

Стратификация рисков при алкогольных циррозах печени: клинический разбор

Т.Е. Полунина, <https://orcid.org/0000-0003-2182-8379>, poluntan@mail.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Цирроз печени (ЦП) – это заболевание печени на поздней стадии, при котором здоровая ткань заменяется рубцовой и печень необратимо повреждается. Клиническое течение ЦП в основном определяется прогрессирующим нарастанием портальной гипертензии, гипердинамической циркуляцией, бактериальной транслокацией и активацией системного воспаления. Различные степени тяжести состояния пациентов, включая компенсированный и декомпенсированный цирроз, связаны с прогрессированием этих механизмов и могут быть оценены по гемодинамическим или клиническим характеристикам. Для описания клинического течения заболевания рассматривается подход с несколькими состояниями. Острая хроническая печеночная недостаточность может возникать как при декомпенсированном, так и при компенсированном циррозе и всегда связана с высокой смертностью. Возрастающая тяжесть болезненных состояний подтолкнула к оценке клинических состояний ЦП с использованием различных диагностических и прогностических шкал, учитывающих конкурирующие риски прогноза и эффективности лечения ЦП. При выборе лечебной тактики у пациентов с ЦП необходимо оценивать тяжесть их состояния с учетом различных показателей функциональных проб печени. Чаще всего для этой цели применяется оценочная шкала Чайлд – Тюркотта – Пью (Child – Turcotte – Pugh). Диагностика ЦП включает оценку пациентов на предмет алкогольного расстройства и признаков прогрессирующего заболевания печени. Степень фиброза печени определяют с помощью УЗИ, транзитной эластографии, МРТ, измерения биомаркеров сыворотки крови и гистологии биопсии печени. Воздержание от алкоголя, достигаемое с помощью психосоматического вмешательства, является лучшим немедикаментозным лечением для всех стадий болезни. Основа концепции фармакотерапии алкогольных ЦП и их осложнений заключается в воздействии на патогенетические компоненты данной патологии. В случае прогрессирования заболевания в декомпенсированный цирроз или гепатоцеллюлярную карциному может потребоваться трансплантация печени. В представленном клиническом случае рассматривается тактика ведения больного ЦП алкогольного генеза с применением современных методов дифференциальной диагностики и лечения данной патологии.

Ключевые слова: алкоголь, биопсия, гепатит, гепатоцит, метаболизм, стеатоз, печеночная энцефалопатия

Для цитирования: Полунина Т.Е. Стратификация рисков при алкогольных циррозах печени: клинический разбор. *Медицинский совет.* 2023;17(8):126–134. <https://doi.org/10.21518/ms2023-129>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Risk stratification in alcoholic cirrhosis of the liver: a case study

Tatiana E. Polunina, <https://orcid.org/0000-0003-2182-8379>, poluntan@mail.ru

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Liver cirrhosis (LC) is an advanced stage of liver disease in which healthy liver tissue is replaced with scar tissue and the liver is irreversibly damaged. The clinical course of LC is mostly determined by the progressive increase of portal hypertension, hyperdynamic circulation, bacterial translocation, and activation of systemic inflammation. Different degrees of disease severity in patients, including compensated and decompensated cirrhosis, are related to the progression of these mechanisms and may be recognized by hemodynamic or clinical characteristics. A multi-state approach has been considered to describe the clinical course of the disease. An acute exacerbation of a chronic liver failure may occur either in decompensated or in compensated cirrhosis and is always associated with a high short-term mortality. The increasing severity of disease states prompted the assessment of the LC states using different diagnostic and prognostic scales accounting for competing risks for prognosis and LC treatment efficacy. When choosing the disease management in patients with LC, it is required to assess the severity of their condition, taking into account the results of various liver function tests. The Child-Turcotte-Pugh score is most often used for this purpose. The diagnosis of LC includes evaluation of patients for alcohol disorder and signs of advanced liver disease. The degree of liver fibrosis is determined using ultrasound imaging, transient elastography, MRI, measurements of serum biomarkers, and liver biopsy histology. Alcohol abstinence achieved through psychosomatic intervention is the best non-drug treatment for all stages of the disease. The concept of pharmacotherapy of alcoholic LC and their complications is based on the influence on the pathogenetic components of this pathology. If the disease progresses to decompensated cirrhosis or hepatocellular carcinoma, liver transplantation may be required. The clinical case discusses the management of a patient with LC of alcoholic origin using modern methods of differential diagnosis and treatment of this pathology.

Keywords: alcohol, biopsy, hepatitis, hepatocyte, metabolism, steatosis, hepatic encephalopathy

For citation: Polunina T.E. Risk stratification in alcoholic cirrhosis of the liver: a case study. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(8):126–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-129>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) характеризуется фиброзом и образованием узелков в печени вследствие хронического заболевания, что приводит к изменению нормальной дольковой структуры печени. Термин «цирроз» впервые был введен Лазннеком в 1826 г., он происходит от греческого термина *skírrōs* – твердый.

В настоящее время спектр заболеваний и патологических состояний, при которых может развиваться ЦП, хорошо известен. Это:

- хроническое злоупотребление алкоголем;
- хронические вирусные гепатиты (гепатит В, С и D);
- накопление жира в печени (неалкогольная жировая болезнь печени);
- накопление железа в организме (гемохроматоз);
- кистозный фиброз;
- накопление меди в организме (болезнь Вильсона – Коновалова);
- патология в желчных протоках (билиарная атрезия);
- дефицит альфа-1-антитрипсина;
- наследственные нарушения метаболизма сахара (галактоземия или болезнь накопления гликогена);
- генетическое расстройство пищеварения (синдром Алажиля);
- заболевание печени, вызванное нарушением в иммунной системе организма (аутоиммунный гепатит);
- разрушение желчных протоков (первичный билиарный холангит);
- склерозирование и рубцевание желчных протоков (первичный склерозирующий холангит);
- инфекционные заболевания (сифилис, бруцеллез);
- лекарственные повреждения печени.

Иногда причину ЦП установить не удастся. В таком случае диагноз формулируется как криптогенный ЦП.

ЦП является одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения в России и за рубежом. Согласно данным, полученным исследователями в рамках Программы по изучению заболеваний печени, за период с 1990 по 2017 г. количество смертей по причине ЦП в мире выросло с 899 000 (1,9% от всех смертей) до 1 323 000 случаев (2,4% всех смертей) соответственно, при этом число декомпенсированных ЦП увеличилось практически в 2 раза (1990 – 5,2 млн чел., 2017 – 10,6 млн чел.) [1]. Основными этиологическими факторами заболеваний печени в России являются злоупотребление алкоголем, хронические вирусные гепатиты В и С. На *рис. 1* представлена картина этиологических факторов ЦП по данным Московского областного регистра больных заболеваниями печени [2].

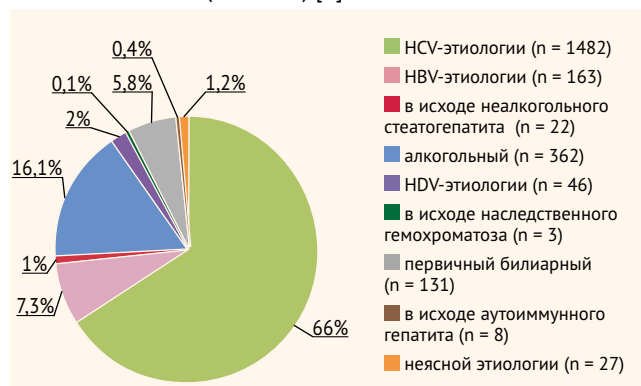
ПАТОГЕНЕЗ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Основными патогенетическими факторами в развитии ЦП являются некроз паренхимы, регенерация гепатоцитов, прогрессирующий фиброз и изменения сосудистого русла печени. В результате прямого действия этиологического фактора и развивающегося иммунного ответа наступает гибель гепатоцитов, может возникнуть массивный некроз паренхимы. На месте погибших клеток разрушается ретикулиновый каркас и образуется рубец.

В результате прямого действия этиологического фактора (алкоголя) и развивающегося иммунного ответа наступает гибель гепатоцитов, могут возникать массивные некрозы паренхимы. При некрозе гепатоцитов выделяются вещества (цитокины, хемокины и факторы роста), стимулирующие регенерацию клеток и процесс фиброза. При этом регенерация гепатоцитов протекает без должной координации, формируются участки избыточной регенерации печеночных клеток – узлы регенерации, которые сдавливают кровеносные сосуды и желчные протоки, способствуя нарушению микроциркуляции, портальной гипертензии и холестаза. Вместе с тем узлы регенерации служат основой для формирования регенеративных аденом печени, которые со временем могут трансформироваться в аденокарциномы. Основным источником соединительной ткани при хроническом поражении печени считаются звездчатые клетки печени (липоциты, клетки Ито). Клетки Ито, активированные фактором роста TGF- β , синтезируют коллаген и другие белки, которые откладываются в пространстве Диссе

● **Рисунок 1.** Доля этиологических факторов цирроза печени по данным Московского областного регистра больных заболеваниями печени (n = 2244) [2]

● **Figure 1.** The proportion of etiological factors of liver cirrhosis according to the Moscow regional register of patients with liver diseases (n = 2244) [2]



и нарушают обменные процессы между гепатоцитами и кровью [3].

Портальное кровообращение представляет собой область кровообращения печени, желудка, кишечника, поджелудочной железы и селезенки. Перестройка сосудистого русла проявляется в появлении многочисленных анастомозов между артериальными и венозными сосудами, их капилляризации и исчезновении в ряде случаев центральных вен в долях печени. Нарушение нормальной сосудистой архитектоники печени приводит к повышению давления в системе воротной вены, которое в норме у человека не превышает 3–7 мм рт. ст.

Обязательный признак ЦП – портальная гипертензия – характеризуется постоянным повышением уровня давления в системе воротной вены более 12 мм рт. ст. и (или) портального градиента давления (разница между давлением в портальной и нижней полой вене) более 7 мм рт. ст. Давление, превышающее 20 мм рт. ст., сопровождается развитием коллатералей. Значительная часть крови при этом проходит через печень, минуя ее паренхиму, что резко снижает снабжение гепатоцитов кислородом и питательными веществами, вызывая гипоксию и голодание клеток. Клинически портальная гипертензия включает увеличение размеров селезенки, варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) и желудка, асцит.

Факторами риска для развития ЦП являются: злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела, наличие вирусного гепатита в анамнезе.

Прогноз жизни пациентов с ЦП во многом зависит от развития его осложнений, среди которых к наиболее важным относятся следующие [4, 5]:

- печеночная энцефалопатия (ПЭ);
- кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка;
- асцит (с инфицированием асцитической жидкости или без него);
- гепаторенальный синдром;
- гипонатриемия разведения;
- инфекционные осложнения: спонтанный бактериальный перитонит (СБП).

СИМПТОМЫ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

ЦП развивается после длительного периода воспаления печени, в результате которого здоровая паренхима печени замещается фиброзной тканью и регенеративными узелками, что приводит к портальной гипертензии. Заболевание переходит из бессимптомной фазы (компенсированный цирроз) в декомпенсированный цирроз, осложнения которого часто приводят к госпитализации, ухудшению качества жизни и высокой смертности. Декомпенсация у больных ЦП обычно определяется по проявлению асцита, кровотечения из ВРВП, ПЭ и у некоторых пациентов повышения концентрации билирубина. Прогрессирующая портальная гипертензия, системное воспаление и печеночная недостаточность приводят к летальным исходам [6, 7].

Цирроз часто не имеет признаков или симптомов до тех пор, пока поражение печени не станет обширным.

Когда признаки и симптомы действительно возникают, они могут включать:

- усталость;
- гематомы;
- потерю аппетита;
- тошноту;
- отеки на ногах, ступнях или лодыжках;
- потерю массы тела;
- зуд кожи;
- пожелтение кожи и слизистых глаз (желтуха);
- скопление жидкости в брюшной полости (асцит);
- паукообразные кровеносные сосуды на коже воротной зоны (телеангиоэктазии);
- покраснение ладоней рук (печеночные ладони);
- отсутствие или изменение цикла менструаций, не связанных с менопаузой (у женщин);
- потерю полового влечения;
- увеличение груди (гинекомастия) или атрофию яичек (мужчин);
- спутанность сознания;
- сонливость;
- невнятную речь (ПЭ) (см. рис. 2)¹.

ДИАГНОСТИКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

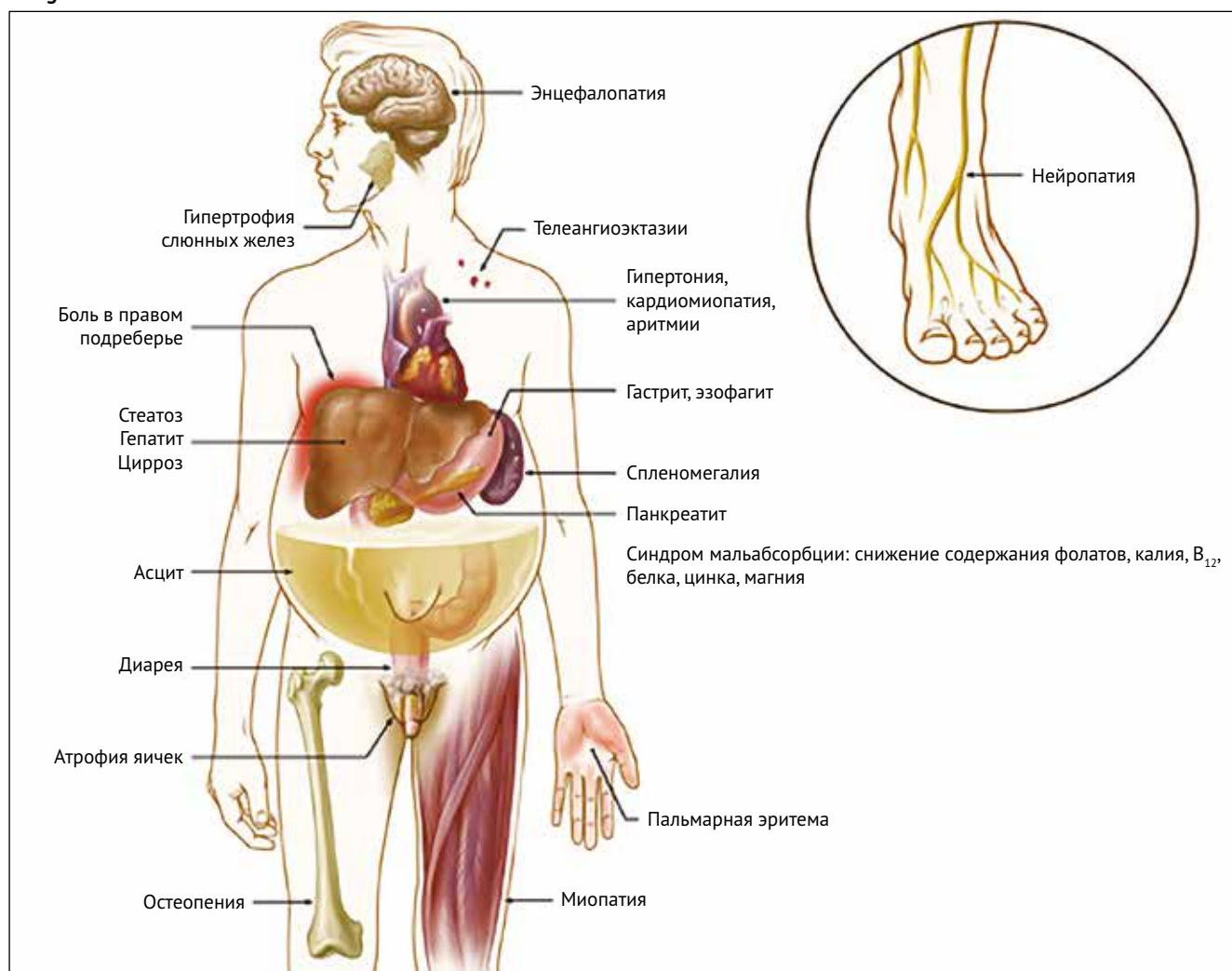
Основой для диагностики алкогольного ЦП является установление прямой этиологической роли алкоголя у конкретного пациента, ввиду чего ключевое значение имеет сбор анамнеза. К сожалению, у пациентов данной группы имеется склонность скрывать факт злоупотребления спиртными напитками. В таком случае целесообразно проведение опроса родственников пациента и использование специального анкетирования (например, опросники CAGE (Cut Annoyed Guilty Eye-opener), AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), AUDIT-C (сокращенный вариант теста AUDIT) и др.) [8–11]. Диагноз алкогольного цирроза обычно подозревается при документированном регулярном потреблении алкоголя в пересчете на чистый этанол более 20 г/сут у женщин и более 30 г/сут у мужчин при наличии клинических и (или) гистологических показателей, указывающих на повреждение печени.

Постановка клинического диагноза основывается на анализе физикальных данных, лабораторных показателей и клинических признаков (табл. 1). Проведение биопсии печени может быть оправдано в отдельных случаях для подтверждения диагноза, а также исключения других причин заболевания печени и более точной характеристики степени повреждения, прогнозирования и принятия терапевтических решений.

Для исключения других причин повреждения печени проводятся дополнительные лабораторные исследования, включая определение вирусов гепатитов А, В и С (Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HCV IgM), аутоиммунные маркеры (ANA, AMA-M2, M2-3E, SP100, PML, GP210, LKM-1, LC-1, SLA/LP, SSA/RO-52), насыщение трансферрина, уровень трансферрина, α 1-антитрипсин, а в некоторых случаях также сыровороточный церулоплазмин [12–15].

¹ Johns Hopkins Medicine. *Alcoholic Liver Disease*. Available at: https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/docs/pdfs/liver/alcoholic_liver_disease.pdf.

● **Рисунок 2.** Клинические проявления цирроза печени*
 ● **Figure 2.** Clinical manifestations of liver cirrhosis*



* Johns Hopkins Medicine. *Alcoholic Liver Disease*. Available at: https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/_docs/_pdfs/liver/alcoholic_liver_disease.pdf.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: печень, селезенка, диаметр воротной вены, желчный пузырь, поджелудочная железа, почки. Заметное повышение эхогенности печени указывает на наличие жировой дистрофии или фиброза. Увеличение селезенки, расширение диаметра воротной системы и видимые коллатерали свидетельствуют о наличии портальной гипертензии. При УЗИ можно выявить наличие асцитической жидкости в брюшной полости.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), цель которой – определение степени выраженности ВРВП. При их отсутствии исследование повторяют с интервалом 1 раз в 3 года.

■ I степень – ВРВП спадаются при нагнетании воздуха в пищевод;

■ II степень – промежуточная между I и III;

■ III степень – ВРВП вызывают окклюзию пищевода и просвета.

Биопсию печени с гистологическим исследованием биоптата (определение фиброза и индекса гистологи-

ческой активности) можно проводить при приемлемых коагуляционных показателях (международное нормализованное отношение (МНО) менее 1,3 или протромбированный индекс более 60%, количество тромбоцитов более $60 \times 10^9/\text{л}$). Проведение процедуры под контролем УЗИ позволяет уменьшить риск развития осложнений.

Дополнительные инструментальные исследования: компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография органов брюшной полости: печени, селезенки, почек, поджелудочной железы – при необходимости для уточнения диагноза.

Для оценки тяжести состояния больных ЦП чаще всего применяется классификация по Child – Turcotte – Pugh (табл. 2)² [16, 17]. При сумме баллов менее 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, при сумме баллов 12 и более – 2 мес.

Существуют разные оценки выживаемости больных ЦП, которые представлены в табл. 3³.

² Классификация тяжести циррозов печени по Чайлд – Пью (Чайлд – Туркот – Пью). Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/handbook/117/7543>.

³ Там же.

● **Таблица 1.** Постановка клинического диагноза цирроза печени

● **Table 1.** Establishing a clinical diagnosis of liver cirrhosis

Статус	Показатель
Физикальное обследование	
Конституционный	Высокая температура
Кожа	- Телеангиоэктазии - Увеличение околушных и слезных желез - Пальмарная эритема - Желтуха - Уменьшение волос на теле - Гинекомастия
Опорно-двигательный	- Контрактура Дююитрена - Атрофия мышц конечностей
Мочеполовой	Атрофия яичек
Брюшная полость	- Гепатомегалия - Спленомегалия - Асцит
Неврологический	- Астериксис - Замешательство, ступор
Результаты лабораторных исследований	
Синтетическая функция печени	- Гипербилирубинемия (обычно конъюгированная) - Длительное протромбиновое время - Гипоальбуминемия
Уровни ферментов печени	- Повышенные уровни АСТ, Ед/л - Соотношение АСТ/АЛТ примерно 2 : 1
Гематологический	- Анемия - Лейкоцитоз или лейкопения - Тромбоцитопения - Повышенный уровень глобулина в сыворотке
Метаболический	- Повышенный уровень аммиака в крови - Гипергликемия - Респираторный алкалоз - Гипомагниемия - Гипофосфатемия - Гипонатриемия - Гипокалиемия

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

ЛЕЧЕНИЕ

Достижения в понимании фиброгенеза печени показали, что этот процесс динамичен и обратим. Клинические данные подтвердили, что любая степень фиброза и даже ЦП потенциально обратимы при разумных терапевтических стратегиях [18–21]. У подавляющего большинства лиц, злоупотребляющих алкоголем, выявляют алиментарные нарушения. Наиболее часто наблюдается выраженная белковая недостаточность, дефицит тиамина, фолиевой кислоты, пиридоксина, цинка, витаминов А и D.

При ЦП целесообразно назначение диеты, богатой белками (не менее 1,0–1,5 г/кг массы тела), с высокой энергетической ценностью (не менее 2000 ккал/сут, 35–40 ккал/кг/сут), достаточным содержанием витаминов (особенно группы В, фолиевой и липоевой кислоты), восполняющей дефицит жирорастворимых витаминов (А, Е) и микроэлементов – магния, селена, цинка. Для восстановления нутритивного статуса предпочтителен энтеральный путь введения лекарственных средств и питательных смесей, поскольку он более экономичен, позволяет стабилизировать целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, снизить риски бактериальной транслокации и инфекционных осложнений [22].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Концепции фармакотерапии ЦП основаны на купировании патогенетических компонентов данной патологии в зависимости от степени тяжести заболевания. 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 [23]. Именно поэтому контроль эндотоксемии считается основой терапии прогрессирующего ЦП. 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

● **Таблица 2.** Классификация степени тяжести цирроза печени по Child – Turcotte – Pugh* [16, 17]

● **Table 2.** Child – Turcotte – Pugh classification for severity of liver cirrhosis* [16, 17]

Оцениваемый параметр	Число баллов в зависимости от значения параметра		
	1	2	3
Асцит	Отсутствует	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, плохо контролируемый
Общий билирубин плазмы, мкмоль/л (мг/дл)	<34 (<2)	34–50 (2–3)	>50 (>3)
Альбумин плазмы крови, г	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Печеночная энцефалопатия	отсутствует	I–II степень (легкая, терапевтически контролируемая)	III–IV степень (тяжелая, плохо контролируемая)
Протромбиновый индекс, %	>60	40–60	<40
Протромбиновое время, сек	1–4	4–6	>6
Международное нормализованное отношение	<1,70	1,71–2,20	>2,20

* Классификация тяжести циррозов печени по Чайлд – Пью (Чайлд – Туркот – Пью). Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/handbook/117/7543>.

● **Таблица 3.** Оценка выживаемости больных циррозом печени*

● **Table 3.** Estimation of survival of patients with liver cirrhosis*

Класс по Child – Turcotte – Pugh	Баллы	Годичная выживаемость, %	Двухлетняя выживаемость, %
A	5–6	100	85
B	7–9	81	57
C	10–15	45	35

* Классификация тяжести циррозов печени по Чайлд – Пью (Чайлд – Туркот – Пью).
Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/handbook/117/7543>.

вазодилатации и за счет запуска системного воспалительного ответа через фактор некроза опухоли α [24, 25]. По результатам проведенных исследований у пациентов с ЦП отмечены прогрессирующие изменения кишечной микробиоты, которые могут быть вовлечены в патогенез осложнений ЦП. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке у пациентов с ЦП встречается часто, распространенность колеблется от 30 до 70%. Это состояние может увеличивать кишечную проницаемость и кишечную транслокацию бактерий, а также повышать уровень эндотоксинов и циркулирующих провоспалительных цитокинов, способствуя тем самым развитию осложнений ЦП. С учетом вышесказанного 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.

Из-за недостаточной доступности трансплантации печени адресная фармакотерапия, ориентированная на профилактику осложнений и декомпенсации, является основой долгосрочного лечения ЦП [24, 26].

Антибиотики широко применяются в лечении и профилактике таких осложнений ЦП, как резистентный асцит, ПЭ и СБП с целью подавления аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры. В настоящее время одобрены следующие препараты: рифаксимин, неомицин, метронидазол. В последние годы предпочтение отдается более современному и безопасному рифаксими- α .

Лечение ЦП с резистентным асцитом. Рекомендовано назначение рифаксими- α пациентам с ЦП и рефрактерным асцитом для улучшения выживаемости. Назначение рифаксими- α в дозе 200 мг 4 раза в сутки длительно – не менее 2 нед. пациентам с рефрактерным асцитом продемонстрировало повышение 6-месячной выживаемости [27–29].

Лечение ПЭ. Рекомендовано применение рифаксими- α в суточной дозе 1200 мг в качестве терапии ПЭ любой стадии у пациентов с компенсированным и декомпенсированным ЦП для снижения уровня аммиака в крови, улучшения психического статуса, уменьшения выражен-

ности астериксиса, снижения стадии энцефалопатии [27, 30–33].

Рифаксимин практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте (при пероральном приеме натошак в крови обнаруживается не более 0,4% от принятой дозы). Доказано положительное действие рифаксими- α как на уровень аммония в крови, так и на динамику клинических проявлений ПЭ в условиях монотерапии, в комбинации с лактулозой, при непереносимости лактулозы, а также для профилактики ПЭ после портосистемного шунтирования. Международное исследование в группе пациентов с двумя рецидивами явной ПЭ, направленное на изучение возможности по поддержанию ремиссии, показало превосходство рифаксими- α в сравнении с плацебо (на фоне приема лактулозы – в 91% случаев). Патогенетически обоснованным представляется назначение рифаксими- α для профилактики СБП и других инфекционных осложнений у пациентов с ЦП.

Рифаксимин имеет широкий спектр антибактериальной активности, воздействуя на большинство грамположительных и грамотрицательных как аэробных, так и анаэробных бактерий. Применение рифаксими- α у пациентов с асцитом в начале лечения снижало относительный риск развития осложнений на 42% в течение 6 мес. наблюдения ($p = 0,045$). У пациентов без асцита в начале лечения применение рифаксими- 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 МНО 1,2 и более коэффициент риска развития любого первого осложнения ЦП при сравнении группы рифаксими- 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 рифаксими- α . Применение рифаксими- α ассоциировано со снижением относительного риска развития явной ПЭ в течение 6 мес. наблюдения у пациентов с MELD-12 и МНО 1,2 и более на 68% [34].

Профилактика инфицирования асцитической жидкости. Рекомендовано назначение невсасывающегося кишечного антибактериального препарата рифаксимин- α пациентам с ЦП для первичной и вторичной профилактики инфицированного асцита. Согласно метаанализу имеющихся исследований, назначение рифаксими- α в суточной дозе 1200 или 1100 мг в течение 6–12 мес. показало эффективность препарата для профилактики инфицированного асцита при ЦП. Помимо снижения риска инфицирования асцитической жидкости, у пациентов с ЦП применение рифаксими- α сопровождалось увеличением общей выживаемости, при этом частота развития ассоциированной с *Clostridium difficile* диареи не превышает таковую для пациентов, получающих лактулозу [27, 35, 36].

Профилактика ПЭ. Пациентам со скрытой (минимальной или 1-й стадии) или явной ПЭ рекомендован прием рифаксими- α для поддержания ремиссии и снижения риска госпитализации, связанной с ПЭ. Применение рифаксими- α в дозе 1100 или 1200 мг/сут в течение 6 мес. снижает риск рецидива ПЭ на 58% ($p < 0,0001$) и госпитализации,

связанной с рецидивом ПЭ, на 50% ($p < 0,013$) по сравнению с плацебо. Применение рифаксими́на сопровождается снижением риска осложнений ЦП и увеличением общей выживаемости у пациентов с ПЭ [27, 29, 35, 37].

Для лечения пациентов с явлениями выраженного эндотоксикоза и при любой степени ПЭ за счет выраженного гипоаммониемического эффекта в составе комбинированной терапии рекомендуется назначать препарат орнитин. Учитывая особенности патогенеза развития ПЭ, для ее лечения обосновано применение орнитина, прием которого усиливает метаболизм аммиака, что способствует уменьшению клинических проявлений ПЭ с высокой эффективностью и безопасностью лечения [27, 38].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Н., 53 года, первый раз поступил в стационар с жалобами на боль в правом подреберье, метеоризм, жидкий стул 5–6 раз в сутки, слабость, недомогание, снижение концентрации внимания. Установлен предварительный диагноз «гепатоспленомегалия неуточненного генеза, ПЭ (?)». Проводилась терапия ПЭ. После 4 дней нахождения в стационаре выписан по собственному желанию под наблюдение гастроэнтеролога в поликлинике по месту жительства.

Повторное обращение через 3 мес. с жалобами на боль и дискомфорт в правом подреберье, слабость, нарушение ритма сна, метеоризм, потемнение мочи, желтушность видимых слизистых и кожных покровов, тремор рук, раздражительность, плаксивость.

Анамнез: со слов пациента употребляет крепкий алкоголь в течение последних 6 лет практически ежедневно. Средняя суточная доза – 400 мл крепкого алкоголя. Индекс массы тела – 33 кг/м². Перенесенные заболевания – криптогенный гепатит. Вредные привычки: злоупотребление алкоголем, по опроснику AUDIT 17 баллов.

Данные объективного осмотра: пациент на вопросы отвечает неохотно, односложно, апатичный, кожные покровы и видимые слизистые иктеричны. Контрактура Дюпюитрена на фалангах 4-го и 5-го пальца кистей обеих рук. На коже плечевого пояса, груди телеангиоэктазии. Тоны сердца ритмичные, обычной звучности. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык обложен густым серым налетом. Живот увеличен в объеме. Печень при пальпации: край печени острый, контур неровный, консистенция плотная, поверхность гладкая, умеренная болезненность, из-под края реберной дуги +5 см по среднеключичной линии. Селезенка пальпируется, эластичная, гладкая, +2,5 см из-под края реберной дуги, размеры 9 × 16 см. Стул: тенденция к запорам. Желчный пузырь и поджелудочная железа: при пальпации в точке желчного пузыря определяется умеренная болезненность, при глубокой пальпации поджелудочной железы в зоне Шоффара головка не определяется, в точке Дежардена, Мейо – Робсона умеренно болезненна.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований при поступлении пациента. Общий анализ крови: эритроциты $4,52 \times 10^6$ /мкл (норма $3,90–5,30 \times 10^6$ /мкл),

гемоглобин 15,20 г/дл (норма 12,20–16,80 г/дл), гематокрит 43,80% (норма 37,50–49,50%), средний объем эритроцитов 94,00 фл (норма 81,00–100,00 фл), среднее содержание гемоглобина в эритроците 33,20 пиктограмм (пг) (норма 27,00–34,50 пг), средняя концентрация гемоглобина в эритроците 34,80 г/дл (норма 32,20–36,90 г/дл), ширина распределения эритроцитов 15,4% (норма 10,0–16,0%), лейкоциты $4,40 \times 10^3$ /мкл (норма $4,00–10,00 \times 10^3$ /мкл), тромбоциты 140×10^3 /мкл (норма $150–400 \times 10^3$ /мкл). Биохимические исследования крови до и после лечения представлены в *табл. 4*.

Результаты теста ФиброМакс: F-4, A-2, S-3, N-2.

Маркеры гепатитов: HBsAg, Anti-HCV, Anti-HAV на IgM – отрицательные.

Аутоиммунные маркеры: ANA, AMA-M2, M2-3E, SP100, PML, GP210, LKM-1, LC-1, SLA/LP, SSA/RO-52 – антитела не обнаружены.

Сывороточный церулоплазмин в пределах нормы.

Генетические тесты наследственного гемохроматоза: C282Y и H63D, патологии не выявлено.

Инструментальные исследования. КТ: гепатоспленомегалия. Портальная вена расширена, d = 15 мм.

- **Таблица 4.** Биохимические исследования крови пациента Н.
- **Table 4.** Biochemical blood tests of the patient N.

Лабораторный показатель	Результат		Норма
	До лечения	После лечения	
Аспартатаминотрансфераза, ед/л	163	42	40
Аланинаминотрансфераза, ед/л	125	37	35
Билирубин общий, мкмоль/л	46,7	20,0	18,3
Билирубин прямой, мкмоль/л	26,4	0,0–5,8	2,4
Гамма-глутамилтранспептидаза, ед/л	137	11–64	52
Холестерин, ммоль/л	9,5	3,3–5,4	6,1
Глюкоза, ммоль/л	5,9	3,0–6,1	5,8
Международное нормализованное отношение, ед.	1,34	0,80–1,25	1,20
Протромбин, %	57	70–130	85
Фибриноген, г/л	4	2–4	3
Альбумин, г/л	65	60–83	67
Креатинин, мкмоль/л	132	72–127	115
Мочевина, ммоль/л	3,1	2,9–8,2	3,5
Аполипопротеин, г/л	2,00	1,15–1,90	1,70
Альфа-фетопроtein, нг/мл	6,0	<8,1	5,0
Железо сывороточное, мкмоль/л	46	<30	35
Трансферрин, г/л	1,80	<4,00	1,7
Коэффициент насыщения трансферрина, %	92,1	<50,0	45,3
Ферритин, нг/мл	1258	<250	274
Натрий, ммоль/л	133	130–150	137

ЭГДС и дуоденография: хронический гастрит антрального отдела. ВРВП I–II степени по К.-J. Raquet. Просвет кишки свободен. Фатеров сосок 5–6 мм. Слизистая желудка в антральном отделе бледно-розового цвета, устье свободно. Морфология: умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация. *Helicobacter pylori* (HP) – отрицательный. Проведено эндоскопическое лигирование вен пищевода. Колоноскопия: толстая кишка без патологии. Электрокардиография, эхокардиография – без патологии.

Проведена биопсия печени: в доставленном материале пунктат печени в виде двух столбиков ткани с 6 портальными трактами. Дольковое строение нарушено. Мостовидный некроз. Пограничная пластинка гепатоцита взломана. Перисинусоидальный и перичеллюлярный фиброз. Гепатоциты в состоянии выраженной гидропической дистрофии. Выявлены тельца Mallory. Большинство гепатоцитов с гранулами гемосидерина в цитоплазме, что особенно выражено в периферических отделах долек. Портальные тракты незначительно расширены, склерозированы. Амилоид не выявлен. Заключение по биопсии: ЦП, алкогольное поражение печени, синдром перегрузки железа. Диализ не проводился.

Консультация психиатра-нарколога: психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя: синдром зависимости (окончательный). Тест связи чисел – 1 мин 30 сек.

Диагноз: алкогольный ЦП, класс В по Child – Pugh (7 баллов); портальная гипертензия; гепатоспленомегалия; гиперспленизм; тромбоцитопения; ВРВП I–II степени по К.-J. Raquet; эндоскопическое лигирование вен пищевода; ПЭ 1–2-й стадии; синдром перегрузки железа; индекс MELD – 20; хронический гастрит антрального отдела, HP-отрицательный, стадия ремиссии.

Рекомендации по лечению:

- рифаксимин-α 1200 мг/сут (по 3 табл. 200 мг 2 раза в день) в течение 3 мес.;
- лактулоза 40–60 мл в сутки 6 мес.;
- орнитин 20 г/сут внутривенно капельно в течение 14 дней, далее 9 г/сут перорально 3 мес.;

■ флеботомия 400 мл 1 раз в 7 дней №2 до нормализации обмена железа в динамике (железо сывороточное, уровень ферритина, коэффициент насыщения трансферрина, железосвязывающая способность);

■ исключить алкоголь и продукты питания, содержащие железо.

План мониторинга:

■ через 2 нед. контроль показателей печеночного спектра, общий анализ крови;

■ через 1 мес. контроль обмена железа (ферритин);

■ наблюдение гастроэнтеролога-гепатолога и психиатра-нарколога 1 раз в 2 нед.

На фоне проводимой терапии у пациента отмечена коррекция психического статуса, улучшение самочувствия, уменьшение размеров печени и селезенки, снижение уровня общего билирубина и его фракций, активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы до нормы. Результаты биохимических исследований крови через 1 мес. лечения представлены в *табл. 4*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациенты с алкогольным ЦП – основная группа риска по летальности среди пациентов с алкогольной болезнью печени. Включение в диагностику и мониторинг индекса MELD необходимо для стратификации рисков летальности и направления на лист ожидания трансплантации печени. Адресная терапия позволяет достичь хороших результатов в лечении и профилактике ключевых патогенетических факторов декомпенсации ЦП. Применение в терапии пациентов с алкогольным ЦП препаратов рифаксими-α, лактулозы и орнитина в инъекционной форме может приводить к увеличению общей выживаемости и снижению риска развития СБП, варикозного кровотечения и рецидива ПЭ при отсутствии употребления алкоголя.



Поступила / Received 03.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 09.03.2023

Принята в печать / Accepted 20.03.2023

Список литературы / References

- GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245–266. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(19\)30349-8](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(19)30349-8).
- Богомолов П.О., Мациевич М.В., Бугверов А.О., Кокина К.Ю., Воронкова Н.В., Безносенко В.Д. Цирроз печени в Московской области: цифры и факты. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):59–67. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-59-67>.
- Богомолов П.О., Мациевич М.В., Бугверов А.О., Кокина К.Ю., Воронкова Н.В., Безносенко В.Д. Liver cirrhosis in the Moscow Region: figures and facts. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-59-67>.
- Рыжкова О.В. *Алгоритм диагностики и лечения цирроза печени*. Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет; 2021. 64 с. Режим доступа: https://mir.ismu.baikal.ru/src/downloads/389eb105_ryzhkova_o_v._tsirroz_pecheni_izmen.pdf.
- Ryzhkova O.V. *Algorithm for the diagnosis and treatment of liver cirrhosis*. Irkutsk: Irkutsk State Medical University; 2021. 64 p. (In Russ.) Available at: https://mir.ismu.baikal.ru/src/downloads/389eb105_ryzhkova_o_v._tsirroz_pecheni_izmen.pdf.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволоп Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):20–40. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/190>.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Sivolap Yu.P., Lunikov V.D., Zharkova M.S., Maslennikov R.V. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):20–40. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/190>.
- Bernardi M., Moreau R., Angeli P., Schnabl B., Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015;63(5):1272–1284. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.004>.
- Fuster D., Samet J.H. Alcohol Use in Patients with Chronic Liver Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(13):1251–1261. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1715735>.
- Jalan R., Fernandez J., Wiest R., Schnabl B., Moreau R., Angeli P. et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014;60(6):1310–1324. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.024>.

8. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;86(4):108–116. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31527>.
- Maev I.V., Abdurakhmanov D.T., Andreev D.N., Dicheva D.T. Alcoholic liver disease: state-of-the-art. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(4):108–116. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31527>.
9. Bruha R., Dvorak K., Petrtyl J. Alcoholic liver disease. *World J Hepatol*. 2012;4(3):81–90. <https://doi.org/10.4254/wjh.v4.i3.81>.
10. Абдурахманов Д.Т. Алкогольный гепатит. *Клиническая фармакология и терапия*. 2009;18(1):12–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23182621>.
- Abdurakhmanov D.T. Alcoholic hepatitis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2009;18(1):12–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23182621>.
11. Bradley K.A., DeBenedetti A.F., Volk R.J., Williams E.C., Frank D., Kivlahan D.R. AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31(7):1208–1217. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00403.x>.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(1):154–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>.
13. Moreau R., Jalan R., Gines P., Pavesi M., Angeli P., Cordoba J. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426–1437. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>.
14. Ивашкин В.Т., Федосина Е.А., Маевская М.В. *Лечение осложненных циррозов печени: методические рекомендации для врачей*. М.: Литтерра; 2011. 64 с.
- Ivashkin V.T., Fedosina E.A., Maevskaya M.V. *Treatment of complications of liver cirrhosis: guidelines for physicians*. Moscow: Litterra; 2011. 64 p. (In Russ.)
15. Lee H.A., Jung J.Y., Lee Y.S., Jung Y.K., Kim J.H., An H. et al. Direct Bilirubin Is More Valuable than Total Bilirubin for Predicting Prognosis in Patients with Liver Cirrhosis. *Gut Liver*. 2021;15(4):599–605. <https://doi.org/10.5009/gnl20171>.
16. Child C.G., Turcotte J.G. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1–85. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4950264/>.
17. Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646–649. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>.
18. Zhou W.C., Zhang Q.B., Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7312–7324. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7312>.
19. Sohrabpour A.A., Mohamadnejad M., Malekzadeh R. Review article: the reversibility of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(9):824–832. <https://doi.org/10.1111/apt.12044>.
20. Gieling R.G., Burt A.D., Mann D.A. Fibrosis and cirrhosis reversibility – molecular mechanisms. *Clin Liver Dis*. 2008;12(4):915–937. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2008.07.001>.
21. Arthur M.J. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1525–1528. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.33367>.
22. Полунина Т.Е. Алкогольная болезнь печени. Клинический пример. *Медицинский совет*. 2020;(5):50–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-50-60>.
- Polunina T.E. Alcoholic liver disease. Clinical example. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(5):50–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-50-60>.
23. Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia. *World J Hepatol*. 2015;7(3):425–442. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i3.425>.
24. Бакулин И.Г., Оганезова И.А., Скалинская Е.В., Сказываева Е.В. Цирроз печени и управление рисками осложнений. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):963–968. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200917>.
- Bakulin I.G., Oganezova I.A., Skalinskaya M.I., Skazyvaeva E.V. Liver cirrhosis and complication risk management. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(8):963–968. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200917>.
25. Simbrunner B., Mandorfer M., Trauner M., Reiberger T. Gut-liver axis signaling in portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2019;25(59):5897–5917. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i39.5897>.
26. Kockerling D., Nathwani R., Forlano R., Manousou P., Mullish B.H., Dhar A. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World J Gastroenterol*. 2019;25(8):888–908. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i8.888>.
27. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/621>.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V. et al. Clinical recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on diagnosis and treatment of liver fibrosis, cirrhosis and their complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56–102. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/621>.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
29. Lv X.Y., Ding H.G., Zheng J.F., Fan C.L., Li L. Rifaximin improves survival in cirrhotic patients with refractory ascites: A real-world study. *World J Gastroenterol*. 2020;26(2):199–218. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i2.199>.
30. Zullo A., Hassan C., Ridola L., Lorenzetti R., Campo S.M., Riggio O. Rifaximin therapy and hepatic encephalopathy: Pros and cons. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012;3(4):62–67. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v3.i4.62>.
31. Hudson M., Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(4):434–450. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001311>.
32. Wu D., Wu S.M., Lu J., Zhou Y.Q., Xu L., Guo C.Y. Rifaximin versus Nonabsorbable Disaccharides for the Treatment of Hepatic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;236963. <https://doi.org/10.1155/2013/236963>.
33. Kimer N., Krag A., Møller S., Bendtsen F., Gluud L.L. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(2):123–132. <https://doi.org/10.1111/apt.12803>.
34. Flamm S.L., Mullen K.D., Heiman Z., Sanyal A.J. Rifaximin has the potential to prevent complications of cirrhosis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818800307. <https://doi.org/10.1177/1756284818800307>.
35. Kimer N., Gluud L.L., Morris R.W., Morgan M.Y. Rifaximin for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy: A systematic review with meta-analyses of randomised controlled trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7(Suppl. 1):S78–S79. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.01.105>.
36. Goel A., Rahim U., Nguyen L.H., Stave C., Nguyen M.H. Systematic review with meta-analysis: rifaximin for the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(11-12):1029–1036. <https://doi.org/10.1111/apt.14361>.
37. Kang S.H., Lee Y.B., Lee J.H., Nam J.Y., Chang Y., Cho H. 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):845–855. <https://doi.org/10.1111/apt.14275>.
38. Varakanahalli S., Sharma B.C., Srivastava S., Sachdeva S., Dahale A.S. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver: a double-blind randomized controlled trial of L-ornithine L-aspartate versus placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(8):951–958. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001137>.

Информация об авторе:

Полунина Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; poluntan@mail.ru

Information about the author:

Tatiana E. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; poluntan@mail.ru