

Ascites

Ascites

Gregor Novak*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 20–24

Ključne besede: ascites, jetrna ciroza, spontani bakterijski peritonitis

Key words: ascites, liver cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis

IZVLEČEK

Ascites je prisotnost proste tekočine v peritonealnem prostoru. Ascites je najpogostejši zaplet jetrne ciroze, ki se razvije pri 60 % bolnikov s kompenzirano jetrno cirozo v 10 letih od diagnoze bolezni. V omenjenem prispevku bomo naslovili, kaj je razlog za nastanek ascitesa pri jetrni cirozi, kako se prezentira pri bolnikih, kaj je potrebno storiti v diagnostičnem postopku in kako ga zdraviti. Dotaknili se bomo tudi pogostega zapleta v prisotnosti ascitesa, in sicer spontanega bakterijskega peritonitisa.

ABSTRACT

Ascites is presence of free liquid in the peritoneal cavity. Ascites is the most common complication of liver cirrhosis, and 60% of patients with compensated cirrhosis develop ascites within 10 years during the course of their disease. In this article we will address what is the cause of ascites in liver cirrhosis, how it presents in patients, what needs to be done in the diagnostic work-up and how to treat it. We will also touch on a frequent complication of ascites, namely, spontaneous bacterial peritonitis.

*asist. Gregor Novak, dr. med.

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

E-pošta: grega84@gmail.com

UVOD

Razlog ascitesa je v zahodnem svetu pri približno 75 % bolnikov jetrna ciroza (1). Ascites je najpogostejši zaplet jetrne ciroze, ki se razvije pri 60 % bolnikov s kompenzirano jetrno cirozo v 10 letih od postavitve diagnoze bolezni. Ascites se pojavi le, če je prisotna portalna hipertenzija in je povezan z nezmožnostjo izločanja zadostnih količin natrija v urinu s posledično pozitivno bilanco natrija. Razvoj ascitesa pri bolnikih z jetrno cirozo je povezan s slabo prognozo in znižano kvaliteto življenja (1).

ETIOPATOGENEZA

Na nastanek ascitesa pri jetrni cirozi vplivata 2 glavna dejavnika, in sicer povečan hidrostatski tlak zaradi portalne hipertenzije in zmanjšan onkotski tlak zaradi znižane koncentracije albuminov v serumu. Pri kronični jetrni okvari pride do pritiska regeneracijskega tkiva na jetrne sinusoidne, kar povzroči portalno hipertenzijo in posledično višji hidrostatski tlak v portalnem povirju. Hipoalbuminemija, ki povzroča nižji onkotski tlak, je posledica znižane sintetske funkcije jeter in manjše tvorbe proteinov. Dodaten dejavnik nastanka ascitesa je povečana transsinusoidalna filtracija limfe v jetrih. Ko je presežen prag maksimalnega pretoka limfe skozi duktus toracikus, lahko začne prestopati limfa neposredno v peritonealno votlino in prispeva k nastanku ascitesa (2, 3).

Dodaten dejavnik zadrževanja proste tekočine v peritonealnem prostoru pri jetrni cirozi so hemodinamsko pomembne motnje v sistemskem krvnem obtoku, in sicer zmanjšan sistemski žilni upor, znižan srednji arterijski tlak in nenormalna razporeditev krvnega volumna. Skupni sistemski žilni upor se zmanjša zaradi vazodilatacije v področju splanhničnega žilja. Natančni mehanizmi te vazodilatacije niso znani, vendar so verjetno posledica povečanega izločanja vazodilacijskih peptidov in dušikovega oksida. Splanhnična vazodilatacija vodi do nenormalne razporeditve volumna krvi z zmanjšanim pretokom skozi vitalne organe in velike arterije. Zmanjšan pretok s posledičnim padcem arterijskega tlaka zaznajo baro-

receptorji, ki sprožijo povečano izločanje vazokonstriktorskih in antinatriuretičnih snovi (npr. aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron ali simpatičnega živčevja). Slednje vodi v zadrževanje natrija in posledično tekočine v telesu, ki se glede na predhodno opisane mehanizme kopiči predominantno v trebušni votlini. Opisane hemodinamske spremembe lahko vodijo tudi v ledvično odpoved (hepatorenalni sindrom) in znižanje sposobnosti izločanja voda, kar pogosto povzroči dilucijsko hiponatremijo (2, 3, 4).

KLINIČNA SLIKA

Pri jetrni cirozi ascites nastaja postopno več tednov do mesecev preden se manifestira. Hitreje nastane pri dekompenzaciji jetrne funkcije (npr. ob okužbi ali krvavitvi). Zaradi zgoraj opisanih mehanizmov se pri jetrni cirozi navadno pojavi pred perifernimi edemi, za razliko od ascitesa zaradi drugih razlogov (npr. srčno popuščanje).

Ascites je klinično dokazljiv, če ga je prisotno vsaj 500 ml. Pri manjši količini ascitesa se tekočina pri ležanju razlije ob strani, zato je trebuh v sredini sploščen, ob bokih pa razširjen (tako imenovani žabji trebuh). Pri večji količini ascitesa je trebuh simetrično v celoti izbočen in nad nivojem prsnega koša, popek se izravna ali celo izboči. Pri ascitesu je pogosta umbilikalna kila.

Klinično ascites potrdimo s perkusijo. Pri ležanju na hrbtu se prosta tekočina pomakne na boke, zato je perkusijski zvok na sredini trebuha timpaničen (vijuge z zrakom plavajo nad ascitesom), ob bokih pa zamolkel. Če se obrnemo na bok, se ascites prelije v nižje dele. Takrat bo timpaničen zvok v višje ležečih delih trebuha, zamolklina pa na nižjih (bok, na katerem ležiš). Ascites dokažemo tudi s fenomenom valovanja (undulacije). Levo dlan položimo na levi lateralni del trebuha, z desno pa frcnemo s prstom po desni strani trebuha. Frcanje povzroči valovanje tekočine in na levi dlani čutimo udarec tekočine (2, 3, 4).

DIAGNOZA

Ascites potrdimo klinično in s slikovnimi preiskavami (npr. ultrazvok). Poleg skrbne anamneze, kliničnega pregleda in laboratorijskih preiskav je v diagnostičnem postopku pri vsakemu bolniku potrebno opraviti punkcijo ascitesa. Ta je nujna ob prvem pojavu ascitesa in pri bolnikih, hospitaliziranih zaradi poslabšanja ascitesa ali zapletov ciroze (1). Dobljeni tekočini je potrebno določiti specifično težo, koncentracijo beljakovin in albumina, število levkocitov in njihovo diferenciacijo (2). Ob odvzemu je smiselno odvzeti vzorec v stekleničke za hemokulturo za mikrobiološke analize. V primeru nejasnosti diagnoze ali suma na tuberkulozo, maligno ali pankreatično bolezen so možne dodatne preiskave, in sicer kultura in PCR za tuberkulozo, citologija ali določitev amilaze (1).

Pri jetrni cirozi ima ascites malo beljakovin in ga imenujemo transudat. Zanj je značilna specifična teža pod 1016 g/L ter koncentracija beljakovin pod 25 g/L. Pri drugih boleznih peritoneja (npr. karcinomatozi ali tuberkuloznem peritonitisu) pa je ascites eksudat, ki ima večjo specifično težo in več beljakovin. Dodatno lahko razlikujemo med transudatom in eksudatom, če izračunamo razliko med koncentracijo albuminov v serumu in ascitesu. Če je razlika enaka ali večja od 11 g/L, je ascites posledica portalna hipertenzije s

97 % natančnostjo (1). Vrednosti nevofilcev je pri nezapletenem ascitesu pod 250 /mm³.

Tveganje za spontani bakterijski peritonitis se poveča, če je koncentracija beljakovin nizka (manj kot 15 g/L). Ob tem je namreč tudi znižana koncentracija protimikrobnih in zaščitnih učinkovin (1).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA ASCITESA

Tabela 1 prikazuje najpogostejše razloge ascitesa (2).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je odvisno od količine ascitesa. Če gre za minimalno količino, ki jo zaznamo zgolj z ultrazvočno preiskavo, zdravljenje ni potrebno (1).

Pri zmerni količini ascitesa je cilj zdravljenja preprečiti renalno zadrževanje natrija in doseči negativno bilanco natrija. To ob nefarmakoloških ukrepih (zmanjšanje količine natrija v prehrani) navadno dosežemo z uvedbo dvotirnega diuretičnega zdravljenja s spironolaktonom in furosemidom v razmerju 5:2 (npr. spironolakton 100 mg, furosemid 40 mg). Pri bolnikih s prvo epizodo zmerne ascitesa je možna terapija samo s spironolaktonom. Odmerke diuretikov ob rednem spremljanju telesne teže, elektrolitov in dušičnih retentov ustrezno prilagajamo.

Tabela 1. Najpogostejši razlogi ascitesa

Jetрна vzroki	Nejetrni vzroki
Jetрна ciroza	Zastojno srčno popuščanje
Akutna jetrna odpoved	Pljučna hipertenzija
Tromboza vene porte	Nefrotski sindrom
Alkoholni hepatitis	Tuberkuloza
Budd-Chiarijev sindrom	Karcinomatoza peritoneja
Metastatska prizadetost jeter	Miksedem
Venookluzivni sindrom	Akutni pankreatitis
	Limfatična obstrukcija (hilozni ascites)
	Imunološki razlogi (npr. sistemski lupus eritematozus)

Zaželjen je upad telesne teže do 0,5 kg/dan pri bolnikih brez perifernih edemov in do 1 kg/dan pri bolnikih z perifernimi edemi, da preprečimo zaplete ob zdravljenju z diuretiki (ledvična odpoved, hepatična encefalopatija, elektrolitske motnje, mišični krči, itd.). Omejitev tekočin se svetuje le pri (dilucijski) hiponatremiji (1).

Če z diuretiki in nefarmakološkimi ukrepi ascitesa ne zmanjšamo ali se le-ta ponovi govorimo o proti diuretikom odporni obliki ascitesa. Ascites odporen na diuretike potrdimo s furosemidnim testom. Bolnik zbira urin 8 h po aplikaciji furosemida 80 mg parenteralno, po tem ko je bil 3 dni brez diuretikov. Manj kot 50 mmol natrij v zbranem urinu potrjuje diagnozo na diuretike odpornega ascitesa. Ob zdravljenju z diuretiki lahko pride do zapletov, kot so poslabšanje ledvične funkcije, hepatične encefalopatije ali elektrolitskih motenj (hiponatremija, hipokaliemija in hiperkaliemija). Če diuretiki zaradi zapletov oz. stranskih učinkov niso tolerirani ali če gre za ascites neodziven na diuretike, govorimo o refraktarnem ascitesu in so odločimo za občasne izpraznilne paracenteze z nadomeščanjem albuminov ali vstavitve transjungularnega intrahepatalnega portosistemskega obvođa. Povprečno preživetje bolnikov z refraktarnim ascitesom je 6 mesecev, zato je potreben razmislek o transplantaciji jeter (1, 2, 4).

V primeru obilnega oz. tesnega ascitesa ali simptomov zaradi ascitesa je potrebna izpraznilna paracenteza. Vsako paracentezo naj spremlja sočasna infuzija humanih albuminov (8 g albuminov za vsak liter odstranjenega ascitesa), da preprečimo hemodinamske zaplete. Če ne gre za refraktaren ascites, je potrebna uvedba diuretikov, da preprečimo ponovno nabiranje tekočine (1, 2).

Pri jetrni cirozi z ascitesom se odsvetujejo zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II, ki lahko vplivajo sinergistično s spironolaktonom (hiperkaliemija, hipotenzija, ledvična odpoved). Prav tako se odsvetujejo nefrotoksična zdravila, kot so aminoglikozidi in nesteroidni antirevmatiki (slednji dodatno povzročajo hiponatriemijo in zadrževanje natrija).

Zaviralci alfa-1 receptorjev povečajo retenco natrija in voda, zato se jim je smiselno izogibat (1, 4).

PROGNOZA

Razvoj ascitesa pri jetrni cirozi kaže na slabo prognozo. Smrtnost je približno 40 % po 1 letu in 50 % po 2 letih. Prognostično negativni dejavniki so hiponatremija, nizke vrednosti krvnega tlaka, višje vrednosti kreatinina in nizek natrij v urinu. Zaradi slabe prognoze je pri razvoju klinično evidentnega ascitesa smiseln razmislek o transplantaciji jeter kot možnost zdravljenja (1).

SPONTANI BAKTERIJSKI PERITONITIS

Spontani bakterijski peritonitis (SPB) je okužba ascitesa pri bolnikih z jetrno cirozo. Pri hospitaliziranih bolnikih z jetrno cirozo in ascitesom je prevalenca SBP 10 %, zato je pri teh bolnikih vedno potrebna diagnostična punkcija. Ogroženi so predvsem bolniki z nizko vsebnostjo proteinov v ascitesu (manj kot 15 g/L), ki imajo nizko opsonizacijsko aktivnost ascitesa, kar omogoča razrast mikrobom. Dodatni dejavniki tveganja za SBP so: napredovana jetrna ciroza (stopnje C po Childovi lestvici), krvavitev iz prebavil in predhodni preboleli SBP (pogoste ponovitve) (2).

SBP nastane zaradi spontane translokacije mikroorganizmov iz gastrointestinalnega trakta in hematogene razsoja. Okužba je ponavadi monobakterijska (najpogosteje *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Streptococcus pneumoniae*, gram-negativne enterobakterije, itd.), za razliko od sekundarnega peritonitisa ob perforaciji votlega organa ali lokaliziranega vnetja v abdomnu, kjer je okužba polimikrobna (1, 2).

Klinična slika je pogosto neznačilna in lahko poteka brez simptomov in znakov okužbe. Le redko je prisotna tipična klinična slika akutne peritonealne okužbe (difuzna abdominalna bolečina, vročina, mrzlica, palpatorna občutljivost, odsotnost peristaltike). Pogosto se okužba kaže zgolj kot poslabšanje

jetrne funkcije, hipotenzijo, s hepatično encefalopatijo ali poslabšanjem ledvičnega delovanja. SBP lahko spremlja krvavitev v prebavno cev. Slab prognostični dejavnik je ledvična odpoved, ki se pojavi pri tretjini bolnikov s SBP (1, 2).

Diagnozo postavimo z analizo punktata ascitesa, ki je navadno moten. Biokemično gre navadno za transudat. Glavni diagnostični kriterij za SBP je število nevtrofilcev več ali enako 250 na mm³. Smiselna je mikrobiološka analiza ascitesa pred uvedbo antibiotične terapije za identifikacijo patogene bakterije in usmerjeno zdravljenje glede na antibiogram, vendar je kultura negativna v 60 % (1, 2, 4).

Zdravljenje je potrebno pričeti čim prej, saj je smrtnost SBP od 20 % do 30 %. Zdravilo izbora so cefalosporini tretje generacije (npr. cefotaksim) in humani albumini (1,5 g/kg TT ob postavitvi diagnoze in 1 g/kg tretji dan) za preprečitev nastanka hepatorenalnega sindroma, ki se pojavi ob SBP v 30 %. Antibiotično zdravljenje SBP je uspešno v 90 %, uspešnost se preveri z drugo paracentezo po 48 urah antibiotične terapije (1).

Ponovitev SBP v prvem letu je brez preventivnega antibiotika 70 %, zato je po prebolelem SBP indicirana antibiotična profilaksa (norfloksacin 400 mg/dan trajno). Profilaktično antibiotično zdravljenje je potrebno tudi bolnikih z jetrno cirozo in akutno gastrointestinalno krvavitvijo (ceftriakson pri bolnikih z napredovano jetrno cirozo ali norfloksacin), saj zmanjša pojavnost hudih okužb in smrtnost. Preventivni antibiotik (norfloksacin 400 mg/dan) je možno uvesti tudi pri bolnikih z napredovano jetrno cirozo in nizko vsebnostjo proteinov v ascitesu (manj kot 15 g/L) brez predhodne epizode SBP, saj zniža pojavnost SBP in izboljša preživetje (1, 4).

Literatura

1. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397–417.
2. Drnovšek J, Štabuc B. Jetrna ciroza. In: Košnik M, Štajer D, editors. *Interna medicina*. 5th ed. Ljubljana: Medical faculty: Slovensko zdravniško društvo: Buča, 2018: 651–4.
3. Ginčs P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646–54.
4. Pedersen JS, Bendtsen F, Møller S. Management of cirrhotic ascites. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6: 124–37.