

Бекмурадова М.С.

PhD, преподаватель кафедры Пропедевтики внутренних болезней.

Самаркандский государственный медицинский университет.

Узбекистан. г.Самарканд.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННЫХ ПОМП НА СТЕПЕНЬ РАЗВИТИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Аннотация. В нашем исследовании мы старались определить, надо ли применять ингибиторов протонной помпы (ИПП) у больных с печеночной энцефалопатией с более тяжелой стадией печеночной энцефалопатии в соответствии с критериями West-Haven. Мы определили, что долгое использование ИПП у больных с циррозом печени сопровождающегося изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта, ассоциировано со значительно более высокими средними критериями West-Haven для печеночной энцефалопатии по сравнению с пациентами, которые не использовали ИПП. Наши данные показали, что пациенты с циррозом печени, получающие ИПП, имеют более длительное пребывание в больнице, с повышенной заболеваемостью и смертностью во время их пребывания в больнице.

Ключевые слова: цирроз печени, гастродуоденальная патология, центральная нервная система, печеночная энцефалопатия, ингибиторы протонной помпы.

Bekmuradova M.S.

PhD, lecturer of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases.

Samarkand State Medical University.

Uzbekistan. Samarkand.

IMPACT OF PROTON PUMP INHIBITORS ON THE DEGREE OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Abstract. In our study, we tried to determine whether it is necessary to use proton pump inhibitors (PPIs) in patients with hepatic encephalopathy with a more severe stage of hepatic encephalopathy according to the West-Haven criteria. We determined that long-term use of PPIs in patients with liver cirrhosis accompanied by changes in the gastrointestinal tract is associated with significantly higher average West-Haven criteria for hepatic encephalopathy compared to patients

who did not use PPIs. Our data showed that patients with liver cirrhosis receiving PPIs have a longer hospital stay, with increased morbidity and mortality during their hospital stay.

Keywords: *liver cirrhosis, gastroduodenal pathology, central nervous system, hepatic encephalopathy, proton pump inhibitors.*

ВВЕДЕНИЕ. Цирроз печени является поздней стадией фиброза. Некоторые из наиболее распространенных последствий, связанных с циррозом печени, являются неврологическими и нервно-психическими нарушениями, обозначенными как печеночная энцефалопатия (ПЭ). Печеночная энцефалопатия (ПЭ) представляет собой комплекс нарушений, вызванных дисфункцией печени, при которой возникает накопление токсичных веществ в организме, в том числе аммиака, и их воздействие на центральную нервную систему (ЦНС) [2,10]. Это состояние особенно характерно для пациентов с циррозом печени, острыми печеночными патологиями или хроническими заболеваниями печени. В последние годы большое внимание уделяется медикаментозной терапии, направленной на управление симптомами и профилактику прогрессирования ПЭ [1,8]. Одним из классов препаратов, которые активно применяются при лечении заболеваний ЖКТ, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Однако все большее число исследований указывает на их возможное влияние на течение печеночной энцефалопатии, что требует более глубокого изучения этого взаимодействия. Существуют дополнительные триггеры, которые могут ускорить или ухудшить тяжесть ПЭ [3,9]. Хорошо известные триггеры включают инфекцию, желудочно-кишечное кровотечение (ЖКТ), запор и такие лекарства, как опиоиды и бензодиазепины [1,10]. В новых исследованиях упоминаются и другие этиологии, включая изменения кишечной флоры и избыточный рост бактерий тонкого кишечника [4,9]. Совсем недавно были проведены исследования по изучению роли ингибиторов протонной помпы (ИПП) в развитии ПЭ у больных циррозом печени. ИПП обычно назначают при многих заболеваниях желудочно-кишечного тракта, чаще всего при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (широко известной как ГЭРБ), язвенной болезни и гастрите [2,8]. В отличие от прежних представлений, последние данные свидетельствуют о том, что ИПП потенциально могут иметь многочисленные неблагоприятные последствия. ИПП действуют путем уменьшения секреции желудочной кислоты, которая, как полагают, является защитной против связанного с кислотой повреждения слизистой оболочки желудка [10]. Считалось, что их способность защищать слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта уменьшит количество кровотечений из желудочно-кишечного тракта у больных с циррозом печени. Однако новые исследования показывают, что в дополнение к их непосредственному воздействию на желудок ИПП могут влиять на состав кишечного микробиома, а также способствовать чрезмерному росту бактерий тонкого кишечника [2,9]. Одним из самых обсуждаемых аспектов применения ИПП

при ПЭ является их влияние на кишечную микробиоту. Эти препараты снижают кислотность желудочного сока, что нарушает естественный барьер против патогенных бактерий, способствующих развитию инфекций в ЖКТ. Снижение кислотности желудка может привести к изменению баланса кишечной микрофлоры, увеличивая количество бактерий, продуцирующих аммиак, таких как *Proteus*, *Escherichia coli* и *Bacteroides* [4,5]. Эти бактерии способствуют избыточному производству аммиака, который, в свою очередь, усиливает симптомы печеночной энцефалопатии.

Недавние исследования показали, что длительное применение ИПП может привести к кишечному дисбактериозу, что может повысить концентрацию аммиака в кишечнике и усилить токсическое воздействие на печень и ЦНС. Это происходит за счет уменьшения желудочной кислотности, что способствует росту тех бактерий, которые способны синтезировать аммиак. При этом ухудшается метаболизм аммиака и его вывод из организма, что в дальнейшем может способствовать прогрессированию ПЭ [5]. Кроме того, литература предполагает, что более тяжелая бактериальная пролиферация, такая как избыточный рост бактерий в тонком кишечнике, также была связана с желудочной гипохлоргидрией, вторичной по отношению к длительному применению ИПП. В целом, по-нашему мнению, повышение pH желудка способствует большей кишечной бактериальной пролиферации. Повышенная пролиферация не лишена последствий, поскольку кишечный микробиом является одним из ведущих производителей аммиака в организме и поэтому может сделать больных более восприимчивыми к ПЭ, что, как мы полагаем, является движущей силой наших исследований [4,8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследование больных с циррозом печени было проведено во 2-ой Терапии многопрофильной клиники Самаркандского Государственного Медицинского Университета и в Самаркандском филиале Республиканского Научного Центра экстренной медицинской помощи. Были пересмотрены записи больных, в период с 2 сентября 2022 года по 2 июня 2024 года. В исследование были включены пациенты с госпитализирующим диагнозом с циррозом печени осложненной печеночной энцефалопатией.

Соответствующие критериям пациенты были старше 36 лет, имели в анамнезе терминальную стадию заболевания печени или цирроз печени, как это определялось последовательными результатами изображений и/или эластографии и фиброскан печени. Пациенты находились на ИПП в течение как минимум 30 дней до госпитализации. Критерии исключения включали беременность, цирроз печени без минимальными признаками ПЭ, отказ подписать согласие и сопутствующий диагноз связан с не гепатогенными нервно-психическими нарушениями. Используя медицинскую карту и данные из электронных медицинских карт, были собраны демографические данные степень ПЭ, оценка терминальной стадии заболевания печени, продолжительность пребывания, этиология цирроза печени, сопутствующая инфекция, уровень аммиака, история кровотечений за последние 12 месяцев, этиология ПЭ, пребывание в отделении интенсивной терапии и истечение

срока действия пациента. Степень его тяжести определялась по субъективным и объективным частям записей о госпитализации с использованием критериев West-Haven.

Основным результатом обследования была оценка степени ПЭ у пациентов, которые принимали ИПП по сравнению с непользователями в момент поступления в больницу и на протяжении всего курса лечения в больнице. Вторичные исходы включали частоту инфицирования, кровотечение из желудочно-кишечного тракта в течение последних 12 месяцев, средний уровень аммиака и оценка теста связи чисел при поступлении.

Психометрические тесты, как теста связи чисел и линейный тесты были применены к первичным и вторичным конечным точкам для определения статистически значимых различий между пользователями ИПП и непользователями.

РЕЗУЛЬТАТЫ: В общей сложности 86 пациента были включены в это исследование. Всем пациентам был поставлен диагноз цирроза печени на основании визуализационных исследований или эластография и/фиброскан печени, а также данных о портальной гипертензии на основании клинических признаков, визуализации или измерения портального давления. 68 (79%) из этих больных с циррозом печени принимали ИПП (1-ая группа), в то время как 18 (21%) больных с циррозом печени не принимали ИПП до регистрации (2-ая группа). Средний возраст больных, включенных в это исследование, составил 50,5 года. Что касается пола, то мужчины составляли 48 (55,8%) пациента ИПП ($P = 0,153$).

Основными результатами этого исследования были оценка ПЭ и госпитальный курс для пользователей ИПП по сравнению с непользователями. Оценка ПЭ по критериям Вест-Хейвен составила 2,4 в группе ИПП по сравнению с 1,8 в группе непользователей. Средняя продолжительность пребывания в стационаре в группе ИПП составила 8,3 дня по сравнению с 6,5 дня у лиц, не употреблявших ИПП. Двадцать семь больных (31,8%) в группе пользователей ИПП нуждались в госпитализации в отделение интенсивной терапии во время стационарного курса по сравнению с 6 пациентами в группе непользователей ИПП (16,7%).

Для дальнейшего определения последствий длительного применения ИПП в популяции больных циррозом печени было измерено несколько вторичных исходов, включая инфекции, уровень аммиака в сыворотке крови и кровотечение из желудочно-кишечного тракта. Что касается инфекций, то у 13 больных (5,9%) в группе ИПП развились вторичные инфекционные заболевания как пневмония, спонтанный бактериальный перитонит и др. по сравнению с 4 пациентами в группе без ИПП (11,1%). Средний уровень аммиака в группе ИПП при поступлении в стационар был достоверно выше - 65,9 мг/дл по сравнению с 46,7 мг/дл в группе непользователей ИПП.

ОБСУЖДЕНИЕ. Влияние ингибиторов протонной помпы на степень развития печеночной энцефалопатии является сложным и многогранным

вопросом, требующим дальнейших исследований. Хотя некоторые теоретические механизмы, такие как изменение состава кишечной микрофлоры и влияние на обмен аммиака, могут указывать на потенциальное ухудшение состояния пациента, клинические данные не всегда подтверждают эту связь. Поэтому назначение ИПП пациентам с печеночной энцефалопатией должно проводиться с осторожностью, с учетом всех возможных рисков и при постоянном мониторинге состояния пациента.

В нашем исследовании мы обнаружили, что госпитализированные пациенты с циррозом печени на ИПП имели значительно более высокие средние критерии Уэст-Хейвена. Используя линейные регрессионные модели, мы показали, что пациенты, использующие ИПП, имели более высокую оценку ПЭ по критериям West-Haven независимо от возраста, пола, и/или употребления лактулозы. Другие статистически значимые различия между группами пользователей ИПП и непользователей включали более длительную продолжительность пребывания в больнице. В соответствии с пациентами, имеющими более высокую степень ПЭ, а также более длительную продолжительность пребывания в стационаре.

ВЫВОДЫ. Наше исследование показывает, что применение ИПП у больных циррозом печени связано с более тяжелой степенью развития ПЭ по сравнению с теми, кто не принимал ИПП. Наши данные также показали, что использование ИПП в этой популяции было связано с более длительным пребыванием в больнице и более высоким процентом больных, нуждающихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии. Мы предлагаем сократить использование ИПП в популяции больных циррозом печени в качестве средства для уменьшения эпизодов ПЭ.

Литература:

1. Bekmuradova, M. S., & Bozorova, S. A. (2023). USE OF PROTON PUMP INHIBITORS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND THEIR IMPACT ON THE MENTAL STATUS OF PATIENTS. *World Bulletin of Public Health*, 29, 75-79.
2. Bekmuradova, M. S., & Xaydarov, S. N. (2022). JIGAR SIRROZI BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA Helicobacter pylori INFEKSIYASINING PEPTIK YARA RIVOJLANISHIDAGI O'RNI. *Scientific progress*, 3(2), 886-890.
3. Salkhidinova, B. M. (2024). Challenges and Treatment in Liver Diseases. *Miasto Przyszłości*, 52, 576-582.
4. 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; 152:134–41.
5. Tsai CF, Chen MH, Wang YP, Chu CJ, Huang YH, Lin HC, Hou MC, Lee FY, Su TP, Lu CL. Proton Pump Inhibitors Increase Risk for Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis in A Population Study. *Gastroenterology*. 2017;152:134-141.
6. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014; 60:715–735. doi: 10.1002/hep.27210.

7. Zhu J, Qi X, Yu H, et al. Association of proton pump inhibitors with the risk of hepatic encephalopathy during hospitalization for liver cirrhosis. *United European Gastroenterol J* 2018;6:1179–87.
8. Бекмурадова, М. С., Самиев, У. Б., Ярмухамедова, С. Х., & Самиева, Г. У. (2020). Сравнительная оценка влияния ингибиторов протонной помпы на степень печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени. *Проблемы биологии и медицины*, 6, 124.
9. Бекмурадова, М. С., Шарипова, З. Ш., & Шодиева, Г. Р. (2021). Клинический случай: лечение больного Covid-19 с поражением желудочно-кишечного тракта. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 12-14.
10. Vinay, S. S., Salkhidinovna, B. M., & Mansuri, I. D. (2025). CHANGES IN INTESTINAL MICROFLORA IN LIVER CIRRHOSIS. *Gospodarka i Innowacje*, 57, 71-76.
11. Максимова Е.В., Кляритская И.Л. «Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина» 2018 .
12. Моисеева Е.О. «Современные клинические и инструментальные методы диагностики печеночной энцефалопатии» 2010;