

Marek Hartleb

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Wodobrzusze — problemy diagnostyczne i terapeutyczne

Ascites — diagnostic and therapeutic problems

STRESZCZENIE

Pojawienie się wodobrzusza (marskość niewyrównana) jest punktem zwrotnym w historii naturalnej marskości wątroby. Jego przyczyną jest wysokie ciśnienie krwi w naczyniach zatokowych, które obok włóknienia wątrobowego kształtują: nerkowa retencja sodu i wody oraz czynniki lokujące dużą część krwi w obrębie układu wrotnego. W diagnostyce wodobrzusza ważną rolę odgrywa badanie płynu puchlinowego pod kątem jego etiologii i infekcji bakteryjnej. Wodobrzusze na podłożu nadciśnienia wrotnego cechuje duży gradient albuminowy krew–płyn, przekraczający 1,1 g/dl. U zdecydowanej większości pacjentów podstawą leczenia wodobrzusza jest dieta niskosodowa i leki diuretyczne, zawsze z udziałem

antagonisty aldosteronowego. Niewielu chorych z opornym wodobrzuszem wymaga regularnego wykonywania wielkoobjętościowych upustów płynu, a rzadziej implantacji protezy naczyniowej TIPS. Najpoważniejszym powikłaniem wodobrzusza jest spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej, o którego rozpoznaniu decyduje liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 250/\text{mm}^3$ i/lub pozytywna hodowla bakteryjna płynu. Lekiem z wyboru w zakażeniu bakteryjnym płynu jest cefalosporyna trzeciej generacji (np. ceftriaksone), lecz istnieją szczepy bakteryjne niewrażliwe na to leczenie.

Gastroenterologia Kliniczna 2012, tom 4, nr 2, 41–58

Słowa kluczowe: wodobrzusze, marskość wątroby, spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej

ABSTRACT

Development of ascites (decompensated cirrhosis) is the turning point of the natural history of liver cirrhosis. The cause of ascites is a permanent sinusoidal hypertension that is maintained not only by liver fibrosis but also by renal sodium and water retention, and factors locating the large part of blood volume within portal venous system. Diagnostic paracentesis plays an important role to determine the etiology and bacterial infection of ascitic fluid. Ascites in portal hypertension is characterized by high serum-ascites albumin gradient, exceeding 1,1 g/dl. In great majority of patients with ascites the treatment is based on low-sodium diet and diuretics, always with participation of aldosterone

antagonist. In patients with refractory ascites the therapeutic options are repeated high-volume paracenteses, and less frequently the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). The most serious complication of cirrhotic ascites is spontaneous bacterial peritonitis (SBP), which is diagnosed by the count of polymorphonuclear cells $\geq 250/\text{mm}^3$ and/or positive bacterial culture of the fluid. The drug of choice in SBP patients is third-generation cephalosporin (e.g., ceftriaxone), but in case of low efficacy the existence of bacterial strains resistant to this treatment should be taken into account.

Gastroenterologia Kliniczna 2012, tom 4, nr 2, 41–58

Key words: ascites, liver cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.
Marek Hartleb
Katedra i Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii SUM
Samodzielny Publiczny
Centralny Szpital Kliniczny
ul. Medyków 14,
40–752 Katowice
e-mail: mhartleb@sum.edu.pl

WSTĘP

Pojawienie się wodobrzusza (*ascites*) jest konsekwencją hemodynamicznej dekompen-

sacji marskości wątroby i stanowi punkt zwrotny w historii naturalnej tej choroby. Od tego momentu wskaźnik jednorocznego przeżycia wynosi około 50%, a pięcioletniego zaledwie

Tabela 1. Najczęściej popełniane błędy w procesie diagnostycznym i terapeutycznym u chorych z wodobrzuszem na tle marskości wątroby

Niewykonanie diagnostycznej paracentezy u pacjenta wymagającego hospitalizacji
Oznaczenie stężenia CA 125 we krwi lub płynie puchlinowym
Stosowanie furosemidu jako jedyne leku moczopędnego
Stosowanie zbyt dużych dawek diuretyków pętlowych
Dożylnie stosowanie leków moczopędnych
Niedostosowanie dawek leków moczopędnych do stanu klinicznego pacjenta (obrzęki obwodowe, diureza, wielkość wodobrzusza, szybkość redukcji masy ciała, stężenie kreatyniny, encefalopatia, dyselektrolitemia)
Przedwczesne rozpoznawanie wodobrzusza opornego
Brak nadzoru nad przestrzeganiem przez chorego zaleceń dietycznych i lekowych
Niestosowanie antybiotykowej profilaktyki SBP w grupach zwiększonego ryzyka
Stosowanie IPP bez jednoznacznych wskazań
Stosowanie empirycznej antybiotykoterapii w leczeniu SBP bez oceny jej efektywności

SBP — spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej, IPP — inhibitory pompy protonowej

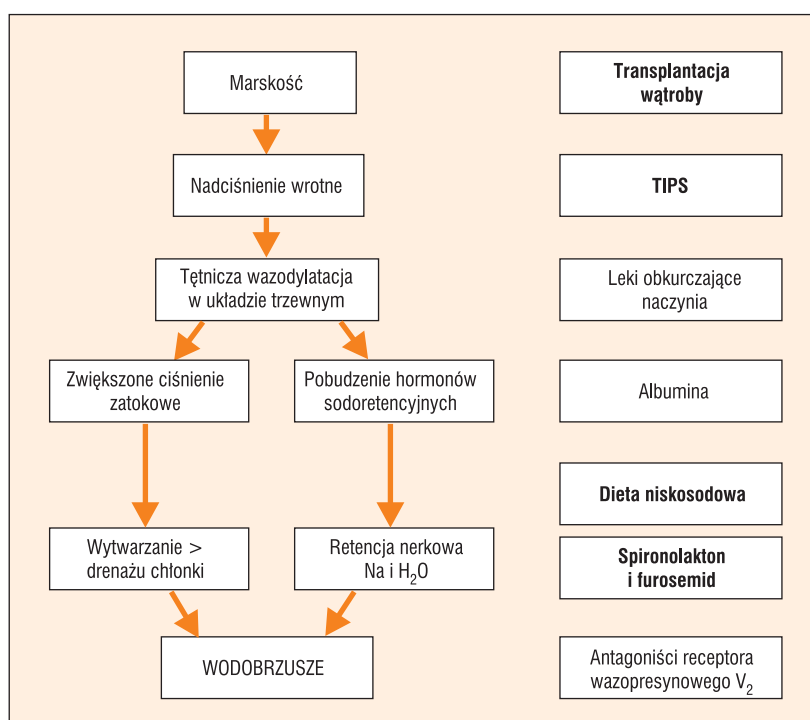
20% [1]. Rokowanie to ulega dalszemu pogorszeniu w przypadku wystąpienia wodobrzusza opornego na leczenie diuretykami, infekcji bakteryjnej płynu puchlinowego i/lub niewydolności nerek. W niniejszej pracy przedsta-

wiono problemy diagnostyczne i terapeutyczne, które występują u chorych z marskością wątroby i wodobrzuszem, natomiast w tabeli 1 przedstawiono najczęściej popełniane błędy.

PATOFIZJOLOGIA

Patomechanizm powstawania wodobrzusza przedstawiono na rycinie 1. Bezpośrednią przyczyną gromadzenia płynu w jamie otrzewnowej jest nadciśnienie wrotne, a dokładniej zwiększone ciśnienie krwi w naczyniach zatokowych wątroby. Budowa anatomiczna tych naczyń i rozkład ciśnień Starlinga decydują o przenikaniu osocza do przestrzeni okołozatokowych (przestrzeń Dissego), bez możliwości jego powrotu do łożyska naczyniowego. W warunkach fizjologicznych przepływ chłonki w przewodzie piersiowym wynosi 500–1000 ml/dobę, natomiast u chorych z marskością wątroby może wzrastać nawet 20-krotnie [2]. W sytuacji, kiedy wątrobowe wytwarzanie chłonki przekracza możliwości jej drenażu, przenika ona pod torebkę wątroby, skąd przedostaje się do jamy otrzewnowej. Podwyższone ciśnienie krwi dotyczy nie tylko naczyń zatokowych, ale całego systemu żyły wrotnej, włącznie z kapilarami jelitowymi, jednak tą drogą trafia do jamy otrzewnowej niewielka ilość płynu.

Drugim, ważnym dla powstawania wodobrzusza zjawiskiem patofizjologicznym, jest nerkowa retencja sodu i wody, której przy-

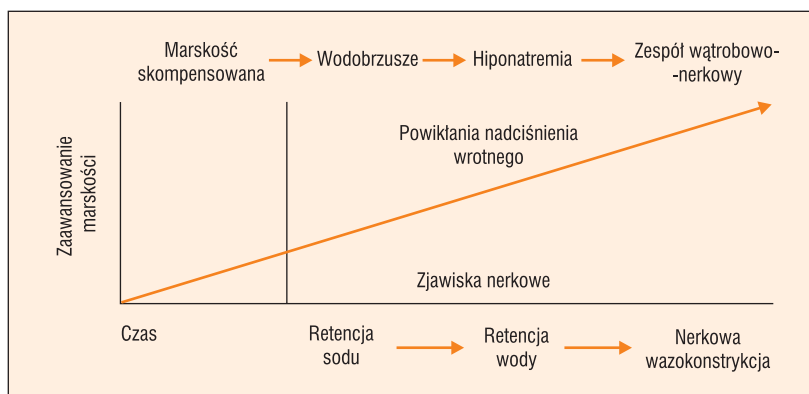


Rycina 1. Patogeneza wodobrzusza z rutynowymi i potencjalnie skutecznymi interwencjami terapeutycznymi

czyną są zaburzenia hormonalne spowodowane „niedopełnieniem” centralnego łożyska naczyniowego (efektywna hipowolemia) — zjawisko wtórne do tętniczej wazodylatacji w układzie trzewnym. Wśród zaburzeń hormonalnych decydujących o dodatnim bilansie sodowym są hiperaldosteronizm oraz zwiększona aktywność układu współczulnego i angiotensynowego. Zwiększona reabsorpcja sodu występuje zarówno w kanaliku proksymalnym, jak i dystalnym nefronu oraz w cewkach zbiorczych. U chorych z zespołem wątrobowo-nerkowym, u których przesączanie kłębuszkowe jest znacznie zmniejszone, sód podlega prawie całkowitemu wchłanianiu zwrotnemu w kanaliku proksymalnym. U takich chorych wydalanie sodu z moczem jest śladowe. Mechanizmy sodoretencyjne ulegają szczególnej aktywacji w pozycji stojącej, więc retencja sodu u chorych z marskością wątroby jest zjawiskiem nasilającym się w ciągu dnia i słabącym w okresie spoczynku nocnego [3]. Pozycja leżąca sprzyja natriurezie z powodu „centralizacji” układu krążenia, której towarzyszy zmniejszenie stężenia aldosteronu oraz wzrost stężenia przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*). Zjawiska zachodzące w nerkach są źródłem wodobrzusza, hiponatremii i naczyniopochodnej niewydolności nerek (ryc. 2).

Zwiększona całkowita objętość krwi wraz ze wzrostem objętości wyrzutowej serca oraz wazodylatacją trzewną są czynnikami odpowiedzialnymi za utrzymywanie wysokiego ciśnienia krwi w naczyniach zatokowych. Z początku wytwarzanie płynu puchlinowego ma charakter przerywany, jednak po osiągnięciu granicznej wartości ciśnienia w naczyniach zatokowych, jego gromadzenie w jamie otrzewnowej staje się procesem ciągłym.

Wytwarzanie płynu puchlinowego i jego resorpcja z jamy otrzewnowej występują równocześnie. Objętość płynu, która może być wchłonięta do łożyska naczyniowego wynosi 700–900 ml/dobę. W przypadku zmian zapalnych otrzewnej zdolność wchłaniania płynu może być jeszcze mniejsza. U pacjentów z wodobrzuszem nie należy wymuszać diurezy przekraczającej możliwości resorpcyjnych otrzewnej. W przeciwnym razie leczenie diuretyczne spowoduje dalszy spadek ciśnienia krwi w krążeniu centralnym z wtórnymi zaburzeniami neuro-hormonalnymi, prowadzącymi do spadku perfuzji nerkowej i mózgowej oraz hiponatremii.



Rycina 2. Udział nerek w rozwoju powikłań u chorych ze schyłkową marskością wątroby

DIAGNOSTYKA

W diagnostyce wodobrzusza istotną rolę przypisuje się wywiadowi lekarskiemu oraz badaniu przedmiotowemu, jednak najważniejsze znaczenie w wykrywaniu wolnego płynu w jamie brzusznej przypada ultrasonografii, która ujawnia objętość płynu > 150 ml.

Tylko u 10–15% pacjentów świeżo rozpoznane wodobrzusze nie ma związku z marskością wątroby [4]. Odróżnienie wodobrzusza spowodowanego nadciśnieniem wrotnym od wodobrzusza wywołanego innymi czynnikami etiologicznymi jest niezwykle istotne, ponieważ tylko u chorych z nadciśnieniem wrotnym leczenie opiera się na diuretykach i ograniczeniu soli w diecie (wyjątek stanowi zespół nerczycowy). Potencjalne przyczyny wodobrzusza przedstawiono w tabeli 2.

Przykładem wodobrzusza, które powstaje na podłożu nadciśnienia wrotnego bez współistniejącej marskości wątroby jest zakrzepica żyły wrotnej, zakrzepica żył wątrobowych (zespół Budda-Chiariego), zaciśnięcie zapalenie osierdzia oraz niewydolność prawokomorowa serca. Najlepiej poznanymi przyczynami wodobrzusza, niezwiązanymi z nadciśnieniem wrotnym są: rak przerzutowy i pierwotny otrzewnej (międzybłoniak), gruźlica otrzewnej, zespół nerczycowy oraz uszkodzenie przez proces zapalny lub nowotworowy przewodu trzustkowego bądź dużych naczyń limfatycznych. U części pacjentów etiologia wodobrzusza jest mieszana, najczęściej marskość wątroby połączona z gruźlicą lub niewydolnością serca (alkoholicy) oraz marskość wątroby skojarzona z nefropatią cukrzycową (zespół metaboliczny).

Tabela 2. Czynniki etiologiczne wodobrzusza

Najważniejsze przyczyny wodobrzusza
Marskość wątroby
Alkoholowe zapalenie wątroby
Gruźlica otrzewnej
Zastoinowa niewydolność serca
Choroba nowotworowa (rozśiew na otrzewną)
Inne przyczyny wodobrzusza (< 2% wszystkich przypadków)
Rozległe przerzuty raka do wątroby
Zespół Budda-Chiariego
Zespół niedrożności naczyń zatokowych
Zespół nerczycowy
Wodobrzusze żółciowe
Wodobrzusze chłonkowe
Zespół Meigsa (włókniak jajnika)
Zespół hemofagocytarny
Zapalenie błon surowiczych (choroba tkanki łącznej)
Zespół nadmiernego poudzenia jajników
Zaciskające zapalenie osierdzia
Zakrzep żyły wrotnej
Guzkowy przerost regeneracyjny
Wodobrzusze trzustkowe
Zakażenie chlamydiowe
Zakażenie rzeżączkowe
Rak jajnika
Zespół POEMS (<i>Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M protein, Skin changes</i>)
Wodobrzusze dializacyjne (nerkopoходne)
Piorunująca niewydolność wątroby

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Rozpoznanie zaawansowanej marskości wątroby bez biopsji wątroby jest możliwe na podstawie badania przedmiotowego, badań laboratoryjnych i ultrasonografii. W badaniu przedmiotowym poza pajęczkami naczyniowymi, rumieniem dłoni lub ginekomastią ważne jest stwierdzenie w nadbrzuszu twardego balotującego oporu (lewy płąt wątroby). W badaniach laboratoryjnych o zmniejszonej rezerwie czynnościowej wątroby świadczą zmniejszone stężenie albuminy, zwiększone stężenie

bilirubiny i zwiększona wartość INR (*international normalized ratio*). W badaniu ultrasonograficznym wątroba posiada zwiększoną echogeniczność, gruboziarnistą strukturę i guzkowo zniekształcony kontur. Płąt ogoniasty wątroby jest zazwyczaj powiększony.

Gruźlicze zapalenie otrzewnej jest rzadko występującą chorobą — jej czynnikiem ryzyka są AIDS, stosowanie leków immunosupresyjnych, alkoholizm lub zamieszkiwanie obszarów endemicznego występowania gruźlicy. Gruźlicze zapalenie otrzewnej bez współistniejącej marskości wątroby cechuje się niskim gradientem albuminowym między surowicą i płynem (SAAG, *serum-ascites albumin gradient*) i wysokim stężeniem białka w płynie puchlinowym, lecz w przypadku rozwoju marskości zachowanie tych wskaźników ulega odwróceniu. Podwyższona aktywność deaminazy adenozynowej (> 39 j.m./l) — enzymu związanego z proliferacją i różnicowaniem limfocytów — wydaje się czułym i wysoce specyficznym testem diagnostycznym [5]. Hodowla prątków kwasoopornych jest czasochłonnym badaniem (4–8 tygodni), a w dodatku dostarcza wyniki pozytywne u mniej niż 40% pacjentów [6]. Rozmaz płynu puchlinowego z barwieniem metodą Ziehla-Neelsena jest zbędny, bowiem pozytywnego wyniku można spodziewać się w zaledwie 3% przypadków tej choroby. Przyczyną niepowodzeń diagnostycznych jest bardzo mała gęstość prątków w płynie puchlinowym. Nadzieje wiąże się z metodami molekularnymi wykrywającymi obecność DNA bakterii, lecz doświadczenia w zastosowaniu tych metod są nadal ograniczone. Najwyższą wydolność diagnostyczną posiada badanie laparoskopowe z pobraniem gruzełka i poddanie go zarówno badaniu histopatologicznemu, jak i bakteriologicznemu.

Wodobrzusze u chorych nowotworowych wymaga odróżnienia 3 różnych stanów klinicznych, czyli wodobrzusza powstającego w wyniku: rozśiewu nowotworowego na otrzewną (*carcinomatosis peritonei*), rozśiewu wątrobowego z odczynem desmoplastycznym — tak zwanej marskości rzekomej (np. w raku piersi) oraz guzkowego rozrostu regeneracyjnego wątroby, jako powikłania chemioterapii. W dwóch ostatnich przypadkach SAAG jest wysoki, a badanie endoskopowe przełyku może ujawnić obecność żyłaków. U zdecydowanej większości chorych nowotworowych przyczyną wodobrzusza jest *carcinomatosis peritonei*. U tych chorych najczęściej udaje się potwierdzić obecność ak-

tualnego lub operowanego guza nowotworowego, głównie raka żołądka, jelita grubego, trzustki lub piersi. Badanie cytologiczne ujawnia obecność atypowych komórek z czułością diagnostyczną 80–94% (3 próbki płynu) [7].

Objawem niewydolności prawokomorowej serca są poszerzone żyły szyjne. W badaniu ultrasonograficznym stwierdza się również poszerzenie żył wątrobowych i żyły głównej wraz z powiększoną wątrobą. W badaniu przedmiotowym mogą być obecne objawy refluku wątrobowo-szyjnego i tętno galopujące S3, a w badaniach laboratoryjnych zwiększone aktywności enzymów cholestatycznych.

Zaciskające zapalenie osierdzia jest chorobą odpowiedzialną za zaszokowy wzrost ciśnienia wrotnego. Podobnie jak w marskości wątroby wartość SAAG jest zwiększona, natomiast w przeciwieństwie do marskości stężenie białka całkowitego w płynie — wysokie. O tym zjawisku decyduje ucieczka z łożyska naczyniowego wszystkich białek osoczowych przez ścianę naczyń zatokowych, które nie zostały przekształcone przez proces marski (nieobecna kapilaryzacja). Podobne zjawisko ma miejsce w zespole Budda-Chiariego i niewydolności prawokomorowej serca. Zaciskające zapalenie osierdzia może być trudno rozpoznawalne w badaniach obrazowych ze względu na brak płynu w worku osierdziowym i częstą nieobecność zwapnień osierdziowych. Jedynym odchyleniem w tych badaniach może być zgrubienie osierdzia. Rozpoznanie wymaga potwierdzenia w nieinwazyjnych i inwazyjnych badaniach hemodynamicznych. Definitywne rozpoznanie jest niezwykle ważne, ponieważ istnieją skuteczne metody kardiochirurgicznego leczenia tej choroby.

Wodobrzusze chłonkowe powstaje wskutek przedostawania się do jamy otrzewnej chłonki z niedrożnych lub uszkodzonych naczyń limfatycznych. Najczęściej przyczyną bywa naciek nowotworowy (np. chłoniaka) lub uszkodzenie popromienne, a przyczyną jatrogenną — zabiegi chirurgiczne na naczyniach przestrzeni zaotrzewnowej. W marskości wątroby płyn puchlinowy ma charakter chłonkowy w 0,5–1,3% przypadków i jest czynnikiem rokowniczo obciążającym. Stężenie triglicerydów w płynie chłonkowym przekracza 200 mg/dl.

Wodobrzusze trzustkowe jest wynikiem przedostawania się soku trzustkowego do jamy otrzewnej wskutek rozerwania przewodu Wirsunga bądź pęknięcia rzekomej

torbieli trzustkowej. W płynie puchlinowym stwierdza się wysoką aktywność amylazy. Należy jednak pamiętać, że zwiększoną aktywność amylazy w wodobrzuszu obserwuje się również u chorych z guzem jajnika [8].

WODOBRZUSZE PO TRANSPLANTACJI WĄTROBY

Po transplantacji wątroby dochodzi do normalizacji ciśnienia wrotnego, jednak resorpcja wodobrzusza może zajmować 3–6 miesięcy. To opóźnienie wydaje się mieć związek z utrzymującą się przez kilka miesięcy po zabiegu wazodylatacją tętniczą i hiperkinetycznym charakterem krążenia (obecne kolaterale wrotno-systemowe).

Masywne wodobrzusze jest rzadko występującym objawem po transplantacji wątroby (2–7%) i zazwyczaj oznaką poważnych powikłań mających niekorzystny wpływ na czas przeżycia chorych. Wodobrzusze jest najczęściej wynikiem naczyniowego bloku zawątrobowego, z dużym stężeniem białka w płynie puchlinowym. Wodobrzusze bywało częstym powikłaniem na początku stosowania techniki *piggy-back* (zachowanie u dawcy zawątrobowego odcinka żyły głównej), pozwalającej na uniknięcie klemowania żyły głównej w bezwątrobowej fazie operacji. Ta technika operacyjna jest związana z ryzykiem ciasnych zespoleń naczyniowych, istotnie zwiększających gradient ciśnieniowy między prawym przedsionkiem serca i żyłami wątrobowymi. Obecnie u większości chorych zapobiega się temu powikłaniu przez wykonywanie zespoleń ze wszystkimi 3 żyłami wątrobowymi dawcy, a w razie obecności zwiężeń stosowanie nieinwazyjnych metod leczenia naczyniowego (stenty, TIPS).

Innymi przyczynami wodobrzusza jest zbyt mała wątroba w stosunku do masy ciała pacjenta (*small for size*), wyciek chłonki w wyniku uszkodzenia przewodu limfatycznego lub zespół niedrożności naczyń zatokowych w przebiegu reakcji ostrego odrzucania.

WYWIAD I BADANIE PRZEDMIOTOWE

Pierwsze rozpoznanie wodobrzusza nakazuje poszukiwanie czynników ryzyka marskości wątroby, a więc informacji na temat nawyków spożywania alkoholu, infekcji wirusowych HBV i HCV oraz metabolicznych chorób występujących u bliskich krewnych. Istotne są też dane dotyczące innych objawów nadciśnienia wrotnego jak splenomegalia, trombocytopenia

i żyłki przełyku. Ze względu na rosnącą częstość występowania marskości na podłożu choroby tłuszczeniowej wątroby należy uzyskać informację o masie ciała na przestrzeni całego życia pacjenta.

W przypadku wodobrzusza bez marskości wątroby istotne są informacje dotyczące gruźliczego zapalenia płuc, chorób nowotworowych, stanu czynnościowego serca, dolegliwości wskazujących na przewlekłe zapalenie trzustki lub skłonność do tworzenia zakrzepów. Marskość wątroby mogą naśladować niektóre rzadko występujące choroby, jak zespół hemofagocytarny oraz międzybłoniak otrzewnej (*mesothelioma*). W zespole hemofagocytarnym, który najczęściej występuje na podłożu chłoniaka lub białaczki, zwykle pojawia się gorączka, żółtaczka i hepatosplenomegalia. Z kolei międzybłoniak otrzewnej często bywa przyczyną bólu brzucha. Nadmierne wypełnienie krwią żył szyjnych zewnętrznych wskazuje na niewydolne serce jako przyczynę wodobrzusza.

Wodobrzusze zazwyczaj wyprzedza pojawienie się obrzęków obwodowych, jednak nie jest to regułą. U około 6% chorych z wodobrzuszem płyn pojawia się także w jamach opłucnowych (*hydrothorax hepaticus*), w 2/3 przypadków po stronie przeciwnej, a w pozostałych po stronie lewej lub obustronnie. W rzadkich przypadkach płynowi w jamie opłucnowej nie towarzyszy wodobrzusze. Przyczyną obecności płynu w jamie opłucnowej są wrodzone lub nabyte ubytki w mięśniu przeponowym. Płyn w jamach opłucnowych może być przyczyną dokuczliwego, suchego kaszlu.

Pępek u chorych z wodobrzuszem jest wysklepiony. Ze względu na kaudalne przesunięcie pępka odcinek pępek–spojenie łonowe ulega zmniejszeniu. Duże wodobrzusze sprawia, że skóra brzucha jest napięta i lśniąca. Długo utrzymujące się wodobrzusze jest odpowiedzialne za obecność rozstępów skórnych (*striae distensae*). Wzrost ciśnienia w jamie otrzewnowej bywa odpowiedzialny za utratę łaknienia (ucisk żołądka), hipoksemię (zaburzenia wentylacji) oraz powstawanie przepuklin: pachwinowej, pępkowej lub w bliźnach pooperacyjnych. Przez kanał przepukliny pachwinowej płyn u mężczyzn przedostaje się do worka mosznowego, będąc przyczyną monstrialnego obrzęku moszny.

Istnieje kilka metod badania wolnego płynu w jamie otrzewnowej. Pierwsza polega na opukiwaniu powłok brzusznych przy zmianie pozycji ciała pacjenta. U chorego leżącego

na wznak wolny płyn rozmieszcza się po bokach, tworząc obraz tak zwanego żabiego brzucha. Płyn unosi jelita wypełnione powietrzem, stąd charakter wypuku w części środkowej jamy brzusznej jest bębnowy, natomiast stłumiony po obu bokach. Jeśli chory zostanie ułożony na jednym z boków, to cały płyn zgodnie z grawitacją przemieszcza się na tę stronę (wypuk stłumiony). Objaw chełbotania wywołuje się przez szybkie, kilkukrotne uderzenie bocznej powierzchni brzucha opuszkami palców prawej ręki, przy czym ruch ręki wyprowadzany jest z nadgarstka. Czynność ta wzbudza w wolnym płynie falę, która uderza o przeciwległą ścianę powłok brzusznych. To zjawisko jest rejestrowane przez lewą dłoń spoczywającą płasko na powłokach dolnej części brzucha po stronie prawej. U pacjentów otyłych, osób ze zwiotczalnymi powłokami lub małą objętością płynu objaw chełbotania może być nieobecny. U pacjentów bez wodobrzusza może powstać zjawisko rzekomego chełbotania w wyniku drgań przenoszonych przez tkankę podskórną. W celu wyeliminowania tego zjawiska pacjent lub asystująca pielęgniarka stosują ucisk powłok brzusznych krawędzią dłoni w linii pośrodkowej. Objaw kałuży jest badany w pozycji kolankowo-łokciowej. Metoda ta pozwala wykryć mniejsze ilości płynu niż we wcześniej opisanych badaniach. Powszechnie stosowanymi metodami rejestrowania zmian objętości płynu są pomiary masy ciała oraz obwodu brzucha na wysokości pępka.

DIAGNOSTYCZNA PARACENTEZA

Diagnostyczną paracentezę wykonuje się u wszystkich hospitalizowanych chorych z wodobrzuszem. Jej głównym celem jest odpowiedź na pytanie, czy w płynie puchlinowym toczy się bakteryjny proces zapalny, a u wybranych chorych czy wodobrzusze jest wynikiem nadciśnienia wrotnego.

Istnieje kilka punktów topograficznych, w których można dokonać nakłucia jamy otrzewnowej. Najczęściej wykorzystywanym jest lewe podbrzusze, 2 palce ku górze i 2 palce przyśrodkowo od przedniego, górnego kolca biodrowego, gdzie powłoki brzuszne są najcieńsze, a płaszcz płynu największy. Rzadziej paracentezę wykonuje się w linii pośrodkowej poniżej pępka. Wykonując nakłucie, należy unikać bliźn po zabiegach chirurgicznych, podskórnych naczyń krążenia obocznego oraz okolicy, gdzie biegną tętnice podbrzusne.

Paracenteza jest zabiegiem bezpiecznym, a takie powikłania jak krwawienie do jamy otrzewnowej lub nakłucie jelita występują niezwykle rzadko. Rozległe krwiaki powłok skórnych obserwuje się z częstością 0,2–0,9% [9]. Paracentezy nie należy wykonywać tylko w przypadku klinicznie jawnych zaburzeń krzepnięcia krwi, wynikających z obecności zespołów fibrynolitycznego lub wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Poza tymi przypadkami zwiększona wartość wskaźnika INR oraz trombocytopenia nie stanowią przeciwwskazania do wykonania paracentezy i nie zaleca się profilaktycznego przetaczania świeżo mrożonego osocza lub masy płytkowej.

Do badań laboratoryjnych aspiruje się 20–50 ml płynu puchlinowego, który zwykle jest przejrzysty i posiada barwę słomkową. U chorych z żółtaczką płyn posiada intensywne żółte zabarwienie, a gdy liczba leukocytów w płynie jest większa niż 5000/mm³, to staje się on mętny [9]. Obecność erytrocytów w liczbie ponad 10 000/mm³ nadaje płynowi zabarwienie różowe, a płyn ewidentnie krwisty zawiera erytrocyty w liczbie ponad 20 000/mm³. Krwisty płyn może być wynikiem uszkodzenia naczynia krwionośnego podczas nakłucia albo krwawienia do płynu ze zmiany patologicznej, znajdującej się w jamie brzusznej (*hemoperitoneum*). W pierwszym przypadku krew w strzykawce krzepnie, a w drugim skrzep nie powstaje, bo już wcześniej uległ lizie. *Hemoperitoneum* wskazuje na obecność choroby nowotworowej, w tym raka pierwotnego wątroby, rzadziej na gruźlicę otrzewnej lub przebyty uraz jamy brzusznej.

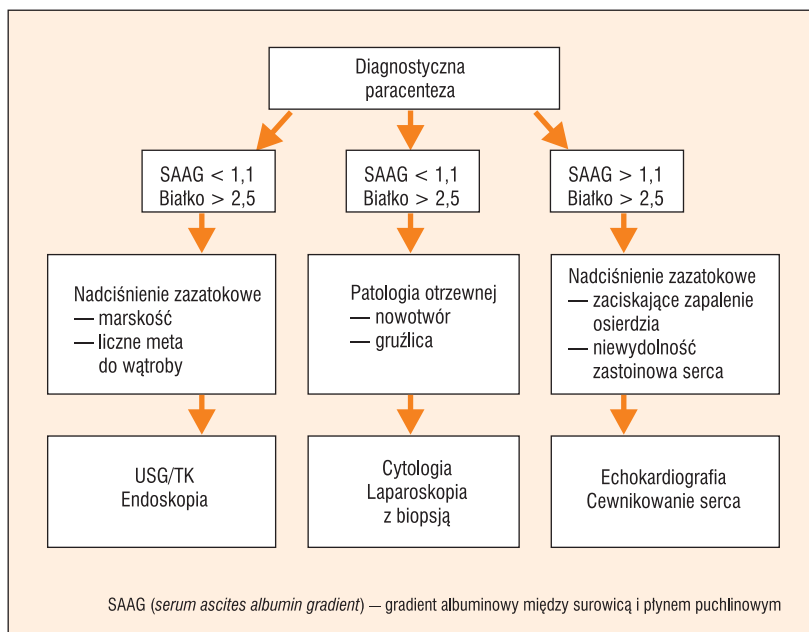
Rutynowe badanie płynu puchlinowego obejmuje posiew na podłożach agarowych wzbogaconych w krew (najlepiej przy łóżku chorego), pomiar liczby granulocytów obojętnochłonnych i krwinek czerwonych oraz stężenia albuminy i białka całkowitego. Niektóre parametry laboratoryjne bada się w płynie w szczególnych sytuacjach klinicznych, na przykład stężenie triglicerydów, bilirubiny lub amylazy w przypadku podejrzenia przecieku do jamy otrzewnowej odpowiednio chłonki, żółci lub soku trzustkowego. Aktualnie nie wykonuje się pomiaru w płynie stężenia cholesterolu, fibronektyny lub odczynu pH — parametrów, które w przeszłości były zalecane, lecz w późniejszych badaniach nie potwierdziły swojej przydatności. Nie należy też badać stężenia antygenu CA 125, którego wartości niezależnie od przyczyny wodobrzusza są wysokie, sugerując błędnie raka jajnika.

Wodobrzusze spowodowane marskością wątroby charakteryzuje się niskim stężeniem albumin oraz białka całkowitego (zwykle < 2,0 g/l). Różnica między stężeniem albumin we krwi i płynie (gradient albuminowy; SAAG) jest równy lub większy od 1,1 g/dl (pomiar w tym samym dniu!). Jeśli wodobrzusze ma więcej czynników etiologicznych, a jednym z nich jest nadciśnienie wrotne, to gradient albuminowy będzie również większy od 1,1 g/dl. Stwierdzono, że taki SAAG odpowiada wartości ciśnienia zatokowego ponad 10 mm Hg, mierzonego różnicą ciśnienia wolnego i zaklinowanego w żyłach wątrobowych, czyli granicznej wartości ciśnienia koniecznego dla rozwoju wodobrzusza [10]. Chorzy, u których w wyniku leczenia uda się zredukować ciśnienie wrotne poniżej 12 mm Hg, nie mają problemu z narastającym wodobrzuszem. Wysoki SAAG może występować także u pacjentów z wodobrzuszem pochodzenia sercowego i w chorobie Budda-Chiariego. W tych przypadkach stężenie białka całkowitego w płynie jest jednak wyższe od 2,5 g/dl [9]. Algorytm diagnostyczny wodobrzusza oparty na ocenie SAAG i stężenia białka całkowitego przedstawiono na rycinie 3.

ROZPOZNANIE SBP

Spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej (SBP, *spontaneous bacterial peritonitis*) jest najczęstszą infekcją bakteryjną u chorych z marskością wątroby i jednym z najpoważniejszych powikłań tej choroby. Tylko niewielka część chorych z SBP ma objawy kliniczne zakażenia, takie jak gorączka lub leukocytoza. Wysoce sugestywnym objawem SBP jest tkliwość powłok brzusznych oraz wzrost stężenia w surowicy białka CRP (*C-reactive protein*). Najczęściej oznaką rozwijającego się SBP jest pogorszenie wyników badań laboratoryjnych wątroby, wzrost stężenia kreatyniny lub pojawienie się objawów encefalopatii. W obawie przed przeoczeniem skąpoobjawowego SBP zaleca się wykonywanie paracentezy diagnostycznej u wszystkich hospitalizowanych pacjentów z wodobrzuszem. Odsetek rozpoznania SBP w tej populacji chorych wynosi 10–30% (tylko u 3,5% chorych leczonych ambulatoryjnie) [6].

Rozpoznanie SBP opiera się na stwierdzeniu w płynie granulocytów obojętnochłonnych w liczbie $\geq 250/\text{mm}^3$ i/lub pozytywnego wyniku posiewu płynu (jeden szczep bakterii). Lepszą swoistość diagnostyczną posiada licz-



Rycina 3. Algorytm diagnostyczny czynnika etiologicznego wodobrzusza na podstawie pomiaru gradientu albuminowego i stężenia białka w płynie

ba granulocytów obojętnochłonnych (PMN; *polymorphonuclear cells*) $> 500/\text{mm}^3$, jednak dla potrzeb klinicznych ważniejsza jest wysoka czułość niż swoistość diagnostyczna. Godnym uwagi jest fakt, że u chorych z płynem zakażonym Gram-dodatnimi ziarniniakami liczba PMN może być mniejsza od $250/\text{mm}^3$. Wynika z tego, że nasilenie chemotaksji i migracji PMN może zależeć od rodzaju bakterii. Diuretyki oraz inne interwencje zmieniające objętość płynu puchlinowego nie mają wpływu na cytozę, ponieważ okres życia PMN jest krótki, a ich migracja z łożyska naczyniowego do płynu jest procesem ciągłym.

Źródłem wyniku fałszywie pozytywnego może być rozsiew nowotworowy w otrzewnej, ostre zapalenie trzustki lub krwisty charakter płynu. W tym ostatnim przypadku liczbę neutrofilów należy pomniejszyć o te komórki, które przedostały się do płynu wraz z krwią, czyli o 1 neutrofil na każde 250 erytrocytów, co wynika ze stosunku liczby neutrofilów do erytrocytów we krwi obwodowej. Przewaga limfocytów przemawia przeciw SBP, wskazując na gruźlicę, nowotwór, zastoinową niewydolność serca lub obrzęk śluzowaty.

W przeszłości do oceny cytozy stosowano metody mikroskopowe z „ręcznym” liczeniem komórek, lecz obecnie wykorzystuje się do tego celu automatyczne analizatory, pozwalające na wykonanie badania mniejszym nakładem czasu i kosztów. Podkreśla się jednak, że nie wszystkie analiza-

tory mogą być wystarczająco czułe do oceny elementów morfotycznych o małej liczebności. Rekomenduje się takie analizatory jak: XE-5000 (Sysmex, Mundelein, IL, Stany Zjednoczone), Advia 120 (Erlangen, Niemcy), Iris iQ200 (Chatsworth, CA, Stany Zjednoczone) lub CellDyn-4000 (Wiesbaden, Niemcy) [9]. Na razie nie zaleca się stosowania bibułowatych testów paskowych wykrywających obecność esterazy leukocytarnej, używanych dotychczas z powodzeniem do wykrywania infekcji bakteryjnych w drogach moczowych. Paski te wykazują zbyt małą czułość w rozpoznawaniu SBP. Pierwsze badania z paskami zaprojektowanymi dla potrzeb SBP dostarczyły zachęcających wyników [11], lecz istnieje konieczność przeprowadzenia dalszych badań walidacyjnych.

Inne wskaźniki infekcji bakteryjnej płynu puchlinowego takie jak zasadowy odczyn pH, zwiększone stężenie mleczanów lub zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej okazały się mało przydatne w praktyce medycznej. Nie podsumowano jeszcze znaczenia diagnostycznego laktoferyny i elastazy granulocytarnej — białek uwalnianych przez pobudzone PMN.

Wykonywanie rozmazów płynu na szkiełku z barwieniem metodą Grama nie ma, ze względu na niską czułość, uzasadnienia w diagnostyce SBP. Z kolei wykonywanie posiewu na podłożach agarowych wzbogaconych krwią ujawnia obecność bakterii tylko w około połowie przypadków, pod warunkiem, że chory nie zażywał wcześniej antybiotyku. Niska czułość diagnostyczna posiewów płynu u chorych z SBP jest wynikiem małej gęstości bakterii (około 1 bakteria/ml płynu) oraz ich krótkiej przeżywalności w warunkach *in vitro*. Z tego powodu zaleca się wstrzykiwanie płynu do buteleczek z płynnym podłożem namnażającym bezpośrednio po jego pobraniu. Takie postępowanie może zwiększyć u chorych z SBP odsetek dodatnich posiewów do 80% [6, 12]. Nowe technologie hodowli bakteryjnych (np. metoda kolorymetryczna BacTec) istotnie skracają czas tego badania.

Mimo że tylko kilka gatunków bakterii jest zwykle odpowiedzialnych za SBP, to literatura donosi o ponad 70 drobnoustrojach wyizolowanych z płynu puchlinowego. Często stosowaną praktyką jest jednoczesne wykonywanie posiewów z płynu i krwi, bowiem jama otrzewnowa i łożysko naczyniowe są kompartmentami o dużej wymienialności bakteryjnej. Bakteriemia jest wykrywana w 30–58% przy-

padków pozytywnego wyniku hodowli płynu [9, 13].

Ostatnio przedstawiono doświadczenia w diagnozowaniu SBP za pomocą testów molekularnych wykrywających bakteryjny DNA w płynie puchlinowym [14, 15]. Takie badania, mimo wysokich kosztów, wydają się atrakcyjne, bo w krótkim czasie są w stanie zidentyfikować odpowiedzialny szczep bakteryjny, umożliwiając celowaną antybiotykoterapię. Wstępne badania wskazują jednak na nadmierną czułość tych testów, które wypadają pozytywnie u 40% chorych z wodobrzuszem. U większości tych chorych stwierdzenie bakteryjnego DNA w płynie puchlinowym lub krwi nie poprzedzało wystąpienia objawowego SBP.

Obecność pozytywnego wyniku posiewu z cytozą $< 250/\text{mm}^3$ nosi nazwę wodobrzusza bakteryjnego (*bacterascites*), po którego stwierdzeniu u większości pacjentów nie dochodzi do rozwoju SBP. W takim przypadku należy powtórzyć badanie płynu po 2 dniach, bowiem u niektórych chorych migracja PMN może przebiegać powoli.

Trudną diagnostycznie grupą chorych są pacjenci z alkoholowym zapaleniem wątroby, ponieważ gorączka, leukocytoza i ból brzucha należą do obrazu klinicznego tej choroby. Dowiedziono, że podwyższona liczba neutrofilów w płynie puchlinowym u tych pacjentów nie jest konsekwencją obwodowej leukocytozy, lecz objawem SBP.

Diagnostyczna paracenteza wykrywa nie tylko SBP, ale także predyspozycję do rozwoju tego powikłania. Zmniejszone stężenie całkowitego białka poniżej 1,5 g/dl jest czynnikiem ryzyka rozwoju SBP, bowiem oznacza również niskie stężenie dopełniacza C3 — niezbędnego w procesie opsonizacji bakterii.

LECZENIE WODOBRZUSZA NIEPOWIKŁANEGO

Istotą leczenia wodobrzusza jest zmniejszenie stopnia hiperwolemii, która jest ważnym czynnikiem patogenetycznym gromadzenia płynu w jamie otrzewnowej (*vide* ryc. 1). Cel ten osiąga się przez zmianę bilansu sodowego ze skrajnie dodatniego na zrównoważony lub ujemny, w wyniku ograniczenia podaży sodu w diecie i/oraz farmakologicznego zwiększenia wydalania sodu przez nerki.

Najważniejszą przyczyną hiperwolemii jest hiperaldosteronizm. Istnieją obecnie 3 grupy leków hamujących aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron: inhibitory

konwertazy angiotensynowej, antagoniści receptora angiotensynowego typu II oraz antagoniści receptora aldosteronowego. Dwie pierwsze grupy leków nie mogą być stosowane u chorych z marskością wątroby, ze względu na działanie hipotensyjne.

Ważnym elementem leczenia wodobrzusza jest terapia zasadniczej choroby wątroby. Skuteczne leczenie przyczynowe może prowadzić do częściowej regresji włóknienia wątrobowego, co jest szczególnie widoczne u chorych z alkoholową etiologią marskości wątroby. U pacjentów, którzy zaprzestali picia alkoholu leczenie wodobrzusza jest łatwiejsze, a nawet może dochodzić do jego ustąpienia.

LECZENIE DIETETYCZNE

Dieta niskosodowa powinna zawierać około 90 mmol (2000 mg) sodu, podczas gdy średnia zawartość sodu w diecie europejskiej wynosi około 6000 mg. Należy informować chorych o unikaniu dodawania soli do ziemniaków i zup oraz zachęcać do spożywania bezsolnego pieczywa własnej produkcji. Większe ograniczenia sodu w diecie są bezcelowe, ponieważ utrata walorów smakowych posiłków sprawia, że chorzy spożywają ich mniej. Nie ma też potrzeby ograniczania objętości płynów, ponieważ woda ustrojowa podąża biernie za sodem. U 10–20% chorych samo ograniczenie soli w diecie oraz spoczynkowy tryb życia pobudzają natriurezę, jednak takie postępowanie terapeutyczne uznaje się za niewystarczające ze względu na zbyt wolne tempo ustępowania wodobrzusza.

Przy założeniu, że u chorego bez gorączki i biegunki dobową utratą sodu drogami pozanerkowymi (skóra, przewód pokarmowy) wynosi około 10 mmol, nerkowe wydalanie sodu powinno wynosić przynajmniej 80 mmol. U chorego z zaawansowaną marskością wątroby wydalanie takiego ładunku sodowego jest wyłącznie możliwe przy udziale leków moczopędnych.

LEKI MOCZOPĘDNE

Centralne miejsce w leczeniu wodobrzusza zajmują leki przeciwaldosteronowe, a znaczenie pomocnicze posiadają diuretyki pętlowe (furosemid, torasemid). Do leków przeciwaldosteronowych należą inhibitory kanału sodowego (amiloryd, triamteren) oraz kompetyjni antagoniści receptora aldosteronowe-

go (spironolakton, kanrenon). Kanrenon jest metabolitem spironolaktonu, odpowiadającym za około 25% jego aktywności przeciwaldosteronowej. Antagoniści receptora aldosteronowego nie wymagają filtracji lub sekrecji do kanalika nerkowego, bowiem działają na receptor aldosteronowy nabłonka cewkowego od strony naczyniowej.

Najpowszechniej stosowanym lekiem diuretycznym u chorych z wodobrzuszem jest spironolakton. Mimo że lek ten metabolizowany jest w wątrobie, to marskość tylko w nieznacznym stopniu wpływa na jego metabolizm. Na efekty spironolaktonu oczekuje się, co najmniej kilka dni od czasu rozpoczęcia leczenia, natomiast utrzymują się one jeszcze 2–4 dni po jego odstawieniu. Skuteczna dawka spironolaktonu zależy od stężenia osoczowego aldosteronu, które nie jest rutynowo oznaczane. Optymalną dawkę leku ustala się na podstawie oceny efektu diuretycznego i natriuretycznego. Leki z grupy antagonistów aldosteronu mogą być stosowane w monoterapii lub łącznie z diuretykami pętlowymi. Spironolakton stosowany w monoterapii jest dobrą opcją wyłącznie u pacjentów ze śladowym wodobrzuszem oraz z tak zwanym wodobrzuszem niepowikłanym. Dokuczliwym dla mężczyzn objawem niepożądanym spironolaktonu jest bolesna ginekomastia i obniżone *libido*, jako wynik przeciwandrogennego działania leku. Amiloryd (10–40 mg) jest pozbawiony tego działania, jednak wywiera słabsze efekty natriuretyczne.

Diuretyki pętłowe hamują transport $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ w grubościennym odcinku ramienia wstępującego pętli *Henle*, po uprzedniej filtracji kłębuszkowej i/lub sekrecji kanalikowej. U chorych z marskością wątroby diuretyki pętłowe nie powinny być stosowane w monoterapii, jako że ich efekty są niweczone przez wysokie stężenia aldosteronu, operującego w dystalnym odcinku nefronu. Diuretyki pętłowe charakteryzują się wysoką biodostępnością i szybkim początkiem działania (dla furosemidu 30–60 minut). Ich farmakokinetyka nie ulega istotnym modyfikacjom u chorych z marskością wątroby bez niewydolności nerek. Należy unikać dożylnego podawania furosemidu, gdyż lek obniża wtedy ciśnienie krwi i pogarsza ukrwienie nerek oraz przesączanie kłębuszkowe (wzrost stężenia kreatyniny) [16, 17]. Opinie na temat wskazań do zastosowania diuretyków pętlowych u chorych z wodobrzuszem są podzielone, jednak obecnie przeważa opinia o zasadności terapii kombinowa-

nej ze spironolaktonem. Zaletą takiej terapii jest przeciwny wpływ obu grup diuretyków na stężenie surowicze potasu i gospodarkę kwasowo-zasadową. Proporcja dawek spironolaktonu i furosemidu 10:4 zapewnia ustabilizowane wartości stężenia potasu. Minimalnymi dawkami dla spironolaktonu i furosemidu są odpowiednio 100 mg i 40 mg (dawki maksymalne 400 mg i 160 mg). Zwiększanie dawek powinno być dokonywane w odstępach kilku dni, jeśli utrata masy ciała i/lub wydalanie nerkowe sodu jest zbyt małe. Leczenie oparte na diecie niskosodowej i lekach diuretycznych pozwala na uruchomienie wodobrzusza u 90% chorych, a eliminacja 15–20 l płynu puchlinowego trwa 1 do 2 miesięcy. U chorych z obwodowymi obrzękami dobowe spadki masy ciała mogą wynosić 1000–1500 g, natomiast po ustąpieniu obrzęków spadek masy ciała nie powinien przekraczać 500 g na dobę [6]. Chorzy powinni zostać pouczeni o potrzebie zmniejszenia dawek leków moczopędnych w przypadku zbyt dużej utraty masy ciała. Po eliminacji płynu puchlinowego należy nadal stosować leki moczopędne w zmniejszonych dawkach i pod stałym nadzorem masy ciała. Diureza powinna zawierać się w granicach 900–1200 ml na dobę. O powodzeniu leczenia wodobrzusza w dużej mierze decyduje stopień edukacji pacjentów. Duże wodobrzusze, które obniża jakość życia pacjenta z powodu upośledzenia oddychania lub ucisku na żyłę główną wymaga wykonania dużego upustu płynu, po którym należy przystąpić do leczenia konwencjonalnego.

OCENA WYNIKÓW LECZENIA

Efektywność leczenia dietetycznego i moczopędnego ocenia się za pomocą codziennego pomiaru masy ciała i objętości moczu. Jeśli diureza jest zadawalająca, a chory nie traci masy ciała, to należy zainteresować się wielkością natriurezy. Pomiar stężenia sodu w losowo pobranej próbce moczu jest badaniem o małej wartości z powodu dużej okołodobowej zmienności wydalania sodu oraz nieznamości objętości dobowej zbiórki moczu (diureza dobową może wahać się w granicach 300–3000 ml). Z powyższych powodów w losowej próbce moczu tylko skrajne wartości stężenia sodu, czyli 0 mmol/l i >100 mmol/l, mają wartość informacyjną. Wyniki badań dowiodły, że w losowej próbce moczu wyższe stężenie sodu od stężenia potasu koreluje z dobowym wyda-

laniem sodu > 80 mmol [18]. Najbardziej wiarygodnym badaniem jest jednak oznaczenie stężenia sodu w dobowej zbiorce moczu. Jeśli istnieje podejrzenie niepełnej zbiórki moczu, to o jej kompletności informuje nerkowe wydalanie kreatyniny, które u mężczyzn powinno być większe od 15 mg/kg, a u kobiet 10 mg/kg masy ciała.

U prawidłowo leczonego chorego z niestępującym wodobrzuszem i brakiem spadku masy ciała dobowy natriureza powyżej 80 mmol wskazuje na nieprzestrzeganie zaleceń ograniczających zawartość sodu w diecie. Z kolei natriureza poniżej 80 mmol świadczy o niezazywaniu przez chorego leków lub zbyt małej ich dawce.

HIPONATREMIA

U chorych z niewyrównaną marskością wątroby często stwierdza się obniżenie stężenia sodu we krwi (działanie nerkowe wazopresyny!). Jeśli stężenie sodu jest wyższe od 115 mmol/l, a jego spadek nie dokonał się w krótkim okresie czasu, to hiponatremia rzadko bywa przyczyną zaburzeń neurologicznych. Należy unikać „normalizowania” stężenia sodu za pomocą dożylnych wlewów hipertonicznej soli, bowiem takie postępowanie wiąże się z możliwością powikłań. W przypadku natremii w granicach 120–125 mmol/l zaleca się ograniczenie podaży płynów *per os* do 1000 ml dziennie. W przypadku niższych wartości wskazane jest czasowe odstawienie leków moczopędnych, wypełnienie łóżyska naczyniowego oraz ograniczenie objętości spożywanych płynów do 500 ml dziennie. Hiponatremia jest objawem schyłkowej marskości wątroby, lecz także może mieć podłoże jatrogenne, wynikające z infuzji zbyt dużej objętości płynów, podaży aspiryny, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub analogów wazopresyny o przedłużonym działaniu. Leki akwaryczne, które są antagonistami receptora wazopresynowego V2 (np. Satavaptan, Tolvaptan) są nadal na etapie prób klinicznych i nie zostały jeszcze zarejestrowane. Leki te zwiększają stężenie sodu we krwi i ułatwiają konwencjonalne leczenie wodobrzusza diuretykami [19].

WODOBRZUSZE OPORNE

U 5–10% chorych z niewyrównaną marskością wątroby konwencjonalne leczenie wodobrzusza jest nieskuteczne. Połowa takich chorych umiera w ciągu 6 miesięcy (75%

w ciągu roku), są to bowiem zwykle pacjenci z dużym nadciśnieniem wrotnym, znacznym ograniczeniem rezerwy czynnościowej wątroby i objawami zespołu wątrobowo-nerkowego typu 2. W zespole tym nerkowy przepływ krwi ulega zmniejszeniu, podobnie jest wielkość przesączania kłębuszkowego. W tych warunkach sód jest prawie w całości wchłaniany w kanaliku proksymalnym, a więc ani antagoniści aldosteronu, ani diuretyki pętlowe nie wywierają efektu natriuretycznego. Ponadto mała perfuzja nerek upośledza dostęp furosemidu do pętli Henlego. Wodbrzusze odporne stanowi wstęp do innych powikłań późnej marskości wątroby, takich jak zespół wątrobowo-nerkowy typu 1 i hiponatremia, które łączą wspólne czynniki patofizjologiczne. Utrata wrażliwości wodobrzusza na leczenie moczopędne stanowi pilne wskazanie do włączenia chorego do programu transplantacyjnego wątroby.

Oporne wodobrzusze definiuje się według *International Ascites Club* jako: a) niezadowalający spadek masy ciała (< 200 g dziennie) po 4 dniach terapii prowadzonej z użyciem maksymalnych dawek leków (spironolakton 400 mg, furosemid 160 mg lub b) szybkie pojawianie się wodobrzusza po wykonaniu terapeutycznej paracentezy, mimo stosowania leczenia [6, 20]. Warunkiem rozpoznania lekooporności jest stosowanie przez pacjenta diety niskosodowej (niskosolnej). Ocena odpowiedzi na leczenie moczopędne i ograniczenie sodu w diecie powinna odbywać się u chorych klinicznie stabilnych, bez obecności krwawienia lub infekcji bakteryjnych. Należy również wykluczyć stosowanie leków, które mogą przeciwdziałać efektem diuretyków. Należą do nich niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory konwertazy angiotensynowej oraz radiologiczne środki kontrastowe. Utrata wrażliwości nerek na leki moczopędne może także wynikać z zakrzepu lub nacieku nowotworowego na żyłę wrotną.

Inną, rzadko stosowaną metodą rozpoznawania wodobrzusza opornego jest tak zwany „test furosemidowy”. Wynikiem potwierdzającym lekooporność jest wydalanie mniej niż 50 mmol sodu w 8-godzinnej zbiorce moczu po dożylnym wstrzyknięciu 80 mg furosemidu [21]. Na podstawie wyniku „testu furosemidowego” można szybciej rozpoznać oporność na diuretyki niż na podstawie kryteriów klinicznych.

W praktyce klinicznej nieprzydatność diuretyków wynika najczęściej z polekowych działań niepożądanych, zmuszających do za-

przestania stosowania tych leków. Takimi powikłaniami są hiponatremia (< 120 mmol) mimo restrykcji płynowych, hiperkalemia (> 6 mmol/l), encefalopatia wątrobowa i wzrost stężenia kreatyniny (> 2 mg/dl; 180 mikromol/l).

LECZENIE WODOBRZUSZA OPORNEGO

Terapeutycznymi opcjami dla pacjentów, którzy nie mogą korzystać z diuretyków są:

1. powtarzane wysokoobjętościowe (terapeutyczne) paracentezy,
2. transplantacja wątroby,
3. wrotno-układowa naczyniowa proteza wewnątrzwątrobowa implantowana na drodze transjugularnej (TIPS),
4. zespolenie otrzewnowo-żylne.

POWTARZANE TERAPEUTYCZNE PARACENTEZY

Eliminacja 6 litrów płynu puchlinowego pozbawia pacjenta 780 mmol sodu, a 10 litrów 1300 mmol sodu (w płynie puchlinowym stężenie sodu jest podobne do stężenia w osoczu). Pacjent przestrzegający diety niskosodowej (90 mmol) i niewydalający sodu drogą nerkową będzie gromadził dziennie w organizmie około 80 mmol sodu. Wynika z tego, że po wykonaniu paracentezy o objętości 6 lub 10 litrów powrót do stanu zasobów sodu z okresu przed paracentezą nastąpi odpowiednio po 10 i 17 dniach. W takich odstępach czasu wykonuje się terapeutyczne paracentezy lub w dłuższych u chorych, których nerki zachowały śladowe zdolności eliminacji sodu. Potrzeba częstszego wykonywania paracentez wskazuje na nieprzestrzeganie przez chorego zaleceń dotyczących ograniczenia spożycia soli.

Do ewakuacji płynu puchlinowego stosuje się igły 16G–18G. Celowy jest szybki upust płynu, stąd próby stosowania igieł z bocznymi otworami oraz podłączania igieł do cewnika znajdującego się w próżniowej butelce. Podczas paracentezy należy ściśle przestrzegać zasad aseptyki (jałowe rękawiczki, maseczki, jednorazowe obuwie) oraz unikać stosowania troakarów pozostawiających duże ubytki w ścianie brzucha. Powikłaniem paracentezy terapeutycznej bywa wyciek płynu z miejsca nakłucia powłok brzusznych. Dochodzi do niego zwykle w przypadkach, gdy opróżnienie wodobrzusza jest częściowe. Należy wówczas ułożyć pacjenta na około 2 godziny na boku przeciwnym do miejsca nakłucia. Jeśli to nie

wystarczy, wyciek może być opanowany przez kolejny upust w okolicy odległej od pierwotnego miejsca wkłucia. Metodą zapobiegania wyciekowi jest stosowanie tak zwanej techniki nakłucia Z (*Z-tract technique*), która polega na wkłuciu igły po odciągnięciu skóry około 2 cm doogonowo. Po zakończeniu upustu i usunięciu igły skóra powraca do pierwotnej pozycji, a otwór zewnętrzny na skórze nie komunikuje się w linii prostej z otworem na otrzewnej ściennej. Stanowczo odradza się zakładania w powłoki brzuszne drenów podłączonych do plastikowych worków. Takie postępowanie prowadzi do niekontrolowanej utraty białka, dyselektrolitemii oraz infekcji bakteryjnej płynu.

ZESPÓŁ POUPUSTOWY

W celu ograniczenia liczby paracentez dąży się do wykonywania upustów wielkoobjętościowych, to znaczy 5–10 litrów płynu. Konsekwencją takich upustów są zaburzenia hormonalne, których efektem są między innymi niewydolność nerek i encefalopatia wątrobowa. Mechanizmy odpowiedzialne za tak zwany „zespół poupastowy” nie są jeszcze dokładnie poznane, lecz decydującym czynnikiem wydaje się zmniejszenie ciśnienia w obrębie jamy brzusznej i klatki piersiowej, które sprzyja zwiększonemu rzutowi serca i obwodowej wazodylatacji tętniczej (stres przepływowy). Zaburzenia hormonalne pojawiają się już po około 12 godzinach od wykonania paracentezy i mają tendencję narastającą. „Zespół poupastowy” definiuje się jako wzrost stężenia aldosteronu w 5.–7. dobie po upuście o przynajmniej 50% wartości zmierzonej przed upustem [9].

Zaburzeniom hormonalnym zapobiega wypełnienie łożyska naczyniowego albuminami. Taką rolę mogą spełniać też dekstran 70, roztwór hydroksyetylowanej skrobii, a nawet sól fizjologiczna. Wyniki badań dowiodły jednak, że albuminy skuteczniej zapobiegają hiponatremii i innym powikłaniom „zespołu poupastowego” od syntetycznych koloidów, niemniej nie dowiedziono korzystnego wpływu wlewów albumin na czas przeżycia chorych [9, 22]. Ponadto stwierdzono, że wlew z hydroksyetylowanej skrobii powoduje wzrost ciśnienia wrotnego (zwiększa ryzyko krwawienia z żyłaków przełyku), ponieważ związek ten jest wychwytywany i magazynowany przez komórki Kupffera, które w ten sposób zwiększają swoją objętość [6].

Według aktualnych zaleceń po wykonaniu paracentezy o objętości do 4–5 l można zrezygnować ze stosowania „wypełniaczy łożyska naczyniowego”, natomiast po eliminacji większej objętości płynu puchlinowego zaleca się dożylną podaż albumin ludzkich w ilości 8–10 g/l litr płynu.

W 2011 roku Serste i wsp. [23] ujawnili, że stosowanie propranololu u chorych z opornym wodobrzuszem leczonych powtarzanymi paracentezami zwiększa ryzyko wystąpienia „zespołu pouпустowego”. Powikłanie może być indukowane przez kardiodepresyjne działanie propranololu. Jeśli informacje te zostaną potwierdzone, należałoby zmodyfikować stosowany od lat schemat leczenia prewencyjnego krwawień z żyłaków przelyku w tej grupie chorych.

PRZESZYJNY WEWNĄTRZWĄTROBOWY SHUNT WROTNO-SYSTEMOWY (TIPS)

Leczenie metodą TIPS bierze się pod uwagę w przypadku wykonywania więcej niż 3 upustów płynu miesięcznie. Zabiegi te są wykonywane w znieczuleniu miejscowym, rzadziej ogólnym. Badania kliniczne wskazują, że TIPS w porównaniu z paracentezami charakteryzuje lepsza kontrola wodobrzusza, lecz większe ryzyko encefalopatii. TIPS podobnie jak paracentezy nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia chorych. Dzięki TIPS wodobrzusze z lekoopornego stają się wrażliwe na działanie diuretyków, jednak sam zabieg nie normalizuje natriurezy i nie eliminuje obręzków obwodowych, dlatego należy kontynuować stosowanie leków moczopędnych. Poza pożądanym obniżeniem ciśnienia wrotnego, poprawą „efektywnej wolemii” i funkcji nerek, TIPS ma niekorzystny wpływ na wielkość perfuzji wątrobowej i czynność centralnego układu nerwowego oraz zwiększa obciążenie prawej komory serca [24]. Metody tej nie stosuje się u chorych z zaawansowaną marskością wątroby (> 11 punktów w skali Childa-Pugha), stężeniem bilirubiny > 3 mg/dl oraz frakcją wyrzutową serca < 50% (ryzyko ostrej niewydolności serca!).

PRZETOKA OTRZEWNOWO-ŻYLNĄ

Przetoki otrzewnowo-żylne LeVeena lub Denver były stosowane już w latach 70. XX wieku, jednak ze względu na częste utraty drożności, dużą liczbę powikłań i brak wpływu na czas przeżycia chorych metoda ta została prak-

tycznie zarzucona. Przetoka otrzewnowo-żylna może być opcją leczniczą u chorych, którzy nie są kandydatami do transplantacji wątroby lub TIPS, a także do powtarzanych paracentez, na przykład z powodu zrostów pooperacyjnych.

LEKI WAZOKONSTRYKCYJNE

Tętnicza wazodylatacja trzewna jest jednym z głównych mechanizmów prowadzących do rozwoju wodobrzusza, więc leki wazokonstrykcyjne teoretycznie mogłyby przeciwdziałać temu powikłaniu. Midodryna (doustny agonista α 1-adrenergiczny) była testowana na małej grupie pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby. Lek stosowany przez 7 dni w dawce $3 \times \times 10$ mg powodował wzrost wydalania nerkowego sodu, wzrost średniego ciśnienia tętniczego oraz obniżenie stężenia aldosteronu we krwi [25]. Rola midodryny jako adiuwanta w leczeniu wodobrzusza wymaga dalszych badań.

LECZENIE PŁYNU W JAMIE OPŁUCNOWEJ

U chorych z marskością wątroby i obecnością płynu puchlinowego w jamach opłucnowych postępowanie terapeutyczne jest takie samo jak w przypadku wodobrzusza (dieta niskosolna i leki diuretyczne). U pacjentów nie reagujących na leczenie konwencjonalne należy rozważyć inne formy leczenia, takie jak powtarzane nakłucia jamy opłucnowej (torakocentezy) lub TIPS. Jednorazowy upust płynu nie może przekraczać objętości 2 litrów, ze względu na ryzyko obrzęku płuc z rozprężenia. W rzadkich przypadkach opcją terapeutyczną jest wideotorakoskopowa naprawa ubytków w przeponie lub zabieg pleurodezy. Należy unikac umieszczania drenu w jamie opłucnowej.

SBP — ROZWAŻANIA ETIOLOGICZNE I PATOFIZJOLOGICZNE

Bogatobiałkowy płyn puchlinowy stanowi dobre podłoże dla bakterii. Najczęstszym źródłem zakażenia płynu są Gram-ujemne bakterie tlenowe należące do jelitowej flory bakteryjnej. W przypadku zakażeń wewnątrzszpitalnych ważniejszym źródłem zakażenia płynu może być bakteriami pojawiająca się po niektórych zabiegach diagnostycznych, na przykład cewnikowaniu naczyń wieńcowych, kolonoskopii czy radiologicznych badaniach kontrastowych. Innym źródłem infekcji może być wprowadzenie do płynu Gram-dodatniej flory bakteryjnej podczas niejałowo wykonanej

paracentezy lub obecność ropnych ognisk zapalnych poza jamą brzuszną (np. ropnie migdałków, ropnie okołozębowe).

W przeszłości u zdecydowanej większości pacjentów bakteriami odpowiedzialnymi za SBP były bakterie jelitowe z rodziny *Enterobacteriaceae*, głównie *Escherichia coli*. W ostatnim czasie obserwuje się wzrost częstości zakażeń płynu bakteriami Gram-dodatnimi (głównie *Streptococci*). Poza tym odnotowuje się wzrost częstości zakażeń bakteriami produkującymi beta-laktamazę (szczepy ESBL pozytywne) oraz wieloopornymi bakteriami Gram-dodatnimi, takimi jak *Enterococcus faecium* lub metycylinooporny *Staphylococcus aureus*.

Ryzyko ciężkich postaci SBP radykalnie zwiększa się u chorych hospitalizowanych, u których stosowano wcześniej antybiotyki. Śmiertelność pierwszego epizodu SBP w zależności od czynników ryzyka waha się od 10% do 50%, natomiast jednoroczna śmiertelność po wystąpieniu SBP mieści się w szerokich granicach 31–93% [9]. Poza czynnikami bakteriologicznymi do elementów ryzyka zgonu należą podeszły wiek chorego, współistniejące choroby, zaawansowana marskość (klasa C wg Childa-Pugha, encefalopatia, zwiększone stężenie surowicze kreatyniny lub bilirubiny) oraz pobyt na oddziale intensywnej terapii. Genetycznymi czynnikami ryzyka mogą być polimorfizmy CARD15/NOD2 i mutacje receptora *Toll-like* (TLR2), które mają związek z gorszą rozpoznawalnością inwazji bakteryjnej i upośledzoną mobilizacją immunologicznych mechanizmów obronnych [26].

Gram-ujemne bakterie jelitowe jak *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i inne *Enterobacteriaceae* mają zdolność przedostawania się z jelita do naczyń limfatycznych, a następnie krezkowych węzłów chłonnych. Zjawisko to ma miejsce także w warunkach fizjologicznych, jednak nie osiąga dużych rozmiarów i jest nadzorowane przez układ immunologiczny. Obecność u chorych z nadciśnieniem wrotnym bakteryjnego DNA w krezkowych węzłach chłonnych wskazuje, że droga limfatyczna jest podstawowym szlakiem zakażenia płynu puchlinowego (bakterie z węzłów trafiają do limfatycznego przewodu piersiowego, a stąd do krwi i płynu puchlinowego). Występowanie patologicznej translokacji bakteryjnej u chorych z marskością wątroby zależy od 3 czynników: 1) ilościowych zmian jelitowej flory bakteryjnej, 2) zwiększonej przepuszczalności bariery śluzówkowej jelita i 3) upośledze-

nia funkcji humoralnego i komórkowego układu immunologicznego.

U chorych z marskością wątroby istnieją warunki sprzyjające przerostowi bakterii w jelicie cienkim. Należą do nich zmniejszona aktywność motoryczna jelita, zmniejszone wydzielanie żółci (posiada działanie bakteriostatyczne) oraz zmniejszona synteza przeciwbakteryjnych defensyn przez komórki Panetha [27]. Ostatnio stwierdzono, że inhibitory pompy protonowej (IPP) mogą zwiększać częstość występowania SBP, najprawdopodobniej w wyniku zwiększonego zasiedlenia przez bakterie jelita cienkiego. Z tego powodu przestrzega się przed długotrwałym zażywaniem IPP przez chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby bez jednoznacznych wskazań do stosowania tych leków.

Uszkodzenie bariery śluzówkowej w warunkach nadciśnienia wrotnego może być wynikiem zaburzeń ukrwienia jelita. Ponadto badania eksperymentalne ujawniły zaburzenia funkcji mitochondriów w komórkach nabłonka jelitowego [28]. Osłabienie mechanizmów antyoksydacyjnych enterocytów może powodować zwiększoną przepuszczalność błony śluzowej dla bakterii i toksyn bakteryjnych.

W stanie zdrowia wydolne immunologiczne mechanizmy obronne błony otrzewnowej nie pozwalają na rozwój infekcji bakteryjnej w tej przestrzeni. Pierwszą linią obrony przeciwbakteryjnej są makrofagi otrzewnowe. Zadaniem tych komórek jest uruchomienie chemotaksji i migracji granulocytów obojętnochłonnych (PMN) z łożyska naczyniowego do jamy otrzewnowej. Ważną rolę w tym procesie odgrywa chemokina — MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein 1*). Obecność bakterii w jamie otrzewnowej jest źródłem wytwarzania przez pobudzone makrofagi i neutrofile dużych ilości cytokin prozapalnych. U chorych z marskością wątroby stwierdza się wyraźną dysproporcję między nadmierną aktywacją procesu zapalnego i niesprawnością mechanizmów eliminacji bakterii.

Marskość wątroby jest chorobą, w której występuje „immunopareza”, czyli głęboko upośledzona czynność układu immunologicznego. Dowiedziono, że limfocyty chorych z marskością wątroby wykazują modyfikacje receptora TLR i ekspresji białka HLA (*human leukocyte antigen*). Ponadto w warunkach zapalenia zmniejsza się zdolność PMN do fagocytowania bakterii. Czynność ta jest też zależna od opsonizacji bakterii, w której

ważną rolę odgrywa stężenie dopełniacza C3. Stężenia tego białka wykazuje korelację ze stężeniem białka całkowitego w płynie puchlinowym. U chorych ze stężeniem białka powyżej 1,5 g/dl bardzo rzadko dochodzi do rozwoju SBP, natomiast częstość występowania SBP u chorych ze stężeniem białka poniżej 1,0 g/dl wynosi 27–41% [9]. Słabo poznana jest nadal rola adipokiny (adiponektyna, wisfatyna, chemeryna, rezystyna), obficie uwalnianych do płynu puchlinowego z tłuszczowej tkanki sieciowej. Lekami, które redukują ryzyko rozwoju SBP, są nieselektywne beta-adrenolityki. Nie wiadomo jednak, czy to działanie jest wyłącznie wynikiem obniżania ciśnienia krwi w układzie wrotnym, czy też poprawy funkcjonowania PMN w warunkach zmniejszonej aktywności układu adrenergicznego.

LECZENIE SBP

Dzięki postępom we wczesnym rozpoznawaniu i leczeniu SBP śmiertelność spowodowaną tym powikłaniem udało się na przestrzeni ostatnich 35 lat zredukować z 80% do 20%.

Liczba neutrofilów $\geq 250/\text{mm}^3$ płynu, w którym nie hoduje się z bakterii (wodobrzusze neutrofilowe) stanowi wystarczające uzasadnienie do podjęcia empirycznej antybiotykoterapii. Wstrzymanie się z leczeniem do pojawienia się wzrostu kolonii bakteryjnej w posiewie jest błędem, bo stanowi zagrożenie dla życia chorego z powodu szybko rozwijającej się infekcji bakteryjnej. W przypadku obecności objawów klinicznych SBP (tkliwość powłok brzusznych, leukocytoza, gorączka, encefalopatia, hiperkreatyninemia) należy włączyć antybiotyk przed uzyskaniem wyniku posiewu płynu/krwii, niezależnie od liczby neutrofilów w płynie.

Standardowym leczeniem empirycznym SBP są cefalosporyny trzeciej generacji, czyli ceftriakson (4 g co 24 godziny lub 2 g co 12 godzin *i.v.*) oraz cefotaksim (2 g co 8 godzin *i.v.*). Antybiotyki te są skuteczne wobec 95% szczepów bakteryjnych odpowiedzialnych za SBP, włącznie z najczęściej hodowanymi z płynu puchlinowego *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i pneumokokami. Połączenie amoksycyliny z kwasem klawulanowym jest równie skuteczne, jednak obciążone ryzykiem hepatotoksyczności. Terapia antybiotykowa zwykle trwa 5–10 dni [29]. U pacjentów, którzy nie wymiotują, nie mają objawów encefalo-

patii, wstrząsu hemodynamicznego lub zespołu wątrobowo-nerkowego można rozważyć podaż antybiotyku doustnego (np. norfloksacyna, ofloksacyna). Przejście z dożylnego na doustną drogę podawania antybiotyku jest dobrą opcją dla pacjentów wcześniej opuszczających szpital. W przypadku typowych objawów SBP i dobrej odpowiedzi klinicznej na antybiotyki nie ma potrzeby wykonywania kontrolnej paracentezy w celu bakteriologicznej oceny wyników leczenia. Jeśli natomiast odpowiedź jest niezadawalająca lub objawy kliniczne były pierwotnie nieobecne, proponuje się powtórzenie paracentezy diagnostycznej po 2 dniach leczenia. Pozytywną odpowiedź na leczenie zdefiniowano, jako spadek liczby neutrofilów o 25% w stosunku do wartości wyjściowej [30].

W krajach, gdzie za pomocą chinolonów realizuje się na szeroką skalę profilaktykę SBP, obserwuje się rosnącą lekooporność bakterii *Escherichia coli* wobec tej grupy antybiotyków. W innych krajach norfloksacyna może być stosowana, jako lek pierwszego wyboru u chorych z SBP bez istotnego upośledzenia funkcji wątroby i nerek.

Statystyki bakteriologiczne wskazują, że w Europie z jednej strony zmniejsza się rozpowszechnienie metycylinopornych szczepów gronkowca wśród patogenów odpowiedzialnych za SBP, z drugiej zaś występuje wzrost częstości zakażeń ESBL-dodatnimi szczepami *E. coli*. Rozprzestrzenianie się tych szczepów *E. coli* wiąże się z podrózkami międzykontynentalnymi. Bakterie ESBL-dodatnie hoduje się w stolcu u około 30% Azjatów (u prawie 90% Hindusów) i każda terapia antybiotykowa selekcjonuje te bakterie [31]. Czynnikiem ESBL jest odpowiedzialny za oporność wobec antybiotyków beta-laktamowych, włącznie z cefalosporynami trzeciej generacji i monobaktamami. Bakterie te są też często niewrażliwe na chinolony, tetracykliny i inhibitory syntezy kwasu foliowego. Udział bakterii ESBL-dodatnich w zakażeniach wewnątrzszpitalnych zdecydowanie wzrasta w ostatnich latach, a w Hiszpanii ocenia się, że powodują one obecnie około 22% takich zakażeń [31]. W europejskich badaniach były one odpowiedzialne za SBP w szerokim zakresie od 0% w Niemczech [32] do 33% we Włoszech [33]. Zakażenia bakteriami opornymi wobec cefalosporyn są raportowane z ośrodków leczących pacjentów z SBP — zwłaszcza tych, którzy byli wielokrotnie hospitalizowani i wcześniej otrzymywali te antybiotyki.

Chorzy, u których do infekcji doszło poza szpitalem zwykle dobrze reagują na leczenie empiryczne, bo najczęstszym czynnikiem infekcyjnym są *Enterobacteriaceae*. Z kolei, jeśli do zakażenia doszło podczas hospitalizacji bądź w następstwie zabiegu wykonywanego w trybie ambulatoryjnym, to wyniki leczenia mogą być znacznie gorsze z uwagi na rozpowszechnienie Gram-dodatnich lub Gram-ujemnych lekoopornych szczepów szpitalnych. Miejsce zakażenia determinuje też rokowanie — większość chorych zakażonych wieloopornymi bakteriami zmarło do 5 dni od rozpoznania SBP, a utrzymywanie się objawów choroby mimo stosowania empirycznej terapii antybiotykowej było prognostycznie niepomyślne [32]. Metaanaliza badań oceniających wyniki leczenia w zależności od wyniku badania bakteriologicznego wskazuje na 4-krotnie większą śmiertelność w grupie chorych, u których wyhodowano bakterię lekooporną [31]. Najwłaściwsze w przypadku braku poprawy po 2 dobach leczenia wydaje się włączenie antybiotyku z grupy karbapenemów lub glikopeptydów (98–100% wrażliwość szczepów ESBL-dodatnich). Bierze się także pod uwagę konieczność stosowania tych antybiotyków, jako leku pierwszego wyboru u chorych z SBP wewnątrzszpitalnym i/lub licznymi obciążeniami internistycznymi.

ROLA ALBUMIN W LECZENIU SBP

Albumina jest cząsteczką, która wykazuje nie tylko właściwości onkotyczne, ale również ma zdolność absorbowania na swojej powierzchni związków toksycznych i cytokin, a także zmniejsza stopień wazodylatacji trzewnej. Singh i wsp. w randomizowanym badaniu udowodnili, że zastosowanie u chorych z SBP wlewu albumin (1,5 g/kg w 1. dniu i 1 g/kg w 3. dniu) łącznie z antybiotykiem zapobiega wzrostowi stężenia kreatyniny oraz poprawia przeżywalność śródszpitalną i 3-miesięczną [34]. Autorzy tego badania proponują podawanie albumin wyłącznie u chorych ze stężeniem bilirubiny powyżej 4 mg/dl. W innym badaniu stwierdzono, że albumina stosowana nawet w małych dawkach (10 g dziennie przez 3 dni) zmniejsza u chorych z SBP stężenie surowicze TNF-alfa (*tumor necrosis factor alfa*) i interleukiny 6 w płynie puchlinowym i surowicy krwi oraz zapobiega wzrostowi stężenia tlenu azotu [35].

PREWENCJA SBP

Czynnikami ryzyka rozwoju SBP są: 1) przebyte SBP, 2) stężenie białka w płynie puchlinowym < 1,0 g/dl (niska zawartość białek o działaniu bakteriobójczym, głównie systemu dopełniacza; 10-krotnie większe ryzyko SBP), 3) krwawienie z żyłaków przełyku i 4) stężenie bilirubiny > 2,5 mg/dl.

Chinolony są antybiotykami, które selektywnie dekontaminują jelito z flory Gram-ujemnej, nie redukując beztlencowców. Norfloksacyna w dawce 400 mg dziennie (1 tabletka) jest metodą prewencji SBP u pacjentów z niskim stężeniem białka w płynie puchlinowym oraz po przebytym SBP. Prewencja SBP u tych pacjentów ma charakter długoterminowy, a według niektórych autorów powinna być bezterminowa (do transplantacji lub zgonu). Długoterminowe stosowanie chinolonów wiąże się jednak z ryzykiem pojawienia się szczepów bakterii opornych wobec tej grupy leków lub flory grzybiczej. Większość bakterii opornych wobec chinolonów jest wrażliwa na cefalosporyny.

Prewencja SBP w okresie krwawienia polega na zastosowaniu norfloksacyny w dawce 2 × 400 mg doustnie (7 dni). Jeśli występują wymioty, zaleca się podać dożylną chinolonów (ofloksacyna 400 mg). Antybiotyk podany bezpośrednio po przyjęciu krwawiącego pacjenta do szpitala ma korzystny wpływ na wiele ważnych parametrów, takich jak częstość występowania infekcji bakteryjnych, ryzyko wczesnego nawrotu krwawienia z żyłaków przełyku oraz czas przeżycia.

WTÓRNE BAKTERYJNE ZAPALENIE OTRZEWNEJ

Wtórne zapalenie otrzewnej jest wynikiem rozwoju w jamie brzusznej ostrego procesu zapalnego, wymagającego najczęściej interwencji chirurgicznej. Dwie istotne cechy wtórnego zapalenia otrzewnej, czyli brak odpowiedzi na leczenie i obecność więcej niż jednego szczepu bakteryjnego w hodowli płynu są spóźnionymi kryteriami diagnostycznymi. Ta forma zapalenia otrzewnej dzieli się na 2 typy — pierwszy związany z perforacją przewodu pokarmowego (np. pęknięciem wrzodu dwunastnicy lub uchyłką jelita grubego), a drugi z obecnością procesu ropnego bez naruszenia ciągłości ścian przewodu pokarmowego (np. zapalenie wyrostka ro-

baczkowego, zapalenie uchyłka jelitowego, ropień okołonerkowy). Objawy kliniczne nie pozwalają na odróżnienie perforacyjnego od nieperforacyjnego ani wtórnego od spontanicznego zapalenia otrzewnej. U chorych z wtórnym zapaleniem otrzewnej liczba leukocytów jest zwykle znacznie zwiększona, a w posiewach stwierdza się wiele szczepów bakteryjnych, włącznie z beztlenowcami. Ponadto w badaniu laboratoryjnym płynu puchlinowego obecne są przynajmniej dwie spośród trzech cech: stężenie całkowite białka > 1 g/dl, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) > 225 mj./ml lub powyżej górnej granicy wartości referencyjnej przewidzianej dla surowicy krwi oraz stężenie glukozy < 50 mg/dl. Spełnienie tego warunku cechuje się 100% czułością i 45% swoistością w rozpoznawaniu perforacji przewodu pokar-

mowego, lecz czułość tego panelu badań spada do około 50% w przypadku nieperforacyjnego, wtórnego zapalenia otrzewnej [9, 36]. Stężenie w płynie antygenu karcynoembrionalnego (CEA) > 5 ng/ml oraz aktywności fosfatazy alkalicznej > 240 jm./l ujawniają perforację z 92-procentową czułością i 88 procentową swoistością [37]. W każdym przypadku podejrzenia wtórnego zapalenia otrzewnej należy wykonać tomografię komputerową jamy brzusznej w poszukiwaniu cech perforacji żołądkowo-jelitowej lub obecności ropnego ogniska. Chorzy z perforacyjnym i nieperforacyjnym wtórnym zapaleniem otrzewnej do czasu interwencji chirurgicznej wymagają jednoczesnego zastosowania cefalosporyny trzeciej generacji z antybiotykiem skierowanym przeciw beztlenowej florze bakteryjnej (np. metronidazol).

Piśmiennictwo

1. Angeli P., Gatta A. Management of patients with cirrhosis and ascites. W: *Therapy in hepatology*. Wyd. Arroyo V., Bosch J., Bruix J., Ginés P., Navasa M., Rodés J. Ars Medica, Barcelona, 2001.
2. Michielsen P.P. Physiopathology of ascites in portal hypertension. *Acta Gastroenterol. Belg.* 1996; 59: 191–197.
3. Bernardi M., Blendis L.M., Burroughs A.K. i wsp. Controversial issues in ascites and hepatorenal syndrome during cirrhosis. *Liver* 1999; 19: 3–73.
4. Runyon B.A., Montano A.A., Akriviadis E.A. i wsp. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 215–220.
5. Riquelme A., Calvo, Salech E. i wsp. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascetic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006; 40: 705–710.
6. Runyon B.A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087–2107.
7. Decker D., Stratmann H., Springer W. i wsp. Benign and malignant cells in effusions: diagnostic value of image DNA cytometry in comparison to cytological analysis. *Pathol. Res. Pract.* 1998; 194: 791–795.
8. Joseph J., Viney S., Beck P. i wsp. A prospective study of amyleserich pleural effusions with special reference to amylase isoenzyme analysis. *Chest* 1992; 102: 1455–1459.
9. Garcia-Tsao G. Postępowanie w przypadku wodobrzusza i jego powikłań. W: *Postępy w Gastroenterologii*. Red. Yamada T. Czelej, Lublin, 2010.
10. Hoefs J.C. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. *J. Lab. Clin. Med.* 1983; 102: 260–273.
11. Mendler M.H., Agarwal A., Trimzi M. i wsp. A new highly sensitive point of care screen for spontaneous bacterial peritonitis using the leukocyte esterase method. *J. Hepatol.* 2010; 53: 477–483.
12. Castellote J., Xiol X., Verdaguer R. i wsp. Comparison of two ascitic fluid culture methods in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1990; 85: 1605–1608.
13. Cho J.H., Park K.H., Kim S.H. i wsp. Bacteremia is a prognostic factor for poor outcome in spontaneous bacterial peritonitis. *Scand. J. Infect. Dis.* 2007; 39: 697–702.
14. Bruns T., Sachse S., Straube E. i wsp. Identification of bacterial DNA in neutrocytic and non-neutrocytic cirrhotic ascites by means of a multiplex polymerase chain reaction. *Liver Int.* 2009; 29: 1206–1214.
15. Zapater P., Frances R., Gonzalez-Navajas J.M. i wsp. Serum and ascitic fluid bacterial DNA: a new independent prognostic factor in noninfected patients with cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48: 1924–1231.
16. Sawhney V.K., Gregory P.B., Swezey S.E. i wsp. Furosemide disposition in cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1981; 81: 1012–1016.
17. Daskalopoulos G., Laffi G., Morgan T. i wsp. Immediate effects of furosemide on renal hemodynamics in chronic liver disease with ascites. *Gastroenterology* 1987; 92: 1859–1863.
18. Stiehm A.J., Mendler M.H., Runyon B.A. Detection of diuretic-resistance or diuretic-sensitivity by the spot urine Na/K ratio in 729 specimens from cirrhotics with ascites: approximately 90% accuracy as compared to 24-hr urine Na excretion [Abstract]. *Hepatology* 2002;36:222A.
19. Schrier R.W., Gross P., Gheorghiadu M. i wsp. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2099–2112.
20. Peron J.M., Bureau C., Gonzalez L. i wsp. Treatment of hepatorenal syndrome as defined by the International Ascites Club by albumin and furosemide infusion according to the central venous pressure: a prospective pilot study. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 2702–2707.
21. Toniutto P., Pirisi M., Fabris C. i wsp. The significance of the furosemide test for predicting ascites control by diuretics in cir-

- rhosis: a comparison with volume expansion and octreotide infusion. *Dig. Dis. Sci.* 2006; 51: 1992–1997.
22. Moreau R., Valla D.C., Durand-Zaleski I. i wsp. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. *Liver Int.* 2006; 26: 46–54.
 23. Serste T., Francoz C., Durand F. i wsp. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study. *J. Hepatol.* 2011; 55: 794–799.
 24. Rossle M., Gerbes A.L. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut* 2010; 59: 988–1000.
 25. Sourianarayanan A., Barnes D.S., McCullough A.J. Beneficial effect of midodrine in hypotensive cirrhotic patients with refractory ascites. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2011; 7: 132–134.
 26. Nischalke H.D., Berger C., Aldenhoff K. i wsp. Toll-like receptor (TLR) 2 promotor and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 2011; 55: 1010–1016.
 27. Teltschik Z., Wiest R., Beisner J. i wsp. Intestinal bacterial translocation in cirrhotic rats is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defence. *Hepatology* 2012; 55: 1154–1163.
 28. Ramachandran A., Prabhu R., Thomas S. i wsp. Intestinal mucosal alterations in experimental cirrhosis in the rat: role of oxygen free radicals. *Hepatology* 2002; 35: 622–629.
 29. Rimola A., Garcia-Tsao G., Navasa M. i wsp. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J. Hepatol.* 2000; 32: 142–153.
 30. Terg R., Fassio E., Guevara M. i wsp. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J. Hepatol.* 2008; 48: 774–779.
 31. Wiest R., Krag A., Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis. Recent guidelines and beyond. *Gut* 2012; 61: 297–310.
 32. Umgelter A., Reindl W., Miedaner M. i wsp. Failure of current antibiotic first-line regimens and mortality in hospitalized patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Infection* 2009; 37: 2–8.
 33. Angeloni S., Leboffe C., Parente A. i wsp. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 2757–2762.
 34. Singh N., Wagener M.M., Gayowski T. Changing epidemiology and predictors of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis at a liver transplant unit. *Clin. Microbiol. Infect.* 2003; 9: 531–537.
 35. Heo J., Seo Y.S., Yim H.J. i wsp. Clinical features and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in korean patients with liver cirrhosis: a multicenter retrospective study. *Gut Liver* 2009; 3: 197–204.
 36. Runyon B.A., Hoefs J.C. Spontaneous vs secondary bacterial peritonitis. Differentiation by response of ascitic fluid neutrophil count to antimicrobial therapy. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146: 1563–1565.
 37. Wu S.S., Lin O.S., Chen Y.Y. i wsp. Ascitic fluid carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase levels for the differentiation of primary from secondary bacterial peritonitis with intestinal perforation. *J. Hepatol.* 2001; 34: 215–221.