in LBRMS of  $\geq 10\%$  compared to baseline)

| Генотип                   | Ст. ошибка | z-value | p-value |
|---------------------------|------------|---------|---------|
| <i>CYP2D6*4</i> (1846G>A) | 0,633      | 1,139   | 0,254   |

**Таблица 7.** Оценка влияния носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на эффект пропранолола (критерий ответа – увеличение СЛСКВ на  $\geq 20\%$  по сравнению с исходным)

**Table 7.** The carriage effect evaluation of polymorphic marker *CYP2D6\*4* on the propranolol effect of (response criterion – an increase in LBRMS of  $\geq 20\%$  compared to baseline)

| Генотип                   | Ст. ошибка | z-value | p-value |
|---------------------------|------------|---------|---------|
| <i>CYP2D6*4</i> (1846G>A) | 0,720      | 1,966   | 0,049   |

носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на терапевтический эффект пропранолола (табл. 7).

Подобный регрессионный анализ проведен для оценки влияния носительства полиморфных маркеров *T1707del*, *C100T*, *G2988A* и *A2549del* гена *CYP2D6* на эффективность терапии пропранололом (табл. 8).

Исследование показало, что ни один из указанных маркеров не является прогностически значимым в качестве предиктора положительного гемодинамического эффекта  $\beta$ -АБ пропранолола у больных ЦП, страдающих синдромом ПГ.

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

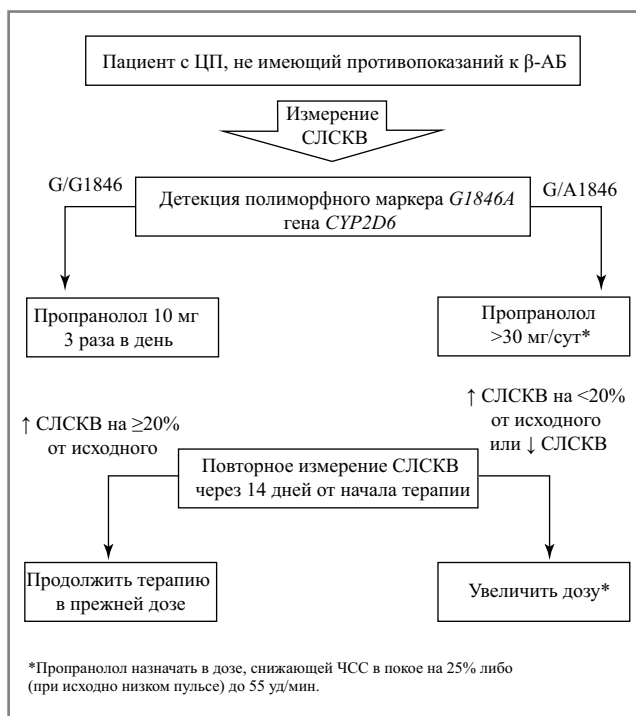
## Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали, что в российской популяции у носителей гомозиготного генотипа *CYP2D6* G/G1846 наблюдается более значимое увеличение СЛСКВ на фоне терапии пропранололом в отличие от пациентов с гетерозиготным генотипом G/A1846. В ранее проведенном исследовании F. Zhang и соавт. также найдена взаимосвязь между фармакокинетическими параметрами,

**Таблица 8. Результаты регрессионного анализа оценки влияния носительства полиморфных маркеров *CYP2D6\*6*, *CYP2D6\*10*, *CYP2D6\*41* и *CYP2D6\*3* на гемодинамический эффект пропранолола у пациентов с ЦП**

**Table 8. Regression analysis results of the polymorphic markers *CYP2D6\*6*, *CYP2D6\*10*, *CYP2D6\*41* and *CYP2D6\*3* carriage effect on the hemodynamic effect of propranolol in patients with LC**

| Генотип                        | Критерий ответа                                | Ст. ошибка | p-value |
|--------------------------------|--|------------|---------|
| <i>CYP2D6*6</i><br>(1707T>del) | Любое увеличение СЛСКВ по сравнению с исходным | 0,278      | 0,096   |
|                                | Увеличение СЛСКВ на $\geq 10\%$                | 0,264      | 0,124   |
|                                | Увеличение СЛСКВ на $\geq 20\%$                | 0,258      | 0,796   |
| <i>CYP2D6*10</i><br>(100C>T)   | Любое увеличение СЛСКВ по сравнению с исходным | 0,621      | 0,425   |
|                                | Увеличение СЛСКВ на $\geq 10\%$                | 0,604      | 0,228   |
|                                | Увеличение СЛСКВ на $\geq 20\%$                | 0,624      | 0,158   |
| <i>CYP2D6*41</i><br>(2988G>A)  | Любое увеличение СЛСКВ по сравнению с исходным | 0,845      | 0,392   |
|                                | Увеличение СЛСКВ на $\geq 10\%$                | 0,840      | 0,173   |
|                                | Увеличение СЛСКВ на $\geq 20\%$                | 0,693      | 0,908   |
| <i>CYP2D6*3</i><br>(2549A>del) | Любое увеличение СЛСКВ по сравнению с исходным | 0,737      | 0,999   |
|                                | Увеличение СЛСКВ на $\geq 10\%$                | 0,737      | 0,999   |
|                                | Увеличение СЛСКВ на $\geq 20\%$                | 0,737      | 0,999   |



**Рис. 2. Алгоритм персонализации лечения пациентов с ЦП неселективными β-АБ.**

**Fig. 2. Algorithm for personalizing treatment of patients with LC with nonselective β-blockers.**

эффективностью пропранолола и полиморфизмом гена *CYP2D6* [18]. В исследовании участвовали 30 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  $17,4 \pm 5,8$  и  $13,2 \pm 4,8$  мм рт. ст. соответственно ( $t=5,726$ ,  $p<0,001$ ). У 20 пациентов наблюдался положительный эффект на дей-

ствие пропранолола. В среднем показатель градиента печеночного венозного давления снизился на  $6,6 \pm 3,6$  мм рт. ст. (диапазон от 3 до 19). Генотипирование по *CYP2D6\*4* выявило: 20 гомозигот с CC и 10 гетерозигот с CT, 8 гомозигот с GG и 22 гетерозиготы с GC. Многомерный анализ логистической регрессии показал, что носительство полиморфного маркера *C188T* гена *CYP2D6* является независимым фактором прогнозирования изменения градиента печеночного венозного давления в ответ на действие пропранолола ( $p=0,033$ ). Исследование продемонстрировало, что полиморфизм гена цитохрома *CYP2D6* влияет на гемодинамический эффект пропранолола у пациентов китайской популяции. Стоит отметить, что в данном научном исследовании в отличие от нашего использован другой полиморфный маркер гена *CYP2D6*, а также инвазивный метод оценки эффективности пропранолола (градиент печеночного венозного давления). Однако в исследовании F. Zhang и соавт. аналогично более значимая положительная гемодинамика наблюдалась у пациентов с генотипом CC по сравнению с гетерозиготными носителями полиморфизма *CYP2D6 C188T* с генотипом CT [18].

Нами продемонстрировано также отсутствие влияния полиморфных маркеров *CYP2D6\*6*, *CYP2D6\*10*, *CYP2D6\*41* и *CYP2D6\*3* на эффективность терапии пропранололом у больных ЦП.

В исследовании М.С. Застрожина и соавт. 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-β-карболин) в моче. Установлено, что высокая активность *CYP2D6* снижает эффективность и повышает безопасность терапии галоперидолом у больных алкоголизмом [19]. В нашей работе также проведено определение зависимости активности *CYP2D6* от степени тяжести ЦП. Активность *CYP2D6* оценивалась нами по метаболизму эндогенного вещества пинолин. Для этого определено метаболическое отношение концентрации данного маркера и его метаболита в моче всех 60 па-

циентов. Среднее значение составило  $1,44 \pm 2,4$ , однако статистической значимости сравнения этой зависимости не выявлено.

### Заключение

Таким образом, в качестве алгоритма персонализации лечения пациентов с ЦП неселективными  $\beta$ -АБ мы предлагаем подбирать дозу пропранолола в зависимости от генотипа по полиморфному маркеру *CYP2D6\*4* (1846G>A) с учетом определения динамики СЛСКВ. Для этого необходимо проводить измерение этого показателя с помощью ультразвуковой доплерографии до начала лечения  $\beta$ -АБ и через 14 дней на фоне терапии. Критерием положительного гемодинамического ответа на пропранолол считать увеличение СЛСКВ на  $\geq 20\%$ . Пациентам с гомозиготным генотипом GG начинать терапию пропранололом в дозе 10 мг 3 раза в день. Носителям гетерозиготного генотипа GA назначать дозу выше 30 мг/сут. 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. 2).

Соблюдение предложенного алгоритма персонализации лечения пациентов с ЦП неселективными  $\beta$ -АБ может быть актуальным для профилактики развития кровотечения из ВРВП как одного из наиболее грозных осложнений ПГ.

### Список сокращений

АД – артериальное давление  
ВРВП – варикозно-расширенные вены пищевода  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ПГ – портальная гипертензия  
САД – систолическое артериальное давление

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-315-90062/19.

**Funding source.** This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (RFBR), project no. 19-315-90062/19.

СЛСКВ – средняя линейная скорость кровотока воротной вены  
ЦП – цирроз печени  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
*CYP2D6\*4* – 4-аллельный вариант генотипа цитохрома 2D6  
 $\beta$ -АБ –  $\beta$ -адреноблокаторы

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Tripathi D, Hayes PC. Beta-blockers in portal hypertension: new developments and controversies. *Liver Int.* 2002;34(5):655-67. DOI:10.1111/liv.12360
- Andreu V, Perello A, Moitinho E, et al. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis. Effects of propranolol. *J Hepatol.* 2002;36(3):356-61. DOI:10.1016/S0168-8278(01)00300-2
- Лечение циррозов печени: методические рекомендации. Под ред. В.Т. Ивашкина, А.В. Лапшина, Ч.С. Павлова. М.: М-Вести, 2003; с. 40-8 [Lechenie cirrozov pecheni: metodicheskiye reccomedacii. Pod red. VT Ivashkina, AV Lapshina, CS Pavlova. Moscow: M-Vesti, 2003; p. 40-8 (in Russian)].
- Курс клинической гепатологии. Под ред. П.П. Огурцова, Н.В. Мазурчика. М.: РУДН, 2008: [Kurs klinicheskoi gepatologii. Pod red. PP Ogurtsov, NV Mazurchik. Moscow: RUDN, 2008 (in Russian)].
- Прибылов С.А. Коррекция дисфункции эндотелия и портальной гипертензии при циррозах печени бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. *Вестн. новых мед. технологий.* 2007;10(1):1-7 [Pribulov SA. Correction of endothelial dysfunction and portal hypertension in liver cirrhosis with beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Journal of New Medical Technologies.* 2007;10(1):1-7 (in Russian)].
- Юшук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., и др. Протокол диагностики и лечения пациентов с вирусными гепатитами В и С. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010;20(6):4-60 [Ushuk ND, Klimova EA, Znoiko OO, et al. Protocol for the diagnosis and treatment of patients with viral hepatitis B and C. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2010;20(6):4-60 (in Russian)].
- Павлов Ч.С., Маевская М.В., Киценко Е.А., и др. Лекарственная терапия портальной гипертензии и ее осложнений: анализ эффективности препаратов, применяемых в клинической практике, и обсуждение перспективных подходов к лечению. *Клин. медицина.* 2013;3:55-61 [Pavlov ChS, Mayevskaya MV, Kitsenko EA, et al. Drug therapy for portal hypertension and its complications: analysis of the effectiveness of drugs used in clinical practice and discussion of promising approaches to treatment. *Clinical Medicine.* 2013;3:55-61 (in Russian)].
- Гарбузенко Д.В. Экспериментальные методы изучения портальной гипертензии. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010;2:4-12 [Garbuzenko DV. Experimental methods for studying portal hypertension. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2010;2:4-12 (in Russian)].
- D'Amico G. The role of vasoactive drugs in the treatment of oesophageal varices. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;2:349-60. DOI:10.1517/eoph.5.2.349.26486
- Turnes J, Hernandez-Guerra M, Abalde JG, et al. Influence of beta-2 adrenergic receptor gene polymorphism on the hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2006;43(1):34-41. DOI:10.1002/hep.21000
- Yu A, Idle JR, Herraiz T, et al. Screening for endogenous substrates reveals that CYP2D6 is a 5-methoxyindol-ethylamine O-demethylase. *Pharmacogenetics.* 2003;13:307-19. DOI:10.1097/01.fpc.0000054094.48725.b7
- Jiang XL, Shen HW, Yu AM. Pinoline may be used as a probe for CYP2D6 Activity. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(3):443-6. DOI:10.1124/dmd.108.025056
- Федосына Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2012;22(5):46-55 [Fedosiya EA, Meavskaya MV, Ivashkin VT. Principles of therapy for portal hypertension in patients with



- liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(5):46-55 (in Russian)].
14. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-60. DOI:10.1016/j.jhep.2018.03.024
  15. Митьков В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов. М.: Видар-М, 2000; с. 41 [Mitkov VV. Dopplerografiya v diagnostike zabolevaniy pecheni, zhelchnogo puzyria, podzheludochnoi zhelezy i ikh sosudov. Moscow: Vidar-M, 2000; p. 41 (in Russian)].
  16. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; с. 218 [Trukhacheva NV. Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica. Moscow: GEOTAR-Media, 2012; p. 218 (in Russian)].
  17. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации российского общества по изучению печени и российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложненной цирроза печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71-102 [Ivashkin VT, Meavskaya MV, Pavlov CS, et al. Clinical guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association for the treatment of liver cirrhosis complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71-102 (in Russian)].
  18. Zhang F, Duan X, Zhang M, et al. Influence of CYP2D6 and  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene polymorphisms on the hemodynamic response to propranolol in Chinese Han patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:829-33. DOI:10.1111/jgh.13198
  19. Сычев Д.А., Застрожин М.С., Смирнов В.В. и др. Ассоциация активности изофермента CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю. *Вестник РГМУ*. 2015;4:36-9 [Sychev DA, Zastrozhin MS, Smirnov VV, et al. The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction. *Vestnik RGMU*. 2015;4:36-9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.08.2021



OMNIDOC.TOR.RU