

TỪ SINH HỌC PHÂN TỬ ĐẾN Y HỌC CHỨNG CỨ

Trần Hữu Hiền¹

TÓM TẮT

Những hiểu biết mới về nền tảng sinh lý bệnh của xơ gan giai đoạn tiến triển, biểu hiện bằng đáp ứng viêm hệ thống liên quan đến rối loạn chức năng tuần hoàn đã cung cấp một mô hình hiệu quả cho việc quản lý những bệnh nhân này, với mục tiêu giảm thiểu đợt bùng phát của bệnh bằng cách ngăn chặn khởi phát biến chứng thường gặp bao gồm cả suy đa cơ quan. Những can thiệp này giúp cải thiện chất lượng cuộc sống và kéo dài sống còn của bệnh nhân, đồng thời giảm chi phí chăm sóc y tế. Bên cạnh điều trị nguyên nhân, những mục tiêu trên có thể đạt được bằng các biện pháp đối kháng liên tục với yếu tố sinh lý bệnh chủ chốt, như tăng áp lực cửa, chuyển vị vi khuẩn bất thường từ ruột, đáp ứng viêm toàn thân, rối loạn chức năng tĩnh mạch tuần hoàn và thay đổi đáp ứng miễn dịch. Ngoài những phương pháp trị liệu mới, các mục tiêu này có thể đạt được bằng cách sử dụng nhiều loại thuốc ở bệnh nhân xơ gan với chỉ định khác hoặc trong bệnh cảnh lâm sàng khác, bao gồm thuốc kháng sinh đường uống không hấp thụ, thuốc ức chế beta không chọn lọc, albumin người và statin.

* Từ khóa: Xơ gan mất bù; Sinh học phân tử.

Novel Advances in the Management of Decompensive Cirrhosis: From Molecular Biology to Evidence Medicine

Summary

Innovative understanding of the pathophysiological basis of advanced cirrhosis, with systemic inflammatory response associated with circulatory dysfunction, has provided an effective model for the management of these patients, the goal is to minimize the occasional flare up of the disease by preventing the onset of typical complications including multiple organ failure. These therapies will eventually improve the quality of life of the patient, prolong survival and reduce the cost of medical care. In addition to etiological treatment, these aims can be achieved by continually against cornerstone pathophysiological factors, such as portal hypertension, abnormal bacterial transfer from the intestine, inflammatory response whole body, circulatory dysfunction and altered immune responses. In addition to the new therapies, these goals can be gained by using drugs that have been used in patients with cirrhosis for other indications or in different clinical conditions, including non-absorbable oral antibiotics, non-selective β -blockers, human albumin and statins.

* *Keywords: Decompressive cirrhosis; Molecular biology.*

1. Bệnh viện Nhân dân 115 TP. Hồ Chí Minh

Người phản hồi (Corresponding): Trần Hữu Hiền (doctor.tranhuuhien@gmail.com)

Ngày nhận bài: 20/12/2018; Ngày phản biện đánh giá bài báo: 09/01/2019

Ngày bài báo được đăng: 16/01/2019

TỔNG QUAN

Ở bệnh nhân (BN) xơ gan còn bù đã

có những tiến triển âm thầm của tăng áp lực tĩnh mạch cửa và xáo trộn cấu trúc gan, mặc dù xơ gan còn bù thường không có triệu chứng. Bốn biến chứng được xem là dấu mốc biến đổi từ xơ gan còn bù thành mất bù phát triển với tỷ lệ 5 - 7% hàng năm, bao gồm: trướng bụng, xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản dạ dày, bệnh não gan và vàng da nặng. Xơ gan mất bù (XGMB) còn là dấu mốc quan trọng trong tiên lượng BN xơ gan: tỷ lệ sống sót trung bình của xơ gan còn bù vượt qua 12 năm giảm còn 2 năm sau khi mất bù [1]. Tuy nhiên, những biện pháp trị liệu có thể giúp cải thiện sống còn cho BN XGMB vẫn chưa được đáp ứng đúng mức.

NỀN TẢNG SINH LÝ BỆNH

Giãn mạch máu ngoại vi là giả thuyết được đưa ra lần đầu vào năm 1988 và được xem là sinh lý bệnh nền tảng của nhiều biến chứng xơ gan, mặc dù không phải là tất cả [2]. Khi động mạch nội tạng giãn, dẫn đến thể tích máu hiệu quả giảm, điều này làm kích hoạt hệ thống bù trừ như trục renin-angiotensin-aldosteron, hệ thần kinh giao cảm và arginine-vasopressin, kết quả là co mạch hệ thống và lưu giữ muối nước [2]. Hơn nữa, giả thuyết giãn mạch máu có thể giải thích do các đặc điểm chính của XGMB phát triển, bao gồm giữ lại natri và nước, hình thành cổ trướng, giảm tưới máu thận và tăng cung lượng tim. Gần đây, trong giai đoạn tiến triển của xơ gan, suy giảm tương đối cung lượng tim được đề cập do bệnh cơ tim xơ gan làm nặng thêm tình trạng giảm

thể tích máu hiệu quả, cuối cùng dẫn đến hạ natri máu và hội chứng gan thận.

Cơ chế gây giãn mạch đã được xác định là do tổng hợp các chất giãn mạch một cách bất thường ở lớp nội mạc, bao gồm: oxit nitric, carbon monoxid, prostacyclin và endocannabinoids [3]. Cơ chế bên dưới của những xáo trộn này là khái niệm dịch chuyển vi khuẩn (bacterial translocation), đó là sự di chuyển vi khuẩn và những sản phẩm của nó từ ruột đến các hạch mạc treo và các tạng bên ngoài ruột [4]. Ba yếu tố làm xuất hiện dịch chuyển vi khuẩn là: tăng áp lực tĩnh mạch cửa, thay đổi về thành phần và số lượng hệ vi sinh đường ruột cũng như suy giảm cơ chế bảo vệ của hệ miễn dịch ở thành ruột và các hạch lympho lân cận. Sự lan tràn vi khuẩn và các sản phẩm vi khuẩn vào hệ thống được biết đến với thuật ngữ mẫu phân tử liên quan bệnh (pathogen-associated molecular patterns - PAMPs) sẽ kích hoạt tế bào miễn dịch tiết ra các cytokine và chemokine như: TNF, IL-6, IL-8 và CX3C-chemokine ligand 1 (CX3CL1), kèm theo là các hợp chất hoạt động oxy và nitơ (reactive oxygen and nitrogen species) [5]. Những chất này gây ra hiện tượng viêm và oxy hóa dẫn đến phóng thích chất giãn mạch lớp nội mạc. Cùng với cơ chế tương tự, gan là nơi xảy ra tình trạng viêm cùng với hoại tử tế bào, chết tế bào có chương trình, sau đó phóng thích vào hệ thống mẫu phân tử liên quan nguy hiểm nội sinh (endogenous danger-associated molecular patterns - DAMPs). Viêm hệ thống có thể làm tổn thương trực tiếp mô và tế bào, nó xảy ra độc lập và đồng thời

với cơ chế giãn mạch, làm phát triển suy đa tạng ở XGMB. Trong đó, viêm hệ thống đóng vai trò chủ đạo dẫn đến phát triển suy gan cấp trên nền mạn tính [6].

ĐIỀU TRỊ NGUYÊN NHÂN

Điều trị bệnh nguyên cũng có thể thành công trong XGMB, nhưng hiệu quả mang lại khác nhau tùy vào giai đoạn điều trị. Việc ức chế virus viêm gan B (HBV) nhân lên có thể cải thiện điểm Child-Pugh cho 49 - 76% BN, nhưng không đạt được giảm tỷ lệ tử vong trong tất cả các nghiên cứu, khoảng 1/3 số BN tử vong trong thời gian theo dõi trung bình khoảng 2 năm [6]. Hiệu quả và độ an toàn cao của thuốc kháng virus trực tiếp (DAAs) giúp điều trị tốt BN XGMB do virus viêm gan C (HCV) [8]. Trong vài tháng, mô hình cho bệnh gan giai đoạn cuối (MELD) và điểm Child-Pugh đã cải thiện rõ rệt ở 30 - 50% BN. Với BN XGMB do rượu, mặc dù khó đạt được, kiêng rượu vẫn là nền tảng điều trị, điều này làm chậm tiến triển bệnh và tăng khả năng điều trị hiệu quả, bao gồm cả ghép gan. Tuy nhiên, giống BN xơ gan do virus, chỉ khoảng 60% người kiêng rượu cải thiện bệnh. Dù điều trị bệnh nguyên thành công, xơ gan vẫn tiếp tục tiến triển khi đạt đến điểm không thể hồi phục. Khi điểm MELD ≥ 18 ở BN XGMB do HCV điều trị DAA có giá trị tiên đoán độc lập về khả năng sống còn xấu hơn [8]. Tỷ lệ sống sót sau 2 năm của BN XGMB liên quan đến HBV với ức chế nhân lên của virus là 83%, nhưng giảm xuống còn 64% ở BN thuộc nhóm Child-Pugh C [9].

ĐIỀU TRỊ DỰA TRÊN CƠ CHẾ THƯỜNG LƯU

1. Cơ chế tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

* *Thông cửa chủ trong gan qua tĩnh mạch cảnh trong (TIPS):*

Phương pháp điều trị hiệu quả nhất để giảm áp lực tĩnh mạch cửa là đặt TIPS. Bên cạnh những hệ quả về huyết động, nhiều bằng chứng cho thấy phản ứng viêm giảm sau khi đặt TIPS [10]. Các chỉ định lâm sàng chính hiện nay đối với đặt TIPS là xuất huyết do giãn tĩnh mạch thực quản dạ dày và đợt tái phát (tái phát ít nhất ba lần trong 12 tháng qua) hoặc trướng bụng kháng trị.

* *Thuốc ức chế thụ thể beta (beta-blocker) không chọn lọc (NSBB):*

Những loại thuốc này làm giảm áp lực tĩnh mạch cửa và là cơ sở chính cho điều trị dự phòng tiên phát và thứ phát của xuất huyết do giãn tĩnh mạch [11]. Hiệu quả này chủ yếu đạt được bằng cách chặn thụ thể β_1 -adrenergic, làm giảm dòng chảy động mạch tạng bằng cách giảm cung lượng tim. Ngoài ảnh hưởng của chúng đối với huyết động học, NSBB còn có một số tác dụng tiềm năng quan trọng khác đối với tất cả cơ chế sinh lý bệnh liên quan đến chuyển dịch vi khuẩn, bao gồm tăng tính thấm ruột, làm chậm nhu động ruột, phát triển quá mức vi khuẩn và rối loạn miễn dịch của hàng rào ruột. Một phân tích tổng hợp cho thấy NSBB là phương pháp điều trị dự phòng tiên phát hoặc thứ phát đối với xuất huyết giãn tĩnh mạch có liên quan đến việc giảm tỷ lệ mắc viêm phúc mạc nhiễm khuẩn tự phát, một tác động độc lập với đáp ứng huyết động [12]. Tác dụng của NSBB ở BN suy gan cấp trên nền mạn tính gần

đây được đánh giá bằng một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (2017) cho thấy BN suy gan cấp trên nền mạn tính không có hoặc giãn tĩnh mạch thực quản ít được phân phối ngẫu nhiên với carvedilol hoặc giả dược: carvedilol làm giảm tỷ lệ tổn thương thận và nhiễm trùng thận cấp tính, cải thiện khả năng sống sót vào ngày 28 nhưng không phải vào ngày 90.

2. Cơ chế chuyển vị vi khuẩn.

** Can thiệp dựa vào kháng sinh:*

Những kháng sinh không hấp thu hoặc hấp thu kém làm thay đổi môi trường vi sinh đường ruột và ít ảnh hưởng đến hệ thống đã được dùng trong nhiều thập kỷ để dự phòng tiên phát và thứ phát cho BN XGMB có nhiễm khuẩn. Norfloxacin là kháng sinh được dùng nhiều nhất, có phổ kháng khuẩn trên vi khuẩn Gram âm gây ra nhiễm trùng trong xơ gan tiến triển. Norfloxacin cũng làm giảm dịch chuyển vi khuẩn ở BN xơ gan và trường bụng dẫn đến giảm nồng độ protein kết hợp lipopolysaccharid (LBP) và CD14, làm giảm các chất cytokine tiền viêm như: TNF, IL-12, interferon- γ và oxit nitric. BN xuất huyết tiêu hóa là đối tượng nguy cơ cao phát triển nhiễm khuẩn, dùng norfloxacin làm giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn trên những BN này. Việc dự phòng thứ phát ở BN viêm phúc mạc nhiễm khuẩn tự phát trên BN xơ gan có nồng độ protein dịch trường thấp (< 1,5 g/dl) hoặc xơ gan nặng Child-Pugh ≥ 9 cho thấy norfloxacin làm tăng tỷ lệ sống còn 1 năm so với giả dược (60% so với 48%) và giảm nguy cơ viêm phúc mạc nhiễm khuẩn tự phát (7% so với 61%). Tuy

nhien, điều trị lâu dài norfloxacin có thể dẫn đến chọn lọc vi khuẩn Gram dương trên hệ vi sinh đường ruột trong cả thực nghiệm và lâm sàng. Hơn nữa, nguy cơ nhiễm các chủng vi khuẩn đề kháng quinolon sẽ liên quan đến tăng tỷ lệ biến chứng và tử vong. Khắc phục những nhược điểm tiềm ẩn này, rifamixin - một kháng sinh thuộc họ ansamycin được đề xuất là một thay thế đáng quan tâm. Rifamixin hấp thụ tối thiểu với phổ kháng khuẩn Gram âm, Gram dương hiếu khí và kỵ khí với nguy cơ đề kháng thấp. Tương tự, norfloxacin, rifamixin điều trị ở BN xơ gan có trường bụng lâu dài làm giảm nồng độ nội độc tố và các chất tiền viêm cytokine, đồng thời cải thiện huyết động hệ thống và độ lọc cầu thận. Rifaximin còn dùng để điều trị và dự phòng bệnh não gan và được chứng minh an toàn sau khi điều trị lâu dài đến 24 tháng. Một phân tích gộp (2017) cho thấy rifamixin sử dụng trên BN xơ gan có thể bảo vệ hiệu quả dự phòng viêm phúc mạc nhiễm khuẩn tự phát và hội chứng gan thận, dù bằng chứng còn chưa rõ ràng và hiệu quả của rifaximin đối với sự sống còn vẫn chưa được đánh giá.

** Can thiệp không dựa vào kháng sinh:*

Do nguy cơ hình thành các chủng vi khuẩn đề kháng kháng sinh nên cần có nghiên cứu chiến lược nhằm ức chế hiện tượng dịch chuyển vi khuẩn và hậu quả lâm sàng của nó. Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy hiệu quả của heparin trọng lượng phân tử thấp trong dự phòng huyết khối tĩnh mạch cửa ở BN xơ gan Child-Pugh B và C. Tác dụng có lợi này có thể liên quan đến ngăn ngừa

hình thành vi huyết khối trong vi tuần hoàn ruột, do đó bảo tồn lưu lượng máu và cải thiện hiệu quả của hàng rào ruột, nồng độ protein liên kết với axit béo trong ruột (I-FABP, còn được gọi là FABP2), một loại protein được tạo ra bởi enterocytes và giải phóng vào tuần hoàn khi hoại tử, đã giảm ở BN dùng enoxaparin.

ĐIỀU TRỊ DỰA TRÊN CƠ CHẾ HẠ LƯU

Các chiến lược tác động đến mạng lưới cơ chế sinh lý bệnh XGMB cũng có thể nhắm vào con đường hạ lưu của chuyển dịch vi khuẩn, như kích hoạt tế bào miễn dịch, giải phóng cytokine tiền viêm và tổn thương oxy hóa, trong đó statin và albumin là những tác nhân quan trọng đầu tiên cho cơ chế hạ lưu cực kỳ phức tạp đan xen nhau.

1. Thuốc statin.

Ngoài tác dụng chuyển hóa lipid, statin sở hữu nhiều tính chất như: chống oxy hóa, chống xơ hóa, chống viêm và cải thiện rối loạn chức năng nội mô. Những nghiên cứu trên cả thực nghiệm lẫn lâm sàng đều thống nhất cho thấy statin làm giảm áp lực tĩnh mạch cửa thông qua cải thiện tính giãn mạch tuần hoàn trong gan liên quan nội mô mạch máu. Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trên BN xơ gan có xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản cho kết quả giảm tỷ lệ tử vong, phân tích dưới nhóm ghi nhận lợi ích sống còn trên BN xơ gan bao gồm ở nhóm phân độ Child-Pugh A và B, không có ở nhóm thuộc về Child-Pugh C. Nghiên cứu hồi cứu khác xác nhận statin có hiệu quả tốt cho bệnh gan mạn tính do những nguyên nhân khác nhau, chúng

làm giảm xơ gan và ung thư gan ở BN bệnh gan mạn và tình trạng mất bù trên BN đã xơ gan. Hiệu quả của statin phụ thuộc vào liều, atorvastatin và fluvastatin liên quan đến kết quả tốt nhất.

Một vấn đề khác đáng chú ý là nguy cơ tiêu cơ vân, đặc biệt ở BN bị xơ gan tiến triển, trong đó chuyển hóa statin có thể bị suy giảm nghiêm trọng. Một báo cáo cho thấy tỷ lệ lớn hơn dự kiến của biến chứng này trên BN dùng simvastatin 40 mg/ngày. Những tác dụng không thuận lợi này có thể khắc phục bằng một nhóm thuốc mới là nitrostatin, kết hợp statin với một loại thuốc bổ sung oxit nitric, độc tính trên gan và cơ gây ra do atorvastatin đối với chuột bị thất ống mật hoặc xơ gan do CCl₄ đã bị suy giảm khi sử dụng liều tương đương NCX 6560, một dẫn xuất của atorvastatin giải phóng oxit nitric.

2. Albumin người.

Albumin người hiện đang được sử dụng trong các biến chứng của XGMB, như phòng ngừa rối loạn chức năng tuần hoàn do chọc hút dịch màng bụng và rối loạn chức năng thận do viêm phúc mạc nhiễm khuẩn tự phát. Trong hai biến chứng này, tỷ lệ biến chứng giảm và lợi ích sống còn ngắn hạn đã được chứng minh. Ngoài ra, albumin người là một thành phần thiết yếu, cùng với thuốc co mạch, trong điều trị hội chứng gan thận loại một.

Các đặc tính không-ung thư của albumin người bao gồm chống oxy hóa và “nhặt rác”, vì albumin là một nguồn chính của các nhóm sulfhydryl ngoại bào; liên kết và vận chuyển nhiều chất nội sinh và ngoại sinh, bao gồm PAMPs, DAMPs

và prostaglandin E2 (PGE2); điều hòa chức năng nội mô, do đó góp phần duy trì tính thấm mao mạch bình thường và điều hòa các phản ứng viêm và miễn dịch. Trong xơ gan tiến triển, các chức năng này bị cản trở không chỉ do giảm nồng độ huyết thanh mà còn do các bất thường phân tử sau phiên mã như cysteinyl hóa hoặc sulfinyl hóa dư lượng Cys34. Albumin người liên kết với PGE2, một đặc điểm có liên quan đến xơ gan tiến triển, trong đó mức PGE2 lưu hành tăng cao gây ra ức chế miễn dịch bằng cách cho phép PGE2 liên kết với đại thực bào. Bổ sung albumin người, làm giảm PGE2 tự do có thể góp phần khôi phục khả năng miễn dịch và giảm nguy cơ nhiễm trùng.

Ở BN bị xơ gan và trướng bụng, dùng albumin người liều 25 g/tuần trong 1 năm và 25 g sau 2 tuần trong 2 năm làm giảm khả năng phát triển bụng trướng và tái nhập viện, nhưng không ảnh hưởng đến sống còn. Nghiên cứu ANSWER (2018) so sánh hiệu quả của albumin người (40 g hai lần/tuần trong 2 tuần đầu và 40 g mỗi tuần một lần trong 18 tháng) kèm với điều trị chuẩn so với điều trị chuẩn đơn thuần trên 431 BN xơ gan và không biến chứng trướng bụng. Tỷ lệ tích lũy của chọc hút dịch trướng và tỷ lệ trướng bụng kháng trị giảm gần một nửa ở BN nhánh điều trị chuẩn kèm albumin người. Hơn nữa, tỷ lệ các biến chứng như viêm phúc mạc nhiễm khuẩn tự phát, nhiễm khuẩn, bệnh não gan độ III-IV, suy thận, hạ natri máu và hội chứng gan thận tít 1 đều giảm.

MIỄN DỊCH HỌC VÀ Y HỌC TÁI TẠO

Một cách tiếp cận mới để điều trị XGMB là kích hoạt tế bào gốc tủy xương hoặc ghép tế bào gốc trung mô có nguồn gốc từ tủy xương, vì những tế bào này có tác dụng điều hòa miễn dịch và/hoặc tái tạo gan. Một nghiên cứu tiền cứu chỉ định ngẫu nhiên 55 BN XGMB cho thấy BN được điều trị kết hợp yếu tố tăng trưởng có cải thiện lớn về thang điểm đánh giá độ nặng của gan (Child-Turcotte-Pugh: 48,6% so với 39,1%; MELD: 40,4% so với 33,0%), những BN này cũng giảm tỷ lệ nhiễm trùng huyết và sống còn sau 12 tháng (68,6% so với 26,9%). Một cách tiếp cận khác bao gồm tiêm một lần hoặc hai lần vào động mạch gan tế bào gốc trung mô có nguồn gốc từ tủy xương hoặc điều trị y khoa chuẩn cho 72 BN xơ gan do rượu có phân độ Child-Pugh B hoặc C. Vào tháng thứ sáu, BN trong nhóm tế bào gốc trung mô có nguồn gốc từ tủy xương đã giảm xơ hóa gan, theo đánh giá về mô học và cải thiện thang điểm Child-Pugh bất kể số lượng mũi tiêm. Cả hai cách tiếp cận này đều có nhiều hứa hẹn, nhưng số lượng BN tham gia nghiên cứu tương đối ít, chưa đủ để đưa ra khuyến cáo các biện pháp can thiệp này có thể dự phòng biến chứng và tử vong trong XGMB.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*. 2006, 44 (1), pp.217-231.
2. Schrier R.W, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen J.H, Rodés J. Peripheral

arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988, 8 (5), pp.1151-1157.

3. *Iwakiri Y, Groszmann R.J.* The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: From the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006, 43 (S1), S121-S31.

4. *Wiest R, Lawson M, Geuking M.* Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2014, 60 (1), pp.197-209.

5. *Sriskandan S, Altmann D.* The immunology of sepsis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2008, 214 (2), pp.211-223.

6. *Clària J, Stauber R.E, Coenraad M.J et al.* Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2016, 64 (4), pp.1249-1264.

7. *Lok A.S, McMahon B.J, Brown R.S et al.* Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016, 63 (1),

pp.284-306.

8. *Nahon P, Bourcier V, Layese R et al.* Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology*. 2017, 152 (1), pp.142-156. e2.

9. *Shim J.H, Lee H.C, Kim K.M et al.* Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2010, 52 (2), pp.176-182.

10. *Trebicka J.* Emergency TIPS in a Child-Pugh B patient: When does the window of opportunity open and close? *Journal of Hepatology*. 2017, 66 (2), pp.442-450.

11. *De Franchis R.* Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2015, 63 (3), pp.743-752.

12. *Senzolo M, Cholongitas E, Burra P et al.* β -Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis. *Liver International*. 2009, 29 (8), pp.1189-1193.