

Цирроз печени и управление рисками осложнений

И.Г. Бакулин, И.А. Оганезова, М.И. Скалинская[✉], Е.В. Сказываева

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Циррозы печени (ЦП) занимают основное место в структуре патологии органов пищеварения по частоте летальности, а также по развитию фатальных и плохо контролируемых осложнений, что требует поиска эффективных методов профилактики прогрессирования заболевания и развития осложнений. В статье представлена обновленная информация о роли микробиоты кишечника, а также синдромов эндотоксемии и повышенной кишечной проницаемости в патофизиологии (ЦП) и его осложнений. Приводятся результаты последних метаанализов по влиянию дисбиотических нарушений на прогноз ЦП и вариантам их коррекции. Понимание значимости участия микробиоты кишечника в патогенезе ЦП стало одним из «рычагов управления» рисками осложнений ЦП. При этом ось «печень–кишка» может считаться ведущим звеном в формировании большинства основных осложнений ЦП.

Ключевые слова: цирроз печени, осложнения цирроза печени, кишечная микробиота, повышенная кишечная проницаемость

Для цитирования: Бакулин И.Г., Оганезова И.А., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Цирроз печени и управление рисками осложнений. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 9–14. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200917

REVIEW

Liver cirrhosis and complication risk management

Igor G. Bakulin, Inna A. Oganezova, Maria I. Skalinskaya[✉], Ekaterina V. Skazyvaeva

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Liver cirrhosis (LC) takes the main place in the structure of the pathology of the digestive system in terms of the frequency of mortality, as well as in the development of fatal and poorly controlled complications, which requires the search for effective methods for preventing the progression of the disease and the development of complications. The article provides updated information on the role of the intestinal microbiota, as well as endotoxemia and increased intestinal permeability syndromes in the pathophysiology of LC and its complications. The results of recent meta-analyses of the impact of dysbiotic disorders on the prognosis of the LC and the options for their correction are presented. Understanding of the significance of involvement of gut microbiota in the pathogenesis of LC has become one of the «levers of management» of the risks of complications of LC. In this case, the «liver-gut» axis can be considered to be the leading link to the formation of most of the main complications of LC.

Keywords: liver cirrhosis, complications of liver cirrhosis, intestinal microbiota, increased intestinal permeability

For citation: Bakulin IG, Oganezova IA, Skalinskaya MI, Skazyvaeva EV. Liver cirrhosis and complication risk management. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (8): . DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200917

Цирроз печени и его осложнения: актуальность проблемы

Циррозы печени (ЦП) занимают значительное место в структуре болезней органов пищеварения, являясь не только медицинской, но и значимой социальной проблемой здравоохранения всех стран мира. Фатальной особенностью патологии является тот факт, что около 75% пациентов с ЦП впервые узнают о своем заболевании при развитии осложнений – печеночной недостаточности, кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) или появлении асцита. Считается, что трансформация бессимптомного компенсированного ЦП в декомпенсированный

происходит со скоростью 5–7% в год. Заболевание остается причиной смерти 1 млн человек ежегодно, и большинство этих смертей можно предотвратить [1]. Согласно данным А. Mokdad и соавт. среднемировая смертность при ЦП составляет 22,0 на 100 тыс. населения [2].

Многие исследователи отмечают значительное увеличение бремени заболеваний печени в последние десятилетия, связывая это с ростом употребления алкоголя, распространением вирусных гепатитов и эпидемией ожирения. Так, по данным исследования NERAHEALTH, выполненного в 2016 г. Европейским обществом по изучению печени (European Association for the Study of the

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Скалинская Мария Игоревна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса; Тел.: +7(961)607-01-85; e-mail: mskalinskaya@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-0769-8176

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса; ORCID: 0000-0002-6151-2021

Оганезова Инна Андреевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса; ORCID 0000-0003-0844-4469

Сказываева Екатерина Васильевна – канд. мед. наук, доц., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса; ORCID: 0000-0002-8563-6870

✉ Maria I. Skalinskaya. E-mail: mskalinskaya@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-0769-8176

Igor G. Bakulin. ORCID: 0000-0002-6151-2021

Inna A. Oganezova. ORCID 0000-0003-0844-4469

Ekaterina V. Skazyvaeva. ORCID: 0000-0002-8563-6870

Liver – EASL), стандартизованная по возрасту распространенность циррозов и других заболеваний печени составила 312 на 100 тыс. населения для алкогольной болезни печени, 212 на 100 тыс. населения для хронического вирусного гепатита С, 130 на 100 тыс. населения для хронического вирусного гепатита В и 116 на 100 тыс. населения для других причин [3].

По данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире из всех смертей, связанных с употреблением алкоголя, 21,3% обусловлены заболеваниями пищеварительной системы, что превышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований у данной категории пациентов [4].

Данные об эпидемиологии ЦП в России недостаточны и разрозненны. Согласно данным ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России фиброз и ЦП занимают 5-е место в структуре показателей потерянных лет потенциальной жизни (Potential Years of Life Lost – PYLL) у населения Российской Федерации в экономически активном возрасте (15–72 года) [5]. Причем в последние годы отмечается значительное увеличение вклада в заболеваемость фиброзом и ЦП неалкогольной жировой болезни печени [6, 7].

А.И. Долгушиной и соавт. (2017 г.) проведен ретроспективный анализ данных о заболеваемости ЦП, смертности и летальности, причинах смерти больных с заболеваниями печени в Челябинской области с 2006 по 2015 г. По данным авторов, регистрируется неуклонное статистически значимое увеличение числа пациентов с заболеваниями печени с приростом, в среднем на $11,4 \pm 8,5\%$ случаев в год. Хронические заболевания печени, в том числе ЦП, составляют $2,45 \pm 0,17\%$ в структуре смертности населения, при этом более 1/2 умерших – лица трудоспособного возраста [8]. В 2019 г. опубликованы результаты медико-статистического исследования, посвященного интегральной оценке региональной алкогольной ситуации и смертности населения от некоторых хронических неинфекционных заболеваний в РФ. По данным авторов, наиболее значимыми были различия в стандартизованных коэффициентах смертности от заболеваний органов пищеварения, которые отличались в регионах с неблагоприятной и благополучной алкогольной ситуацией для заболеваний поджелудочной железы – в 1,8 раза, заболеваний печени – в 1,7, язвенной болезни – в 1,6, злокачественных новообразований органов пищеварения – в 1,3 [9].

Независимо от этиологии ЦП становится причиной смерти пациентов в связи с развитием одного или нескольких осложнений, для лечения которых используются значительные ресурсы системы здравоохранения. В связи с этим изучение патогенеза и прогноза осложнений ЦП является одной из важнейших задач гепатологии. Зная механизмы и разрешающие факторы прогрессирования и декомпенсации патологического процесса, в большинстве случаев можно объяснить, а значит, замедлить или даже предупредить развитие фатальных осложнений [10].

Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению печени 2018 г. (EASL), декомпенсация ЦП характеризуется развитием явных клинических признаков, наиболее часто – асцита, кровотечения, энцефалопатии и желтухи. Появление любого из перечисленных симптомов приводит к быстрому прогрессированию заболевания. Медиана выживаемости при декомпенсированном ЦП составляет около 1,8 года. При этом отмечается, что возникновение инфекционных осложнений ускоряет прогрессию на любой стадии ЦП и увеличивает летальность. Риск разви-

тия бактериальных инфекций при ЦП мультифакториален и включает печеночную дисфункцию, повышенную проницаемость кишки в условиях portalной гипертензии, портосистемное шунтирование, кишечный дисбиоз, повышение концентрации билирубина, а также циррозассоциированную иммунную дисфункцию [11, 12].

Еще одно из перспективных направлений у пациентов с ЦП с точки зрения профилактики декомпенсации – оценка и коррекция нутритивного и элементного статуса. Получены данные о наличии недостаточности питания у 80% пациентов с ЦП, при этом квашиоркорк выявляется в 85% случаев белково-энергетической недостаточности, с одной стороны. С другой стороны, оценка элементного статуса у больных ЦП выявила недостаточную обеспеченность по сравнению с группой контроля такими микроэлементами, как Se, Zn, Ca, Li, Mg, P, при наличии избыточного содержания некоторых токсичных элементов (Pb), что указывает на возможное участие нарушений нутритивной недостаточности в патогенезе декомпенсации при ЦП и необходимость коррекции указанных нарушений [13].

Именно на обсуждении возможностей управления рисками осложнений ЦП остановимся в рамках этой статьи.

Эндотоксемия и повышенная проницаемость кишечника – важные звенья патогенеза декомпенсации и прогрессии осложнений при ЦП

Известно, что пациенты с ЦП и, особенно, класса В и С по Чайлд–Пью являются группой риска различных инфекционных заболеваний и осложнений: от инфекции мочевыводящих путей, пневмонии и спонтанного бактериального перитонита (СБП) до инфекционного эндокардита и сепсиса. При этом наличие инфекционных осложнений связано с увеличением смертности. По данным популяционного исследования, проведенного в США (660 727 пациентов с диагнозом ЦП, 2011–2014 гг.), продолжительность госпитализаций, стоимость медицинских услуг и смертность существенно выше в группе пациентов с любым инфекционным осложнением ЦП [14]. Многие авторы отмечают, что возбудители бактериальных инфекций при ЦП обладают множественной лекарственной устойчивостью, что, несомненно, осложняет ведение этой категории пациентов. По данным J. Fernández и соавт. (2019 г.), распространенность инфекций с множественной лекарственной устойчивостью среди пациентов с ЦП в Европе составляет от 29,2 до 38% [15]. В многоцентровом исследовании S. Piano и соавт. (2019 г.; 46 центров – 15 в Азии, 15 – в Европе, 11 – в Южной Америке, 5 – в Северной Америке) множественная лекарственная устойчивость у госпитализированных пациентов с ЦП выявлена в 31–37% случаев [16].

Наибольшую угрозу для пациентов с ЦП представляют нозокомиальные инфекции. Нередко во время одного пребывания в больнице у пациентов могут развиваться несколько последовательных инфекционных событий. В работе M. Schultalbers и соавт. (2020 г.) проанализированы частота и характеристика нозокомиальных инфекций у пациентов с ЦП. Установлено, что практически у каждого 4-го пациента развивается повторная инфекция. Также авторами показаны различия в локализации инфекционного процесса, частоте выявления различных возбудителей, а также в выживаемости без трансплантации печени в зависимости от количества бактериальных эпизодов. По данным авторов, показатели выживаемости без трансплантации печени (независимо от стадии заболевания) снижа-

ются в 1,7–2,2 раза с каждым дополнительным инфекционным эпизодом [17].

Известно, что эндотоксемия, обусловленная транслокацией бактериальной флоры и микробных эндотоксинов, таких как липополисахариды, пептидогликаны, липопептиды, коррелирует с тяжестью течения, частотой осложнений и смертностью при заболеваниях печени. Именно поэтому контроль эндотоксемии считается основой терапии прогрессирующего ЦП [18].

При ЦП портальная гипертензия может способствовать бактериальной транслокации и повышать уровень эндотоксинов в сыворотке. В свою очередь, эндотоксемия усугубляет портальную гипертензию за счет индукции системной и спланхической вазодилатации и за счет запуска системного воспалительного ответа (СВО) через фактор некроза опухоли α [19].

У пациентов с ЦП выявлены также структурные и функциональные изменения слизистой оболочки кишечника, повышающие его проницаемость для бактерий и микробных эндотоксинов. При ЦП кишечная проницаемость увеличивается вследствие измененной экспрессии белков плотных контактов. Эта дисфункция кишечного барьера является важным патогенетическим фактором для формирования осложнений ЦП. При этом сопутствующие ЦП портальная гипертензия, изменения кишечной микробиоты, иммунная дисфункция, СВО и окислительный стресс могут влиять на барьерную функцию как тонкой, так и толстой кишки и способствовать развитию осложнений [20]. Эндотоксины не только вызывают воспаление гепатоцитов и запускают прогрессирование фиброза, но также способствуют повышению риска смертности при заболевании печени на конечной стадии вследствие их роли во вторичных инфекциях, таких как СБП, и в развитии печеночной энцефалопатии (ПЭ). Центральная роль аммиака в патогенезе ПЭ известна, но есть убедительные доказательства, указывающие на значимость СВО и феномена бактериальной транслокации в усугублении клинических проявлений ПЭ. Кроме того, именно в кишечнике обнаружены «причины», приводящие к ПЭ: наличие синдромов избыточного бактериального роста и повышенной кишечной проницаемости (leaky gut syndrome) приводило к тому, что эндотоксины легко проникали в воротный кровоток у пациентов с ЦП [21, 22].

Центральная роль в формировании большинства осложнений ЦП реализуется осью «печень–кишка», в том числе и через модуляцию иммунного ответа. При ЦП активация Toll-like-рецепторов 4-го типа (TLR4) липополисахаридами приводит к инициации провоспалительного ответа и повышению уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке больных. Персистирующая активация иммунной системы, в свою очередь, приводит к формированию иммунной дисфункции, ассоциированной с ЦП. Фенотип иммунной дисфункции по мере прогрессирования заболевания меняется с преимущественно провоспалительного (у пациентов со стабильным, компенсированным циррозом) на преимущественно иммунодефицитный (у больных с тяжелым декомпенсированным циррозом и нарушением функции других органов). Очевидно, что развитие иммунодефицитного фенотипа будет способствовать формированию инфекционных осложнений [23].

Еще одним значимым фактором в деятельности оси «печень–кишка» считается энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, являющихся естественными лигандами фарнезопидных X-рецепторов (FXR). При ЦП отмечается снижение секреции желчных кислот (за счет

отрицательного влияния FXR на синтез желчных кислот, путем подавления экспрессии фермента холестерин-7 α -гидроксилазы – CYP7A1). Дефицит желчных кислот, в свою очередь, способствует бактериальной транслокации и воспалению [21].

Кишечный микробиом как мишень для профилактики осложнений при ЦП

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений активное участие микробиоты в патогенезе различных заболеваний. Приводятся данные, что изменения кишечного микробиома четко коррелируют с тяжестью/классом ЦП различной этиологии [24]. Так, показано, что избыточный бактериальный рост в кишечнике в сочетании со снижением представительства аутохтонной флоры отрицательно сказывается на выживаемости больных ЦП. Наличие дисбиотических изменений у пациентов с ЦП ассоциировано с СВО и способствует развитию асцита и ВРВП [25, 26].

Одним из любопытных и неожиданных примеров негативного влияния кишечной микробиоты на течение ЦП стал опыт по нерациональному использованию ингибиторов протонной помпы (ИПП) у пациентов с ЦП, что часто встречается в назначениях в рутинной практике у лиц с ЦП после лигирования ВРВП, для профилактики кровотечений из ВРВП, при гастропатии, ассоциированной с портальной гипертензией. Оказалось, что длительная кислотосупрессия, нарушающая защитный кислотный барьер желудка, закономерно привела к глубоким изменениям в кишечном микробиоме. В метаанализе F. Imhann и соавт. (2016 г.) продемонстрированы существенные таксономические изменения микробиома, обусловленные приемом ИПП, в частности снижение представительства *Faecalibacterium*. По мнению других исследователей, уменьшение количества *Faecalibacterium* у пользователей ИПП может быть ассоциировано с активностью кишечного воспаления [27, 28].

В дальнейшем получены доказательства, что у пациентов с ЦП, которые длительно принимают ИПП, значительно увеличивается риск развития ПЭ, при этом эффект является дозозависимым. Так, в метаанализе X. Tantai и соавт. (2019 г.), включающем 5 исследований по типу «случай–контроль» ($n=4342$) и 4 когортных исследований ($n=188\ 053$), показано, что у пациентов с продвинутыми стадиями хронических заболеваний печени применение ИПП повышает риск развития ПЭ в 2,58 раза в исследованиях по типу «случай–контроль» и в 1,67 раза в когортных исследованиях [29]. По данным G. Dam и соавт., кумулятивный однолетний риск развития ПЭ у пациентов, принимающих ИПП, составляет 31%. J. Wang и соавт. в своем метаанализе (47 исследований; $n=169\ 806$) указывают на увеличение риска ПЭ при приеме ИПП в 2,31 раза. С. Tsai и соавт. (2017 г.) в своей работе (исследование по типу «случай–контроль»; 1166 пациентов с ЦП и ПЭ) показали, что риск развития ПЭ коррелирует с кумулятивной установленной дневной дозировкой (cumulative defined daily doses – cDDD) ИПП, показывая относительный риск 1,41 при cDDDs 30–120, 1,51 – при cDDDs 11–365 и 3,01 – при cDDDs более 365 [30–32].

При использовании ИПП также существенно повышается вероятность развития СБП. В метаанализе, проведенном L. Lin и соавт. (20 оригинальных статей; $n=9566$), показано, что применение ИПП повышает риск СБП в 1,77 раза, при этом авторы демонстрируют, что использование H_2 -гистаминовых блокаторов является более безопасным (в отношении рисков развития СБП) у пациентов с ЦП, нуждающихся в длительной антисекреторной терапии

(отношение шансов 1,06, 95% доверительный интервал 0,75–1,48) [33]. В другом метаанализе риск развития СПБ при применении ИПП оценивается еще выше – отношение шансов 2,77, 95% доверительный интервал 1,82–4,23 [34].

Закономерно, что применение ИПП, увеличивая риски развития ПЭ и СБП, повышает и частоту госпитализаций, связанных с декомпенсацией ЦП, и риск летальных исходов. По данным М. de Roza и соавт. (2019 г.), пациенты при применении ИПП имели в 1,61 раза более высокую частоту госпитализаций, связанную с декомпенсацией ЦП, и более чем в 2 раза увеличение смертности, при этом рост сроков применения ИПП ($cDDD > 90$) коррелировал с более высокой смертностью [35].

Таким образом, получены доказательства, что, с одной стороны, при применении ИПП развиваются изменения кишечной микробиоты, которые способствуют развитию ПЭ, СПБ, что еще раз подтвердило необходимость адресной профилактики и коррекции нарушений микробиоты при ЦП, с другой стороны, анализ данных позволил доказать, что нет прямой «вины» ИПП в ухудшении течения ЦП.

Адресная терапия нарушений микробиоты кишечника: фокус на рифаксимин-α

В настоящее время сформирована стратегия по лечению и профилактике ключевых патогенетических факторов декомпенсации ЦП. Она включает:

- адресную терапию нарушений микробиоты;
- терапию, направленную на повышенную кишечную проницаемость, что будет приводить к уменьшению бактериальной транслокации;
- коррекцию циркуляторных расстройств;
- лечение воспаления;
- коррекцию портальной гипертензии.

Более того, из-за недостаточной доступности трансплантации печени адресная фармакотерапия, ориентированная на профилактику осложнений и декомпенсации, является основой долгосрочного лечения ЦП [36].

Систематически изученный препарат для лечения и профилактики осложнений ЦП – рифаксимин-α [37]. По данным S. Flamm и соавт. (2018 г.), у пациентов с асцитом в начале лечения применение рифаксимино-α снижало относительный риск развития осложнений на 42% в течение 6 мес наблюдения ($p=0,045$). У пациентов без асцита в начале лечения применение рифаксимино-α снижало относительный риск развития осложнений на 61% в течение 6 мес наблюдения ($p < 0,001$). У пациентов с MELD-12 (шкала MELD – Model for End- Stage Liver Disease) и международным нормализованным отношением 1,2 и более коэффициент риска развития любого первого осложнения ЦП при сравнении группы рифаксимино-α против плацебо составил 0,41, что указывает на снижение относительного риска развития осложнений на 59% ($p < 0,001$) в течение 6 мес лечения при использовании рифаксимино-α. Применение рифаксимино-α ассоциировано со снижением относительного риска развития явной ПЭ в течение 6 мес наблюдения у пациентов с MELD-12 и международным нормализованным отношением 1,2 и более на 68% [38].

Проспективное наблюдательное исследование S. Salehi и соавт. (2019 г.) с участием 622 взрослых пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации печени (в том числе 101 пациент с эпизодами ПЭ), продемонстрировало, что назначение рифаксимино-α приводит к значимому снижению числа госпитализаций по поводу декомпенсации ЦП, кровотечений из ВРВП, осложненного асцита. Лечение рифаксимино-α независимо ассоциировано с мень-

шей вероятностью пересмотра очередности трансплантации при коррекции по возрасту, полу, индексу массы тела, тяжести заболевания и сопутствующего применения лактулозы [39]. По данным S. Kang и соавт. (2017 г.), применение рифаксимино-α при ЦП достоверно снижало риски летального исхода, развития ПЭ, СБП и предотвращало рецидив эпизода ПЭ в течение года [40].

В ряде исследований показано, что рифаксимин-α смягчает течение асцита и улучшает выживаемость больных ЦП с рефрактерным асцитом. Возможным механизмом представляется регуляция рифаксимино-α состава и функции кишечной микробиоты, что снижает СВО. Выявлено, что на фоне терапии рифаксимино-α 800 мг/сут в течение как минимум 2 нед достоверно снижался избыточный уровень *Roseburia*, *Haemophilus* и *Prevotella* [41].

В метаанализе, опубликованном в 2020 г., включавшем 17 рандомизированных исследований и анализ 1701 пациента, рифаксимин-α оказался эффективным как для первичной, так и для вторичной профилактики СБП, в то время как норфлоксацин являлся эффективным только для первичной профилактики СПБ [42].

Еще одним примером эффективной коррекции факторов риска прогрессирования ЦП может рассматриваться исследование К. Kaji и соавт. (2017 г.), которое выполнялось с применением методики секвенирования 16S rRNA. Получены данные, что на фоне терапии рифаксимино-α в дозировке 1200 мг/сут в течение 4 нед (в дополнение к назначению неабсорбируемого дисахарида) у пациентов с декомпенсированным ЦП (по классификации Чайлд–Пью более 7 баллов) достоверно уменьшались содержание аммиака в сыворотке, уровень эндотоксемии, концентрация *Veillonella* в фекалиях, улучшалась когнитивная функция. Полученные данные послужили поводом для обсуждения в качестве кандидата на фекальный маркер развития ПЭ граммотрицательной бактерии *Veillonella*. Следует также отметить, что рифаксимин-α воздействует на ПЭ и эндотоксемию без отрицательного влияния на кишечный микробиом [43].

Заключение

Пациенты с ЦП – основная группа риска по летальности среди пациентов с болезнями органов пищеварения. В связи с этим требуются поиск и внедрение эффективных методов профилактики наиболее грозных осложнений (кровотечения из ВРВП, ПЭ, асцит, СБП), что является важнейшим среди всех мероприятий у пациентов данной категории по снижению смертности.

Кишечную микробиоту в настоящее время можно считать ведущим «игроком» в патофизиологии как кишечных, так и «внекишечных» заболеваний. При наличии ЦП избыточный рост условно-патогенной кишечной микрофлоры и синдром повышенной кишечной проницаемости с последующей бактериальной транслокацией и эндотоксемией играют важную роль в патогенезе ЦП и его осложнений, значимо увеличивая риски негативных исходов у пациентов данной категории. Эндотоксин после транслокации и бактериальная ДНК способны спровоцировать усиление системного воспалительного процесса, повлиять на метаболическую систему гепатоцитов, что в итоге может усилить прогрессирование ЦП и его осложнений.

В настоящее время при наличии представления о патологическом потенциале дисбиоза кишечника у пациентов с ЦП становится крайне важным проведение мероприятий, направленных на его устранение и профилактику. Среди исследований по терапевтическому воздействию на ми-

кробиом у пациентов с ЦП встречаются противоречивые результаты, имеются выводы о недостаточной эффективности пребиотиков, синбиотиков и метабиотиков или нежелательных явлениях антибактериальных препаратов. Однако применение у пациентов с ЦП рифаксимины достоверно ассоциировано с увеличением общей выживаемости и снижением риска развития СБП, варикозного кровотечения и

рецидива ПЭ при отсутствии отрицательного влияния на кишечный микробиом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ПЭ – печеночная энцефалопатия

СБП – спонтанный бактериальный перитонит

СВО – системный воспалительный ответ

ЦП – цирроз печени

cDDD (cumulative defined daily doses) – кумулятивная установленная дневная дозировка

MELD (Model for End-Stage Liver Disease) – Модель оценки терминальной стадии заболеваний печени для определения относительной тяжести заболевания и прогноза жизни у пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rowe IA. Lessons from Epidemiology: The Burden of Liver Disease. *Dig Dis*. 2017;35(4):304-9. DOI:10.1159/000456580
- Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Medicine*. 2014;12:145. DOI:10.1186/s12916-014-0145-y
- Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, et al. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018;69(3):718-35. DOI:10.1016/j.jhep.2018.05.011
- Global status report on alcohol and health 2018. WHO, 2018. Available at: https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/ Accessed: 21.02.2021.
- Драпкина О.М., Самородская И.В., Болотова Е.В., Старинская М.А. Нозологическая структура потерянных лет потенциальной жизни в экономически активном возрасте в Российской Федерации в 2016 г. *Профилактическая медицина*. 2019;22(1): 22-8 [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Bolotova EV, Starinskaya MA. The nosological structure of years of potential life lost in the economically active age in the Russian Federation in 2016. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(1):22-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20192201122
- Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды. *Лечащий врач*. 2010;2. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/02/12157759>. Ссылка активна на 29.03.2021 [Drapkina OM, Korneeva ON, Ivashkin VT. Terapiya nealkogol'nogo steatogepatita pri metabolicheskom sindrome: fokus na esensial'nye fosfolipidy. *Lechashchij vrach*. 2010;2. Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/02/12157759>. Accessed: 29.03.2021 (in Russian)].
- Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. *Справочник поликлинического врача*. 2008;3:71-4 [Drapkina OM. Nealkogol'naya zhirovaya bolezny' pecheni i metabolicheskij sindrom. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2008;3:71-4 (in Russian)]
- Долгушина А.И., Олевская Е.Р., Тарасов А.Н., и др. Эпидемиология цирроза печени в Челябинской области по данным за 2006–2015 гг. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):72-8 [Dolgushina AI, Olevskaya YeR, Tarasov AN, et al. Liver cirrhosis epidemiology in Chelyabinsk region in 2006–2015. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):72-8 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-1-72-78
- Горный Б.Э., Калинина А.М. Связь интегральной оценки региональной алкогольной ситуации и смертности населения от некоторых хронических неинфекционных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2019;22(4):65-8 [Gorny BE, Kalinina AM. Relationship between the integral estimation of the regional alcohol situation and mortality from some chronic non-communicable diseases. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(4):65-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20192204165
- Бакулин И.Г., Варламичева А.А. Асцит, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром: что общего в диагностике и лечении? *Терапевтический архив*. 2015;87(4):77-83 [Bakulin IG, Varlamicheva AA. Ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome: What is common in their diagnosis and treatment? *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2015;87(4):77-83 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201587477-83
- 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
- Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310-35. DOI:10.1002/hep.28906
- Бакулин И.Г. Клинико-патогенетическое обоснование коррекции недостаточности питания у раненых и больных с различными заболеваниями внутренних органов. М., 2004 [Bakulin IG. Clinical and pathogenetic justification of the correction of malnutrition in the wounded and patients with various diseases of the internal organs. Moscow, 2014 (in Russian)].
- Saleem S, Katragadda R, Weissman S, Bleibel W. Morbidity and mortality of infections in the cirrhotic patients: a US population-based study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2019;12(3):233-8. DOI:10.22037/ghfb.v12i3.1657
- Fernández J, Prado V, Trebicka J, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *J Hepatol*. 2019; 70: 398-411. DOI:10.1016/j.jhep.2018.10.027
- Piano S, Singh V, Caraceni P, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1368-1380.e10. DOI:10.1053/j.gastro.2018.12.005
- Schultalbers M, Tergast TL, Simon N, et al. Frequency, characteristics and impact of multiple consecutive nosocomial infections in patients with decompensated liver cirrhosis and ascites. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(5):567-76. DOI:10.1177/2050640620913732
- Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia. *World J Hepatol*. 2015;7(3):425-42. DOI:10.4254/wjh.v7.i3.425
- Simbrunner B, Mandorfer M, Trauner M, Reiberger T. Gut-liver axis signaling in portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2019;25(39):5897-917. DOI:10.3748/wjg.v25.i39.5897
- Nicoletti A, Ponziani FR, Biolato M, et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2019;25(33):4814-34. DOI:10.3748/wjg.v25.i33.4814
- Arab JP, Martin-Mateos RM, Shah VH. Gut-liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg. *Hepatol Int*. 2018;12(Suppl. 1):24-33. DOI:10.1007/s12072-017-9798-x
- Sakamaki A, Yokoyama K, Yamazaki F, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Diagnosed by a Breath Test and Improved by Rifaximin in a Patient with Hepatic Encephalopathy and Alcoholic

- Liver Cirrhosis. *Intern Med.* 2020;59(15):1849-53. DOI:10.2169/internalmedicine.4593-20
23. Irvine KM, Ratnasekera I, Powell EE, Hume DA. Causes and Consequences of Innate Immune Dysfunction in Cirrhosis. *Front Immunol.* 2019;10:293. DOI:10.3389/fimmu.2019.00293
24. Dubinkina VB, Tyakht AV, Odintsova VY, et al. Links of gut microbiota composition with alcohol dependence syndrome and alcoholic liver disease. *Microbiome.* 2017;5. DOI:10.1186/s40168-017-0359-2
25. Масленников Р.В., Татаркина М.А., Маевская М.В., и др. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(4):52-61 [Maslennikov RV, Tatarkina MA, Mayevskaya MV, et al. The impact of bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation on abdominal hemodynamics in liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(4):52-61 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-4-52-61
26. Lee NY, Suk KT. The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):199. DOI:10.3390/ijms22010199
27. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut.* 2016;65(5):740-8. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310376
28. Takagi T, Naito Y, Inoue R, et al. The influence of long-term use of proton pump inhibitors on the gut microbiota: an age-sex-matched case-control study. *J Clin Biochem Nutr.* 2018;62(1):100-5. DOI:10.3164/jcbn.17-78
29. Tantai XX, Yang LB, Wei ZC, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of hepatic encephalopathy in advanced liver disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(21):2683-98. DOI:10.3748/wjg.v25.i21.2683
30. Dam G, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites. *Hepatology.* 2016;64(4):1265-72. DOI:10.1002/hep.28737
31. Wang J, Wu Y, Bi Q, et al. Adverse outcomes of proton pump inhibitors in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2020. DOI:10.1007/s12072-019-10010-3
32. Tsai CF, Chen MH, Wang YP, et al. Proton Pump Inhibitors Increase Risk for Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis in A Population Study. *Gastroenterology.* 2017;152(1):134-41. DOI:10.1053/j.gastro.2016.09.007
33. Lin L, Hou L, Deng Y, et al. Acid suppression therapy and its association with spontaneous bacterial peritonitis incidence: A systemic review and meta-analysis. *Hepatol Res.* 2020;50(2):233-45. DOI:10.1111/hepr.13447
34. Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, O'Sullivan DM. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2011;65(6):674-8. DOI:10.1111/j.1742-1241.2011.02650.x
35. De Roza MA, Kai L, Kam JW, et al. Proton pump inhibitor use increases mortality and hepatic decompensation in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(33):4933-44. DOI:10.3748/wjg.v25.i33.4933
36. Kockerling D, Nathwani R, Forlano R, et al. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World J Gastroenterol.* 2019;25(8):888-908. DOI:10.3748/wjg.v25.i8.888
37. Ghosh G, Jesudian AB. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9(2):257-67. DOI:10.1016/j.jceh.2018.08.006
38. Flamm SL, Mullen KD, Heimanson Z, Sanyal AJ. Rifaximin has the potential to prevent complications of cirrhosis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756284818800307. DOI:10.1177/1756284818800307
39. Salehi S, Tranah TH, Lim S, et al. Rifaximin reduces the incidence of spontaneous bacterial peritonitis, variceal bleeding and all-cause admissions in patients on the liver transplant waiting list. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(4):435-41. DOI:10.1111/apt.15326
40. Kang SH, Lee YB, Lee JH, et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(9):845-55. DOI:10.1111/apt.14275
41. Lv XY, Ding HG, Zheng JF, et al. Rifaximin improves survival in cirrhotic patients with refractory ascites: A real-world study. *World J Gastroenterol.* 2020;26(2):199-218. DOI:10.3748/wjg.v26.i2.199
42. Soni H, Kumar-MP, Sharma V, et al. Antibiotics for prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: systematic review & Bayesian network meta-analysis. *Hepatol Int.* 2020;14(3):399-413. DOI:10.1007/s12072-020-10025-1
43. Kaji K, Takaya H, Saikawa S, et al. Rifaximin ameliorates hepatic encephalopathy and endotoxemia without affecting the gut microbiome diversity. *World J Gastroenterol.* 2017;23(47):8355-66. DOI:10.3748/wjg.v23.i47.8355

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.05.2021