

# Zapleti jetrne ciroze

## The complications of liver cirrhosis

Jan Drnovšek\*, Srečko Štepec

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 169–179

**Ključne besede:** jetrna ciroza, zapleti

**Keywords:** liver cirrhosis, complications

### IZVLEČEK

Jetrna ciroza je kronična in končna oblika številnih boleznijeter z značilno klinično, laboratorijsko in histološko sliko. Za slednjo so značilne difuzne spremembe jetrnega parenhima s fibrotičnim preustrojem in vozličasto regeneracijo. Progres bolezni od akutne jetrne poškodbe preko fibroze do jetrne ciroze je stopenjski. V fazi fibroze je proces, za katerega je značilno odlaganje sestavin ekstracelularnega matriksa v perisinusoidalne prostore, še potencialno reverzibilen. V fazi jetrne ciroze omenjen proces postane ireverzibilen.

Jetrno cirozo spremljajo številni zapleti, ki so izraz spremenjenih sistemskih hemodinamskih razmer (ascites, hepatorenalni in hepatopulmonalni sindrom), zmanjšane metabolne (ikterus, hepatična encefalopatija) in sintetske funkcije jeter (koagulopatija, anemija) in portalne hipertenzije (varikozna krvavitev). Pomembni zapleti so rak jetrnih celic, endokrine motnje in drugi. Bolnike z razvito jetrno cirozo ogrožajo njenimi zapleti. Edini dokončni in najučinkovitejši način zdravljenja jetrne ciroze predstavlja transplantacija jeter.

### ABSTRACT

Liver cirrhosis represents the final common histologic pathway for a wide variety of chronic liver diseases and is histologically defined as a diffuse hepatic process characterized by fibrosis and the conversion of normal liver architecture into structurally abnormal nodules. The progression of liver injury to cirrhosis may occur over weeks to years. Many forms of liver injury are marked by fibrosis, which is defined as an excess deposition of the components of the extracellular matrix in the liver. This response to liver injury potentially is reversible. On the other hand, cirrhosis is an irreversible process.

Common signs and symptoms are due to hemodynamic changes (eg ascites, hepatorenal and hepatopulmonary syndrome) decreased hepatic synthetic function (eg coagulopathy, anemia), decreased metabolic capabilities of the liver (eg icterus, hepatic encephalopathy) or portal hypertension (eg, variceal bleeding). Other important complications are hepatocellular carcinoma and endocrine disorders.

Individuals with severe symptoms of end-stage liver disease have limited chance for survival. Liver transplantation is the only available long-term treatment.

\*Jan Drnovšek, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: jan\_drnovsek@yahoo.de

## UVOD

Jetrna ciroza je kronična, histološko značilna, končna faza jetrnih bolezní. Ne glede na vzrok je posledica trajnih ali ponavljajočih se jetrnih bolezní, ki jim sledi regeneracija in celjenje s fibrotičnim preustrojem. Entiteta "ciroza" izhaja iz grške besede *scirrhos* zaradi svojega značilnega makroskopskega videza, ki ga je prvič opisal Laennec leta 1826. Zaradi trajne poškodbe in posledičnega celjenja pride do odlaganja sestavin ekstracelularnega matriksa, to so kolagen, glikoproteini in proteoglikani, v jetrni parenhim. V fazi jetrne fibroze, ki jo na podlagi izraženosti histološko razdelimo v štiri stopnje, je bolezen še potencialno reverzibilna, v kolikor lahko odstranimo vzročni dejavnik, ki je do fibroze privedel. V fazi ciroze je omenjen proces irreverzibilen, z omenjenimi ukrepi pa lahko delno preprečimo napredovanje bolezní in nastanek njenih zapletov. Diagnozo jetrne ciroze lahko zanesljivo postavimo le z jetrno biopsijo in patohistološkim pregledom, kar še vedno predstavlja zlati standard v diagnostičnem algoritmu. V zadnjih letih prihajajo tudi novi, nein vazivni kazalci jetrne okvare, ki v vsakodnevni praksi še niso dostopni. Pri kliničnem delu diagnozo jetrne ciroze postavimo na podlagi kliničnega pregleda, laboratorijskih izvidov, slikovne diagnostike in endoskopskega pregleda zgornjih prebavil, s katerim ocenjujemo morebitne znake portalne hipertenzije zgornjih prebavil.

Vzroki, ki privedejo do jetrne ciroze so številni in se razlikujejo glede na svetovno regijo. V Sloveniji je najpogostejši vzrok jetrne ciroze prekomerno uživanje alkohola, govorimo o alkoholni jetrni cirozi. Pomembni so infektivni vzroki, to je kronična okužba z virusom hepatitisa B in C. V svetovnem merilu, predvsem v zahodnem svetu, narašča incidenca in prevalenca metabolnih vzrokov jetrne ciroze. Gre za napredovano steatozo jeter, ki preko nealkoholnega steatohepatitisa in različnih stopenj fibroze, napreduje v končno obliko, to je jetrno cirozo z zapleti. Zaradi epidemije debelosti, ki je tesno povezana tako s steatozo kot z drugimi napredovanimi oblikami jetrne bolezní, njihova incidenca v svetovnem merilu strmo narašča. Predvidevamo, da bo njihov delež

med etiološkimi vzroki jetrnih bolezní v prihodnosti postal vodilen. Drugi vzroki jetrne ciroze so redkejši. Avtoimunske bolezní kot sta primarni sklerozirajoči holangitis in primarni biliarni holangitis vodita do destrukcije žolčnih izvodil in posledično do kroničnega vnetja in jetrne ciroze. Vzroki slednje so lahko tudi motnje v metabolizmu železa in bakra. Hemokromatoza je dedna bolezen, ki je posledica nepravilnega presnavljanja železa in prekomernega kopičenja železa v telesu. Willsonova bolezen je prav tako dedna bolezen, za katero so značilne nepravilnosti v metabolizmu bakra. Poleg jeter lahko depoziti bakra prizadenejo še centralni živčni sistem, oči, trebušno slinavko in žleze. Zelo redek, a možen vzrok jetrne ciroze, je pomanjkanje alfa-1 antitripsina. V sklopu bolezní je v ospredju prizadetost pljuč.

V kolikor etiološkega dejavnika jetrne ciroze ne moremo opredeliti, govorimo o kriptogeni jetrni cirozi.

## EPIDEMIOLOGIJA

Umrljivost zaradi zapletov jetrne ciroze je v Združenih državah Amerike ocenjena na 35.000 primerov oziroma 1,2 % vseh in predstavlja 9. najpogostejši vzrok smrti. V Evropi predstavlja 4. najpogostejši vzrok smrti, v svetovnem merilu pa 14. Tudi etiološki dejavniki jetrne ciroze se razlikujejo glede na svetovno regijo. V zahodnem svetu prednjačijo steatotične bolezní jeter, v Aziji in afriških državah pa je vodilni vzrok še vedno kronična okužba z virusom hepatitisa B in C (1).

## PATOGENEZA

Jetrna fibroza je odraz neravnovesja med izgradnjo in razgradnjo ekstracelularnega matriksa v jetrnem parenhimu. Ta obdaja hepatocite in je sestavljen iz kolagena, predvsem podvrste I, III in V, glikoproteinov in proteoglikanov. Ekstracelularni matriks je derivat stelatnih celic, ki se nahajajo v perisinusoidalnem prostoru. Njihova aktivnost je skrbno nadzorovana in v primeru poškodbe jetrnega parenhima poraste. Gre za zapleten mehanizem aktivacije v katerem so udeleženi številni signalizacijski faktorji, ki jih izločajo

Kupfferjeve celice in endotelijske celice jetrnih sinusoidov. Poznan je mehanizem aktivacije preko citokinskega transformirajočega rastnega faktorja beta 1 (ang. *cytokine transforming growth factor beta1*, TGF-beta1) pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C. TGF-beta 1 stimulira stelatne celice, ki intenzivno proizvajajo kolagen tip I. Več tujih študij je primerjalo serumske nivoje citokinov pri bolnikih s kompenzirano in dekompenzirano jetrno cirozo in pri tistih brez nje. Ugotovili so, da je titer vnetnih citokinov povezan s stopnjo jetrne okvare, vrsta vnetnih mediatorjev pa bi lahko bila tudi prognostični dejavnik, saj prisotnost interleukina 6 in 8 napoveduje končno jetrno odpoved (2). Odvečni ekstracelularni matriks se odlaga v Dissejevem prostoru (prostor med hepatociti in sinusoidi) in s tem zapira endotelijske feneste, kar vodi v kapilarizacijo sinusoidov. Poleg tega pridobijo aktivirane stelatne celice možnost kontrakcije, kar je skupaj s kapilarizacijo poglaviti vzrok povečanega upora v jetrnem venskem obtoku in posledičnega nastanka portalne hipertenzije.

## KLINIČNA SLIKA

Bolniki z jetrno cirozo so običajno vrsto let brez večjih težav. Ta stadij bolezni imenujemo kompenzirani stadij in ne daje značilnih kliničnih znakov. V tem obdobju so v ospredju neznačilni simptomi kot so slabše splošno počutje, hitrejša utrujenost, slabši apetit in hujšanje. V napredovani fazi se pojavijo zapleti bolezni, govorimo o dekompenzaciji jetrne ciroze. Bolniki so pogosto ikterični, zaradi kroničnega katabolizma se razvije sarkopenija. V kliničnem statusu izstopa ascites, periferni edemi, pajkasti nevusi in subkutane porto-sistemske kolaterale. Najpogostejši vzroki prve dekompenzacije so okužba, krvavitev, dehidracija, neustrezna uporaba diuretikov, zaprtje, aktivno uživanje alkohola, lahko pa tudi naravni progres bolezni v fazi napredovane jetrne ciroze.

### Ascites

Ascites je nabiranje proste zunajcelične tekočine v peritonealni votlini in intersticijskem tkivu in je posledica neravnovesja Starlingovih sil na ravni jetr-

nih sinusoidov. Vzrok za to je povečan hidrostatski tlak zaradi portalne hipertenzije in zmanjšan onkotski tlak zaradi znižane koncentracije albuminov v serumu bolnikov z jetrno cirozo. Številne dosedanje raziskave so pokazale, da imajo bolniki z jetrno cirozo in ascitesom hemodinamsko pomembne motnje v obtoku, ki se kažejo z zmanjšanim sistemskim žilnim uporom, znižanim srednjim arterijskim tlakom, nenormalno razporeditvijo krvnega volumna z zmanjšanim minutnim volumnom krvi ter zaktiviranimi vazokonstriktorskimi in antinatriuretičnimi mehanizmi med katerimi sta najpomembnejša aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron in simpatičnega živčnega sistema (3, 4, 11).

Poleg zadrževanja soli, ki je posledica prej opisanih mehanizmov in je pomemben dejavnik nastanka ascitesa, imajo bolniki tudi zmanjšano sposobnost izločanja vode, kar vodi do dilucijske hiponatremije in vazokonstrukcije v ledvicah. Vazokonstrukcija renalnega žilja pripelje do nastanka ledvične odpovedi pri teh bolnikih, t. i. hepatorenalnega sindroma (5, 6, 11).

Zmanjšanje skupnega sistemskega žilnega upora je posledica vazodilatacije v področju splahnničnega pleteža, medtem ko je žilni upor v področju ledvic, mišic in celo možganov povečan (7, 8, 11). Natančni mehanizmi, ki vodijo do nastanka splahnlične vazodilatacije, niso povsem pojasnjeni, verjetno pa je posledica povečanega izločanja vazoaktivnih snovi kot sta dušikov oksid in vazodilacijski peptidi (9, 10, 11). Zaradi splahnlične vazodilatacije pride do nenormalne razporeditve volumna krvi z zmanjšanim pretokom skozi srce, pljuča in velike arterije. Zmanjšan minutni pretok in padec krvnega tlaka zaznajo baroreceptorji, ki sprožijo povečano izločanje vazokonstriktorskih in antinatriuretičnih snovi (npr. renina in vazopresina – antidiuretskega hormona), kar vodi v zadrževanje soli in posledično zadrževanje vode v telesu (10, 11). Tekočina se nabira predvsem v peritonealni votlini, ker je zaradi portalne hipertenzije filtracijska razlika tlakov v tem področju največja (11). Medikamentozno obladovanje ascitesa temelji na količini ascitesa in je prikazano v tabeli 1.

Tabela 1. Zdravljenje ascitesa

Stopnja	Definicija	Zdravljenje
I. Stopnja	Minimalna količina proste tekočine, detektabilna z UZ	Ni potrebno
II. stopnja	Zmeren ascites, prisotna je simetrična distezija abdomna	Redukcija natrija v prehrani, diuretiki
III. stopnje	Tesen ascites	Izpraznilna paracenteza, nadomeščanje humanih albuminov 8g/l ascitesa, diuretiki

V kolikor je indicirano zdravljenje z diuretiki, se največkrat odločimo za dvotirno diuretično terapijo s spironolaktonom in furosemidom v standarnem razmerju (spironolakton 100mg, furosemid 40mg), odmerke pa ob rednem beleženju telesne teže in serumskih elektrolitov ustrezno prilagajamo.

V kolikor ascitesa ne moremo obladovati z nefarmakološki ukrepi in dvotirno diuretično terapijo ali pa ob slednji pride do poslabšanja ledvične funkcije, hepatične encefalopatije ali elektrolitskih motenj, govorimo o *refraktarnem acitesu*. Terapija izbora so izpraznilne paracenteze ali vstavev transjugularnega intrahepatalnega portosistemskega obvođa (TIPS). Pri bolnikih z jetrno cirozo in ascitesom se odsvetuje zdravlila iz skupine nesteroïdni protivnetnih zdravil zaradi možnosti akutne ledvične odpovedi, hiponatriemije in rezistence na diuretično terapijo. Prav tako so odsvetovani ACE zaviralci, ki lahko zaradi sinergističnega delovanja s spironolaktonom privedejo do hiperkaliemije in hipotenzije. Alfa 1- zaviralci (npr. prazosin) pove-

čajjo retenco natrija in vode in s tem poslabšajo bolnikovo tekočinsko bilanco. Izogibamo se tudi aminoglikozidom in dipiridamolu, v obeh primerih zaradi nefrotoksičnosti.

### Hepatorenalni sindrom

Hepatorenalni sindrom (HRS) je odraz hemodinamskih motenj pri bolniku z jetrno cirozo z ascitesom in opisuje poslabšanje ledvične funkcije pri teh bolnikih. Tudi hepatorenalni sindrom je patogenetsko povezan s sistemskimi spremembami v krvnem obtoku. Dilatacija splahnhičnega žilja povzroči povečano izločanje antidiuretskega hormona, kar vodi do konstrikcije ledvičnega žilja in zmanjšan pretok skozi ledvica. Za ta zaplet so značilni znižan srednji arterijski tlak, izrazito povečana dejavnost vazokonstriksijskih mehanizmov (renin-angiotenzin in simpatični živčni sistem, antidiuretski hormon in endotelin) in vazokonstrikcija v vseh delih telesa, razen v področju prebavil (5, 6, 11). Opisani mehanizmi vodijo do oligurične ledvične odpovedi.

Tabela 2. Kriteriji, ki podpirajo diagnozo HRS (12)

1. Dokazana ciroza z ascitesom
2. Serumski kreatinin nad 133 mmol/l
3. Odsotnost šoka
4. Odsotnost hipovolemije, ni izboljšanja delovanja ledvične funkcije dva dni po ukinitvi diuretikov in sočasnem nadomeščanju humanih albuminov v odmerku 1 g/ kg TT/dan do skupnega odmerka 100 g/ dan
5. Bolnik ne prejema nefrotoksičnih zdravil oz. jih ni pred kratkim
6. Odsotnost parenhimske ledvične okvare (proteinurija < 0,5 g/ dan, mikrohematurija < 50 eritrocitov na vidno polje velike povečave), ultrazvočno izključena obstruktivna nefropatija.
7. Drugi lab. Izvidi, ki podpirajo diagnozo HRS: volumen urina < 500ml dnevno, natrij v urinu < 10 mEq/ L, natrij v serumu < 130 mEq/ L, osmolarnost urina > osmolarnost plazme

Glede na potek razdelimo HRS v dva tipa. V kolikor gre za akutno poslabšanje ledvične funkcije govorimo o HRS tip I, v kolikor gre za dolgotrajno, kronično pešanje ledvičnega delovanja pa o HRS tip II. HRS tip I se pogosto pojavlja pri fulminantnih jetrnih okvarah kot je alkoholni hepatitis ali pri poslabšanju terminalnih oblik jetrne ciroze. Vzrok dekompenzacije je najpogosteje okužba, predvsem spontani bakterijski peritonitis. Za HRS tip I je značilno 100 % povišanje vrednosti kreatinina nad izhodiščno vrednost oziroma nad 221 mmol/l. HRS tip II je pogostejši pri bolnikih z refraktarnim ascitesom. Diagnoza hepatorenalnega sindroma temelji na izključitvi drugih vzrokov ledvične okvare. Tabela 2 prikazuje diagnostične kriterije, ki podpirajo diagnozo HRS. V tabeli 3 je predstavljeno zdravljenje HRS tip I.

### Spontani bakterijski peritonitis (SBP)

Spontani bakterijski peritonitis je hematogena okužba ascitesa pri imunsko kompromitiranih bolnikih

zaradi dekompenzirane jetrne ciroze. SBP opražamo pri 15–26 % bolnikov z jetrno cirozo, predvsem pri tistih, kjer je koncentracija albuminov v ascitesu manjša od 10 g/l, s čimer je sposobnost opsonizacije in aktivacije komplementa pomembno znižana. Do SBP pride zaradi spontane translokacije mikroorganizmov iz gastrointestinalnega trakta in hematogenega razsoja. Okužba je ponavadi monobakterijska. Najpogostejši povzročitelji so *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella species* in druge gramm negativne enterobakterije (13). Omenjeni povzročitelji izločajo endostoksin, ki poveča sintezo in izplavljanje dušikovega oksida (NO) iz žilnega endotelija. NO je nestabilen in se hitro pretvori v nitrite in nitrate, ki povečajo prepustnost žilja, poveča se aktivnost renina, aldosterona in antidiuretičnega hormona. Omenjena kaskada zmanjša izločanje natrija v urin in povzroči sočasno retenco proste vode. Klinična slika SBP je različna, bolniki imajo enega ali več naštetih simptomov in znakov: znaki peritonealnega draženja, abdominalne bolečine, napihet trebuh, slabost, bruhanje, sistemski znaki

Tabela 3. Zdravljenje HRS tip I (12)

1. Aktivno iskanje in izključevanje okužbe. V kolikor bolnik prejema antibiotično terapijo, je ne prekinjamo. Uvedba profilaktičnega antibiotičnega zdravljenja brez znakov okužbe ni indicirana.
2. Uporaba neselektivnih zaviralcev beta: zaenkrat ni prepričljiv izsledkov študij, ki bi podpirale njihovo ukinitve pri bolnikih, ki jih prejema zaradi primarne preventivne varikozne krvavitve. V kolikor bolnik prejema visoke odmerke, t.j 120 – 240 mg, odmerke prilagodimo.
3. Tesen ascites izpraznilno punktiramo.
4. <b>Selektivna vazokonstriksijska zdravila:</b> analogi somatostina, npr. terlipresin v začetnem odmerku 1 mg/4–6 h, odmerek lahko povečamo na 2 mg/4–6 h. Zdravljenje je učinkovito pri 40-50 % bolnikov z HRS tip I. Odgovor na terapijo spremljamo z upadom vrednosti serumskega kreatinina. Kontraindikacije za uporabo terlipresina so: ishemična bolezen srca, periferna ishemija udov. Poleg analogov somatostatina lahko uporabimo tudi druga vazoaktivna zdravila, npr. noradrenalin, midodrin + oktreoid.
5. <b>Humani albumini</b> (1 g/kg TT prvi dan, nato 40 g/ dnevno)
6. <b>Pentoksifilin</b> lahko uporabimo v odmerku 400mg/8h pri bolnikih z HRS I in alkoholnim hepatitisom, vendar ne vpliva na preživetje. Njegov renoprotektivni učinek ni potrjen.
7. <b>TIPS</b> sicer izboljša preživetje pri bolnikih s HRS I, vendar je pri tej skupini bolnikov redko uporabljen zaradi kontraindikacij.
8. <b>Hemodializa</b> predstavlja nadomestno in prehodno obliko zdravljenja, enako kot pri ledvičnih okvarah drugih etiologij.
9. <b>Transplantacija jeter</b> je izbira zdravljenja za HRS tip I in II. Preživetje je 65%. Simultana transplantacija jeter in ledvic je indicirana pri bolnikih, ki so hemodializno odvisno več kot 3 mesece, a ne pri tistih, ki so dobro odgovorili na medikamentozno zdravljenje HRS.

okužbe, pridruženo je lahko poslabšanje jetrne funkcije in hepatične encefalopatije, bolniki imajo znake septičnega šoka ali GIT krvavitve. SBP pa lahko poteka tudi brez značilnih znakov in simptomov okužbe (13). Diagnozo potrdimo z biokemično preiskavo punktata ascitesne tekočine. Značilno je povečanje nevrofilcev nad 250/mm<sup>3</sup> v ascitesni tekočini. Mikrobiološka kultura ascitesa je negativna v 60 %, govorimo o kultura- negativnem SBP. Ločimo še *bakterascites*, kjer ugotavljamo pozitivne kulture ascitesa brez značilnega povišanja nevtrofilcev v ascitesni tekočini in *sekundarni bakterijski peritonitis*, ki je posledica vnetja ali perforacije intraabdominalnega organa. Izvor okužbe je najverjetneje v ekstraperitonealnem prostoru. SBP je resno zdravstveno stanje z 20–30 % smrtnostjo. Zdravljenje SBP je prikazano v tabeli 4.

Tabela 4. Zdravljene spontanega bakterijskega peritonitisa

Cefalosporini 3. generacije - cefotaksim	Odmerek 2g/ 6 h iv v skupnem trajanju 5-10 dni.
Humani albumini	1.5 g/ kg TT ob postavitvi diagnoze, nato 1 g/ kg po dveh dneh.

### Hepatopulmonarni sindrom

Hepatopulmonalni sindrom (HPS). Prevalenca HPS je 4 %–47 % bolnikov z jetrno cirozo, pojavlja se lahko tudi pri necirotičnih boleznih jeter s portalno hipertenzijo. Patognomonični simptom je progresivna dispnea, pri bolniki pa najdemo še pajkaste nevuse, betičaste prste in cianozo. Značilno je poslabšanje dispnee in hipoksije v stoječem položaju ter izboljšanje v ležečem. Osnovni patogenetski mehanizem je znotrajpljučni arteriovenski “shunting” in kapilarna vazodilatacija, kar oboje vodi do motenj v izmenjavi plinov in nastanku desno-levega šanta. Nesorazmerje med ventilacijo in perfuzijo je posledica strukturnih sprememb na nivoju alveolarnih kapilar. Prizadeti so predvsem bazalni deli pljuč. Diagnostični kriteriji za HRS so: prisotnost jetrne bolezni in/ali portalne hipertenzije, povišan gradient kisika v alveolarnih kapilarah nad 15 mmHg (oziroma nad 20 mmHg pri bolnikih starejših od 65 let)

in prisotnost dilatiranih alveolarnih kapilar. Diagnozo HPS postavimo z različnimi slikovnimi preiskavami (ehokardiografija, scintigrafija z označenimi makroagregati albuminov) in plinsko analizo krvi (33).

### Hepatična encefalopatija

Hepatična encefalopatija (HE) označuje skupek številnih nevroloških in psihiatričnih motenj, ki so posledica spremenjenih hemodinamskih razmer (portosistemski obvodi) ob jetrni cirozi in oslabele metabolne jetrne funkcije ob napredovani bolezni. Patogeneza HE ni povsem pojasnjena. Poleg amonijevega iona so udeležene še druge učinkovine, ki prehajajo preko hemato-encefalne bariere in vplivajo na delovanje centralnega živčnega sistema. Klinična slika se giblje od diskretnih, subkliničnih sprememb vse do popolne motnje zavesti s komo. Incidenca in prevalenca HE je povezana s stopnjo jetrne okvare in obsegom razvitih portosistemskih obvodov. Manifestacija HE predstavlja eno izmed oblik dekompenzirane jetrne ciroze.

Prevalenca overtne HE je ocenjena na 10 %–14 % bolnikov ob postavitvi diagnoze jetrne ciroze (14, 15, 16), pri 16 %–21 % bolnikov z dekompenzirano jetrno cirozo (17, 18) in pri 10 %–50 % bolnikov s TIPS (19, 20). Kumulativna prevalenca HE je ocenjena na 30 %–40 % bolnikov z jetrno cirozo (21). Subklinična, minimalna HE se glede na izsledke dosedanjih raziskav pojavlja pri 20 %–80 % bolnikov z jetrno cirozo (22). Prevalenca HE pri necirotičnih boleznih jeter s portalno hipertenzijo ni znana. Klinična slika zajema širok spekter značilnih nevroloških in psihiatričnih manifestacij. Bolnik s subklinično HE ima okrnjen delovni spomin in zmožnost koncentracije, je psihomotorično upočasnjen, s spremenjeno prostorsko vizualizacijo. Ta faza HE je detektabilna z usmerjenimi psihometričnimi testi in meritvami možganskih valov. Ob progresu HE se bolniki osebno spremenijo, pride do motenj čustvene lege, iritabilnosti in dezinhibicije. Kasneje se pojavijo še znaki spremenjene zavesti in motoričnih sposobnosti. Značilne so tudi motnje v dnevnem ritmu spanja. V napredovani fazi

so bolniki s HE prostorsko in časovno dezorientirani, prisotne so različne stopnje motnje zavesti, od somnolence, stuporja in vse do kome. Pri nekoma toznih bolnikih lahko ugotovljamo številne nevrološke izpade kot so hipertoničnost, hiperrefleksija, pozitivni Babinski, globoki tetivni refleksi pa oslabijo ali celo izginejo v fazi kome. Izolirani nevrološki izpadi v področju posameznih možganskih ali perifernih živcev so redki, prav tako tudi epileptični napadi. Posebna entiteta je *hepatična mielopatija*, ki se lahko pojavi pri bolnikih z dolgotrajnimi portokavalnimi obvodi. V ospredju je predvsem motorna disfunkcija. Za to skupino bolnikov je značilna prizadetost spodnjih okončin s hiperrefleksijo, spastičnostjo ali celo paraplegijo ob sicer minimalno spremenjenem stanju zavesti. Pri bolnikih s *kronično* HE so lahko prisotni tudi znaki piramidne in/ali ekstrapiramidne prizadetosti. HE lahko razdelimo glede na osnovno jetrno bolezen, ki je do HE privedla, stopnjo HE, časovni interval in sprožilne dejavnike.

Glede na sprožilni dejavnik ločimo HE z jasnimi sprožilnimi dejavniki ali brez njega. Sprožilni dejavnik lahko najdemo pri večini HE tip C (tabela 5) (24).

Tabela 5. Razdelitev HE glede na osnovno jetrno bolezen (23)

Tip A	Akutna jetrna odpoved
Tip B	Porto - sistemski obvod ali bypass
Tip C	Jetrna ciroza

Tabela 6. Razdelitev HE glede na izraženost klinične slike (24)

Stopnja 0	Subklinična oblika, normalni mentalni status, minimalne spremembe v spominu, koncentraciji, intelektualnih sposobnostih, koordinaciji.
Stopnja 1	Blaga zmedenost, zvišana ali znižana čustvena lega z euforijo ali depresijo, zmanjšana koncentracija, upočasnjen kognitivni procesi, agitacija, motnje spanja.
Stopnja 2	Dremavost, letargija, osebnostne spremembe, neustrezno vedenje, nezmožnost kognicije.
Stopnja 3	Somnolent bolnik, ki ga še lahko zbudimo, dezorientiranost v času in prostoru, zmedenost, amnezija, okrnjen govor, oslABLJENE zaznavne funkcije.
Stopnja 4	Koma.

Tabela 7. Razdelitev HE glede na časovni interval (24)

Epizodična HE
Ponavljajoča se HE (ponovna epizoda v intervalu 6 mesecev)
Kronična HE (trajne vedenjske in kognitivne spremembe, lahko s prehodnimi poslabšanji)

Najpogostejši vzroki poslabšanja HE so okužbe, gastrointestinalna (GIT) krvavitev, prekomerni in neustrezni odmerki diuretikov, elektrolitske motnje in zaprtje. Sprožilni dejavniki se razlikujejo glede na obliko HE in so v tabeli 8 prikazani v padajočih deležih glede na pogostost.

Epizode HE preprečujemo z ustreznim zdravljenjem osnovne jetrne bolezni. Dodatno svetujemo skrb za redno odvajanje mehkega blata, to sta dve stolici dnevno. Prekomerna uporaba ali zloraba laktuloznih odvajal lahko pri bolniku sproži dehidracijo, hipovolemijo, elektrolitske motnje, vpliva tudi na mikrobiotsko ravnovesje v prebavni cevi in s tem na sintezo amonijevega iona.

V akutni fazi epizodične HE ali poslabšanju kronične HE pri bolniku iščemo sprožilni dejavnik in ga zdravimo. Bolniku prehodno zmanjšamo ali ukinemo diuretično terapijo, ga hidriramo in v primeru obstipacije uvedemo laktulozna odvajala v kolikor je zavest motenega klistiramo. V kolikor po izključenih drugih reverzibilnih vzrokih klinična slika kronične hepatične encefalopatije vztraja, je indicirano zdravljenje z rifaksimonom.

Tabela 8. Sprožilni dejavniki epizodične in ponavljajoče se HE (24)

Epizodična HE	Ponavljajoča se HE (rekurentna HE)
Okužbe	Elektrolitske motnje
GIT krvavitev	Okužba
Prekomerni, neustrezni odmerki diuretikov	Neopredeljeni, nejasni vzroki
Elektrolitske motnje	Zaprtje
Zaprtje	Hipovolemija zaradi uporabe diuretikov
Neopredeljeni, nejasni vzroki	GIT krvavitev

### Varikozna krvavitev

Varikozna krvavitev je zaplet portalne hipertenzije, ki je posledica jetrne ciroze in tudi necirotičnih bolezni jeter kot sta Budd-Chiarijev sindrom in tromboza portalne vene. V primeru akutne varikozne krvavitve v požiralniku je po doseženi hemodinamski stabilizaciji, zdravljenje izbire endoskopsko ligiranje varic. Če te možnosti ni, je dopustna tudi uporaba tkivnega adhezenza (N-butil-2-ciano-akrilat, Histoacril®), ki ga uporabljamo tudi pri krvavečih varicah želodca v predelu kardije in fundusa. Med akutno varikozno krvavitvijo bolnik že pred endoskopskim posegom prejme vazoaaktivna zdravila iz skupine somatostatinskih analogov (terlipresin, somatostatin), ki jih prejema do zaključka krvavitve oz. največ 5 dni. Bolnik potrebuje tudi širokospektralni antibiotik in zaviralec protonske črpalke. Če krvavitve ni mogoče obvladati endoskopsko, je indicirana vstavitev Sengstaken-Blakemorove sonde ali nujna vstavitev transjugularnega intrahepatalnega portosistemskega obvođa (angl. transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS). Pri preprečevanju varikoznih krvavitev sta pomembni predprimarna preventiva, tj. obdobje, ko pri bolniku odkrijemo jetrno bolezen (še brez varic) in jo zdravimo (preprečujemo napredovanje bolezni in nastanek varic) in primarna preventiva, ko ima jetrni bolnik že znane varice požiralnika in uvedemo neselektivni zaviralec beta s ciljem zmanjševanja krvnega tlaka v hepatalnem venskem sistemu in tako posredno zmanjšamo pogostost prve varikozne krvavitve. Pri bolnikih, ki so že krvaveli iz varic požiralnika, varice ligiramo v intervalu 6–8 tednov do eradikacije ali elektivno vstavimo TIPS (25).

### Motnje v nastajanju in strjevanju krvi

Jetra imajo pomembno vlogo v metabolizmu železa, vitamina B12, folatov in odstranitvi vnetnih citokinov (TNF, interlevkin-1). Cirozo jeter pogosto spremlja splenomegalija in hipersplenizem. Pri teh bolnikih je izražena blaga do zmerna pancitopenija s prizadetostjo vseh treh vrst krvnih celic.

Število trombocitov redko pade pod 50.000/mm<sup>3</sup>. Kinetične raziskave so pokazale izrazito kopičenje trombocitov v vranici, medtem ko njihova življenjska doba ni pomembno zmanjšana (26). V nasprotju s trombociti pa eritrociti stazo v vranici veliko slabše tolerirajo. Njihova življenjska doba je skrajšana za 1/4–1/2. To povečano razgradnjo kostni mozeg kompenzira z blagim do zmernim hipersplenizmom.

Pogosto ugotovimo znižano ali normalno koncentracijo železa v serumu ob znižanem ali normalnem TIBC, podobno kot pri anemiji pri kroničnih boleznih vnetne ali maligne narave (27). Kljub vsemu so pri bolnikih z jetrno cirozo prav krvavitve najpogostejši vzrok nizke koncentracije železa v serumu (varice požiralnika, ezofagitis, peptične razjede ...). Ocena zaloga železa v telesu je pri jetrni cirozi problematična, saj ob vnetju jeter in nekrozi jetrnih celic beležimo povišano vrednost feritina v serumu. Povišan serumski feritin tako ne predstavlja nujno preobremenitve telesa z železom, normalna vrednost pa ne izključuje pomanjkanja železa. Običajno povišana vrednost MCV, ki je pogosta pri jetrni cirozi in alkoholizmu, prikriva pomanjkanje železa v telesu.

Serumsko železo je vezano na beljakovino transferin, ki nastaja v jetrih. Vrednost TIBC je predvsem odvisna od koncentracije transferina zato visok TIBC v glavnem kaže na pomanjkanje železa. Pri bolnikih z jetrno cirozo je TIBC pogosto znižan zaradi zmanjšane sinteze transferina v jetrih. Dodatno informacijo nam posreduje indeks zasičenosti transferina. Nizka vrednost kaže na pomanjkanje železa, povišana vrednost pa je zgodnji kazalec preobremenitve z železom in pomeni presejalni test za hemokromatozo. Zaloge vitamina B12 in folne kisline so v jetrih, kjer je vskladiščeno 5–10 mg vitamina B12, kar je 50–90 % vseh zalog vitamina B12 v telesu. Bolniki s kronično jetrno boleznijo imajo znižano zalogo vitamina B12 in folata v jetrih. To še zlasti opazimo pri napredovali jetrni cirozi ob kroničnem alkoholizmu, kjer je znižana zaloga vitamina B12 in folatov tudi posledica slabše prehrane, malabsorpcije zaradi gastritisa in motnje v celičnem transportu, ki je posledica alkohola (28). Mesto razgradnje eritrocitov je vranica. Retikulocitoza je pogosta pri kroničnih jetrnih boleznih in je odraz poskusa kostnega mozga, da bi kompenzirala skrajšano preživetje eritrocitov, vendar je tvorba običajno nezadostna zato se izrazi anemija. Makrocitozo ugotovimo pri 2/3 bolnikov s kronično jetrno boleznijo in pri 90 % alkoholikov (29). Natančen mehanizem nastanka makrocitose pri jetrnih bolnikih ni znan. Vsekakor je pomembna povišana vsebnost holesterola in fosfolipidov v membrani eritrocitov. Pri jetrnih boleznih so motnje v funkciji in številu trombocitov pogoste in dobro poznane. Pomembno prispevajo k motnjam v hemostazi, še posebno pri alkoholni bolezni jeter, kjer gre za dodatni toksični učinek alkohola na tvorbo in funkcijo trombocitov. Trombocitopenijo najdemo pri 30–64 % bolnikov z jetrno cirozo (30). Število trombocitov redko pade pod 30.000–40.000/mm<sup>3</sup>. Spontane krvavitve so redke. Glavni vzroki trombocitopenije so povečan razpad trombocitov v vranici, motena tvorba v kostnem mozgu in povečan razpad zaradi imunskih mehanizmov. Splenomegalija je glavni vzrok trombocitopenije pri jetrni cirozi. Alkohol, pomanjkanje folatov in zdravila prispevajo k nastanku trombocitopenije z neposrednim zaviralnim učinkom na trombocitopenijo v kostnem mozgu (32).

## Motena sinteza faktorjev strjevanja krvi

Zaradi svoje kratke razpolovne dobe je faktor VII najprej znižan pri jetrnih obolenjih. Sledita mu faktorja F II in F X. F IX je običajno prizadet zadnji. V zgodnji fazi jetrne bolezni so najpogosteje znižane vrednosti faktorjev II, VII, IX in X. Znižani so lahko še preden se pojavijo drugi znaki jetrne bolezni (31). Za svojo sintezo potrebujejo vitamin K. Vitamin K je potreben tudi za sintezo inhibitorjev koagulacije proteinov C in S. Zmanjšano sintezo teh beljakovin ugotavljamo pri zaporni zlatenici in biliarni cirozi. Motnje so običajno blage, razen če gre za kompletno mehanično zaporo žolčnih izvodil. Pri jetrnih obolenjih je opisana tudi motnja v karboksilaciji protrombina, za katero je prav tako potreben vitamin K. Nedekarboksilirani protrombin najdemo pri bolnikih z različnimi jetrnimi boleznimi kot sta ciroza in hepatitis, vendar je raven nižja kot pri bolnikih s pomanjkanjem vitamina K ali pri bolnikih na peroralnem antikoagulantnem zdravljenju z varfarinom. Nedekarboksilirani protrombin je prisoten v plazmi pri več kot 90 % bolnikov z jetrno boleznijo. Njegova raven se v tem primeru ob dajanju vitamina K ne spreminja. Znižana je tudi raven inhibitorjev koagulacije kot so antitrombin III, protein C in protein S.

Znižanje antitrombina III običajno ni zelo izrazito in je vzporedno s F V. Pomanjkanje proteina C je vzporedno s pomanjkanjem drugih od K vitamina odvisnih faktorjev strjevanja. Čeprav je pri jetrnih obolenjih znižan nivo naravnih inhibitorjev koagulacije pa klinično redko opažamo trombembolizme. Vzrok je verjetno v tem, da je sinteza inhibitorjev in prokoagulantov II, VII, XI in X znižana v približno enaki meri (32).

## Ostali zapleti jetrne ciroze

Pogoste so **endokrinološke motnje**. Moški izgubljajo poraščenost po telesu, razvije se **ginekomastija**, ki je posledica primarnih endokrinoloških motenj, lahko tudi kot neželeni stranski učinek zdravljenja s spiro-laktonom. Testisi postanejo atrofični, pojavi se **impotenca**, ženske izgubijo **menstruacijo**.

Pogosto se razvije **sladkorna bolezen**. Pri dekompenzirani jetrni cirozi se zaradi dodatnega poslabšanja metabolne funkcije jeter razvije **zlatenica**. Zaradi zmanjšane imunske odpornosti so **okužbe** pri bolnikih s cirozo pogostejše. V cirotično spremenjenih jetrih se pogosto razvije primarni **jetrnocelični rak (hepatocelularni karcinom)**, zaradi česar te bolnike ultrazvočno sledimo in presejamo na šest mesecev.

## ZAKLJUČEK

Jetрна ciroza je končni stadij številnih jetrnih bolezni. Bolnike ogrožajo njeni zapleti, ki so posledica spremenjenih sistemskih hemodinamskih razmer (ascites, hepatorenalni in hepatopulmonalni sindrom), zmanjšane metabolne (ikterus, hepatična encefalopatija) in sintetske funkcije jeter (koagulopatija, slabokrvnost) in portalne hipertenzije (varikozna krvavitev). V cirotičnih jetrih se pogosto razvije rak jetrnih celic, zaradi česar je pri bolnikih indicirano redno ultrazvočno presejanje. Edino dokončno zdravljenje terminalne jetrne ciroze predstavlja transplantacija jeter.

## Literatura

1. Tsochatzis EA; Bosch J; Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014; 383(9930):1749-61.
2. Dirchwolf M; Podhorzer A; Marino M; Shulman C; Cartier M; Zunino M; Paz S; Muñoz A; Bocassi A; Gimenez J; Di Pietro L; Romero G; Fainboim H; Fainboim L. Immune dysfunction in cirrhosis: Distinct cytokines phenotypes according to cirrhosis severity. *Cytokine*. 2016; 77:14-25 (ISSN: 1096-0023).
3. Abelman WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: A historical perspective. *Hepatology* 1994; 20: 1356-8.
4. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-76.
5. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819-27.
6. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-7.
7. Schrier RW, Neiderberger M, Weigert A, Gines P. Peripheral arterial vasodilation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 14-22.
8. Schrier RW, eds. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. Malden: Blackwell Publishing, 2005; 411-30.
9. Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of haemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 533-41.
10. Bosch J, Garcia-Pagan JC. The splanchnic circulation in cirrhosis. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. Malden: Blackwell Publishing, 2005; 330-50.
11. Hafner M. Uporaba humanih albuminov v hepatologiji, dostopno na <http://www.ztm.si/uploads/publication/610/626.pdf>
12. <https://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/management-of-ascites-spontaneous-bacterial-peritonitis-and-hepatorenal-syndrome-in-cirrhosis>
13. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992; 21(1):257-75 (ISSN: 0889-8553)
14. Saunders, J.B., Walters, J.R.F., Davies, P., and Paton, A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ*.
15. Romero-Gomez, M., Boza, F., Garcia-Valdecasas, M.S. et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 2718-2723 981; 282: 263266.
16. Jepsen, P., Ott, P., Andersen, P.K., Srensen, H.T., and Vilstrup, H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010; 51: 1675-1682.
17. D'Amico, G., Morabito, A., Pagliaro, L., and Marubini, E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1986; 31: 468-475.

18. Coltorti, M., Del Vecchio-Blanco, C., Caporaso, N., Gallo, C., and Castellano, L. Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. National Project on Liver Cirrhosis Group. *Ital J Gastroenterol.* 1991; 23: 4248.
19. Papatheodoridis, G.V., Goulis, J., Leandro, G., Patch, D., and Burroughs, A.K. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *Hepatology.* 1999; 30: 612622.
20. Nolte, W., Wiltfang, J., Schindler, C., Mnke, H., Unterberg, K., Zumhasch, U. et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology.* 1998; 28: 12151225.
21. Amodio, P., Del Piccolo, F., Petten, E., Mapelli, D., Angeli, P., Iemmolo, R. et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2001; 35: 3745.
22. Romero-Gomez, M., Cordoba, J., Jover, R., del Olmo, J.A., Ramirez, M., Rey, R. et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2007; 45: 879885.
23. Hepatic encephalopathy definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology.* 2002; 35: 716721.
24. <https://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/hepatic-encephalopathy-in-chronic-liver-disease-2014>
25. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762 8.
26. Kutti J. Weinfeld W. Westin J. The relationship between splenic platelet pool and spleen size. *Scand J Haematol* 1972; 9: 351.
27. Means RT. Krantz S. Progress in understanding the pathogenesis of the anaemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80: 1639-47.
28. Lindenbaum J. Lieber CS. Effects of chronic ethanol administration on intestinal absorption in man in the absence of nutritional deficiency. *Ann NY Acad Sci* 1975; 252: 228.
29. Morgan MY. Camilo ME. Luck W. Shelock S. Hoffbrand AV. Macrocytosis in alcohol-related liver disease: its value for screening. *Clin Lab Haematol* 1981; 3: 35-44.
30. Leschner K. Niessner H. Thaler E. Coagulation abnormalities in liver disease. *Sem Tromb Hemost* 1977; 4: 40-56.
31. Mammen EF. Coagulation abnormalities in liver disease. Perplexing thrombotic and haemorrhagic disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 1247-57.
32. Štepec S. Motnje v nastajanju in strjevanju krvi pri jetrnih boleznih, dostopno na <http://www.ztm.si/uploads/publication/610/623.pdf>
33. Sarah Raevens; Anja Geerts; Christophe Van Steenkiste; Xavier Verhelst; Hans Van Vlierberghe, Isabelle Colle. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Recent Knowledge in Pathogenesis and Overview of Clinical Assessment International.* 2015;35(6):1646-1660.