

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСЛОЖНЕНИЙ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

И. В. Ивахненко¹, И. Ю. Колесникова¹, А. В. Пономарева^{2,3}

**Волгоградский государственный медицинский университет, Россия,
¹ кафедра амбулаторной и скорой медицинской помощи,
² кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии;
³ Волгоградский научный медицинский центр,
лаборатория клинической фармакологии**

В статье представлены современные аспекты ведения больных циррозом печени. За последние несколько десятилетий были достигнуты значительные успехи в понимании механизмов прогрессирования цирроза печени и развития осложнений, что привело к разработке новых стратегий лечения этого заболевания. Патогенетически обоснованные подходы к выбору фармакотерапии позволяют улучшить качество жизни и повысить выживаемость данной категории больных.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, асцит, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, инфекционные осложнения, печеночная энцефалопатия, лечение.

Глобальное бремя цирроза печени (ЦП) является серьёзной проблемой современного здравоохранения, что обусловлено значительным вкладом этого заболевания в инвалидизацию и смертность населения нашей планеты. ЦП в настоящее время является 11-й наиболее распространённой причиной смерти во всем мире, ежегодно унося жизни более 1 млн человек [15]. Пациенты, страдающие ЦП, нуждаются в частых госпитализациях, зачастую им требуется проведение интенсивной терапии, что создаёт большую нагрузку на здравоохранение и приводит к значительным экономическим затратам [22].

ЦП представляет собой закономерный исход развития и прогрессирования фибротических изменений с образованием узлов гиперрегенерации, приводящих к гепатоцеллюлярной недостаточности. Основными заболеваниями, приводящими к развитию ЦП, являются вирусные гепатиты, алкогольная жировая болезнь печени (АЖБП) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). При этом на начальных стадиях развития фиброз и цирроз характеризуются бессимптомным течением, клинические проявления возникают при развитии осложнений, течение которых определяет прогноз жизни больных ЦП. Выживаемость пациентов с декомпенсированным ЦП составляет в среднем 2 года [17].

Прогрессирование ЦП влечет за собой целый ряд осложнений, затрагивающих различные системы и органы, включая печеночную энцефалопатию, варикозное кровотечение, асцит и склонность к развитию инфекций, таких как спонтанный бактериальный перитонит, который может привести к быстрому развитию полиорганной недостаточности [3, 30]. Единственным радикальным способом лечения терминальной стадии ЦП является трансплантация печени, однако в настоящее время проведение её ограничено. Поэтому очень важно разработать грамотную тактику ведения этих пациентов, направленную на профилактику развития осложнений, раннее их выявление и назначение адекватной терапии с учётом воздействия на ключевые патогенетические механизмы прогрессирования заболевания.

Патогенетические аспекты развития и прогрессирования осложнений цирроза печени

Важным патогенетическим механизмом прогрессирования цирроза печени и развития осложнений является изменение кишечной микробиоты. [8]. Между кишечником и печенью существует тесное анатомическое и функциональное двунаправленное взаимодействие, осуществляемое через портальное и системное кровообращение, и желчевыводящие пути, называемое «ось кишечник-печень» (axis gut-liver) [31]. Тесная взаимосвязь между кишечником

и печени лежит в основе модулирующего влияния кишечной микробиоты на функциональное состояние печени [34].

У пациентов с ЦП возникают изменения, способствующие нарушению состава кишечной микробиоты и развитию синдрома избыточного бактериального роста: нарушается моторика кишечника, что приводит к застою кишечного содержимого, создающего условия для размножения бактерий; снижается продукция и экскреция желчных кислот, обладающих антисептическими свойствами, а также нарушается иммунный кишечный ответ [9].

Параллельно прогрессированию ЦП развивается субклиническое воспаление кишечника, вызванное изменениями в составе микробиоты, приводящее к барьерной дисфункции в кишечнике, которое обусловлено структурными изменениями в кишечнике, включая подслизистый отек, минимальную инфильтрацию клетками иммунной системы и дезорганизацию белков межэпителиального плотного соединения [20]. Повышенная проницаемость кишечной стенки («синдром дырявой кишки») сопровождается бактериальной транслокацией – проникновением из содержимого кишечника в его стенку, мезентериальные лимфатические узлы, портальный и системный кровоток бактерий и продуктов их метаболизма (эндотоксины, микробные молекулярные структуры, содержащие бактериальные ДНК) [19]. Микробные продукты связываются со специфическими рецепторами клеток Купфера, стимулируя врожденные иммунные реакции и продукцию провоспалительных цитокинов, запуская тем самым ряд воспалительных реакций, которые, с одной стороны, инициируют процессы фиброобразования и способствуют прогрессированию цирроза печени, а с другой, приводят к системной эндотоксемии, вазодилатации и гемодинамическим изменениям, ассоциированными с развитием тяжёлых осложнений, таких как печёночная энцефалопатия, портальная гипертензия и асцит, инфекционные процессы [28].

Патология кишечной микробиоты снижает выживаемость пациентов с ЦП в течение 12 месяцев с 85 до 50 %, в 5 раз повышает частоту развития инфекций, в 6,5 раз развитие системного воспалительного ответа и в 2,5 раз – разви-

тие гемодинамических нарушений. В совокупности эти данные указывают на прямое влияние нарушений микробиоты кишечника на осложнения и исходы ЦП, что даёт основание рассматривать микробиоту как одну из важных терапевтических мишеней [2].

Общие принципы терапии цирроза печени

Тактика ведения пациентов с ЦП включает два основных подхода: первый подход заключается в воздействии на этиологический фактор, вызвавший воспаление печени и развитие цирроза, тогда как второй подход основан на подавлении ключевых факторов патогенеза декомпенсации и прогрессирования цирроза печени [3, 30].

Выбор этиотропной терапии определяется основным заболеванием. Пациентам с вирусной этиологией ЦП назначается противовирусная терапия, в том случае, если функция печени компенсирована и риск развития побочных эффектов минимален.

Пациентам с АЖБП необходимо полностью отказаться от употребления алкоголя, целесообразно назначение S-аденозилметионина. Лечение НАЖБП предполагает в первую очередь снижение массы тела и коррекцию метаболических нарушений. При аутоиммунном генезе заболевания используют глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты. Для лечения первичного билиарного холангита рекомендуют длительное назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

Однако устранение причины заболевания не всегда приводит к увеличению выживаемости этих больных. Ключевое место в комплексной терапии ЦП занимают стратегии предотвращения прогрессирования ЦП и развития осложнений, которые включают: нормализацию микробиома и предотвращение патологической бактериальной транслокации, улучшение гемодинамики, лечение «воспалительного статуса» и портальной гипертензии [24, 30].

Важное значение в замедлении прогрессирования ЦП и профилактики осложнений имеет нормализация кишечной микрофлоры путём назначения антибактериальных препаратов. Рациональная антибиотикотерапия улучшает состав микробиоты, подавляет провоспалительную активацию иммунных клеток слизистой

оболочки, уменьшает проницаемость кишечника и бактериальную транслокацию [28].

В связи с тем, что антибиотикотерапия должна проводиться длительно повторными курсами, большое значение при выборе конкретного антибактериального препарата уделяют его безопасности. С позиции эффективности и безопасности наиболее предпочтительным является рифаксимин-альфа – пероральный несистемный антибиотик с минимальной желудочно-кишечной абсорбцией и широким спектром антибактериальной активности, охватывающей как грамположительные, так и грамотрицательные организмы.

Отличительной особенностью рифаксими-нальфа является низкая биодоступность, обусловленная уникальной полиморфной кристаллической структурой, что уменьшает риск возникновения системных побочных эффектов, внекишечных лекарственных взаимодействий с другими препаратами, а у пациентов с заболеваниями печени и почек нет необходимости в коррекции дозы.

Рифаксимин-альфа в настоящее время во всем мире используется у пациентов с ЦП для профилактики рецидивирующей печеночной энцефалопатии, однако полученные в последнее десятилетие экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что рифаксимин-альфа может оказывать и другие благотворные эффекты на течение цирроза, модулируя микробиом кишечника и влияя на «ось кишечник-печень», которая, в свою очередь, может вмешиваться в основные события патофизиологического каскада, лежащего в основе декомпенсированного цирроза, такие как системный воспалительный синдром, портальная гипертензия и бактериальные инфекции [32]. В ряде исследований было продемонстрировано, что назначение рифаксими-нальфа пациентам с ЦП ассоциировалось с длительной общей выживаемостью, снижением риска развития спонтанного бактериального перитонита варикозного кровотечения и рецидива печеночной энцефалопатии, также уменьшением числа госпитализаций [12, 28].

Конкретные схемы лечения декомпенсированного ЦП определяются наличием осложнений.

Портальная гипертензия и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

Портальная гипертензия (ПГ) – гемодинамическое нарушение, характеризующееся патологическим повышением портального градиента давления (разность давления в воротной и нижней полой вене), что приводит к формированию порто-системных коллатералей, через которые кровь из портальной вены сбрасывается в обход печени.

При циррозе печени ПГ инициируется повышенным внутripеченочным сосудистым сопротивлением из-за фиксированной обструкции портального сосудистого русла в результате фиброза тканей. Это также связано с гипердинамическим состоянием кровообращения, характеризующимся высоким сердечным выбросом, увеличением общего объема крови и спланхической вазодилатацией, что приводит к увеличению мезентериального кровотока и дальнейшему повышению портального давления [16]. Клинически значимой ПГ становится при повышении портального градиента давления >10 мм рт. ст. Наиболее грозным проявлением ПГ является формирование варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка с кровотечением из них.

С целью диагностики ВРВ пищевода и желудка рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) пациентам с ЦП. Диагностическими критериями ПГ при проведении ультрасонографии печени являются расширение воротной вены до 13 мм и более, снижение в ней скорости кровотока либо ретроградный кровоток, появление портокавальных коллатералей. К дополнительным методам исследования при ПГ относят компьютерную томографию органов брюшной полости, радионуклидное сканирование печени и венографию [3].

Ведение пациентов с ВРВ пищевода и желудка включает две основные стратегии: лечение остро возникшего кровотечения и профилактика его возникновения. Пациенты с признаками кровотечения из ВРВ пищевода и желудка нуждаются в экстренной госпитализации и лечении с использованием терапевтических (назначение вазоактивных препаратов), эндоскопических и хирургических методов. Важной

задачей врачей амбулаторного звена является проведение мероприятий, направленных на предупреждение развития кровотечения из ВПВ пищевода и желудка у больных с ПГ [14]. С этой целью рекомендуется применение неселективных β -адреноблокаторов (пропранолол, надолол, тимолол) или β - и α -адреноблокатора (карведилола) в дозах, уменьшающих частоту сердечных сокращений (ЧСС) на 25 % либо до 55 уд./мин в случае исходно низкой ЧСС. Дозы пропранолола подбираются индивидуально от 10 до 320 мг/сут. [3]. Использование селективных β -адреноблокаторов при ПГ не рекомендуется, поскольку они не снижают риск кровотечений. Возможно также сочетание неселективных β -адренорецепторов с нитратами (изосорбида-5-мононитратом). В последнее время активно изучается роль статинов в модуляции внутрипеченочного сопротивления и сосудистого тонуса у пациентов с ПГ, однако схемы их применения пока не разработаны [29].

При наличии ВПВ 2–3 степени у больных с ПГ рекомендуется фармакологическую профилактику сочетать с эндоскопическим лигированием. При отсутствии эффекта от эндоскопической и медикаментозной терапии возможно проведение трансъюгулярного внутрипеченочного портокавального шунтирования (TIPS), однако следует помнить, что это может привести к усугублению печёночной энцефалопатии.

Асцит

Асцит – патологическое накопление жидкости в брюшной полости – наиболее распространённая причина декомпенсации ЦП. Возникновение асцита ассоциируется со значительным ухудшением прогноза жизни пациентов [3, 30].

В соответствии с рекомендациями Международного клуба по изучению асцитов (International Ascetic Club) асцит при ЦП классифицируется как неосложненный и рефрактерный [3]. Асцит считается неосложненным, если он не сопровождается инфекцией или гепаторенальным синдромом. Он делится на три степени: 1-я степень: легкий асцит, который может быть диагностирован только с помощью ультразвукового исследования; 2-я степень: умеренный асцит, который представлен небольшим симметричным увеличением живота; и 3-я степень: массивный, напряженный. В случае отсут-

ствия эффекта от адекватной диуретической терапии асцит считают резистентным.

Лечение асцита направлено на предотвращение нежелательных гемодинамических нарушений с использованием медикаментозных и немедикаментозных методов.

Начиная со второй степени асцита необходимо ограничение поступающего с пищей натрия до 4,6–6,9 г соли в день. Основу медикаментозной терапии асцита составляют диуретики [22]. В качестве терапии первой линии рекомендуют спиронолактон в начальной дозировке 50–200 мг/сут. с последующим пошаговым увеличением дозы на 100 мг в 7 дней до достижения эффекта (уменьшение массы тела не менее, чем на 2 кг в неделю). Максимальная доза спиронолактона составляет 400 мг в сутки. Амилорид – менее эффективный препарат и его можно использовать в качестве альтернативы, начиная с 5 мг в день и титруя до 20 мг в день. При неэффективности монотерапии или развитии гиперкалиемии рекомендуется назначение комбинации спиронолактона с петлевым диуретиком фуросемидом в начальной дозе 40 мг, также с последующим увеличением на 40 мг еженедельно до максимальной дозы 160 мг/сут. В качестве альтернативного диуретического средства рассматривается петлевой диуретик торасемида в дозах от 5 мг (стартовая) до 20 мг в сутки [6].

При проведении диуретической терапии необходимо постоянно мониторировать электролиты крови (калий и натрий), общее состояние пациента и снижение массы тела, которое должно составлять не более 0,5 кг в день у пациентов без периферических отеков и 1 кг в день для пациентов с асцитом и периферическими отеками. При нарастании печёночной энцефалопатии, развитии почечной недостаточности и гипонатриемии менее 120 ммоль/л следует срочно отменить диуретики. При развитии гипокалиемии (уровень сывороточного калия менее 3 ммоль/л) необходимо отменить фуросемид, а при гиперкалиемии выше 6 ммоль/л – отменить спиронолактон.

Больным с третьей степенью асцита проводят лечебный парацентез с назначением альбумина – 8 г на каждый удаленный литр асцитической жидкости – в целях профилактики циркуляторных расстройств. Последние исследования

продемонстрировали, что альбумин, помимо онкотического, оказывает плейотропные эффекты – антиоксидантный, иммуномодулирующий и эндотелиопротективный, что положительно влияет на прогноз пациентов с ЦП [10]. Длительное введение альбумина пациентам с циррозом печени и асцитом улучшает выживаемость, предотвращает осложнения, облегчает лечение асцита и сокращает количество госпитализаций [4].

Методы лечения рефрактерного асцита включают повторное применение терапевтического парацентеза или TIPS. Продолжается поиск лекарственных препаратов для коррекции рефрактерного асцита и, в частности, изучается эффективность клонидина и мидодрина [18].

Инфекционные осложнения цирроза печени

Пациенты с циррозом печени подвергаются более высокому риску развития бактериальных инфекций, что обусловлено нарушением состава микробиоты кишечника, бактериальной транслокацией, и цирроз-ассоциированной иммунной дисфункцией [13]. При этом бактериальные инфекции в 4 раза увеличивают смертность больных ЦП. К наиболее распространенным инфекционным осложнениям относятся: спонтанный бактериальный перитонит (СБП), мочевиная инфекция, пневмония, инфекции мягких тканей и бактериемия [3, 30]. Пациентов с инфекционными осложнениями ЦП рекомендовано лечить в условиях стационара. Врачи амбулаторного звена должны своевременно диагностировать инфекционные осложнения и принимать меры, направленные на предотвращение их развития. В первую очередь это касается профилактики повторного возникновения СБП, являющегося основной причиной смерти этих пациентов [27]. Пациенты с повторными эпизодами СБП должны быть включены в лист ожидания трансплантации печени.

Таким больным показано проведение профилактики инфицирования асцитической жидкости препаратами группы фторхинолонов (норфлоксацин, ципрофлоксацин) постоянно, до исчезновения асцита или пересадки печени [3, 13]. При наличии кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта независимо от наличия или отсутствия асцита также рекомендовано назначать профилактическую

терапию антибактериальными препаратами (норфлоксацин внутрь 400 мг 2 раза в сутки или цефтриаксон 2 г/сут. внутривенно в течение 7 дней). Патогенетически обоснованным представляется использование для профилактики СБП и других инфекционных осложнений у больных с ЦП рифаксимина-альфа, который в ряде исследований продемонстрировал высокую эффективность в профилактике СБП у пациентов с циррозом печени и асцитом по сравнению с системно всасываемыми антибиотиками [28, 29]. Антибиотикопрофилактика способствует нормализации микробиоты кишечника и предотвращает бактериемию с эндотоксинемией, тем самым снижая риск развития инфекционных осложнений.

Печеночная энцефалопатия

Особое место в практике врача амбулаторного звена занимает ранняя диагностика и лечение печеночной энцефалопатии (ПЭ), поскольку именно с этим осложнением ассоциированы значительное снижение качества жизни пациентов, частые повторные госпитализации и ухудшение прогноза жизни пациентов с ЦП. Распространенность ПЭ коррелирует с тяжестью цирроза печени и является важным показателем декомпенсации.

ПЭ определяется как дисфункция головного мозга, вызванная печеночной недостаточностью и/или портально-системным шунтированием, которая проявляется широким спектром нервно-психических нарушений, начиная от субклинических изменений и заканчивая комой [3, 5, 11]

К патогенетическим механизмам развития ПЭ при ЦП относятся снижение детоксицирующей функции печени, формирование функциональных или органических шунтов между системами портального и общего кровообращения, что ведет к проникновению токсических продуктов кишечного происхождения, в первую очередь аммиака, в головной мозг.

При хронических заболеваниях печени ПЭ проявляется в следующих формах: минимальная, рецидивирующая и хроническая. Наиболее трудна для диагностики минимальная ПЭ, при которой отсутствуют специфические симптомы и изменения при регистрации спонтанной электроэнцефалограммы. Тем не менее раннее

выявление минимальной ПЭ является важной задачей практических врачей, поскольку это состояние встречается достаточно часто у пациентов с хроническими заболеваниями печени (от 32 до 85 %) и может сопровождаться неадекватной реакцией в экстремальных условиях, в том числе при вождении автомобиля.

Для диагностики ПЭ необходимо оценить сознание, когнитивные функции и неврологический статус [21]. С этой целью рекомендуется использовать различные психометрические тесты: связи чисел, число-буква, линии, почерка, арифметический, пересказа и др. К дополнительным методам исследования относятся: электроэнцефалография, магнитно-резонансная спектроскопия, определение уровня аммиака в артериальной крови [3].

Лечение и профилактика эпизодов ПЭ направлены на устранение провоцирующих факторов, снижение выработки и уровня циркулирующих в кишечнике токсинов [21].

Устранение триггерных и отягощающих факторов ПЭ: остановка кровотечения, коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного и электролитного баланса, ликвидация инфекции, отмена лекарственных препаратов, оказывающих гепатотоксическое действие, отказ от алкоголя, пересмотр схем диуретической терапии.

Важную роль в профилактике эпизодов ПЭ играет удаление азотсодержащих продуктов из кишечника с помощью применения высоких клизм с лактулозой (300 мл на 700 мл воды), позволяющих очистить толстую кишку на максимальном протяжении.

Немаловажное значение в терапии ПЭ также имеет соблюдение диеты с ограничением потребления белка с пищей до 1–1,5 г на 1 кг массы тела в сутки, что ассоциируется с уменьшением образования аммиака в толстой кишке. Однако не следует длительно значительно ограничивать белок (менее 1 г/кг/сут.), так как это может привести к усилению процессов катаболизма. При этом пациенты с ПЭ лучше переносят белок молочного и растительного происхождения.

С пищей должно поступать достаточное количество витаминов и микроэлементов. Рекомендуется также использование пищевых воло-

кон, которые способны стимулировать рост бифидо- и лактобактерий, снижать проницаемость кишечной стенки, уменьшая тем самым бактериальную транслокацию.

Медикаментозная терапия направлена на уменьшение образования и абсорбции аммиака и включает применение лактулозы, орнитин-аспартата и антибиотиков.

Лактулоза назначается на разных стадиях ПЭ в дозе 30–40 мг 4 раза в сутки [11]. Лактулоза под действием микрофлоры толстой кишки подвергается метаболическим превращениям с образованием молочной, уксусной и муравьиной кислот, что сопровождается снижением рН и повышением осмолярности внутрипросветного содержимого, вследствие чего снижаются продукция и всасывание аммиака, ускоряется пассаж кишечного содержимого [5].

L-орнитин-L-аспартат (LOLA) усиливает метаболизм аммиака, что способствует уменьшению клинических проявлений ПЭ. Рекомендуется внутривенное капельное введение 20–30 г препарата в течение 7–14 дней с последующим переходом на пероральный прием 9–18 г в сутки. При назначении препарата необходимо мониторировать функцию почек и не использовать его в случае повышения уровня креатинина.

Ключевым звеном в лечении ПЭ является воздействие на микробиоту кишечника и подавление аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры [24]. С этой целью рекомендуются антибактериальные препараты: рифаксимин, неомицин, метронидазол. Применение неомицина и метронидазола в настоящее время ограничено в связи с наличием серьезных системных побочных эффектов и в этой ситуации предпочтительнее назначать наиболее безопасный антибактериальный препарат рифаксимин-альфа. [3]. В соответствии с клиническими рекомендациями рифаксимин-альфа назначается в дозе 1 200 мг/сут. (3 таблетки по 200 мг 2 раза в день) в течение 7–10 дней ежемесячно в течение длительного времени. При эффективности препарата возможно применение малых доз (1 таблетка 2 раза в день) на протяжении нескольких месяцев и даже лет [3]. При таком применении рифаксимина-альфа доказано достоверное снижение частоты госпитализаций больных по причине ПЭ [26]. Эффективно также применение комбини-

рованной терапии ПЭ, включающей лактулозу и рифаксимин-альфа [23].

Особенности ведения пациентов с циррозом печени в период пандемии COVID-19

Хронические диффузные заболевания печени и COVID-19 оказывают взаимоотягощающее влияние. Развитие коронавирусной инфекции в ряде случаев сопровождается симптомами гепатоцеллюлярного повреждения печени, которые коррелируют со степенью тяжести заболевания [7]. Предполагается, что поражение печени при коронавирусной инфекции обусловлено системной воспалительной цитокиновой реакцией, гипоксией, а также гепатотоксическим действием некоторых лекарственных препаратов, применяемых для лечения инфекции COVID-19. Кроме того, коронавирусная инфекция может провоцировать декомпенсацию заболеваний печени, в первую очередь ЦП, и развитие осложнений. С другой стороны, имеющееся поражение печени делает пациента более восприимчивым к новой коронавирусной инфекции, и повышает риск её тяжёлого течения. Пациенты с дисфункцией печени требуют особого внимания и назначения профилактической и поддерживающей терапии [1]. Пациенты с декомпенсированным ЦП относятся к группе высокого риска неблагоприятного исхода, связанного с COVID-19. В связи с этим все пациенты с декомпенсацией ЦП печени должны тестироваться на SARS-CoV-2 и строго соблюдать противоэпидемические правила. Необходим тщательный мониторинг состояния этих больных, который в период пандемии COVID-19 рекомендуется осуществлять с использованием те-

лемедицинских технологий. Проведение диагностических процедур по возможности рекомендовано ограничить. При проведении эндоскопического исследования увеличивается риск инфицирования COVID-19, поэтому данный метод обследования проводится по неотложным показаниям, например, пациентам с высоким риском развития кровотечения из ВРВ пищевода и желудка. Решение о проведении УЗИ органов брюшной полости принимается индивидуально с учётом оценки риска заражения вирусом SARS-CoV-2.

Лечение ЦП и его осложнений в период пандемии COVID-19 должно проводиться в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, при этом особое внимание следует уделять профилактике развития СПБ и прогрессирования ПЭ. Пациенты с ЦП и инфекцией COVID-19 должны быть госпитализированы [1].

Заключение

Ведение пациентов с циррозом печени на амбулаторном этапе подразумевает комплексный системный подход, целью которого является улучшение качества жизни и прогноза, в том числе обеспечение благополучного дожития до трансплантации печени. Терапия ЦП должна быть индивидуализирована с учётом этиологии заболевания, стадии и наличия тех или иных осложнений. При этом важной частью комплексного лечения ЦП является модуляция общих ключевых патогенетических звеньев прогрессирования фиброза и развития осложнений, таких как изменение кишечной микробиоты, нарушения гемодинамики и портальная гипертензия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. – Текст : непосредственный / В. Б. Гриневич, Ю. А. Кравчук, В. И. Педь [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 7 (179). – С. 4 – 51.
2. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени. – Текст : непосредственный / Р. В. Масленников, М. А. Татаркина, М. В. Маевская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – № 4 (27). – С. 52 – 61.
3. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. – Текст : электронный / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – № 6 (4). – С. 71 – 102. – URL : <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/73>
4. Маевская, М. В. Роль человеческого альбумина в ведении пациентов с циррозом печени. – Текст : непосредственный / М. В. Маевская, М. С. Жаркова // Медицинский совет. – 2020. – № 5. – С. 62 – 69.

5. **Павлов, Ч. С.** Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. – Текст : электронный / Ч. С. Павлов, И. В. Дамулин, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – № 1 (26). – С. 44 – 53. – URL : <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-1-44-53>
6. Торасемид с замедленным высвобождением у пациентов с отечно-асцитическим синдромом при циррозе печени. – Текст : электронный / А. А. Балашова, О. С. Аришева, И. В. Гармаш [и др.] // Лечащий врач. – 2015. – № 12. – С. 58 – 63. – URL : <https://www.lvrach.ru/2015/12/15436362> (дата обращения 03.02.2021 г.)
7. Этиопатогенетические аспекты повреждения печени у пациентов с COVID-19. – Текст : электронный / В. И. Петров, А. В. Пономарева, И. В. Ивахненко [и др.] // Вестник ВолГГМУ. – 2020. – № 4 (76). – С. 9 – 15. – URL: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1609238720-vestnik-2020-4-3781.pdf>
8. **Albhaisi, S. A. M.** Role of gut microbiota in liver disease. – Direct text / S. A. M. Albhaisi, J. S. Bajaj, A. J. Sanyal // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2020. – № 1 (318). – P. G84 – G98.
9. **Albillos, A.** The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. – Direct text / A. Albillos, A. de Gottardi, M. Rescigno // *J Hepatol*. – 2020. – № 3. – P. 558 – 577.
10. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. – Direct text / M. Bernardi, P. Angelini, J. Claria [et al.] // *Gut*. – 2020. – № 69 (6). – P. 1127 – 1138.
11. American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. – Direct text. // *J Hepatol*. – 2014. – № 3 (61). – P. 642 – 59.
12. Antibiotics for prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: systematic review & Bayesian network meta-analysis. – Direct text / H. Soni, Kumar-M. P., V. Sharma [et al.] // *Hepatol Int*. – 2020. – № 14 (3). – P. 399 – 413.
13. Bacterial infections in cirrhosis: Current treatment. – Direct text / G. Miranda-Zazueta, L. A. P. León-Garduño, J. Aguirre-Valadez, A. Torre-Delgadillo // *Ann Hepatol*. – 2020. – № 19 (3). – P. 238 – 244.
14. **Bosch, J.** Portal Hypertension and Cirrhosis: From Evolving Concepts to Better Therapies. – Direct text / J. Bosch // *Clin Liver Dis (Hoboken)*. – 2020. – № 15 (Suppl 1). – P. S8 – S12.
15. Burden of liver diseases in the world. – Direct text / S. K. Asrani, H. Devarbhavi, J. Eaton, P. S. Kamath // *J Hepatol*. – 2019. – № 70 (1). – P. 151 – 171.
16. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. – Direct text / L. S. Gunaratne, H. Rajapaksha, N. Shackel [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2020. – № 26 (40). – P. 6111 – 6140.
17. Clinical states of cirrhosis and competing risks. – Direct text / G. D'Amico, A. Morabito, M. D'Amico [et al.] // *J Hepatol*. – 2018. – № 3 (68). – P. 563 – 76.
18. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. – Direct text / D. Kockerling, R. Nathwani, R. Forlano [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2019. – № 25 (8). – P. 888 – 908.
19. **Fukui, H.** Leaky Gut and Gut-Liver Axis in Liver Cirrhosis: Clinical Studies Update. – Direct text / H. Fukui // *Gut Liver*. – 2020. – Oct 21.
20. **Ghosh, G.** Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Cirrhosis. – Direct text / G. Ghosh, A. B. Jesudian // *J Clin Exp Hepatol*. – 2019. – № 9 (2). – P. 257 – 267.
21. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. – Direct text / C. F. Rose, P. Amodio, J. S. Bajaj [et al.] // *J Hepatol*. – 2020. – № 73 (6). – P. 1526 – 1547.
22. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. – Direct text / M. L. Volk, R. S. Tocco, J. Bazick [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2012. – № 107. – P. 247 – 252.
23. **Hudson, M.** Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. – Direct text / M. Hudson, M. Schuchmann // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2019. – № 31 (4). – P. 434 – 450.
24. Pharmacologic Management of Hepatic Encephalopathy. – Direct text / N. Y. Mahpour, L. Pioppo-Phelan, M. Reja [et al.] // *Clin Liver Dis*. – 2020. – № 24 (2). – P. 231 – 242.
25. Rifaximin reduces the incidence of spontaneous bacterial peritonitis, variceal bleeding and all cause admissions in patients on the liver transplant waiting list. – Direct text / S. Salehi, T. H. Tranah, S. Lim [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2019. – № 50. – P. 435 – 441.
26. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. – Direct text / S. H. Kang, Y. B. Lee, J. H. Lee [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2017. – № 46 (9). – P. 845 – 855.

27. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies – Direct text / S. Marciano, J. M. Díaz, M. Dirchwolf, A. Gadano // *Hepat Med.* – 2019. – № 11. – P. 13 – 22.
28. **Suk, K. T.** Gut microbiota: Novel therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. – Direct text / K. T. Suk, D. J. Kim // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – № 13. – P. 193 – 204.
29. Systematic review with meta-analysis: rifaximin for the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. – Direct text / A. Goel, U. Rahim, L. H. Nguyen [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2017. – № 46 (11–12). – P. 1029 – 1036.
30. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. – Direct text // *J Hepatol.* – 2018. – № 69 (2). – P. 406 – 460.
31. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. – Direct text / A. Tripathi, J. Debelius, D. A. Brenner [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – № 15. – P. 397 – 411.
32. The use of Rifaximin in Patients with Cirrhosis. – Direct text / P. Caraceni, V. Vargas, E. Solà [et al.] // *Hepatology.* – 2021. – Jan 9.
33. **Weissenborn, K.** Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. – Direct text / K. Weissenborn // *Drugs.* – 2019. – № 79 (Suppl 1). – P. 5 – 9.
34. **Zhou, R.** Role of the intestinal microbiome in liver fibrosis development and new treatment strategies. – Direct text / R. Zhou, X. Fan, B. Schnabl // *Transl Res.* – 2019. – № 209. – P. 22 – 38.