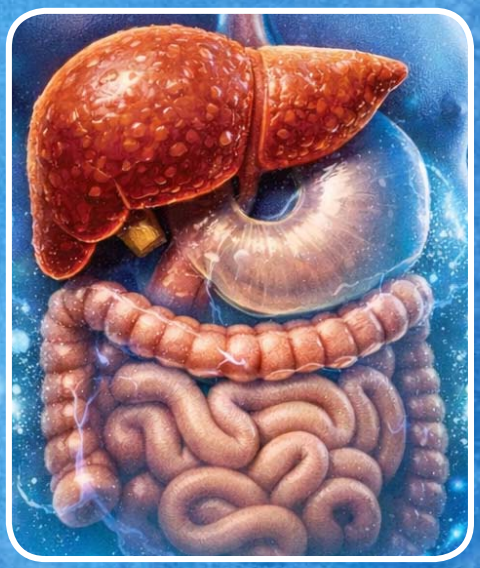
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ŞI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIŢANU”

Sergiu PISARENCO

SINDROM ASCITIC ÎN CIROZA HEPATICĂ

STRATEGII CHIRURGICALE MINIM INVAZIVE

Monografie



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIŢANU"

Sergiu PISARENCO

SINDROM ASCITIC ÎN CIROZA HEPATICĂ
STRATEGII CHIRURGICALE MINIM INVAZIVE

Monografie

Chişinău, 2026

CZU 616.36-004-089.8
P 68

Aprobat la ședința Consiliului științific al USMF „Nicolae Testemițanu”

(proces verbal nr. 1/18 din 23.01.2026)

Aprobat la ședința Seminarului Științific de Profil 321 Medicină generală,

Specialitățile: 321.13. Chirurgie; 321.14. Chirurgie pediatrică; 321.22. Urologie și andrologie

(proces verbal nr. 1/1 din 14.01.2026)

Autor:

Sergiu Pisarenco, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Recenzenți:

Eva Gudumac, Academician al AȘM, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”, Vicepreședintele Academiei de Științe a Moldovei, Coordonator Secției Științe ale Vieții a AȘM.

Cazacov Vladimir, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Pisarenco, Sergiu.

Sindrom ascitic în ciroza hepatică : strategii chirurgicale minim invazive : Monografie / Sergiu Pisarenco ; Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie “Nicolae Testemițanu”. – Chişinău : [S. n.], 2026 (T-Par). – 248 p. : fig. color, tab.

Bibliogr.: p. 236-248 (141 tit.). – [140] ex.

ISBN 978-9975-3707-3-8.

616.36-004-089.8

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR 9

INTRODUCERE 11

CAPITOLUL 1. LIMFOCIRCULAȚIA TRANSABDOMINALĂ ȘI CENTRALĂ ÎN EVOLUȚIA ASCITEI 14

CAPITOLUL 2. ASCITA REFRACTARĂ ÎN CIROZA HEPATICĂ: ETIOLOGIE, PATOGENEZĂ, DIAGNOSTIC ȘI STRATEGII TERAPEUTICE MINIM INVAZIVE 49

Capitolul 3. TRANSLOCAȚIA BACTERIANĂ ÎN RAPORT CU PRESIUNEA INTRAABDOMINALĂ ȘI COMPOZIȚIA LICHIDULUI ASCITIC ÎN CIROZĂ 95

CAPITOLUL 4. HERNIILE PERETELUI ABDOMINAL ÎN CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ 126

CAPITOLUL 5 REZULTATELE TRATAMENTULUI MINIM INVAZIV AL COMPLICAȚIILOR SINDROMULUI ASCITIC ÎN CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ 160

Capitolul 6. ALGORITM COMPLEX AL CONDUITEI MEDICO-CHIRURGICALE A PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ DECOMPENSATĂ ȘI SINDROM ASCITIC AVANSAT CA ETAPĂ DE PREGĂTIRE PENTRU TRANSPLANTUL HEPATIC 187

CONCLUZII 219

LISTA FIGURILOR 233

LISTA TABELELOR 235

BIBLIOGRAFIA 236

ADNOTARE

Monografia „Sindrom ascitic în ciroza hepatică. Strategii chirurgicale minim invazive”, elaborată de Pisarenco Sergiu, reprezintă o lucrare științifică de specialitate consacrată problematicii sindromului ascitic în contextul cirozei hepatice decompensate, cu accent pe abordările chirurgicale moderne orientate fiziopatologic. Lucrarea se înscrie în domeniul chirurgiei generale și hepatobiliare și reflectă o orientare clinică aplicativă, centrată pe managementul complicațiilor majore ale cirozei.

Structura lucrării

Volumul este structurat pe 244 de pagini și cuprinde introducerea, șase capitole tematice, concluzii și recomandări, fiind completat de 29 de figuri și 27 de tabele, care susțin analiza științifică și clarifică elementele clinico-chirurgicale prezentate. Organizarea conținutului urmează o succesiune logică, de la mecanismele fiziopatologice ale ascitei cirotice către aplicațiile clinice și chirurgicale minim invazive, integrate într-o viziune coerentă de conduită medico-chirurgicală. Monografia are un volum de 10,68 coli de autor.

Cuvinte-cheie

Ascită cirotică; ascită refractară; disfuncție limfatică; limfocirculație centrală; duct limfatic toracic; presiune intraabdominală; translocație bacteriană; CAID; ascit-peritonită bacteriană spontană; sanare și drenaj peritoneal; hernii abdominale; hernioplastie electivă; Flood syndrome; calitatea vieții.

Domeniul de studiu

Chirurgie generală și hepatobiliară; chirurgie minim invazivă; hepatologie clinică; chirurgie a complicațiilor cirozei hepatice.

Arhitectura volumului urmează o logică fiziopatologică și clinico-chirurgicală progresivă, organizată coerent de la mecanismele patogenice ale ascitei către aplicațiile chirurgicale minim invazive și conduita integrată:

primele capitole fundamentează rolul limfocirculației transabdominale și centrale în evoluția ascitei cirotice și explică mecanismele fiziopatologice implicate, cu accent pe tranziția de la compensare la decompensare;

urmează secțiuni dedicate ascitei refractare, ca expresie a decompensării sistemice avansate, și analizei strategiilor terapeutice minim invazive utilizate în acest context;

apoi este abordată relația dintre presiunea intraabdominală, translocația bacteriană și complicațiile infecțioase ale ascitei, ca bază pentru managementul chirurgical al ascit-peritonitei bacteriene;

capitolele următoare integrează complicațiile mecanice ale ascitei, în special herniile peretelui abdominal, în contextul cirozei hepatice decompensate;

capitolul V este consacrat materialelor proprii, prezentând rezultatele tratamentului minim invaziv al complicațiilor sindromului ascitic, obținute din experiența clinică a autorului;

finalul volumului este reprezentat de formularea unui algoritm complex de conduită medico-chirurgicală a pacientului cu ciroză hepatică decompensată și sindrom ascitic avansat, ca etapă de pregătire pentru transplantul hepatic.

Capitolul 1. Limfocirculația transabdominală și centrală în evoluția ascitei.

Capitolul analizează rolul limfocirculației transabdominale și centrale în evoluția ascitei cirotice, prezentând ascita ca manifestare majoră a cirozei decompensate, cu impact prognostic și asupra calității vieții. Patogeneza este descrisă ca multifactorială, integrând hipertensiunea portală, vasodilatația splanhnică și activarea neurohormonală (RAAS/SNS/vasopresină), disfuncția endotelială și supraproducția de oxid nitric, care favorizează hiperfiltrația și retenția renală hidrosalină. Sistemul limfatic este prezentat ca „supraplin" fiziologic: inițial, limfangiogeneza (VEGF-C/VEGF-D/VEGFR-3) și creșterea fluxului limfatic pot întârzia ascita, dar în stadii avansate apare decompensarea drenajului (dilatație, hipocontractilitate), cu acumulare peritoneală. Sunt incluse disfuncția limfatică intestinală (limfangiectazie, enteropatie exudativă), edemele periferice, ascita chiloasă și interacțiunea cu CAID, translocația bacteriană și peritonita bacteriană spontană. Capitolul trece în revistă dovezi clinice recente, limitări ale terapiilor convenționale și direcții terapeutice emergente, concluzionând că ascita rezultă din compensarea urmată de decompensare a sistemului limfatic într-un mecanism integrativ sistemic.

Capitolul 2. Ascita refractară în ciroza hepatică: etiologie, patogeneză, diagnostic și strategii terapeutice minim invazive.

Capitolul analizează ascita refractară ca expresie clinică a unei decompensări sistemice avansate în ciroza hepatică, subliniind că aceasta nu reprezintă un simplu eșec al terapiei diuretice, ci rezultatul convergenței unor mecanisme hemodinamice, renale, inflamatorii, neurohormonale și limfatice. Etiologia este dominată de hipertensiunea portală severă, care induce vasodilatație splanhnică marcată, scăderea volumului arterial efectiv și activarea maximă a sistemului RAAS, a sistemului nervos simpatic și a vasopresinei, cu consecințe directe asupra perfuziei renale. Refractaritatea la diuretice este explicată fiziopatologic prin deplasarea reabsorbției sodiului către segmentele proximale ale nefronului, asociată cu hiponatremie de diluție și incapacitate de excreție a

apei libere, tabloul fiind frecvent în vecinătatea sindromului hepatorenal tip 2. Capitolul evidențiază rolul major al translocației bacteriene, disbiozei și inflamației sistemice în amplificarea vasoplegiei și a disfuncției circulatorii, precum și impactul factorilor iatrogeni și al complicațiilor acute care pot mima sau precipita refractaritatea. Sunt discutate strategiile terapeutice minim invazive, inclusiv paracenteza de volum mare, TIPS și dispozitivele de drenaj, cu accent pe selecția riguroasă a pacienților. Concluzia este că ascita refractară marchează un punct de neîntoarcere funcțional, iar transplantul hepatic rămâne singura opțiune cu potențial curativ, celelalte intervenții având rol paliativ sau de „bridge therapy".

Capitolul 3. Translocația bacteriană în raport cu presiunea intraabdominală și compoziția lichidului ascitic în ciroză.

Capitolul analizează rolul translocației bacteriene în evoluția complicațiilor ascitei cirogene, integrând relația dintre presiunea intraabdominală și compoziția lichidului ascitic. Ascita este prezentată ca marker major al decompensării cirozei, asociată cu scăderea dramatică a supraviețuirii și cu risc crescut de infecții severe, în special peritonita bacteriană spontană. Translocația bacteriană este definită ca mecanism central prin care bacteriile sau produsele lor traversează bariera intestinală, favorizată de suprapopularea bacteriană intestinală, permeabilitatea crescută a mucoasei și disfuncția imună asociată cirozei. Capitolul evidențiază faptul că ascita voluminoasă crește presiunea intraabdominală, iar valori ridicate ale acesteia compromit perfuzia intestinală, cresc permeabilitatea mucoasei și favorizează translocația bacteriană, demonstrată experimental la praguri de peste 15–20 mmHg. De asemenea, se subliniază importanța compoziției lichidului ascitic, caracterizat frecvent prin hipoproteinemie și hipocomplementemie, care reduc capacitatea opsonică și permit proliferarea bacteriană. Sunt discutate implicațiile disfuncției endoteliale și ale disfuncției imune asociate cirozei în perpetuarea inflamației și a instabilității hemodinamice. Capitolul concluzionează că translocația bacteriană, presiunea intraabdominală crescută și mediul biologic al ascitei acționează sinergic, justificând necesitatea unei abordări integrate de prevenție și tratament al complicațiilor infecțioase.

Capitolul 4. Herniile peretelui abdominal în ciroza hepatică decompensată.

Capitolul analizează herniile peretelui abdominal ca o complicație frecventă și cu evoluție particulară la pacienții cu ciroză hepatică decompensată, în special în prezența ascitei persistente sau refractare. Herniile nu sunt tratate ca simple defecte parietale, ci ca expresia unui dezechilibru sistemic complex determinat de hipertensiunea portală, creșterea cronică a presiunii

intraabdominale, disfuncția limfatică, alterarea metabolismului colagenului, sarcopenia, hipoalbuminemia și disfuncția imună asociată cirozei. Capitolul evidențiază prevalența crescută a herniilor, în special a celor ombilicale și incizionale, corelată direct cu volumul ascitei și severitatea decompensării hepatice. Sunt descrise mecanismele fiziopatologice care conduc la fragilizarea fasciei și musculaturii abdominale, precum și rolul presiunii intraabdominale în apariția, progresia și complicațiile herniare. Evoluția naturală este caracterizată prin creștere rapidă, risc crescut de incarcerare, strangulare și ruptură herniară cu exteriorizarea ascitei (Flood syndrome), eveniment cu prognostic sever. Capitolul subliniază importanța evaluării preoperatorii riguroase, a controlului ascitei și a stratificării riscului hepatic în alegerea tratamentului. Concluzia este că herniile în ciroza decompensată necesită o abordare individualizată, integrată în managementul global al bolii hepatice, pentru a reduce complicațiile și mortalitatea.

Capitolul 5. Rezultatele tratamentului minim invaziv al complicațiilor sindromului ascitic în ciroza hepatică decompensată.

Capitolul analizează rezultatele tratamentului minim invaziv al complicațiilor sindromului ascitic la pacienții cu ciroză hepatică decompensată, pe baza experienței clinice a Clinicii de Chirurgie „Constantin Țibîrnă”. Sunt evaluate trei direcții principale: intervențiile asupra ductului limfatic toracic, tratamentele minim invazive ale ascitei și managementul chirurgical al herniilor parietale abdominale. Capitolul demonstrează rolul esențial al disfuncției limfatice centrale în ascita cirogenă avansată și validează tomografia computerizată ca metodă standard de evaluare morfologică a ductului limfatic toracic, cu valoare decizională în selecția pacienților. Decompresia cervicală a ductului limfatic toracic a condus la un răspuns clinic favorabil în 80% din cazuri, prin involuția completă sau controlabilă a ascitei, cu rezultate superioare în ascita stabilă și rezistentă. În ascit-peritonita bacteriană spontană, abordul laparoscopic cu sanare și lavaj peritoneal a completat eficient tratamentul conservator în cazurile selecționate, reducând persistența inflamației și recurența ascitei. Analiza herniilor abdominale evidențiază superioritatea intervențiilor elective, după optimizarea ascitei și a presiunii intraabdominale, față de chirurgia de urgență, în ceea ce privește mortalitatea, recurența și complicațiile infecțioase. Capitolul concluzionează că strategiile minim invazive, aplicate individualizat și integrate într-un management multidisciplinar, pot îmbunătăți semnificativ evoluția clinică și prognosticul pacienților cu ciroză hepatică decompensată.

Capitolul 6. Algoritm complex al conduitei medico-chirurgicale a pacienților cu ciroză hepatică decompensată și sindrom ascitic avansat ca etapă de pregătire pentru transplantul hepatic.

Capitolul prezintă un algoritm complex de conduită medico-chirurgicală pentru pacienții cu ciroză hepatică decompensată și sindrom ascitic avansat, conceput ca etapă de pregătire și punte către transplantul hepatic. Ascita este definită ca marker central al decompensării, asociată cu prognostic sever, iar ascita refractară este identificată drept semnal de epuizare a tratamentelor standard și indicație fermă de evaluare pentru transplant. Sunt detaliate mecanismele fiziopatologice ale formării ascitei, criteriile de clasificare clinică și complicațiile majore asociate, inclusiv peritonita bacteriană spontană, sindromul hepatorenal, encefalopatia hepatică, hidrothoraxul hepatic și herniile abdominale. Capitolul descrie algoritmul diagnostic bazat pe evaluare clinică, imagistică și paracenteză diagnostică, urmat de o strategie terapeutică escaladativă: restricție de sodiu și diuretice, paracenteze evacuatorii cu administrare de albumină, tratamentul complicațiilor și utilizarea intervențiilor invazive. Un rol central este atribuit TIPS ca metodă de elecție în ascita refractară la pacienții eligibili, cu funcție de punte către transplant. Sunt analizate și alternativele invazive, precum șunturile peritoneo-venoase și dispozitivele moderne de drenaj, rezervate cazurilor selecționate. Capitolul subliniază importanța pregătirii multidisciplinare pentru transplant, incluzând optimizarea nutrițională, controlul infecțiilor și stabilizarea funcției renale, concluzionând că transplantul hepatic rămâne singura opțiune curativă, iar toate celelalte intervenții au rol de stabilizare și prelungire a supraviețuirii până la realizarea acestuia.

Sfera de aplicare.

Rezultatele monografiei sunt aplicabile în secțiile de chirurgie generală, hepatologie, gastroenterologie și terapie intensivă. Recomandările pot fi integrate în protocoale clinice pentru managementul ascitei decompensate, ascit-peritonitei bacteriene și herniilor asociate, contribuind la reducerea complicațiilor și la îmbunătățirea rezultatelor clinice pe termen mediu și lung.

LISTA ABREVIERILOR

AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases
ACLF – Acute-on-Chronic Liver Failure (insuficiență hepatică acută pe fond de boală hepatică cronică)
ACS – Abdominal Compartment Syndrome (sindrom de compartiment abdominal)
ADH / AVP – Hormon antidiuretic / Arginine Vasopressin
ADMA – Asymmetric Dimethylarginine (dimetilarginină asimetrică)
AINS – Antiinflamatoare nesteroidiene
AKI – Acute Kidney Injury
ALFApump® – Pompă automatizată implantabilă pentru drenajul ascitei
BCAA – Branched-Chain Amino Acids (aminoacizi cu lanț ramificat)
BT / TB – Bacterial Translocation (translocație bacteriană)
CAID – Cirrhosis-Associated Immune Dysfunction
CDR – Cirrhosis Dysbiosis Ratio
CLDQ – Chronic Liver Disease Questionnaire
CT – Tomografie computerizată
DE – Disfuncție endotelială
DLT – Duct limfatic toracic
EASL – European Association for the Study of the Liver
EH – Encefalopatie hepatică
ELF – Early Liver Failure (insuficiență hepatică precoce post-TIPS)
eNOS – Endothelial Nitric Oxide Synthase
GALT – Gut-Associated Lymphoid Tissue
G-CSF – Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GFR / RFG – Glomerular Filtration Rate / Rata filtrării glomerulare
HCC – Hepatocellular Carcinoma
HIA – Hipertensiune intraabdominală
HRS / SHR – Hepatorenal Syndrome / Sindrom hepatorenal
HTN – Hipertensiune
IC – Interval de încredere
IL – Interleukină
IMC – Indice de masă corporală
INR – International Normalized Ratio (raport internațional normalizat)
IPOM – Intraperitoneal Onlay Mesh
LDH – Lactat dehidrogenază
LPS – Lipopolizaharid
LSEC – Liver Sinusoidal Endothelial Cells
LVA – Lymphovenous Anastomosis (anastomoză limfatico-venoasă)
LVP – Large Volume Paracentesis
MELD / MELD-Na – Model for End-Stage Liver Disease
MLN – Mesenteric Lymph Nodes (ganglioni limfatici mezenterici)

MMP – Matrix Metalloproteinase
MR – Magnetic Resonance
NO – Oxid nitric
NSBB – Non-Selective Beta-Blockers
PBS / SBP / SPB – Peritonită bacteriană spontană
PCS – Physical Component Summary (SF-36)
PICD – Post-Paracentesis Circulatory Dysfunction
PIA – Presiune intraabdominală
PGE_2 / PGI_2 – Prostaglandină E_2 / Prostaciclină
PMN – Polimorfonucleare neutrofile
PRR – Pattern Recognition Receptors
PVS – Peritoneo-Venous Shunt
QoL – Quality of Life
RAAS – Renin–Angiotensin–Aldosterone System
RCT – Randomized Controlled Trial
SAAG – Serum–Ascites Albumin Gradient (gradient ser–ascită al albuminei)
SF-36 – Short Form Health Survey
SIBO – Small Intestinal Bacterial Overgrowth
SNS – Sistem nervos simpatic
SSI – Surgical Site Infection
TIPS – Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt
TLR – Toll-Like Receptors
TNF-α – Tumor Necrosis Factor alpha
VEGF-C / VEGF-D – Vascular Endothelial Growth Factor C/D
VEGFR-3 – Receptor VEGF tip 3
WSACS – World Society of the Abdominal Compartment Syndrome

INTRODUCERE

Ascita reprezintă cea mai frecventă manifestare de decompensare a cirozei hepatice, semnalând progresia bolii hepatice către stadii avansate de insuficiență funcțională.[3,13,25] Datele epidemiologice indică faptul că până la 50% dintre pacienții cu ciroză dezvoltă ascită în decurs de 10 ani de la diagnostic, această complicație fiind asociată cu o creștere semnificativă a mortalității.[3,13,25]. Apariția sindromului ascitic marchează, în majoritatea cazurilor, tranziția de la ciroza compensată la cea decompensată și se corelează cu un prognostic nefavorabil: rata de supraviețuire la 5 ani scade de la aproximativ 80% în ciroza compensată la circa 30% la pacienții cu ascită instalată.[3,13,25].

În mod particular, ascita refractară – definită prin lipsa de răspuns la terapia diuretică optimă sau prin apariția complicațiilor care limitează utilizarea acesteia – indică un stadiu avansat al bolii, cu o supraviețuire la 1 an sub 50%.[3,13,25] Această formă severă de ascită este considerată expresia finală a dezechilibrelor hemodinamice, renale, limfatice și imunologice din ciroza decompensată și constituie un criteriu major de evaluare în vederea transplantului hepatic.[13,25].

Dincolo de impactul negativ asupra supraviețuirii, ascita cirotică afectează profund calitatea vieții pacienților.[42,60] Acumularea progresivă de lichid în cavitatea peritoneală determină disconfort abdominal persistent, senzație de tensiune intraabdominală, dispnee chiar la eforturi minime prin ascensiunea diafragmului și limitarea severă a mobilității. Pacienții cu ascită voluminoasă prezintă frecvent fatigabilitate accentuată, tulburări de somn și dificultăți în menținerea poziției de repaus, ceea ce agravează statusul funcțional global. Impactul psihologic este semnificativ: distensia abdominală cronică și modificările aspectului corporal pot induce anxietate, depresie și scăderea stimei de sine, iar necesitatea procedurilor medicale repetate generează un sentiment de dependență și pierdere a autonomiei. În plus, consecințele sociale sunt importante, mulți pacienți devenind incapabili să își continue activitatea profesională, cu reducerea marcată a participării la viața socială și familială.[42,60].

Patogeneza ascitei în ciroza hepatică este complexă și multifactorială, rezultând din interacțiunea sinergică a mai multor mecanisme fiziopatologice. Hipertensiunea portală reprezintă elementul central inițiator: creșterea presiunii în sistemul port induce vasodilatație arterială sistemică, predominant la nivelul circulației splanhnice, cu reducerea volumului arterial efectiv.[25,87]. Aceste modificări hemodinamice determină activarea sistemelor neurohormonale de retenție hidrosalină – sistemul renină–angiotensină–aldosteron, sistemul nervos simpatic și secreția de vasopresină – conducând la retenție renală de sodiu și apă și la expansiunea progresivă a compartimentului extracelular.[25,87].

Concomitent, hipertensiunea portală și creșterea permeabilității capilare hepatice favorizează formarea excesivă de lichid interstițial la nivel hepatic și splanhnic. Inițial, acest exces este drenat prin sistemul limfatic abdominal, care funcționează ca un mecanism compensator esențial. În stadiile precoce ale cirozei, creșterea fluxului limfatic și remodelarea rețelei limfatice pot întârzia apariția ascitei.[18,48] În stadiile avansate, însă, capacitatea de drenaj limfatic este depășită, iar disfuncția limfatică – indusă de supraîncărcarea cronică, inflamația persistentă și alterările structurale – contribuie decisiv la acumularea lichidului ascitic.[18,48]

Un rol tot mai important este atribuit interacțiunii dintre sistemul limfatic și sistemul imun. Ciroza avansată se asociază cu disfuncția imunologică dobândită specifică cirozei (CAID), caracterizată prin coexistența inflamației sistemice cronice și a imunodeficienței.[47] Inflamația sistemică, amplificată de translocația bacteriană intestinală, agravează vasodilatația și disfuncția circulatorie, accentuând formarea ascitei.[8,47] În același timp, imunosupresia favorizează apariția infecțiilor lichidului ascitic, cea mai severă fiind peritonita bacteriană spontană, complicație asociată cu deteriorarea rapidă a funcției hepatice și renale și cu o mortalitate crescută.[52,83,98]

Managementul ascitei la pacienții cu ciroză hepatică se bazează inițial pe tratamentul conservator: restricția aportului de sodiu, administrarea de diuretice și monitorizarea atentă a echilibrului hidroelectrolitic și a funcției renale.[3,13,25] Atunci când aceste măsuri devin ineficiente sau imposibile de continuat din cauza efectelor adverse, ascita este considerată refractară. În acest context, paracenteza evacuatorie de mare volum reprezintă terapia standard, permițând controlul rapid al simptomelor și reducerea tensiunii intraabdominale.[3,13,25]. Deși eficientă simptomatic, această abordare are caracter paliativ, necesitând repetarea frecventă și administrarea obligatorie de albumină pentru prevenirea complicațiilor circulatorii postprocedurale.

Pentru pacienții care nu răspund adecvat la tratamentul medical și la paracentezele repetate și care nu sunt eligibili pentru terapii intervenționale complexe sau transplant hepatic, au fost dezvoltate strategii minim invazive paliative. Cateterele peritoneale tunelizate permanente permit drenajul intermitent al ascitei la domiciliu, reducând necesarul de spitalizare și oferind un beneficiu semnificativ asupra confortului și autonomiei pacientului.[61] Alte dispozitive implantabile destinate transferului controlat al lichidului ascitic în alte compartimente au fost investigate, cu rezultate promițătoare în reducerea frecvenței paracentezelor și ameliorarea calității vieții, deși limitările legate de costuri, infecții și complicații tehnice persistă.[96,99].

Având în vedere morbiditatea ridicată și impactul multidimensional al ascitei refractare, managementul optim necesită o abordare integrată și

individualizată.[3,13,25] Tratamentul nu trebuie să se limiteze la evacuarea lichidului, ci să facă parte dintr-un plan complex de îngrijire a pacientului cu ciroză decompensată, care include prevenția și tratamentul complicațiilor infecțioase, susținerea funcțiilor hepatice și renale, optimizarea statusului nutrițional și evaluarea periodică pentru transplant hepatic.[13,25]. Scopul final este nu doar prelungirea supraviețuirii, ci și îmbunătățirea calității vieții și menținerea demnității pacientului.

Obiectivele monografiei

Prezenta monografie își propune să ofere o analiză integrată a ascitei refractare în contextul cirozei hepatice decompensate, corelând datele clinice cu mecanismele fiziopatologice și cu rezultatele strategiilor terapeutice moderne.[3,13,25] Lucrarea abordează în mod sistematic rolul factorilor hemodinamici, limfatici și imunologici în formarea ascitei și în apariția complicațiilor acesteia, precum și implicațiile lor în alegerea tratamentului minim invaziv.[18,48] Sunt analizate particularitățile translocației bacteriene și ale infecțiilor lichidului ascitic[8,47], impactul ascitei asupra calității vieții[42,60], precum și rezultatele clinice ale diferitelor strategii terapeutice aplicate pacienților cu ascită refractară. În final, monografia formulează concluzii integrate, cu relevanță practică, menite să contribuie la optimizarea managementului medico-chirurgical al pacienților cu ciroză hepatică decompensată și sindrom ascitic avansat.

CAPITOLUL 1. LIMFOCIRCULAȚIA TRANSABDOMINALĂ ȘI CENTRALĂ ÎN EVOLUȚIA ASCITEI

Ascita reprezintă cea mai frecventă manifestare decompensatorie a cirozei hepatice, semnalând trecerea bolii hepatice în stadiul avansat[3,18,35]. Se estimează că până la 50% dintre pacienții cu ciroză vor dezvolta ascită în decursul a 10 ani de la diagnostic, aceasta fiind asociată cu o mortalitate substanțială[3,51,134]. În mod particular, ascita refractară (rezistentă la terapia cu diuretice) indică un prognostic sever, cu o rată de supraviețuire la 1 an sub 50%[15,45,111]. Pe lângă impactul prognostic, ascita cirotică are consecințe majore asupra calității vieții, pacienții acuzând disconfort abdominal, dispnee, fatigabilitate și limitarea activităților zilnice, iar necesitatea paracentezelor repetate reprezintă o povară clinică și psihologică importantă[81,83,135].

Patogeneza ascitei în ciroză este complexă și multifactorială, implicând o interacțiune sinergică între modificările hemodinamice determinate de hipertensiunea portală, adaptările și, ulterior, disfuncția sistemului limfatic, precum și perturbările imunologice și endoteliale care apar în contextul cirozei avansate[26,65,92]. Teoriile clasice (teoria „underfill” vs. „overflow”) au fost îmbinate în conceptul modern al modelului integrativ, în care vasodilatația arterială sistemică (în special în teritoriul splahnic), secundară hipertensiunii portale, duce la activarea sistemelor neurohormonale (sistemul renină–angiotensină–aldosteron, sistemul nervos simpatic, eliberarea de vasopresină) și la retenția renală de sodiu și apă[112,111,45]. În paralel, creșterea presiunii portale și a permeabilității capilare hepatice determină formarea excesivă de lichid interstițial la nivel hepatic și splahnic, punând la încercare capacitatea de drenaj a sistemului limfatic[25,121,65]. Sistemul limfatic acționează ca un „supraplin” fiziologic, reabsorbând surplusul de lichid interstițial și returnându-l în circulația venoasă; în ciroza incipientă, expansiunea rețelei limfatice poate preveni inițial acumularea lichidului[25,121,65]. Totuși, în stadiile avansate, disfuncția limfatică se instalează pe fondul suprasolicitării drenajului și al inflamației cronice, ceea ce conduce la depășirea mecanismelor compensatorii și la apariția ascitei clinice (Fig. 1)[25,65,104].

Studii recente evidențiază tot mai clar rolul central al limfocirculației în patogeneza ascitei cirotice și interdependența acesteia cu disfuncția imunologică și endotelială, caracteristică cirozei decompensate[65,76,92]. Pe de o parte, disfuncția celulelor endoteliale (atât la nivelul vaselor sanguine, cât și al celor limfatice) duce la perturbarea echilibrului vasodilatator/vasoconstrictor și la

alterarea permeabilității vasculare[92,104]. Pe de altă parte, ciroza este însoțită de un sindrom de imunodeficiență dobândită (denumit Cirrhosis-Associated Immune Dysfunction, CAID), caracterizat paradoxal prin inflamație sistemică, concomitent cu susceptibilitate crescută la infecții[4,5,62]. Această inflamație cronică și translocația bacteriană intestinală contribuie la vasodilatație și la dereglarea circulatorie, agravând ascita, în timp ce imunosupresia crește riscul de peritonită bacteriană spontană (PBS) și de alte infecții ale lichidului de ascită[6,64,99].

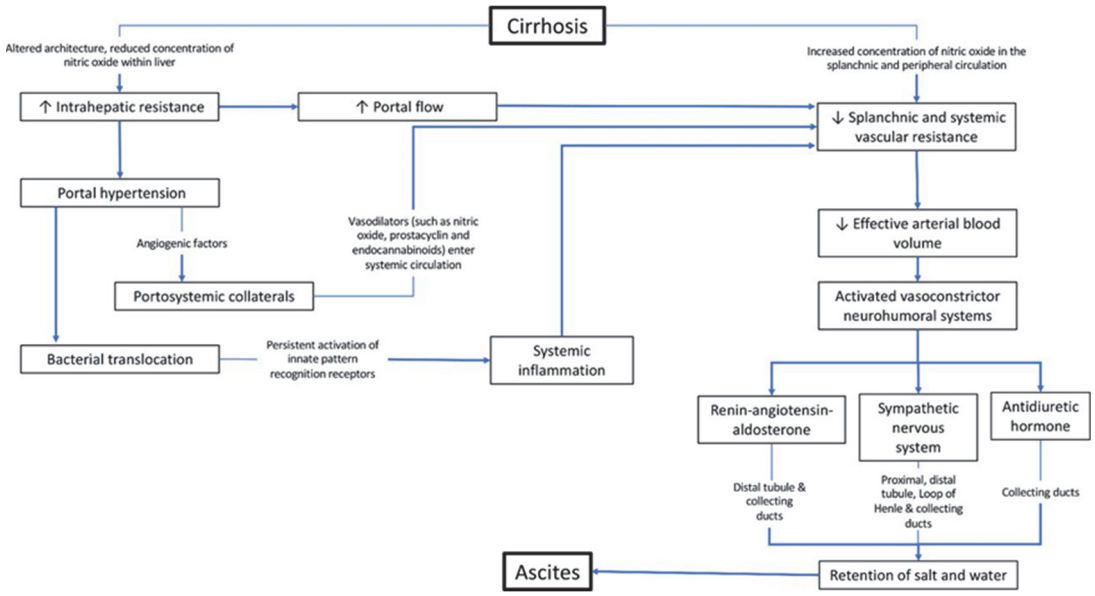


Fig. 1. Patogeneza ascitei în ciroza hepatică

Reprodusă din Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, Ryan JM, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut. 2021;70(1):9–29, sub licența CC BY-NC 4.0[3].

Hipertensiunea portală, vasodilatația sistemică și disfuncția endotelială

Hipertensiunea portală este factorul inițiator principal în patogeneza ascitei cirotice[26,34,48]. În ciroză, creșterea rezistenței intrahepatice (datorată fibrozării și nodulilor de regenerare), combinată cu un flux portal crescut, conduce la o tensiune portală ridicată[26,48]. Acest status provoacă modificări hemodinamice sistemice caracteristice: vasodilatație arterială splahnică marcată (mediată predominant de oxidul nitric (NO) și de alți factori vasorelaxanți produși excesiv de endoteliul disfuncțional) și un grad de hipovolemie arterială efectivă în circulația sistemică[112,92]. Endoteliul, care căptușește atât vasele sangvine, cât și pe cele limfatice, joacă un rol critic în reglarea tonusului vascular și a

permeabilității[92,104]. În ciroză apare un dezechilibru endotelial între factorii vasodilatatori (de exemplu, NO, prostaciclină) și cei vasoconstrictori (endotelina-1, tromboxan), ceea ce duce la disfuncție endotelială sistemică[92,112]. În teritoriul splahnic predomină vasodilatația excesivă, în timp ce, în circulația renală și periferică, pot coexista atât vasodilatație (ineficientă), cât și vasoconstricție compensatorie (datorită activării simpatice și a sistemului renină–angiotensină)[112,10,11]. Aceste perturbări se traduc clinic prin tensiune arterială sistemică scăzută, puls amplu, debit cardiac crescut (sindrom hiperkinetic) și perfuzie renală redusă, declanșând retenția hidrosalină[112,10,11].

La nivel hepatic, celulele endoteliale sinusoidale suferă transformări morfologice și funcționale în ciroza hepatică[92,65]. În mod normal, capilarele sinusoide hepatice sunt fenestrate și foarte permeabile, permițând transvazarea liberă a plasmei (și a proteinelor) în spațiul Disse, de unde este drenată ca limfă hepatică[121,65]. În ciroza avansată, însă, are loc capilarizarea sinusoizilor: dispariția fenestrațiilor endoteliale și depozitarea unei membrane bazale colagenice[92,65]. Această capilarizare a microcirculației hepatice crește rezistența la flux și favorizează acumularea fluidului interstițial intrahepatic[26,92]. Practic, endoteliul hepatic devine asemănător celui capilar continuu, limitând transferul de lichide și solute și exacerbând hipertensiunea portală[26,92]. În plus, disfuncția celulelor endoteliale sinusoidale perturbă echilibrul între vasodilatatoare și vasoconstrictoare locale (de exemplu, scade producția locală de oxid nitric intrahepatic, ceea ce, paradoxal, agravează vasoconstricția intrahepatică, deși, la nivel sistemic, NO este în exces)[92,112].

Consecința netă a acestor modificări este o creștere a presiunii hidraulice în patul vascular splahnic și hepatic, care, combinată cu scăderea presiunii oncotice plasmatice (datorată hipoalbuminemiei din insuficiența hepatică), determină filtrarea plasmei în exces în spațiile interstițiale peritoneale și splahnice[45,134]. Acest transudat bogat în sodiu și apă se adună în cavitatea peritoneală sub formă de ascită[45,134]. De reținut: activarea sistemelor neurohormonale (aldosteron, ADH/vasopresină, noradrenalină), pe fondul vasodilatației arteriale, agravează retenția de sodiu și apă la nivel renal, amplificând volumul lichidului acumulat (Fig. 2)[112,45].

Din perspectiva disfuncției endoteliale sistemice, un element-cheie este producția aberantă de oxid nitric[112,92]. NO este principalul mediator al vasodilatației în ciroză; el este produs în exces de endoteliul arterial splahnic, sub stimulul citokinelor și al produșilor bacterieni translocați (endotoxine), generând vasoplegie[112,6]. Interesant, studii pe modele animale sugerează că NO are

efecte și asupra vaselor limfatice: la nivelul endoteliului limfatic, NO poate reduce contractilitatea și acoperirea cu celule musculare netede a vaselor limfatice colectoare[104]. În experimente pe șobolani cirotici, s-a observat o expresie crescută a eNOS (sintaza endotelială de NO) în endoteliul limfatic mezenteric, asociată cu scăderea stratului de celule musculare netede din peretele vaselor limfatice și cu hipocontractilitate limfatică; inhibarea NO-sintetazei a inversat parțial acest efect[104]. Aceste date sugerează o disfuncție endotelială și la nivelul sistemului limfatic în ciroză, unde excesul de NO (produs probabil sub influența inflamației) slăbește pompa limfatică, contribuind la drenajul limfatic ineficient[104,65].

Pe lângă NO, alți factori endoteliali, precum prostaglandinele vasodilatatoare (PGE_2, PGI_2), sunt crescuți splahnic, iar nivelul vasoconstrictorilor (angiotensină II, endotelina) este crescut în circulația sistemică centrală și renală[112,92]. Acest dezechilibru determină o dereglare microvasculară complexă[92]. Disfuncția microcirculației se extinde și în alte teritorii: la nivel renal, contribuie la sindromul hepatorenal, iar la nivel periferic (de exemplu, musculatura scheletică) poate duce la hipotensiune și intoleranță la efort[10,11]. Studiile asupra funcției endoteliale periferice în ciroză au arătat rezultate contradictorii, dar indică frecvent o reactivitate vasculară alterată comparativ cu indivizii sănătoși[92]. Indiferent de aceste variații, este clar că în ciroză există o disfuncție globală a endoteliului – atât al vaselor de sânge, cât și al celor limfatice – care contribuie substanțial la patogeneza ascitei, prin facilitarea extravazării lichidului (permeabilitate crescută) și prin compromiterea mecanismelor de reabsorbție[92,104,65].

Limfangiogeneza în ciroză și limitele mecanismelor compensatorii

Sistemul limfatic are un rol esențial în menținerea homeostaziei lichidelor, preluând surplusul de fluid interstițial și returnându-l circulației venoase[25,121]. La adulți, se estimează că ficatul contribuie în mod normal la 25–50% din debitul limfatic toracic, evidențiind importanța drenajului limfatic hepatic[25,121]. În condiții fiziologice, în ficat, fluidul filtrat prin pereții sinusoizilor (spațiul Disse) este colectat de canalele limfatice hepatice și eliminat prin ductul toracic în circulație[121,65]. În ciroză, datorită creșterii presiunii portale și a permeabilității sinusoidale, producția de limfă hepatică crește substanțial – chiar și creșteri modeste ale presiunii venoase hepatice pot determina un flux limfatic hepatic disproporționat de mare[25,121,65].

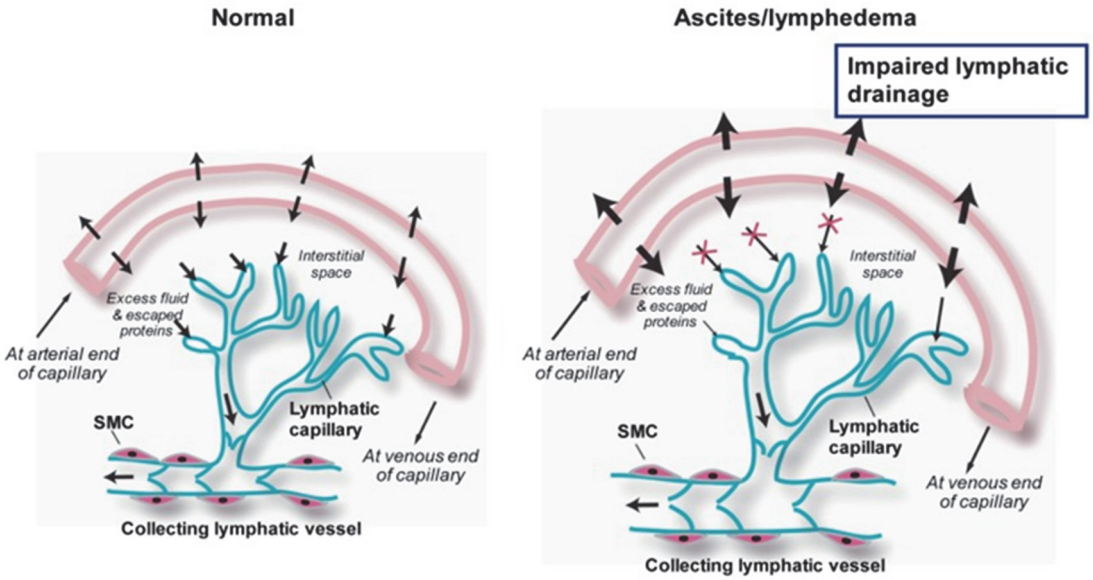


Fig. 2. Sistemul vascular limfatic: drenaj normal versus drenaj limfatic afectat (ascită/limfedem).

Reprodusă din Chung C, Iwakiri Y. The lymphatic vascular system in liver diseases: its role in ascites formation. Clin Mol Hepatol. 2013;19(2):99–104 (Fig. 1 în sursa originală), sub licența Creative Commons CC BY-NC 3.0[25].

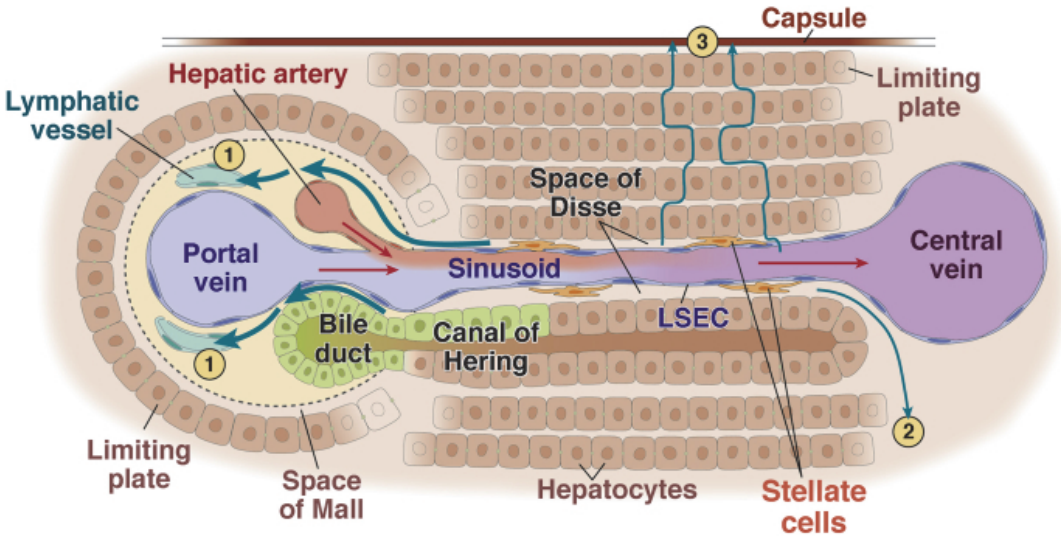


Fig. 3. Reprezentare schematică a micro-anatomiei sistemului limfatic hepatic și a formării limfei (spațiul Disse → spațiul Mall → drenaj limfatic periportal; drenaj și spre capsulă/vena centrală).

Reprodusă din Tanaka M, Iwakiri Y. The Hepatic Lymphatic Vascular System: Structure, Function, Markers, and Lymphangiogenesis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2016;2(6):733–749, sub licența CC BY-NC-ND 4.0[121].

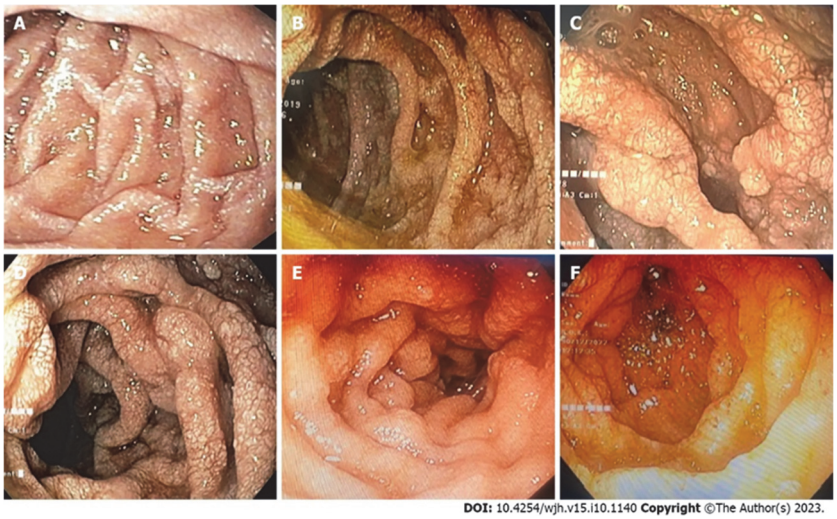
Inițial, organismul se adaptează prin expansiunea vaselor limfatice (limfangiogeneză) și prin creșterea contractilității acestora, încercând să facă față volumului suplimentar de lichid interstițial[121,65]. Studii histologice și pe modele animale au arătat limfangiogeneză hepatică pronunțată în ciroză: expresia unor markeri precum VEGF-C, VEGF-D și receptorul lor, VEGFR-3, este crescută, iar rețele noi de vase limfatice apar în parenchimul și capsula hepatică și în zona perisinusoidală (Fig. 3)[121,65].

Acest răspuns adaptativ are, inițial, efect protector, contribuind la prevenirea ascitei prin mărirea capacității de drenaj: „sistemul limfatic reabsoarbe excesul de fluid din ficat și teritoriul splahnic și ajută la prevenirea formării ascitei”[25,121].

Cu toate acestea, capacitatea de rezervă a sistemului limfatic este limitată[25,65]. Pe măsură ce ciroza avansează și volumul de lichid filtrat continuă să crească, apare decompensarea limfatică[25,65]. Vasele limfatice devin dilatate, contractilitatea lor scade (cum s-a menționat, parțial, mediată de NO și de pierderea celulelor musculare netede din perete), iar lichidul interstițial începe să se acumuleze[104,65]. Eșecul drenajului limfatic se manifestă direct prin dezvoltarea ascitei: când producția de limfă depășește capacitatea de drenaj în circulație, lichidul „refulat” pătrunde în cavitatea peritoneală[25,65]. Insuficiența drenajului limfatic este o cauză directă a formării ascitei[25,76].

Disfuncția limfatică intestinală în hipertensiunea portală

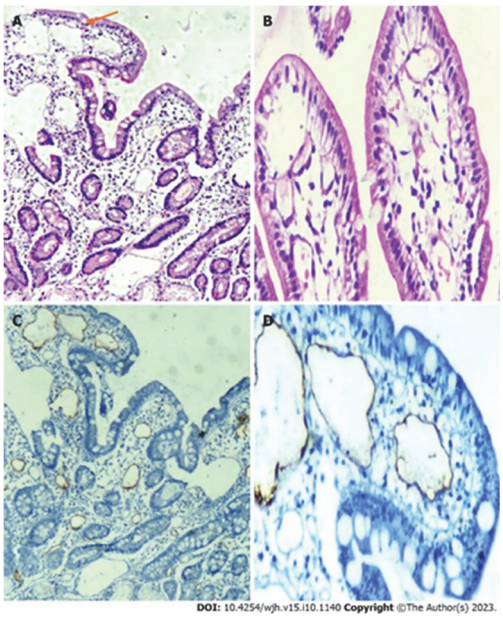
Nu doar ficatul, ci și tractul gastrointestinal (TG) are un sistem limfatic bogat (lactealele intestinale și rețeaua limfatică mezenterică), care contribuie la echilibrul fluidelor abdominale și la imunitatea locală (Fig. 4)[67,76]. În condiții de hipertensiune portală prelungită, apar modificări limfatice și la nivel intestinal: limfangiectazie intestinală (dilatarea vaselor limfatice intestinale), din cauza presiunii venoase crescute și a fluxului limfatic augmentat[67,76]. S-a observat că pacienții cu ciroză avansată pot prezenta, la biopsia duodenală, dilatații ale vaselor limfatice din lamina propria (identificate prin imunohistochimie D2-40) – semn al stazei limfatice intestinale (Fig. 5)[16].



DOI: 10.4254/wjh.v15.i10.1140 Copyright ©The Author(s) 2023.

Fig. 4. Evaluare endoscopică a duodenului la pacienți cu ciroză și ascită refractară:

Reprodusă din Arya R, Kumar R, Kumar T, Kumar S, Anand U, Priyadarshi RN, et al. Prevalence and risk factors of lymphatic dysfunction in cirrhosis patients with refractory ascites: an often unconsidered mechanism. World J Hepatol. 2023;15(10):1140-1152. doi:10.4254/wjh.v15.i10.1140[16].



DOI: 10.4254/wjh.v15.i10.1140 Copyright ©The Author(s) 2023.

Fig. 5. Examinarea histologică a duodenului

vase marcat dilatate în lamina propria la colorația hematoxilin-eozină (A,B), cu imunohistochimie D2-40 pozitivă (C,D), confirmând limfangiectazia intestinală.

Reprodusă din Arya R, Kumar R, Kumar T, Kumar S, Anand U, Priyadarshi RN, et al. Prevalence and risk factors of lymphatic dysfunction in cirrhosis patients with refractory ascites: an often unconsidered mechanism. World J Hepatol. 2023;15(10):1140-1152. doi:10.4254/wjh.v15.i10.1140[16].

Aceste limfangiectazii pot avea consecințe clinice: pierdere de proteine prin mucoasa intestinală (protein-losing enteropathy) și chiar ruperea vaselor limfatice submucoase, ducând la scurgerea limfei în lumenul intestinal[76,67]. Un rezultat este enteropatia exudativă, cu hipoproteinemie și limfopenie, care au fost documentate la o proporție semnificativă de pacienți cirotici cu ascită refractară[16,76]. Un studiu clinic din 2023 a arătat că aproape 27% dintre pacienții cu ascită refractară prezentau limfangiectazie intestinală demonstrată bioptic, asociată cu niveluri scăzute de proteine serice și limfocite circulante, comparativ cu pacienții fără limfangiectazie[16]. Acest lucru sugerează pierderea limfei bogate în proteine și limfocite în tractul gastrointestinal, contribuind atât la edeme/ascită (prin scăderea presiunii oncotice plasmatice), cât și la imunodeficiența sistemică (prin pierderea limfocitelor și a imunoglobulinelor) (Fig. 6)[16,4,5].

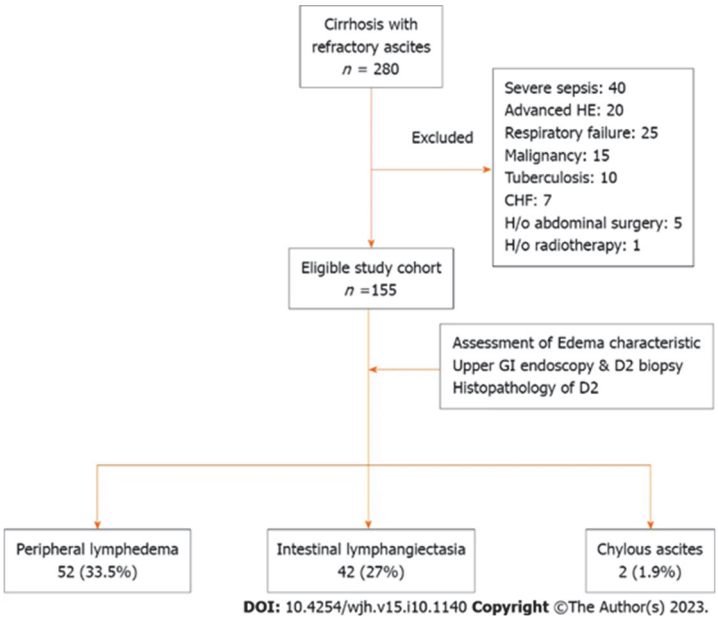


Fig. 6. Diagramă de flux a selecției, evaluării și categorizării populației de studiu în funcție de disfuncția limfatică.

Reprodusă din Arya R, Kumar R, Kumar T, Kumar S, Anand U, Priyadarshi RN, et al. Prevalence and risk factors of lymphatic dysfunction in cirrhosis patients with refractory ascites: an often unconsidered mechanism. World J Hepatol. 2023;15(10):1140-1152. doi:10.4254/wjh.v15.i10.1140[16].

Limfedemul periferic este o altă manifestare a disfuncției limfatice la pacienții cu ciroză avansată[16,76]. Aproximativ o treime dintre pacienții cu

ascită refractară pot prezenta edeme periferice de tip limfatic (semne clinice precum piele în coajă de portocală la nivelul membrelor inferioare, semn Stemmer pozitiv – îngroșarea pliului cutanat la nivelul degetelor)[16]. Limfedemul la acești pacienți este consecința creșterii presiunii venoase sistemice și a hiperîncărcării lichidiene interstițiale, pe fondul albuminei scăzute, combinate cu depășirea capacității limfatice de a drena edemul[16,76]. Studiul menționat a raportat limfedem clinic la ~33% dintre pacienții cu ascită refractară[16]. Prezența limfedemului s-a corelat cu o vârstă mai înaintată, MELD mai mare (indicând boală hepatică mai severă) și obezitate, dar și cu parametri serologici precum hipoproteinemie marcată (proteine totale <5 g/dL) și limfocitopenie severă (<15% limfocite din leucocite)[16].

Aceste corelații susțin ipoteza că disfuncția limfatică duce la scăparea limfei din circulație (atât extern, provocând edeme, cât și intern, în lumenul intestinal), cu consecințe metabolice și imunologice[16,76].

În forme extreme, când presiunile limfatice sunt foarte ridicate, pot apărea și fenomene acute, cum ar fi ascita chiloasă – acumularea în peritoneu a unui lichid lăptos, bogat în chilomicroni și limfă[79,76]. Ascita chiloasă este rară în ciroza hepatică (incidență ~1–2% la pacienții cu ascită refractară), dar, atunci când survine, indică, de obicei, ruptura unui canal limfatic dilatat (de exemplu, ruptura vaselor limfatice toracice sau mezenterice), sub presiunea portală foarte mare[16,79]. Ascita chiloasă duce la pierderi masive de proteine și grăsimi în peritoneu, agravând malnutriția și imunodeficiența[79,5]. De asemenea, existența limfei bogate în trigliceride în cavitatea peritoneală poate fi substrat nutritiv pentru bacterii, predispunând la infecții[79,64].

Astfel, eșecul sistemului limfatic în ciroză are consecințe sistemice: contribuie direct la volumul ascitei, cauzează edeme periferice și ascită chiloasă, determină pierderi de proteine și celule imune (limfocite) din circulație și crește susceptibilitatea la infecții și la complicații[16,76,5]. Este remarcabil că, deși rolul disfuncției limfatice în ascită este major, acest aspect a fost mult timp subestimat[65,76]. Abia recent, atenția cercetătorilor s-a îndreptat către limfocirculație ca o verigă importantă în patogeneza ascitei și ca potențială țintă terapeutică, după cum vom vedea în secțiunile următoare[65,66,76]. În concluzie, ascita cirotică rezultă din compensarea urmată de decompensarea sistemului limfatic: inițial, limfangiogeneza și creșterea fluxului limfatic țin pasul cu producția de fluid (întârziind apariția ascitei), dar, ulterior, suprasolicitarea și disfuncția limfatică permit lichidului să se acumuleze necontrolat în cavitatea abdominală[25,65,121].

Componenta imunologică a ascitei cirotice (CAID)

Componenta imunologică a ascitei cirotice (CAID) Ciroza hepatică este însoțită de o multitudine de dereglări imunologice, reunite sub conceptul de disfuncție imunologică asociată cirozei (Cirrhosis-Associated Immune Dysfunction – CAID)[4,5,62]. Acest sindrom imunologic combină două aspecte aparent opuse: inflamație sistemică cronică (cu niveluri crescute de citokine proinflamatorii și activare a celulelor imune) și imunodeficiență (scăderea capacității efective de a elimina agenți patogeni)[4,5]. Practic, pacienții cu ciroză decompensată prezintă atât un status de hiperinflamație continuă, cât și o paralizie imună concomitentă, ambele contribuind la complicațiile bolii[5,62].

Inflamația sistemică are diverse surse în ciroză[5,62]. Un factor major este translocația bacteriană – migrarea bacteriilor și a produselor bacteriene din lumenul intestinal în circulația portă și limfatică, ca urmare a creșterii permeabilității intestinale (favorizată de hipertensiunea portală și de disbioza intestinală)[6,126,8]. Bacteriile și endotoxinele provenite din intestin, ajungând în sistemul limfatic mezenteric și apoi în circulație, declanșează un răspuns imun înnăscut: macrofagele Kupffer din ficat și monocitele/macrofagele periferice sunt stimulate cronic, eliberând citokine (TNF-α, IL-6, IL-1β etc.) care mențin un nivel de inflamație sistemică de grad jos, dar persistent[5,62]. Această inflamație cronică agravează statusul hemodinamic al pacientului – citokinele pot accentua vasodilatația (de exemplu, prin inducerea NO-sintazei) și pot crește permeabilitatea vasculară, contribuind la formarea ascitei[112,5,92]. De asemenea, inflamația sistemică este recunoscută ca factor precipitant în declanșarea sindromului hepatorenal și a encefalopatiei hepatice[10,125]. În contextul ascitei, s-a demonstrat că pacienții cu niveluri mai mari de markeri inflamatori prezintă un risc crescut de ascită refractară și de sindrom hepatorenal, sugerând că inflamația exacerbează manifestările clinice ale cirozei (inclusiv retenția de lichide și insuficiența circulatorie)[45,10,125].

Peritonita bacteriană spontană și ciclul inflamator–vasodilatator

Pe de altă parte, imunodeficiența asociată cirozei explică incidența mare a infecțiilor la acești pacienți[4,5]. Ascita însăși predispune la infecții intraabdominale, cel mai cunoscut exemplu fiind peritonita bacteriană spontană (PBS)[105,18,34]. Până la 10–25% dintre pacienții cu ascită cirotică dezvoltă PBS la un moment dat, această complicație având o mortalitate intra-spitalicească de ~20% și o mortalitate la 1 an mult peste 50%[18,99,105]. De ce este lichidul de ascită susceptibil la infecții[108,105]? În mod normal, lichidul peritoneal are

mecanisme de apărare: complement, opsonine, celule imunitare (neutrofile, macrofage, limfocite)[31,105]. În ascita cirotică, însă, aceste mecanisme sunt compromise[4,108]. Concentrația de proteină din ascita de origine cirotică este scăzută (transudat, <1,5 g/dL, adesea), ceea ce înseamnă niveluri reduse de complement și de anticorpi opsonizanți[108,105]. De asemenea, activitatea neutrofilelor este afectată de mediul ascitic uremic și de factori circulanți inhibitori (de exemplu, doze mici de endotoxine pot induce un status de anergie a neutrofilelor)[62,5]. Limfocitele din ascită prezintă, la rândul lor, disfuncții, iar celulele Kupffer hepatice (care ar trebui să filtreze bacteriile portale) sunt depășite sau ineficiente în ciroză avansată[5,62]. Astfel, bacteriile translocate din intestin pot ajunge și prolifera în lichidul de ascită relativ nestânjenite, ducând la PBS[6,105,126].

Mai mult, așa cum s-a menționat, disfuncția limfatică agravează imunodeficiența: pierderea de limfă prin limfangiectazii intestinale și ascită chiloasă înseamnă pierderea de limfocite și de imunoglobuline din circulație[16,76,5]. Studiul clinic indian (2023) a arătat că pacienții cu ascită refractară și disfuncție limfatică aveau frecvent limfocitopenie (OR ~6,2) și hipogamaglobulinemie relativă, iar unii dintre ei prezentau episoade de celulită recurentă la nivelul membrelor edematiate (13% au avut cel puțin un episod de infecție cutanată la nivelul membrelor cu limfedem, față de 0% la cei fără limfedem)[16].

Acest exemplu ilustrează cum disfuncția imunologică se împletește cu disfuncția limfatică: staza limfatică predispune la infecții locale și sistemice, iar infecțiile și inflamația rezultată pot, la rândul lor, afecta în continuare funcția limfatică (de exemplu, prin cicatrizarea vaselor sau prin inducerea NO, care scade contractilitatea limfatică)[104,5,16].

Inflamația cronică și episoadele infecțioase repetate pot agrava ascita și prin efectele lor asupra circulației[5,10]. Fiecare episod de PBS, de exemplu, duce la un sindrom inflamator sistemic, cu eliberare masivă de citokine, care declanșează vasodilatație profundă și insuficiență circulatorie – aceasta explică de ce PBS este un precipitant major pentru sindromul hepatorenal acut[10,105,18]. În lipsa unui tratament prompt, PBS poate provoca închiderea cercului vicios: ascita infectată → vasodilatație sistemică marcată → hipotensiune și hipoperfuzie renală → insuficiență renală (HRS) → retenție și mai pronunțată de apă și sare → ascită și edeme și mai mari[10,11,18]. Chiar și infecțiile extraabdominale (pneumonii, infecții urinare) au consecințe similare la cirotici, datorită răspunsului inflamator necontrolat[97,99].

În ansamblu, disfuncția imunologică în ciroză contribuie la patogenia ascitei pe două căi principale: (1) prin inflamație sistemică, care agravează disfuncția endotelială (crește NO și citokine vasodilatatoare) și disfuncția circulatorie (scade perfuzia renală, crește permeabilitatea vasculară), ducând la retenție hidrică sporită și transudație; (2) prin imunosupresie, care favorizează infecțiile ascitei (PBS), ce, la rândul lor, induc episoade acute de agravare a ascitei și declin al organelor (rinichi, sistem circulator)[4,5,10]. Conceptul de „inflamație pe fond de imunoparalizie" este central: pacienții cirotici pot fi văzuți ca având simultan elemente de SIRS (systemic inflammatory response syndrome) și CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome), similar cu pacienții septici, ceea ce explică susceptibilitatea lor la șoc septic și la insuficiențe de organ chiar și în cazul unor infecții relativ minore[5,62].

În particular, studii clinice au arătat că prezența ascitei refractare se asociază frecvent cu markeri de inflamație crescuți și cu imunosenescență[5,45]. Un exemplu: un nivel scăzut al componentului C3 al complementului în lichidul de ascită (datorat consumului și sintezei hepatice scăzute) este un indicator de risc pentru PBS[105,108]. De asemenea, s-a constatat că pacienții cu ascită refractară au niveluri circulante crescute de endotoxină (LPS) față de cei cu ascită diuretic-sensibilă, sugerând translocație bacteriană mai intensă[6,126]. Terapia cu albumină umană (purtătoare de capacitate antioxidantă și de legare a endotoxinelor) s-a dovedit că poate scădea markerii de inflamație la pacienții cu ascită, subliniind legătura dintre încărcarea toxică bacteriană și reacția inflamatorie[22,24,45].

În concluzie, sistemul imun și sistemul limfatic sunt intim legate în ascita cirotică[5,65,76]. Lichidul de ascită nu este doar un transudat pasiv, ci un mediu dinamic unde sistemul imun încearcă să controleze potențiali agenți patogeni[31,105]. Disfuncția imunologică face ca acest control să fie ineficient, ducând la infecții ce agravează, la rândul lor, statusul circulator[4,10,18]. Prin urmare, patogeneza ascitei nu poate fi pe deplin înțeleasă fără a considera și componenta imunologică, pe lângă cea hemodinamică și limfatică[45,65,5]. Această viziune integrată deschide calea unor abordări terapeutice care să țintească nu doar diureza și presiunea portală, ci și inflamația și imunitatea – aspect ce va fi abordat în secțiunile despre perspective terapeutice[18,45,5].

Studii clinice privind disfuncția limfatică în ascita refractară

Deși mult timp neglijat, rolul sistemului limfatic în ciroză și ascită a intrat recent în atenția cercetătorilor, iar o serie de studii clinice și preclinice din ultimul

deceniu au adus date noi privind această componentă[65,76]. Vom trece în revistă câteva contribuții notabile, cu accent pe evidențele clinice privind legătura dintre disfuncția limfatică, disfuncția endotelială și cea imunologică în ascita cirotică[65,76,104].

Un studiu observațional publicat în 2023 (Arya et al., World J Hepatol) a investigat prevalența și factorii de risc ai disfuncției limfatice la pacienții cu ciroză și ascită refractară[16]. Au fost incluși 155 de pacienți cu ascită refractară, evaluați pentru semne de disfuncție limfatică: limfedem periferic (clinic), limfangiectazie intestinală (biopsie duodenală cu colorare D2-40) și ascită chiloasă[16]. Rezultatele au arătat că 44,5% dintre pacienți prezentau dovezi de disfuncție limfatică (cel puțin una dintre manifestările de mai sus)[16]. Cea mai comună manifestare a fost limfedemul periferic, prezent la ~33,5% dintre pacienți, urmat de limfangiectazia intestinală la ~27% dintre pacienți și ascita chiloasă la ~2%[16]. Aceste cifre confirmă că disfuncția sistemului limfatic este frecventă în ascita refractară și poate lua forme clinice variate[16,76].

Studiul a identificat, de asemenea, anumiți factori asociați cu disfuncția limfatică la acești pacienți[16]. Prin analiză multivariată, s-a constatat că obezitatea (IMC crescut) crește de ~4,2 ori riscul de disfuncție limfatică, limfocitopenia severă (limfocite <15%) crește de ~6,2 ori riscul, iar hipoproteinemia (proteine totale serice <5 g/dL) crește de ~3,7 ori riscul[16]. Prezența acestor factori poate indica faptul că pacienții respectivi pierd deja limfă bogată în proteine și limfocite (deci au disfuncție limfatică semnificativă)[16,76]. Un alt aspect notabil a fost incidența infecțiilor: 13% dintre pacienții cu limfedem periferic au prezentat episoade de celulită la nivelul membrelor (infecții bacteriene ale pielii), comparativ cu niciun caz la pacienții fără limfedem[16]. Acest lucru evidențiază susceptibilitatea la infecții în contextul drenajului limfatic deficitar[16,5]. Concluzia autorilor a fost că disfuncția limfatică este comună în ascita refractară, iar indicatori precum hipoproteinemia și limfopenia pot servi drept markeri ai prezenței acesteia (reflectând pierderea de fluid limfatic din circulație)[16].

În plus, s-a subliniat necesitatea ca, pe viitor, strategiile de mobilizare a lichidului la acești pacienți să se concentreze și pe îmbunătățirea drenajului limfatic, nu doar pe diureză sau pe reducerea presiunii portale (Tabelul 1)[16,76].

Pe lângă studiile observaționale, există și cercetări translaționale și experimentale care au explorat manipularea țintită a sistemului limfatic în contextul cirozei[66,65]. Un exemplu remarcabil este studiul lui Juneja et al., publicat în 2023 în JHEP Reports, care a investigat efectul administrării de factor

de creștere endotelial vascular de tip C (VEGF-C) recombinant asupra drenajului limfatic și imunității intestinale în ciroză experimentală[66]. VEGF-C este un factor pro-limfangiogenic ce stimulează creșterea și funcția vaselor limfatice prin receptorul VEGFR-3[66,121]. În modelul experimental de ciroză (la animale de laborator), s-a administrat o formă modificată de VEGF-C (Cys156Ser), cu scopul de a îmbunătăți rețeaua limfatică mezenterică[66]. Rezultatele au fost încurajatoare: tratamentul cu VEGF-C a dus la ameliorarea drenajului limfatic mezenteric (s-a observat reducerea edemului și a acumulării de lichid ascitic) și la îmbunătățirea „supravegherii imune" la nivel intestinal[66].

Tabelul 1. Comparația caracteristicilor clinice și de laborator la pacienții cu și fără disfuncție limfatică evidentă clinic

Adaptat după Arya și colab. [11] (tabelul original 2), **licență CC BY-NC 4.0** (doi: 10.4254/wjh.v15.i10.1140).

Table 2 **Comparison of clinical and laboratory characteristics of patients with and without clinically evident lymphatic dysfunction (Univariate analysis).**

Parameters	LD present, *n* = 69	LD absent, *n* = 86	*P* value
Age in yr, mean ± SD	52.0 ± 13.8	47.8 ± 12.3	0.040
Male, *n* (%)	56 (81.2%)	63 (73.3%)	0.320
Etiology of cirrhosis, *n* (%)			
Alcohol	22 (31.8%)	36 (41.8%)	
Hepatitis	14 (20.2%)	9 (10.4%)	0.050
Hepatitis C	01 (1.4%)	6 (7.0%)	
NASH	28 (40.5%)	27 (31.3%)	
Others	04 (5.7%)	10 (11.6%)	
Duration of RA in mo, median (range)	06 (5-48)	4 (3-36)	0.020
MELD scores, median (range)	18 (7-42)	14 (6-38)	0.003
Child-Pugh score, mean ± SD	10 ± 1.9	9.9 ± 1.6	0.001
Diabetes mellitus, *n* (%)	15 (21.7%)	12 (14.0%)	0.280
Hypertension, *n* (%)	06 (8.7%)	6 (7.0%)	0.760
Corrected BMI in kg/m^2, mean ± SD	22.2 ± 2.3	20.8 ± 4.6	0.060
Obesity, *n* (%)	11 (16.0%)	5 (5.8%)	0.030
Chronic kidney disease, *n* (%)	4 (5.8%)	5 (5.8%)	1.000
Serum total bilirubin in mg/dL, median (range)	3.6 (0.3-28.5)	2.1 (0.4-26.4)	0.040
Serum AST in U/L, median (range)	67 (18-672)	56 (22-238)	0.010
Serum ALT in U/L, median (range)	34 (4-250)	30 (7-202)	0.020
Serum total protein in mg/dL, mean ± SD	5.6 ± 0.6	6.0 ± 0.8	0.001
Severe hypoproteinemia, *n* (%)	29 (42.0%)	13 (15.1%)	< 0.001
Albumin in mg/dL, mean ± SD	2.4 ± 0.5	2.6 ± 0.5	0.005
INR, median (range)	1.8 (0.8-3.8)	1.5 (0.4-6.7)	0.007
Serum sodium in meq/L, mean ± SD	128.0 ± 7.2	131.0 ± 5.5	0.001
Serum potassium in meq/L, mean ± SD	4.2 ± 1.2	3.9 ± 2.4	0.130
Serum urea, median (range) mg/dL	42 (12-191)	31 (12-188)	0.060

© 2004-2025 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved. 7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Practic, stimularea limfangiogenezei a redus staza limfei în intestin, ceea ce a diminuat translocația bacteriană și a crescut vigilența răspunsului imun local (șoarecii tratați aveau mai puține bacterii translocate și un răspuns mai eficient al celulelor imune din ganglionii mezenterici, comparativ cu lotul netratat)[66,67]. Acest studiu demonstrează conceptul că țintirea terapeutică a sistemului limfatic este fezabilă și poate influența favorabil cursul ascitei și al complicațiilor sale imunologice[66,65]. Desigur, fiind un studiu preclinic, sunt necesare cercetări clinice la om pentru a evalua siguranța și eficacitatea unei astfel de abordări (administrarea de factori de creștere limfatici)[66]. Totuși, lucrarea oferă o dovadă de principiu că îmbunătățirea drenajului limfatic poate reduce ascita și riscul de infecții asociate[66,5].

Transportul albuminei și rolul drenajului limfatic

Un alt set de date importante provine din evaluarea disfuncției limfatice în raport cu parametri clinici tradiționali[83,65]. S-a observat, de exemplu, că pacienții cu ascită refractară, care devin dependenți de paracenteză, au adesea semne de disfuncție limfatică severă[83,76]. În practică, există pacienți la care, în ciuda unor volume mari de ascită, există edeme periferice minimale – sugerând că sistemul limfatic periferic compensează bine – față de alții la care ascita coexistă cu edeme masive și revărsat pleural, indicând un eșec global al drenajului limfatic (atât peritoneal, cât și toracic)[76,83]. Un interes deosebit a apărut în imagistica limfatică: limfangiografia prin rezonanță magnetică (MR lymphangiography) și limfoscintigrafia sunt tehnici investigate pentru a vizualiza rețeaua limfatică hepatică și peritoneală la pacienții cu ascită[63,65]. Studii pilot, folosind aceste metode, arată că pacienții cu ascită refractară prezintă vase limfatice hepatice dilatate, flux limfatic încetinit și, uneori, comunicări anormale (șunturi) între vasul limfatic și cavitatea peritoneală, confirmând imagistic ipotezele patogenice[63,65]. Un mic studiu imagistic (Meneses et al., 2020) a evidențiat că utilizarea secvențelor speciale de IRM poate cuantifica viteza de flux în ductul toracic la cirotici, sugerând un potențial marker de disfuncție limfatică cuantificabil neinvaziv[63].

Din perspectivă histologică, analiza pieselor de transplant hepatic de la pacienți cu ciroză a oferit ocazia de a examina modificările limfatice „finale”[65,121]. S-a constatat o densitate mult crescută a vaselor limfatice intrahepatice la cei cu ascită refractară, comparativ cu ciroticii fără ascită – interpretată ca un semn de limfangiogeneză reactivă intensă[65]. Însă multe dintre aceste vase noi sunt anormale morfologic (dilatate, cu perete subțire), sugerând o calitate suboptimală și o posibilă ineficiență funcțională a rețelei limfatice neoformate[65]. De asemenea, în ganglionii limfatici abdominali ai pacienților cu ciroză decompensată s-au descris modificări reactive: hiperplazie sinusoidală (indicând supraîncărcare cu antigene), dar și zone de epuizare celulară (semn de imunosupresie locală)[5,65].

Cercetările clinice s-au extins și asupra legăturii dintre tratamentul ascitei și sistemul limfatic[17,22]. Un studiu danez (Henriksen et al., 2022) a investigat transportul albuminei dintre plasmă și ascită la pacienți cu ascită refractară[59]. Folosind albumină marcată, s-a descoperit că, la pacienții cu ciroză avansată, rata de trecere a albuminei din plasmă în ascită este de câteva ori mai mare decât rata de întoarcere a albuminei din ascită în plasmă[59]. Cu alte cuvinte, există o

pierdere continuă de albumină din intravascular spre ascită, depășind capacitatea de reabsorbție limfatică a acesteia[59,65]. Această descoperire explică de ce infuzia de albumină umană are uneori eficiență limitată la pacienții cu ascită refractară: albumina administrată intravenos poate ajunge rapid în ascită, în lipsa unui drenaj limfatic competent care să o readucă în circulație, și poate chiar contribui la formarea ascitei prin creșterea presiunii oncotice a lichidului peritoneal (atrăgând și mai mult fluid)[59,45]. Acest studiu evidențiază direct implicarea sistemului limfatic (sau, mai precis, insuficiența acestuia) în menținerea ascitei refractare și sugerează că strategiile de tratament ar trebui adaptate (de exemplu, infuziile de albumină ar trebui însoțite de măsuri de îmbunătățire a drenajului limfatic; altfel, eficiența lor volumică este scăzută)[59,65]. Pe de altă parte, același studiu subliniază că albumina are efecte benefice nononcotice (antiinflamatorii, antioxidante, de legare a endotoxinelor), care pot ajuta; deci utilizarea albuminei nu trebuie abandonată, ci modulată, ținând cont de statusul limfatic al pacientului (Fig. 7)[22,24,45].

Per ansamblu, literatura recentă aduce suport solid pentru ideea că sistemul limfatic joacă un rol crucial în ascita cirotică și că disfuncția sa agravează evoluția bolii[65,76,83]. Studiile clinice evidențiază prevalența ridicată a disfuncției limfatice la pacienții cu ascită severă și sugerează anumiți parametri (IMC, proteinemie, număr de limfocite) care pot semnala această disfuncție[16,76]. Totodată, direcția de cercetare translațională deschide posibilitatea unor noi terapii, cum ar fi stimularea limfangiogenezei (de exemplu, cu VEGF-C) sau țintirea factorilor care frânează contractilitatea limfatică (de exemplu, inhibitori de NO specifici extrahepatici)[66,104,65]. Aceste abordări își propun să rupă cercul vicios al ascitei prin creșterea clearance-ului limfatic al fluidului, complementând terapiile actuale, care se concentrează pe reducerea producerii fluidului[18,45,66].

Sinteză integrativă a rolului limfocirculației în ascita cirotică: de asemenea, evidențele clinice consolidează legătura dintre sistemul limfatic și disfuncțiile imunologice[5,65,76]. Limfocirculația deficitară agravează imunodeficiența (prin pierderea celulelor imune) și predispoziția la infecții, iar infecțiile, la rândul lor, pot deteriora, în continuare, drenajul limfatic[16,5,104]. Astfel, un management modern al ascitei cirotice trebuie să ia în considerare nu doar diureza și paracenteza, ci și monitorizarea și, eventual, susținerea funcției limfatice, pe măsură ce noi instrumente diagnostice și terapeutice devin disponibile[18,65,83].

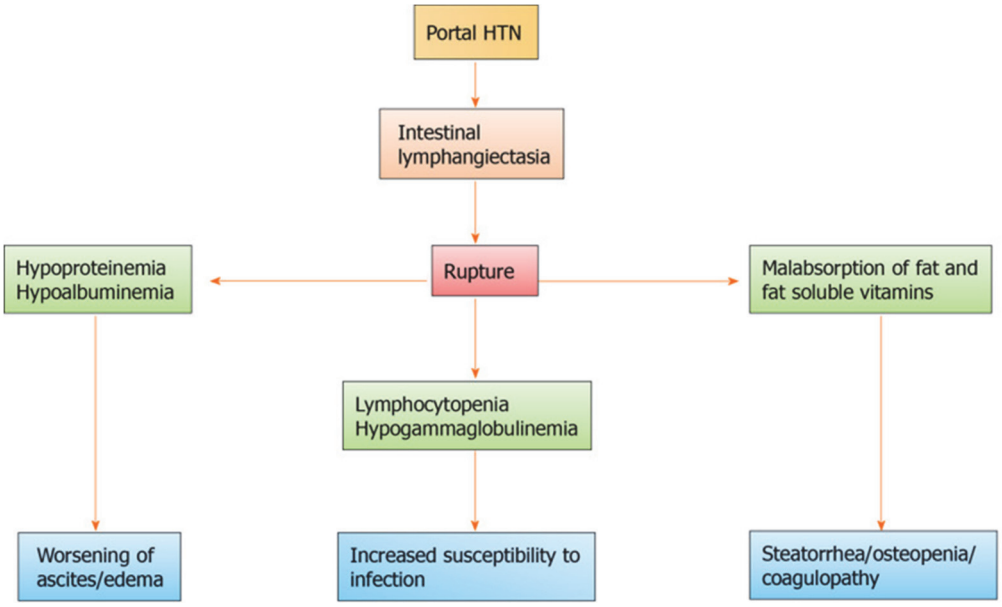


Fig. 7. Diagrama fluxului consecințelor clinice generate de ruperea limfangiectaziei intestinale. HTN: hipertensiune.

Reprodusă din Kumar și colab. (Figura originală 3), licență CC BY-NC 4.0 (doi: 10.4254/wjh.v13.i3.300)[78].

În concluzie, ascita cirotică rezultă din compensarea urmată de decompensare a sistemului limfatic: inițial, limfangiogeneza și creșterea fluxului limfatic țin pasul cu producția de fluid (întârziind apariția ascitei), dar, ulterior, suprasolicitarea și disfuncția limfatică permit lichidului să se acumuleze necontrolat în cavitatea abdominală[25,65,121].

Impactul ascitei refractare asupra calității vieții pacienților

Ascita cirotică, în special forma refractară, care nu răspunde la terapia convențională cu diuretice, are un impact profund negativ asupra calității vieții (quality of life – QoL) pacienților[81,135]. Dincolo de parametrii clinici obiectivi, ascita afectează bunăstarea fizică și psihosocială, limitând activitățile cotidiene și independența pacienților[81]. Evaluarea sistematică a QoL la pacienții cu ciroză decompensată a arătat că ascita este printre complicațiile cu cel mai mare efect detrimental asupra stării de bine percepute[81,57].

Din punct de vedere fizic, ascita de volum mare provoacă distensie abdominală marcată, ceea ce conduce la disconfort constant, senzație de tensiune și chiar durere abdominală (Fig. 8)[81,45]. Pacienții se confruntă cu dificultăți respiratorii (dispnee) din cauza ascensiunii diafragmului de către lichidul ascitic – în cazurile severe, ascita se asociază și cu revărsat pleural (hidrotorax hepatic), agravând dispneea[45,83]. De asemenea, pacienții raportează scăderea apetitului

(prin compresia stomacului și senzația precoce de sațietate), ceea ce contribuie la malnutriția deja prezentă în ciroză[45,135]. Mobilitatea este redusă: un abdomen voluminos și edemele periferice îngreunează mersul, aplecatul, îmbrăcatul și alte activități de îngrijire personală[81,57]. Mulți pacienți cu ascită masivă nu pot dormi confortabil decât în poziție semisezândă, din cauza dispneei de decubit[81]. În ansamblu, componenta fizică a calității vieții (Physical Component Summary – PCS din chestionarele SF-36) este dramatic afectată la pacienții cu ascită severă[81].



Fig. 8. Aspect clinic – ascită refractară

Impactul psihologic și social este și el major[81,57]. Ascita și edemele asociate produc alterări ale imaginii corporale – pacienții pot dezvolta anxietate și depresie legate de aspectul lor fizic (abdomen foarte proeminent, subțierea membrelor, eventual icter și angiomoame vizibile)[81]. Dependența de îngrijiri medicale (precum necesitatea paracentezelor periodice) poate induce un sentiment de neputință și scădere a stimei de sine[81]. Activitățile sociale și recreaționale devin limitate: pacienții evită să iasă în public din cauza disconfortului și a temerii de a nu se simți rău departe de casă sau spital[81]. De asemenea, ascita severă poate afecta relațiile intime prin scăderea libidoului și probleme de imagine corporală[81]. Nu în ultimul rând, anxietatea legată de boală este crescută – pacienții știu că ascita refractară semnalează un stadiu avansat, se tem de episoade de PBS, de necesitatea unui transplant hepatic sau chiar de deces, trăind adesea într-o stare de stres psihologic cronic[45,81,18].

Studii care au cuantificat QoL la pacienții cu ciroză confirmă aceste observații[81,57]. De exemplu, un studiu publicat în 2019 (Macdonald et al.) a analizat datele de calitate a vieții ale pacienților cu ascită severă incluși în trialuri clinice, utilizând chestionarul SF-36[81]. S-a constatat că pacienții cu ascită „dificil de tratat” (dintre care mulți cu ascită refractară) au scoruri PCS mult sub media populației generale, indicând dizabilitate fizică pronunțată[81]. Interesant, scorul componentei fizice nu corela cu severitatea cirozei măsurată prin scorurile clinice (MELD, Child-Pugh), subliniind că QoL aduce informație adițională față de parametrii clasici[81]. Mai mult, studiul a arătat că un PCS mai scăzut este un predictor independent al mortalității la 1 an – fiecare scădere cu 10 puncte a scorului fizic a fost asociată cu o creștere semnificativă a riscului de deces (HR 1,2 pe 10 puncte scăzute)[81]. Cu alte cuvinte, pacienții cu ascită care se simt mai rău din punct de vedere fizic au și un prognostic mai prost, ceea ce evidențiază importanța evaluării calității vieții ca parte a îngrijirii acestor bolnavi[81].

Un alt studiu (Fernandez et al., 2020) a investigat tandemul pacient–îngrijitor, arătând că ascita refractară nu afectează doar pacientul, ci și îngrijitorii familiali[57]. S-a constatat că prezența ascitei refractare se asociază cu scoruri fizice ale QoL scăzute atât la pacienți, cât și la aparținători[57]. Îngrijitorii persoanelor cu ascită severă suferă, la rândul lor, de stres fizic (efortul de a mobiliza un pacient cu mobilitate redusă) și emoțional (grija constantă față de riscul de complicații, programul de paracenteze etc.)[57]. Studiul a arătat că, atunci când pacientul are ascită refractară, calitatea vieții fizice a îngrijitorului scade semnificativ comparativ cu situația în care pacientul nu are ascită majoră[57]. Acest rezultat indică o interdependență și subliniază nevoia de suport și pentru cei care îngrijesc acești pacienți[57].

Ascita refractară impune adesea necesitatea paracentezelor evacuatorii repetate (de obicei, drenajul a 5–8 litri la intervale de 1–2 săptămâni)[3,18,135]. Deși paracenteza aduce ameliorare temporară a simptomelor (pacientul respiră și se mobilizează mai ușor imediat după evacuarea lichidului), procedura în sine este invazivă și inconfortabilă[3,135]. Pacienții pot dezvolta teama de procedură, durere la puncție și, deseori, resimt un grad de epuizare fizică postparacenteză, mai ales dacă apare sindromul de disfuncție circulatorie postparacenteză (PICD – post-paracentesis circulatory dysfunction)[114,17]. În plus, drumurile frecvente la spital pentru paracenteză perturbă viața normală: mulți pacienți trebuie să se prezinte săptămânal sau bisăptămânal la spital, ceea ce poate însemna absențe de la muncă (pentru cei care încă lucrează) sau deplasări dificile, dacă locuiesc

departe[81,135]. Toate acestea contribuie la o scădere a autonomiei și la un sentiment de dependență și de boală cronică accentuat[81].

O altă dimensiune este cea economică: ascita refractară implică costuri semnificative (pentru transport la spital, proceduri, eventual spitalizări dacă apar complicații)[81,135]. Pacienții pot avea constrângeri financiare ce adaugă stres suplimentar, afectându-le și mai mult calitatea vieții[81].

De menționat și faptul că ascita refractară este adesea însoțită de alte complicații ale cirozei decompensate, precum encefalopatia hepatică și sindromul hepatorenal[10,45,18]. Acestea pot sinergiza în a degrada și mai mult QoL: encefalopatia reduce funcția cognitivă și independența, iar sindromul hepatorenal produce simptome de uremie și necesitatea dializei în cazurile severe[10,11]. Atunci când coexistă, impactul cumulat asupra calității vieții este devastator[81,45]. Studiile indică faptul că pacienții cu ascită refractară asociată cu encefalopatie au scoruri QoL și mai mici decât cei cu ascită izolată (Tab. 2)[81,56].

Având în vedere toate aceste aspecte, evaluarea calității vieții la pacienții cu ascită a devenit o componentă recunoscută a evaluării globale a acestor bolnavi[3,18,81]. Societățile de hepatologie sugerează utilizarea chestionarelor standardizate (SF-36, CLDQ – Chronic Liver Disease Questionnaire etc.) pentru a documenta povara simptomatică[3,18]. În ascita refractară, obiectivele tratamentului nu se limitează la supraviețuire, ci includ explicit și ameliorarea QoL[18,135]. De exemplu, introducerea unor terapii precum șuntul portosistemic intrahepatic (TIPS) sau a noilor pompe automate de ascită a fost justificată nu doar de reducerea volumului ascitei, ci și de potențiale îmbunătățiri ale calității vieții raportate de pacienți[21,83,130]. În trialurile clinice contemporane, QoL este considerat un endpoint important, alături de parametrii fiziologici, recunoscându-se că un tratament eficient ar trebui să facă pacientul să se simtă mai bine, nu doar să modifice cifrele de laborator[81,130].

Un exemplu notabil de intervenție care a vizat îmbunătățirea QoL este implantarea pompei automatizate de ascită (dispozitivul Alfapump) (Fig. 9)[119,127,130]. Studii preliminare au arătat că pacienții cu ascită refractară, la care s-a implantat un astfel de dispozitiv – care transferă continuu lichidul ascitic din abdomen în vezica urinară, de unde este eliminat prin urinare – au raportat o îmbunătățire a calității vieții și o reducere a stresului legat de ascită, deoarece necesitatea paracentezelor a fost eliminată[130,119,127].

Tabelul 2. Impactul complicațiilor cirozei decompensate asupra calității vieții (QoL) la pacienți cu ascită (sinteză clinică)

Complicație / combinație	Manifestări dominante care afectează QoL	Domenii QoL afectate predominant	Semnale clinico-biologice tipice (orientativ)	Implicație practică pentru evaluare/management (orientativ)
Ascită refractară	disconfort abdominal, dispnee, limitarea mobilității, tulburări de somn, necesar repetat de paracenteză	**Fizic** (major), mental (secundar – anxiet/insom)	distensie abdominală, edeme, hipoalbumin, frecvente internări	include QoL ca **endpoint** obiective: reducerea simptomelor + funcționalitate
Encefalopatie hepatică (EH)	încetinire cognitivă, tulburări de atenție, somnolență, pierderea autonomiei, risc de căderi	**Mental/cognitiv** (major) + fizic (secundar prin dependență)	episoade de confuzie, inversarea somn-veghe; variabil amoniac	screening sistematic (minim: anamneză + evaluare funcțională); impact major pe autonomie și aderență
Sindrom hepatorenal (HRS) / insuficiență renală în ciroză	fatigabilitate, simptome uremice, restricții terapeutice, posibil dializă	**Fizic** (major) + mental (prin stres/îngrijorare)	creșterea creatininei, oligurie, hiponatremie (frecvent)	QoL afectată prin simptomatologie și proceduri; evaluați povara tratamentelor (spitalizări/dializă)
Ascită refractară + EH	cumul simptomatic: disconfort/limitare fizică + deficit cognitiv/independență redusă	**Fizic + mental** (ambele marcate)	asociere de episoade EH cu necesar repetat de evacuare ascită	în interpretarea QoL, considerați **efect cumulativ**; necesită evaluare integrată pacient-îngrijitor
Ascită refractară + HRS	limitare fizică severă, toleranță redusă la tratament, spitalizări, proceduri repetate	**Fizic** (foarte marcat) + mental (secundar)	retenție hidrosalină + disfuncție renală	prioritizați măsuri care reduc povara simptomatică și procedurală; documentați evoluția QoL longitudinal
Ascită refractară + EH + HRS (triadă)	dependență majoră, fragilitate, risc înalt de complicații, stres psihologic	**Fizic + mental** (maximal)	disfuncție multiplă de organ	necesită plan multidisciplinar; QoL poate ghida intensitatea intervențiilor și deciziile de îngrijire

Deși dispozitivul prezintă complicații (risc de infecție, ocluzie) și costuri ridicate, accentul pus pe QoL ca beneficiu major reflectă cât de centrală a devenit această măsură în evaluarea succesului terapeutic[127,119,130].

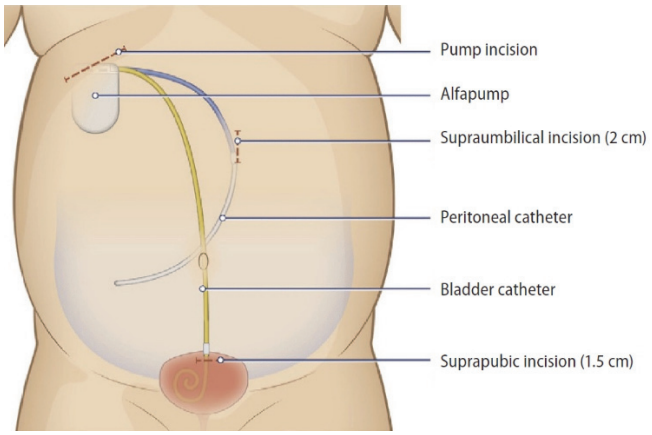


Fig. 9. Sistemul alfapump® in situ pentru drenajul ascitei:

Adaptată după Wong [nr.] (Figura originală 4), sub licență CC BY-NC 3.0 (doi: 10.3350/cmh.2022.0104)[139].

În concluzie, ascita refractară degradează sever calitatea vieții, afectând atât dimensiunea fizică (durere, dispnee, imobilitate, insomnie, malnutriție), cât și cea mentală și socială (depresie, anxietate, izolare, dependență de sistemul medical)[81,45,135]. Acest impact este resimțit nu doar de pacient, ci și de familia/îngrijitorii săi[57,81]. Importanța practică a recunoașterii acestor efecte constă în faptul că îmbunătățirea calității vieții a devenit un obiectiv esențial al managementului ascitei[3,18,35]. Orice strategie de tratament – de la administrarea de medicamente până la proceduri intervenționale – ar trebui evaluată și în termeni de ameliorare simptomatică și a QoL, nu doar în termeni de parametri obiectivi[3,18,81]. Acest lucru este cu atât mai relevant cu cât studiile sugerează că o calitate a vieții mai bună se corelează cu o supraviețuire mai lungă la pacienții cu ascită severă[81]. Prin urmare, managementul modern al ascitei trebuie să fie centrat pe pacient, abordând holistic nevoile acestuia, inclusiv confortul și bunăstarea psihosocială[3,35,81].

Perspective terapeutice în ascita cirotică decompensată

Tratamentul ascitei cirotice necesită o abordare complexă și multidisciplinară, țintind multiplele mecanisme patogenice implicate[3,18,35]. În prezent, managementul standard al ascitei implică măsuri conservatoare (dietetice), terapie farmacologică și proceduri intervenționale, iar, în ultimă instanță, transplantul hepatic ca soluție curativă[3,18,35]. Cu toate acestea, ascita

refractară rămâne o provocare, necesitând adesea intervenții invazive și având prognostic rezervat[45,15,111]. În continuare, vom prezenta, pe rând, componentele tratamentului ascitei – de la cele convenționale la noi direcții de cercetare emergente –, subliniind modul în care acestea abordează (sau ar putea aborda) aspectele hemodinamice, limfatice, imunologice și endoteliale discutate anterior[3,35,65].

Măsuri generale și terapie farmacologică

Dieta hiposodată constituie piatra de temelie a tratamentului ascitei[3,18,35]. Restricția aportului de sodiu (în general la <2 g pe zi, echivalent cu <88 mmol Na) este recomandată tuturor pacienților cu ascită, pentru a reduce retenția de apă secundară reabsorbției de sodiu la nivel renal[3,18,35]. Deși complianța este adesea dificilă (datorită obiceiurilor alimentare și percepției gustului), educația nutrițională este esențială, iar implicarea unei echipe dietetice poate fi de folos[3,18]. Un aport redus de sodiu potențează efectul diureticelor și poate, în ascita ușoară, chiar preveni progresia acesteia[3,18]. Restricția lichidelor se indică, de obicei, doar dacă există hiponatremie severă (Na <125 mmol/L)[3,18,45]. În plus față de controlul sodiului, se recomandă evitarea alcoolului (dacă etiologia este alcoolică, abstinența poate duce la remiterea ascitei), menținerea unui aport adecvat de proteine (pentru a preveni malnutriția) și supravegherea greutății corporale zilnice, ca marker de retenție lichidiană[3,35,45].

Diureticele sunt principalul pilon al terapiei medicamentoase[3,18,45]. Se utilizează, în special, combinația de diuretic antialdosteronic (spironolactonă) și diuretic de ansă (furosemid), profitând de mecanismele complementare de acțiune: spironolactona inhibă retenția de sodiu mediată de aldosteron la nivelul nefronului distal, iar furosemidul inhibă cotransportul Na–K–2Cl în ansa Henle[3,18]. Dozele uzuale încep la 100 mg/zi spironolactonă și 40 mg/zi furosemid (raport 100:40), titrându-se progresiv (de obicei până la maximum 400 mg spironolactonă și 160 mg furosemid) în funcție de răspuns și toleranță[3,18]. Scopul este o pierdere ponderală de ~0,5 kg/zi la pacienții cu edeme (sau ~0,25 kg/zi, dacă nu există edeme)[3,18]. Monitorizarea atentă a electroliților și a funcției renale este necesară, deoarece efectele adverse (hiperkaliemie de la antialdosteronice, hipokaliemie de la furosemid, insuficiență renală) sunt frecvente[18,11,45]. Diureticele reușesc să controleze ascita la ~90% dintre pacienți în stadiile inițiale[45,3]. Totuși, la un subgrup – definit ca ascită refractară –, diureticele devin ineficiente (ascită rezistentă, care nu se mobilizează adecvat) sau intolerabile, din cauza insuficienței renale ori a complicațiilor (ascită

intractabilă)[45,3,18]. Această situație apare la circa 10–15% dintre pacienții cu ascită în decurs de 5 ani[45].

Terapia cu albumină umană i.v. este folosită ca adjuvant în anumite situații: de rutină, în asociere cu paracenteza evacuatorie (8 g albumină per litru de ascită evacuat, pentru a preveni disfuncția circulatorie postparacenteză), și, tot mai frecvent, în scheme de administrare cronică la pacienții cu ascită refractară[17,3,18]. Studii precum trialul ANSWER (2018) au arătat că administrarea de albumină 40 g de 2 ori pe săptămână, apoi săptămânal, la pacienți cu ascită decompensată a redus complicațiile și a prelungit supraviețuirea, sugerând un beneficiu al menținerii unei concentrații plasmatice mai mari de albumină[22]. Mecanismele presupuse includ atât refacerea presiunii coloidosmotice (combaterea hipovolemiei efective), cât și efectele nononcotice: albumina leagă toxine și endotoxine, reduce inflamația și stresul oxidativ și poate îmbunătăți funcția circulatorie[22,24,45]. Cu toate acestea, așa cum s-a discutat, la pacienții cu disfuncție limfatică severă, o parte din albumina perfuzată se pierde rapid în ascită, limitând beneficiul volumic[59,65]. În ciuda acestor rezerve, ghidurile (EASL 2018, AASLD) încep să recomande luarea în considerare a albuminei pe termen lung la ascita refractară selectată, în special la cei cu infecții frecvente sau cu HRS, unde efectele imunomodulatoare sunt binevenite[18,35]. Totuși, costul ridicat și accesibilitatea limitează utilizarea pe scară largă[22,35].

Beta-blocantele neselective (NSBB), precum propranololul sau nadololul, reprezintă terapia standard pentru profilaxia hemoragiei variceale, dar rolul lor în ascită este complex[3,53,35]. Pe de o parte, beta-blocantele reduc fluxul sanguin splahnic și presiunea portală, ceea ce ar putea diminua formarea ascitei[3,53]. Pe de altă parte, în ascita refractară avansată, s-a observat că NSBB pot precipita insuficiența circulatorie, deoarece acești pacienți depind de stimularea simpatică pentru menținerea tensiunii arteriale[114,53]. Sintagma „friend or foe” a fost folosită pentru NSBB în ascita refractară; unele studii sugerează că dozele moderate, titrate atent (propranolol în doze mici, ce țintesc 55–60 bpm), pot fi tolerate și eventual benefice, pe când dozele mari pot scădea supraviețuirea în ascita refractară[53,114]. Ghidurile actuale recomandă prudență: la pacienții cu tensiune arterială medie <65 mmHg, sodiu <130 mmol/L, insuficiență renală – adică semne de „sindrom circulator avansat” –, NSBB ar trebui reduse sau oprite[3,18,35]. În schimb, la cei stabili hemodinamic, cu varice de risc, NSBB pot fi continuați, monitorizându-se atent parametrii clinici[3,18].

Midodrina, un agent vasoconstrictor sistemic (agonist alfa-adrenergic), a fost studiată ca adjuvant în ascită, pentru a contracara vasodilatația

arterială[19,45]. Câteva studii mici au arătat că midodrina orală poate crește tensiunea arterială medie și diureza la pacienții cu ascită, îmbunătățind răspunsul la diuretice[19]. Adesea se folosește combinată cu octreotidul (care scade fluxul splahnic) – această combinație este standard în prevenția sindromului hepatorenal[11,18]. Deși datele nu sunt robuste, ghidurile menționează midodrina ca opțiune în ascita refractară, mai ales la cei cu tensiune arterială foarte mică, care nu pot tolera doze adecvate de diuretice[18,35].

Antagoniștii receptorilor V_2 ai vasopresinei (vaptanii; de exemplu, tolvaptan, satavaptan) blochează acțiunea vasopresinei la nivelul tubilor colectori renali, producând acțiune aquaretică (eliminare de apă liberă)[109,132]. Studiile clinice cu satavaptan în ascită (inclus în analiza QoL menționată) au arătat o ușoară reducere a episoadelor de paracenteză, dar fără un impact major pe supraviețuire; satavaptanul nu a fost aprobat în UE[132,18]. Tolvaptan este folosit în Japonia pentru ascită refractară, unde unele studii au indicat eficacitate în creșterea sodiului seric și reducerea volumului de ascită[109]. Totuși, costul ridicat și potențialele efecte adverse (toxicitate hepatică, deshidratare) fac ca vaptanii să nu fie utilizați de rutină în Occident pentru ascită[18,35].

Terapia antibiotică profilactică: deși nu acționează direct asupra ascitei, profilaxia PBS cu norfloxacină sau ciprofloxacină la pacienții cu proteină <1,5 g/dL în ascită și factori de risc (Child C, creatinină >1,2 mg/dL etc.) este standard[18,41,40]. Prin reducerea incidenței PBS, se previn episoadele de inflamație acută care ar agrava ascita și funcția renală[18,105,10]. Unele studii sugerează că rifaximina (antibiotic neabsorbabil), adăugată la diuretice, a dus la o mai bună controlare a ascitei – probabil prin reducerea translocației bacteriene și a inflamației sistemice[70,6,5]. Aceasta ilustrează abordarea integrată: țintind flora intestinală și translocația bacteriană, se poate obține indirect un beneficiu în controlul ascitei[70,6].

Terapia antiinflamatoare și antioxidantă: deși nu există medicamente specifice aprobate, se investighează rolul agenților care să modifice statusul imun al ciroticilor[5,62]. De exemplu, statinele (cum ar fi simvastatina) au proprietăți pleiotrope antiinflamatorii și îmbunătățesc funcția endotelială; studii clinice sugerează că pot reduce presiunea portală și complicațiile decompensării (inclusiv ascita)[102,92]. Un trial (Fernández et al., Lancet 2020) cu simvastatină la ciroză avansată a arătat reducerea incidenței sindromului hepatorenal și a PBS, sugerând un posibil rol benefic al statinelor[102]. Mai departe, agenți precum N-acetilcisteina (antioxidant) sau derivați de silimarină sunt investigați, însă, deocamdată, fără dovezi suficiente[62,35].

Din perspectiva sistemului limfatic, măsurile farmacologice directe sunt limitate[65,76]. Totuși, unele terapii menționate mai sus pot influența și circulația limfatică: de exemplu, beta-blocantele reduc presiunea portală și pot, astfel, scădea fluxul limfatic care suprasolicită vasele; midodrina, crescând tensiunea arterială, poate crește și presiunea de perfuzie limfatică; albumina administrată pe termen lung ar putea susține funcția limfatică prin reducerea edemelor (deși, după cum s-a discutat, în prezența disfuncției limfatice, albumina se poate pierde în ascită)[53,19,59]. Un posibil agent de viitor ar fi inhibitorii de NO selectivi periferici: studii pe animale au arătat că inhibarea eNOS îmbunătățește contractilitatea vaselor limfatice și drenajul[104]. Cu toate acestea, administrarea sistemică a unui inhibitor de NO la om ar crește riscul de vasoconstricție hepatică și de agravare a hipertensiunii portale (accentuând formarea lichidului)[92,26]. S-ar putea imagina, însă, strategii de administrare locală sau de țintire specifică a vaselor limfatice mezenterice (poate prin nanoparticule sau vectori care să vizeze endoteliul limfatic), pentru a modula contractilitatea acestora fără efecte sistemice majore – un domeniu de cercetare futurist[104,66].

În sinteză, tratamentul farmacologic actual al ascitei se concentrează pe reducerea acumulării de lichid (dietă, diuretice) și pe prevenirea complicațiilor (albumină, antibiotice profilactice)[3,18,35]. Totuși, limitele acestei terapii devin evidente în ascita refractară, unde eficacitatea scade[45,15]. De aceea, devine necesar apelul la proceduri invazive[3,18,35].

Intervenții invazive și chirurgicale

Când măsurile medicale nu reușesc să controleze ascita, se recurge la intervenții care fie îndepărtează mecanic lichidul acumulat, fie corectează chirurgical factorii hemodinamici cauzali[3,18,35]. Principalele intervenții folosite sunt:

• Paracenteza evacuatorie: este procedura de primă linie pentru ascita refractară[3,18,35]. Conform ghidurilor, paracenteza de mare volum (>5 L) este tratamentul de elecție pentru ascita tensionată și pentru recurențele rapide[3,18]. Procedura aduce ameliorare simptomatică imediată, permițând pacientului să respire și să se alimenteze mai bine[45,81]. Riscul principal este disfuncția circulatorie postparacenteză (datorită vasodilatației reziduale, odată ce presiunea intraabdominală scade brusc), prevenită prin administrarea de albumină i.v. concomitent[17,114,3]. Alte riscuri includ sângerare locală, infecție sau lezarea unor organe, dar, cu tehnica ecoghidată, acestea sunt rare[3,18]. Paracenteza repetată devine, practic, un paliativ al ascitei refractare, fără a influența cursul bolii de bază[45,3]. Totuși, ea poate duce la depleție proteică pe termen lung

(fiecare litru de ascită evacuat conține ~10 g proteine) și la inconveniente pentru pacient[45,135].

• Șuntul portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS): TIPS este o procedură radiologică intervențională care creează un canal (șunt) între o ramură portală și una hepatică, reducând presiunea portală prin derivarea fluxului sanguin direct în circulația sistemică[36,35]. TIPS s-a dovedit foarte eficace în controlul ascitei refractare la ~60–80% dintre pacienți, permițând, în bună parte, rezoluția ascitei sau reducerea substanțială a necesarului de paracenteze[36,3]. Prin scăderea presiunii portale, TIPS reduce exudația de lichid din sinusoide și poate chiar ameliora perfuzia renală (prin creșterea întoarcerii venoase)[36,10]. Studii comparative au arătat că TIPS este superior paracentezelor repetate în menținerea controlului ascitei pe termen lung, însă cu costul unui risc mai mare de encefalopatie hepatică (apare la ~30% dintre pacienți după TIPS, din cauza derivării toxinelor direct în circulație)[36,18]. În plus, TIPS vine cu riscuri procedurale și cu posibilitatea de disfuncție/ocluzie a stentului în timp[36]. Pacienții candidați la TIPS trebuie atent selectați: cei cu insuficiență hepatică foarte severă (Child-Pugh C >11, bilirubină mult crescută) sau cu insuficiență cardiacă severă nu sunt buni candidați, deoarece TIPS poate precipita insuficiența cardiacă sau hepatică[36,35]. Pentru restul, însă, TIPS este recomandarea standard în ascita refractară (EASL 2018), în absența contraindicațiilor, mai ales la pacienții relativ tineri care nu au acces imediat la transplant hepatic[35,36]. Tehnici mai noi de TIPS (stenturi acoperite cu PTFE, reducerea calibrului stentului pentru a minimiza encefalopatia) au îmbunătățit rezultatele[36]. Impactul TIPS asupra calității vieții este, în general, pozitiv dacă ascita se rezolvă, deși encefalopatia poate contrabalansa, la unii pacienți, acest beneficiu[36,81].

• Șunturi peritoneovenoase (de exemplu, șuntul LeVeen sau Denver): aceste dispozitive chirurgicale, folosite mai mult în trecut, constau dintr-un cateter plasat intraperitoneal, conectat subcutanat la sistemul venos central (de obicei, vena jugulară internă sau vena cavă superioară)[53,3]. Printr-un mecanism unidirecțional, lichidul de ascită este pompat (cu ajutorul diferențelor de presiune și al mișcărilor corpului) înapoi în circulație[53]. În teorie, ele abordează direct problema drenajului limfatic deficitar (oferind o cale artificială de dren peritoneal)[65,53]. În practică, însă, aceste șunturi au o rată mare de complicații: tromboze, infecții (bacteriemie pornind de la ascită), coagulopatii de consum și se obstruează adesea[53]. Drept urmare, ele sunt aproape abandonate în prezent, TIPS fiind preferat ca șunt intern[36,53]. Cu toate acestea, în cazuri selectate

(ascită refractară la un pacient care nu tolerează TIPS și nu este eligibil pentru transplant), unii centri pot încerca un șunt peritoneovenos ca ultimă soluție[53].

• Transplantul hepatic: reprezintă tratamentul curativ al cirozei decompensate și, implicit, al ascitei[35,18]. La candidații eligibili, transplantul elimină cauza ascitei (înlocuind ficatul bolnav), restabilind presiuni portale normale și o funcție sintetică hepatică normală, ceea ce duce la rezoluția completă a ascitei[35]. Pacienții cu ascită refractară au, în general, o prioritate crescută la alocarea organelor (ascita refractară indică un scor MELD relativ înalt sau poate fi considerată un criteriu de excepție MELD în unele regiuni)[18,35]. Supraviețuirea și recuperarea calității vieții după transplant sunt excelente la cei fără comorbidități majore[35,81]. Problema este că nu toți pacienții sunt eligibili (datorită vârstei, comorbidităților, consumului de alcool neîntrerupt etc.), iar unii decedează în așteptarea organului din cauza complicațiilor ascitei (PBS, HRS, ACLF)[18,105,10]. Cu toate acestea, atunci când este posibil, transplantul este soluția definitivă pentru ascita refractară și trebuie evaluat la toți pacienții care îndeplinesc criteriile[35,18].

Alte intervenții: în cazuri selecționate de ascită, cu mecanisme particulare, pot fi indicate și alte proceduri[35,53]. De exemplu, la un pacient cu ascită mixtă, parțial din ciroză, parțial din sindromul Budd–Chiari, angioplastia venoasă sau stentarea venelor hepatice poate rezolva ascita[35]. La pacienții cu limfangiomatoză peritoneală sau cu ascită chiloasă refractară s-au încercat metode precum embolizarea ductului toracic (dacă se suspicionează o ruptură a acestuia, care alimentează ascita chiloasă) sau ligatura acestuia, cu unele succese în cazuri individuale[79,65]. De asemenea, în ascita chiloasă persistentă s-a utilizat și ligatura conductelor limfatice peritoneale identificate, procedură rară[79]. La pacienții cu ascită refractară ce coexistă cu hipersplenism marcat s-a observat că splenectomia poate reduce presiunea portală și îmbunătăți parametrii hematologici; totuși, la ciroticii avansați, splenectomia are un risc operator mare și poate precipita decompensarea, deci nu este standard, fiind rezervată cazurilor cu indicații concomitente (de exemplu, tumori splenice, ruptură de splină etc.)[35,53]. Interesant este că studii retrospective au remarcat că pacienții cirotici la care s-a practicat splenectomie au prezentat ulterior o reducere a ascitei, probabil prin scăderea congestiei portale și a limfogenezei excesive, sugerând o potențială legătură între splină (ca rezervor sangvin și limfatic) și ascită[65,25].

Pompe de ascită implantabile (Alfapump): menționată anterior în contextul calității vieții, Alfapump este un dispozitiv relativ nou, care se implantează subcutanat, conectat la un cateter peritoneal și la unul vezical[27,130]. Acesta

drenează continuu volume mici de ascită din abdomen în vezică, de unde pacientul le elimină urinar[27]. Avantajul este evitarea paracentezelor și menținerea unui volum ascitic minim, constant[27,130]. Studiile (de fază II și serii clinice) au demonstrat eficacitatea în controlul ascitei și îmbunătățirea QoL, însă cu o incidență destul de mare a complicațiilor (infecții pericateter, blocarea cateterului peritoneal cu fibrină, insuficiență renală prin suprasolicitare diuretică etc.)[27,130]. Ghidurile (de exemplu, EASL) menționează Alfapump ca o posibilitate de luat în calcul la pacienții neeligibili pentru transplant sau pentru TIPS, dar subliniază necesitatea de a evalua cost-eficacitatea și impactul asupra QoL ale acestui dispozitiv înainte de recomandarea pe scară largă[35,27]. Fiind o tehnologie emergentă, este de așteptat ca iterații viitoare să o facă mai sigură și mai fiabilă[27,130].

Rezumând, intervențiile invazive pentru ascită abordează fie componenta hemodinamică (TIPS scade presiunea portală), fie evacuarea fizică a lichidului (paracenteză, șunturi peritoneale, pompe), fie condiția de bază (transplantul tratează ciroza)[3,35,36]. În ceea ce privește sistemul limfatic, majoritatea acestor intervenții îl influențează indirect: TIPS, reducând presiunea, scade supraîncărcarea limfatică; șunturile peritoneovenoase suplineau, practic, rolul limfatic de drenaj; Alfapump acționează ca un „limfatic artificial” mecanic; transplantul restabilește arhitectura hepatică normală, inclusiv rețeaua limfatică hepatică normală[65,36,27].

Un aspect important în ascita refractară este managementul complicațiilor specifice: de exemplu, ascita chiloasă necesită, pe lângă tratamentele de mai sus, o dietă specială, săracă în grăsimi cu lanț lung și suplimentată cu trigliceride cu lanț mediu (MCT), pentru a reduce producția de chil limfatic[79,65]. Octreotida poate fi utilă în ascita chiloasă sau în limfangiectazia intestinală, deoarece reduce fluxul limfatic intestinal prin vasoconstricție splahnică și scăderea secrețiilor, ajutând la diminuarea scurgerii de limfă[79,65].

În unele cazuri de ascită chiloasă masivă s-a recurs la ligatura sau embolizarea ductului toracic, cu succes variabil[79]. Pentru ascita asociată cu enteropatie exudativă severă (protein-losing enteropathy), TIPS sau transplantul pot rezolva problema prin scăderea presiunii portale (există rapoarte de vindecare a enteropatiei după TIPS sau transplant)[36,35]. În sfârșit, dacă ascita este parte a unui sindrom hepatorenal, tratamentul acestuia (de exemplu, terlipresină cu albumină) devine prioritar, întrucât ameliorarea funcției renale poate permite reluarea diureticelor și mobilizarea ascitei[11,18,10].

Noi direcții de cercetare și terapii emergente

Pe măsură ce înțelegerea patogeniei ascitei evoluează, apar și noi direcții de tratament care vizează ținte mai puțin convenționale, incluzând componenta limfatică și imunologică[65,76,5]. Multe dintre aceste abordări sunt încă în stadiu preclinic sau în studii clinice incipiente, dar ele conturează viitorul tratamentului ascitei cirotice decompensate[66,65]. Vom puncta câteva dintre cele mai promițătoare sau interesante direcții emergente:

Terapia pro-limfangiogenică: inspirată de studii precum cel cu VEGF-C, se explorează posibilitatea de a stimula formarea și funcția vaselor limfatice pentru a mări capacitatea de drenaj a lichidului[66,121]. Molecule precum VEGF-C și VEGF-D sau agoniști ai receptorilor lor ar putea, teoretic, să ajute la dezvoltarea unei rețele limfatice peritoneale și hepatice mai bogate, prevenind acumularea ascitei[66,65]. Totuși, administrarea sistemică a VEGF-C are potențial de efecte adverse (de exemplu, poate provoca ascită chiloasă sau poate promova creșterea tumorală, dacă există un cancer latent)[66]. Variante de a direcționa această terapie către ficat/mezenter sunt în studiu, de exemplu vectori virali hepatici ce exprimă VEGF-D sub controlul unui promotor specific hepatic (pentru a induce limfangiogeneză hepatică locală)[66,121]. O altă abordare ar fi folosirea unor medicamente repoziționate: s-a observat că prostaglandina E_2 (PGE_2) are efect pro-limfangiogenic, stimulând macrofagele să secrete factori de creștere limfatici[65]. PGE_2 sau analogi ai săi ar putea fi studiați ca terapie adjuvantă în ascită (deși PGE_2 are și efect vasodilatator, deci ar putea agrava hipotensiunea; acest echilibru trebuie investigat)[92,65]. Studiile pe animale sunt în curs pentru a vedea dacă administrarea de PGE_2 sau de alți agenți (de exemplu, factorul de creștere al fibroblastului 21, implicat în regenerarea hepatică și cu efecte asupra vaselor limfatice) ajută la reducerea ascitei[65,66].

Terapia de promovare a contractilității limfatice: așa cum s-a discutat, una dintre problemele identificate este hipocontractilitatea vaselor limfatice colectoare din cauza excesului de NO[104]. O idee emergentă este folosirea de medicamente vasoactive care să stimuleze „pompa” limfatică[104,65]. Studii experimentale au arătat că adrenalina și noradrenalina cresc frecvența contracțiilor limfatice[104]. Desigur, acestea nu pot fi administrate cronic sistemic, din cauza efectelor cardiovasculare[104]. Însă agenți mai selectivi, de exemplu agonistul receptorului alfa-1, midodrina (deja folosită în ascită), ar putea fi investigați și din prisma efectelor lor asupra limfaticelor[19,104]. Poate midodrina îmbunătățește și drenajul limfatic, pe lângă creșterea tensiunii arteriale? Ar fi un dublu beneficiu potențial[19,65]. Un alt exemplu: inhibitorii NOS (NO-sintază) specifici pentru endoteliul limfatic; dacă s-ar găsi o modalitate de a-i livra preferențial acolo, ar

putea crește contractilitatea limfatică fără vasoconstricție sistemică marcată[104,92]. O idee ar fi conjugarea inhibitorului de eNOS cu un anticorp anti-proteine specifice limfatice (de exemplu, LYVE-1), pentru a-l direcționa către endoteliul limfatic[104,121]. Deocamdată, aceasta este o ipoteză; practic, nu există încă studii clinice la om[104].

Terapia cu benzopirone (cumarină, flavonoide): aceste substanțe au fost folosite în tratamentul limfedemului la nivelul membrelor (de exemplu, la pacienți cu limfedem postmastectomie)[16,76]. Ele acționează prin stimularea macrofagelor să degradeze proteinele interstițiale, reducând vâscozitatea lichidului și facilitând drenajul[76]. În ascita cirotică, unde lichidul este sărac în proteine, utilitatea este discutabilă, dar ar putea ajuta la edemele periferice limfatice asociate[16,76]. Totuși, utilizarea cumarinei a fost limitată de raportări de hepatotoxicitate, clar o problemă la pacienții cu boală hepatică[35,76]. Flavonoidele (diosmina, rutina etc.), folosite în insuficiența venoasă cronică, ar merita, poate, studiate la cirotici pentru efectul lor de întărire a vaselor și de reducere a permeabilității capilare, deși date concludente lipsesc[92,35].

Modularea axei intestin–microbiom: având în vedere importanța translocației bacteriene în patogeneza ascitei și a inflamației, o direcție este modularea florei intestinale și a integrității barierei intestinale[6,126,5]. Probioticele și prebioticele sunt studiate în ciroză; unele trialuri cu probiotice au arătat reducerea episoadelor de PBS și ameliorarea profilului inflamator[5,62]. De asemenea, refacerea barierei intestinale cu factori trofici (glutamină, hormoni precum GLP-2) ar putea scădea translocația[6,126]. Un studiu interesant a folosit bezafibratul (un hipolipemiant) la pacienți cu colangită biliară primitivă și a observat reducerea nivelului de LPS circulant, sugerând că reducerea permeabilității intestinale/absorbției de endotoxine este posibilă[6,62]. Aceste abordări ar avea ca rezultat, indirect, o ascită mai ușor de controlat (prin reducerea cascadei inflamatorii–vasodilatatorii)[5,112].

Terapie celulară și regenerativă: un concept radical este acela de a folosi celule (sau exozomi) pentru a restabili homeostazia vasculară și limfatică[65,92]. De exemplu, celulele stem mezenchimale (CSM) au efecte imunomodulatoare și pro-regenerative; administrarea de CSM în ciroză este în studiu pentru reducerea fibrozei, dar ar putea avea și efect de reducere a inflamației sistemice și, poate, de stimulare a angiogenezei/limfangiogenezei într-un mod controlat[5,65]. De asemenea, terapia genică pentru a reduce producția de colagen (și, deci, hipertensiunea portală) este investigată, de exemplu inhibitori ai TGF-β, care ar reduce fibrogeneza hepatică[26,92]. Dacă s-ar reuși chiar și o mică reducere a

fibrozării, presiunea portală ar scădea, ajutând ascita[26,35]. Un alt aspect este cel al organoizilor limfatici: cercetări fundamentale încearcă să creeze structuri limfatice funcționale în laborator; desigur, aplicarea la om este îndepărtată, dar, în viitor, implanturi de noduli limfatici artificiali sau valve limfatice ar putea fi luate în considerare[121,65].

Medicamente antifibrotice/portal-hipotensoare noi: enumerăm câteva care sunt în trialuri și ar putea impacta ascita: simtuzumab (anticorp antifibrotic împotriva LOXL2) nu a arătat eficacitate în studiile avansate, dar altele sunt în curs (antagoniști ai integrinelor, ai IL-11 etc.)[26,35]. Acalabrutinib (inhibitor de BTK), studiat pentru a reduce inflamația fibrogenică[5,26]. Antagoniști noi de vasopresină sau modulatori ai receptorilor de angiotensină (de exemplu, aprotinina orală) pot modula cascada neurohormonală pe alte căi decât diureticele standard[112,18]. Deregulatori ai sinusoidei: de exemplu, minoxidil topic hepatic (un concept investigat pe animale; minoxidilul, fiind un vasodilatator direct, încapsulat pentru a acționa local hepatic, ar putea scădea rezistența intrahepatică)[92,26]. Toate acestea, dacă se vor dovedi eficiente în reducerea hipertensiunii portale sau a fibrogenezei, vor ameliora, implicit, formarea ascitei[35,26].

Imunoterapia în ciroză: un domeniu incipient este încercarea de a „reactiva” sistemul imun deprimat din ciroză[5,62]. De pildă, G-CSF (factor de stimulare a coloniilor granulocitare) a fost studiat în insuficiența hepatică acută pe cronic (ACLF) pentru a mobiliza celule progenitoare și a îmbunătăți funcția hepatică; unele studii au arătat regenerare hepatică crescută și supraviețuire mai bună[5,62]. Dacă G-CSF sau alți factori ar putea reduce decompensările (inclusiv ascita) rămâne de văzut[5,45]. Un alt exemplu: inhibitorii punctelor de control imun (checkpoint inhibitors), utilizați în oncologie, dar s-a observat că pot precipita autoimunitate hepatică; totuși, modularea fină a răspunsului imun în ciroză (să reducă imunosupresia, de exemplu, fără a induce inflamație excesivă) ar putea ajuta la prevenirea infecțiilor și, deci, a ascitei refractare[5,97]. Medicina personalizată și biomarkeri: pe viitor, s-ar putea individualiza terapia ascitei în funcție de profilul pacientului[65,76,5]. De exemplu, un pacient cu semne clare de disfuncție limfatică (limfedem, limfopenie, ascită chiloasă) ar putea beneficia prioritar de terapii care să îi susțină drenajul limfatic (de exemplu, octreotidă pentru ascită chiloasă, dietă cu MCT, poate chiar VEGF-C)[16,79,66]. Altul, cu profil inflamator proeminent (PCR foarte mare, niveluri de citokine crescute), ar putea primi terapie antiinflamatoare (albumină, statină, rifaximină)[22,102,70]. Unul cu tensiune arterială foarte mică și debit cardiac

ridicat ar putea primi midodrină mai devreme[19,112]. Astfel, abordarea nu ar fi una universală, ci țintită pe mecanismele predominante la fiecare pacient[65,35,18].

Este important de subliniat că, deși perspectivele terapeutice sunt promițătoare, niciuna dintre terapiile emergente nu a devenit încă standard de îngrijire[35,18]. În prezent, managementul ascitei cirotice se bazează pe combinația optimă a măsurilor existente (dietă, diuretice, paracenteză/TIPS, transplant), adaptată pacientului[3,18,35]. Însă, pe măsură ce cercetarea avansează, este foarte probabil ca, în următorii ani, unele dintre conceptele discutate (de exemplu, modularea limfangiogenezei sau a inflamației) să se concretizeze în tratamente practicabile[66,5,65]. Faptul că se discută despre sistemul limfatic în conferințele de hepatologie și că apar studii pe această temă indică o schimbare de paradigmă: de la a considera ascita doar un „efect pasiv" al hipertensiunii portale, la a o privi ca pe un proces dinamic ce poate fi influențat la multiple niveluri[65,76,3].

Concluzii

Ascita din ciroza hepatică trebuie înțeleasă ca un rezultat final al unei dereglări sistemice, în care hipertensiunea portală, vasodilatația splanhnică, disfuncția endotelială, activarea neurohormonală și eșecul progresiv al drenajului limfatic converg într-un mecanism integrativ[26,65,112]. Deși hipertensiunea portală rămâne veriga inițiatoare, capitolul evidențiază că apariția ascitei clinice marchează depășirea pragului de compensare circulatorie și limfatică, iar nu doar „acumularea pasivă" de lichid în peritoneu[65,45,25].

Un element central demonstrat este faptul că sistemul limfatic nu reprezintă un actor secundar, ci un „buffer" fiziologic major al hiperfiltrației hepatice și splanhnice[25,65,121]. În stadiile incipiente ale cirozei, creșterea producției de limfă hepatică poate fi contrabalansată prin adaptări structurale și funcționale (expansiune limfatică/limfangiogeneză, creșterea capacității de transport), ceea ce întârzie instalarea ascitei[25,121]. În stadiile avansate, însă, creșterea continuă a presiunilor hidrostatice și a încărcării lichidiene depășește capacitatea de rezervă a rețelei limfatice, iar decompensarea drenajului devine un determinant direct al ascitei persistente și al recurenței rapide după evacuare[25,65,45].

Capitolul consolidează ideea că disfuncția endotelială este un mecanism transversal, comun atât compartimentului vascular sanguin, cât și celui limfatic[92,104]. Dezechilibrul vasodilatator/vasoconstrictor, dominat de excesul de oxid nitric în teritoriul splanhnic, explică hipovolemia arterială efectivă și

activarea maximă a sistemelor RAAS/SNS/vasopresină, cu retenție renală de sodiu și apă[112,45]. În același timp, datele mecanistice sugerează că NO influențează negativ „pompa” limfatică (scăderea contractilității colectoarelor, remodelare murală), ceea ce transformă rețeaua limfatică dintr-un mecanism compensator într-un sistem insuficient, incapabil să returneze eficient lichidul interstițial către circulația venoasă[104,65].

În plan hepatic, „capilarizarea” sinusoizilor și creșterea rezistenței intrahepatice nu doar amplifică hipertensiunea portală, ci modifică și microdinamica schimburilor transsinusoidale, favorizând formarea de lichid interstițial și, implicit, de limfă hepatică în exces[26,92,121]. Consecința netă este un flux limfatic disproporționat, care poate deveni patologic atunci când drenajul central (prin ductul toracic și conexiunile venoase) nu mai poate prelua volumul generat[25,65,63].

O contribuție importantă a capitolului este integrarea disfuncției limfatice intestinale în tabloul ascitei cirotice[76,16,67]. Hipertensiunea portală cronică se asociază cu limfangiectazie intestinală și stază limfatică mezenterică, cu potențial de enteropatie exudativă și pierdere de proteine și limfocite[16,76]. Acest mecanism are consecințe clinice majore: (1) agravează hipoproteinemia și scade presiunea oncotică plasmatică, facilitând filtrarea lichidiană; (2) accentuează imunodeficiența prin pierderea celulelor imune și a imunoglobulinelor; (3) creează un substrat pentru edeme periferice și, în forme extreme, pentru ascita chiloasă, care indică o presiune limfatică excesivă și/sau ruptura unor vase limfatice dilatate[16,76,79].

Din perspectiva imunopatologică, capitolul clarifică faptul că ascita nu este un simplu transudat inert, ci un „compartiment biologic” în care se exprimă paradoxul CAID: inflamație sistemică persistentă, concomitent cu imunoparalizie funcțională[4,5,62]. Translocația bacteriană și încărcarea cu PAMP-uri/endotoxine întrețin vasodilatația, permeabilitatea crescută și disfuncția circulatorie, amplificând retenția hidrosalină și formarea ascitei[6,112,5]. În același timp, scăderea proteinelor ascitice (complement/opsonine) și disfuncția celulelor imune favorizează peritonita bacteriană spontană, care acționează ca un accelerator al cercului vicios inflamator–vasodilatator–hipoperfuzie renală, cu risc de sindrom hepatorenal și decompensări în cascadă[105,10,18].

Evidențele clinice discutate susțin prevalența relevantă a disfuncției limfatice la pacienții cu ascită severă/refractară și sugerează markeri de semnal (hipoproteinemie, limfocitopenie, obezitate, semne clinice de limfedem) care pot indica o componentă limfatică dominantă a decompensării[16,76]. Aceste

observații au valoare practică: ele justifică includerea evaluării fenotipului limfatic în stratificarea riscului (edeme limfatice, limfangiectazii, ascită chiloasă) și în anticiparea complicațiilor infecțioase[16,5,79].

Capitolul subliniază, de asemenea, că unele limite ale terapiei convenționale (diuretice/albumină/paracenteze repetate) pot fi explicate prin asimetria transportului proteic și prin insuficiența reabsorbției limfatice[59,65]. Dacă albumina trece rapid din intravascular în ascită, iar întoarcerea din ascită în plasmă este lentă, beneficiul „volumic" al albuminei poate fi tranzitoriu în formele cu drenaj limfatic sever compromis, deși efectele nononcotice (antiinflamatorii, antioxidante, de legare a endotoxinelor) rămân relevante[59,22,24]. În această logică, managementul modern trebuie să distingă între controlul producției de lichid și susținerea/optimizarea clearance-ului (inclusiv, conceptual, clearance-ul limfatic)[65,3,35].

Din punct de vedere conceptual, capitolul propune o schimbare de paradigmă: ascita cirotică este expresia unei „compensări urmate de decompensare" a sistemului limfatic în contextul unei disfuncții circulatorii și imunologice globale[65,76,5]. Această viziune explică de ce ascita devine un marker clinic de severitate biologică și de vulnerabilitate la infecții și insuficiențe de organ, iar forma refractară semnalizează eșecul convergent al mai multor sisteme (circulator, renal, limfatic, imun)[45,10,16].

În consecință, implicația majoră pentru capitolele următoare este că strategiile terapeutice eficiente trebuie să fie multimodale: reducerea presiunii portale și a hiperfiltrației (de exemplu, prin intervenții portal-hipotensoare), limitarea retenției renale de sodiu și apă, prevenția translocației bacteriene și controlul inflamației sistemice, dar și recunoașterea explicită a rolului drenajului limfatic ca potențială țintă diagnostică și terapeutică[3,35,65]. În măsura în care instrumentele imagistice și intervenționale vor permite evaluarea funcției limfatice și corecția selectivă a disfuncției acesteia, abordarea ascitei ar putea evolua de la un model predominant „evacuator" la unul patogenic, personalizat, orientat pe mecanismele dominante la fiecare pacient[63,65,66].

CAPITOLUL 2. ASCITA REFRACTARĂ ÎN CIROZA HEPATICĂ: ETIOLOGIE, PATOGENEZĂ, DIAGNOSTIC ȘI STRATEGII TERAPEUTICE MINIM INVAZIVE

Etiologia și factorii predispozanți ai ascitei refractare

Ascita refractară reprezintă forma extremă și cea mai dificil de controlat a sindromului ascitic din ciroza hepatică și, în același timp, unul dintre cele mai clare repere clinice ale „punctului de neîntoarcere” în evoluția bolii hepatice (Salerno et al., 2010 [111]). Din punct de vedere patogenetic, ea nu este o entitate izolată, ci expresia finală a unui lanț complex și progresiv de perturbări hemodinamice, renale, imunologice, endocrine, limfatice și microcirculatorii (Fukui et al., 2018 [46]). În momentul în care ascita devine refractară, mecanismele compensatorii cardiovasculare și renale sunt practic epuizate, iar organismul nu mai este capabil să mențină un echilibru eficient între volumul circulant, presiunea portală și eliminarea renală de sodiu și apă. De aceea, apariția ascitei refractare este considerată un marker de prognostic sever, asociat în mod constant cu o supraviețuire mediană de ordinul a 6–12 luni, în absența transplantului hepatic (Fortune & Cárdenas, 2017 [45]).

Pentru a înțelege în profunzime etiologia ascitei refractare și factorii care predispun la apariția ei, este necesar să privim pacientul cirotic nu doar ca pe un „ficat bolnav cu lichid în abdomen”, ci ca pe un organism aflat într-o stare avansată de decompensare sistemică. Ascita refractară este rezultatul interacțiunii mai multor verigi patogenice majore: hipertensiunea portală severă, vasodilatația arterială splahnică pronunțată, activarea neuro-umorală intensă și prelungită (RAAS, sistem nervos simpatic, vasopresină), deteriorarea progresivă a funcției renale, inflamația sistemică și endotoxemia de origine intestinală, translocația bacteriană, alături de o serie de factori iatrogeni (medicamente nefavorabile, utilizarea neadecvată a diureticelor), particularități ale pacientului (vârstă, sarcopenie, comorbidități cardiace și renale) și limite inerente ale farmacoterapiei convenționale [111,46,126].

În centrul etiologiei ascitei refractare se află hipertensiunea portală. Aceasta nu este doar o creștere de presiune într-un teritoriu vascular izolat, ci un fenomen dinamic care modifică profund hemodinamica întregului organism (Zhao & Lu, 2017 [140]). Creșterea rezistenței intrahepatice la flux și transmiterea retrogradă a presiunii în circulația splahnică duc la creșterea filtrării de lichid la nivelul capilarelor intestinale și mezenterice, depășind în timp capacitatea sistemului limfatic de drenaj. În stadiile inițiale, acest exces de lichid poate fi compensat

parțial; însă, pe măsură ce hipertensiunea portală se agravează, acumularea de lichid în cavitatea peritoneală devine masivă și recurentă (Fig. 9).

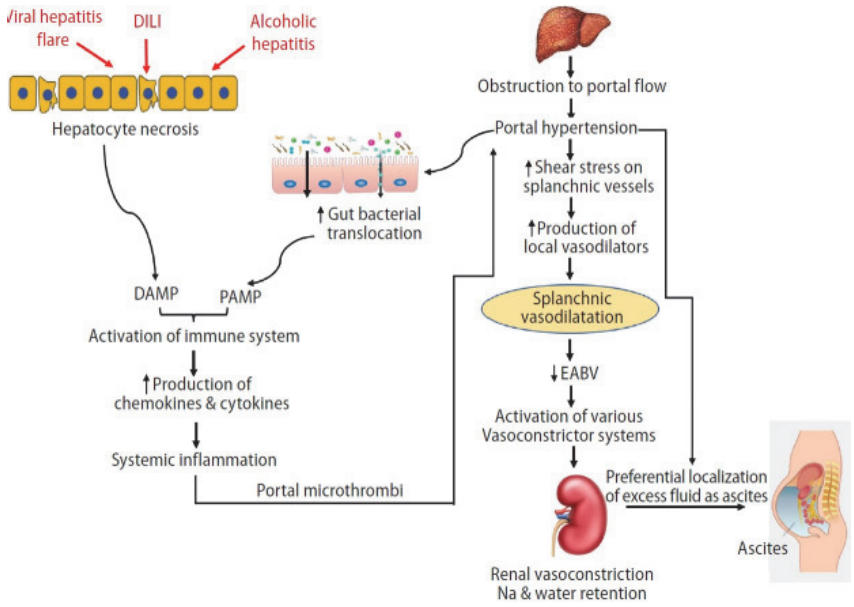


Fig. 10. Fiziopatologia formării ascitei

Reprodusă din Wong F. Management of refractory ascites. Clin Mol Hepatol. 2023;29(1):16–32 (Fig. 1), licență CC BY-NC 3.0. [135]

Vasodilatația splahnică este a doua verigă majoră. Sub influența mediatorilor vasoactivi (oxid nitric, prostacicline, glucagon, substanța P, citokine inflamatorii), vasele arteriale din teritoriul splahnic se dilată, crescând capacitanța vasculară și „sechestrând" o proporție importantă din volumul sanguin în bazinele abdominale (Fukui et al., 2018 [46]). Deși volumul plasmatic total este adesea crescut, volumul „efectiv" din compartimentul arterial scade. Această „hipovolemie arterială efectivă" este percepută de organism ca o stare de subumplere circulatorie, chiar dacă pacientul este edematos și cu ascită voluminoasă. Ca răspuns, organismul activează sistemele neuro-umorale vasoconstrictoare pentru a menține perfuzia organelor vitale.

Această activare compensatorie – sistemul renină–angiotensină–aldosteron (RAAS), sistemul nervos simpatic (SNS) și vasopresina (hormonul antidiuretic) – joacă un rol pivot în etiologia ascitei refractare (Salerno et al., 2010 [111]). În fazele incipiente, aceste mecanisme ajută la menținerea tensiunii arteriale și a perfuziei renale. În fazele avansate, însă, activarea devine exagerată și susținută, transformându-se din mecanism de protecție în factor agravant: vasoconstricția renală crește, filtrarea glomerulară scade, iar reabsorbția tubulară de sodiu și apă devine din ce în ce mai avidă. Se produce o redistribuție a reabsorbției de sodiu

către segmentele proximale ale nefronului, astfel încât segmentele distale, unde acționează diureticele de ansă și cele antimineralocorticoide, primesc mult mai puțin sodiu. În acest context, chiar și dozele „maxime” de diuretice devin ineficiente, acesta fiind un mecanism central al refractarității.

La acest cadru se adaugă inflamația sistemică și translocația bacteriană, mecanisme bine documentate atât în literatura clasică, cât și în analizele moderne [113,126,97]. Ciroza avansată este asociată cu disbioză intestinală, permeabilitate crescută a barierei mucoase și translocarea bacteriilor și a produselor bacteriene (endotoxine) către ganglionii mezenterici și circulația sistemică. Endotoxemia stimulează suplimentar sinteza de oxid nitric și alți vasodilatatori, amplificând vasodilatația splahnică și agravând „subumplerea” arterială. Totodată, inflamația sistemică contribuie la disfuncția endotelială și la alterarea reactivității vasculare, reducând sensibilitatea vaselor la vasoconstrictori endogeni și exogeni. În acest mediu, chiar și utilizarea vasoconstrictorilor farmacologici (midodrină, terlipresină) poate avea un răspuns variabil și uneori limitat [126,5,62].

Disfuncția renală progresivă apare ca o consecință directă a interacțiunii dintre modificările hemodinamice, neuro-umorale și inflamatorii caracteristice cirozei decompensate. În fazele inițiale, vasodilatația arterială splanhnică și reducerea volumului circulant efectiv determină o scădere a perfuziei renale, discretă din punct de vedere hemodinamic, dar suficientă pentru a activa mecanismele de retenție a sodiului. Ulterior, pe fondul accentuării vasoconstricției intrarenale și al activării persistente a sistemelor vasoconstrictoare endogene, filtrarea glomerulară se reduce semnificativ; în paralel, excreția apei libere devine ineficientă sub influența vasopresinei. În consecință, se dezvoltă hiponatremia de diluție și se configurează treptat un tablou care, în terminologia clasică, era descris drept sindrom hepatorenal de tip 2, iar în clasificările actuale este integrat mai adecvat în spectrul modern al sindromului hepatorenal asociat disfuncției renale persistente. În acest context, ascita refractară reprezintă una dintre cele mai evidente expresii clinice ale dereglării circulatorii și renale induse de ciroză, fără a fi însă echivalentă, din punct de vedere nosologic, cu sindromul hepatorenal [10,11,106] (Fig. 10).

La acest nucleu patogenetic hemodinamic, renal și inflamator se suprapun și factori iatrogeni, aspect subliniat constant în literatura de specialitate [111,18]. Utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene, prin inhibarea sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare renale, a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, a antagoniștilor receptorilor angiotensinei sau a aminoglicozidelor poate precipita ori agrava disfuncția renală, transformând o ascită anterior

controlabilă într-o ascită aparent „refractară”. De asemenea, diureticele pot contribui atât prin subdozare, situație în care tratamentul rămâne insuficient și generează o pseudo-refractaritate, cât și prin supradozare, cu diureză excesivă, azotemie prerenală și agravarea hipovolemiei efective.

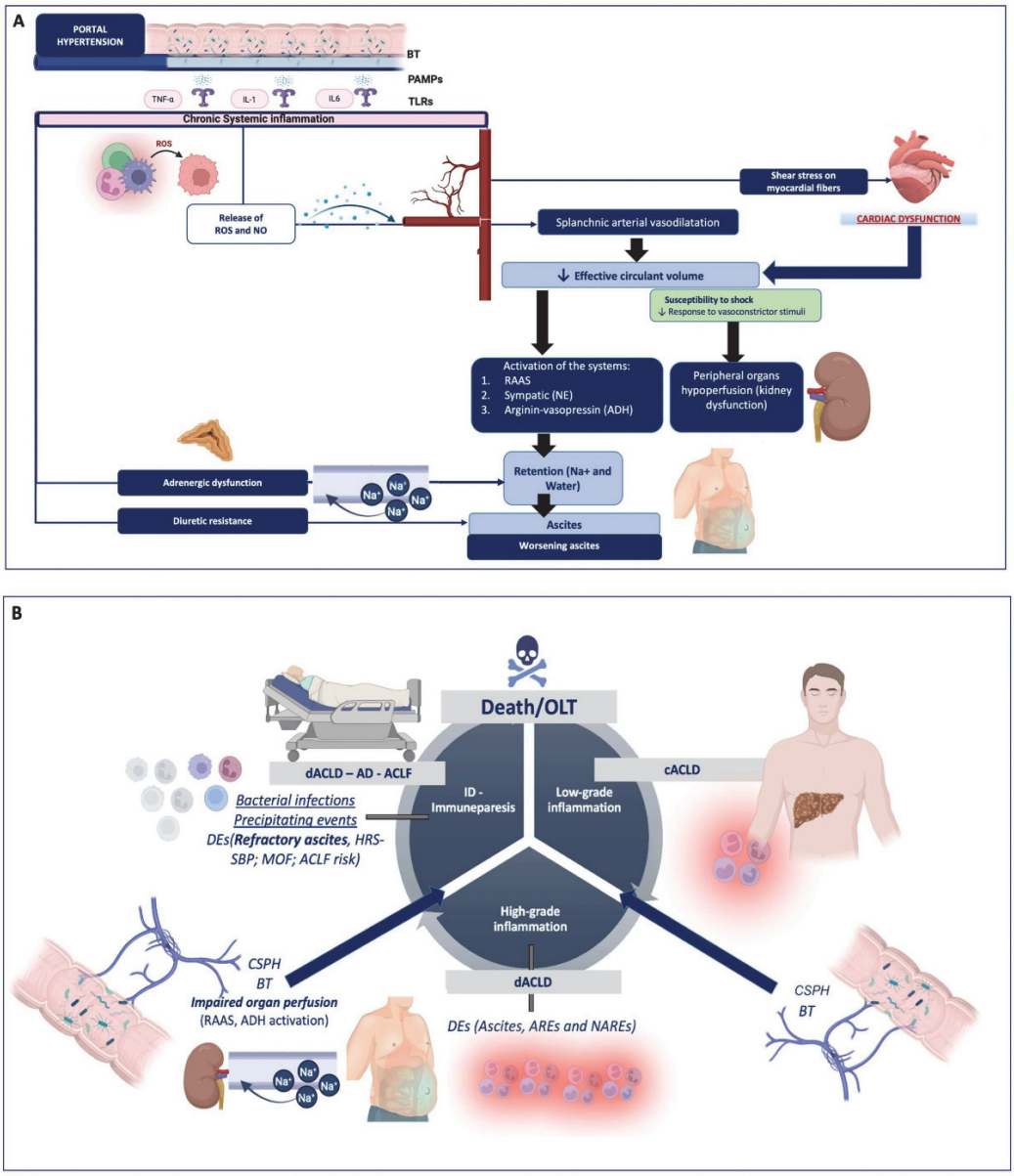


Fig. 11. Determinanții fiziopatologici ai ascitei și disfuncției renale în ciroza decompensată.

Adaptată după Romeo et al., Managing ascites and kidney dysfunction in decompensated advanced chronic liver disease: from “one size fits all” to a multidisciplinary-tailored approach. Livers. 2025;5(3):46. doi:10.3390/livers5030046. Livers, 2025, CC BY 4.0 [106].

În plus, beta-blocantele neselective, utile în profilaxia hemoragiei variceale, pot deveni nefavorabile la anumiți pacienți aflați în stadii avansate de decompensare, mai ales atunci când se asociază cu hipotensiune arterială, reducerea debitului cardiac și compromiterea suplimentară a perfuziei renale la pacienții cu ascită refractară [114,18].

Cele două articole suplimentare, împreună cu literatura internațională, subliniază, de asemenea, faptul că nu toți pacienții etichetați drept „refractari" se află în aceeași situație fiziopatologică [46,111,18]. Definiția standard internațională presupune o etapă de tratament diuretic intensiv sau maximal tolerat, care nu este uniform aplicabilă tuturor pacienților. Pacienții fragili, cu masă corporală redusă, sarcopenie marcată sau comorbidități cardiovasculare pot dezvolta complicații la doze de diuretice inferioare celor considerate „standard" în studiile clinice. La acești pacienți, ascita este frecvent mai degrabă intratabilă prin diuretice, din cauza efectelor adverse, decât rezistentă la diuretice în sens strict farmacodinamic. Această realitate explică variabilitatea criteriilor utilizate în practică și susține ideea că ascita refractară trebuie înțeleasă, în primul rând, ca un concept clinic, iar nu exclusiv farmacologic [46,111,18].

În plus, literatura recentă integrează și rolul unor terapii farmacologice și intervenționale moderne, unele cu beneficii demonstrate mai consistent, altele cu utilitate încă în curs de definire, precum midodrina, clonidina, terlipresina, antagoniștii receptorilor vasopresinei, sistemul ALFApump și șuntul portosistemic intrahepatic transjugular realizat cu stenturi acoperite. Eficacitatea midodrinei și a terlipresinei susține rolul central al reducerii volumului circulant efectiv și al vasodilatației splahnice în această patologie [116,10]. Efectele observate sub antagoniștii receptorilor vasopresinei evidențiază importanța vasopresinei și a tulburării de excreție a apei libere, iar rezultatele obținute prin șuntul portosistemic intrahepatic transjugular demonstrează că reducerea presiunii portale și a congestiei splahnice poate restabili parțial natriureza și poate ameliora hemodinamica renală la pacienți atent selectați [109,132,21]. În același timp, complicațiile acestor terapii, inclusiv encefalopatia apărută după șuntul portosistemic intrahepatic transjugular, insuficiența hepatică precoce sau agravarea funcției renale sub ALFApump, confirmă faptul că, după depășirea unui anumit prag de decompensare, rezerva adaptativă a organismului devine minimă [36,127,131].

În concluzie, etiologia și factorii predispozanți ai ascitei refractare nu pot fi reduși la simpla lipsă de răspuns la diuretice. Ascita refractară este rezultatul unei combinații complexe de factori hemodinamici, hormonali, renali, inflamatori,

microbiologici, iatrogeni și individuali, care depășesc capacitatea mecanismelor compensatorii și a tratamentului farmacologic standard de a menține homeostazia hidroelectrolitică. În această etapă, transplantul hepatic rămâne singura intervenție cu potențial curativ real, în timp ce toate celelalte metode rămân intervenții non-curative, orientate spre controlul simptomelor, reducerea complicațiilor imediate și, în anumite situații, asigurarea unei punți către transplant.

Etiologia ascitei în ciroza hepatică

Ascita refractară nu este o entitate izolată, ci vârful aisbergului unei decompensări circulatorii și renale profunde la pacientul cu ciroză hepatică avansată [46,111,45]. Din punct de vedere etiologic, în peste trei sferturi din cazuri, punctul de plecare este ciroza hepatică, indiferent dacă aceasta este alcoolică, virală, metabolică (NASH), autoimună sau de altă natură [111,113,45]. Toate aceste etiologii converg către același rezultat final: apariția hipertensiunii portale sinusoidale severe, în contextul unei „remodelări" arhitecturale a ficatului (fibroză, noduli de regenerare, distorsiune vasculară) și al unei perturbări majore a reglajului vascular local și sistemic [111,45].

În fazele inițiale ale cirozei, creșterea rezistenței intrahepatice la fluxul portal este predominant structurală, prin depuneri de colagen și apariția nodulilor de regenerare care comprimă sinusoidele [111]. Pe măsură ce boala avansează, la această componentă structurală se adaugă o componentă dinamică, reversibilă parțial, legată de contractilitatea celulelor stelate hepatice și de secreția de vasoconstrictori intrahepatici (de exemplu, endotelină) [111]. În ansamblu, rezultatul este hipertensiunea portală sinusoidală, cu transmiterea retrogradă a presiunii crescute în întreg patul splahnic [111,45].

La nivelul capilarelor intestinale și mezenterice, această hipertensiune se traduce prin creșterea marcată a presiunii hidrostatice, favorizând filtrarea plasmei în interstițiul intestinal [111,45]. Sistemul limfatic încearcă să compenseze, crescând debitul de limfă hepatică și intestinală, dar această capacitate este limitată. În momentul în care volumul de lichid filtrat depășește posibilitatea de drenaj limfatic și de reabsorbție peritoneală, începe să se acumuleze lichid liber în cavitatea peritoneală: aceasta este ascita „clasică" a cirozei [111,45].

Dacă etiologia ascitei ar fi exclusiv mecanică – hipertensiune portală și filtrare crescută –, teoretic am putea controla fenomenul doar prin reducerea presiunii în sistemul portal. Totuși, experiența clinică și datele fiziopatologice moderne arată că lucrurile sunt mult mai complexe [46,111,45]. În ciroza avansată, hipertensiunea portală este însoțită de o vasodilatație arterială

splanhnică profundă, în strânsă legătură cu endotoxemia de origine intestinală [140,111,45]. Translocația bacteriană – trecerea bacteriilor sau a produselor lor (lipopolizaharide, fragmente de perete celular) din lumenul intestinal în ganglionii mezenterici și circulația sistemică – stimulează sinteza de oxid nitric (NO) și a altor substanțe vasodilatatoare (prostacicline, glucagon, factori neuropeptidergici) [140,111,45].

Acest exces de NO și alți mediatori induce o vasodilatație intensă în teritoriul splahnic, dar și sistemic [46,111,45]. Rezistența vasculară periferică scade, iar organismul încearcă să compenseze prin creșterea debitului cardiac: apare așa-numita „circulație hiperdinamică" [111,45]. Atâta timp cât cordul reușește să crească debitul suficient pentru a menține un volum arterial eficace satisfăcător, pacientul se află într-un stadiu relativ mai stabil, chiar dacă are deja ascită [111,45].

Problema apare când vasodilatația devine atât de marcată încât nici măcar un debit cardiac crescut nu mai reușește să mențină un volum arterial eficient adecvat [46,111,45]. Din punctul de vedere al baroreceptorilor și al rinichilor, organismul percepe această situație ca pe o stare de „hipovolemie" – nu pentru că volumul total de lichid din corp ar fi scăzut, ci pentru că sângele este „depozitat" în vasele dilatate splanhnice și nu mai umple suficient patul arterial central [46,111,45]. Acesta este miezul „teoriei vasodilatației arteriale periferice", care înglobează și depășește teoriile mai vechi de tip „underfilling" și „overflow" [111,45].

Studiile hemodinamice detaliate, în special cele realizate în Asia, arată foarte clar că există două „fenotipuri" de pacienți cirotici cu ascită [140,46]. Un prim grup, adesea corespunzător stadiilor mai puțin avansate, prezintă funcție renală relativ conservată, niveluri aproape normale ale activității plasmatice a reninei, norepinefrinei și vasopresinei, sodiu seric normal și excreție urinară de sodiu satisfăcătoare [140,46]. Acești pacienți au frecvent valori crescute ale peptidei natriuretice atriale, ceea ce sugerează o anumită „supraumplere" volumică („overflow") – au mult lichid, dar circulația arterială este încă relativ bine compensată [46,45]. Ei răspund de obicei bine la restricția de sodiu și la diuretice în doze moderate [111,113,45].

În opoziție cu acest profil, pacienții care evoluează către ascită refractară se încadrează într-un model de „underfilling": activitatea reninei plasmatice este crescută, norepinefrina și vasopresina sunt marcat crescute, sodiul seric scade (hiponatremie de diluție), volumul urinar și excreția urinară de sodiu sunt foarte reduse, iar clearance-ul creatininei este diminuat [140,111,45]. În aceste condiții,

rinichiul este plasat într-un mediu de vasoconstricție intrarenală intensă și activare maximă a sistemelor neuro-umorale. Reabsorbția de sodiu se mută predominant la nivelul tubului proximal, adică „în amonte” de locurile unde acționează spironolactona și diureticele de ansă [111,113,45]. Din acest motiv, chiar și dozele „maxime” de diuretice devin ineficiente: pur și simplu nu mai ajunge suficient sodiu la segmentul nefronic pe care aceste medicamente îl pot influența [111,113,45].

Este important de subliniat că noțiunea de „doză maximă de diuretice” – spironolactonă 400 mg/zi și furosemid 160 mg/zi – provine în principal din studii efectuate pe pacienți europeni sau nord-americani, cu anumite caracteristici antropometrice (greutate, talie, dietă bogată în sodiu) [111,113]. În populațiile asiatice, unde pacienții sunt, în general, mai mici ca greutate și au deseori un aport alimentar de sare diferit, aceste doze sunt adesea excesive și devin mai degrabă limitate de toxicitate decât de eficacitate [140,46]. Practic, un pacient poate fi „refractar” nu pentru că ascita nu ar putea fi controlată cu o doză rezonabilă de diuretice, ci pentru că doza care ar fi necesară i-ar provoca hiponatremie severă, insuficiență renală acută sau encefalopatie [140,46,113]. De aceea, în practică, se face distincția utilă între ascita „diuretic-rezistentă” (în ciuda dozelor mari, pacientul nu răspunde) și ascita „diuretic-intractabilă” (dozele eficace nu pot fi administrate din cauza reacțiilor adverse cu risc crescut) [46,111,113].

Pe măsură ce ciroza avansează, endotoxemia cronică și inflamația de grad redus accentuează vasodilatația splanhnică și, implicit, hipovolemia arterială efectivă [126,64,5]. Organismul răspunde printr-o activare suplimentară a sistemului renină–angiotensină–aldosteron, a sistemului nervos simpatic și a secreției de vasopresină [111,45,10]. Consecința este o vasoconstricție renală tot mai intensă, o filtrare glomerulară din ce în ce mai redusă, o excreție urinară de sodiu extrem de scăzută (adesea < 10 mEq/zi) și o capacitate minimă de excreție a apei libere [111,45,113]. În acest stadiu, orice încercare de a crește dozele de diuretice agravează „subumplerea” arterială, determinând scăderi suplimentare ale tensiunii arteriale, azotemie prerenală, hiponatremie profundă și apariția sau agravarea encefalopatiei hepatice [111,45,18].

Astfel se explică de ce ascita refractară este atât de strâns legată de dezvoltarea sindromului hepatorenal de tip 2: ambele reflectă aceeași disfuncție hemodinamică de fond, aceeași vasoconstricție renală susținută și aceeași activare extremă a RAAS, SNS și vasopresinei [10,11,111]. Din punct de vedere etiologic, ascita refractară nu este altceva decât fața „volumică” a acestui sindrom circulator

avansat, în timp ce sindromul hepatorenal reprezintă fața „funcțională” renală [10,11,111].

În această etapă evolutivă, intervin și alte elemente etiopatogenice care pot agrava tabloul. De exemplu, utilizarea beta-blocantelor neselective, benefică în stadiile intermediare pentru profilaxia hemoragiei variceale, poate deveni periculoasă la un pacient cu ascită refractară și tensiune arterială deja scăzută [114,53,18]. Scăderea suplimentară a debitului cardiac și limitarea răspunsului simpatic pot reduce critic perfuzia renală și pot precipita injuria renală acută și decesul [114,53,18]. De aici a derivat conceptul de „fereastră terapeutică” a beta-blocantelor în ciroză: ele sunt utile între momentul apariției varicelor cu risc și momentul apariției ascitei refractare, dar pot deveni dăunătoare atunci când disfuncția circulatorie este extremă [114,53,18].

În ansamblu, etiologia ascitei refractare nu se reduce la simpla formulă „ciroză + hipertensiune portală”. Este vorba de o constelație patogenetică în care:

– ciroza avansată generează hipertensiune portală și distorsiune structurală [111,113,45];

– hipertensiunea portală și disbioza intestinală induc endotoxemie și vasodilatație splanhnică [140,111,45];

– vasodilatația splanhnică duce la hipovolemie arterială efectivă și activează RAAS, SNS și vasopresina [46,111,45];

– sistemele neuro-umorale, odată activate maximal, produc vasoconstricție renală, retenție avidă de sodiu și apă, hiponatremie de diluție și scăderea drastică a excreției urinare de sodiu [111,113,45];

– sistemul limfatic este depășit, reabsorbția peritoneală este insuficientă, iar lichidul ascitic se acumulează în cantități din ce în ce mai mari [111,45];

– diureticele devin ineficiente sau intolerabile, iar ascita devine refractară [46,111,45].

Din această perspectivă, apariția ascitei refractare marchează un punct de neîntoarcere în evoluția cirozei hepatice: ea semnalează epuizarea rezervelor hemodinamice și renale și anunță tranziția către sindromul hepatorenal și complicații severe (hiponatremie, peritonită bacteriană spontană, encefalopatie) [111,113,45]. Etiologic, singura intervenție cu adevărat „curativă” asupra acestui lanț patogenetic rămâne transplantul hepatic, care înlătură substratul de bază – ciroza și hipertensiunea portală [46,111,45]. Toate celelalte abordări – farmacologice, intervenționale sau chirurgicale – nu fac decât să moduleze temporar verigile din acest lanț, fără a elimina cauza primară [46,111,45].

Vasodilatația splanhnică, circulația hiperdinamică și hipovolemia arterială efectivă – text integral, explicat și cu referințe

Înțelegerea completă a mecanismelor prin care ascita devine refractară presupune o analiză integrată a relației dintre hipertensiunea portală, vasodilatația arterială splanhnică și instalarea circulației hiperdinamice, evenimente patogenice descrise coerent în literatura de specialitate de autori precum Zhao și colab. [140], Fukui și colab. [46], Salerno și colab. [111], Senousy și Draganov [113] și Fortune și Cárdenas [45]. Toți acești autori, în mod independent, ajung la aceeași concluzie: vasodilatația splanhnică reprezintă pivotul fiziopatologic central care duce la hipovolemie arterială efectivă, la activarea exagerată a sistemelor vasoconstrictoare endogene și, în final, la refractaritatea ascitei.

În ciroza avansată, hipertensiunea portală stimulează producerea excesivă de oxid nitric, monoxid de carbon și alte substanțe vasodilatatoare la nivelul endoteliului arterial splanhnic. Zhao și colab. [140] arată foarte clar că aceasta nu este o simplă reacție locală, ci rezultatul unei dereglări sistemice, alimentate suplimentar de endotoxemia de origine intestinală, fenomen descris detaliat de Fukui și colab. [46]. Vasodilatația progresivă a patului arterial splanhnic determină o scădere importantă a rezistenței vasculare periferice și o creștere majoră a capacitanței venelor abdominale, ducând la „sechestrarea” unei mari părți din volumul sanguin în zona splahnică. Din acest motiv, chiar dacă volumul sanguin total al pacientului poate fi normal sau chiar crescut, partea de volum care contează pentru perfuzia organelor vitale — volumul arterial efectiv — devine insuficientă. Conceptul de „hipovolemie arterială efectivă” este explicat magistral de Salerno și colab. [111], care arată că acesta este semnalul care activează lanțul de răspunsuri maladaptive caracteristice cirozei avansate.

Organismul interpretează scăderea volumului arterial efectiv ca pe o stare de hipoperfuzie sistemică, iar răspunsul imediat este activarea intensă a celor trei mari sisteme de reglare a volumului: sistemul renină–angiotensină–aldosteron (RAAS), sistemul nervos simpatic (SNS) și vasopresina (AVP). Toate studiile concordă asupra acestui aspect. Zhao și colab. [140] și Fukui și colab. [46] arată că nivelurile de renină, norepinefrină și vasopresină cresc constant pe măsură ce boala hepatică avansează și sunt maxime la pacienții cu ascită refractară. Senousy și Draganov [113] explică mai departe că vasoconstricția renală indusă de SNS și RAAS reduce fluxul sanguin renal și scade rata de filtrare glomerulară, creând un cerc vicios al retenției hidrosodate. Pe de altă parte, vasopresina determină reabsorbția exagerată a apei la nivelul tubului colector, ceea ce găsim bine documentat în analizele lui Fortune și Cárdenas [45]; acest fenomen duce la

hiponatremie de diluție, un marker clinic al severității cirozei, și, totodată, un motiv major pentru care diureticele trebuie reduse sau chiar oprite.

Astfel se creează două fenotipuri clinico-hemodinamice distincte, bine descrise în lucrările lui Salerno [111] și reconfirmate de Zhao [140]: un fenotip inițial, numit „overflow”, caracterizat prin volum plasmatic crescut, răspuns diuretic bun și niveluri relativ normale ale mediatorilor neuro-umorali, și un fenotip avansat, numit „underfilling”, caracteristic ascitei refractare, în care volumul arterial efectiv este scăzut, iar nivelurile de PRA, norepinefrină și vasopresină ating valori foarte mari. Pacienții „overflow” răspund la diuretice; cei cu „underfilling” devin refractari la acestea.

Acesta este momentul în care trebuie explicat, într-o manieră logică, de ce diureticele devin ineficiente în ascita refractară. Toți autorii analizați insistă asupra aceluiași mecanism: diureticele acționează în segmentele distale ale nefronului (ansa Henle pentru furosemid, tubul colector cortical pentru spironolactonă). Dar, în ascita refractară, RAAS și SNS determină o reabsorbție atât de intensă a sodiului în tubul proximal, încât segmentele distale ale nefronului primesc foarte puțin sodiu. Salerno și colab. [111] explică impecabil acest fenomen: „diureticele nu sunt inactive; ele sunt lipsite de substratul fiziologic asupra căruia să acționeze”. Fortune și Cárdenas [45] confirmă acest lucru, subliniind că simpla creștere a dozelor de diuretice nu îmbunătățește natriureza, ci crește riscul de insuficiență renală și decompensare hemodinamică.

Același mecanism explică și de ce vasopresina exacerbează refractaritatea: reținerea disproporționată de apă în raport cu sodiu duce la hiponatremie — fenomen descris atât de Zhao [140], cât și de Fukui [46] — iar hiponatremia, sub un anumit prag (120–125 mmol/L), impune întreruperea diureticelor. În acest caz, ascita nu este doar „rezistentă”, ci devine „intractabilă”, pentru că tratamentul necesar nu mai poate fi administrat în siguranță, o distincție prezentată clar de Salerno [111] în definiția oficială.

Toate aceste modificări hemodinamice au consecințe imediate asupra deciziilor terapeutice. De exemplu, studiile sintetizate în analiza lui Zhao [140] și în revizuirea lui Fukui [46] arată că vasoconstrictorii precum midodrina sau terlipresina pot ameliora starea hemodinamică prin creșterea volumului arterial efectiv, restabilind parțial răspunsul renal la diuretice. În schimb, beta-blocantele neselective sunt discutate critic în lucrările lui Fukui [46] și Fortune [45], autorii subliniind riscul ca acestea să agraveze hipoperfuzia sistemică în ascita refractară.

Vasodilatația splanhnică influențează și eficiența terapiilor intervenționale. LVP fără albumină poate precipita disfuncția circulatorie post-paracenteză

(PICD), explicată prin amplificarea activării neuro-umorale într-un organism deja aflat în underfilling [17,117,111]. ALFApump poate produce un efect hemodinamic similar prin drenaj continuu al ascitei [119,127]. În schimb, TIPS poate ameliora hipertensiunea portală și reduce parțial vasodilatația splahnică, iar mai multe studii au arătat că poate îmbunătăți funcția renală la pacienții selectați corect [21,110,36]. Totuși, riscul de insuficiență hepatică precoce și de encefalopatie impune o selecție atentă a pacienților [18,36,83].

Privind în ansamblu literatura, devine evident că ascita refractară nu este un fenomen renal primar, ci consecința unui dezechilibru hemodinamic sever, dominat de vasodilatația splanhnică și hipovolemia arterială efectivă. Refractaritatea la diuretice este, în esență, expresia finală a acestui dezechilibru, iar recunoașterea mecanismelor profunde descrise de Zhao [140], Fukui [46], Salerno [111], Senousy [113] și Fortune [45] permite o abordare terapeutică modernă, rațională și personalizată a acestor pacienți.

Retenția renală de sodiu, hiponatremia și incapacitatea de excreție a apei libere

Ascita refractară reprezintă, din punct de vedere fiziopatologic, expresia finală a unui dezechilibru profund între vasodilatația arterială splanhnică, scăderea volumului arterial efectiv, activarea maximă a sistemelor neuro–umorale și adaptările renale care, inițial compensatorii, devin ulterior maladaptative. Triada formată din retenția renală de sodiu, hiponatremia de diluție și incapacitatea de excreție a apei libere este sistematic descrisă în marile revizuiri dedicate ascitei refractare și hiponatremiei în ciroză și este strâns legată de prognosticul rezervat al acestor pacienți [46,111,45].

Mai multe articole de sinteză subliniază faptul că, în momentul în care ascita devine refractară, pacientul se află deja într-un stadiu avansat de decompensare hemodinamică și renală, în care mecanismele farmacologice uzuale (dietă hiposodată + diuretice) își pierd eficiența, iar tabloul biochimic este dominat de natriureză extrem de scăzută, hiponatremie și clearance sever redus al apei libere (Fig. 11) [46,111,45].

Reținerea renală de sodiu este veriga obligatorie pentru formarea și întreținerea ascitei; ea precede apariția ascitei clinice, dar atinge un maxim în stadiul de ascită refractară [111,113]. Salerno și colab. au arătat, într-o lucrare de referință asupra patogenezei și terapiei ascitei refractare, că severitatea retenției sodice crește progresiv de-a lungul istoriei naturale a cirozei și se corelează cu intensitatea hipertensiunii portale, a vasodilatației sistemice și a activării RAAS și SNS [111]. Senousy și Draganov, într-o altă revizuire dedicată evaluării și

managementului ascitei refractare, subliniază același concept: reabsorbția avidă de sodiu devine atât de marcată încât, la unii pacienți, natriureza scade sub 10 mEq/zi, în ciuda dozelor maxime de diuretice [113].

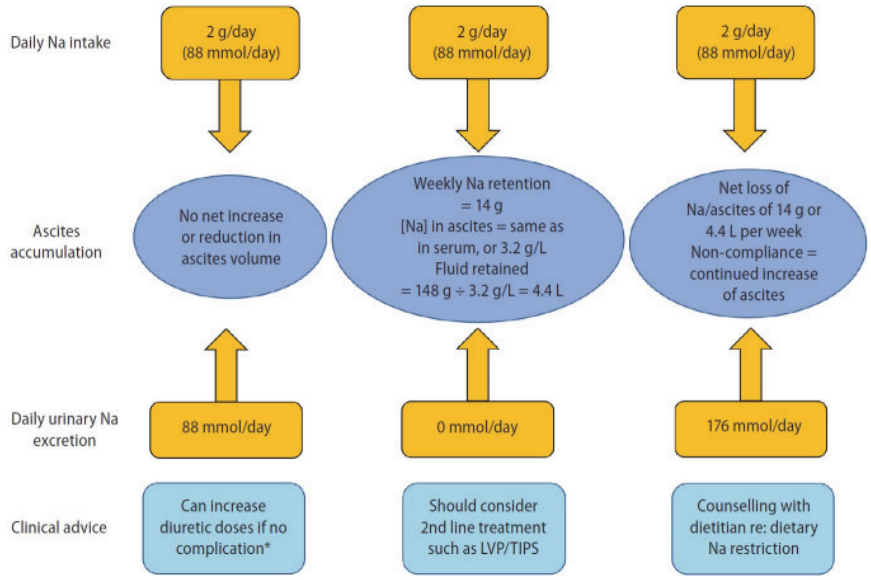


Fig. 12. Calcularea balanței de sodiu și estimarea acumulării de ascită în funcție de excreția urinară de sodiu la pacientul cu ciroză/ascită refractară.

Reprodusă din Wong F., Management of refractory ascites, Clinical and Molecular Hepatology (Figura 3), cu permisiune prin licența CC BY-NC 3.0. [135]

Fortune și Cárdenas, concentrându-se pe relația dintre ascită, ascită refractară și hiponatremie, arată că pacienții cu excreție urinară de sodiu < 10 mEq/zi au un prognostic extrem de nefavorabil, cu o supraviețuire medie de numai 5–6 luni, comparativ cu > 2 ani la cei cu natriureză mai crescută [113,45]. Această observație este concordantă cu datele mai vechi și este preluată și în revizuirile ulterioare privind opțiunile terapeutice pentru ascita refractară [111,46,128].

Din punct de vedere mecanistic, studiile rezumate în aceste articole arată că, pe măsură ce ciroza avansează, reabsorbția de sodiu se deplasează proximal de locurile de acțiune ale diureticelor de ansă și ale antimineralocorticoizilor – în principal la nivelul tubului contort proximal [111,113]. Ca urmare, chiar dacă se administrează spironolactonă până la 400 mg/zi și furosemid 160 mg/zi (doze considerate „maxime” de Clubul Internațional al Ascitei și preluate în ghidurile

EASL și AASLD [46,111,113]), la nivelul segmentelor distale ale nefronului ajunge o cantitate insuficientă de sodiu pentru a produce o natriureză eficientă.

Zhao și Lu, într-o sinteză asupra managementului actual al ascitei refractare, insistă asupra faptului că această retenție sodică proximală, asociată cu reducerea perfuziei renale și a ratei de filtrare glomerulare, explică în mare măsură rezistența la diuretice observată în practica clinică [140]. Fukui și colab. descriu aceeași populație de „non-responderi" la diuretice, caracterizată prin activitate plasmatică a reninei (PRA), norepinefrină și vasopresină marcat crescute, asociate cu volum urinar redus și natremie scăzută – un profil hemodinamic și hormonal tipic pentru ascita refractară [46].

Astfel, conform acestor autori [46,111,45], retenția renală de sodiu din ascita refractară nu este un simplu fenomen de „supradozare de sare", ci rezultatul unei adaptări hemodinamice de tip „underfilling", în care organismul sacrifică funcția excretorie renală de sodiu pentru a menține, cât de cât, un volum arterial efectiv minim necesar perfuziei organelor vitale.

Scăderea filtrării glomerulare și stadiul „pre-hepatorenal"

Pe acest fond de vasodilatație splahnică severă și activare neuro–umorală intensă, fluxul sanguin renal și presiunea de filtrare glomerulară scad progresiv. Salerno și colab. descriu acest stadiu drept o etapă intermediară între ciroza decompensată cu ascită și sindromul hepatorenal tip 2, în care structura renală este încă relativ integră, dar hemodinamica renală este profund compromisă [111]. Senousy și Draganov confirmă că mulți pacienți cu ascită refractară se află, de fapt, într-un stadiu „pre-HRS", cu creatinină serică aparent normală, dar cu RFG redusă, natriureză foarte scăzută și dependență de mecanismele vasoconstrictoare sistemice [113].

Zhao și colab., precum și Fukui și colab., arată că această combinație – RFG scăzută, retenție severă de sodiu și activare maximă a RAAS și SNS – este prezentă aproape invariabil la pacienții cu ascită refractară incluși în studiile moderne de tratament (LVP, TIPS, dispozitive de drenaj, vaptani) [140,46]. Meta-analizele asupra opțiunilor terapeutice pentru ascita refractară, sintetizate de Will și colab., atrag atenția că aceeași populație biologică – cu disfuncție renală funcțională – este cea care reapare în toate trialurile majore, indiferent de strategia intervențională utilizată [128].

Prin urmare, în lumina acestor date [46,111,45], ascita refractară poate fi privită ca „fenotipul clinic" al unei circulații hiperdinamice decompensate, în care rinichiul este forțat în mod cronic spre vasoconstricție, hipoperfuzie și reabsorbție maximă de sodiu, cu risc extrem de înalt de evoluție către HRS și deces.

Hiponatremia de diluție – consecință și marker al severității hemodinamice

Hiponatremia este unul dintre cei mai importanți markeri ai severității decompensării circulatorii și renale la pacienții cu ciroză și ascită. Fortune și Cárdenas, în revizuirea lor dedicată special relației dintre ascită, ascita refractară și hiponatremie, subliniază că hiponatremia în ciroză este aproape exclusiv de tip hipervolemic, rezultată din secreția excesivă, non-osmotică, de AVP și din incapacitatea de excreție a apei libere [45].

Conform acestor autori [45], dar și revizuirilor anterioare [111,113], mecanismele de bază sunt:

• hipovolemia arterială relativă, determinată de vasodilatația arterială splahnică;

• activarea baroreceptorilor și stimularea secreției de AVP;

• activarea receptorilor V2 la nivelul ductelor colectoare renale, cu inserția canalelor aquaporin-2;

• reabsorbția disproporționată de apă față de sodiu;

• diluția sodiului seric (Na < 130 mEq/L, adesea < 125 mEq/L în ascita refractară).

Zhao și colab. arată că, în seriile moderne de pacienți cu ascită refractară, hiponatremia este extrem de frecventă și se corelează cu prognosticul nefavorabil, necesitând prudență maximă în utilizarea diureticelor și în efectuarea paracentezelor de volum mare [140,45]. Fukui și colab. confirmă că hiponatremia nu este doar o consecință biochimică, ci și un factor limitativ major al terapiilor farmacologice (în special diureticele) și intervenționale (TIPS, sisteme de drenaj), deoarece crește riscul de encefalopatie hepatică, injurie renală și complicații hemodinamice [46,18].

Salerno și colab. leagă hiponatremia de stadiul „târziu” al teoriei vasodilatației arteriale periferice: pe măsură ce vasodilatația devine tot mai accentuată, răspunsul cardiac de „forward flow” (creșterea debitului cardiac) nu mai este suficient, iar organismul compensează prin retenție accentuată de sodiu și apă; în acest context, AVP joacă un rol central în retenția de apă, ceea ce duce la hiponatremie de diluție [111,112,45].

Senousy și Draganov subliniază impactul prognostic al hiponatremiei: pacienții cu ciroză, ascită și Na < 130 mEq/L au rate semnificativ crescute de AKI, HRS și mortalitate, iar hiponatremia a fost integrată în scoruri precum MELD-Na, tocmai datorită valorii sale predictive [18,45]. Fortune și Cárdenas confirmă că includerea sodiului seric în scorurile prognostice îmbunătățește discriminarea

riscului, în special la pacienții cu ascită refractară și funcție renală „aparent normală” [45,18].

În practica clinică, aceste date [46,111,45] se traduc prin faptul că hiponatremia trebuie privită atât ca semnal de alarmă (marker al severității hemodinamice), cât și ca limitare terapeutică (reduce marja de manevră pentru diuretice, vaptani și paracenteze agresive).

Incapacitatea de excreție a apei libere și rolul antagoniștilor V2

Așa cum subliniază Fortune și Cárdenas, dar și revizuirile privind managementul ascitei refractare, incapacitatea rinichiului de a excreta apă liberă este partea funcțională finală a aceluiași lanț patogenetic dominat de AVP [45,140,46]. Clearance-ul apei libere este profund redus la pacienții cu ascită refractară, iar reacția la încărcări hidrice este practic abolită.

Senousy și Draganov explică faptul că această realitate fiziopatologică a stat la baza dezvoltării și testării antagoniștilor receptorilor V2 (vaptani), în special satavaptan și tolvaptan, în contextul cirozei cu ascită și hiponatremie [113,45]. Zhao și colab. rezumă trialurile cu satavaptan, care au arătat o corecție eficientă a hiponatremiei și o mobilizare mai rapidă a ascitei pe termen scurt, dar fără beneficiu pe termen lung și cu rate crescute de evenimente adverse și mortalitate, ceea ce a dus la retragerea medicamentului [132,45]. Fukui și colab. arată că, deși tolvaptan poate avea un rol util la pacienții cu ascită non-refractară și hiponatremie moderată, datele în ascita refractară sunt limitate, iar costurile și problemele de siguranță împiedică folosirea sa pe scară largă [109,46].

Fortune și Cárdenas subliniază că vaptanii nu au demonstrat un beneficiu clar asupra supraviețuirii și, în consecință, ghidurile recomandă utilizarea lor doar în contexte foarte selectate – de exemplu, la pacienți cu hiponatremie severă, candidați la transplant, la care o creștere controlată a natremiei poate facilita managementul perioperator [45,18].

În esență, literatura de specialitate converge asupra ideii că vaptanii pot „desface” temporar blocajul acvaretic, dar nu modifică fundamental disfuncția circulatorie și renală care stă la baza ascitei refractare [45,46,18].

Integrarea triadei retenție de sodiu – hiponatremie – bloc acvaretic în contextul ascitei refractare

Toate revizuirile majore asupra ascitei refractare, inclusiv cele axate pe tratamentul actual [140,46], pe patogeneză și definiții [111,113] și pe relația cu hiponatremia [45], ajung la o concluzie comună:

- retenția renală de sodiu extremă (Na urinar adesea < 10 mEq/zi),
- hiponatremia de diluție (Na < 130 mEq/L),

• incapacitatea de a excreta apă liberă (clearance aproape nul al apei libere)

definesc „fenotipul renal” al pacientului cu ascită refractară.

Zhao și colab. și Fukui și colab. evidențiază faptul că aceste modificări condiționează alegerea și eficacitatea tuturor strategiilor terapeutice – de la LVP repetată + albumină până la TIPS și dispozitive de drenaj cronic – și trebuie luate în considerare atât în momentul selecției pacienților pentru proceduri intervenționale, cât și în evaluarea pentru transplant hepatic [140,46]. Senousy și Draganov insistă că, în fața unui pacient cu ascită refractară, natriureza, natremia și profilul hemodinamic (TA, frecvență cardiacă, semne de „underfilling”) trebuie interpretate integrat pentru a decide dacă accentul se va pune pe paracenteze paliative, pe TIPS ca „bridge to transplant” sau pe listarea urgentă pentru transplant [113]. Fortune și Cárdenas propun, practic, să privim hiponatremia și natriureza extrem de scăzută nu doar ca simple „valori de laborator”, ci ca indicatori clinici ai epuizării rezervelor compensatorii și ai tranziției către faza în care numai intervențiile invazive (TIPS, transplant) mai pot modifica cursul natural al bolii [45]. Revizuirea sistematică asupra opțiunilor terapeutice pentru ascita refractară, menționată în bibliografie [128], confirmă faptul că, indiferent de modalitatea tehnică (LVP, TIPS, PVS, dispozitive automate), aceste proceduri sunt aplicate unei populații de pacienți definite tocmai prin această triadă fiziopatologică.

Rolul translocației bacteriene, inflamației sistemice și disfuncției de barieră intestinală în geneza și progresia ascitei refractare

Înțelegerea ascitei refractare a evoluat de la o viziune limitată, centrată aproape exclusiv pe hipertensiunea portală și retenția renală de sodiu, către un model mult mai complex, în care intestinul și sistemul imun joacă un rol la fel de important ca ficatul sau rinichiul. Translocația bacteriană (bacterial translocation – BT), disfuncția barierei intestinale și inflamația sistemică de intensitate variabilă reprezintă astăzi un veritabil „al treilea pilon” al fiziopatologiei ascitei refractare, alături de vasodilatația splahnică și activarea neurohormonală accentuată [126,5,97].

Această reconfigurare conceptuală este importantă din două motive majore. În primul rând, explică de ce doi pacienți cu grade comparabile de hipertensiune portală pot avea evoluții foarte diferite în ceea ce privește formarea și refractaritatea ascitei. În al doilea rând, deschide calea unor strategii terapeutice noi, orientate nu doar spre „decompresia portală” sau „blocarea RAAS/SNS”, ci și spre restaurarea integrității barierei intestinale, corectarea disbiozei și modularea răspunsului inflamator sistemic [126,5,97].

1. Intestinul în ciroza avansată – de la „tub digestiv” la organ critic în homeostazia portalo-sistemică

În ciroza hepatică avansată, intestinul devine o verigă centrală în lanțul decompensării. Hipertensiunea portală susținută induce congestie venoasă, edem al vilozităților și hipoxie tisulară la nivelul mucoasei intestinale. Aceasta se traduce morfologic și funcțional prin:

• alterarea joncțiunilor strânse (tight junctions) dintre enterocite;

• modificarea citoscheletului și a permeabilității paracelulare;

• disfuncție endotelială în microcirculația intestinală;

• creșterea stresului oxidativ și a inflamației locale [126,67].

În paralel, se dezvoltă o disbioză intestinală caracteristică cirozei: flora autohtonă benefică (Lactobacillus, Bifidobacterium) scade, iar populațiile bacteriene potențial patogene, producătoare de endotoxină, cresc semnificativ [126,8]. Studiile au arătat o reducere importantă a speciilor Lactobacillus rhamnosus și Lactobacillus fermentum la pacienții cu ciroză decompensată. Bajaj și colab. au propus „raportul de disbioză în ciroză” (CDR – cirrhosis dysbiosis ratio), definit ca raport între bacteriile autohtone benefice și cele potențial patogene, raport care se corelează negativ cu scorul MELD și cu nivelul sanguin al endotoxinei. Un CDR scăzut se asociază cu mortalitate și insuficiență de organ la 30 de zile.

Pe acest fond structural și microbiologic, bariera intestinală devine „poroasă” („leaky gut”): bacterii viabile sau fragmente bacteriene (LPS, ADN bacterian, peptidoglicani) pot traversa mucoasa și ajunge în ganglionii limfatici mezenterici, apoi în ficat și în circulația sistemică – fenomen definit ca translocație bacteriană [126,8]. În condiții fiziologice, există o translocație minimală, controlată imunologic; în ciroza avansată, însă, volumul și frecvența BT cresc marcat, depășind capacitatea de clearance și de control a sistemului reticuloendotelial hepatic [126,8].

2. De la translocația bacteriană la inflamația sistemică cronică

Produșii bacterieni care ajung în ficat și în circulație sunt recunoscuți de receptorii de recunoaștere a patternurilor (PRR), în special Toll-like receptors (TLR), exprimați pe celulele Kupffer, celulele endoteliale sinusoidale, macrofage și limfocite. Activarea acestor receptori duce la:

• activarea cascadelor de semnalizare intracelulară (NF-κB, MAPK);

• eliberarea de citokine proinflamatorii (TNF-α, IL-6, IL-1β);

• inducerea formei inductibile a NO-sintazei și creșterea producției de oxid nitric (NO) [5,62,64].

Rezultatul este o inflamație sistemică cronică, de intensitate mică–moderată, caracterizată prin:

• creșterea nivelurilor circulante de TNF-α, IL-6 și alți mediatori;

• creșterea endotoxemiei;

• apariția unor chemokine specifice, cum sunt CXCL9 și CXCL11;

• creșterea receptorilor solubili ai TNF (sTNFR1, sTNFR2).

Este important de subliniat că, deși această inflamație nu se manifestă întotdeauna prin febră sau leucocitoză evidentă, ea are efecte hemodinamice și metabolice majore. Practic, pacientul cu ciroză avansată și ascită refractară se află într-o stare de „inflamație vasculară cronică", care modelează răspunsul la toate intervențiile terapeutice ulterioare – farmacologice, endoscopice sau intervenționale [5,62,64].

3. Inflamația sistemică, vasoplegia splahnică și „eșecul" adaptării neurohormonale

În mod clasic, apariția ascitei a fost explicată prin trei ipoteze majore: teoria „underfilling" (hipovolemie relativă), teoria „overflow" și teoria vasodilatației arteriale periferice [112,111]. În prezent, acestea sunt reinterpretate în lumina datelor privind BT și inflamația [126,5,64].

• vasodilatația splahnică este amplificată de NO și de mediatori proinflamatori induși de endotoxină, ducând la o scădere severă a volumului arterial efectiv [126,64,112];

• organismul răspunde prin activarea maximă a RAAS, SNS și AVP, ceea ce determină vasoconstricție renală, retenție intensă de sodiu și apă, hiponatremie de diluție și scăderea progresivă a GFR [111,10,11];

• în timp, acest răspuns compensator devine maladaptativ: apare un fenotip de vasoplegie sistemică asociată cu rinichi ischemic și circulație hiperdinamică, tipic pentru pacienții cu ascită refractară [111,45].

Studiile care au comparat pacienții cu răspuns bun la diuretice cu cei cu răspuns slab au arătat că, la cei din urmă, activitatea plasmatică a reninei, nivelurile de norepinefrină și vasopresină sunt semnificativ crescute, iar clearance-ul creatininei, diureza și natriureza sunt marcat scăzute [10,11]. Acest profil corespunde unei stări de hipovolemie arterială relativă accentuată, în care orice „intervenție agresivă" (LVP neînsoțită de albumină, drenaj continuu prin

ALFApump, TIPS fără selecție strictă) poate precipita insuficiență renală sau hepatică [46,140].

Pe acest fundal, translocația bacteriană și inflamația sistemică:

• intensifică vasodilatația splahnică prin NO și citokine [126,64,5];

• reduc sensibilitatea vasculară la vasoconstrictori endogeni (angiotensină II, catecolamine, vasopresină) și exogeni (midodrină, terlipresină) [62,5,106];

• alterează răspunsul tubular la diuretice, contribuind la diuretic-resistență [111,45].

Astfel, ascita refractară apare nu doar pentru că „nu mai ajunge diureticul la tubul renal", ci pentru că întregul sistem vascular și renal este reprogramat de un context inflamator și neurohormonal extrem [111,126,5].

4. Translocația bacteriană, biomarkeri inflamatori și prognosticul procedurilor intervenționale (în special TIPS)

Un aspect deosebit de relevant pentru chirurgul hepatobiliar și pentru echipa de hepatologie este impactul BT și al inflamației asupra rezultatelor TIPS. TIPS, prin reducerea presiunii portale, ar trebui să [36,83]:

• amelioreze congestia splahnică;

• reducă edemul intestinal;

• stabilizeze bariera mucoasei.

În realitate, studiile au arătat că:

• o proporție importantă (≈ 16–18%) dintre pacienții cu ascită refractară dezvoltă insuficiență hepatică precoce (ELF) după TIPS, chiar și cu scor MELD < 12.

• pacienții cu niveluri crescute de endotoxină, CXCL9, CXCL11 și de receptori solubili pentru TNF înainte de TIPS au risc semnificativ mai mare de ELF, ACLF și mortalitate.

Acest lucru sugerează că, la un anumit prag al inflamației sistemice induse de BT, beneficiul decompresiei portale este contrabalansat – sau chiar depășit – de efectele negative ale reducerii perfuziei portale asupra unui parenchim hepatic deja inflamator și fragil. Cu alte cuvinte, aceiași markeri care reflectă intensitatea BT și a inflamației devin, în practică, markeri de selecție pentru TIPS [36,83,97].

De remarcat și faptul că, în unele studii, s-a observat scăderea endotoxinei și a anumitor biomarkeri inflamatori la două săptămâni după TIPS, la pacienții cu evoluție favorabilă. Aceasta consolidează ideea că TIPS poate avea un efect benefic asupra barierei intestinale și a BT, dar numai la pacienții la care rezerva hepatică și profilul inflamator permit adaptarea la noul regim hemodinamic.

5. Disfuncția barierei intestinale și complicațiile infecțioase: de la SBP la ACLF

Translocația bacteriană excesivă și „intestinul permeabil" se traduc clinic, în primul rând, prin peritonita bacteriană spontană (PBS/SBP), dar impactul lor depășește cu mult sfera infecțiilor peritoneale. SBP:

• este cel mai frecvent tip de infecție la pacienții cu ciroză și ascită;

• are o mortalitate considerabilă la primul episod;

• este un factor precipitant major pentru HRS tip 1 și pentru ACLF [18,97,118].

Chiar și în absența SBP manifeste, prezența constantă a unor niveluri crescute de endotoxină și TNF-α este asociată cu:

• decompensări repetate;

• necesitatea crescândă de paracenteze;

• creșterea riscului de insuficiență multiorgan [97,99,125].

Aceste date justifică introducerea profilaxiei antibiotice (ex. norfloxacină, rifaximină) la pacienții cu ascită avansată și proteine scăzute în L.A., tocmai pentru a modera BT și răspunsul inflamator [41,75,18].

6. Intervenții terapeutice orientate către microbiom și BT – unde ne aflăm?

Din perspectiva ascitei refractare, terapia „orientată spre microbiom" are două obiective:

• reducerea translocației bacteriene și a endotoxemiei;

• atenuarea inflamației sistemice și a vasoplegiei splahnice.

Studiile au arătat că:

• Rifaximina – antibiotic neabsorbabil – reduce nivelurile circulante de endotoxină și TNF-α, scade debitul cardiac, crește rezistența vasculară sistemică, îmbunătățește GFR și natriureza la pacienții cu ciroză; în asociere cu midodrina, a crescut diureza și a redus necesarul de paracenteză în ascita refractară.

• Norfloxacina reduce TNF-α și NO în ser și în lichidul ascitic după episoade de SBP, întârzie apariția HRS și îmbunătățește supraviețuirea la pacienții cu ascită și proteine < 15 g/L.

• Probioticele: Lactobacillus GG a fost asociat cu scăderea endotoxinei și TNF-α, iar combinația probiotică VSL#3 a redus amoniacul arterial, a ameliorat suprapopularea bacteriană a intestinului subțire și a îmbunătățit encefalopatia hepatică psihometrică;

• combinația de probiotice + prebiotice, integrată într-un plan nutrițional adaptat, are potențialul de a modifica atât disbioza, cât și răspunsul inflamator, deși dovezile privind impactul direct asupra ascitei refractare sunt încă limitate.

Pe de altă parte, trialurile care au evaluat rifaximina în profilaxia encefalopatiei după TIPS au arătat beneficii limitate asupra EH, fără a demonstra clar un impact asupra insuficienței hepatice precoce sau asupra mortalității. Acest lucru sugerează că, atunci când BT și inflamația au atins deja un nivel critic, simpla modulație tardivă a microbiomului nu mai este suficientă pentru a schimba decisiv prognosticul.

Din acest motiv, tot mai multe lucrări subliniază că intervenția asupra microbiomului și BT ar trebui începută precoce, încă de la primele semne de decompensare (prima ascită, primul episod de EH minimă), nu doar în faza de ascită refractară [126,97,5].

Disfuncția renală progresivă și sindromul hepatorenal tip 2

În practica de zi cu zi, la pacientul cu ascită refractară vedem foarte frecvent un tablou care „alunecă" lent spre sindromul hepatorenal tip 2 (HRS-2). Toate marile revizuiri asupra ascitei refractare subliniază că această formă de ascită este, de fapt, expresia unei disfuncții circulatorii avansate, cu vasodilatație splahnică severă, activare maximă a RAAS și SNS, hiponatremie de diluție și vasoconstricție renală persistentă – adică exact terenul fiziopatologic al HRS-2 [10,11,111].

Dacă privim lucrurile „din interiorul rinichiului", mecanismul este relativ simplu: hipovolemia arterială efectivă, generată de vasodilatația splahnică, face ca organismul să „tragă frâna de mână" prin activarea intensă a RAAS, SNS și vasopresinei. Rezultatul este vasoconstricție renală marcată, scăderea progresivă a filtrării glomerulare și o reabsorbție extrem de avidă de sodiu în tubul proximal [10,11,111]. În acest context, aproape tot sodiul este captat proximal, astfel încât foarte puțin ajunge la segmentele distale ale nefronului, unde acționează spironolactona și diureticele de ansă. De aici rezultă „clasicul" profil al pacientului cu ascită refractară + HRS-2: natriureză < 10 mEq/zi, diureză mică, creatinină moderat crescută, dar în progresie lentă, cu rinichi structural aparent „normal" [111,113,45].

Din punct de vedere clinic, ascita refractară asociată cu HRS-2 marchează trecerea de la un stadiu în care ascita este încă controlabilă prin restricție de sare și diuretice la o fază în care aceste mijloace devin ineficiente și, uneori, periculoase (azotemie prerenală, hiponatremie severă, encefalopatie). Toate revizuirile majore insistă că, în acest punct, ascita refractară și HRS-2 sunt factori

independenți de prognostic nefavorabil, cu supraviețuire la 1–2 ani semnificativ redusă [111,45,18]. În mod practic, apariția acestui tablou ar trebui să declanșeze imediat reevaluarea pentru transplant hepatic, deoarece niciuna dintre terapiile „clasice" nu schimbă fundamental istoria naturală a bolii [111,18,35].

Abordarea terapeutică în HRS-2 nu mai poate fi centrată pe „escaladarea diureticelor". Datele sintetizate de Salerno, Senousy, Fortune și colaboratorii arată că, în acest stadiu, tratamentul eficient este cel care corectează fiziopatologia de fond, nu cel care forțează diureza [111,113,45]:

• vasoconstrictoare sistemice (midodrină ± albumină, terlipresină) pentru a contracara vasodilatația splahnică și a crește volumul arterial efectiv [116,10,18];

• paracenteză de volum mare + albumină pentru control simptomatic al ascitei, cu atenție la prevenirea PICD [17,117,18];

• TIPS, la pacienți riguros selecționați, pentru reducerea durabilă a hipertensiunii portale și ameliorarea natriurezei [21,110,36];

• dispozitive precum ALFApump® sau șunturi peritoneovenoase, în contexte paliative, atunci când TIPS și transplantul nu sunt posibile [128,18,83].

Meta-analiza lui Will, Rodrigues și Berzigotti pune foarte clar lucrurile în perspectivă: toate opțiunile non-transplant (LVP repetată, TIPS, ALFApump®, PVS, catetere peritoneale permanente) pot ameliora calitatea vieții și pot temporiza evoluția, dar nu anulează riscul vital asociat ascitei refractare și HRS-2; pacienții care nu ajung la transplant rămân cu o mortalitate importantă, indiferent de strategia aleasă [128]. Cu alte cuvinte, HRS-2 pe fond de ascită refractară trebuie privit ca un stadiu de „punct de neîntoarcere" funcțional renal, în care obiectivul este dublu:

să stabilizăm temporar perfuzia renală și să reducem povara ascitei (pentru confort și prevenția complicațiilor) și

să câștigăm timp până la transplant, atunci când acesta este posibil.

În concluzie, disfuncția renală progresivă în ascita refractară nu este doar „încă o complicație" în tabloul cirozei, ci un semnal că sistemul cardiovascular și renal a intrat într-o zonă de adaptare extremă, cu marjă foarte mică de manevră. HRS tip 2 reprezintă, de fapt, fața renală a aceleiași disfuncții circulatorii care generează ascita refractară, iar orice strategie terapeutică – fie ea farmacologică, intervențională sau chirurgicală – trebuie judecată în raport cu impactul asupra acestei balanțe fragile [10,11,111].

Factori iatrogeni și terapii care precipită refractaritatea

În practica de zi cu zi, o proporție semnificativă dintre pacienții catalogați inițial ca având „ascită refractară" se află, de fapt, într-o situație de refractaritate

aparentă sau tranzitorie, în care mecanismele de retenție renală a sodiului sunt profund modificate de factori iatrogeni sau de utilizarea inadecvată a terapiei diuretice. Înainte de a eticheta definitiv ascita ca fiind refractară „veritabilă", este indispensabilă o revizuire sistematică a medicației și a factorilor precipitanți. Atât revizuirea clasică a lui Salerno, cât și analizele lui Senousy, Zhao și Fukui insistă asupra faptului că tratamentul diuretic insuficient sau excesiv, expunerea la medicamente nefrotoxice ori vasodilatatoare/vasomodulatoare administrate „în afara ferestrei terapeutice" pot mima sau agrava refractaritatea și trebuie corectate înainte de a trece la terapii invazive sau la concluzia că pacientul nu mai este controlabil farmacologic [111,46,18].

Un prim grup de factori iatrogeni majori îl constituie antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS). La pacientul cirotic cu ascită, perfuzia renală este menținută parțial prin producția de prostaglandine vasodilatatoare la nivelul arteriolei aferente. Inhibarea sintezei de prostaglandine de către AINS determină vasoconstricție aferentă, scăderea ratei filtrării glomerulare (GFR) și reducerea semnificativă a fluxului tubular de sodiu. Din perspectivă clinică, tabloul se traduce prin scăderea diurezei, creșterea creatininei și acumularea rapidă de lichid în cavitatea peritoneală, pacientul părând „non-responsiv" la diuretice. Totuși, aceasta reprezintă o refractaritate iatrogenă, reversibilă, care se remite, de regulă, după întreruperea AINS și expansiunea adecvată a volumului plasmatic (de preferat cu albumină), fără a fi nevoie de escaladarea necontrolată a terapiei diuretice [18,35,111].

În mod similar, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și antagoniștii receptorilor de angiotensină II (ARA) sunt potențial periculoși la pacienții cu ciroză avansată și ascită. În contextul unei circulații „underfilled", tonusul vasoconstrictor al angiotensinei II la nivelul arteriolei eferente reprezintă unul dintre puținele mecanisme care mențin presiunea de perfuzie glomerulară și GFR. Blocarea acestui braț al RAAS, în special pe un teren de vasodilatație splahnică severă și tensiune arterială joasă, reduce suplimentar presiunea de filtrare, scade GFR și agravează retenția azotată și hidrosodată. Clinic, pacientul dezvoltă creșteri progresive ale creatininei, natriureză minimă și ascită greu controlabilă, aparent refractară la diuretice. De aceea, majoritatea autorilor recomandă evitarea IECA/ARA la pacienții cu ascită moderată–severă și, cu atât mai mult, la cei cu ascită refractară [18,35,111].

Un alt element iatrogen important îl reprezintă medicamentele intrinsec nefrotoxice, în special aminoglicozidele. În contextul hemodinamic fragil al cirozei decompensate, chiar și cure relativ scurte de aminoglicozide pot induce

injurie renală acută structurală, cu leziuni tubulare care reduc brusc capacitatea rinichiului de a menține filtrarea. Odată instalat un episod de AKI pe acest teren, orice schemă diuretică devine ineficientă: diureza scade, creatinina crește, iar ascita se acumulează rapid. Intervenția corectă constă în oprirea medicamentului nefrotoxic, resuscitație volemică judicioasă (de preferință cu albumină), monitorizarea atentă a funcției renale și, la nevoie, inițierea precoce a terapiei pentru sindromul hepatorenal, nu în creșterea dozelor de diuretice [18,35,111].

Diureticele – principalul pilon terapeutic în ascita cirotică – pot deveni, la rândul lor, cauză de refractaritate dacă sunt utilizate incorect. Salerno descrie două extreme frecvente în practică. Pe de o parte, tratamentul insuficient: monoterapie cu diuretic de ansă la un pacient cu hiperaldosteronism marcat sau utilizarea cronică a unor doze subterapeutice de antimineralocorticoid, ceea ce duce la un control suboptimal al balanței sodice și la o pseudo-refractaritate. Pe de altă parte, overdiureza agresivă, cu pierderi hidrosodice care depășesc capacitatea de adaptare a patului vascular, determină hipovolemie, azotemie prerenală și hiponatremie de diluție, transformând o ascită inițial „sensibilă” într-una aparent refractară. În ambele situații, soluția nu este schimbarea imediată a strategiei către proceduri invazive, ci reajustarea fină a terapiei diuretice: corectarea combinației (spironolactonă + furosemid în raport adecvat), calibrarea dozelor în funcție de greutate, tensiune arterială și natriureză, precum și monitorizarea atentă a funcției renale [111,113,18].

Un capitol distinct îl constituie utilizarea beta-blocantelor neselective (NSBB) la pacientul cu ascită avansată. Conceptul de „fereastră terapeutică” a NSBB în ciroză, derivat din studii observaționale și analize de supraviețuire, sugerează că beneficiul lor este maxim într-o etapă intermediară a bolii: după apariția varicelor cu risc, dar înainte de instalarea ascitei refractare, a hiponatremiei severe sau a disfuncției renale. În fazele foarte avansate, cu tensiune arterială medie scăzută, hiponatremie marcată, ascită refractară sau AKI, același NSBB poate avea efecte net dăunătoare. Prin reducerea suplimentară a frecvenței cardiace și a indicelui cardiac, NSBB limitează capacitatea de compensare a vasodilatației sistemice profunde, compromit perfuzia renală și cresc riscul de HRS și deces [114,53,18].

Pe baza acestor observații, ghidurile recente recomandă reevaluarea critică a NSBB la pacienții cu ascită refractară: reducerea dozelor sau oprirea medicației la pacienții cu tensiune arterială medie < 65–70 mmHg, hiponatremie < 130 mEq/L, AKI sau episoade repetate de disfuncție circulatorie indusă de paracenteză (PICD). În acest stadiu, „fereastra terapeutică” pentru NSBB se închide, iar

obiectivul principal îl constituie menținerea perfuziei renale și a stabilității hemodinamice, chiar cu prețul unui risc ușor crescut de hemoragie variceală, controlabilă prin abordări endoscopice și radiologice [18,35,53].

Privit global, tabloul ascitei „refractare” nu poate fi interpretat corect fără o analiză meticuloasă a arsenalului farmacologic utilizat. De aceea, la orice pacient la care ascita pare să nu mai răspundă la diuretice, prima etapă trebuie să fie auditul terapeutic: căutarea sistematică a AINS, IECA/ARA, aminoglicozidelor sau altor nefrotoxice, ajustarea dozelor de diuretice, reevaluarea indicației de NSBB. Numai după eliminarea acestor cauze iatrogene și după reoptimizarea tratamentului standard se poate discuta, în mod legitim, despre ascită refractară veritabilă [111,18].

Complicații ale decompensării cirozei hepatice

Pe lângă factorii strict iatrogeni, un al doilea pilon major al refractarității „aparente” îl reprezintă complicațiile acute ale cirozei decompensate, care modifică brusc echilibrul hemodinamic, neuro-umoral și renal. Serii clinice și revizuiri sistematice (Salerno, Senousy, Zhao, Fukui) descriu în mod repetat situații în care „pierderea” răspunsului la diuretice nu reflectă neapărat un eșec definitiv al terapiei farmacologice, ci expresia unei agresiuni intercurente – infecțioase, hemoragice, trombotice sau neoplazice – ce amplifică vasodilatația, activează suplimentar RAAS, SNS și AVP și precipită injuria renală acută. În aceste contexte, ascita devine greu controlabilă atât timp cât factorul precipitant rămâne prezent, iar refractaritatea este, în mare măsură, reversibilă odată cu tratamentul eficient al complicației [111,113,97].

Peritonita bacteriană spontană (PBS/SBP) este prototipul acestor evenimente precipitante. Infecția lichidului ascitic determină o amplificare acută a vasodilatației splahnice și sistemice, accentuând „subumplerea” compartimentului arterial. Ca răspuns, organismul crește marcat activitatea RAAS, SNS și secreția de vasopresină, ceea ce conduce la vasoconstricție renală intensă, reducerea GFR, scăderea drastică a excreției de sodiu și agravarea retenției hidrosodate. Din punct de vedere clinic, ascita se acumulează rapid, în ciuda diureticelor, iar creatinina crește, instalându-se frecvent un episod de AKI sau chiar un sindrom hepatorenal de tip 1 sau 2. În această fază, continuarea sau intensificarea tratamentului diuretic nu face decât să agraveze dezechilibrul hemodinamic și să accelereze deteriorarea funcției renale. Abordarea corectă constă în paracenteză diagnostică, inițiere precoce a antibioterapiei adecvate,

administrare de albumină și suspendarea temporară a diureticelor până la stabilizarea funcției renale și ameliorarea parametrilor circulatori [18,97,118].

Episoadele de hemoragie digestivă superioară, diaree severă, vărsături repetate sau deshidratare prin aport lichidian insuficient sunt, de asemenea, factori precipitanți frecvenți ai unei refractarități tranzitorii. Pierderea acută de volum – fie hematică, fie hidroelectrolitică – reduce suplimentar volumul circulant efectiv într-un sistem deja vasodilat. Organismul răspunde printr-o activare accentuată a RAAS, SNS și AVP, cu redistribuția fluxului sanguin către organele vitale și cu creșterea avidității rinichiului pentru sodiu. Clinic, se observă o reacumulare foarte rapidă a ascitei după paracenteză, o scădere bruscă a diurezei și, uneori, o creștere a creatininei, pacientul părând „non-responsiv” la aceeași schemă diuretică anterior eficientă. În realitate, aceasta este o refractaritate condiționată de hipovolemie, care se ameliorează odată cu resuscitația volemică adecvată (soluții, produse sanguine, albumină), controlul sursei de pierdere și reintroducerea treptată a diureticelor după stabilizarea tensiunii arteriale și a funcției renale [111,18,35].

Tromboza de venă portă și carcinomul hepatocelular (HCC) reprezintă situații particulare în care mecanismul central de agravare a ascitei este modificarea suplimentară a hemodinamicii portale. Tromboza de venă portă reduce acut fluxul portal și crește semnificativ rezistența în arborele port, determinând agravarea bruscă a hipertensiunii portale și accelerarea filtrării de lichid către spațiul peritoneal. HCC, mai ales în formele infiltrative sau cu masă tumorală voluminoasă centrală, perturbă arhitectura vasculară și parenchimatoasă hepatică, amplificând atât hipertensiunea portală, cât și insuficiența hepatocelulară. În ambele scenarii, ascita tinde să devină dificil de controlat, în pofida unui regim diuretic corect dozat, iar răspunsul limitat la diuretice reflectă o schimbare structurală a hemodinamicii portale, nu neapărat epuizarea definitivă a arsenalului farmacologic. Din acest motiv, ecografia Doppler portală și screeningul pentru HCC (inclusiv alfa-fetoproteina) trebuie să facă parte din algoritmul standard de evaluare a pacientului cu ascită aparent refractară [18,35].

Din perspectiva practicianului, aceste complicații acute trebuie privite ca „probe de stres” ale sistemului hemodinamic. În momentul în care ascita devine brusc dificil de controlat, întrebarea nu ar trebui să fie doar „ce diuretice mai adăugăm?”, ci, în primul rând: „există un factor precipitant – infecțios, hemoragic, trombotic sau neoplazic – care a schimbat brusc setările circulatorii și renale ale pacientului?”. Infectarea lichidului ascitic, un episod recent de hemoragie, o

diaree severă, o creștere rapidă a markerilor colestatici sau tumorali, modificări Doppler la nivelul venei porte – toate trebuie căutate activ [18,97,35].

La fel de important este faptul că aceste decompensări nu doar mimează refractaritatea, ci pot precipita tranziția de la o ascită „dificilă", dar controlabilă, la o ascită refractară veritabilă. Un episod sever de PBS sau o depleție volemică prelungită, netratate corespunzător, pot lăsa în urmă o reducere persistentă a GFR și o activare cronică a RAAS și SNS, transformând un pacient relativ stabil într-unul cu HRS tip 2 și ascită refractară „adevărată". Prin urmare, managementul agresiv al infecțiilor, prevenirea episoadelor de hipovolemie și monitorizarea atentă pentru tromboză portală sau HCC nu sunt doar intervenții intercurente, ci componente centrale în strategia de prevenire a ascitei refractare [18,97,125].

În concluzie, înainte de a eticheta un pacient drept „refractar", clinicienii trebuie să urmeze un parcurs în doi pași: (1) excluderea și corectarea factorilor iatrogeni (subcapitolul 2.1.6); (2) identificarea și tratarea complicațiilor de decompensare – în special PBS, episoadele de pierdere acută de volum, tromboza de venă portă și HCC. Doar ascita care persistă în condițiile unei terapii medicale optimizate și în absența acestor factori precipitanți poate fi considerată, în sens strict, ascită refractară veritabilă, cu toate consecințele ce decurg de aici asupra prognosticului și a indicațiilor de TIPS sau transplant hepatic [18,35].

Factori legați de pacient: vârstă, sarcopenie, comorbidități

În practica clinică devine tot mai evident că nu doar severitatea cirozei și a hipertensiunii portale determină apariția ascitei refractare, ci și un set de factori „intrinseci" ai pacientului. Vârsta avansată, sarcopenia, malnutriția, inflamația cronică și comorbiditățile cardiovasculare sau renale modelează profund atât răspunsul la diuretice, cât și siguranța intervențiilor invazive (LVP, TIPS, ALFApump, PVS) [83,106,81].

La pacienții vârstnici, rezerva cardiacă și renală este redusă, iar capacitatea de a compensa vasodilatația splahnică și hipovolemia arterială efectivă este limitată. În acest context, ascita devine mai ușor „decompensabilă", iar proceduri precum TIPS sau utilizarea agresivă a vasoconstrictoarelor (terlipresină, midodrină) cresc riscul de encefalopatie hepatică (EH), sindrom hepatorenal (HRS) și insuficiență cardiacă manifestă. Aceeași încărcătură hemodinamică și neurohormonală este tolerată mult mai prost la pacientul fragil, cu cord rigid și artere scleroase, decât la adultul mai tânăr, cu rezervă cardiovasculară încă păstrată [83,106,18].

Sarcopenia și caşexia musculară au consecințe directe asupra evaluării funcției renale. Scăderea masei musculare reduce producția de creatinină, astfel

încât creatinina serică poate rămâne „normală” sau doar discret crescută, în ciuda unei scăderi importante a ratei de filtrare glomerulară. Aceasta duce la subestimarea severității injuriei renale, întârzierea diagnosticului de HRS și subaprecierea riscului periprocedural (LVP repetate, TIPS, vasoconstrictoare), inclusiv prin supraestimarea „siguranței” scorului MELD. Din acest motiv, pacienții sarcopenici cu ascită refractară par „mai puțin gravi” pe hârtie decât în realitate, ceea ce poate întârzia decizia de transplant sau poate induce o selecție excesiv de optimistă pentru proceduri invazive [83,106,84].

Comorbiditățile cardiace (cardiomiopatie alcoolică, cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă sau cu fracție de ejecție păstrată) limitează capacitatea de creștere a debitului cardiac ca mecanism compensator pentru vasodilatația sistemică. Inserția unui TIPS într-un astfel de teren poate precipita insuficiența cardiacă și poate anula beneficiul decompresiei portale. În plus, hipertensiunea pulmonară sau disfuncția diastolică marcată cresc riscul de decompensare acută după TIPS sau după perfuzii rapide de albumină. Studiile privind TIPS au arătat clar că pacienții cu scoruri Child–Pugh mari, MELD crescut și markeri de cardiomiopatie nediagnosticată prezintă rate mai mari de insuficiență cardiacă și insuficiență hepatică precoce post-procedură [83,84,106].

Malnutriția și inflamația cronică sunt aproape constante în ascita avansată și se asociază cu risc crescut de infecții (în special PBS), vindecare deficitară, toleranță scăzută la episoade de PICD și răspuns slab la orice terapie – farmacologică sau invazivă. Din această perspectivă, ascita diuretic-intractabilă, caracterizată prin hiponatremie și afectare renală mai frecvente, este mult mai des întâlnită la pacientul vârstnic, fragil, cu inflamație sistemică și comorbidități multiple, iar prognosticul său este mai prost decât al pacientului tânăr, cu ascită diuretic-rezistentă „pură”. În consecință, aceeași „doză” de agresiune hemodinamică (diuretice, paracenteză de volum mare, vasoconstrictori) se traduce prin complicații mai frecvente și mai severe în aceste subgrupuri, ceea ce explică diversitatea foarte mare a evoluției clinice în cadrul aceleiași definiții standard de „ascită refractară” [81,83,97].

Administrarea diureticelor

Definițiile internaționale ale ascitei refractare (International Ascites Club, ghidurile EASL/AASLD) pornesc de la un prag standardizat de „terapie intensivă” cu diuretice: spironolactonă 400 mg/zi și furosemid 160 mg/zi, asociate cu dietă hiposodată strictă. Aceste doze au fost derivate din populații predominant caucaziene, cu anumită greutate medie, masă musculară, profil dietetic și status

cardiovascular. În practică, aplicarea rigidă și universală a acestor „doze maxime” ridică mai multe probleme conceptuale și clinice [15,18,111].

În primul rând, raportarea la doze absolute, și nu la greutatea corporală sau la suprafața corporală, face ca aceeași schemă să fie relativ „supradozată” la pacienții cu greutate redusă (de exemplu, mulți pacienți asiatici sau pacienți cirotici cașectici) și relativ „subdozată” la pacienții cu obezitate severă. Serii asiatice au arătat că utilizarea formală a dozelor de 400/160 mg la pacienți cu masă corporală și musculară mai mică crește disproporționat riscul de hiponatremie, tulburări de potasiu, insuficiență renală, EH și chiar mortalitate, motiv pentru care au fost propuse criterii de ascită refractară bazate pe regimurile standard locale, cu doze mai mici, adaptate constituției. Astfel, un concept „farmacologic” conceput pentru uniformizarea studiilor devine, dacă este aplicat ad litteram, generator de ascită diuretic-intractabilă prin efecte adverse [140,46].

În al doilea rând, aceste doze „maxime” sunt, în esență, praguri operaționale, utilizate pentru a uniformiza criteriile de includere în studii și pentru a distinge ascita rezistentă la diuretice de cea intratabilă prin diuretice. Ele nu reprezintă un obiectiv obligatoriu în practica curentă. La un pacient fragil, vârstnic, cu tensiune arterială joasă, Na seric borderline și creatinină în creștere, insistarea în a atinge formal 160 mg furosemid și 400 mg spironolactonă poate transforma o ascită încă „controlabilă” într-o ascită intratabilă prin HRS, EH sau tulburări electrolitice severe. Studiile privind regimurile „step-wise” au arătat că, în această categorie, creșterea dozelor peste un anumit prag nu mai aduce beneficiu diuretic, ci doar crește incidența AKI și a complicațiilor [15,111,18].

În al treilea rând, profilul dietetic diferă major între regiuni. Aportul de sare, conținutul de proteine, tipul de alimentație (preponderent procesată versus tradițională) influențează atât gradul de retenție de sodiu, cât și riscul de hiponatremie dilușională. În populațiile cu aport spontan mai scăzut de sodiu, aceeași doză de diuretice poate produce un bilanț negativ de sodiu excesiv, cu risc de PICD iatrogen și decompensare renală, în timp ce în zone cu aport foarte crescut de sare poate fi necesară o combinație mai energică sau adăugarea precoce a altor clase de medicamente (midodrină, vaptani) [46,140].

În plus, experiența cu antagoniștii receptorilor V2 (satavaptan, tolvaptan) a arătat că abordarea strict „cantitativă” a diureticelor de ansă și antialdosteronice nu este suficientă. Satavaptanul s-a dovedit ineficient și nesigur în prevenirea recurenței ascitei la pacienți deja supuși dozelor „maxime” și LVP, ducând la întreruperea programului de dezvoltare. Tolvaptanul, la doze mici, combinat cu doze moderate de diuretice, pare util în stadii mai precoce de acumulare a ascitei,

sugerând că strategiile „combinatorii” – și nu escaladarea brută a spironolactonei și furosemidului – pot preveni derivarea accelerată către ascită refractară și hiponatremie severă [132,109,46].

Prin urmare, în monografia de față, dozele maxime din definițiile standard sunt utilizate ca reper conceptual, nu ca „obligație terapeutică”. Evaluarea practică trebuie individualizată: se vor pondera greutatea, vârsta, sarcopenia, comorbiditățile cardiace și renale, riscul de EH, profilul dietetic și gradul de activare neurohormonală, acceptând că, la unii pacienți, ascita devine „refractară” clinic la doze mai mici, iar acest lucru reflectă fragilitatea organismului și contextul hemodinamic, nu neapărat „subtratamentul”. În același timp, este esențial ca autorii și clinicienii să documenteze clar dozele efectiv utilizate când declară o ascită „refractară”, pentru a permite comparabilitatea reală a studiilor [46,111,18].

Integrarea noilor terapii în înțelegerea fiziopatologiei refractarității

Noile strategii terapeutice pentru ascita refractară nu reprezintă doar instrumente suplimentare de tratament, ci funcționează ca adevărate „probe fiziopatologice” care confirmă și nuanțează mecanismele etiologice ale refractarității. Răspunsul sau eșecul la aceste terapii ne arată ce verigi patogenice sunt dominante la un anumit pacient și, implicit, ce tip de „refractaritate” avem în față [140,46,111].

Vasoconstrictoarele sistemice – precum midodrina (agonist α1) și terlipresina (agonist V1) – cresc presiunea arterială medie și volumul arterial efectiv, reduc vasodilatația splahnică și atenuează activarea excesivă a RAAS și SNS. Studiile au arătat că midodrina, administrată oral (7,5 mg de 2–3 ori/zi), singură sau în combinație cu octreotid și albumină, crește diureza, natriureza, ameliorează funcția renală și, în unele serii, prelungește supraviețuirea la pacienții cu ascită refractară sau recurentă. Terlipresina, asociată cu terapia diuretică standard și albumină, induce natriureză și îmbunătățește GFR și este deja consacrată în tratamentul HRS. Faptul că aceste medicamente, adresate în mod direct circulației arteriale și nu ascitei în sine, pot restabili temporar răspunsul la diuretice confirmă că „motorul” refractarității este hipovolemia arterială efectivă, pe fondul vasodilatației splahnice și al inflamației [116,10,18].

Clonidina, agonist α2 central, reduce hiperactivitatea simpatică și suprimă RAAS, potențând efectul spironolactonei. Studiile care au comparat diureticele singure cu combinația spironolactonă–clonidină au raportat o rată mai mare de răspuns diuretic, cu doze mai mici de diuretice și mai puține complicații, precum și scăderi semnificative ale nivelurilor de renină, aldosteron și norepinefrină.

Aceste date sugerează că, la pacienții cu ascită refractară, la care RAAS și SNS sunt maximal activate, clonidina poate contribui la „recalibrarea” răspunsului hemodinamic și la depășirea unei părți din refractaritatea farmacologică [77,46].

Blocanții β-adrenergici neselectivi (NSBB) constituie un exemplu de „sabie cu două tăișuri”. Pe de o parte, reduc presiunea portală și translocația bacteriană, îmbunătățind bariera intestinală și scăzând riscul de hemoragie variceală și SBP; pe de altă parte, în stadii decompensate cu ascită refractară, hiponatremie și injurie renală, NSBB pot agrava hemodinamica sistemică, pot scădea debitul cardiac și pot precipita insuficiență renală sau deces. Conceptul de „fereastră terapeutică” pentru NSBB – benefice între apariția varicelor cu risc și pragul ascitei refractare/ACLF – confirmă că, în stadiile foarte avansate, circulația nu mai tolerează reducerea suplimentară a debitului cardiac. Faptul că ghidurile recomandă întreruperea sau evitarea NSBB la ascita refractară diuretic-intractabilă, la tensiune sistolică ≤ 90 mmHg, MELD ≥ 25 sau în perioada imediat următoare SBP ilustrează încă o dată caracterul predominant circulator al refractarității, dincolo de simpla acumulare de lichid [114,53,18].

Antagoniștii de vasopresină („vaptanii”) acționează prin receptorii V2 tubulari, cresc excreția apei libere și corectează hiponatremia. Satavaptanul a demonstrat inițial eficiență în mobilizarea ascitei și creșterea natremiei, dar RCT-urile pe termen lung au arătat lipsa prevenirii recurenței ascitei și chiar o creștere a mortalității, ceea ce a dus la retragerea sa. Tolvaptanul, la doze mici, combinat cu doze moderate de diuretice, s-a dovedit eficient la pacienți cu ascită „intermediară” (respondenți slabi la diuretice, dar nu neapărat refractari), reducând circumferința abdominală și greutatea. Eficiența vaptanilor scade însă dramatic în stadii de hipovolemie severă și vasoconstricție renală avansată, confirmând că hiponatremia din ascita refractară nu este doar o problemă de „apă în exces”, ci de perfuzie renală profund alterată [132,109,45].

Terapia asupra microbiomului și endotoxemiei – în special rifaximina, dar și norfloxacina în profilaxia SBP – aduce o altă piesă importantă în puzzle [70,124,97]. Studiile au demonstrat că rifaximina, combinată cu midodrină, îmbunătățește hemodinamica sistemică și renală, crește diureza, reduce necesarul de paracenteză și poate ameliora supraviețuirea pe termen scurt în ascita refractară. Aceste efecte sunt atribuite reducerii endotoxinelor și citokinelor proinflamatorii (TNF-α, IL-6), cu scăderea NO și ameliorarea reactivității vasculare la vasoconstrictori. Rezultatele susțin rolul central al „axei intestin–ficat–circulație sistemică”: atunci când translocația bacteriană și inflamația

depășesc un anumit prag, vasodilatația devine refractară, iar ascita – clinic „refractară”, în pofida diureticelor.

Intervenții chirurgicale și limfatice în tratamentul ascitei refractare – abordări asupra ductului limfatic toracic

În schema clasică de tratament a ascitei refractare, arsenalul terapeutic este dominat de paracenteza de volum mare, TIPS, șunturile peritoneovenoase, sistemele automatizate de drenaj (de tip ALFApump) și, în ultimă instanță, transplantul hepatic. Toate aceste metode, însă, tratează în principal fie consecința finală (lichidul deja acumulat în cavitatea peritoneală), fie hipertensiunea portală și circulația hiperdinamică, fără a interveni direct asupra unei verigi care, în ciroza avansată, devine critică: drenajul limfatic central [128,36,18].

Este tot mai clar că ascita cirogenă nu este doar un „edem de sodiu și apă”, ci, în esență, un fenomen limfatic masiv. Ficatul cirotic produce cantități enorme de limfă ca urmare a hipertensiunii sinusoidale și extravazării plasmatice, limfă care se scurge prin capsula hepatică, în spațiile peritoneale, dar care ar trebui, în mod normal, să fie captată și evacuată prin rețeaua limfatică transabdominală și ductul limfatic toracic. Când fluxul limfatic depășește capacitatea ductului toracic sau când apar obstacole la nivelul acestuia, sistemul de „supapă de siguranță” reprezentat de cavitatea peritoneală devine locul de refugiu al unui volum gigantic de limfă. De aici derivă ideea că, în anumite cazuri de ascită refractară, nu este suficient să reducem presiunea portală sau să scoatem mecanic lichidul, ci este logic să încercăm să refacem și „ieșirea” fiziologică a limfei către circulația venoasă [76,65,121].

În acest context, se conturează trei mari direcții de abordare chirurgicală/limfatică: stentarea endovasculară a ductului limfatic toracic, anastomozele limfaticovenoase și decompresia chirurgicală a ductului toracic. Toate trei au același substrat logic – să diminueze presiunea în sistemul limfatic central și să faciliteze întoarcerea limfei în sânge –, dar folosesc căi tehnice diferite.

Stentarea endovasculară a ductului limfatic toracic

Stentarea endovasculară a ductului limfatic toracic este, probabil, cea mai „modernă” dintre aceste intervenții, născută la intersecția dintre radiologia intervențională și limfologia avansată. Ea pornește de la observația, întâi în chilotorax și chilurie, apoi extrapolată la ascita limfogenă, că ductul toracic poate fi stenozat sau obstruat funcțional în segmentul său terminal, la confluența cu venele jugulară și subclavie. Atunci când un volum limfatic foarte mare – cum este cel produs în ciroză – întâlnește un obstacol la nivelul „gurii de vărsare” în

sistemul venos, presiunea din întregul arbore limfatic crește, iar fluxul tinde să se reorienteze retrograd către cavitatea peritoneală și spațiile interstițiale [49,63].

Procedura începe, de regulă, cu o limfangiografie diagnostică. Spre deosebire de metodele clasice cu injectare de contrast în vasele limfatice ale piciorului, astăzi se preferă tehnici intranodale (cu puncția ganglionilor inghinali) sau, în anumite centre, puncția directă a cisternae chyli sub ghidaj fluoroscopic sau CT. Contrastul urmărește traseul limfatic ascendent, conturează ductul toracic și permite identificarea eventualelor zone de stenoză, angulație, obstrucție sau malformație la nivelul mediastinului și al joncțiunii limfovenoase [63,65].

Dacă se confirmă existența unui segment îngustat, fluxul poate fi abordat anterograd, prin același cateter limfatic, sau, uneori, retrograd, prin abord venos (jugular sau subclavicular) cu microcatetere foarte fine. Segmentul stenozat este traversat cu un ghid și dilatat cu un balon cu diametru mic, după care se implantează un stent adaptat calibrului ductului – în general, dispozitive cilindrice mici, similare stenturilor coronariene subțiri, dar utilizate la presiuni și debite de flux complet diferite. Nu se urmărește „arterializarea" ductului, ci doar transformarea unei zone critice de rezistență într-un segment cu flux laminar acceptabil [49,63].

Din punct de vedere fiziopatologic, efectul așteptat al acestei intervenții este scăderea presiunii intraductale proximale. Prin deschiderea joncțiunii limfovenoase, limfa hepatică și mezenterică își recâștigă o cale eficientă de întoarcere în sistemul venos central, în loc să „bată" într-un obstacol și să se reverse înapoi, prin capsula hepatică și seroasele peritoneale. În practică, aceasta se traduce printr-o reducere a ratei cu care se formează ascita, o curbă de acumulare mai lentă, intervale mai lungi între paracenteze și, la unii pacienți, o diminuare semnificativă a volumului total de lichid liber abdominal. Impactul asupra funcției renale este indirect, dar logic: o ascită mai mică înseamnă o presiune intraabdominală mai redusă, o perfuzie renală mai bună și o nevoie mai mică de paracenteze masive, cu risc de PICD [49,63,76].

Din punct de vedere clinic, metoda nu este, evident, lipsită de limitări. Nu toți pacienții cu ascită refractară au o cauză limfatică dominantă sau un obstacol clar documentat la nivelul ductului toracic. Procedura este tehnic dificilă, necesită dotare specializată și experiență în limfangiografie intervențională, iar complicațiile – deși relativ rare – pot include tromboza stentului, migrarea, lezarea venelor adiacente sau, teoretic, apariția de noi căi „patologice" de drenaj în caz de reglare inadecvată a fluxului. De aceea, stentarea DLT este rezervată în prezent unor cazuri foarte bine selecționate, în care se demonstrează clar o stenoză sau o

obstrucție limfovenoasă și în care toate celelalte opțiuni terapeutice majore (TIPS, transplant) sunt fie contraindicate, fie eșuate [49,76].

Pentru ascita refractară cirogenă, această tehnică reprezintă mai degrabă o frontieră de cercetare și o opțiune de salvare în cazuri excepționale decât un tratament standard. Totuși, din perspectiva unei monografii care își propune să abordeze ascita și din unghiul limfatic, stentarea endovasculară a ductului toracic merită menționată ca exemplu de intervenție care atacă direct veriga drenajului limfatic central, nu doar hipertensiunea portală sau volumul de lichid acumulat [49,76].

Anastomoze limfaticovenoase (LVA – lymphovenous anastomosis)

Anastomozele limfaticovenoase reprezintă, într-un fel, varianta „microchirurgicală" a ceea ce stentarea DLT realizează endovascular. Dacă în cazul stentării se corectează o cale limfatică majoră deja existentă, în cazul LVA chirurgul creează, pur și simplu, noi căi de drenaj între sistemul limfatic și cel venos, prin „scurtcircuitarea" unor colectori limfatici în vene cu presiune joasă.

Dezvoltate inițial în chirurgia limfedemului, anastomozele limfovenoase au demonstrat că, dacă se identifică vase limfatice funcționale (cu flux activ) și venule receptive, iar între ele se realizează anastomoze precise sub microscop, se poate obține o scădere reală a presiunii limfatice locale, cu regresia edemului și diminuarea episoadelor de infecție cutanată. Aceleași principii, adaptate, pot fi extrapolate la nivel central (cervical sau toracic), acolo unde fluxurile limfatice abdominale se unesc în ductul toracic și, în mod normal, se varsă în vena jugulară internă sau vena subclavie.

În contextul ascitei refractare, există două niveluri la care LVA poate fi relevantă:

Primul este nivelul central, în regiunea cervicală. Aici, ductul toracic sau una dintre ramurile sale terminale poate fi expus chirurgical și conectat, direct sau prin interpunerea unui segment venos, la o venă cu presiune scăzută care nu este afectată de stenoză sau de turbulențe hemodinamice (de exemplu, o ramură jugulară, o venă tiroidiană inferioară, o venă brahiocefalică segmentară). Practic, se creează un „bypass" limfovenos care ocolește segmentul problematic al DLT și oferă limfei transhepatice o cale nouă, mai puțin rezistentă, de întoarcere în circulația sistemică. Dacă această anastomoză este funcțională, presiunea în colectorii limfatici abdominali scade, fluxul se stabilizează, iar cantitatea de limfă care este „nevoită" să iasă prin capsula hepatică în peritoneu se reduce.

Al doilea nivel este unul periferic, în special la pacienții la care ascita refractară se asociază cu edeme masive ale membrelor inferioare, limfedem

secundar sau stază limfatică periferică. În aceste situații, LVA realizate la nivelul membrelor nu vor influența direct volumul ascitei, dar pot ameliora semnificativ calitatea vieții, reducând edemele dureroase, riscul de celulită și dificultatea de mobilizare. Din perspectiva globală a pacientului cirotic cu ascită refractară și limfedem sever, astfel de intervenții pot să nu „vindece" ascita, dar pot transforma un pacient complet invalid într-unul capabil să meargă, să stea în șezut și să tolereze mai bine celelalte terapii.

Tehnic vorbind, LVA este o procedură exigentă. Necesită microscop operator, instrumente fine, fire extrem de subtile și o echipă cu experiență în supermicrochirurgie. Vasele limfatice sunt adesea de 0,3–0,6 mm diametru, la fel și venulele-țintă. Se practică anastomoze end-to-end sau side-to-end, cu unu–două fire, astfel încât fluxul să fie direcționat dinspre limfatic către venă. Un element critic este selectarea unei vene cu presiune suficient de mică pentru a permite flux pasiv și evitarea refluxului sanguin în sistemul limfatic.

Dovezile în favoarea LVA în ascita cirogenă sunt, inevitabil, mai puțin robuste decât cele pentru TIPS sau LVP. Avem, în principal, serii de cazuri și rapoarte din centre care au combinat anastomozele limfovenoase cervicale cu alte proceduri de derivare portosistemică sau cu drenaj laparoscopic. Totuși, acolo unde LVA a fost indicată judicios – la pacienți cu ascită masivă, componentă limfatică evidentă și dovezi de „suprapresiune" în ductul toracic –, rezultatele clinice au demonstrat că se poate obține o reducere reală a volumului ascitic și o prelungire a perioadelor de recompensare între episoadele de decompensare. Avantajul major este că se acționează exact la nivelul verigii limfatice, nu doar simptomatic, asupra peritoneului.

Decompresia chirurgicală a ductului limfatic toracic

Decompresia ductului limfatic toracic reprezintă una dintre cele mai originale și mai puțin cunoscute abordări terapeutice din chirurgia complicațiilor cirozei hepatice, bazată pe o reinterpretare profund fiziopatologică a originii ascitei. Dacă terapiile standard ale ascitei refractare – paracenteza evacuatoare, TIPS, șunturile peritoneovenoase sau pompele peritoneale – acționează predominant asupra consecinței (lichidul acumulat în cavitatea peritoneală) sau asupra hipertensiunii portale, intervenția asupra ductului toracic țintește o verigă de fond: dezechilibrul dramatic dintre producția enormă de limfă hepatică și capacitatea limitată a sistemului limfatic central (DLT) de a o evacua.

Această abordare este ancorată într-un principiu enunțat de școala chirurgiei hepatobiliare din Chișinău și fundamentat de observațiile clinice și

experimentale prezentate de prof. Gh. Anghelici: ascita cirogenă severă nu este doar un fenomen portal-hipertensiv, ci și un fenomen limfatic de suprasarcină cronică, în care ficatul cirotic, supus presiunii sinusoidale crescute, produce de 20–30 de ori mai multă limfă decât în condiții normale. Ductul toracic devine astfel un segment anatomo-funcțional „strangulat" între un debit limfatic colosal și o capacitate terminală de evacuare în sistemul venos, adesea compromisă.

Fundament fiziopatologic și logica intervenției

În ciroza hepatică avansată, fluxul limfatic hepatic crește masiv, depășind cu mult capacitatea ductului toracic. În mod obișnuit, DLT transportă 1–4 litri de limfă pe zi. În ciroză, doar ficatul poate produce un volum similar pe oră, iar presiunea limfatică intraductală crește progresiv. Dacă segmentul terminal al ductului – la nivelul joncțiunii jugulo-subclaviculare – este stenozat, angulat, comprimat de structuri fibroase sau pur și simplu incapabil să „primească" un flux atât de mare, apare un fenomen de hipertensiune limfatică centrală, care transmite presiune retrograd către colectorii abdominali [65,121,76].

Acest fenomen are trei consecințe clinice majore:

limfa „refulează" retrograd și se acumulează în spațiile interstițiale perihepatice;

presiunea capsulară determină transudația directă a limfei în cavitatea peritoneală, fenomen care, din punct de vedere funcțional, poate explica ascita cu reumplere rapidă după paracenteză;

sistemul limfatic abdominal intră într-o stare de colaps funcțional, în care nu mai poate compensa extravazarea sinusoidală.

Astfel, ascita refractară devine un fenomen dual: portal-hipertensiv (din cauza vasodilatației splahnice și a retenției hidrosodate) și limfatic (prin incapacitatea ductului toracic de a evacua limfa hepatică) [76,65,121].

În acest context, ideea decompresiei chirurgicale a ductului toracic devine logică și profund fiziologică: dacă deschidem, eliberăm sau ocolim obstacolul care împiedică drenajul limfei în circulația sistemică, reducem presiunea în întregul sistem limfatic abdominal și scădem rata cu care ascita se formează.

Elemente de anatomie chirurgicală relevante

DLT prezintă o variabilitate anatomică importantă, dar, în majoritatea cazurilor:

• pornește din cisterna chyli, în dreptul vertebrei L1–L2;

• urcă în mediastinul posterior, între aortă și vena azygos;

• traversează hiatusul toracic, se arcuiește în regiunea cervicală stângă;

• se varsă în unghiul venos dintre vena jugulară internă stângă și vena subclavie stângă.

Acest segment terminal este zona cu cea mai mare frecvență a stenozelor sau compresiunilor funcționale. În ciroză, inundat cu 8–12 litri/zi de limfă hepatică, acest segment poate deveni un adevărat „gât de sticlă”. Tocmai această observație clinică a determinat dezvoltarea conceptului de chirurgie a decompresiei ductului toracic.

Tehnica intervenției

a) Decompresia anatomică – eliberarea ductului și a joncțiunii limfovenoase

În această variantă, chirurgul:

expune ductul toracic cervical printr-o incizie supraclaviculară stângă;

identifică zona de confluență limfovenoasă;

îndepărtează bridele fibroase, țesutul cicatricial, compresiunile extrinseci;

mobilizează ductul, repoziționându-l pentru a corecta angulațiile patologice;

verifică permeabilitatea prin exprimarea ușoară a limfei („semnul de curgere”).

Această tehnică restabilește drenajul natural, fără a altera fiziologia normală a ductului.

b) Decompresia funcțională – crearea unei anastomoze limfaticovenoase de bypass

Atunci când segmentul terminal este imposibil de permeabilizat sau fluxul limfatic este copleșitor:

ductul toracic este secționat proximal de zona stenotică;

capătul său proximal este anastomozat la o venă cu presiune scăzută (jugulară, subclavie, eventual vene tiroidiene sau brahiocefalice);

se creează astfel o nouă cale de drenaj limfatic central.

Aceasta este varianta „LVA cervicală de mare calibru”, adaptată la fluxul masiv hepatic – un bypass limfatic central veritabil.

c) Variante combinate – decompresie + drenaj laparoscopic al ascitei

În ascitele cu debit extrem de mare, intervenția asupra DLT este asociată cu:

• montarea unui dren peritoneal temporar;

• evacuarea controlată a ascitei pentru reducerea presiunii intraabdominale;

• repunerea treptată în funcție a drenajului limfatic.

Această asociere poate accelera reechilibrarea sistemului limfatic și reduce riscul de reaccumulare rapidă.

Rezultate clinice și indicații

Datele clinice provenite din centrele care au aplicat această metodă – inclusiv experiența moldovenească – arată că:

• ascita își reduce volumul semnificativ în primele zile după intervenție;

• reumplerea ascitei încetinește, intervalul dintre puncții crește;

• pacienții tolerează mai bine regimul hiposodat și diureticele;

• presiunea intraabdominală se normalizează gradual;

• la unii pacienți se obține o remisie funcțională prelungită a ascitei.

Indicațiile rămân selective:

• ascită refractară cu componentă limfatică dominantă (ascită care se reumple rapid după paracenteză, cu volum zilnic mare);

• pacienți neeligibili pentru TIPS (cardiomiopatie, hipertensiune pulmonară, bilirubină excesiv de mare, anatomie nefavorabilă);

• pacienți aflați pe liste lungi de transplant hepatic;

• situații în care limfangiografia sugerează stază limfatică centrală sau blocaj la nivelul DLT.

Avantaje și limitări

Avantaje:

• abordează veriga limfatică a ascitei, ignorată în terapiile standard;

• poate oferi o ameliorare reală, de durată, fără a modifica presiunea portală;

• îmbunătățește calitatea vieții în perioadele pretransplant;

• este o alternativă atunci când paracentezele repetate, TIPS sau ALFApump nu sunt posibile.

Limitări:

• tehnică rară, disponibilă în foarte puține centre;

• necesită experiență chirurgicală specifică în anatomia limfatică cervicală;

• lipsa trialurilor randomizate la scară largă;

• eficacitate dependentă de selecția corectă a cazului;

• nu înlocuiește transplantul hepatic, rămâne procedură de tip „bridge therapy”.

Importanța abordării limfatice în ascita refractară

Contribuția majoră a conceptului Anghelici constă în revalorizarea rolului sistemului limfatic în ascita cirogenă. În loc să fie privită exclusiv ca o consecință a retenției de sodiu sau a hipertensiunii portale, ascita refractară este reinterpretată

ca un sindrom de insuficiență limfatică hepatică: ficatul produce mai multă limfă decât poate transporta DLT.

În acest cadru conceptual, chirurgia ductului toracic devine o procedură cu rol de tratament etiologic al componentei limfatice a ascitei refractare – similar modului în care TIPS tratează componenta portal-hipertensivă.

Dispozitivele și tehnicile intervenționale noi oferă, la rândul lor, informații patogenice esențiale:

• LVP + albumină rămâne terapia standard de primă linie în ascita refractară, iar faptul că albumina reduce semnificativ incidența PICD, hiponatremiei și HRS arată că problema esențială după evacuarea rapidă a ascitei este pierderea volumului arterial efectiv și activarea excesivă a RAAS/SNS, nu simpla „golire" a cavității peritoneale [17,117,18].

• Cateterele peritoneale tunelizate (PleurX) și drenajul controlat la domiciliu arată că o evacuare mai lentă și fracționată poate fi mai bine tolerată hemodinamic, dar prețul este un risc cumulativ de infecții, ceea ce reamintește rolul critic al SBP în prognosticul acestor pacienți [82,103,33].

• CART recuperează albumina și proteinele din ascită, menținând presiunea oncotică și reducând nevoia de albumină exogenă; faptul că poate înlocui parțial perfuziile de albumină fără a agrava statusul circulator confirmă că depleția proteică și de complement contribuie la fragilitatea imună și hemodinamică.

• ALFApump asigură un drenaj continuu, cu volum mic, al ascitei din cavitatea peritoneală în vezica urinară și reduce necesarul de LVP și tensiunea abdominală, cu ameliorarea simptomelor legate de ascită și a calității vieții la pacienții selectați [119,127]. Așa cum sintetizează Fig. 12, rezumatul grafic al studiului POSEIDON integrează atât designul cohortelor și rezultatele de eficacitate, cât și profilul de siguranță al dispozitivului: reducerea marcată a necesarului de paracenteze, ameliorarea controlului ascitei și a componentei fizice a QoL au fost însoțite de persistența unor evenimente adverse relevante, în special renale și infecțioase (Fig. 12) [131]. Prin urmare, beneficiul alfapump nu trebuie interpretat exclusiv ca efect mecanic de evacuare a lichidului peritoneal, ci ca rezultat al unui echilibru delicat între controlul ascitei și menținerea volumului arterial efectiv. În acest sens, activarea suplimentară a sistemelor vasoconstrictoare și afectarea renală raportate în unele studii sugerează că evacuarea cronică a ascitei, în absența unei susțineri volemice adecvate, poate reproduce un tablou de tip PICD „cronic", confirmând că selecția pacientului și monitorizarea funcției renale rămân esențiale.

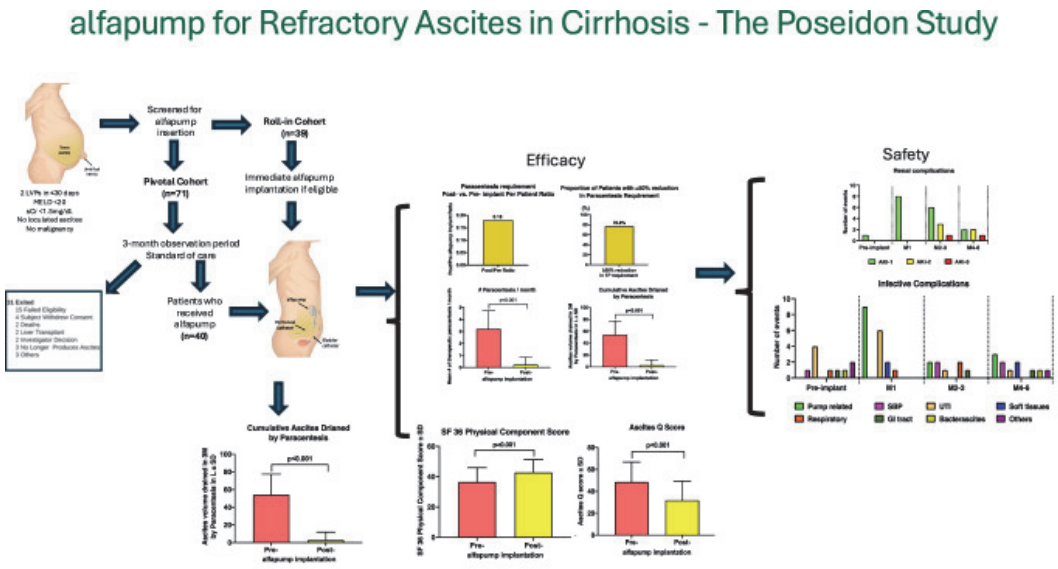


Fig. 13 • Rezumat grafic al studiului POSEIDON privind efectele sistemului alfapump®

Reprodusă din: Wong F, Vagas HE, Reddy KR, Pagadala MR, Pocha C, Sundaram V, et al. The effects of alfapump on ascites control and quality of life in patients with cirrhosis and recurrent or refractory ascites. Am J Gastroenterol. 2025;120(10):2291-2301. Graphical abstract.

doi:10.14309/ajg.0000000000003300. Licență CC BY-NC-ND 4.0. [131]

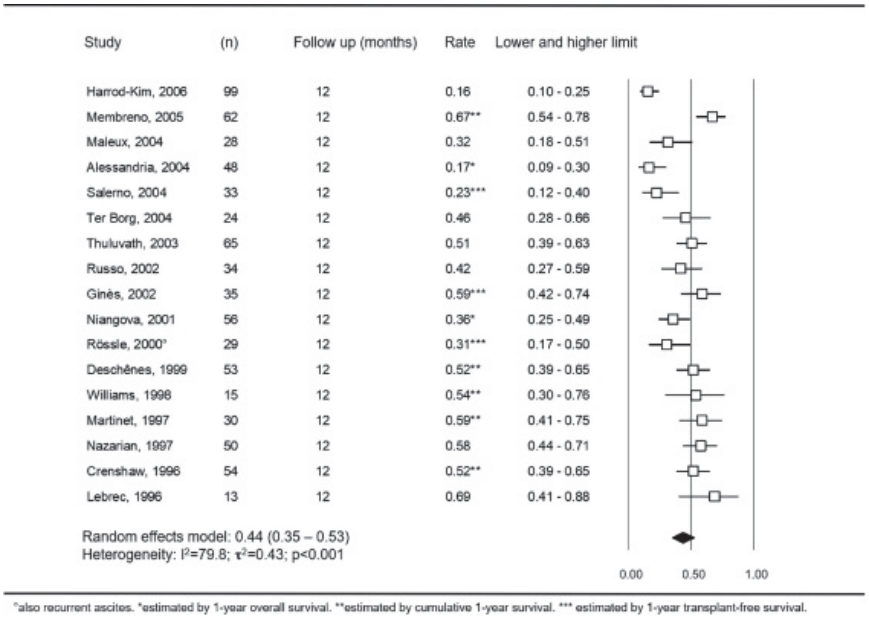
• PVS (șuntul peritoneovenos) reinfuzează lichidul ascitic în circulația sistemică, demonstrând că reintroducerea volumului și a proteinelor poate corecta temporar „underfilling”-ul, dar la prețul unui risc ridicat de DIC, sepsis și insuficiență cardiacă, mai ales în contextul BT și al inflamației sistemice. Rolul său extrem de limitat în ghiduri confirmă că intervențiile care nu controlează hipertensiunea portală și mecanismele vasodilatatoare nu pot schimba fundamental evoluția bolii [128,83].

TIPS cu stenturi acoperite (PTFE) reprezintă probabil cea mai convingătoare demonstrație „in vivo” a rolului hipertensiunii portale și al circulației splahnice în etiologia ascitei refractare. RCT-urile și meta-analizele moderne au arătat că TIPS controlează ascita în majoritatea cazurilor, reduce frecvența LVP, îmbunătățește statusul nutrițional și, în subgrupuri selectate (MELD mai mic, bilirubină mai scăzută, vârstă mai tânără), poate îmbunătăți supraviețuirea fără transplant. În același timp, TIPS poate precipita EH și insuficiență hepatică precoce (ELF) la pacienții cu funcție hepatică avansat compromisă sau cu inflamație sistemică marcată, demonstrând că beneficiul decompresiei portale este condiționat de o rezervă hepatică și circulatorie minimă.

Observația că markerii de BT și inflamație (endotoxină, citokine) scad după TIPS la respondenți, dar se mențin sau cresc la non-respondenți leagă direct succesul hemodinamic de controlul translocației bacteriene [21,110,36].

Tabelul 3. Mortalitatea la 12 luni la pacienții cu șunt intrahepatic transjugular (TIPS)

Reprodusă din Will V, Rodrigues SG, Berzigotti A. Current treatment options of refractory ascites in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 2022;54(8):1007-1014. doi:10.1016/j.dld.2021.12.007. CC BY 4.0. [128]



Meta-analiza realizată de Will, Rodrigues și Berzigotti reprezintă una dintre cele mai cuprinzătoare sinteze contemporane privind prognosticul pacienților cu ascită refractară tratați prin diverse modalități, incluzând paracenteza evacuatorie repetată, TIPS și terapii combinate. Un indicator prognostic esențial analizat de autori este mortalitatea la 12 luni, parametru cu valoare majoră în evaluarea severității bolii și în planificarea strategiilor terapeutice (Tabelul 3) [128].

Rezultatele generale ale meta-analizei

Mortalitatea la 12 luni a putut fi determinată sau estimată în 36 dintre cele 47 de studii incluse în analiza finală. Proporția combinată de mortalitate raportată a fost de 33% (IC 95%: 29%–39%), confirmând astfel că ascita refractară reprezintă o condiție cu prognostic rezervat, chiar și sub tratamentele standardizate. Heterogenitatea semnificativă dintre studii ($I^2 = 82,1$, $\tau^2 = 0,37$, $p <$

0,001) reflectă diferențele între populațiile evaluate, strategiile terapeutice și criteriile de includere [128].

Diferențe între studiile recente și cele mai vechi

Un element important relevat de autori îl constituie scăderea mortalității în studiile publicate în ultimii ani, probabil datorată îmbunătățirii selecției pacienților, optimizării managementului complicațiilor și standardizării indicațiilor de TIPS [128].

Astfel:

• Studiile recente au raportat o mortalitate la 12 luni de 26% (IC 95%: 22%–31%, $I^2 = 75,2$, $\tau^2 = 0,20$, $p < 0,001$) [128].

• Studiile mai vechi au evidențiat o mortalitate semnificativ mai mare, de 44% (IC 95%: 35%–53%, $I^2 = 79,8$, $\tau^2 = 0,43$, $p < 0,001$) [128].

Această diferență temporală subliniază progresul în managementul ascitei refractare, dar confirmă, totodată, persistența unui risc vital major [128].

Analiza pe subgrupuri în funcție de severitatea bolii hepatice (Child–Pugh)

Din cele 47 de studii, 19 au furnizat atât date de mortalitate, cât și scoruri Child–Pugh, permițând o analiză diferențiată în funcție de gradul de insuficiență hepatică [128].

Rezultatele sunt net diferențiate:

• În grupul cu disfuncție hepatică mai puțin severă (Child–Pugh < 9,3 puncte), mortalitatea la 12 luni a fost de 20% (IC 95%: 14%–28%, $I^2 = 72,0$, $\tau^2 = 0,28$, $p = 0,000$) [128].

• În grupul cu funcție hepatică sever compromisă (Child–Pugh ≥ 9,3 puncte), mortalitatea a crescut dramatic la 41% (IC 95%: 30%–53%, $I^2 = 84,6$, $\tau^2 = 0,45$, $p = 0,000$) [128].

Această diferență confirmă rolul esențial al rezervelor funcționale hepatice în supraviețuire și justifică evaluarea riguroasă a scorurilor prognostice înaintea alegerii strategiei terapeutice (inclusiv TIPS) (Tab. 3) [128].

În fine, terapiile experimentale – combinația furosemid în doză mare + NaCl hipertonic, perfuziile cronice de albumină, embolizarea arterei splenice, manipularea precoce a microbiomului, terapia antivirală DAA în ciroza HCV – sugerează că ascita refractară este un fenomen dinamic, în care intervențiile etiologice și cele asupra axei intestin–ficat–circulație, aplicate suficient de devreme, pot preveni sau întârzia intrarea în faza „refractară” propriu-zisă.

Ansamblul acestor date – farmacologice, intervenționale și etiologice – nu doar extinde arsenalul terapeutic, ci clarifică și validează concepția modernă

asupra ascitei refractare ca sindrom hemodinamic complex, pre-hepatorenal, în care ascita vizibilă este doar vârful unui „aisberg” de disfuncție circulatorie, renală, inflamatorie și imună. În această paradigmă, tratamentele nu sunt doar „tehnici de drenaj”, ci probe fiziopatologice care indică în ce măsură hipertensiunea portală, vasodilatația, inflamația sistemică sau disfuncția renală sunt dominante la fiecare pacient și, implicit, unde se află limitele reale ale „reversibilității” refractarității [128,106,111].

Concluzii

Ascita refractară reprezintă expresia clinică finală a unei decompensări circulatorii și renale profunde în ciroza avansată, nu un simplu „eșec al diureticelor”. Ea marchează depășirea pragului la care mecanismele compensatorii (cardiovasculare, neurohormonale, renale și limfatice) nu mai pot menține homeostazia volemică și hidroelectrolitică. Din această perspectivă, ascita refractară trebuie interpretată ca un sindrom sistemic, în care lichidul peritoneal devine doar manifestarea vizibilă a unei disfuncții hemodinamice globale, aflate adesea în vecinătatea sindromului hepatorenal [111,45,18].

Determinantul inițiator rămâne hipertensiunea portală severă, însă progresia către refractaritate este condiționată de transformarea hipertensiunii portale într-un fenotip de vasoplegie splahnică și scădere a volumului arterial efectiv. Vasodilatația splahnică, amplificată de mediatori vasoactivi și de endotoxemia de origine intestinală, se asociază cu „sechestrarea” volumului sanguin în teritoriul abdominal. Organismul percepe această stare ca hipovolemie funcțională și răspunde prin activarea maximă a RAAS, a sistemului nervos simpatic și a vasopresinei, ceea ce mută patologia din plan portal în plan cardio-renal: vasoconstricție renală, scăderea RFG, retenție avidă de sodiu și apă și pierderea progresivă a eficienței diureticelor [112,126,10].

Refractaritatea la diuretice are un mecanism logic, repetitiv și verificabil fiziopatologic: reabsorbția intensă a sodiului se deplasează proximal (în amonte de segmentele pe care acționează spironolactona și diureticele de ansă), astfel încât „substratul” sodic care ajunge distal devine insuficient pentru a obține natriureză eficientă. În paralel, vasopresina produce retenție disproporționată de apă liberă, generând hiponatremie de diluție, care nu este doar un marker de severitate, ci și o limitare terapeutică majoră (obligă reducerea/oprirea diureticelor și crește riscul de encefalopatie și injurie renală). Triada – natriureză extrem de scăzută, hiponatremie și incapacitate de excreție a apei libere – definește practic fenotipul renal al ascitei refractare și explică prognosticul rezervat [111,45,18].

În capitol se consolidează ideea că intestinul și inflamația sistemică reprezintă un „al treilea pilon” al refractarității, alături de vasodilatația splahnică și activarea neurohormonală. Disbioza, permeabilitatea crescută a barierei intestinale și translocația bacteriană întreține endotoxemia, cresc producția de NO și citokine proinflamatorii și reduc reactivitatea vasculară la vasoconstrictori. În consecință, pacientul cu ascită refractară intră într-o stare de vasoplegie cronică și fragilitate biologică, în care orice agresiune (infecție, hemoragie, paracenteză neînsoțită de suport volemic adecvat) poate precipita rapid AKI/HRS, ACLF și deces. În această paradigmă, controlul infecțiilor, profilaxia SBP la pacienții eligibili și strategiile orientate spre microbiom (selectiv) capătă relevanță patogenică, nu doar „adjuvantă” [126,5,97].

Un mesaj practic esențial este că „ascita refractară” nu este întotdeauna sinonimă cu „ascita definitiv refractară”. O proporție de cazuri sunt pseudo-refractare sau tranzitoriu refractare, prin factori iatrogeni (AINS, IECA/ARA, nefrotoxice, diuretice subdozate sau supradozate, NSBB în afara ferestrei terapeutice) ori prin complicații acute de decompensare (SBP, hemoragie digestivă, deshidratare, tromboză portală, HCC). Prin urmare, înainte de escaladarea către intervenții invazive, algoritmul corect include audit terapeutic, căutarea activă a factorilor precipitanți și reoptimizarea țintită a tratamentului standard. Doar persistența ascitei în condiții corectate și documentate justifică eticheta de refractaritate „veritabilă” și schimbarea strategică a obiectivelor terapeutice [18,35,114].

Capitolul clarifică, de asemenea, heterogenitatea clinică a ascitei refractare și necesitatea nuanțării între ascita „diuretic-rezistentă” și ascita „diuretic-intractabilă”. Această distincție are valoare directă în practică, deoarece la pacientul fragil (vârstnic, sarcopenic, cu comorbidități cardio-renale) limita nu este lipsa de eficacitate farmacodinamică, ci intoleranța biologică (hiponatremie, AKI, encefalopatie, hipotensiune). În plus, sarcopenia poate „masca” severitatea disfuncției renale prin creatinină fals liniștitoare, ceea ce impune prudență în interpretarea riscului și în selecția pentru proceduri intervenționale [15,111,18].

În ceea ce privește strategiile minim invazive, concluzia integrativă este că ele funcționează ca intervenții de control al consecinței și/sau de modulare a verigilor dominante ale lanțului patogenic, cu rol predominant de „bridge” și de îmbunătățire a calității vieții. Paracenteza de volum mare rămâne esențială pentru control simptomatic, însă necesită susținere volemică adecvată (pentru prevenirea disfuncției circulatorii post-paracenteză), tocmai deoarece problema centrală este volumul arterial efectiv. TIPS reprezintă intervenția cu cel mai solid raționament

etiopatogenic în ascita refractară (reducerea presiunii portale, ameliorarea congestiei splahnice și, la pacienții selectați corect, îmbunătățirea natriurezei și a funcției renale), dar beneficiul este strict condiționat de rezerva hepatică, profilul inflamator și riscul de encefalopatie/insuficiență hepatică precoce. Dispozitivele de drenaj cronic (ex. sisteme tip ALFApump, catetere tunelizate) pot reduce povara paracentezelor, însă pot replica hemodinamic un „PICD cronic" și cresc riscul infecțios, ceea ce impune selecție riguroasă și monitorizare [17,36,131].

O contribuție conceptuală distinctă a capitolului este revalorizarea componentei limfatice: ascita refractară poate fi interpretată, în anumite cazuri, ca expresia unei suprasarcini limfatice hepatice și a unei evacuări insuficiente prin drenajul limfatic central. Abordările intervenționale/chirurgicale asupra ductului toracic (limfangiografie, stentare, anastomoze limfaticovenoase, decompresie) rămân, în prezent, opțiuni pentru cazuri strict selecționate și mai degrabă la frontieră între cercetare și terapie de salvare, însă ele sunt valoroase pentru că extind modelul fiziopatologic dincolo de „portal–renal", către un model portal–inflamator–limfatic, cu implicații în selecția pacienților și în înțelegerea reumplerii rapide post-paracenteză [76,65,49].

În ansamblu, capitolul conduce la o concluzie operațională: ascita refractară trebuie gestionată ca sindrom de insuficiență circulatorie hepato-renală avansată, cu componentă inflamator-microbiologică și, uneori, limfatică. Diagnosticul corect nu înseamnă doar confirmarea persistenței ascitei, ci caracterizarea fenotipului (underfilling/overflow, rezistent/intractabil), identificarea factorilor iatrogeni și a precipitanților, aprecierea riscului renal real (dincolo de creatinină) și evaluarea rezervelor hepatice și cardiace pentru terapii intervenționale. Odată instalată ascita refractară veritabilă, transplantul hepatic rămâne singura soluție cu potențial curativ; toate celelalte intervenții trebuie încadrate realist ca măsuri de stabilizare, paliere terapeutice de tip „bridge" și instrumente de reducere a complicațiilor și de creștere a calității vieții, în timp ce fereastra de oportunitate pentru transplant este menținută [106,18,111].

Capitolul 3. TRANSLOCAȚIA BACTERIANĂ ÎN RAPORT CU PRESIUNEA INTRAABDOMINALĂ ȘI COMPOZIȚIA LICHIDULUI ASCITIC ÎN CIROZĂ

Ascita reprezintă cea mai frecventă manifestare de decompensare a cirozei hepatice, cu un impact major asupra prognosticului pacienților. Statisticile arată că aproximativ 5–10% dintre pacienții cu ciroză compensată dezvoltă ascită în fiecare an [51, 18, 35]. Apariția sindromului ascitic marchează tranziția către ciroza decompensată și este asociată cu o reducere drastică a supraviețuirii pe termen lung – de exemplu, instalarea ascitei scade supraviețuirea la 5 ani de la ~80% la ~30% [51, 45, 134]. În plus, ascita cirogenă predispune la complicații severe, precum peritonita bacteriană spontană (PBS), sindromul hepatorenal (SHR), encefalopatia hepatică și sepsisul [18, 35, 97]. PBS este una dintre cele mai comune infecții la pacienții cu ascită cirotică, cu o incidență raportată de 10–30% pe an și o rată a mortalității intraspitalicești de ~20–40% [2, 123, 18]. Dacă pacientul supraviețuiește episodului acut, prognosticul pe termen mediu rămâne rezervat – mortalitatea la un an este de ~70%, iar la doi ani, de ~80% [35, 61, 105]. Astfel, complicațiile infecțioase ale ascitei contribuie substanțial la evoluția nefavorabilă a cirozei (Tabelul 4) [18, 35, 97].

Un mecanism central implicat în aceste complicații este translocația bacteriană (TB) – migrarea bacteriilor sau a produselor bacteriene din lumenul intestinal către situsuri extraintestinale (de exemplu, ganglionii limfatici mezenterici, ficat, splină, sânge) [64, 97]. TB patologică a fost documentată la ~25–30% dintre pacienții cu ciroză în studii clinice, fiind favorizată de suprapopularea bacteriană intestinală, permeabilitatea crescută a mucoasei și disfuncția imună a gazdei [6, 64, 126]. În contextul cirozei cu ascită, TB joacă un rol cheie în inițierea PBS și a altor infecții, prin diseminarea pe cale hematogenă a bacteriilor către lichidul ascitic [64, 105, 97]. Lichidul de ascită, având adesea o compoziție suboptimă în factori opsonizanți și celule imune, reprezintă un mediu propice multiplicării microorganismelor translocate [108, 18, 35].

Un alt factor important în evoluția complicațiilor ascitei cirogene este presiunea intraabdominală (PIA). Ascita voluminoasă crește tensiunea intraabdominală, putând compromite perfuzia splahnică și funcția de barieră a intestinului [73, 95]. Studii experimentale au arătat că valori ridicate ale PIA (> 15–20 mmHg) pot declanșa translocația bacteriană la modele animale. La om, ascita „refractară” sau „tensionată” se asociază frecvent cu hipertensiune intraabdominală, iar decompresia peritoneală prin paracenteză ameliorează

perfuzia organelor [73, 95, 96]. Astfel, variațiile PIA în ascita cirogenă pot influența gradul de TB și riscul de PBS [73, 95].

Tabelul 4. Epidemiologia și prognosticul în ascita cirogenă și PBS

Parametru	Valoare/interval	Populație/Context	Implicație clinică
Incidență anuală ascită în ciroza compensată	~5–10%/an	Ciroză compensată	Marker de progresie spre decompensare
Supraviețuire la 5 ani după instalarea ascitei	~80% → ~30%	După apariția ascitei	Indicator prognostic major, necesită reevaluare terapeutică
Incidență PBS la pacienți cu ascită cirotică	~10–30%/an	Ciroză cu ascită	Indică risc infecțios înalt, necesită vigilență clinică
Mortalitate intraspitalicească în PBS	~20–40%	Episod acut PBS	Eveniment sever, impune tratament prompt + prevenție HRS
Mortalitate la 1 an după PBS	~70%	Post-episod PBS	Prognostic rezervat, necesită profilaxie secundară + evaluare transplant
Mortalitate la 2 ani după PBS	~80%	Post-episod PBS	Accelerare a declinului global, strategii agresive de prevenție

În acest capitol, ne propunem o analiză integrată a mecanismelor fiziopatologice prin care translocația bacteriană, presiunea intraabdominală și compoziția lichidului ascitic interacționează în evoluția complicațiilor ascitei din ciroza hepatică. Vom discuta contextul ascitei cirogene, factorii predispozanți ai TB (inclusiv disbioza intestinală și disfuncția imună), rolul presiunii intraabdominale crescute, alterările lichidului ascitic ce favorizează infecțiile, precum și implicațiile disfuncției endoteliale. De asemenea, vom trece în revistă complicațiile majore legate de TB (PBS, sepsis, encefalopatie, SHR) și vom prezenta abordările terapeutice și profilactice actuale menite să prevină sau să atenueze aceste fenomene. Scopul este de a oferi o viziune de ansamblu, actualizată și bine documentată, asupra acestor aspecte intercorelate, evidențiind caracterul multidimensional al sindromului ascitic cirogen și importanța unei gestionări integrate.

Context fiziopatologic al sindromului ascitic cirogen

Ascita cirogenă rezultă din combinația hipertensiunii portale cu retenția renală de sodiu și apă, pe fondul disfuncției hepatice avansate [112, 111, 134]. Mecanismul principal al formării ascitei îl constituie activarea sistemelor vasoconstrictoare și de retenție sodică (sistemul renină–angiotensină–aldosteron – RAAS și sistemul nervos simpatic) ca răspuns la vasodilatația arterială splahnică și la scăderea volumului circulant efectiv [112, 111, 138]. Hipertensiunea portală determină creșterea presiunii hidrostatice în microcirculația splahnică, favorizând extravazarea lichidului către cavitatea peritoneală [112, 134, 138]. Simultan, scăderea perfuziei renale efective (datorită vasodilatației periferice și reducerii volumului efectiv) declanșează retenția de sodiu prin mecanisme neurohumorale, perpetuând acumularea de lichid [112, 111, 10]. În stadiile avansate, inflamația sistemică asociată cirozei decompensate contribuie și ea la disfuncția circulatorie și la deteriorarea funcției renale [5, 10, 97].

Tabelul 5. Clasificarea clinică a ascitei și impactul asupra PIA

Grad ascită	Caracteristici clinice	PIA tipică	Încadrare orientativă	Riscuri predominante
Grad I	Ușoară, doar ecografic	~5–10 mmHg (orientativ)	De obicei fără HIA	Risc infecțios/renal mai mic, dar prezent prin CAID
Grad II	Moderată, distensie moderată	10–15 mmHg	Poate atinge HIA incipientă	Disconfort, reflux, hernii; risc TB în creștere
Grad III	Volum mare/tensivă, distensie marcată	>20 mmHg posibil	HIA grad II–III frecvent	Hipoperfuzie intestinală/renală, risc TB/PBS, ACS posibil

În mod fiziologic, peritoneul conține doar o cantitate minimă de lichid seros (câteva zeci de mililitri), bogat în albumină și celule mononucleare, care lubrifiază organele abdominale [48, 54]. În ciroză, se pot acumula litri de lichid ascitic, transformând cavitatea peritoneală într-un „al treilea spațiu” patologic [48, 138]. Ascita este clasificată clinic în gradul I (ușoară, detectabilă doar ecografic), gradul II (moderată, distensie abdominală moderată) și gradul III (volum mare/ascită tensivă, cu distensie marcată) [18, 35, 134]. Ascita de volum mare conduce la creșterea presiunii intraabdominale și poate provoca sindrom de compartiment abdominal dacă PIA depășește 20–25 mmHg, asociat cu disfuncții de organ (respiratorii, circulatorii, renale etc.) [73, 95, 96]. Chiar și fără a atinge pragul pentru sindromul de compartiment, ascita determină frecvent disconfort

abdominal, reflux gastroesofagian, hernii (ombilicale, inghinale) și tulburări de respirație prin ridicarea diafragmului (Tabelul 5) [18, 35, 45].

În perspectiva evoluției naturale, dezvoltarea ascitei semnalează o agravare semnificativă a bolii hepatice [51, 45, 18]. Conform clasificării Child–Pugh, prezența ascitei indică tranziția spre clasa C (severă) dacă ascita este refractară la tratament. Peste 50% dintre pacienții cu ciroză vor dezvolta ascită în decurs de 10 ani de la diagnostic, iar supraviețuirea acestora, fără transplant, este limitată [51, 45, 18]. Infecțiile bacteriene – în special PBS – complică evoluția a 25–35% dintre pacienții cirotici cu ascită și reprezintă, alături de hemoragia variceală, principala cauză precipitantă de deces în ciroză [99, 97, 38]. Astfel, sindromul ascitic cirogen nu este doar o manifestare de acumulare lichidiană, ci un complex fiziopatologic ce implică perturbări hemodinamice (hipertensiune portală, vasodilatație sistemică, hipoperfuzie renală), disfuncție imună (prin insuficiența hepatică și malnutriția asociată) și predispoziție la infecții [5, 10, 97].

Un aspect esențial al ascitei în ciroză îl reprezintă alterarea barierei intestinale și a imunității locale, pe fondul hipertensiunii portale [126, 64]. Creșterea presiunii în sistemul venos portal are consecințe atât locale (hiperemie și edem la nivelul mucoasei intestinale, care devine mai permeabilă), cât și sistemice (formarea de anastomoze porto–sistemice care derivă o parte din sângele venos splahnic de la filtrarea hepatică) [126, 4, 121]. Prin aceste mecanisme, bacteriile și toxinele microbiene din intestin pot evita epurarea hepatică și pot ajunge în circulația sistemică, contribuind la endotoxinemie și inflamație sistemică [64, 4, 62]. În același timp, hipertensiunea portală prelungește staza sângelui în circulația splahnică, facilitând contactul prelungit între bacteriile luminale și peretele intestinal [8, 126]. S-a descris că creșterea presiunii portale și a presiunii intraabdominale, asociate ascitei voluminoase, favorizează „trecerea” bacteriilor din intestin în lichidul de ascită, provocând PBS. Această afirmație, deși simplificată, reflectă interdependența dintre componenta hemodinamică (presiuni crescute) și riscul infecțios la pacienții cu ascită cirotică [64, 97].

În concluzie, contextul ascitei cirogene implică: (a) hipertensiune portală – motorul formării ascitei, (b) retenție renală de sodiu – factor de menținere a ascitei, (c) status hiperdinamic și inflamator – caracteristic cirozei decompensate cu ascită, (d) disfuncție de organ – renală (printr-o perfuzie scăzută, predispunând la SHR) și intestinală (barieră alterată, predispunând la TB) [112, 111, 10]. Acești factori creează un cerc vicios în care ascita se întreține și se complică, necesitând

o înțelegere holistică pentru prevenirea complicațiilor letale (Tabelul 6) [5, 64, 97].

Tabelul 6. Mecanismele TB în ciroză: triada clasică și amplificatori

Mecanism principal	Determinanți în ciroză	Efect direct	Consecințe clinice
SIBO	Motilitate încetinită, congestie mucoasă, dietă inadecvată, antisecretorii	Crește încărcătura microbiană	Crește probabilitatea TB, favorizează Gram-negative
Permeabilitate crescută	Inflamație, edem, ischemie locală (PIA/hipoperfuzie), joncțiuni compromise	„Poarta de intrare" pentru bacterii/LPS/ADN bacterian	Endotoxinemie, TB către MLN, risc PBS
CAID (deficit imun)	Disfuncție fagocitară, complement scăzut, neutrofile disfuncționale, șunturi porto-sistemice	Clearance bacterian redus	Bacteriemie, colonizare ascită, ACLF/HRS/EH

Mecanismele translocării bacteriene (TB) în ciroză

Conceptul de translocație bacteriană desemnează pătrunderea bacteriilor viabile din tractul gastrointestinal dincolo de bariera intestinală, către ganglionii limfatici mezenterici și organe interne sterile (ficat, splină, sânge) [64, 4, 126]. În mod normal, integritatea mucoasei intestinale, flora comensală echilibrată și mecanismele imune locale împiedică trecerea microorganismelor enterice în circulație [126, 62]. La pacienții cu ciroză, însă, apar perturbări majore care facilitează TB [64, 4, 5]. Trei mecanisme principale au fost incriminate clasic:

(1) Suprapopularea microbiană intestinală (Small Intestinal Bacterial Overgrowth – SIBO): Ciroza avansată se asociază frecvent cu SIBO, în special în intestinul subțire [6, 8, 126]. Studiile raportează SIBO la ~30–50% dintre pacienții cirotici, prevalența crescând odată cu severitatea cirozei [6, 64, 126]. Mecanismele SIBO includ motilitatea intestinală încetinită (datorită neuropatiei autonome și nivelurilor crescute de catecolamine circulante în ciroză) și congestia mucoasei intestinale datorată hipertensiunii portale [6, 8, 126]. De asemenea, dieta inadecvată și utilizarea frecventă a antisecretorilor gastrici pot contribui [7, 8]. SIBO duce la acumularea excesivă de bacterii – în special specii Gram-negative – în intestinul subțire, crescând probabilitatea ca acestea să interacționeze cu bariera epitelială și să o traverseze [6, 8, 64].

(2) Creșterea permeabilității mucoasei intestinale: Inflamația cronică de la nivelul peretelui intestinal, edemul și ischemia locală (de exemplu, din cauza PIA crescute și a sindromului de intestin hipoperfundat) pot compromite joncțiunile strânse dintre celulele epiteliale [126, 64, 67]. La pacienții cu ciroză și ascită, mucoasa intestinală prezintă frecvent semne de atrofie vilozitară și hiperemie [8, 126]. Se produce astfel o creștere a permeabilității, permițând atât bacteriilor, cât și produselor lor (endotoxine, fragmente de ADN bacterian) să traverseze peretele în lamina propria și vasele limfatice [64, 67, 126]. Studii experimentale pe modele de hipertensiune intraabdominală au arătat clar această relație: la o PIA > 20 mmHg, permeabilitatea intestinală crește semnificativ, cu trecerea endotoxinelor în vena portă. În același timp, bacteriile pot fi detectate în ganglionii mezenterici și în ficat după expunere prelungită la presiune intraabdominală înaltă. Așadar, bariera fizică a intestinului devine „șubredă” sub influența acestor factori de stres [64, 67, 126].

(3) Deficite ale apărării imune a gazdei: Ciroza se asociază cu un sindrom complex de disfuncție imună denumit Cirrhosis-Associated Immune Dysfunction (CAID), care combină o stare de inflamație sistemică cu imunodepresie progresivă [4, 5, 62]. La nivel local intestinal, imunitatea mucozală este afectată – de exemplu, scade secreția de IgA și activitatea celulelor imune rezidente [5, 62]. Mai mult, pe măsură ce bacteriile sau produsele lor trec de bariera epitelială, ele ar trebui eliminate de sistemul fagocitic mononuclear (în special, de celulele Kupffer din ficat și de macrofagele peritoneale) [4, 5, 64]. În ciroză, însă, funcția fagocitară a sistemului reticuloendotelial este deprimată, parțial din cauza șunturilor porto–sistemice care fac ca sângele portal să ocolească ficatul [4, 64, 62]. Nivelurile serice de complement (C3, C4) sunt reduse (ficatul cirotic sintetizează mai puțin complement și consumul este crescut în context de inflamație cronică) [4, 5, 108]. De asemenea, neutrofilele din ciroză au anomalii de chemotaxie și capacitate bactericidă scăzută [5, 62]. Toate acestea fac ca bacteriile care au depășit bariera intestinală să nu fie eficient neutralizate [4, 5, 62]. Ele pot supraviețui și disemina pe cale limfatică sau sangvină către peritoneu și organe [64, 5].

Interacțiunea acestor mecanisme are loc pe fondul disbiozei microbiene și al inflamației sistemice de grad înalt asociate cirozei [8, 126, 5]. S-a observat că flora intestinală a pacienților cu ciroză este semnificativ alterată față de indivizii sănătoși, cu expansiunea Enterobacteriaceelor (Gram-negative potențial patogene) și reducerea bacteriilor comensale benefice (Lactobacillus, Bifidobacterium) [8, 126, 5]. Această disbioză nu numai că favorizează TB, dar

contribuie și la menținerea unui status proinflamator chiar și în absența unei infecții manifeste [8, 64, 62]. Endotoxinele bacteriene translocate (precum lipopolizaharidul – LPS) stimulează continuu sistemul imun înnăscut, determinând eliberarea de citokine proinflamatorii (IL-6, TNF-α etc.) [64, 62, 5]. Paradoxal, această inflamație cronică agravează permeabilitatea intestinală și distruge și mai mult integritatea mucoasei, creând un cerc vicios de translocare și inflamație autoalimentată [62, 126, 5].

La pacienții cu ciroză decompensată, TB are consecințe clinice deosebite [97, 99, 125]. Prezența bacteriilor sau a produselor bacteriene în circulație stimulează vasodilatația sistemică și agravează hiperemia splahnică, crescând presiunea portală și perturbând și mai mult hemodinamica [64, 62]. De asemenea, TB și endotoxinemia contribuie la declanșarea episoadelor de insuficiență de organ acută pe fond cronic (ACLF) [38, 125, 97]. În special, translocarea bacteriană și infecțiile pot precipita insuficiența renală (prin mecanisme detaliate ulterior) și encefalopatia hepatică [10, 101, 97].

Inițial, s-a crezut că PBS rezultă din migrarea directă a bacteriilor din intestin în lichidul ascitic (traversând peretele intestinal în cavitatea peritoneală) [105, 64]. Teoria actuală atribuie PBS translocării bacteriene hematogene: bacteriile trec în ganglionii mezenterici, apoi în torentul limfatic și sangvin, ajung în ficat (unde un ficat sănătos le-ar filtra, dar în ciroză scapă de filtrare) și astfel colonizează secundar lichidul ascitic [105, 64, 120]. Cu alte cuvinte, PBS ar fi rezultatul bacteriemiei la un pacient cu ascită, colonizarea lichidului peritoneal apărând pe fondul deficienței opsonice a acestuia [64, 105, 108]. Această viziune este susținută de observația că la mulți pacienți cirotici cu PBS focarul infecției nu este identificabil local (motiv pentru care PBS este numită și peritonită „primară”), iar în sânge pot fi detectate urme de ADN bacterian identice cu cele ale tulpinilor izolate din ascită [120, 64, 61].

În concluzie, mecanismele TB în ciroză sunt multifactoriale și interdependente [64, 5, 126]. Suprapopularea bacteriană furnizează o încărcătură microbiană abundentă, permeabilitatea intestinală crescută oferă poarta de intrare, iar imunodeficiența secundară cirozei permite supraviețuirea și diseminarea microorganismelor [6, 126, 5]. Acest context, pe fondul hipertensiunii portale, face ca pacientul cirotic cu ascită să fie extrem de vulnerabil la infecții [64, 97, 18]. Identificarea TB ca pivot patogenetic explică de ce profilaxia antibiotică (pentru a reduce flora bacteriană) și măsurile de întărire a barierei sau a imunității pot reduce incidența complicațiilor infecțioase în ciroză [75, 23, 41].

Rolul presiunii intraabdominale (PIA) în translocarea bacteriană

Ascita cirotică de volum mare crește presiunea din interiorul cavității abdominale [73, 95]. PIA normală la indivizii sănătoși este ~5 mmHg, în timp ce o ascită moderată poate crește PIA la 10–15 mmHg, iar ascita masivă poate depăși 20 mmHg [73, 95]. Valori susținute ale PIA peste 12 mmHg definesc hipertensiunea intraabdominală (HIA), iar valori peste 20 mmHg, asociate cu disfuncție de organ, definesc sindromul de compartiment abdominal (ACS) [73]. La pacienții cu ascită grad III (tensivă), PIA se încadrează adesea în HIA grad II–III (16–25 mmHg) (Tabelul 7) [73, 95, 96].

Tabelul 7. PIA – efecte pe organe și semnale de alarmă

PIA (mmHg)	Efect intestinal (barieră/perfuzie)	Efect renal	Efect respirator/ circulator	Semnale clinice	Implicație practică
~5 (normal)	Barieră intactă	Perfuzie normală	Normal	—	—
10–15	Perfuzie splanhnică redusă moderat	Tendință la hipoperfuzie	Disconfort, reflux	Distensie, dispnee ușoară	Monitorizare, optimizare ascită
>12 (HIA)	Permeabilitate în creștere	Risc disfuncție renală	Compresie venoasă	Oligurie incipientă	Monitorizare PIA, paracenteză considerată
15–20	Prag experimental pentru TB	Risc HRS crescut	Hipoperfuzie mai evidentă	Durere, tensiune abdominală	Decompresie (paracenteză) promptă la ascită tensivă
>20 + disfuncție (ACS)	Ischemie/lezare barieră majoră	Disfuncție renală severă	Disfuncție multiorgan	Oligurie, hipoxie	Urgență: decompresie + terapie intensivă

PIA crescută afectează homeostazia abdomino-splanhnică pe mai multe planuri: comprimă vasele splahnice, reducând perfuzia intestinelor; crește permeabilitatea intestinală și favorizează staza limfatică, împiedicând drenajul adecvat al germenilor translocați [73, 63, 121]. Un studiu experimental de referință, pe iepuri, a demonstrat că o creștere gradată a PIA determină apariția TB: la o PIA de 15 mmHg începe translocația bacteriană, iar la 20–25 mmHg TB devine semnificativă și constantă. În acel model, la o PIA menținută la 20 mmHg

timp de 4 ore, 100% dintre animale au prezentat bacterii translocate în ganglionii limfatici mezenterici, iar la 25 mmHg au apărut și culturi pozitive în ficat și splină. Bacteriile identificate aparțineau genurilor Gram-negative enterice (predominant Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens) – organisme implicate frecvent și în PBS la om [61, 123, 139]. Aceste date sugerează existența unui prag critic de PIA (~15–20 mmHg), peste care integritatea barierei intestinale este compromisă suficient pentru a permite migrarea bacteriilor (Tabelul 8).

Tabelul 8. Dovezi preclinice: HIA → TB

Studiu/model	PIA & durată	Endpoint TB	Rezultat-cheie	Relevanță pentru ascita tensivă
Studiu experimental – iepuri	15; 20–25 mmHg; 4 ore la 20 mmHg	MLN; ficat/splină	La 15 mmHg începe TB; la 20–25 mmHg TB constantă; 20 mmHg/4h: 100% MLN+	Susține prag critic 15–20 mmHg
Alt studiu experimental – iepuri	10 vs 20 mmHg; 1–4 ore; 30 mmHg	Endotoxină portă; MLN; ficat	20 mmHg: endotoxinemie la 1h; TB 33%→100% la 2–4h; 30 mmHg: TB masivă	HIA poate declanșa rapid TB

Un alt studiu a investigat efectul duratei și gradului de HIA asupra TB la iepuri. La o PIA de 10 mmHg, nu s-au observat modificări semnificative ale permeabilității intestinale sau ale endotoxinemiei comparativ cu martorii. Însă la o PIA de 20 mmHg, după doar 1 oră s-a detectat o creștere a nivelului de endotoxină în vena portă, iar după 2–4 ore rata translocării bacteriene a crescut de la 33% la 100%. De asemenea, la o PIA extrem de ridicată (30 mmHg), s-a observat TB masivă către ganglionii limfatici (100% dintre cazuri) și ficat. Aceste rezultate confirmă că HIA indusă de ascită poate declanșa rapid TB, probabil prin inducerea suferinței ischemice a mucoasei și prin forțarea trecerii bacteriilor și toxinelor în circulație.

La pacienții umani cu ciroză și ascită, măsurători ale PIA (prin tehnica presiunii vezicale) au relevat valori crescute proporțional cu severitatea ascitei [95, 96]. Pacienții cu ascită refractară (volum foarte mare) prezintă adesea HIA semnificativă [95, 96]. Într-un studiu clinic, PIA mediană înainte de paracenteză a fost ~18 mmHg, atingând 22 mmHg la pacienții cu insuficiență hepatorenală acută pe fond de ciroză (ACLF). Interesant este că după paracenteză (evacuarea lichidului ascitic), PIA scade semnificativ (în medie la ~8–14 mmHg, în funcție de volumul evacuat). Aceasta sugerează că reducerea presiunii abdominale prin

paracenteze terapeutice poate fi benefică nu doar pentru confortul respirator al pacientului, ci și pentru restabilirea unei perfuzii intestinale mai bune și, teoretic, pentru reducerea TB [17, 52, 95]. De altfel, s-a propus monitorizarea de rutină a PIA la pacienții cu ascită severă, având în vedere că la valori de PIA ≥ 20 mmHg ar trebui luată în considerare decompresia abdominală promptă (paracenteză mare sau chiar laparotomie de decompresie, în caz de ACS) [73, 95].

Mecanistic, PIA crescută contribuie la TB în principal prin efecte hemodinamice locale: comprimarea arterelor mezenterice duce la ischemie intestinală acută, ceea ce favorizează leziunile de reperfuzie și stresul oxidativ la nivelul epiteliului [73, 63, 121]. Aceste fenomene distrug joncțiunile strânse intercelulare, permițând translocarea bacteriilor [73, 126]. În același timp, presiunea ridicată diminuează drenajul limfatic peritoneal – astfel, orice bacterie ajunsă în cavitatea peritoneală (prin mici zone de hiperpermeabilitate seroasă sau micro-rupturi) nu poate fi îndepărtată eficient, sporind riscul de colonizare a lichidului ascitic [63, 65, 121]. De asemenea, PIA mare împiedică mișcările peristaltice normale (contribuind la stază intestinală) și poate afecta structura și funcția organelor imune abdominale (de exemplu, țesutul limfoid asociat intestinului – GALT) [67, 121].

Este important de menționat că ascita în sine, chiar și fără a atinge pragul unui ACS fulminant, poate fi considerată un sindrom de compartiment abdominal cronic de grad moderat. Orice ascită voluminoasă (> 5 litri) va exercita o anumită presiune asupra viscerelor [73]. Prin urmare, la pacienții cu ascită cirogenă există o interdependență între volumul ascitic (și, deci, PIA) și incidența complicațiilor infecțioase [18, 95]. În practică, observăm că PBS apare frecvent la pacienți cu ascite mari și proteine scăzute (factori pe care îi vom detalia) [108, 18, 123]. Este dificil de decelat aportul exact al PIA versus cel al deficitelor imune în geneza PBS, dar datele existente indică faptul că ambele joacă roluri și adesea se potențează reciproc [95, 97].

Reducerea PIA prin tratament (paracenteze evacuatorii seriate, administrare judicioasă de diuretice și, în unele cazuri, șunt portosistemic intrahepatic – TIPS) este parte integrantă a managementului ascitei [3, 18, 35]. Beneficiile acestor intervenții includ nu doar ameliorarea simptomelor, ci și îmbunătățirea perfuziei renale și intestinale [17, 18, 52]. S-a demonstrat că paracenteza evacuatorie crește fluxul sanguin renal și indicele cardiac, reducând activarea sistemului simpatic și RAAS [17, 52, 117]. Indirect, aceste îmbunătățiri hemodinamice pot micșora permeabilitatea intestinală și răspunsul inflamator sistemic, scăzând riscul de TB [17, 22, 24]. Un exemplu este scăderea incidenței

PBS post-paracenteză atunci când se administrează albumină intravenoasă, ceea ce sugerează că menținerea perfuziei și a volemiei efective contracarează translocarea bacteriană (prin prevenirea hipoperfuziei intestinale post-paracenteză).

În literatura recentă se conturează conceptul că hipertensiunea intraabdominală agravează prognosticul cirozei [95, 96]. PIA ≥ 18–20 mmHg la pacienții cu ascită severă a fost asociată cu supraviețuire redusă la 3 luni, sugerând că HIA accentuează disfuncțiile de organ (inclusiv predispoziția la infecții severe) și grăbește decesul [95, 96]. Acest lucru conferă greutate ideii că monitorizarea și controlul PIA ar trebui să facă parte din îngrijirea avansată a ciroticilor cu ascită [95, 96, 73]. Deși legătura directă dintre PIA și TB la om necesită investigare suplimentară, datele existente susțin o legătură cauzală puternică, evidențiată de studiile preclinice și de observațiile clinice de mai sus [95, 96].

Compoziția lichidului ascitic și susceptibilitatea la infecții

Lichidul de ascită cirotică are, de regulă, caracter de transudat – conține < 15 g/L proteine totale, în contrast cu ascitele exudative (de exemplu, cele neoplazice sau tuberculoase), care au conținut proteic crescut [48, 134, 138]. Acest conținut scăzut de proteine are implicații majore pentru capacitatea antiinfecțioasă a lichidului [108, 18, 35]. Proteinele ascitice includ imunoglobuline, componente ale complementului și alți factori humorali cu rol opsonizant și bactericid [108, 105]. S-a demonstrat că activitatea opsonică a lichidului ascitic este strâns corelată cu concentrația totală de proteine [108, 105]. Runyon și colab. au evidențiat existența unui prag critic al proteinelor ascitice sub care lichidul își pierde practic capacitatea de a opri proliferarea bacteriană [108]. În ascitele cirotice, care au niveluri mult mai mici de complement total, C3 și C4, comparativ cu ascitele necirotice, nu s-a observat deloc activitate bactericidă în testele de opsonofagocitoză in vitro [108, 105]. Cu alte cuvinte, diluția proteinelor antimicrobiene sub un anumit prag predispune la creșterea necontrolată a bacteriilor în cavitatea peritoneală [108, 105]. Acest fenomen explică de ce pacienții cu ascită cirotică hipoproteică (proteină totală < 1 g/dL) au risc mult crescut de PBS [108, 18, 35]. Un studiu clinic a arătat că pacienții cu ciroză și ascită având proteine < 1 g/dL au un risc de ~10 ori mai mare de a dezvolta primul episod de PBS decât cei cu proteine ascitice peste 1 g/dL [108]. De aceea, concentrația proteinelor din ascită este considerată cel mai bun factor predictor al PBS, fiind folosită în practică pentru a identifica pacienții ce necesită profilaxie antibiotică primară (Tabelul 9) [18, 35, 108].

Pe lângă nivelul scăzut de complement (C3, C4 și alți factori ai cascadei complementului), lichidul ascitic din ciroză prezintă și activitate bactericidă redusă a neutrofilelor [4, 5, 108]. În mod normal, chiar și în absența complementului, neutrofilele pot distruge bacteriile prin fagocitoză. Dar în ascita cirotică, neutrofilele sunt puține la număr (în absența infecției, numărul de PMN în ascită este sub 250/μL) și adesea cu funcție afectată de mediul local (pH-ul ascitic poate fi ușor crescut, concentrația de glucoză scăzută etc., factori care împiedică funcția leucocitară optimă) [18, 105, 129].

Tabelul 9. Stratificarea riscului de PBS: factori principali și acțiune practică

Factor de risc	Prag/definiție	Mecanism dominant	Nivel risc	Acțiune clinică tipică
Proteine ascitice scăzute	<1 g/dL (menționat) / <1,0–1,5 g/dL (menționat)	Opsonizare redusă	Mare	Considerare profilaxie primară
Ascită tensivă / PIA crescută	>15–20 mmHg (menționat)	Hipoperfuzie + permeabilitate ↑	Mare	Decompresie (paracenteză) + monitorizare
Child–Pugh C	Ciroză severă (menționat)	CAID + complement ↓	Mare	Vigilență, profilaxie conform criteriilor
Hemoragie variceală	Episod acut	TB ↑ în episod	Mare	Antibiotic profilactic 7 zile (spital)
Profilaxie cu chinolone îndelungată	—	Selecție rezistențe	Variabil	Reevaluare regim, alternative (rifaximină/cotrimoxazol)

Astfel, lichidul ascitic cirotic devine un mediu relativ „permisiv” pentru creșterea bacteriană odată ce un inocul microbian a pătruns [108, 105]. Lichidul ascitic bogat în proteine (cum este cazul ascitelor din carcinomatoza peritoneală sau din ascita de origine cardiacă) are o rezistență mult mai mare la infecție – fapt dovedit de incidența mult mai mică a PBS în aceste condiții [105, 129]. De aceea, ascitele cirotice (în > 90% dintre cazuri, transudative) sunt cele care dezvoltă PBS, spre deosebire de ascitele exudative, unde infecția ascitică apare secundar unui alt proces [18, 35, 61].

Susceptibilitatea lichidului ascitic la infecție mai este influențată și de pH și de capacitatea de tamponare. S-a observat că lichidul ascitic cirotic are un pH ușor mai alcalin și o capacitate tampon redusă comparativ cu plasma, ceea ce

poate facilita creșterea anumitor bacterii. De asemenea, ascita conține relativ puțini factori nutritivi pentru bacterii; cu toate acestea, bacteriile Gram-negative translocate pot prolifera folosind proteinele gazdei drept substrat [61, 139]. E. coli și Klebsiella, de pildă, se dezvoltă bine în ascita cirotică, în timp ce alte specii pot necesita condiții speciale. Coincident, tocmai E. coli și Klebsiella pneumoniae sunt responsabile de ~80% din episoadele de PBS la pacienții cu ciroză [61, 123, 139]. Astfel, compoziția lichidului ascitic favorizează selectiv anumite bacterii translocate – cele adaptate la mediul cu proteine puține și complement scăzut [61, 139].

Un factor protector important în ascita neinfecțioasă este reprezentat de rezerva de celule imune peritoneale (macrofage, limfocite) [31]. În ciroză, însă, funcția macrofagelor peritoneale este compromisă de prezența constantă a citokinelor imunomodulatoare și de expunerea la toxine bacteriene subclinice [5, 62, 64]. S-a evidențiat că în ascitele pacienților cu translocație bacteriană (detectată prin ADN bacterian în lichid) apar niveluri crescute de citokine proinflamatorii (IL-6, IL-8), chiar și în absența unui PBS manifest [120, 64]. Aceste citokine indică un răspuns imun ineficient, inflamator, dar nesterilizant, care poate prelungi supraviețuirea bacteriilor în ascită [120, 64].

În practică, două valori de laborator sunt utile pentru a evalua susceptibilitatea la PBS: concentrația de proteină totală și nivelul de LDH în ascită [18, 129]. Proteina, după cum am menționat, reflectă capacitatea opsonică – valori < 1,0–1,5 g/dL semnalează risc înalt de PBS [18, 35, 108]. LDH ascitic crescut sugerează prezența unui proces inflamator peritoneal (sau neoplazic); astfel, un LDH normal la un pacient fără PBS sugerează că încă nu există inflamație locală; totuși, LDH nu anticipează riscul, ci doar semnalizează infecția instalată [129]. De asemenea, gradul de leucocitoză și nivelul de complement seric la pacient pot oferi indicii: un complement seric scăzut (datorită insuficienței hepatice) înseamnă că și în ascită complementul va fi scăzut [4, 5, 108]. Astfel, pacienții cu Child–Pugh C (care au hipocomplementemie marcantă) au predispoziție mai mare la PBS – aspect confirmat și de observația că ~70% din PBS apar la clasa Child C [2, 61, 123].

Un fenomen particular este bacterascita – prezența bacteriilor în lichidul ascitic fără răspuns inflamator (PMN < 250/μL) [105, 18, 61]. Acest fenomen este detectat doar prin culturi pozitive din ascită și sugerează că lichidul ascitic a fost colonizat, însă sistemul imun nu a reacționat adecvat [105, 18]. Bacterascita poate evolua spre PBS (dacă răspunsul gazdei e tardiv sau bacteriile se multiplică masiv) sau poate fi autolimitată (dacă, de exemplu, bacteria este eliminată

spontan) [105, 61]. Prezența bacterascitei este tot un indicator al TB și al deficitelor imune locale, iar managementul optim (antibioterapie vs. observație) depinde de contextul clinic [18, 61, 105].

Rezumând, compoziția lichidului ascitic cirogen – caracterizată prin hipoproteinemie și hipocomplementemie – creează un mediu cu capacitate antibacteriană redusă, predispunând la instalarea infecției odată ce bacteriile au ajuns în cavitatea peritoneală [108, 105, 18]. Acest aspect, corelat cu frecvența crescută a TB în ciroză, explică incidența mare a PBS și justifică măsurile profilactice (de exemplu, administrarea profilactică de antibiotice la pacienții cu ascită cu proteină < 1 g/dL și ciroză avansată) [41, 75, 18]. Un lichid ascitic mai „bogat" în proteine oferă protecție – fapt ce a condus la cercetări privind infuzia de albumină pe termen lung la pacienții cu ascită (pentru a crește presiunea coloid-osmotică și a îmbunătăți imunitatea umorală locală) [22, 138]. Unele studii au arătat că administrarea cronică de albumină umană la pacienții cu ascită refractară a redus incidența infecțiilor și a PBS, sugerând beneficiul modulației compoziției ascitice în prevenirea complicațiilor infecțioase [22].

Sistemul imun în ascita cirogenă

Ciroza hepatică induce modificări profunde ale sistemului imun, reunite sub termenul de disfuncție imună asociată cirozei (Cirrhosis-Associated Immune Dysfunction – CAID) [4, 5, 62]. CAID este un spectru dinamic ce cuprinde două extreme: un sindrom inflamator sistemic cronic (cu activare imună excesivă) și un sindrom de imunodepresie (cu răspuns antiinfecțios deficitar), cele două putând coexista și alterna [5, 62]. În stadiile inițiale de decompensare predomină componenta inflamatorie – pacienții prezintă niveluri crescute de citokine proinflamatorii circulante, cum ar fi TNF-α, IL-6, și markerii de activare imună sunt ridicați [4, 62]. Pe măsură ce boala progresează (în special către ACLF), intervine o fază de „paralizie imună", similară cu cea din sepsisul tardiv, caracterizată prin anergie celulară, apoptoză limfocitară și scăderea răspunsului efectiv la agenți patogeni [5, 62].

În ascita cirogenă, ambele aspecte ale CAID au consecințe [5, 62]. Inflamația sistemică cronică contribuie la formarea ascitei (prin agravarea vasodilatației și a disfuncției circulatorii) și poate întreține o stare proinflamatorie în lichidul ascitic (niveluri crescute de citokine) [5, 62, 97]. Pe de altă parte, imunodeficiența face ca ascita să fie un mediu vulnerabil la infecții, deoarece gazda nu poate contracara eficient invazia microbiană [4, 5, 108].

Imunitatea înnăscută este profund afectată în ciroză [5, 62]. Neutrofilele – prima linie de apărare contra infecțiilor bacteriene – prezintă la pacienții cu ciroză

severă defecte de chemotaxie și de generare a exploziei oxidative [5, 62]. Studii in vivo arată că neutrofilele ciroticilor răspund slab la chemokine și au capacitate redusă de extravazare la locul infecției [5, 62]. De asemenea, fagocitoza bacteriilor de către neutrofile și monocite este deficitară, parțial din cauza nivelurilor ridicate de inhibitori circulanți (ex. prostaglandine imunosupresoare) și a depleției energetice a acestor celule [5, 62]. Sistemul complementului, parte integrantă a imunității înnăscute, este diminuat – ciroza avansată scade sinteza hepatică de C3, C4 și factor B, iar consumul de complement crește ca răspuns la endotoxinemia cronică, rezultând niveluri serice foarte scăzute [4, 5, 108]. Complementul este esențial pentru opsonizarea bacteriilor, deci deficiența sa contribuie direct la predispoziția la PBS [108, 18, 105]. S-a arătat că pacienții cu ciroză care au niveluri foarte scăzute de activitate opsonică a lichidului ascitic (sub index detectabil) dezvoltă PBS în proporție mult mai mare [108, 105].

Celulele Kupffer, macrofagele rezidente în ficat, reprezintă un filtru important pentru bacteriile venite din circulația portă [4, 5, 64]. În ciroză, pe lângă șuntarea fluxului portal (care face ca o parte din sângele intestinal să nu mai treacă prin ficat), celulele Kupffer devin disfuncționale din cauza supraîncărcării cu LPS și a semnalizării cronice prin receptori Toll-like (TLR) [4, 5, 64]. Activarea prelungită le epuizează rezervele și le transformă într-un fenotip mai puțin fagocitar și mai mult secretor de citokine (M1 polarizat cronic) [5, 62]. Acești factori permit unor bacterii să „scape” de filtrul hepatic și să ajungă în circulația sistemică [64, 62].

Imunitatea adaptativă are și ea de suferit [5, 62]. Splina mărită (hipersplenismul) duce la citopenii periferice, inclusiv limfopenie T și B moderată [5, 62]. Deși rolul limfocitelor în PBS este secundar, limfocitele B produc Ig specifice care pot ajuta la opsonizare, iar limfocitele T citotoxice pot elimina celulele infectate – ambele funcții fiind compromise dacă numărul sau funcționalitatea acestor celule este scăzut [5, 62]. În plus, ciroza avansată este asociată cu malnutriție proteino–calorică și deficit de micronutrienți (zinc, vitamina D etc.), care afectează negativ răspunsul imun [5, 62].

În lichidul ascitic s-au măsurat niveluri crescute de citokine precum IL-6 și IL-8 la pacienții care ulterior au dezvoltat PBS [120, 64]. Acest profil indică un priming inflamator care, paradoxal, nu este capabil să prevină infecția, ci doar reflectă TB subclinic [120, 64]. Practic, ascita cirogenă poate fi considerată un mediu imunocompromis: bacteriile translocate nu întâlnesc o rezistență suficientă [4, 5, 108]. Sistemul imun peritoneal reacționează întârziat; abia când se atinge un anumit prag al încărcăturii bacteriene, neutrofilele încep să se adune (marcat

prin PMN > 250/μL) și atunci definim PBS [18, 105]. Dar până la acel punct există o „zonă gri” în care bacteriile pot fi prezente (bacterascită), iar imunitatea este ineficientă [105, 61].

Merită menționat că infecțiile bacteriene sunt factori precipitanți majori pentru alte complicații ale cirozei: ~40% dintre episoadele de encefalopatie hepatică sunt declanșate de infecții (inclusiv PBS), iar 30–40% dintre cazurile de sindrom hepatorenal tip I apar după PBS [101, 10, 18]. Acești factori subliniază cât de critică este interacțiunea dintre sistemul imun deficitar și deteriorarea funcției de organ în ciroză [97, 125]. Practic, infecția accelerează insuficiența hepatică și extrahepatică (rinichi, creier) printr-o cascadă inflamatorie și hemodinamică [97, 125, 10]. De aici derivă conceptul de „inflamator” al cirozei decompensate, în care TB și infecțiile creează un mediu hipercitokinetic ce dăunează organelor [5, 97, 125].

Câteva direcții de cercetare recentă încearcă să atenueze disfuncția imună din ciroză: administrarea de factori de creștere pentru neutrofile (G-CSF), utilizarea de imunomodulatori (de ex. dializa peritoneală cu albumină pentru a „curăța” mediul inflamator) sau terapii ce vizează receptorii de recunoaștere moleculară (TLR4, de exemplu, implicat în recunoașterea LPS). Până acum, profilaxia antibiotică rămâne cea mai eficientă strategie de a contracara urmările disfuncției imune (prin reducerea încărcăturii microbiene ce ajunge la un sistem imun slăbit) [75, 97, 18]. Cu toate acestea, se pune problema dacă nu cumva s-ar putea stimula imunitatea înnăscută în ciroză pentru a preveni infecțiile. Un exemplu parțial de succes este administrarea de albumină intravenoasă în PBS – pe lângă efectul hemodinamic, albumina are proprietăți imunomodulatoare (leagă endotoxinele și reduce nivelul de NO-sintază inductibilă), contribuind astfel la reducerea mortalității în PBS [118, 24].

În concluzie, sistemul imun al pacientului cu ascită cirogenă este marcat de vulnerabilitate [4, 5, 62]. Reducerea capacității opsonice, disfuncția neutrofilelor și macrofagelor, precum și prezența unui mediu constant inflamator, dar ineficace, fac posibilă translocarea și supraviețuirea bacteriilor în ascită [4, 5, 108]. Acest status justifică atât ratele crescute de infecții, cât și necesitatea strategiilor profilactice/terapeutice agresive la acești pacienți [18, 35, 97].

Disfuncția endotelială în ciroză și ascită

Disfuncția endotelială (DE) se referă la pierderea capacității normale a endoteliului vascular de a media vasodilatația, antiagregarea plachetară și antiinflamația locală [92]. În ciroză, DE apare atât la nivelul circulației intrahepatice, cât și sistemic [92].

La nivel hepatic, endoteliul sinusoidal (format din celule endoteliale specializate – LSEC) suferă transformări odată cu fibrozarea ficatului: capilarizarea sinusoidelor, reducerea ferestrelor endoteliale și scăderea producției locale de oxid nitric (NO) [92]. În mod normal, forța de forfecare exercitată de fluxul portal determină LSEC să producă NO prin enzima eNOS, menținând tonusul scăzut al vaselor intrahepatice [92]. În ciroză, eNOS este down-reglată sau inhibată de factori precum stresul oxidativ și nivelul crescut de asimetric dimetilarginină (ADMA), un inhibitor endogen al eNOS [92]. Consecința este vasoconstricție intrahepatică și hipertensiune portală agravată [92, 26]. DE intrahepatică are valoare prognostică: s-a constatat că pacienții cu ciroză ce prezintă markeri ai DE (de exemplu, niveluri plasmatice crescute de ADMA) evoluează mai rapid spre complicații (ascită, HRS) și au mortalitate mai ridicată [92].

În circulația sistemică, DE ia o formă paradoxală: coexistă vasodilatație excesivă în anumite teritorii (splahnic, cutanat) cu răspuns vasoconstrictor exagerat în altele (renal, cerebral) [92, 10]. Inflamația sistemică și endotoxinemia din ciroză determină disfuncție endotelială sistemică prin perturbarea balanței NO/reactivi de oxigen [92, 62]. Nivelurile crescute de citokine (TNF, IL-1) și de radicali liberi scad biodisponibilitatea NO (prin degradare oxidativă) și desensibilizează celulele musculare netede la semnalele vasodilatatoare [92, 62]. Astfel, apare sindromul hiperdinamic: endoteliul periferic nu mai răspunde normal la vasoconstrictori, ceea ce duce la vasodilatație și scăderea tensiunii arteriale, stimulând compensator sistemul simpatic și RAAS [10, 92]. Cu toate acestea, în rinichi, endoteliul microvascular este expus la vasoconstrictori puternici (angiotensină II, endotelină) în tentativa organismului de a menține tensiunea – rezultatul este o vasoconstricție renală disproporționată, cu filtrare glomerulară redusă (mecanism de bază în SHR) [10, 11, 92]. Mai mult, s-a observat că pacienții cu ciroză care prezintă translocație de ADN bacterian în circulație au disfuncție endotelială mai severă și un sindrom hiperdinamic accentuat [92, 120]. Cu alte cuvinte, produsele bacteriene translocate (cum ar fi fragmente de ADN 16S rRNA bacterian) corelează cu vasodilatația sistemică și cu reducerea răspunsului vascular la stimuli – probabil prin intensificarea eliberării de NO inductibil și citokine ce afectează endoteliul [92, 120, 62].

Endoteliul peritoneal (care acoperă suprafața internă a peritoneului) joacă un rol în drenajul lichidului ascitic și în controlul inflamației peritoneale [63, 65, 121]. În ascita cronică, endoteliul peritoneal devine gros și mai puțin eficient în resorbția lichidului, contribuind la persistența ascitei [63, 121]. Inflamația cronică

subclinică (întreținută de TB minimă și de iritația mecanică datorată ascitei) poate duce la fibroză peritoneală focală, ceea ce ar reprezenta o altă fațetă a DE la acești pacienți (deși mai puțin studiată comparativ cu endoteliul vascular) [63, 65].

Disfuncția endotelială are și consecințe trombotice: endoteliul normal produce factori antitrombotici (ex. prostaciclină, NO, trombomodulină) [92]. În ciroză există un balans hemostatic fragil; deși coagulopatia e prezentă (factorii de coagulare sunt puțini), scade și sinteza inhibitorilor de coagulare, iar DE poate înclina balanța spre un statut protrombotic local [92]. Un exemplu este tromboza venei porte, care apare la un procent semnificativ de pacienți cu ciroză [92]. Inflamația și DE portală pot fi cofactori ai acestei complicații [92].

Un capitol particular îl constituie disfuncția endotelială pulmonară în ciroză – sindromul hepatopulmonar –, unde vasodilatația endotelială pulmonară (mediată de NO în exces) duce la hipoxemie. Deși **este** în afara subiectului ascitei, acest sindrom arată încă o dată impactul sistemic al factorilor produși în ciroză (plămânii suferă DE din cauza circulației încărcate cu factori vasodilatatori proveniți din intestin și ficat).

În contextul ascitei, DE agravează perfuzia organelor și, indirect, favorizează TB [92, 10]. Spre exemplu, DE renală duce la filtrare scăzută și ascită refractară (ciclul RAAS activat continuu), menținând ascita și, deci, PIA crescută – care, la rândul ei, favorizează TB [10, 73, 92]. DE intestinală (scăderea autoreglării microcirculației intestinale) face ca mucoasa să fie mai susceptibilă la episoade de ischemie–reperfuzie în HIA, facilitând TB [73, 92, 126]. Putem considera astfel că DE este un „facilitator” al cercului vicios ascită–inflamație–translocație [92, 62].

Corectarea disfuncției endoteliale în ciroză este dificilă [92]. Unele intervenții își propun creșterea disponibilității NO în circulația portală, de exemplu, administrarea de statine [92, 102]. Statinele par să îmbunătățească funcția endotelială hepatică prin up-reglarea eNOS și reducerea inflamației oxidative, micșorând rezistența portală [92, 102]. Studii clinice preliminare au arătat că pacienții cirotici tratați cu doze moderate de statine au avut o incidență mai mică de PBS și alte complicații, sugerând efectul benefic al ameliorării DE intrahepatice și sistemice. De asemenea, beta-blocantele neselective (propranolol, nadolol), utilizate la cirotici pentru profilaxia hemoragiei variceale, ar putea exercita un efect benefic și asupra DE, prin reducerea forței de forfecare (shear stress) splahnice și scăderea fluxului portal – unele date indică reducerea nivelului de endotelină și creșterea relativă a răspunsului la NO sub beta-blocante, cu

îmbunătățirea funcției endoteliale. Totuși, în ascita foarte avansată, beta-blocantele pot fi mal tolerate, deci echilibrul este fin [18, 35, 114].

În concluzie, disfuncția endotelială este o componentă intrinsecă a fiziopatologiei cirozei, contribuind la hipertensiunea portală și la sindromul hiperdinamic [92]. În ascita cirogenă, DE agravează insuficiența de organ și creează condiții favorabile translocației bacteriene (prin scăderea perfuziei intestinale și creșterea inflamației) [92, 10, 62]. Invers, prezența TB și a inflamației cronice accentuează DE (circulând constant factori dăunători endoteliului) [62, 92]. Astfel, se formează un cerc vicios în care endoteliul disfuncțional și translocația bacteriană se întrețin reciproc, ducând la progresia complicațiilor cirozei [92, 62, 97]. Țintirea terapeutică a DE (de ex. cu statine, albumină, beta-blocante judicios administrate) reprezintă o direcție de viitor în managementul ascitei cirogene complicate [92, 102, 22].

Complicații majore asociate translocației bacteriene

Peritonita bacteriană spontană (PBS) este cea mai frecventă complicație infecțioasă a ascitei cirogene și paradigma clinică a translocației bacteriene decompensate [18, 35, 97]. PBS se definește prin infecția lichidului de ascită fără o cauză intraabdominală chirurgicală evidentă, caracterizată printr-un număr de PMN în lichid ≥ 250/μL și/sau cultură pozitivă. Mecanismul fiziopatologic principal al PBS este translocația bacteriană hematogenă: bacteriile, de obicei de origine intestinală, ajung în ascită pe calea sanguină și/sau limfatică, în absența unei perforații viscerale [64, 105]. În ~70–80% dintre cazuri, PBS este cauzată de bacili Gram-negativi (predominant E. coli și Klebsiella pneumoniae), restul fiind datorate cocilor Gram-pozitivi (streptococi, enterococi) [61, 123, 139]. Simptomatologia PBS poate fi subtilă – aproximativ 30% dintre pacienți sunt asimptomatici, iar diagnosticarea se face la paracenteza de rutină [9, 71, 18]. Cei mai mulți, însă, prezintă semne de infecție: febră (în ~60–70% dintre cazuri), dureri abdominale difuze, sensibilitate la palparea abdomenului, encefalopatie (confuzie) sau agravarea funcției renale [2, 61, 80]. Orice pacient cirotic cu ascită care prezintă deteriorare neașteptată (febră, leucocitoză, dureri abdominale, tulburări neuropsihice) trebuie investigat prompt prin paracenteză diagnostică pentru a exclude PBS (Tabelul 10) [18, 35, 72].

Tabelul 10. Complicațiile asociate TB/PBS

Complicație	Legătură cu TB/PBS	Mecanism-cheie	Semnale de alarmă	Impact prognostic
SHR	~30% în PBS sever (menționat)	Vasodilatație + RAAS/SNS ↑ → vasoconstricție renală	Oligurie, creatinină ↑	Mortalitate crescută
EH	Până la ~40% episoade precipitate de infecții (menționat)	Inflamație + amoniu + clearance renal ↓	Confuzie, asterixis	Agravează mortalitatea în PBS
Sepsis/șoc septic	Evoluție posibilă PBS	„Furtună" citokinică	Hipotensiune, lactat ↑	Mortalitate foarte mare
ACLF	Infecțiile – cei mai frecvenți triggeri (menționat)	Inflamație sistemică + insuficiență de organ	Insuficiență renală/resp/circulatorie	Prognostic sever
Hemoragie variceală	Infecția ↑ presiunea portală	Hiperemie splanhnică/rezistență ↑	Hematemeză/melenă	Crește resângerarea și mortalitatea

Legătura cu TB: prezența PBS indică faptul că mecanismele de barieră au eșuat, iar bacteriile au translocat masiv [64, 97]. Adesea, PBS apare în contextul unei bacteriemii concomitente (20–30% dintre pacienți au hemoculturi pozitive) [97, 123]. PBS poate fi considerată vârful aisbergului; subclinic, mulți pacienți au episoade de bacterascită care nu progresează [105, 61]. Factorii care determină progresia la PBS includ inoculul bacterian, virulența organismului și gradul de disfuncție imună al gazdei [64, 97]. PBS netratată are o rată a mortalității de ~90%, dar cu antibioticoterapia modernă mortalitatea scade la 20–40% pe episod [105, 18, 123]. Totuși, recurența PBS este foarte frecventă (aprox. 70% la un an după un prim episod, dacă nu se instituie profilaxie), evidențiind persistența factorilor predispozanți (TB recurentă, ascită hipoproteică etc.) [18, 35, 75].

PBS are potențialul de a declanșa o cascadă de complicații:

• Sindromul hepatorenal (SHR): Apare la ~30% dintre pacienții cu PBS sever [118, 10, 18]. Infecția duce la eliberare sistemică de citokine ce accentuează vasodilatația, scăzând perfuzia renală [10, 11, 97]. De asemenea, endotoxinele bacteriene stimulează producția de oxid nitric și prostaglandine vasodilatatoare, agravând filtrarea glomerulară [10, 11]. În paralel, răspunsul inflamator produce

vasoconstricție renală (prin sistemul simpatic și RAAS hiperactivate ca răspuns la hipotensiune) [10, 11]. Rezultatul este o insuficiență renală funcțională acută, cu oligurie și creștere rapidă a creatininei serice – definitorie pentru SHR [10, 11]. Comparativ cu alți precipitatori ai SHR, infecțiile (în special PBS) se asociază cu prognostic mai prost [10, 18]. De aceea, în PBS, ghidurile recomandă administrarea de albumină intravenos (1,5 g/kg în ziua 1 și 1 g/kg în ziua 3) concomitent cu antibiotice, tocmai pentru a preveni instalarea SHR [18, 35, 118]. Albumina expansionează volumul plasmatic și contracarează vasodilatația, protejând rinichii [118, 18].

• Encefalopatia hepatică (EH): Infecțiile și PBS, în special, pot precipita EH la pacienții cirotici prin multiple mecanisme: creșterea producției de amoniu (datorită catabolismului proteic în infecție și potențialelor microhemoragii intestinale asociate), inflamația sistemică care sensibilizează creierul la toxine și insuficiența renală asociată care reduce clearance-ul de amoniu [101, 97, 18]. Studiile au arătat că până la 40% dintre episoadele de EH au la bază o infecție precipitantă [101, 18]. Prin urmare, un pacient cirotic confuz sau cu asterixis trebuie întotdeauna evaluat pentru PBS sau altă infecție [18, 35]. De asemenea, prezența EH la un pacient cu PBS crește mortalitatea, deoarece sugerează un răspuns sistemic sever [97, 99]. Tratarea promptă a PBS duce adesea și la ameliorarea EH, confirmând legătura cauzală [97, 18].

• Sepsis și șoc septic: PBS poate evolua spre sepsis sever, în special dacă este cauzată de bacterii foarte virulente sau dacă diagnosticul este tardiv [97, 99]. Șocul septic în ciroză are o mortalitate extrem de ridicată, deoarece pacienții au rezervă funcțională minimă [97, 99, 38]. Infecțiile (inclusiv PBS) sunt responsabile de până la 50% din decesele pacienților cirotici internați [99, 97, 38]. Recunoașterea sepsisului la cirotici poate fi dificilă, deoarece semnele clasice (febră înaltă, leucocitoză) pot lipsi – acești pacienți pot avea hipotermie și leucopenie din cauza imunoparaliziei [97, 99]. De aceea, indicele de suspiciune trebuie să rămână ridicat [18, 97].

• Sindromul de insuficiență multiorganică pe fond de ciroză (ACLF): ACLF reprezintă o stare în care unul sau mai multe organe (rinichi, creier, circulație, plămâni) intră în insuficiență acută la un pacient cu ciroză, având mortalitate mare pe termen scurt [125, 38, 97]. Infecțiile bacteriene – în special PBS și pneumonia – sunt cei mai frecvenți declanșatori de ACLF [38, 125, 97]. Mecanismul implică „furtuna de citokine” din sepsis, care agravează disfuncția hepatică și extrahepatică [125, 38, 97]. Un pacient cu ascită cirogenă care dezvoltă ACLF (de ex. insuficiență renală + encefalopatie + colaps circulator) are nevoie de îngrijire

intensivă [125, 97]. Prevenirea infecțiilor poate preveni multe cazuri de ACLF [38, 125, 97].

• Hemoragia digestivă variceală: Infecțiile și PBS pot precipita hemoragii din varice [23, 43, 18]. Infecțiile cresc de obicei presiunea portală (prin efectul inflamator sistemic care provoacă vasoconstricție intrahepatică și creșterea fluxului sanguin splahnic) [23, 43]. S-a observat că pacienții cu hemoragie variceală și infecție concomitentă au risc crescut de resângerare și mortalitate [23, 43, 18]. Acesta este motivul pentru care, în managementul hemoragiei variceale la cirotici, se administrează profilactic antibiotice (ex. norfloxacină sau ceftriaxonă) – nu doar pentru a preveni PBS post-hemoragie, ci și pentru a reduce riscul de complicații hemoragice și de sepsis pe fondul translocației bacteriene care are loc în timpul episodului hemoragic [23, 43, 18].

• Abces hepatic bacterian: Rareori, TB masivă poate duce la formarea de abcese hepatice, mai ales cu floră enterică. Ciroticii sunt mai susceptibili la abcese, iar PBS repetate pot fi o sursă (prin „seeding" bacterian hepatic din peritoneu).

• Alte infecții bacteriene: Odată ce TB are loc, bacteriile se pot localiza și în alte teritorii: de exemplu, infecții urinare (destul de frecvente la cirotici), pneumonii bacteriene (aspirația bacteriilor orofaringiene este facilitată la pacienții encefalopatici) [97, 99]. Translocația bacteriană intestinală poate contribui la aceste infecții „îndepărtate" prin endotoxinemie și imunodepresie [97, 99, 64].

Enumerarea de mai sus evidențiază că TB, prin PBS declanșată, are un efect de domino: o infecție aparent localizată peritoneal poate declanșa insuficiență renală, encefalopatie, sepsis generalizat [10, 101, 97]. Este esențial ca PBS să fie diagnosticată și tratată prompt [18, 35, 72]. Rata de supraviețuire crește semnificativ dacă tratamentul antibiotic este instituit înainte de apariția șocului septic și a insuficienței renale [72, 97, 118]. Totodată, fiecare episod de PBS accelerează declinul funcției hepatice (datorită inflamației și ischemiei hepatice secundare sepsisului), contribuind la necesitatea unei evaluări pentru transplant hepatic în aceste situații [18, 35, 97].

Pe lângă PBS, un concept recent este acela de translocație bacteriană minimă, care contribuie la complicații cronice. De exemplu, endotoxinemia cronică (niveluri mici de LPS circulant) poate juca un rol în dezvoltarea cardiomiopatiei cirotice (afectarea funcției cardiace în ciroză) sau a sarcopeniei (pierderea masei musculare). Inflamația sistemică persistentă, datorată TB, determină eliberarea de TNF-α și IL-6, care induc catabolism muscular și scad sinteza proteică, accentuând sarcopenia [62, 5]. Astfel, complicațiile TB nu se

limitează doar la evenimente acute, ci pot influența negativ și calitatea vieții și supraviețuirea pe termen lung prin efecte subtile, dar cumulative (fragilizarea pacientului cirotic) [57, 81].

În sinteză, translocația bacteriană este un factor central în cascada complicațiilor sindromului ascitic cirogen [64, 97, 125]. Prin PBS declanșată, TB poate duce la insuficiență renală acută (SHR), encefalopatie, sepsis și insuficiență multiorganică, amplificând semnificativ riscul de deces [10, 101, 125]. Conștientizarea acestor riscuri a condus la implementarea unor măsuri profilactice (vezi secțiunea următoare) menite să rupă acest cerc vicios al TB și să prevină complicațiile letale [18, 35, 75].

Abordări terapeutice și profilaxie

Managementul ascitei cirogene complicate necesită o abordare multidisciplinară, care să vizeze atât controlul ascitei, cât și prevenirea translocației bacteriene și a infecțiilor [18, 35, 138]. În lumina mecanismelor discutate, strategiile terapeutice se concentrează pe: reducerea încărcăturii bacteriene intestinale, întărirea barierei intestinale, îmbunătățirea răspunsului imun al gazdei, scăderea presiunii portale/intraabdominale și tratarea promptă a infecțiilor apărute [18, 35, 97].

Profilaxia antibiotică a PBS (translocației bacteriene): Aceasta este piatra de temelie în prevenția complicațiilor infecțioase la pacienții cu ascită avansată [18, 35, 75]. Ghidurile actuale recomandă profilaxie primară cu antibiotice neabsorbabile sau cu spectru redus (ex. norfloxacină 400 mg/zi oral) la pacienții cu ascită și: proteină totală în ascită < 1,5 g/dL și (a) ciroză Child–Pugh C sau (b) insuficiență renală (creatinină > 1,2 mg/dL) sau (c) episod de hemoragie variceală [18, 35, 75]. De asemenea, toți pacienții care au prezentat un episod de PBS necesită profilaxie antibiotică pe termen lung (profilaxie secundară), dată fiind rata mare de recurență [18, 35, 75]. Norfloxacina orală zilnic este cea mai utilizată (sau ciprofloxacină alternativ) [18, 35, 75]. În cazul hemoragiei variceale acute, se administrează antibioterapie profilactică pe termen scurt (7 zile, de regulă ceftriaxonă i.v. în spital) pentru a preveni PBS ce poate surveni după hemoragie [23, 43, 18]. Eficacitatea acestor măsuri este bine documentată: profilaxia cu norfloxacină la cirotici cu ascită hipoproteică a redus semnificativ incidența PBS și a îmbunătățit supraviețuirea la 3 luni în studiile clinice [41, 55, 75]. Antibioticele acționează prin reducerea populației de bacterii intestinale Gram-negative (principala sursă de translocare) [75, 136]. Totuși, utilizarea îndelungată a chinolonelor poate selecta flora rezistentă; în ultimii ani se observă o creștere a

PBS cu bacterii Gram-pozitive și germeni multirezistenți (ex. Enterococcus faecium, Staphylococcus MRSA) [42, 97, 100]. Acest fenomen impune uneori schimbarea profilaxiei (de ex., rifaximină sau cotrimoxazol ca alternativă) și adoptarea măsurilor de supraveghere a rezistenței (Tabelul 11) [75, 97, 18].

Tabelul 11. Profilaxia PBS: indicații și regimuri

Situație	Criterii de inițiere	Regim uzual menționat	Durată	Observații relevante
Profilaxie primară	Proteine ascită <1,5 g/dL + (Child C sau IR sau hemoragie variceală)	Norfloxacină 400 mg/zi oral	Pe termen lung cât timp riscul persistă	Selecție rezistențe posibilă
Profilaxie secundară	Istoric PBS	Norfloxacină zilnic / ciprofloxacină alternativ	Pe termen lung	Risc recurență ~70%/an fără profilaxie
Hemoragie variceală acută	Episod acut hemoragic	Ceftriaxonă i.v. (7 zile)	7 zile	Reduce complicațiile infecțioase și hemoragice
Alternativ/adiuvant	Context rezistențe/alte indicații	Rifaximină (menționată) / cotrimoxazol (menționat)	Variabil	Utilă și în prevenția EH; date pentru PBS în creștere

Un alt antibiotic utilizat pe scară largă la cirotici este rifaximina, un antibiotic neabsorbabil ce reduce flora intestinală patogenă [70, 124]. Rifaximina este indicată în principal pentru prevenirea encefalopatiei, dar există date care sugerează că administrarea sa continuă scade și incidența PBS, probabil prin diminuarea SIBO și a TB subclinice [70, 124]. În unele studii, rifaximina combinată cu lactuloză a redus nivelul endotoxinelor circulante și al citokinelor proinflamatorii, îmbunătățind totodată funcția cognitivă a pacienților cu EH (o confirmare indirectă că scăderea TB are beneficii multiple) [70, 102, 124].

Reducerea presiunii portale și intraabdominale: Având în vedere legătura dintre hipertensiunea portală/PIA și TB, terapiile care scad presiunea portală pot contribui la prevenirea TB [18, 35, 73]. Beta-blocantele neselective (NSBB), precum propranololul, reduc fluxul sanguin splahnic și presiunea portală, micșorând formarea de ascită și riscul de hemoragie variceală [18, 35]. Dar efectul lor asupra PBS este complex. Unele studii au observat că pacienții care iau NSBB

au rate mai scăzute de PBS, explicate prin îmbunătățirea motilității intestinale (propranololul reduce congestia intestinală) și scăderea translocației bacteriene prin diminuarea presiunii portale. De exemplu, un studiu a arătat scăderea permeabilității intestinale și a markerilor de TB la cirotici tratați cu propranolol. Pe de altă parte, în ascita foarte severă (tensiune arterială deja joasă), NSBB pot precipita insuficiența circulatorie [114, 18, 35]. Consensul actual este că NSBB, la doze mici–moderate, pot fi menținute la pacienții cu ascită, dar cu monitorizare atentă; dacă apare hipotensiune (TAs < 90 mmHg) sau semne de hipoperfuzie, ele trebuie reduse sau oprite [18, 35, 114].

TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) – derivarea portosistemică intrahepatică – scade dramatic presiunea portală și rezolvă ascita refractară în ~50–70% dintre cazuri [21, 110, 128]. Prin reducerea ascitei (deci și a PIA) și îmbunătățirea perfuziei renale, TIPS ar putea, teoretic, reduce TB [21, 110, 36]. Există studii care sugerează o incidență mai mică a PBS după TIPS comparativ cu paracentezele repetate; însă TIPS vine cu riscul crescut de encefalopatie [21, 28, 36]. Alegerea TIPS ca terapie depinde de evaluarea individuală; la pacienții potriviți, TIPS poate preveni recurența ascitei și, potențial, a PBS, oferind o punte spre transplant [21, 36, 128].

Managementul ascitei (paracenteze și terapie cu albumină): Paracenteza evacuatorie este standardul de îngrijire pentru ascita voluminoasă simptomatică [17, 18, 52]. Beneficiile sale asupra TB sunt indirecte: scăzând PIA, reduce suferința intestinală și poate diminua translocarea [17, 18, 73]. Totuși, fiecare paracenteză masivă (ex. > 5 litri) trebuie însoțită de administrare de albumină i.v. (8 g/L evacuat) pentru a preveni disfuncția circulatorie post-paracenteză, care altfel ar putea precipita TB prin hipoperfuzie intestinală reflexă [17, 18, 35]. Administrările repetate de albumină au și efecte imunomodulatoare, legând endotoxinele circulante și ameliorând funcția endotelială [24, 118, 22]. În plus, albumina crește presiunea oncotică a plasmei, ceea ce poate diminua ușor acumularea ulterioară de lichid și ar putea îmbunătăți conținutul proteic al ascitei rămase [17, 22, 138]. Studii recente au arătat că administrarea cronică de albumină (40 g de două ori pe săptămână) a redus incidența PBS și HRS și a prelungit supraviețuirea la pacienții cu ascită refractară [22]. Acest rezultat sugerează că managementul agresiv al ascitei cu albumină nu doar tratează un simptom, ci modifică cursul complicațiilor (posibil prin reducerea TB și îmbunătățirea imunității) [22, 24].

Terapii care vizează flora intestinală: Pe lângă antibiotice, se investighează utilizarea probioticelor și simbioticelor (combinații de probiotice cu fibre

prebiotice) pentru a modula microbiota intestinală [8, 126]. Scopul este de a crește populația de bacterii benefice (lactobacili, bifidobacterii) care produc acizi grași de lanț scurt și scad pH-ul intestinal, inhibând astfel creșterea Enterobacteriaceelor [8, 126]. Unele studii mici au arătat că administrarea de simbiotice la pacienți cu ciroză reduce nivelul de endotoxină circulantă și markerii de inflamație și chiar poate scădea titrul de ADN bacterian plasmatic. De asemenea, s-au observat îmbunătățiri ale testelor psihometrice (legate de EH) și ale metabolismului azotat, sugerând beneficii sistemice. Deși datele nu sunt suficiente încă pentru o recomandare fermă, probioticele reprezintă o abordare promițătoare, cu risc scăzut, ce ar putea complementa profilaxia antibiotică (fără a avea problema rezistenței) [8, 126]. O altă intervenție legată de floră este dieta: o dietă bogată în fibre poate favoriza o compoziție microbiană mai sănătoasă și scaune mai frecvente (scăzând timpul de tranzit și riscul de SIBO) [8, 126]. Pacienții cirotici sunt sfătuiți să evite constipația (prin lactuloză, dacă este necesar), întrucât constipația poate favoriza SIBO și crește absorbția de toxine și amoniu [101, 8].

Îmbunătățirea răspunsului imun: Deși nu există încă medicamente uzuale menite strict să stimuleze imunitatea ciroticilor, câteva măsuri sunt aplicate: vaccinarea pacienților (antipneumococică, antigripală) pentru a preveni infecțiile suprapuse, corectarea deficitelor nutriționale (vitamina D – cunoscută pentru rolul imunomodulator, zinc – important în funcția de barieră intestinală și imunitatea înnăscută) [5, 62]. În cazuri selectate de infecții severe, s-a încercat administrarea de factori de creștere ai granulocitelor (G-CSF) pentru a mobiliza neutrofilele din măduvă; câteva studii au raportat o rată mai bună de vindecare a infecțiilor și chiar de regenerare hepatică la pacienții cu ACLF tratați cu G-CSF, însă acest tratament nu este standard. Terapia cu statine, menționată anterior, are efecte antiinflamatorii și de restaurare a funcției endoteliale – studii precum LIVERHOPE încearcă să vadă dacă simvastatina și rifaximina, împreună, pot reduce incidența ACLF și a infecțiilor la cirotici (abordare axată pe axa intestin–ficat și imunitate) [102]. Un alt aspect este managementul sarcopeniei: exercițiul fizic ușor și suplimentarea proteică pot întări imunitatea (mușchii produc miokine benefice și consumă amoniu, ameliorând EH) [57, 81].

Tratamentul prompt al infecțiilor instalate: Dacă PBS survine, este esențial tratamentul corect: antibiotice cu spectru larg (de ex. o cefalosporină de generația a III-a – cefotaximă i.v. 2 g/8 h este terapia standard) și albumină i.v. [18, 35, 118]. În caz de suspiciune de bacterii rezistente (ex. pacient deja pe profilaxie cu chinolone sau infecție nosocomială), se vor alege antibioticele în consecință

(piperacilină–tazobactam, carbapeneme sau combinații ce acoperă și enterococi) [97, 98, 42]. După eradicarea infecției, se instituie profilaxia secundară pentru a preveni recurența [18, 35, 75]. De asemenea, orice episod infecțios sever este o oportunitate de a evalua pacientul pentru transplant hepatic – deoarece riscul de mortalitate postinfecție rămâne ridicat [18, 35, 97].

În ultimele decenii, datorită acestor măsuri, mortalitatea legată de PBS a scăzut substanțial (de la ~90% în anii 1970 la ~20–30% în prezent) [105, 18, 97]. Totuși, provocările actuale includ emergența bacteriilor multirezistente (care pot face ca profilaxia standard să eșueze și tratamentul PBS să fie dificil) și identificarea momentului optim pentru intervenții invazive (TIPS, transplant) [42, 97, 98]. Transplantul hepatic rămâne singurul tratament curativ al cirozei și rezolvă atât ascita, cât și predispoziția la infecții (un ficat nou, funcțional, restabilește sinteza de proteine, normalizează presiunea portală și imunitatea) [18, 35]. În consecință, oricărui pacient cu ciroză decompensată (ascită, PBS, HRS) ar trebui să i se ofere evaluare pentru transplant, dacă nu există contraindicații [18, 35].

Sumativ, abordarea terapeutică a ascitei cirogene complicate se poate schematiza astfel

• Măsuri generale: restricție ușoară de sodiu în dietă, diuretice (spironolactonă ± furosemid) pentru ascită – acestea scad volumul ascitic și, indirect, PIA [3, 18, 35].

• Paracenteze periodice: pentru ascita refractară, cu administrare de albumină [17, 18].

• Beta-blocante neselective: dacă toleranța permite, pentru reducerea presiunii portale [18, 35].

• Profilaxie antibiotică: norfloxacină zilnic (sau, alternativ, rifaximină sau cotrimoxazol), mai ales la cei cu proteinorahie joasă și/sau după un episod de PBS [18, 35, 75].

• Probiotice/simbiotice: adjuvant, unde există acces la astfel de suplimente și dacă pacientul le tolerează [8, 126].

• Terapia episodului de PBS: antibiotice empirice imediate (de ex. cefotaximă) + albumină; ajustare ulterioară după antibiogramă; evaluare pentru HRS și tratament, dacă apare (terlipresină + albumină) [18, 35, 118].

• Managementul ACLF: suport intensiv (ex. terapie vasopresoare în șoc, hemodiafiltrare în insuficiență renală acută, ventilație mecanică, dacă este cazul) – ideal într-un centru de transplant, deoarece ACLF are mortalitate ridicată fără transplant [125, 97, 18].

• Considerarea transplantului hepatic: după stabilizarea pacientului post-episod acut, dacă se întrunesc criteriile [18, 35].

Tabelul 12. Intervenții asupra ascitei/portalului și impact potențial asupra TB/PBS

Intervenție	Țintă primară	Efect pe PIA/portală	Impact potențial pe TB/PBS	Riscuri/limitări
Paracenteză evacuatorie	Decompresie abdominală	PIA ↓ semnificativ	Perfuzie intestinală ↑ → TB posibil ↓	Disfuncție circulatorie post-paracenteză dacă fără albumină
Albumină i.v. (post-paracenteză / PBS)	Volemie + imunomodulare	Stabilizează hemodinamica	Leagă endotoxine; reduce HRS; infecții ↓ (menționat ANSWER)	Cost, acces; necesită protocol
NSBB	Presiune portală/flux splanhnic	Portală ↓	Markerii TB/permeabilitate pot ↓ (menționat)	În ascită severă pot fi mal tolerate
TIPS	Derivare portosistemică	Portală ↓ major; ascită ↓	Reduce ascita/PIA → TB/PBS posibil ↓	Encefalopatie ↑; selecție strictă
Antibiotice profilactice	Flora intestinală	—	Încărcătură Gram-negative ↓ → TB ↓	Rezistențe, schimbare spectru etiologic

Prin aceste măsuri se urmărește ruperea cercului vicios al translocației bacteriene și al complicațiilor sale [18, 35, 75]. Deși fiecare intervenție are un impact parțial, împreună ele pot prelungi supraviețuirea și îmbunătăți calitatea vieții pacienților cu ascită cirogenă (Tabelul 12) [22, 36, 81].

Concluzii

În ansamblu, acest capitol demonstrează că sindromul ascitic cirogen nu este doar o consecință „mecanică” a hipertensiunii portale, ci un cadru fiziopatologic sistemic, în care intestinul, imunitatea, microcirculația și mediul peritoneal converg pentru a transforma ascita într-un veritabil „organ de risc” [18, 35, 97]. Evoluția nefavorabilă a pacientului cirotic cu ascită este explicată, în mare măsură, de faptul că ascita marchează intrarea într-o fază de fragilitate biologică, în care orice agresiune infecțioasă sau hemodinamică poate precipita decompensări în cascadă (SHR, EH, sepsis, ACLF) [10, 101, 125].

Translocația bacteriană (TB) se conturează drept mecanism-pivot al complicațiilor infecțioase din ciroza decompensată, în special al peritonitei bacteriene spontane (PBS) [64, 97, 105]. TB nu reprezintă un eveniment singular, ci expresia unei triade patogenetice: (1) suprapopulare bacteriană intestinală (SIBO) și disbioză, (2) creșterea permeabilității mucoasei cu disrupția joncțiunilor intercelulare, (3) disfuncție imună asociată cirozei (CAID), cu clearance bacterian ineficient [6, 5, 126]. Interacțiunea acestor elemente explică de ce pacientul cirotic cu ascită devine susceptibil nu doar la infecții evidente, ci și la forme subclinice de expunere microbiană (endotoxinemie, bacterascită), care întrețin inflamația sistemică și destabilizează hemodinamica [64, 62, 120].

Un rezultat conceptual major este integrarea presiunii intraabdominale (PIA) în modelul TB [73, 95, 96]. Ascita voluminoasă nu crește doar disconfortul și afectarea respiratorie, ci funcționează ca un amplificator fiziopatologic: comprimă microcirculația splahnică, reduce perfuzia intestinală, induce ischemie–reperfuzie, crește permeabilitatea mucoasei și perturbă drenajul limfatic [73, 63, 121]. În acest sens, PIA devine un determinant care poate accelera tranziția de la TB minimă la TB semnificativă, crescând probabilitatea colonizării ascitei [73, 95]. Prin urmare, ascita tensivă poate fi interpretată ca o formă de compartiment abdominal cronic, cu efecte cumulative asupra barierei intestinale și asupra riscului infecțios [73, 95, 96].

Compoziția lichidului ascitic este un al doilea determinant major al vulnerabilității la PBS [108, 18, 35]. Lichidul ascitic cirotic, în mod caracteristic hipoproteic și hipocomplementemic, are o capacitate opsonică redusă și oferă o apărare umorală insuficientă împotriva bacteriilor translocate [108, 105, 18]. Astfel, PBS nu derivă doar din „prezența bacteriilor”, ci din întâlnirea dintre un inocul microbian și un mediu peritoneal permisiv, în care mecanismele de opsonizare, complement și funcția fagocitară sunt sub pragul de eficiență [108, 105]. Această concluzie are valoare practică directă: proteinorahia ascitică joasă nu este doar un marker de severitate, ci un predictor funcțional al riscului infecțios, relevant pentru stratificare și profilaxie [18, 35, 108].

Disfuncția imună asociată cirozei (CAID) explică de ce pacientul cirotic poate prezenta simultan semne de inflamație și, paradoxal, o apărare antiinfecțioasă ineficientă [4, 5, 62]. Defectele neutrofilelor (chemotaxie, fagocitoză, explozie oxidativă), hipocomplementemia, disfuncția macrofagelor (inclusiv a celulelor Kupffer) și efectul șunturilor porto–sistemice reduc filtrarea bacteriană și cresc probabilitatea bacteriemiei, colonizării ascitei și apariției PBS [4, 5, 108]. În același timp, expunerea repetată la produse bacteriene menține un

fond proinflamator, favorizând vasodilatația și agravând disfuncția circulatorie, ceea ce închide cercul vicios dintre TB, instabilitate hemodinamică și disfuncție de organ [62, 5, 10].

Disfuncția endotelială reprezintă o verigă de legătură între componenta infecțioasă și cea hemodinamică [92]. La nivel intrahepatic, scăderea disponibilității NO și capilarizarea sinusoidală amplifică hipertensiunea portală; la nivel sistemic, endoteliul contribuie la sindromul hiperdinamic și la distribuția maladaptativă a fluxului sanguin, cu vulnerabilitate renală și intestinală [92, 10]. În acest cadru, TB și endotoxinemia nu sunt doar consecințe, ci și factori de progresie, care accentuează disfuncția endotelială și cresc riscul de SHR, sepsis și ACLF [92, 62, 125]. Rezultă astfel un model în care endoteliul disfuncțional și TB se potențează reciproc, accelerând decompensarea [92, 62].

PBS trebuie înțeleasă ca „vârful clinic” al unei patologii mai largi, în care TB și imunitatea alterată preced episodul infecțios manifest [64, 105, 120]. Importanța PBS depășește peritoneul: ea este un trigger sistemic care poate precipita insuficiență renală funcțională (SHR), encefalopatie hepatică, sepsis și insuficiență multiorganică (ACLF) [10, 101, 125]. De aici derivă obligația practică a unei conduite proactive: suspiciune clinică ridicată, paracenteză diagnostică timpurie la orice deteriorare inexplicabilă și tratament prompt, deoarece întârzierea favorizează trecerea de la o complicație tratabilă la o decompensare ireversibilă [18, 35, 72].

Implicația terapeutică majoră a acestui capitol este că prevenția și controlul complicațiilor nu pot fi eficiente dacă rămân unidimensionale [18, 35, 97]. O abordare modernă trebuie să vizeze concomitent: (1) reducerea încărcăturii microbiene și a TB (profilaxie antibiotică selectivă, strategii asupra microbiotei), (2) corecția vulnerabilității hemodinamice și a PIA (paracenteză cu albumină, controlul ascitei, selecție pentru TIPS), (3) ameliorarea mediului biologic (albumină cu rol hemodinamic și imunomodulator, corecție nutrițională și micronutrienți), (4) identificarea și managementul precoce al infecțiilor, cu adaptare la epidemiologia rezistenței [18, 22, 36]. În practică, eficiența maximă apare atunci când se urmărește ruperea cercului vicios ascită–PIA–barieră intestinală–TB–inflamație–disfuncție de organ [18, 97, 125].

În concluzie, capitolul susține o paradigmă integrată: la pacientul cu ciroză decompensată, ascita este simultan marker de severitate, mediator al hipertensiunii intraabdominale și „platformă” pentru infecție; TB este mecanismul central care conectează intestinul cu peritoneul și cu sistemul circulator; iar compoziția ascitei și CAID determină dacă această translocație

rămâne subclinică sau evoluează spre PBS și cascade de insuficiență de organ [5, 18, 108]. Această perspectivă justifică o conduită clinică stratificată și intervenții timpurii, orientate nu doar spre evacuarea lichidului, ci spre modificarea fiziopatologiei care întreține complicațiile și agravează prognosticul [18, 35, 97].

CAPITOLUL 4. HERNIILE PERETELUI ABDOMINAL ÎN CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

Herniile peretelui abdominal reprezintă o complicație frecventă și potențial severă la pacienții cu ciroză hepatică decompensată, în special la cei cu ascită persistentă sau refractară. În acest context, ele nu pot fi privite doar ca defecte structurale ale peretelui abdominal, ci ca expresia unei combinații complexe de factori fiziopatologici determinați de hipertensiunea portală, retenția hidrosalină, disfuncția limfatică și modificările sistemice ale metabolismului colagenului și ale imunității asociate cirozei. În sens strict, o hernie abdominală este definită ca protruzia unui organ sau segment al acestuia printr-un defect preexistent sau dobândit al peretelui abdominal. La pacientul cirotic, însă, această definiție trebuie nuanțată: defectul parietal apare și evoluează pe un fond de presiune intraabdominală crescută, țesuturi edematoase și rezistență biomecanică redusă, ceea ce conferă herniilor un comportament clinic și evolutiv particular (Tabelul 13) [4,5,76].

Hipertensiunea portală, element central al cirozei decompensate, generează o creștere cronică a fluxului limfatic hepatic și splanhnic, depășind treptat capacitatea de drenaj a sistemului limfatic. Consecința este acumularea excesivă de lichid în cavitatea peritoneală, cu apariția ascitei. Ascita produce o creștere susținută a presiunii intraabdominale, considerată în prezent unul dintre cei mai importanți factori determinanți ai formării herniilor la pacienții cu boală hepatică avansată. Presiunea crescută exercitată asupra peretelui abdominal slăbit determină lărgirea inelelor herniare preexistente (de exemplu, ombilical), apariția de noi puncte de slăbiciune și exacerbarea defectelor chirurgicale vechi. Astfel se explică prevalența ridicată a herniilor ombilicale și incizionale la această categorie de pacienți [25,65,121].

La acestea se adaugă modificările structurale ale țesutului conjunctiv și ale musculaturii abdominale. Ciroza hepatică avansată este însoțită de anomalii profunde ale metabolismului colagenului, caracterizate prin scăderea sintezei de colagen tip I și creșterea degradării fibrelor existente. Nivelurile crescute de citokine proinflamatorii, stresul oxidativ și malnutriția contribuie la compromiterea suplimentară a matricei extracelulare. Rezultatul este un perete abdominal mai fragil, cu elasticitate redusă și rezistență scăzută la tensiune. În paralel, sarcopenia – frecventă la pacienții cu ciroză decompensată – determină atrofie musculară, pierderea masei și tonusului musculaturii abdominale, reducând capacitatea acestui perete de a contrabalansa presiunea intraabdominală crescută [4,5,74].

Tabelul 13. Sinteză fiziopatologică: mecanismele herniogene în ciroza decompensată

Factor patofiziologic	Mecanism dominant	Efect asupra peretelui abdominal	Consecință clinică
Hipertensiune portală	hiperfiltrație splanhnică, creștere limfogeneză	ascită, edem tisular	predispoziție hernie + complicații
Ascită (persistentă/refractară)	creștere cronică PIA	distensie fascială, lărgire inele	hernii ombilicale/incizionale frecvente
Disfuncție colagen (I/III)	scădere colagen I, creștere degradare (MMP)	fascie fragilă, rezistență scăzută	progresie rapidă + recidivă
Sarcopenie	atrofie musculară	scăderea capacității de a contrabalansa PIA	defecte mai mari, risc recurență
Hipoalbuminemie/edem	presiune oncotică scăzută	țesuturi „îmbibate”, coeziune redusă	dehiscență, fistule ascitice
CAID (imunodeficiență asociată cirozei)	susceptibilitate infecțioasă	inflamație locală, vindecare slabă	SSI, infecție mesh, peritonită

Edemul tisular, prezent în contextul hipoproteinemiei și retenției hidrosaline, contribuie la slăbirea suplimentară a structurilor de susținere. Țesuturile infiltrate cu lichid devin mai puțin rezistente la întindere, predispunând la cedare mecanică. Acest fenomen este deosebit de relevant în zona ombilicală, unde cicatricea embrionară reprezintă deja un punct de rezistență scăzută [35,45,138].

Un rol semnificativ îl are și disfuncția imunologică asociată cirozei (CAID), care deși nu contribuie direct la formarea herniilor, influențează evoluția lor prin creșterea susceptibilității la infecții, inclusiv infecția sacului herniar sau celulită periumbilicală. Inflamația locală poate fragiliza suplimentar țesuturile, accelerând deteriorarea lor [4,5,62].

Severitatea decompensării hepatice reprezintă un determinant major al riscului de apariție și agravare a herniilor. Pacienții cu scoruri crescute Child-Pugh sau MELD prezintă niveluri mai mari de ascită, o stare nutrițională mai precară și disfuncție endotelială mai pronunțată. Acești factori se asociază cu o probabilitate

crescută de apariție a herniilor primare (în special ombilicale) și a celor incizionale după intervenții chirurgicale. În stadiile foarte avansate, în special în prezența sindromului ACLF, modificările hemodinamice devin extreme: vasoplegia sistemică severă, scăderea perfuziei periferice, inflamația sistemică și disfuncția multiorganică accelerează degradarea structurală a peretelui abdominal, cresc riscul de ruptură herniară, incarcerare și strangulare și limitează semnificativ capacitatea organismului de a se repara [84,125,138].

Trebuie menționat că riscul de complicații al unei hernii abdominale la pacientul cu ciroză depășește proporțional cel observat la populația generală. Ascita tensionată poate duce la subțierea progresivă a tegumentelor suprapuse sacului herniar, favorizând erodarea pielii, ulcerarea, infecția, iar în cazuri extreme, ruptura spontană a herniei cu exteriorizarea ascitei (fenomenul Flood syndrome). În același timp, presiunea intraabdominală oscilantă, caracteristică pacienților cu volume variabile de ascită, contribuie la recidiva precoce după tratamentul chirurgical, în special dacă ascita nu este controlată eficient preoperator [14,35,138].

În concluzie, herniile peretelui abdominal în ciroza hepatică decompensată trebuie înțelese ca expresia unui dezechilibru complex între presiunea fiziologică internă crescută și fragilitatea structurală a peretelui abdominal, amplificate de disfuncția sistemică specifică bolii hepatice avansate. Acești factori explică atât prevalența ridicată, cât și evoluția particular imprevizibilă a herniilor în această populație, impunând o abordare terapeutică atent individualizată și strâns coordonată cu managementul ascitei și al statusului hepatic global [4,76,138].

Epidemiologie

Herniile peretelui abdominal sunt semnificativ mai frecvente la pacienții cu ciroză hepatică decât în populația generală, iar prevalența lor crește odată cu severitatea decompensării și cu prezența ascitei. În forma sa avansată, ciroza induce o combinație de factori anatomici, biomecanici și metabolici care transformă peretele abdominal într-o structură vulnerabilă la dezvoltarea defectelor herniare. Studiile epidemiologice disponibile confirmă că prevalența herniilor este strâns corelată cu volumul ascitei, nivelul presiunii intraabdominale și prezența sarcopeniei, reflectând într-o manieră directă gradul de deteriorare sistemică determinat de boala hepatică (Tabelul 14) [14,35,138].

Herniile ombilicale sunt cele mai frecvente la pacienții cu ciroză. În populația generală, ele prezintă o prevalență redusă, însă la pacienții cu ascită prevalența raportată variază între 20% și 40%, în timp ce la cei fără ascită rămâne

mult mai scăzută, de obicei sub 5%. Patogeneza lor se leagă de slăbiciunea structurală congenitală a inelului ombilical, care sub influența presiunii intraabdominale crescute devine un punct de cedare precoce. La pacienții cu ascită refractară, prevalența herniei ombilicale crește suplimentar, devenind aproape o manifestare predictibilă a supraîncărcării tensionale și a distensiei cronice a peretelui abdominal.

Tabelul 14. Epidemiologie orientativă a herniilor la pacientul cirotic cu/ fără ascită

Tip hernie	Populația generală (orientativ)	Ciroză fără ascită	Ciroză cu ascită	Observație practică
Ombilicală	rară	<5%	20–40%	crește suplimentar în ascită refractară
Inghinală	frecventă	variabil	10–20%	strangularea pare relativ mai rară vs ombilical
Epigastrică/linia albă	moderată	ușor ↑	↑	asociată cu diastasis și fragilitate colagen
Incizională	variabilă	↑	↑↑	risc major dacă ascita nu e controlată

Herniile epigastrice și cele ale liniei albe sunt de asemenea mai frecvente în ciroză, deși mai puțin prevalente decât cele ombilicale. Acestea apar adesea în contextul unei alterări difuze a calității colagenului și a matricei extracelulare, în asociere cu atrofia musculaturii abdominale, ceea ce facilitează apariția defectelor la nivelul liniei mediane. Prezența ascitei accentuează divergența mușchilor drepți abdominali (diastasis recti), creând premisele pentru protruzia țesuturilor preperitoneale sau peritoneale [14,74,90].

Herniile inghinale, deși foarte frecvente în populația generală, prezintă în ciroză o particularitate epidemiologică: prevalența lor crește semnificativ la pacienții cu ascită, estimările variind între 10% și 20%. Presiunea intraabdominală ridicată favorizează dilatarea inelului inghinal intern și protruzia conținutului abdominal, în special în prezența unei slăbiciuni preexistente a canalului inghinal. Totuși, spre deosebire de herniile ombilicale, herniile inghinale complicate (în special strangulate) par a fi ceva mai rare, probabil datorită structurii anatomice diferite și presiunii exercitate mai difuz asupra zonei inghinale.

Un aspect epidemiologic important îl constituie incidența herniilor complicate. La pacienții cu ascită refractară, riscul de incarcerare, strangulare, ulcerare tegumentară și ruptură herniară crește exponențial, reflectând faptul că

ascita sub tensiune compromite progresiv integritatea tegumentelor și a structurilor fasciale. Incidența raportată a complicațiilor herniilor ombilicale la pacienții cu ascită refractară se situează între 15% și 30%, fiind de câteva ori mai mare decât la pacienții fără ascită sau cu ascită controlată. Un subset aparte al complicațiilor este reprezentat de ruptura spontană a herniei ombilicale cu exteriorizarea lichidului ascitic – cunoscută drept „Flood syndrome" – un eveniment rar în populația generală, dar cu o incidență notabilă la pacienții cu ascită severă și tegumente marcate de ischemie cronică.

Profilul epidemiologic al herniilor la pacientul cirotic este influențat puternic de prezența factorilor de risc. Volumul ascitei reprezintă principalul determinant, întrucât creșterea tensiunii intraabdominale exercită o presiune mecanică continuă asupra peretelui abdominal slăbit. Presiunea intraabdominală crescută, documentată frecvent la pacienții cu ascită abundentă, este asociată cu distensia persistentă a inelelor herniare și cu progresia defectelor preexistente. Sarcopenia contribuie la pierderea tonusului și rezistenței musculare, transformând peretele abdominal într-o barieră pasivă și incomplet funcțională, predispusă la cedare. Malnutriția și hipoalbuminemia, caracteristice bolnavilor cu ciroză avansată, afectează calitatea colagenului și procesul de vindecare tisulară, favorizând atât apariția herniilor primare, cât și recurențele postoperatorii (Tabelul 15) [35,95,138].

Tabelul 15. Factori de risc: apariție, progresie și complicații ale herniilor în ciroză

Factor	**Asociere principală**	**Marker clinic practic**	**Implicație în decizie**
Ascită tensionată / refractară	apariție + complicații	paracenteze repetate, PIA crescută	prioritar: control ascită înainte de electiv
Child-Pugh B/C, MELD crescut	mortalitate perioperatorie	icter, INR, creatinină ↑	evită electiv în risc foarte înalt
Sarcopenie	recidivă + vindecare slabă	masă musculară redusă, fragilitate	prehabilitation nutrițională obligatorie
Hipoalbuminemie	SSI, fistule ascitice	albumină scăzută, edeme	risc crescut de dehiscență/colecții
Infecție activă (PBS, celulită)	sepsis, eșec reparație	febră, durere, PMN ascită ↑	contraindică electiv; tratează întâi
Istoric chirurgie abdominală	hernie incizională	cicatrice laparotomie	preferă planificare electivă, tehnică robustă

De asemenea, pacienții cu hipoalbuminemie severă prezintă edem tisular difuz, care reduce coeziunea structurilor fasciale și slăbește rezistența naturală a peretelui abdominal. Acest efect este amplificat de retenția hidrosalină sistemică, crescând gradul de laxitate a țesuturilor și reducând toleranța lor la tensiune. În prezența acestor factori, chiar și modificări moderate ale presiunii intraabdominale pot precipita apariția unei hernii sau agravarea unei hernii preexistente [35,45,138].

În ansamblu, epidemiologia herniilor peretelui abdominal la pacienții cu ciroză reflectă un grad ridicat de vulnerabilitate structurală și funcțională, determinată de o serie de factori interdependenți: presiunea intraabdominală crescută, sarcopenia avansată, alterarea metabolismului colagenului, malnutriția cronică și hipoalbuminemia severă. Prevalența ridicată și incidența mare a complicațiilor justifică necesitatea unei evaluări sistematice a pacientului cirotic pentru identificarea herniilor și a riscului evolutiv al acestora, în vederea adoptării unei strategii terapeutice adecvate și personalizate [35,95,138].

Rolul hipertensiunii portale și al ascitei

Hipertensiunea portală constituie elementul central al fiziopatologiei herniilor la pacientul cirotic. Creșterea presiunii în sistemul venos portal stimulează filtrarea capilară în teritoriul splanhnic, generând o producție excesivă de limfă și depășind capacitatea de drenaj a sistemului limfatic. Consecința este apariția ascitei, care reprezintă principalul factor biomecanic de agresiune asupra peretelui abdominal [25,65,121].

Ascita determină o creștere cronică și susținută a presiunii intraabdominale. Acest fenomen induce tensiune continuă asupra structurilor fasciale, în special asupra zonelor cu rezistență redusă, precum inelul ombilical, cicatricile operatorii sau linia albă. Distensia repetată și persistentă lărgește progresiv aceste puncte slabe, transformându-le în defecte herniare. În timp, chiar și mișcările fiziologice ale pacientului—tusea, efortul minimal sau schimbarea poziției—produc microtraumatisme pe un perete deja tensionat, accelerând evoluția herniei [73,95,96].

Hipertensiunea portală contribuie, de asemenea, la edemul tisular generalizat. Creșterea filtrării capilare și scăderea presiunii oncotice plasmatice favorizează acumularea de lichid în țesuturile moi, inclusiv în structurile fasciale și tegumentare suprapuse herniilor. Edemul reduce coeziunea fibrelor de colagen și elasticitatea fasciei, făcând peretele mai predispus la cedare. Acest mecanism joacă un rol important în subțierea tegumentelor deasupra sacului herniar, în

special în herniile ombilicale tensionate, facilitând apariția ulcerării și a rupturii spontane [35,45,138].

Disfuncția colagenului

Modificările metabolismului colagenului din ciroză contribuie major la fragilizarea structurală a peretelui abdominal. La pacienții cu boală hepatică avansată a fost documentat un raport anormal colagen I/III, caracterizat prin scăderea proporției de colagen tip I (responsabil de rezistența mecanică) și creșterea relativă a colagenului tip III (mai elastic, dar mai puțin rezistent). Această distribuție anormală produce o fascii slăbită, cu rezistență scăzută la întindere și susceptibilă la deformare [4,5,74].

Pe lângă modificările cantitative, sinteza totală de colagen este redusă din cauza disfuncției hepatice, malnutriției și deficitului de substraturi necesare fibroblastelor. Activitatea fibroblastelor este inhibată de statusul catabolic cronic și de nivelurile crescute de citokine proinflamatorii (TNF-α, IL-6, IL-1β), caracteristice sindromului CAID. Aceste citokine accentuează degradarea matricei extracelulare prin stimularea metaloproteinazelor (MMP), ducând la o descompunere accelerată a colagenului existent [4,5,62].

În plus, inflamația sistemică cronică specifică cirozei determină stres oxidativ crescut, care afectează suplimentar stabilitatea și organizarea fibrelor de colagen. Peretele abdominal devine astfel nu doar subțiat, ci și heterogen din punct de vedere structural, ceea ce explică progresia rapidă a herniilor și tendința crescută la recidivă după intervenția chirurgicală, în special dacă ascita și inflamația sistemică nu sunt controlate adecvat [4,5,62].

Sarcopenia și modificările musculaturii abdominale

Sarcopenia este o caracteristică aproape universală a pacienților cu ciroză avansată, fiind determinată de malnutriție, inflamație cronică, hipogonadism, sedentarism și modificări metabolice specifice insuficienței hepatice. Atrofia musculară afectează direct musculatura abdominală, reducând capacitatea peretelui de a contrabalansa presiunea intraabdominală. Pe măsură ce mușchii drepți abdominali și oblicii își pierd masa și tonusul, peretele abdominal devine un element pasiv, lipsit de funcția de stabilizare mecanică [35,138].

Sarcopenia contribuie nu doar la formarea herniilor, ci și la agravarea lor evolutivă. O musculatură slăbită permite expansiunea continuă a defectului herniar sub influența presiunii ascitice, facilitând lărgirea și protruzia sacului. În plus, scăderea calității țesutului muscular reduce capacitatea organismului de a răspunde eficient la traumatismele microstructurale induse de distensia repetată [14,35,138].

Un element de relevanță chirurgicală majoră este impactul sarcopeniei asupra riscului de recidivă postoperatorie. Pacienții cu musculatură abdominală sever atrofiată prezintă o probabilitate mult mai mare de recurgență a herniei chiar și după repararea corectă a defectului, deoarece tensiunea postoperatorie este preluată aproape exclusiv de structurile fasciale slăbite și nu este susținută de un suport muscular adecvat. Astfel, sarcopenia trebuie integrată în evaluarea preoperatorie a riscului, iar optimizarea nutrițională și metabolică devine un obiectiv terapeutic important înaintea reparării herniei [84,138].

Rolul presiunii intraabdominale în formarea și evoluția herniilor la pacienții cu ciroză hepatică decompensată

Presiunea intraabdominală (PIA) reprezintă unul dintre factorii patofiziologici centrali în apariția herniilor peretelui abdominal la pacienții cu ciroză hepatică. În condiții fiziologice, PIA rămâne scăzută și stabilă, peretele abdominal fiind capabil să tolereze variații minore generate de respirație, efortul fizic sau modificările posturale. La pacientul cu ciroză, însă, acumularea progresivă de ascită și modificările hemodinamice profunde induse de hipertensiunea portală transformă PIA într-un factor de stres cronic, exercitat continuu și agresiv asupra structurilor musculare și fasciale. Această suprasolicitare mecanică, menținută pe termen lung, explică frecvența remarcabilă a herniilor în această categorie de pacienți și comportamentul lor clinic particular [73,95,96].

Ascita joacă rolul dominant în creșterea PIA. Pe măsură ce lichidul peritoneal se acumulează, cavitatea abdominală se destinde progresiv, iar presiunea internă crește constant. Peretele abdominal, deja slăbit prin malnutriție, sarcopenie și disfuncție a colagenului, devine incapabil să contrabalanseze această presiune. Zonele cu rezistență anatomică scăzută, cum ar fi inelul ombilical sau canalul inghinal, sunt primele afectate: sub efectul unei presiuni continue, acestea cedează gradual, lărgindu-și diametrul până la formarea unei hernii clinice. Procesul nu este unul acut, ci evoluează lent, fiind alimentat zilnic de tensiunea constantă exercitată de ascită asupra peretelui abdominal [73,95,96].

Creşterea PIA nu acționează doar mecanic asupra structurilor parietale, ci se asociază și cu modificări microstructurale importante. Una dintre consecințele hipertensiunii portale este creșterea masivă a filtrării capilare în teritoriul splanhnic. Lichidul filtrat nu rămâne exclusiv în cavitatea peritoneală, ci infiltrează țesuturile moi, producând edem al peretelui abdominal. Fascia și tegumentele devin îmbibate cu lichid, pierzându-și coeziunea și rezistența mecanică. În acest context, presiunea intraabdominală crescută exercită un efect

deformant mult mai accentuat decât într-un perete sănătos. Edemul slăbește colagenul, reduce elasticitatea fasciei, iar fiecare episod de creștere tranzitorie a PIA (de exemplu, prin tuse, constipație sau ridicare din pat) produce mici microtraumatisme care contribuie în timp la extinderea defectului herniar [25,65,104].

Un aspect important este caracterul fluctuant al PIA la pacienții cu ascită. Nu doar volumul total al ascitei, ci și dinamica sa influențează evoluția herniilor. Episoadele de ascită tensionată alternează uneori cu perioade în care pacientul este supus paracentezelor evacuatorii, determinând variații bruște ale presiunii din cavitate. Aceste oscilații afectează suplimentar peretele abdominal, pentru că un perete deja distins și slăbit nu se poate reface structural între episoadele de stres. De aceea, pacienții cu ascită refractară, caracterizată prin acumulare rapidă de lichid, prezintă cele mai mari rate de apariție și agravare a herniilor, precum și cele mai severe complicații, cum ar fi ulcerarea tegumentelor și ruptura spontană [73,95,96].

Presiunea intraabdominală crescută joacă un rol esențial și în explicarea complicațiilor acute ale herniilor la cirotici. Sub efectul presiunii constante, gâtul sacului herniar se poate strâmta progresiv, predispunând la incarcerare. În cazuri extreme, presiunea asupra conținutului intestinal herniat compromite fluxul sanguin, generând strangulare, ischemie și necesitatea intervenției chirurgicale de urgență. Riscul este amplificat de faptul că țesuturile edematoase și inflamate din ciroză răspund slab la stresul mecanic: o presiune care ar fi tolerabilă pentru un pacient sănătos devine periculoasă pentru cel cu ascită. Un alt fenomen tipic este subțierea marcantă a tegumentelor deasupra unei hernii ombilicale. Sub presiunea ascitei tensionate, pielea devine ischemică, ulcerată și, în absența intervenției, se poate rupe, evacuând brusc lichidul ascitic în exterior — eveniment dramatic cunoscut ca „Flood syndrome” (Tabelul 16) [14,73,95].

Rolul PIA se extinde și asupra rezultatelor tratamentului chirurgical. Chiar dacă tehnica operatorie este corectă, un perete abdominal supus unei presiuni interne excesive prezintă risc ridicat de eșec al reparației. Suturile sunt tensionate din interior în mod constant, iar plasa chirurgicală nu are timp să se integreze adecvat într-un mediu dominat de edem, inflamație și presiune crescută. În aceste condiții, recidiva herniară este frecventă dacă ascita nu este controlată înainte de intervenție. De aceea, în practica modernă, managementul presiunii intraabdominale prin evacuarea ascitei, optimizarea statusului hemodinamic, nutriție îmbunătățită și, în unele cazuri, reducerea hipertensiunii portale prin TIPS, este considerat un pas obligatoriu înaintea oricărei reparații herniare [18,36,138].

Tabelul 16. Rolul PIA: efecte biomecanice și clinice

Situație legată de PIA	Efect pe perete/defect	Manifestare clinică	Consecință pentru tratament
PIA cronic crescută (ascită persistentă)	lărgire progresivă inele/defecte	hernie în creștere	indică optimizare ascită înainte de plastie
Oscilații PIA (paracenteze repetate)	microtraumatisme + „oboseală" fascială	tegument subțiat, durere	crește recidiva dacă ascita reapare rapid
PIA foarte crescută (ascită tensionată)	ischemie tegument + risc ruptură	ulcerare, scurgeri ascită	risc Flood syndrome; poate impune urgență
Creșteri acute (tuse/constipație/efort)	compresie gât sac	incarcerare/strangulare	urgență chirurgicală dacă ischemie

În concluzie, presiunea intraabdominală crescută nu este un factor secundar, ci un element central al patogenezei herniilor la pacienții cu ciroză hepatică decompensată. Ea acționează simultan asupra peretelui abdominal prin mecanisme biomecanice directe, prin infiltrare tisulară și edem, prin agravarea fragilității colagenului și prin influențarea complicațiilor evolutive. Fără controlul acestei presiuni, orice strategie terapeutică—conservatoare sau chirurgicală—este sortită eșecului sau, cel puțin, unui risc ridicat de recidivă și complicații severe [73,95,138].

Clasificarea herniilor în ciroză

Clasificarea herniilor peretelui abdominal la pacienții cu ciroză hepatică decompensată necesită o abordare diferită față de cea utilizată în populația generală, întrucât evoluția lor depinde în mod direct de statusul hemodinamic, nutrițional și imunologic al pacientului, precum și de prezența și severitatea ascitei. În ciroză, herniile nu reprezintă doar defecte parietale izolate, ci manifestarea locală a unui dezechilibru sistemic profund, determinat de hipertensiunea portală, disfuncția colagenului și sarcopenia caracteristică stadiilor avansate ale bolii hepatice. De aceea, o clasificare utilă clinic trebuie să țină cont nu doar de tipul anatomic al herniei, ci și de factori patofiziologici care influențează riscul de complicații și strategiile terapeutice [14,84,138].

În primul rând, herniile pot fi împărțite în hernii primare și hernii secundare. Herniile primare sunt cele care apar în zonele anatomice cu rezistență

natural scăzută ale peretelui abdominal și includ herniile ombilicale, epigastrice și inghinale. La pacienții cu ciroză, hernia ombilicală este cea mai frecventă formă, având o prevalență semnificativ mai mare decât în populația generală. Aceasta se datorează caracteristicilor unice ale inelului ombilical, o structură cicatriceală care cedează rapid sub presiunea crescândă a ascitei. Herniile epigastrice și cele ale liniei albe sunt de asemenea întâlnite, favorizate de fragilizarea fasciei în contextul disfuncției colagenului și al edemului tisular. Herniile inghinale, deși prezente și la pacienții fără boală hepatică, dobândesc în ciroză o evoluție accelerată și un risc crescut de progresie, din cauza presiunii intraabdominale constante [14,60,90].

Herniile secundare sunt reprezentate în principal de herniile incizionale, care apar în urma intervențiilor chirurgicale abdominale anterioare. În ciroză, incidența lor este mult mai mare, deoarece peretele abdominal are o capacitate redusă de vindecare, iar colagenul are calitate inferioară. Ascita contribuie la distensia suturilor postoperatorii, provocând cedarea acestora și facilitând formarea unui defect herniar. Prezența ascitei refractare este, de altfel, unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru hernia incizională. Astfel, cicatricile laparotomice se transformă frecvent în puncte de rezistență scăzută, unde presiunea internă constantă determină o lărgire progresivă a defectului [14,84,90].

Un subgrup distinct este reprezentat de herniile complicate, care includ herniile incarcerate, strangulate și rupte. Încarcerarea apare atunci când conținutul herniar nu mai poate fi redus în cavitatea abdominală, de regulă din cauza unui defect rigid sau al edemului accentuat. Strangularea reprezintă etapa evolutivă severă, caracterizată prin compromiterea vascularizației anselor intestinale sau a epiploonului incluse în sacul herniar. Această complicație apare mai frecvent la pacienții cu ascită tensionată, deoarece presiunea crescută din cavitate accentuează compresia asupra gâtului sacului. O formă particular dramatică este ruptura herniei ombilicale cu exteriorizarea lichidului ascitic, fenomen cunoscut sub numele de „Flood syndrome”, caracterizat prin fistulizarea bruscă a ascitei prin pielea subțiată, ischemică și ulcerată de la nivelul herniei. Acest eveniment reprezintă o urgență majoră, asociată cu mortalitate semnificativă, risc de peritonită bacteriană spontană și dezechilibre hidroelectrolitice severe [14,18,84].

În practica clinică modernă, o clasificare cu adevărat utilă trebuie să integreze nu doar tipul herniei, ci și parametrii fiziopatologici care determină riscul de evoluție complicată. Astfel, un criteriu major de stratificare îl constituie prezența și controlul ascitei. Pacienții fără ascită prezintă un risc relativ redus de complicații, iar herniile lor evoluează similar celor din populația generală. În

schimb, pacienții cu ascită controlată, dar persistentă, prezintă o tensiune cronică asupra peretelui care accelerează progresia herniei și crește riscul de recidivă postoperatorie. La extrema severității se află pacienții cu ascită refractară, la care presiunea intraabdominală este constant ridicată, tegumentele sunt subțiate, iar riscul de ulcerare, ruptură sau strangulare crește exponențial. Acești pacienți necesită o evaluare specială, întrucât intervenția chirurgicală este adesea riscantă, iar tratamentul herniei nu poate fi abordat fără o strategie concomitentă de control al ascitei [18,35,138].

Tabelul 17. Clasificare practică integrată (anatomic + ascită + severitate hepatică)

Ax de clasificare	Categorii	Utilitate clinică
Tip anatomic	ombilicală, inghinală, epigastrică/linia albă, incizională	anticipează tehnica și riscurile locale
Status complicație	necomplicată, incarcerată, strangulată, ruptă (Flood)	definește electiv vs urgență
Ascită	absentă, controlată, persistentă, refractară	predictor major de recidivă/SSI/fistule
Severitate hepatică	Child-Pugh A/B/C; MELD (scăzut–moderat–înalt)	stratifică mortalitatea perioperatorie
Status nutrițional	fără sarcopenie / sarcopenie / sarcopenie severă	predictor de vindecare și recurență

Un alt criteriu de clasificare cu valoare prognostică este severitatea cirozei, evaluată prin scorurile Child-Pugh și MELD. Pacienții Child-Pugh A au o rezervă hepatică relativ păstrată și un risc mai scăzut de complicații postoperatorii, ceea ce permite, în majoritatea cazurilor, o abordare chirurgicală electivă în condiții acceptabile. În ciroza Child-Pugh B, riscul crește considerabil, deoarece ascita este de obicei persistentă, iar edemul tisular și malnutriția sunt marcate. Pacienții Child-Pugh C prezintă cea mai mare rată de complicații, iar herniile lor sunt adesea simptomatice, voluminoase și fragile, evoluând către complicații acute cu o frecvență crescută. În acest grup, tratamentul chirurgical este rareori indicat fără optimizare prealabilă prin măsuri precum TIPS, paracenteze repetate sau îmbunătățirea statusului nutrițional [18,35,84].

Nu în ultimul rând, statusul nutrițional și muscular joacă un rol fundamental în clasificarea prognostică a herniilor la pacienții cu ciroză. Sarcopenia – frecventă la această populație – reduce capacitatea peretelui

abdominal de a suporta presiunea internă, facilitând apariția și progresia herniilor. Malnutriția și hipoalbuminemia alterează calitatea colagenului și capacitatea de vindecare, determinând o incidență crescută a recidivelor și complicațiilor postoperatorii. Pacienții cu sarcopenie severă sunt de obicei încadrați în categoria de risc înalt, indiferent de tipul anatomic al herniei [35,84,138].

Astfel, clasificarea herniilor la pacientul cirotic trebuie să reflecte complexitatea patogenezei și să includă: tipul anatomic (primar, secundar), gradul de complicație (necomplicată, incarcerată, strangulată, ruptă), prezența și tipul ascitei (absentă, controlată, refractară), severitatea cirozei (Child-Pugh A/B/C) și statusul nutrițional-muscular. O astfel de clasificare nu doar descrie mai fidel realitatea clinică, ci permite și o planificare terapeutică adaptată riscului individual, aspect esențial în managementul unui pacient vulnerabil și instabil fiziologic (Tabelul 17) [18,84,138].

Tabloul clinic și evoluția naturală

Tabloul clinic al herniilor peretelui abdominal la pacienții cu ciroză hepatică decompensată este profund influențat de acumularea de ascită, fragilitatea țesuturilor și severitatea disfuncției hepatice. Spre deosebire de pacienții fără boală hepatică, la care herniile pot rămâne mult timp asimptomatice, la bolnavul cirotic acestea evoluează rapid, sunt predispuse la complicații și pot deveni un determinant major al morbidității și mortalității. Evoluția lor naturală reflectă interacțiunea dintre presiunea intraabdominală cronic crescută, deteriorarea structurii fasciale și vulnerabilitatea sistemică a organismului [14,84,138].

Manifestările inițiale sunt în general discrete, caracterizate prin apariția unei deformări progresive la nivelul unei zone slabe a peretelui abdominal. Herniile ombilicale devin vizibile pe măsură ce inelul ombilical se lărgește sub influența ascitei, producând o proeminență moale, reductibilă inițial, dar care crește progresiv în dimensiuni. Pacienții pot percepe o senzație de tensiune sau durere moderată, de obicei surdă, care se accentuează la ortostatism, tuse, efort sau în timpul episoadelor de ascită tensionată. În timp, distensia continuă exercitată de lichidul ascitic duce la subțierea tegumentelor suprapuse, pielea dobândind un aspect lucios, translucid, cu prezența unor mici zone ulcerate sau zone de hipersensibilitate. Scăpările de ascită prin microfisurile tegumentului sunt manifestări clinice precoce ale insuficienței parietale severe, semnalând un risc crescut de ruptură iminentă [14].

Pe măsură ce hernia progresează, se pot instala complicațiile. Încarcerarea apare atunci când conținutul sacului herniar, de regulă epiploon sau ansă intestinală, nu mai poate fi reintrodus în cavitatea abdominală. Aceasta se datorează unui gât al sacului rigid, edemului local sau creșterii presiunii interne. Clinic, pacienții prezintă durere accentuată, creșterea tensiunii herniei și reducerea mobilității acesteia. Încarcerarea este deosebit de periculoasă la cirotici, deoarece edemul și inflamarea țesuturilor evoluează rapid, progresând spre strangulare [14,60].

Strangularea reprezintă stadiul critic, în care vascularizația conținutului intestinal este compromisă. Semnele clinice includ durere intensă, continuă, sensibilitate marcată la palpare, eritem tegumentar și agravarea stării generale. Strangularea la pacienții cu ciroză are un prognostic sever datorită imunosupresiei asociate, riscului crescut de necroză intestinală și vulnerabilității crescute la sepsis. Trecerea de la încarcerare la strangulare este adesea rapidă, fiind accelerată de presiunea intraabdominală crescută și de fragilitatea tisulară caracteristică ascitei tensionate [14,84,97].

O complicație particulară, cu o semnificație clinică dramatică, este ulcerarea pielii și ruptura sacului herniar — fenomen descris sub denumirea de „Flood syndrome". Pe măsură ce tegumentul suprapus herniei este subțiat, ischemizat și supus unei tensiuni permanente, apare o zonă de necroză cutanată care cedează brusc, producând evacuarea masivă a ascitei printr-o fistulă externă. Acest eveniment este urmat frecvent de dezechilibre hidroelectrolitice severe, hipotensiune, insuficiență renală precipitată prin scăderea volumului circulant și risc extrem de mare de peritonită bacteriană spontană sau peritonită secundară. Ruptura herniei ombilicale în acest context reprezintă o urgență majoră, iar mortalitatea este foarte ridicată, în special la pacienții cu funcție hepatică sever compromisă [14,18,97].

Peritonita secundară rupturii herniei constituie o altă complicație severă, apărând fie prin contaminarea lichidului ascitic cu flora cutanată, fie prin extinderea unei infecții preexistente. Pacienții prezintă febră, dureri abdominale, alterarea rapidă a statusului mental și agravarea parametrilor hemodinamici. Într-un organism deja afectat de CAID, răspunsul imun este insuficient pentru a controla infecția, iar peritonita se poate transforma în scurt timp într-un proces septic sistemic (Tabelul 18) [14,97].

Prognosticul rupturii herniei la pacienții cu ciroză Child-Pugh C este deosebit de grav. Acești pacienți prezintă o rezervă hepatică minimă, capacitate redusă de regenerare tisulară, hipoalbuminemie severă, tulburări de coagulare și

ascită dificil de controlat. În acest context, ruptura herniei, însoțită de pierderi masive de lichid ascitic sau de infecție, duce la destabilizare hemodinamică rapidă, insuficiență renală acută (inclusiv dezvoltarea sindromului hepatorenal), declanșarea unui episod de ACLF și, în multe cazuri, deces. Chiar și cu intervenție chirurgicală promptă, mortalitatea rămâne foarte ridicată, reflectând vulnerabilitatea extremă a pacientului Child C și imposibilitatea organismului de a face față stresului sistemic major [84,97,125].

Tabelul 18. Tablou clinic: semne de alarmă și acțiunea recomandată

Situație clinică	Semne cheie	Risc major	Acțiune recomandată
Hernie reductibilă, tegument intact	disconfort, creștere lentă	progresie	planificare electivă după optimizare
Tegument subțiat/lucios/ulcerat	scurgeri microfisuri, ischemie	ruptură iminentă	accelerare evaluare; evitați temporizarea
Incarcerare	durere, hernie ireductibilă	strangulare	evaluare urgentă, chirurgie dacă persistență
Strangulare	durere intensă, eritem, semne ocluzie	necroză, sepsis	intervenție chirurgicală imediată
Flood syndrome	fistulă ascitică, evacuare bruscă	colaps, peritonită	urgență majoră, resuscitare + control infecție

În ansamblu, tabloul clinic al herniilor la pacienții cu ciroză este dominat de progresia rapidă, vulnerabilitatea tisulară extremă și riscul ridicat de complicații severe. Evoluția naturală, în absența unui management adecvat al ascitei și al statusului hepatic, este nefavorabilă și poate deveni fatală, mai ales în stadiile avansate ale bolii [14,84,138].

Evaluarea preoperatorie

Evaluarea preoperatorie a pacientului cu ciroză hepatică şi hernie a peretelui abdominal reprezintă o etapă esențială în decizia terapeutică, având rolul de a identifica riscurile specifice, de a optimiza parametrii clinici relevanți și de a stabili momentul oportun pentru intervenția chirurgicală. În contrast cu populația generală, la care repararea herniilor poate fi efectuată în regim electiv fără pregătiri complexe, pacientul cirotic necesită o evaluare multidisciplinară atentă, întrucât chirurgia în contextul disfuncției hepatice se asociază cu morbiditate și mortalitate semnificativ crescute. Principalele componente ale evaluării preoperatorii includ managementul ascitei, evaluarea severității hepatice, analiza riscului operator și optimizarea statusului nutrițional și muscular (Tabelul 19) [18,35,84].

Tabelul 19. Evaluarea preoperatorie: checklist

Domeniu	Ce evaluați	Țintă/obiectiv practic	Observații
Ascită / PIA	volum, necesar paracenteze, răspuns la diuretice	ascită redusă/ controlată	evitați variații mari perioperator
Rinichi	creatinină, diureză, Na	prevenție AKI/HRS	albumină la paracenteză
Coagulare	INR, trombocite	corecție dacă necesar	în special înainte de disecții extinse
Infecții	PBS, celulită, focare	absența infecției active	antibioterapie/temporizare electiv
Nutriție/sarcopenie	aport proteic, masă musculară	prehabilitation 2–4 săpt. dacă posibil	BCAA la aport insuficient
Cardiopulmonar	funcție cardiacă/respiratorie	risc anestezic redus	important dacă se consideră TIPS

Optimizarea volumului de ascită

Controlul ascitei reprezintă pilonul central al pregătirii preoperatorii pentru repararea unei hernii la pacientul cu ciroză. Ascita tensionată crește presiunea intraabdominală, compromite calitatea țesuturilor și crește riscul de recidivă, eviscerație și infecție postoperatorie. Prin urmare, reducerea volumului ascitic este obligatorie înainte de intervenție [3,18,35].

În prima etapă, se recurge la paracenteza cu volum mare, procedură care permite reducerea rapidă a presiunii intraabdominale și ameliorarea tensiunii asupra peretelui abdominal. Pentru a preveni hipotensiunea și deteriorarea funcției renale (inclusiv sindromul hepatorenal), administrarea de albumină intravenoasă este esențială, de obicei într-o doză de 6–8 g pentru fiecare litru de ascită extras. Albumina restabilește volumul plasmatic și stabilizează statusul circulator, reducând riscurile postparacenteză (Tabelul 20) [17,18,35].

Terapia diuretică trebuie revizuită și ajustată în funcție de răspunsul pacientului. Spironolactona asociată cu furosemid rămâne tratamentul standard, urmărindu-se un echilibru fin între mobilizarea ascitei și prevenirea complicațiilor precum hiponatremia, insuficiența renală sau encefalopatia hepatică. Pacienții care răspund la diuretice pot fi adesea optimizați preoperator într-un interval rezonabil [3,18,35].

Controlul presiunii intraabdominale este un obiectiv prioritar. Prin reducerea volumului de ascită și limitarea variațiilor bruște ale PIA, se îmbunătățește integritatea peretelui abdominal și se reduce tensiunea asupra reparației chirurgicale. La pacienții cu ascită refractară, la care paracentezele repetate sunt insuficiente, se poate lua în considerare TIPS, în special atunci când ciroza nu este în stadiu avansat. Reducerea hipertensiunii portale prin TIPS poate stabiliza ascita și poate crea condiții favorabile unei intervenții chirurgicale elective, reducând riscul complicațiilor postoperatorii [18,36,138].

Tabelul 20. Optimizarea ascitei preoperatorii pentru hernioplastie

Măsură	Indicație	Ce urmăriți	Riscuri prevenite
Paracenteză volum mare	ascită tensionată	reducere PIA, confort	colaps circulator, AKI
Albumină IV (6–8 g/L extras)	după paracenteză mare	stabilizare volemică	sindrom post-paracenteză, HRS
Diuretice (spironolactonă ± furosemid)	ascită controlabilă	echilibru diureză–electroliți	hiponatremie, AKI, encefalopatie
Restricție sodiu	suport de bază	reducere retenție	recurență rapidă ascită
Considerare TIPS	ascită refractară selectată	scădere presiune portală	recidivă, fistule, eșec reparație

Evaluarea hepatică

Evaluarea funcției hepatice este determinantă în aprecierea riscului operator. Scorurile Child-Pugh și MELD sunt instrumente validate care permit stratificarea riscului perioperator și estimarea mortalității. Pacienții Child-Pugh A, cu funcție hepatică relativ conservată, prezintă un risc operator acceptabil, cu rezultate chirurgicale comparabile în multe cazuri cu pacienții fără ciroză. În schimb, pacienții Child-Pugh B prezintă deja risc semnificativ crescut, necesitând optimizare riguroasă a ascitei, nutriției și echilibrului hidroelectrolitic înainte de intervenție [18,35,84].

Pacienții Child-Pugh C au risc foarte crescut de decompensare postoperatorie, sindrom hepatorenal, infecții severe și mortalitate perioperatorie. La aceștia, repararea herniei este de regulă contraindicată în absența unei complicații amenințătoare de viață. Intervenția chirurgicală devine justificată doar în situații de urgență, cum ar fi strangularea sau ruptura herniară (Flood

syndrome), cazuri în care riscul de a nu interveni depășește riscul operator. În mod similar, un scor MELD > 20 este asociat cu mortalitate perioperatorie ridicată, iar intervențiile elective trebuie evitate [18,35,84].

Evaluarea hepatică include și aprecierea comorbidităților frecvent asociate cirozei: insuficiență renală, sindrom hepatorenal, coagulopatie, hipoalbuminemie severă, infecții active și encefalopatie hepatică. Oricare dintre aceste condiții crește riscul operator, iar stabilizarea lor reprezintă un obiectiv preoperator fundamental. În prezența unei peritonite spontane sau în contextul unui episod recent de ACLF, intervențiile elective sunt contraindicate până la stabilizarea completă [18,35,97].

Evaluarea nutrițională și sarcopeniei

Statusul nutrițional joacă un rol esențial în prognosticul chirurgical al pacientului cu ciroză. Sarcopenia este extrem de frecventă și se asociază cu risc crescut de infecții, vindecare deficitară a plăgilor, recidivă herniară și mortalitate perioperatorie. Evaluarea compoziției corporale prin CT (masa musculară la nivelul L3), bioimpedanță sau scoruri nutriționale standardizate permite identificarea pacienților cu risc crescut [35,84,138].

Măsurile de optimizare nutrițională preoperatorie trebuie implementate precoce. Aportul proteic trebuie crescut la 1.2–1.5 g/kg/zi, cu includerea de suplimente nutriționale orale bogate în aminoacizi cu lanț ramificat atunci când aportul alimentar este insuficient. Corecția deficitelor vitaminice și minerale (în special zinc, vitamina D și acid folic) este obligatorie. Accentul trebuie pus pe menținerea unei stări anabolice adecvate și prevenirea catabolismului indus de ascită, inflamație și imobilizare [35,138].

Conceptul de „prehabilitation” — pregătirea activă a pacientului înainte de intervenția chirurgicală — este extrem de valoros în ciroză. Acesta include optimizarea nutrițională, exerciții fizice adaptate pentru îmbunătățirea masei musculare, controlul ascitei și ameliorarea condițiilor generale (renale, cardiace, metabolice). Reabilitarea preoperatorie îmbunătățește reziliența organismului și capacitatea lui de a suporta stresul chirurgical, reducând complicațiile și accelerând recuperarea postoperatorie [35,84].

Strategii de tratament

Managementul herniilor peretelui abdominal la pacienții cu ciroză hepatică decompensată reprezintă o provocare majoră, în care decizia terapeutică trebuie să ia în considerare nu doar caracteristicile herniei, ci și statusul hepatic, volumul ascitei, riscul operator și resursele fiziologice ale pacientului. În această populație fragilă, alegerea între tratamentul conservator și intervenția chirurgicală

– electivă sau de urgență – trebuie realizată cu rigoare, într-un cadru multidisciplinar. Strategiile terapeutice se concentrează pe prevenirea complicațiilor, optimizarea condițiilor preoperatorii și aplicarea unor tehnici chirurgicale adaptate particularităților țesuturilor alterate în ciroză (Tabelul 21) [14,84,138].

Tabelul 21. Strategie terapeutică: conservator vs electiv vs urgență

Situație	Tratament preferat	Condiții minime	Observații
Hernie necomplicată + ascită controlată	electiv	Child A / B stabil; fără infecție	mortalitate mult mai mică vs urgență
Hernie simptomatică + tegument subțiat	electiv accelerat	optimizare rapidă ascită	prevenție Flood syndrome
Ascită refractară necontrolată + risc operator extrem	conservator temporar	monitorizare strânsă	„bridge” către optimizare/TIPS/transplant
Incarcerare/strangulare	urgență	indiferent de scor hepatic	obiectiv: salvarea vieții
Flood syndrome activ	urgență majoră	resuscitare + control infecție	timing individualizat, dar nu se amână excesiv

Abordul conservator

Tratamentul conservator are indicații foarte limitate în ciroză, fiind rezervat pacienților cu risc operator extrem sau celor cu ascită necontrolată, la care intervenția chirurgicală prezintă un risc disproporționat. În aceste situații, obiectivul managementului non-operator este prevenirea complicațiilor acute prin măsuri de susținere și monitorizare atentă. Totuși, abordul conservator este o soluție tranzitorie, nu o strategie terapeutică definitivă, deoarece herniile la pacienții cirotici tind să evolueze rapid și să se complice [14,138].

Măsurile conservatoare includ controlul ascitei prin paracenteze repetate, utilizarea centurilor abdominale de susținere și evitarea factorilor precipitanți precum constipația sau efortul fizic intens. Aceste intervenții reduc temporar presiunea asupra peretelui abdominal și pot ameliora simptomele. Cu toate acestea, ele nu tratează defectul herniar și nu împiedică progresia patologică. Herniile continuă să se mărească pe fondul ascitei tensionate, iar tegumentele pot deveni ulcerate și extrem de fragile, predispunând la ruptura sacului herniar [18,35].

Complicațiile asociate strategiei conservatoare sunt semnificative. Încarcerarea și strangularea pot surveni brusc, iar ruptura herniei ombilicale, cu fistulizarea ascitei („Flood syndrome"), reprezintă o urgență vitală cu mortalitate ridicată. Din acest motiv, tratamentul conservator reprezintă mai degrabă o soluție de ultim resort decât o opțiune terapeutică, fiind utilizat atunci când chirurgia nu este posibilă sau trebuie temporizată până la optimizarea funcției hepatice [14,18,97].

Tratamentul chirurgical electiv

Intervenția chirurgicală electivă reprezintă strategia preferată în majoritatea cazurilor, întrucât permite repararea herniei în condiții controlate, după stabilizarea pacientului. Momentul optim pentru intervenție este esențial. Operația electivă trebuie planificată după reducerea semnificativă a volumului de ascită, stabilizarea presiunii intraabdominale și optimizarea statusului hepatic, renal și nutrițional. Această etapă preoperatorie, deși consumatoare de timp, reduce substanțial riscul recidivei și al complicațiilor postoperatorii, crescând șansele unui rezultat favorabil [14,84,138].

Avantajele intervenției elective față de cea de urgență sunt evidente. În context electiv, se poate evalua complet pacientul, se poate pregăti strategia chirurgicală adecvată, se poate interveni în condiții hemodinamice stabile și se pot reduce complicațiile majore precum infecțiile, dehiscența sau recidiva precoce. Mortalitatea perioperatorie este mult mai mică decât în situațiile de urgență, mai ales la pacienții Child-Pugh A și B [14,84].

În ceea ce privește tehnicile operatorii, sutura primară a defectului poate fi utilizată în hernii mici sau în situațiile în care utilizarea unei plase este contraindicată. Totuși, în ciroză, peretele abdominal este slăbit, iar sutura simplă prezintă un risc crescut de recidivă. De aceea, plastia cu mesh reprezintă metoda preferată în majoritatea cazurilor. Alegerea tipului de plasă este un aspect critic. Plasele sintetice oferă o rezistență superioară, însă utilizarea lor în prezența ascitei poate fi problematică din cauza riscului crescut de infecție, serom și extravazare. În cazurile selectate, plasele biologice pot fi o alternativă, având o biocompatibilitate mai bună și rezistență mai mare la infecție, însă costul lor este ridicat și rezistența pe termen lung este inferioară plaselor sintetice [14,60,90].

Abordul deschis rămâne cel mai utilizat la pacienții cu ciroză, deoarece oferă acces direct la defectul herniar și permite repararea în condiții sigure, mai ales în herniile voluminoase sau cu tegumente compromise. Abordul minim invaziv (laparoscopic) poate fi o opțiune la pacienții selectați, mai ales dacă ascita este minimă și funcția hepatică este stabilă, însă insuflarea pneumoperitoneului

poate crește presiunea intraabdominală, ceea ce reprezintă un risc. În plus, manipularea viscerelor într-un abdomen cu ascită poate fi dificilă și riscantă [14,60,90].

Profilaxia infecțiilor de plagă este esențială. Pacienții cirotici prezintă risc crescut de infecție din cauza disfuncției imune și a permeabilității tisulare crescute. Administrarea profilactică de antibiotice, controlul ascitei, drenajul adecvat și evitarea acumulării de colecții fluide sunt elemente obligatorii ale protocolului perioperator [18,35,97].

Tratamentul chirurgical de urgență

Intervenția chirurgicală de urgență este indicată în situațiile în care complicațiile herniei devin amenințătoare de viață: strangulare, încarcerare severă sau ruptura sacului herniar. Aceste scenarii necesită intervenție imediată, deoarece întârzierea poate duce la necroză intestinală, sepsis și deces. În aceste cazuri, obiectivul primordial al chirurgului este salvarea vieții, chiar dacă riscul hepatic este considerabil [14,84].

Mortalitatea în intervențiile de urgență este semnificativ crescută, în special la pacienții Child-Pugh C și la cei cu MELD ridicat. În această categorie, funcția hepatică este sever compromisă, ascita este dificil de controlat, iar organismul este incapabil să susțină stresul operator major. În plus, infecția, sepsisul și dezechilibrele hidroelectrolitice agravează prognosticul [84].

Algoritmul decizional în contextul unei urgențe se bazează pe evaluarea balanței între riscul vital imediat (de exemplu, ischemia intestinală) și riscul hepatic. Dacă hernia este strangulată, intervenția nu poate fi amânată, indiferent de scorul hepatic. În cazul rupturii herniei ombilicale („Flood syndrome”), chirurgia devine urgentă în prezența complicațiilor severe, cum ar fi peritonita sau hemoragia. În situațiile limită, în care speranța de recuperare hepatică este extrem de redusă, intervenția poate avea un caracter pur paliativ [14,84,138].

Particularități tehnice ale reparării herniilor la pacienții cu ascită

Repararea herniilor la pacienții cu ciroză și ascită reprezintă una dintre cele mai complexe provocări ale chirurgiei parietale, deoarece peretele abdominal afectat de insuficiența hepatică prezintă caracteristici anatomice și fiziopatologice profund modificate. Țesuturile sunt edematiate, friabile, slab vascularizate și au o capacitate redusă de vindecare, iar ascita – atunci când este prezentă – interferă direct cu fiecare etapă a actului chirurgical. În aceste condiții, tehnicile standard aplicate pacienților fără boală hepatică trebuie adaptate semnificativ, iar chirurgul trebuie să adopte o abordare extrem de atentă, personalizată [14,74,90].

Una dintre dificultățile majore este manipularea peritoneului. Acesta este subțire, fragil, predispus la rupturi chiar și în condițiile unei disecții fine. Orice tensiune exercitată prin tracțiuni sau instrumente nepotrivite poate produce leziuni iatrogene, cu extravazare de ascită, hemoragie din vase fragile sau imposibilitatea reconstrucției corecte a defectului. Prin urmare, disecția trebuie realizată cu instrumente atraumatice, evitând pe cât posibil manipulările excesive [14].

Controlul intraoperator al ascitei reprezintă o preocupare centrală. Ascita trebuie evacuată lent, gradual, pentru a preveni colapsul circulator, hipotensiunea și declanșarea sindromului hepatorenal. Evacuarea completă și bruscă a unor volume mari de ascită poate destabiliza pacientul. Administrarea de albumină concomitentă este esențială pentru menținerea presiunii oncotice și pentru prevenirea deteriorării hemodinamice. Închiderea defectului herniar trebuie coordonată cu stabilizarea volemică pentru a evita variațiile severe ale presiunii intraabdominale [17,18,35].

Un principiu de bază este evitarea tensiunii asupra suturilor. Fasciile inflamate și slăbite ale pacientului cirotic nu pot suporta suturi strânse, acestea riscând să „taie" țesuturile, determinând dehiscență sau eviscerație. Pentru a reduce tensiunea, chirurgul utilizează strategii de redistribuire a forțelor mecanice pe suprafețe largi, recurgând frecvent la utilizarea de materiale protetice [60,90].

În acest context, alegerea tehnicii de plasare a plasei (mesh) devine crucială și trebuie individualizată în funcție de calitatea fasciei, volumul ascitei și starea generală a pacientului. Tehnica „onlay", ce presupune plasarea plasei deasupra fasciei, are avantajul unei execuții tehnice mai simple și evită disecția profundă, însă este asociată cu incidență ridicată a seroamelor și infecțiilor, mai ales când ascita continuă să se acumuleze postoperator. Tehnica „sublay", cu plasarea retromusculară, oferă cea mai bună integrare biologică și cea mai mică rată de recidivă în populația generală, dar disecția retromusculară poate fi periculoasă în contextul edemului parietal sever, deoarece poate produce hematoame și compromite vascularizația musculaturii [60,90].

Tehnica IPOM (intraperitoneal onlay mesh), caracteristică abordului laparoscopic, presupune plasarea unei plase special concepute în contact direct cu viscerele. În ciroză, însă, aceasta ridică probleme semnificative: ascita interferează cu aderența plasei, poate forma colecții lichidiene în jurul acesteia și crește considerabil riscul de infecție. Ascita circulantă reduce stabilitatea plasei, favorizează dezlipirea și poate conduce la migrarea materialului protetic sau la apariția fistulelor [60,90].

În ciuda acestor riscuri, hernioplastia laparoscopică poate fi benefică la pacienți atent selecționați. Laparoscopia reduce trauma peretelui abdominal, scade rata infecțiilor de plagă și permite o vizualizare excelentă a defectului. Este indicată predominant la pacienți cu ascită controlată, Child-Pugh A sau B stabil, fără edem parietal masiv și fără risc hemodinamic major. Pneumoperitoneul, însă, reprezintă un factor critic: poate crește presiunea intraabdominală, agrava hipertensiunea portală și reduce întoarcerea venoasă, fiind potențial periculos la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Astfel, laparoscopia rămâne o opțiune valabilă doar în mâinile chirurgilor experimentați și în centre specializate [60,90,138].

În contrast, hernioplastia tradițională (deschisă) este metoda preferată în majoritatea cazurilor de ciroză cu ascită. Permite acces direct asupra sacului herniar, oferă un control riguros asupra disecției și asupra peritoneului friabil, facilitează drenajul controlat al ascitei și evită efectele hemodinamice negative ale pneumoperitoneului. Chirurgul poate aprecia cu precizie calitatea fasciei și poate decide plasarea optimă a unei plase. În herniile mici, în care țesuturile sunt relativ conservate, sutura primară poate fi adecvată, dar la pacienții cirotici acest scenariu este rar întâlnit. Defectele mari sau recidivante impun, aproape întotdeauna, utilizarea unei plase [14,60,90].

Utilizarea plaselor sintetice la pacienții cu ascită este un subiect delicat. Pe de o parte, acestea conferă cea mai bună rezistență mecanică și cea mai mică rată de recidivă. Pe de altă parte, ascita reprezintă un mediu propice infecției și extravazării, iar infecția unei plase sintetice este greu de controlat și poate obliga la explantarea acesteia. Utilizarea plaselor sintetice este justificată doar în condiții bine definite: defecte mari ce nu pot fi închise fără tensiune, ascită controlată sau minimă, absența scurgerilor cutanate, Child-Pugh A sau B stabil, lipsa infecțiilor active și posibilitatea de a controla ascita postoperator. În prezența unor condiții nefavorabile – ascită refractară, peritonită, fistule, tegumente compromise sau Child-Pugh C instabil – plasele sintetice sunt contraindicate. În aceste cazuri, plasele biologice pot reprezenta o alternativă mai sigură, datorită toleranței crescute la infecție, însă sunt mai puțin rezistente și mult mai costisitoare [14,60,90].

Utilizarea drenajelor reprezintă o altă decizie critică. Drenurile pot preveni acumularea seroamelor și pot proteja plaga în fața presiunii ascitice, dar pot deveni și o poartă de exteriorizare a ascitei, menținând fistule persistente, cu risc infecțios crescut. Drenajele trebuie folosite judicios, cu durată scurtă de menținere și preferabil în contextul unui control eficient al ascitei [14].

În ansamblu, repararea herniilor la pacienții cu ascită trebuie privită ca o intervenție complexă, ce îmbină considerente tehnice, fiziopatologice și strategice. Alegerea tehnicii depinde de un echilibru fin între siguranță, rezistența reparației și riscul decompensării hepatice. Chirurgul trebuie să adapteze procedura la fiecare pacient în parte, luând în considerare tipul herniei, volumul ascitei, calitatea peretelui abdominal și stadiul cirozei. Abordul optim este cel care minimizează riscurile perioperatorii și maximizează șansele de vindecare durabilă într-un organism profund vulnerabil [14,60,90].

Evoluția postoperatorie

Evoluția postoperatorie a pacienților cu ciroză hepatică și ascită reprezintă o etapă critică, marcată de un risc crescut de complicații sistemice și locale, datorită vulnerabilității fiziologice rezultate din insuficiența hepatică, statusul imunologic compromis și disfuncția circulatorie caracteristică bolii avansate. Chiar și după o intervenție chirurgicală tehnic corectă, perioada postoperatorie poate fi imprevizibilă, întrucât multiple mecanisme patofiziologice continuă să acționeze asupra organismului și asupra zonei de reparare parietală [84,97,138].

Unul dintre riscurile majore este decompensarea hepatică postoperatorie. Stresul chirurgical, pierderile volemice, infecția subiacentă sau persistența ascitei pot precipita deteriorarea rapidă a funcției hepatice. Pacientul poate dezvolta encefalopatie hepatică prin modificări ale metabolismului amoniacului, insuficiență renală acută sau sindrom hepatorenal, agravarea icterului sau coagulopatie severă. În special pacienții cu scor Child-Pugh B avansat și Child-Pugh C prezintă un risc ridicat de evoluție nefavorabilă, întrucât rezerva hepatică limitată nu permite compensarea agresiunilor postoperatorii. Această perioadă necesită o supraveghere intensivă, monitorizarea echilibrului hidroelectrolitic, ajustarea terapiei diuretice și administrarea promptă de albumină sau vasoconstrictoare splanhnice atunci când este necesar [84,97].

Infecțiile postoperatorii constituie un alt element critic în evoluția acestor pacienți. Disfuncția imunologică asociată cirozei, tegumentele fragilizate, acumulările lichidiene și potențiala exteriorizare a ascitei favorizează multiplicarea bacteriană. Rata infecțiilor plăgii este semnificativ mai mare comparativ cu cea a pacienților non-cirotici, iar infecția unei plase sintetice poate avea consecințe grave, necesitând explantare. Infecțiile pot lua forma celulitei, abceselor superficiale sau profunde, peritonitei secundare, dar și a infecțiilor sistemice, precum sepsisul. Profilaxia antibiotică adecvată, igiena riguroasă a plăgii și controlul strict al ascitei sunt indispensabile pentru reducerea acestui risc [4,5,97].

Seroamele și colecțiile lichidiene postoperatorii sunt aproape inevitabile la pacienții cu ascită. Edemul tisular, permeabilitatea vasculară crescută și ascita reziduală favorizează acumularea de lichid în jurul zonei de reparare. Aceste colecții pot determina presiune asupra suturilor sau asupra plasei, pot întârzia vindecarea și pot forma un mediu propice infecției. În unele cazuri, ascita se poate exterioriza prin plaga operatorie, ducând la fistule cutanate persistente, care sunt dificil de gestionat și cresc semnificativ riscul contaminării protetice. Fistulele sunt mult mai frecvente la pacienții cu ascită refractară sau cu drenaj necontrolat al ascitei. Monitorizarea ecografică și drenajul atent, atunci când este necesar, pot preveni complicațiile severe [14,138].

Recidiva herniară reprezintă unul dintre cele mai importante aspecte în evoluția postoperatorie. Chiar și în condiții ideale, recidiva este mai frecventă la pacienții cu ciroză decât în populația generală. Factorii contributivi includ calitatea inferioară a fasciei, sarcopenia, hipoalbuminemia, creșterea presiunii intraabdominale și discontinuitatea proceselor de vindecare tisulară. Dacă ascita recidivează rapid după intervenție, presiunea exercitată asupra zonei reparate poate duce la degradarea suturilor, dezlipirea plasei sau lărgirea progresivă a defectului. Acesta este motivul pentru care controlul ascitei postoperator este la fel de important ca însăși tehnica chirurgicală [14,138].

Impactul ascitei recurente asupra integrității reparației este profund și constant. Ascita crește tensiunea asupra suturilor, infiltrează planurile tisulare și compromite integrarea plasei. Colecțiile de ascită în vecinătatea plasei pot perturba procesul de fibrointegrare, ducând la migrarea sau dezlipirea materialului protetic. În plus, ascita persistentă sau refractară crește riscul exteriorizării lichidului prin rupturi minore ale plăgii sau prin zone slabe ale suturilor, ceea ce scade considerabil șansele de vindecare durabilă. Din aceste motive, este esențială menținerea unui control strict al ascitei în perioada postoperatorie prin optimizarea terapiei diuretice, administrarea de albumină, corectarea coagulopatiei și, dacă este necesar, efectuarea de paracenteze terapeutice controlate [18,35,138].

În ansamblu, evoluția postoperatorie a pacienților cu ascită este caracterizată de un echilibru fragil între vindecarea parietală și riscul decompensării sistemice. Supravegherea multidisciplinară atentă, managementul agresiv al ascitei și o strategie terapeutică individualizată pot reduce riscurile și pot îmbunătăți rezultatele pe termen lung, însă chiar și în cele mai bune condiții, recuperarea rămâne complexă, iar prognosticul depinde în mod direct de

severitatea insuficienței hepatice și de complianța pacientului la tratamentul ulterior [84,138].

Flood syndrome (ruptura herniei ombilicale cu exteriorizarea ascitei)

Flood syndrome reprezintă una dintre cele mai dramatice, periculoase și potențial letale complicații ale herniei ombilicale la pacienții cu ciroză hepatică decompensată. Termenul descrie ruptura spontană a tegumentului subțiat care acoperă hernia ombilicală, urmată de exteriorizarea bruscă și abundentă a ascitei printr-o fistulă cutanată. Acest fenomen abrupt este rezultatul final al unui proces evolutiv în care hipertensiunea portală, ascita tensionată și fragilizarea progresivă a structurilor parietale acționează sinergic asupra peretelui abdominal [14,18,35].

Din punct de vedere clinic, ruptura tegumentului apare, de regulă, atunci când pielea este extrem de subțiată, lucioasă, edematoasă sau ulcerată, semn al presiunii constante exercitate de ascită asupra sacului herniar. În momentul rupturii, lichidul ascitic se exteriorizează rapid, uneori sub formă de jet, ceea ce poate determina pierderi masive de volum intravascular. Pacientul dezvoltă frecvent hipotensiune severă, tahicardie și semne de hipoperfuzie, cu risc major de instalare a insuficienței renale acute și a sindromului hepatorenal, mai ales în contextul unei funcții hepatice limitate. Exteriorizarea ascitei reprezintă o breșă directă în bariera naturală împotriva infecțiilor, expunând pacientul la un risc imediat de peritonită bacteriană prin contaminarea retrogradă a cavității peritoneale [14,18,35].

Există o serie de factori predispozanți care cresc considerabil probabilitatea apariției Flood syndrome. Ascita masivă, refractară, reprezintă cel mai important factor, întrucât presiunea hidrostatică persistentă asupra tegumentului determină ischemie și subțiere progresivă. Hipertensiunea portală severă contribuie suplimentar prin creșterea volumului ascitic și a presiunii intraabdominale. Hipoalbuminemia și malnutriția agravează fragilitatea pielii, reducând rezistența mecanică. Alte elemente precum infecția subclinică a pielii, traumatismele minore, tusea violentă, efortul fizic sau creșterea bruscă a tensiunii ascitice pot precipita ruptura tegumentului [14,35,138].

Managementul Flood syndrome reprezintă o urgență majoră și trebuie abordat în mod sistematic. Prima etapă constă în stabilizarea hemodinamică a pacientului. Pierderile rapide de lichid ascitic pot induce colaps circulator, motiv pentru care administrarea promptă de fluide intravenoase, albumină și corecția dezechilibrelor electrolitice sunt esențiale. Albumina nu doar restabilește volumul intravascular, ci contribuie și la prevenirea instalării insuficienței renale, un risc înalt în contextul pierderii acute de lichid. Monitorizarea funcției renale, a diurezei

și a statusului mental este imperativă, deoarece encefalopatia hepatică se poate agrava rapid după episoade de depleție volemică [18,35,138].

Controlul ascitei constituie următorul pas major în gestionarea cazului. Debitul fistulei trebuie redus prin aplicarea unui pansament compresiv steril și prin asigurarea unui drenaj controlat. Este necesară prevenirea unei noi acumulări tensionate de ascită, care ar putea agrava ruptura sau ar putea compromite orice tentativă de reparare chirurgică ulterioară. La pacienții eligibili, reducerea hipertensiunii portale cu ajutorul TIPS poate stabiliza situația hemodinamică, reduce debitul fistulei și poate crea condiții mai sigure pentru o intervenție chirurgicală ulterioară [18,36,138].

Indicația chirurgicală trebuie evaluată cu maximă prudență. Intervenția de urgență este justificată în prezența peritonitei, a necrozei tegumentare extinse, a hemoragiei sau în situațiile în care fistula nu poate fi controlată prin măsuri conservatoare. Totuși, chirurgia în contextul unei ciroze avansate și al unei stări hemodinamice fragile prezintă un risc perioperator foarte mare. La pacienții Child-Pugh C sau cu MELD ridicat, mortalitatea postoperatorie este extrem de ridicată. În aceste situații, se poate încerca temporizarea intervenției prin stabilizare intensivă, controlul ascitei și optimizarea parametrilor metabolici, cu intenția de a realiza o reparare chirurgicală în condiții mai favorabile (Tabelul 22) [14,84,97].

Tabelul 22. Flood syndrome: pași de management

Etapă	Obiectiv	Intervenții
1. Stabilizare	prevenție colaps/AKI	fluide IV, albumină, corecții electrolitice, monitorizare diureză
2. Control local	reducere debit fistulă, protecție tegument	pansament steril compresiv, drenaj controlat
3. Profilaxie/terapie infecție	prevenție peritonită/ sepsis	antibiotice conform contextului clinic
4. Control ascită	scădere PIA	ajustare diuretice, paracenteză controlată + albumină, considerare TIPS
5. Decizie chirurgicală	închidere defect, control sursă	urgență dacă peritonită/necroză/hemoragie; altfel după optimizare maximă posibilă

Cu toate acestea, amânarea intervenției în prezența unei rupturi active poate fi riscantă, întrucât fiecare oră de pierdere de ascită, de expunere la infecție și de deteriorare circulatorie reduce semnificativ șansele de supraviețuire. Alegerea momentului operator necesită o judecată complexă: trebuie echilibrate

necesitatea salvării vieții cu probabilitatea ca pacientul să tolereze intervenția. De cele mai multe ori, chirurgia este inevitabilă, însă trebuie efectuată numai după stabilizarea maximă posibilă [84,97].

Prognosticul pacienților cu Flood syndrome este sever în absența tratamentului adecvat. Mortalitatea este ridicată datorită combinației de pierderi volemice acute, infecției peritoneale, dezechilibrelor electrolitice și riscului de declanșare a unui episod de insuficiență hepatică acută pe ciroză (ACLF). Chiar și cu tratament complet, evoluția rămâne rezervată la pacienții cu funcție hepatică sever compromisă, reflectând vulnerabilitatea profundă a organismului. Cu toate acestea, tratamentul prompt, multidisciplinar, poate îmbunătăți semnificativ prognosticul și poate preveni complicațiile letale asociate [97,125,138].

Rezultate pe termen lung și prognostic

Rezultatele pe termen lung ale tratamentului herniilor la pacienții cu ciroză hepatică decompensată depind într-o măsură critică de capacitatea de a controla ascita și presiunea intraabdominală, de severitatea disfuncției hepatice și de statusul nutrițional și muscular al pacientului. Spre deosebire de populația generală, în care repararea herniară oferă un prognostic excelent, pacienții cu ciroză prezintă o evoluție variabilă, cu risc crescut de recidivă, complicații infecțioase și deteriorare hepatică progresivă [84,138].

Unul dintre principalii determinanți ai prognosticului este recidiva herniară. La pacienții cu ascită refractară, recidivele sunt frecvente chiar și în condițiile unei tehnici operatorii corecte și a utilizării plasei sintetice. Ascita persistentă crește presiunea asupra reparării, infiltrează planurile tisulare și compromite integritatea fasciei, împiedicând fibrointegrarea adecvată a materialului protetic. Recidiva poate surveni precoce, în primele luni, atunci când ascita reapare rapid postoperator, dar și tardiv, odată cu progresia bolii hepatice sau deteriorarea statusului muscular. Pacienții cu sarcopenie avansată și albumină serică scăzută prezintă recidive mai frecvente, reflectând incapacitatea structurală a peretelui abdominal de a menține reparația în condiții de stres biomecanic [14,138].

Pe termen lung, recidiva unei hernii la pacientul cu ciroză are implicații clinice importante: cresc riscurile de incarcerare, strangulare, ruptura tegumentelor și apariția Flood syndrome, ceea ce afectează direct supraviețuirea. Din aceste motive, controlul ascitei reprezintă nu doar un obiectiv preoperator, ci și o condiție esențială pentru durabilitatea reparației herniare [14].

Impactul TIPS asupra evoluției pe termen lung a acestor pacienți este deosebit de relevant. Prin reducerea hipertensiunii portale, TIPS determină

scăderea semnificativă a formării ascitei, reducând astfel presiunea intraabdominală și favorizând condiții optime pentru vindecarea parietală. La pacienții care beneficiază de TIPS cu răspuns bun, rata recidivelor herniare scade considerabil, iar incidența complicațiilor precum ulcerarea tegumentară sau ruptura herniei se reduce drastic. TIPS contribuie și la ameliorarea stării generale, reducând episoadele de decompensare și îmbunătățind reziliența organismului în fața stresului chirurgical. Totuși, beneficiile sunt observate doar la pacienții cu criterii favorabile – funcție hepatică suficientă pentru a tolera procedura și absența contraindicațiilor cardiace sau tehnice [21,110,128].

În ceea ce privește supraviețuirea globală, TIPS are un impact pozitiv semnificativ la pacienții cu ascită refractară, întrucât reduce necesitatea paracentezelor repetate, limitează riscul episoadelor de hipovolemie și previne apariția sindromului hepatorenal. În contextul herniilor abdominale, reducerea tensiunii ascitice determină o scădere a riscului de complicații majore – în special ruptura herniei – ceea ce contribuie indirect la îmbunătățirea prognosticului general [21,110,128].

Pe termen lung, corelația între controlul presiunii intraabdominale și succesul reparației herniare este fundamentală. Presiunea intraabdominală crescută este principalul factor biomecanic care determină deteriorarea structurii parietale și eșecul reparației. Atunci când presiunea este redusă prin controlul ascitei, vindecarea se desfășoară în condiții favorabile, riscul de seroame scade, integrarea plasei devine mai stabilă, iar tensiunea asupra suturilor este minimă. În schimb, ascita recurentă acționează ca un factor distructiv permanent, generând tensiune progresivă, infiltrare lichidiană a țesuturilor și alterarea colagenului, toate acestea crescând dramatic riscul de recidivă și complicații [18,35,138].

Rezultatele pe termen lung reflectă astfel măsura în care este controlată ascita. Pacienții cu ascită bine gestionată, funcție hepatică stabilizată și suport nutrițional adecvat pot obține rezultate comparabile cu populația generală în ceea ce privește durabilitatea reparației. În schimb, pacienții cu ascită refractară și ciroză avansată prezintă un prognostic rezervat, cu morbiditate ridicată și supraviețuire redusă, mai ales în absența includerii în programe de transplant hepatic [84,138].

În concluzie, prognosticul pe termen lung al pacienților cu ciroză și hernii parietale depinde de un set complex de factori, dintre care controlul presiunii intraabdominale este determinantul central. Reducerea ascitei prin tratament medical optimizat sau TIPS, menținerea unei funcții hepatice cât mai bune și

consolidarea statusului nutrițional constituie elementele esențiale pentru succesul reparației herniare și îmbunătățirea supraviețuirii [84,138].

Recomandări actuale din ghiduri (EASL, AASLD)

Ghidurile recente ale societăților hepatologice majore, în special EASL și AASLD, subliniază importanța evaluării individualizate și a optimizării agresive a pacientului cu ciroză înainte de repararea unei hernii parietale. Aceste recomandări reflectă înțelegerea tot mai profundă a rolului presiunii intraabdominale, al ascitei și al disfuncției hepatice în evoluția herniilor și în riscul operator asociat [18,35].

În ceea ce privește indicațiile pentru repararea electivă, consensul actual este că pacienții cu ciroză compensată (Child-Pugh A) și cei cu ciroză ușor decompensată, dar cu ascită controlată (Child-Pugh B stabil), beneficiază de intervenția electivă, deoarece riscurile perioperatorii sunt semnificativ reduse comparativ cu intervenția de urgență. Repararea electivă este deosebit de recomandată în prezența herniilor simptomatice, a episoadelor repetate de incarcerare reducibilă, a ulcerării tegumentelor sau a semnelor care indică iminența rupturii herniei ombilicale. De asemenea, la pacienții eligibili pentru transplant hepatic, ghidurile recomandă repararea herniilor înainte de transplant, atunci când ascita este controlată, pentru a evita complicațiile intra- sau posttransplant, cu mențiunea că timingul trebuie adaptat la prognosticul hepatic și la disponibilitatea transplantului (Tabelul 23) [18,35,84].

Tabelul 23. Recomandări ghiduri (EASL/AASLD) [18,35,36]

Situație clinică	Direcție recomandată	Rațiune practică
Electiv la Child A / B stabil + ascită controlată	recomandat	risc mai mic decât urgența
Child C / MELD foarte înalt + ascită necontrolată	evitați electiv	mortalitate perioperatorie ridicată
Urgență (strangulare)	operație imediată	risc vital prin ischemie intestinală
Flood syndrome	urgență majoră + optimizare rapidă	risc colaps, peritonită, HRS
Ascită refractară	considerați TIPS la eligibili	reduce PIA și recidiva/eșecul reparației

Contraindicațiile relative reflectă cele mai fragile categorii de pacienți. Astfel, repararea herniilor este în general contraindicată la pacienții cu ciroză avansată (Child-Pugh C), la cei cu MELD foarte ridicat, la pacienții cu ascită

refractară necontrolată sau la cei cu peritonită activă. În aceste situații, riscul decompensării hepatice postoperatorii și al mortalității este foarte ridicat, astfel încât avantajele reparării elective sunt depășite de riscurile procedurii. Chirurgia poate deveni totuși necesară atunci când complicațiile sunt amenințătoare de viață, dar ghidurile insistă asupra optimizării agresive preoperatorii, posibilității temporizării intervenției și asupra rolului TIPS în stabilizarea pacientului. Contraindicațiile sunt, prin urmare, relative și dinamice, dependente de capacitatea centrului de a optimiza funcția hepatică înainte de intervenție [18,35,84].

Managementul în caz de complicații acute, cum ar fi incarcerarea, strangularea sau ruptura herniei ombilicale cu exteriorizarea ascitei, constituie o situație de urgență conform ghidurilor EASL și AASLD. Herniile strangulate necesită tratament chirurgical imediat, indiferent de scorul hepatologic, deoarece ischemia intestinală pune viața pacientului în pericol într-un interval scurt de timp. În cazul Flood syndrome, ghidurile recomandă stabilizarea hemodinamică urgentă, administrarea de albumină, corectarea coagulopatiei, prevenirea infecției și evaluarea rapidă a necesității intervenției chirurgicale. Deși riscul operator este major, amânarea excesivă a intervenției poate duce la septicemie, colaps circulator și deces. Ghidurile accentuează importanța abordării multidisciplinare în aceste situații, implicând chirurgul, hepatologul, anestezistul și echipa de terapie intensivă [18,35,97].

Un subcapitol esențial al recomandărilor îl reprezintă abordarea pacientului cu ascită refractară. Ascita refractară este recunoscută de ghiduri ca principal factor de risc pentru complicații postoperatorii și recidivă herniară. Din acest motiv, ascita trebuie adusă sub control înainte de o intervenție programată. Paracentezele repetate, administrarea de albumină și ajustarea terapiei diuretice rămân metode standard, dar la pacienții la care ascita nu este controlabilă prin tratament medical optimizat, ghidurile recomandă evaluarea pentru TIPS. TIPS reduce presiunea portală și volumul ascitic, îmbunătățește condițiile hemodinamice și poate permite efectuarea unei intervenții elective cu risc mai scăzut. Totuși, procedura este recomandată cu atenție la pacienții cu risc de encefalopatie post-TIPS sau cu disfuncții cardiace, astfel încât selecția trebuie realizată de echipe experimentate. În plus, ghidurile sugerează că repararea herniilor ar trebui evitată la pacienții cu ascită refractară netratată, datorită riscului ridicat de eșec al reparației și decompensare sistemică [18,35,36].

În ansamblu, recomandările EASL și AASLD converg asupra unei strategii centrate pe siguranță și optimizare preoperatorie: intervențiile elective

sunt preferabile intervențiilor de urgență; ascita trebuie controlată agresiv înainte de reparare; funcția hepatică trebuie evaluată și stabilizată; TIPS reprezintă un instrument valoros în selecția adecvată a pacienților; iar chirurgia trebuie evitată pe cât posibil la pacienții cu ciroză extrem de avansată, cu excepția situațiilor amenințătoare de viață. Prognosticul depinde, în mod esențial, de severitatea bolii hepatice, de calitatea optimizării preoperatorii și de abilitatea centrului chirurgical de a integra managementul hepatologic în decizia terapeutică [18,35,36].

Concluzii

Herniile peretelui abdominal la pacientul cu ciroză hepatică decompensată nu reprezintă o patologie parietală „izolată", ci o manifestare clinică locală a unei disfuncții sistemice determinate de hipertensiunea portală, ascită, fragilitate tisulară, malnutriție și imunodeficiență asociată cirozei. Prin urmare, hernia cirotică trebuie înțeleasă ca o complicație integrată în sindromul de decompensare hepatică, în care biomecanica peretelui abdominal, microcirculația, metabolismul colagenului și vulnerabilitatea infecțioasă converg într-un tablou cu evoluție adesea accelerată și cu risc disproporționat de complicații [4,5,76].

Din punct de vedere fiziopatologic, hipertensiunea portală declanșează hiperfiltrația splanhnică și limfogeneză crescută, depășind capacitatea de drenaj limfatic și conducând la ascită. Ascita devine apoi determinantul biomecanic central, prin creșterea presiunii intraabdominale (PIA) în mod cronic și prin oscilațiile repetate legate de acumulare rapidă și evacuări (paracenteze). Pe fondul unui perete abdominal deja slăbit, tensiunea susținută asupra zonelor de rezistență redusă (inel ombilical, cicatrici operatorii, linia albă, canal inghinal) determină lărgirea progresivă a defectelor, apariția herniilor primare și accelerarea herniilor secundare (incizionale). În acest cadru, hernia ombilicală devine aproape emblematică pentru ascita persistentă/refractară, iar hernia incizională reflectă vulnerabilitatea reparării tisulare în condiții de presiune internă excesivă [25,65,73].

Evoluția parietală este amplificată de alterarea matricei extracelulare. Ciroza avansată se asociază cu dereglări ale raportului colagen I/III, activare a metaloproteinazelor, status proinflamator și deficit de substrat pentru fibroblaste, rezultând o fascie cu rezistență mecanică redusă și capacitate limitată de a tolera întinderea. În paralel, sarcopenia transformă musculatura abdominală dintr-un „sistem activ de contenție" într-o barieră pasivă, incapabilă să contrabalanseze PIA, ceea ce explică nu doar apariția herniilor, ci și tendința la progresie rapidă și recidivă după reparare. Hipoalbuminemia și edemul tisular completează

mecanismul prin reducerea coeziunii planurilor, favorizând dehiscența, fistulele ascitice și complicațiile locale [4,5,74].

Un element definitoriu pentru această populație este riscul infecțios crescut prin disfuncția imunologică asociată cirozei (CAID). Chiar dacă CAID nu este mecanismul „generator" al defectului herniar, el influențează decisiv prognosticul prin creșterea probabilității de infecții de plagă, celulită periumbilicală, contaminare a lichidului ascitic și eșec al materialelor protetice. În mod practic, hernia la cirotic se află la intersecția dintre mecanica agresivă a ascitei și biologia deficitară a vindecării, motiv pentru care complicațiile apar mai frecvent și evoluează mai sever decât în populația generală [4,5,97].

Din perspectivă clinică, herniile la pacientul cirotic au o istorie naturală nefavorabilă, dominată de creștere rapidă, subțiere tegumentară, ulcerare și un prag scăzut pentru evenimente acute. Incarcerarea și strangularea pot surveni abrupt, pe fond de edem și presiune crescută, iar ruptura herniei ombilicale cu exteriorizarea ascitei (Flood syndrome) reprezintă o urgență majoră, în care pierderea bruscă de lichid, colapsul circulator, riscul de insuficiență renală/sindrom hepatorenal și peritonita pot precipita decompensări în cascadă, inclusiv ACLF. În consecință, semnele de alarmă (tegument lucios, ischemic, ulcerat, scurgeri ascitice) trebuie interpretate ca marcatori de ruptură iminentă, nu ca detalii locale [14,73,95].

Abordarea terapeutică trebuie să fie individualizată și stratificată pe risc, integrând tipul herniei, statusul de complicație, controlul ascitei, severitatea hepatică (Child-Pugh/MELD) și statusul nutrițional-muscular. În acest algoritm, principiul central este că repararea electivă, după optimizare, este net preferabilă urgenței, deoarece chirurgia în urgență la pacientul decompensat expune la mortalitate și morbiditate mult crescute. Totuși, intervenția electivă este justificată doar atunci când ascita este controlată, infecțiile sunt absente, funcția renală este stabilă, iar statusul hepatic permite tolerarea stresului operator; în stadiile extreme (Child-Pugh C / MELD foarte înalt), chirurgia electivă este, în mod realist, nefavorabilă, iar intervenția devine acceptabilă preponderent în contexte amenințătoare de viață [84,138].

Evaluarea preoperatorie devine, astfel, o etapă cu valoare prognostică majoră, în care controlul ascitei și al PIA constituie condiția de bază pentru succesul reparației. Paracenteza cu volum mare, administrarea corectă de albumină pentru prevenția sindromului postparacenteză și protecția renală, ajustarea diureticelor și restricția de sodiu nu sunt măsuri „adiacente", ci componente determinante ale strategiei chirurgicale. La pacienții selectați cu

ascită refractară, reducerea hipertensiunii portale prin TIPS poate funcționa ca intervenție de „stabilizare fiziologică”, crescând șansa unei reparații durabile și reducând recidiva, cu condiția unei selecții riguroase și a unui management postprocedural competent [17,18,36].

Din punct de vedere tehnic, chirurgia herniilor la pacientul cu ascită implică o adaptare obligatorie la țesuturi friabile, edematoase și slab vindecabile. Evacuarea ascitei trebuie realizată gradual, tensiunea pe suturi trebuie minimizată, iar decizia privind utilizarea plasei trebuie corelată strict cu controlul ascitei și riscul infecțios. Chiar și atunci când se optează pentru mesh, succesul depinde mai puțin de „alegerea materialului” în sine și mai mult de ecosistemul biologic în care acesta trebuie să se integreze: presiune internă scăzută, edem controlat, absența scurgerilor, profilaxie infecțioasă adecvată și supraveghere postoperatorie strânsă [14,60,90].

Perioada postoperatorie rămâne o zonă de vulnerabilitate critică, în care decompensarea hepatică, insuficiența renală, infecțiile și fistulele ascitice pot transforma o reparație corectă tehnic într-un eșec clinic. Recidiva herniară este o problemă structurală previzibilă în absența controlului ascitei; astfel, durabilitatea rezultatelor pe termen lung depinde decisiv de menținerea presiunii intraabdominale la valori cât mai stabile, de ameliorarea statusului nutrițional și de încetinirea progresiei bolii hepatice (inclusiv prin integrarea pacientului în strategii de transplant atunci când este cazul) [84,97,138].

În sinteză, acest capitol susține că herniile peretelui abdominal în ciroza decompensată trebuie abordate ca o patologie de interfață hepatologică, parietală și de terapie intensivă, nu ca un simplu defect fascial. Decizia terapeutică corectă nu este „operație vs. non-operație”, ci momentul optim, contextul fiziologic optimizat și tehnica adaptată riscului, având ca obiectiv prevenirea urgențelor cu mortalitate ridicată (strangulare, Flood syndrome) și obținerea unei reparații durabile într-un organism profund fragil [14,84,138].

CAPITOLUL 5 REZULTATELE TRATAMENTULUI MINIM INVAZIV AL COMPLICAȚIILOR SINDROMULUI ASCITIC ÎN CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

Capitolul de față are ca obiectiv analiza rezultatelor obținute în tratamentul minim invaziv al complicațiilor sindromului ascitic la pacienții cu ciroză hepatică decompensată, pe baza experienței clinice acumulate în cadrul Clinicii de Chirurgie „Constantin Țibîrnă”.

Managementul acestui subgrup de pacienți impune integrarea tehnicilor moderne de diagnostic și tratament, în contextul unei funcții hepatice sever compromise, al unui status nutrițional decompensat, al prezenței hipertensiunii portale și al unui risc operator foarte ridicat.

O direcție prioritară în activitatea clinică analizată este reprezentată de intervențiile asupra ductului limfatic toracic, aplicate în cazuri de ascită refractară cu disfuncție limfatică centrală confirmată.

Intervenția utilizată a fost decompresia ductului limfatic toracic, care a permis evaluarea impactului asupra reducerii volumului ascitic, a ratei de recurență și a evoluției clinice generale. Analiza acestor cazuri reprezintă un element esențial al prezentului capitol.

A doua direcție majoră vizează tratamentul minim invaziv al ascitei și al complicațiilor acesteia. Sunt incluse: paracentezele evacuatorii repetate, realizate controlat, prin utilizarea de catetere peritoneale temporare, și laparoscopii exploratorii, în cazuri atent selecționate, cu suspiciune de peritonită bacteriană spontană sau în prezența unor complicații severe de tip ascită fibrinoasă infectată.

A treia direcție o constituie herniile parietale abdominale, care reprezintă o complicație frecventă, cu potențial evolutiv sever, ce poate agrava starea generală a pacientului. Experiența acumulată în managementul acestor cazuri, fie prin aborduri chirurgicale deschise, fie minim invazive, în funcție de statusul clinic, oferă date relevante privind momentul optim al intervenției, alegerea tehnicii de hernioplastie, riscul de recidivă, importanța controlului preoperator al ascitei și influența funcției hepatice asupra prognosticului postoperator. Această analiză permite formularea unor principii practice aplicabile în tratamentul herniilor abdominale la pacienți cu ciroză avansată.

Rezultatele obținute permit o evaluare obiectivă a eficienței și a profilului de siguranță al acestor metode, contribuind la conturarea rolului lor în algoritmul terapeutic al pacientului cu ciroză hepatică decompensată.

Prin reunirea celor trei direcții — intervențiile asupra ductului limfatic

toracic, tratamentele minim invazive ale ascitei și managementul chirurgical al herniilor parietale abdominale — capitolul oferă o sinteză obiectivă a rezultatelor clinice obținute în practica curentă.

Totodată, se propune o evaluare critică a eficienței, limitelor și indicațiilor metodelor medico-chirurgicale utilizate în tratamentul complicațiilor sindromului ascitic la pacienții cu ciroză hepatică decompensată.

Considerații clinice asupra ductului limfatic toracic

În stadiile decompensate ale cirozei hepatice, se constată o alterare profundă a circuitului limfatic intrahepatic și transabdominal. Pe măsură ce perfuzia porto-hepatică devine ineficientă, iar hipertensiunea portală postsinusoidală se instalează, volumul de limfă produs la nivel hepatic ajunge să depășească capacitatea fiziologică de drenaj a ductului toracic. În aceste condiții, ascita cirogenă nu reprezintă altceva decât manifestarea clinică a unei rețele limfatice centrale suprasolicitate, în care mecanismele compensatorii intră în eșec progresiv.

O mai bună înțelegere a fiziopatologiei formării limfei hepatice și a modificărilor survenite în cadrul ascitei cirogene severe a permis introducerea, în practica medicală actuală, a unor tehnici minim invazive menite să restabilească drenajul limfatic central. Dintre acestea, abordul cervical al ductului toracic s-a dovedit deosebit de util. Nu este vorba despre o inovație radicală, ci mai curând despre o validare a metodelor deja existente, al căror rol este reconfigurat în contextul ascitei avansate. Elementele esențiale rămân selecția riguroasă a pacienților, alegerea momentului operator optim și capacitatea de a anticipa și monitoriza evoluția postoperatorie a ductului, cu sprijinul datelor clinice și imagistice.

Un pas important în această direcție l-a constituit utilizarea tomografiei computerizate cu administrare de substanță de contrast intravenos, în faza venoasă, ca metodă standard de evaluare imagistică a ductului limfatic toracic. Comparativ cu investigațiile anterioare – precum limfografia cu substanțe ultralipofile sau limfoscintigrafia – CT-ul oferă o alternativă modernă, rapidă și mult mai accesibilă. Totodată, această metodă permite o delimitare clară a traiectului ductului și o apreciere precisă a raporturilor sale cu structurile vasculare învecinate. Deși metodele clasice au avut o contribuție esențială în înțelegerea anatomiei și fiziologiei ductului toracic, CT-ul a reușit să transpună aceste date în practica clinică de zi cu zi.

Reconstrucțiile de înaltă rezoluție, focalizate pe segmentul cervical – în

special la nivelul unghiului venos stâng și al vaselor mari ale gâtului – au facilitat identificarea ductului și analiza modificărilor morfologice în contextul limfogenezei crescute induse de ciroza decompensată. La majoritatea pacienților examinați, s-a evidențiat prezența unui trunchi limfatic principal, cu traiect ascendent, bine conturat. Ramificațiile terminale multiple au fost rare, dar au putut fi documentate datorită rezoluției înalte, care permite diferențierea precisă între structurile limfatice și cele vasculare.

O altă observație importantă a fost variabilitatea punctului de vărsare a ductului în sistemul venos. Deși, în majoritatea cazurilor, drenajul se realiza în unghiul venos stâng, au existat situații în care confluența s-a produs direct în vena subclavie sau în vena jugulară internă. Aceste variații anatomice au implicații directe în planificarea intervențiilor chirurgicale asupra segmentului terminal.

Dimensiunile ductului toracic, evaluate prin CT, s-au corelat în mod semnificativ cu severitatea ascitei. În formele stabile, calibrarea segmentului cervical s-a situat între 4,0 și 5,0 mm, cu traiect regulat și contur uniform – semn al unei suprasolicitări limfatice moderate și al unei capacități de drenaj încă funcționale. În ascita rezistentă, diametrul ductului a crescut frecvent până la 6,0–7,0 mm, cu evidențierea unor neregularități de contur sau devieri ale traiectului, indicând o suprasarcină cronică a sistemului limfatic. În formele refractare, CT-ul a relevat frecvent colabări ale ductului, cu subțieri segmentare marcate (uneori până la 1,5–2,0 mm), contur neregulat și zone dificil de individualizat – expresie a unei degradări structurale avansate.

În plus, evaluarea prin CT a oferit date esențiale privind relațiile ductului cu structurile mediastinale și cervicale, permițând excluderea unor cauze secundare de obstrucție: mase tumorale, adenopatii sau sechele postinflamatorii. Vizualizarea detaliată a segmentului cervical a fost deosebit de valoroasă pentru identificarea unor situații în care ductul apărea deviat, comprimat sau înconjurat de țesuturi fibroase – toate cu impact direct asupra strategiei terapeutice.

În perioada analizată, au fost evaluați 89 de pacienți cu ascită cirogenă aflată în diferite stadii evolutive. Dintre aceștia, 39 au beneficiat de tomografie computerizată toracică cu reconstrucții dedicate segmentului cervical al ductului toracic. Investigația a furnizat un set complet de date morfologice, utile pentru o stratificare corectă a bolnavilor și pentru ghidarea deciziilor terapeutice ulterioare. S-au putut analiza astfel: calibrarea ductului, regularitatea conturului, eventualele zone de îngustare sau deviere a traiectului, precum și raporturile anatomice cu structurile învecinate.

În mod concret:

- În **ascita stabilă**, ductul toracic a avut diametre între **4,0–5,0 mm**, cu traiect regulat și contur net;
- În **ascita rezistentă**, calibrarea s-a situat preponderent între **5,5–7,0 mm**, cu ușoare devieri sau neregularități;
- În **ascita refractară**, segmentul cervical a apărut frecvent **îngustat sub 3,5 mm**, uneori cu porțiuni colabate greu de individualizat.

Tabelul 24. Parametrii tomografici ai ductului limfatic toracic și relevanța lor în stabilirea indicațiilor chirurgicale (n = 39)

Parametri analizați	Ascită stabilă(n = 6)	Ascită rezistentă(n = 22)	Ascită refractară(n = 11)
Diametru mediu DLT (mm)	4,0 – 5,0	5,5 – 7,0	2,0 – 3,5
Contur ductal	uniform(6/6 = 100%)	neregulat în 9 cazuri(40,9%)	neomogen în 8 cazuri(72,7%)
Traiect ductal	liniar în 6/6	deviații 1–3 mm în 8(36,3%)	deviații >3 mm în 6(54,5%)
Subțieri segmentare (mm)	absent	prezente în 4(18,1%)	prezente în 9(81,8%)
Vizibilitatea completă a segmentului cervical	6(100%)	19(86,3%)	7(63,6%)
Aspect periductal (densitate crescută)	absent	prezent în 7(31,8%)	prezent în 10(90,9%)
Confirmarea CT a tipului ascitei	6(100%)	22(100%)	11(100%)
Pacienți eligibili pentru intervenția DLT pe baza CT	2(33,3%)	14(63,6%)	4(36,3%)
Criteriul CT decisiv pentru indicație	diametru ≥5 mm	diametru ≥6 mm + contur neregulat	duct vizibil, deși subțiat, fără colaps complet

Prin aceste constatări, tomografia computerizată nu doar că a confirmat tipul de ascită în fiecare caz, ci a oferit și criterii obiective pentru selecția pacienților eligibili pentru intervenții de decompresie limfatică. Corelarea datelor imagistice cu elementele clinice și paraclinice – precum răspunsul la tratamentul diuretic, necesitatea paracentezelor repetate, rezerva hepatică funcțională sau

nivelul inflamației sistemice – a permis stabilirea momentului operator optim. Totodată, a oferit o bază solidă pentru a estima beneficiul potențial al restabilirii drenajului limfatic central, evitând intervențiile nejustificate sau riscurile disproporționate (Tabelul 23).

Tabelul evidențiază o progresie morfologică clară a ductului limfatic toracic în concordanță cu severitatea ascitei: duct cu calibru moderat și traiect regulat în ascita stabilă, dilatare persistentă și neregularități ale conturului în ascita rezistentă, respectiv reducerea severă a calibrului și subțieri segmentare în ascita refractară. Aceste modificări au permis confirmarea diagnosticului pentru fiecare pacient și au fundamentat indicațiile chirurgicale la 51,2% dintre bolnavi, cu pondere maximă în ascita rezistentă.

Concluzii

Analiza structurală a ductului limfatic toracic a evidențiat o corelație directă între morfologia segmentului cervical și severitatea ascitei cirogene. În formele stabile, ductul prezintă un calibru moderat, traiect regulat și contur uniform – aspecte sugestive pentru o suprasarcină limfatică controlabilă și o funcție de drenaj încă conservată. În ascita rezistentă, se observă dilatarea progresivă a ductului, însoțită de neregularități ale conturului și devieri de traiect, dar și de primele semne ale unei reorganizări structurale, indicând o suprasolicitare limfatică cronică. Pe de altă parte, ascita refractară este caracterizată de o reducere accentuată a calibrului ductal, cu subțieri segmentare, dificultăți de delimitare imagistică și pierderea clarității arhitecturale – modificări care sugerează deteriorarea marcată a drenajului limfatic și posibila instalare a unui blocaj limfocirculator cu implicații evolutive grave.

Tomografia computerizată toracică s-a dovedit esențială în documentarea acestor modificări, permițând o evaluare precisă a traiectului, calibrului și variațiilor ductului toracic. Capacitatea CT-ului de a diferenția între un duct dilatat, dar potențial funcțional, și unul colabat sau subțiat semnificativ a oferit un reper imagistic clar atât pentru confirmarea tipului de ascită, cât și pentru stratificarea corectă a pacienților. Prin rapiditatea sa, disponibilitatea extinsă și reproductibilitatea ridicată, CT-ul s-a impus ca metodă de primă intenție în evaluarea morfologică a sistemului limfatic central la pacienții cu ascită cirogenă avansată.

Integrarea datelor imagistice cu parametrii clinici și paraclinici a condus la definirea mai precisă a indicațiilor chirurgicale. În ascita rezistentă, prezența unui duct dilatat, cu contur neregulat, susține oportunitatea intervenției,

întrucât indică menținerea unui potențial de drenaj care poate fi reactivat prin decompresie cervicală. În ascita stabilă, indicațiile sunt formulate cu prudență, fiind rezervate cazurilor în care morfologia ductului sugerează o suprapresiune evolutivă sau un risc de progresie structurală. În schimb, în ascita refractară, intervenția este justificată doar în condițiile unui duct vizibil, disecabil și cu un traiect păstrat, iar decizia trebuie corelată cu rezerva hepatică a pacientului, pentru a evita intervențiile neproductive sau cu risc disproporționat.

În ansamblu, datele analizate confirmă faptul că morfologia ductului limfatic toracic reflectă fidel severitatea ascitei, iar tomografia computerizată oferă mijloace obiective pentru evaluarea acestei relații. Prin combinarea informațiilor imagistice cu cele clinico-biologice, devine posibilă identificarea corectă a pacienților care pot beneficia real de o intervenție chirurgicală menită să restabilească drenajul limfatic central și să influențeze favorabil evoluția ascitei. Astfel, CT-ul și analiza morfologică detaliată a ductului toracic nu se exclud, ci se potențează reciproc, constituind împreună un fundament solid pentru elaborarea indicațiilor terapeutice și pentru optimizarea conduitei medico-chirurgicale în ascita cirogenă avansată.

Rezultatele decompresiei cervicale a ductului limfatic toracic în tratamentul ascitei cirotice: experiența noastră clinică

Am evaluat impactul decompresiei cervicale a ductului limfatic toracic la un lot de 89 de pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică decompensată și sindrom ascitic, tratați în conformitate cu un algoritm terapeutic dezvoltat în cadrul Clinicii de Chirurgie „Constantin Țibîrnă”. Scopul a fost de a analiza efectul acestei intervenții asupra evoluției ascitei, prin monitorizarea regresiei lichidului peritoneal, a reducerii necesarului de tratament diuretic și a dependenței de laparocenteze decompresive.

Distribuția cazurilor a reflectat o predominanță a formelor avansate de ascită: 9 pacienți prezentau o ascită stabilă, 55 aveau ascită rezistentă, iar 25 erau în stadiu refractar. Această structură ne-a permis o analiză diferențiată a eficacității intervenției în funcție de severitatea clinică a bolii.

Protocolul intervenției elaborate include identificarea porțiunii terminale a ductului limfatic toracic și a stării anatomofuncționale. Urmează mobilizarea extinsă a venei jugulare interne și a unghiului veno-limfatic stâng, identificarea porțiunii terminale a ductului limfatic toracic cu aprecierea stării lui anatomo-funcționale. Urmează mobilizarea extinsă și desimpătizarea segmentului cervical

și a ramurilor limfatice adiacente. În rezultat are loc dilatarea porțiunii terminale cu reactivarea limfocirculației și restabilirea funcției de drenare. Metoda dată a fost autorizată cu brevet de invenție MD 1093 (Fig. 14).

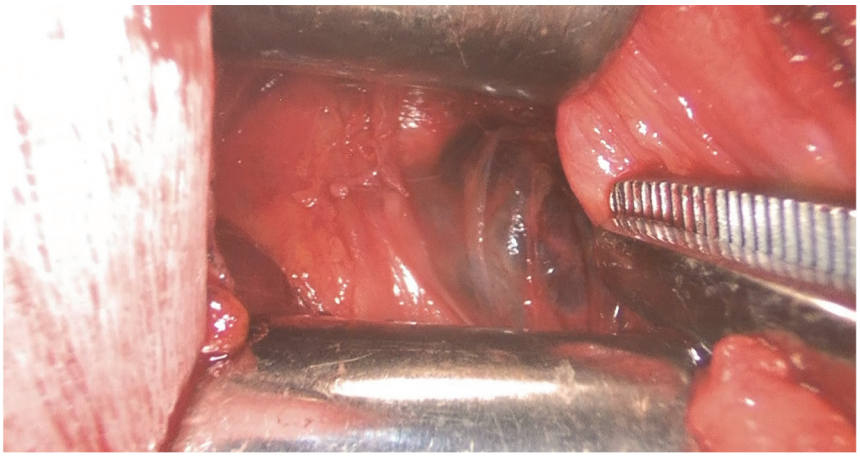


Fig.15. Imagine intraoperatorie ductului limfatic toracic

Involuție completă a ascitei fără diuretice: răspuns optim

La 21 de pacienți (23,1%) s-a obținut o involuție completă a ascitei, fără a mai fi nevoie de tratament diuretic ulterior – un rezultat remarcabil care indică un răspuns clinic optim. Cele mai multe cazuri de acest tip s-au înregistrat în rândul pacienților cu forme mai puțin severe: 7 cazuri în grupa cu ascită stabilă și 14 în cea cu ascită rezistentă. În rândul pacienților cu ascită refractară, însă, acest tip de răspuns nu a fost observat.

Datele sugerează că, în stadiile mai puțin avansate, restabilirea drenajului limfatic central poate readuce echilibrul hidrostatic peritoneal și poate elimina necesitatea diureticelor pe termen lung.

Regresie semnificativă a ascitei cu terapie diuretică minimală

Un răspuns favorabil intermediar – reducerea volumului ascitic cu un necesar minim de diuretice – a fost observat la 22 de pacienți (24,6%). Dintre aceștia, 2 aveau ascită stabilă, 17 ascită rezistentă și 3 ascită refractară.

Deși lichidul peritoneal nu a fost eliminat complet, nivelul acestuia a devenit mult mai ușor de controlat, evitându-se astfel intervențiile de drenaj repetate. Acest rezultat indică faptul că decompresia ductului limfatic toracic are un impact clinic real, chiar și în unele cazuri de ascită refractară atent selecționate.

Regresie moderată, controlabilă prin tratament diuretic de susținere

Cea mai mare categorie a fost reprezentată de 29 de pacienți (32,3%) care

au avut o regresie a ascitei suficientă pentru a permite menținerea sub un regim diuretic susținut. Această grupă a inclus 16 pacienți cu ascită rezistentă și 13 cu ascită refractară; niciun caz nu a fost înregistrat în rândul pacienților cu ascită stabilă.

Deși ascita nu a fost complet eliminată, volumul a devenit stabil și controlabil, ceea ce a dus la o scădere a complicațiilor asociate ascitei severe și la o mai bună toleranță a tratamentului medicamentos pe termen lung.

Răspuns slab: regresie minimă, cu necesitatea continuării laparocentezelor

Un răspuns clinic limitat a fost constatat la 17 pacienți (20,0%) la care ascita a regresat nesemnificativ, menținându-se necesitatea laparocentezelor decompresive periodice. În această categorie s-au regăsit 8 pacienți cu ascită rezistentă și 9 cu ascită refractară.

În aceste cazuri, persistența lichidului ascitic în cantitate mare pare să fie legată de gradul sever al disfuncției hepatice și de deteriorarea avansată a sistemului limfatic central, care a redus capacitatea de restabilire eficientă a drenajului chiar și după intervenția chirurgicală (Tabelul 24).

Tabelul 25 Distribuția rezultatelor postoperatorii în funcție de severitatea ascitei

Tip de răspuns	Ascită stabilă (n=9)	Ascită rezistentă (n=55)	Ascită refractară (n=25)	Total
Involuție completă fără diuretice	7	14	0	21 (23,1%)
Regresie cu diureticoterapie minimă	2	17	3	22 (24,6%)
Regresie cu diureticoterapie de susținere	0	16	13	29 (32,3%)
Regresie nesemnificativă / laparocenteze	0	8	9	17 (20%)
Total	**9**	**55**	**25**	**89 (100%)**

Concluzii

Per ansamblu, 80% dintre pacienți (72 din 89) au prezentat un răspuns clinic favorabil – fie prin involuția completă a ascitei, fie prin reducerea acesteia la un nivel controlabil, care nu a mai necesitat puncții evacuatorii frecvente. Cele mai

bune rezultate au fost obținute în formele de ascită stabilă și rezistentă, iar eficiența a fost mai scăzută, dar nu inexistentă, în cazurile refractare.

Aceste rezultate susțin ideea că decompresia cervicală a ductului limfatic toracic este o opțiune terapeutică viabilă pentru controlul ascitei cirotice, în special atunci când este aplicată pacienților atent selecționați, cu dovezi de disfuncție limfatică centrală. Integrarea acestei proceduri în planul terapeutic complex al ascitei poate reduce volumul lichidian, scădea dependența de diuretice și limita nevoia intervențiilor invazive recurente, contribuind astfel la o evoluție clinică mai favorabilă și la îmbunătățirea calității vieții pacienților cu ciroză hepatică decompensată.

Ascit-peritonita bacteriană spontană (SPB)

Ascit-peritonita bacteriană spontană (SPB) reprezintă una dintre cele mai severe complicații infecțioase ale sindromului ascitic la pacienții cu ciroză hepatică decompensată, având un impact major asupra evoluției clinice, supraviețuirii și calității vieții. Experiența Clinicii de Chirurgie Nr. 2 „Constantin Țabîrnă" din perioada 2019–2024 a generat un material clinic substanțial, care permite atât caracterizarea particularităților epidemiologice și fiziopatologice ale SPB, cât și evaluarea comparativă a strategiilor terapeutice aplicate în practica curentă.

În cadrul acestui interval, pacienții cu SPB au fost tratați printr-o gamă variată de abordări terapeutice, de la conduita conservatoare clasică — bazată pe laparocenteze evacuatorii dozate și antibioterapie sistemică — până la strategii active minim invazive, incluzând laparoscopia diagnostică cu sanare, drenaj și lavaj peritoneal dirijat. Această diversitate terapeutică a creat premisele unei analize comparative a eficacității diferitelor metode de control al infecției peritoneale și a influenței acestora asupra evoluției sindromului ascitic și prognosticului pe termen mediu.

Datele proprii se înscriu într-un context mai larg al literaturii, în care SPB este recunoscută ca o entitate asociată cu o mortalitate intraspitalicească semnificativă, chiar și în condițiile diagnosticului precoce și ale antibioterapiei adecvate. Persistența inflamației peritoneale, sterilizarea bacteriologică tardivă a lichidului ascitic și recurența frecventă a ascitei după tratamentul conservator sugerează limitele unei abordări axate exclusiv pe evacuarea lichidului infectat și controlul sistemic al infecției.

În ultimii ani, literatura internațională a început să acorde o atenție crescută rolului peritoneului ca organ-țintă în SPB, nu doar ca simplu compartiment de

acumulare a lichidului infectat. Studiile recente privind lavajul peritoneal laparoscopic la pacienții cu SPB și ciroză hepatică subliniază faptul că sanarea peritoneală sub control vizual permite îndepărtarea directă a depozitelor fibrinoase, reducerea încărcăturii bacteriene locale și ameliorarea condițiilor de absorbție peritoneală, cu un impact favorabil asupra evoluției clinice și ratei de recurență a ascitei.

Această abordare este susținută de conceptul fiziopatologic modern al SPB, conform căruia infecția nu reprezintă doar rezultatul inoculării bacteriene episodice în lichidul ascitic, ci expresia unei disfuncții peritoneale complexe, caracterizată prin inflamație difuză, edem, fibrozare progresivă și pierderea capacității de resorbție. În acest context, laparoscopia cu sanare și lavaj peritoneal poate fi privită ca o strategie de control local al infecției și de „recondiționare" a mediului peritoneal, complementară antibioterapiei sistemice.

Pornind de la aceste premise și de la experiența clinică acumulată, prezentul studiu își propune să analizeze rezultatele obținute în Clinica de Chirurgie Nr. 2 „Constantin Țabîrnă" în tratamentul ascit-peritonitei bacteriene spontane la pacienți cu ciroză hepatică decompensată, prin compararea evoluției clinice sub tratament conservator și sub abord laparoscopic cu sanare, drenaj și lavaj peritoneal dirijat, evaluând impactul acestora asupra controlului infecției, recurenței ascitei și mortalității pe termen scurt și mediu.

Distribuția pacienților în funcție de analiza lichidului ascitic și examenul microbiologic

Lotul analizat a inclus **94 de pacienți** diagnosticați cu ascit-peritonită bacteriană spontană, definiți prin prezența unei neutrofiliei ≥ 250/mm³ în lichidul ascitic. Toți pacienții incluși în această analiză au îndeplinit criteriile citologice de diagnostic ale SPB, rezultatul culturii bacteriene fiind utilizat exclusiv pentru caracterizarea microbiologică a infecției și nu ca element definitoriu al diagnosticului.

Analiza lichidului ascitic constituie elementul central în diagnosticul și caracterizarea ascit-peritonitei bacteriene spontane. Dincolo de criteriul citologic definitoriu (neutrofilie ≥ 250/mm³), evaluarea biochimică și microbiologică a lichidului ascitic oferă informații esențiale privind severitatea inflamației peritoneale, încărcătura bacteriană și prognosticul evolutiv.

Studiile internaționale și ghidurile actuale subliniază faptul că există diferențe sistematice între formele de SPB cu cultură bacteriană pozitivă și cele cu cultură negativă (peritonită neutrofilică), diferențe care reflectă intensitatea procesului inflamator, durata infecției și gradul de afectare a funcției de absorbție

peritoneală. Aceste particularități sunt relevante atât pentru interpretarea evoluției clinice, cât și pentru înțelegerea mecanismelor fiziopatologice implicate.

Analiza examenului bacteriologic al lichidului ascitic a evidențiat două subgrupuri distincte în cadrul lotului de pacienți cu SPB. Astfel, la **29 de pacienți (31,2%)** s-a obținut cultură bacteriană pozitivă, confirmând microbiologic prezența infecției peritoneale. În acest subgrup, infecția a fost, în majoritatea cazurilor, monobacteriană, cu predominanța germenilor enterici, în concordanță cu mecanismul fiziopatologic al translocației bacteriene intestinale descris în ciroza hepatică decompensată.

La **65 de pacienți (68,8%)**, culturile bacteriene ale lichidului ascitic au fost negative, în ciuda prezenței unei neutrofiliei ascitice semnificative, aceste cazuri fiind încadrate ca **peritonită neutrofilică cu cultură negativă**, formă recunoscută de ascit-peritonită bacteriană spontană. Proporția crescută a culturilor negative reflectă limitările sensibilității metodelor bacteriologice clasice, precum și inițierea precoce a antibioterapiei sau caracterul tranzitoriu al bacteriemiei, aspecte frecvent raportate în literatura de specialitate.

Tabelul 26. Caracteristici comparative ale lichidului ascitic în SPB

Parametru analizat	SPB cu cultură pozitivă	SPB cu cultură negativă
Volum mediu de lichid evacuat la o paracenteză (L)	11 (8–16)	10 (7–14)
Număr neutrofile / mm³ (interval)	290 (250–350)	260 (250–320)
Număr total de celule / mm³ (interval)	400 (300–600)	350 (280–500)
Proteine totale (g/L)	15 (7–47)	13 (5–30)
LDH (U/L)	65 (50–90)	60 (45–85)
Aspect macroscopic al lichidului	Mai frecvent opalescent	Predominant clar
Depozite fibrinoase peritoneale	Prezente mai frecvent	Rare

Distribuția pacienților în funcție de rezultatul culturii bacteriene din lotul analizat se înscrie în intervalele raportate de ghidurile internaționale și de studiile epidemiologice majore, unde peritonita neutrofilică cu cultură negativă reprezintă aproximativ două treimi din cazurile de SPB, iar formele cu cultură pozitivă aproximativ o treime. Această concordanță susține corectitudinea criteriilor de diagnostic utilizate și relevanța clinică a lotului studiat.

În contextul acestei distribuții, ascit-peritonita bacteriană spontană a fost

abordată ca o entitate clinică unitară, independent de rezultatul culturii bacteriene, subclasificarea microbiologică având rol descriptiv și explicativ, fără a influența criteriile inițiale de includere sau conduita terapeutică de primă intenție. Această abordare permite o evaluare realistă a evoluției clinice și a eficienței strategiilor terapeutice aplicate la pacienții cu ciroză hepatică decompensată și SPB (Tabelul 25).

Tratamentul ascit-peritonitei bacteriene spontane

Conduita terapeutică aplicată pacienților cu ascit-peritonită bacteriană spontană în cadrul clinicii a fost una complexă și etapizată, integrând tratamentul medicamentos standard cu intervenții chirurgicale minim invazive, în funcție de severitatea tabloului clinic, evoluția sub antibioterapie și particularitățile procesului inflamator peritoneal. Abordarea terapeutică a avut drept obiectiv nu doar controlul infecției bacteriene, ci și ameliorarea mediului peritoneal, prevenirea recurenței ascitei și reducerea complicațiilor asociate cirozei hepatice decompensate.

Tratamentul conservator inițial

La toți pacienții incluși în studiu, tratamentul a fost inițiat prin măsuri conservatoare standard, conform ghidurilor actuale pentru managementul ascit-peritonitei bacteriene spontane. Acestea au inclus instituirea precoce a antibioterapiei sistemice empirice cu spectru larg, ulterior ajustată în funcție de rezultatele culturilor bacteriene și ale antibiogramei, atunci când acestea au fost disponibile. Antibioterapia a avut ca scop controlul rapid al infecției și prevenirea progresiei către sepsis sau insuficiență multiplă de organ.

Tratamentul medicamentos a fost asociat cu laparocenteze evacuatorii dozate, efectuate pentru reducerea presiunii intraabdominale și ameliorarea simptomatologiei respiratorii și circulatorii. Evacuarea lichidului ascitic s-a realizat gradual, cu administrare concomitentă de albumină, pentru a preveni sindromul de disfuncție circulatorie post-paracenteză. În paralel, pacienții au beneficiat de tratament diuretic adaptat statusului renal și hemodinamic, precum și de măsuri de susținere a funcției hepatice.

Cu toate acestea, experiența clinică a demonstrat că, în anumite cazuri, tratamentul conservator exclusiv nu a condus la o rezoluție rapidă și completă a procesului inflamator peritoneal. Persistența modificărilor citologice ale lichidului ascitic, menținerea aspectului opalescent sau fibrinos și evoluția lent favorabilă sub antibioterapie au impus reevaluarea conduitei terapeutice.

Indicația abordului chirurgical minim invaziv

Abordul laparoscopic a fost indicat pacienților cu ascit-peritonită bacteriană spontană la care tratamentul conservator nu a determinat ameliorarea satisfăcătoare a tabloului clinic și biologic, precum și în cazurile în care s-a suspectat un proces inflamator peritoneal mai avansat. Decizia de intervenție chirurgicală a fost luată individual, ținând cont de statusul hepatic, de funcția renală și de răspunsul la terapia inițială.

Laparoscopia a fost utilizată atât ca metodă diagnostică, cât și terapeutică, permițând evaluarea directă a cavității peritoneale, identificarea depozitelor fibrinoase și aprecierea gradului de afectare a peritoneului. Această abordare a oferit avantajul unui control vizual direct al focarului inflamator, imposibil de obținut prin metodele conservatoare.

Tehnica laparoscopică și lavajul peritoneal

Intervenția laparoscopică a constat în evacuarea completă a lichidului ascitic infectat, urmată de sanarea atentă a cavității peritoneale. Lavajul peritoneal a fost realizat cu soluții adecvate, cu scopul reducerii încărcăturii bacteriene și îndepărtării detritusurilor inflamatorii și a depozitelor fibrinoase. Această etapă a fost considerată esențială pentru restabilirea condițiilor locale favorabile resorbției peritoneale.

În cadrul intervenției, au fost montate drenaje intraabdominale, plasate strategic, pentru a permite lavajul postoperator fracționat al cavității peritoneale. Lavajul postoperator a fost efectuat în mod repetat, utilizând soluții antiseptice și antibiotice, conform protocolului clinicii, cu monitorizarea atentă a răspunsului clinic și biologic (Fig. 15,16).

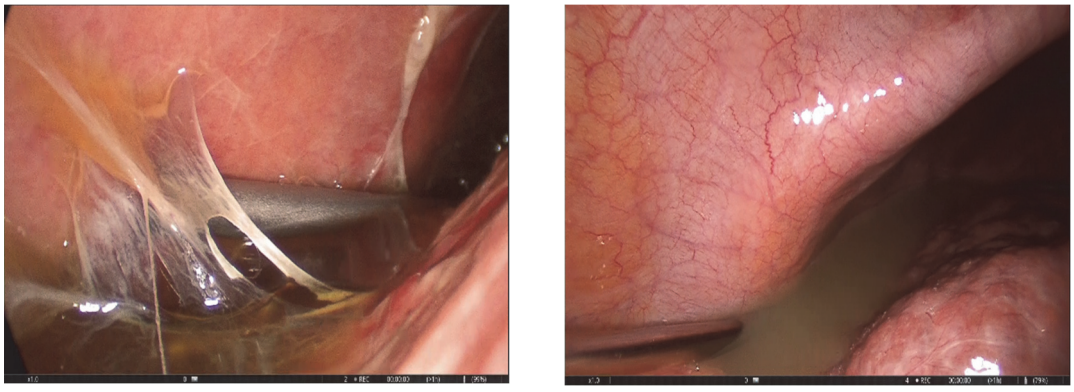


Fig. 16, 17. Ascit peritonita fibrinoasa.

Avantajele abordului laparoscopic

Abordul laparoscopic a oferit multiple beneficii comparativ cu tratamentul conservator exclusiv. Prin evacuarea completă a lichidului infectat și îndepărtarea depozitelor fibrinoase, s-a obținut o reducere mai rapidă a inflamației peritoneale

și o normalizare mai accelerată a parametrilor citologici ai lichidului ascitic. De asemenea, această metodă a contribuit la ameliorarea funcției de absorbție peritoneală și la reducerea frecvenței recurenței ascitei.

Din punct de vedere al siguranței, laparoscopia a fost bine tolerată de pacienții cu ciroză hepatică decompensată, cu un risc redus de complicații perioperatorii, datorită caracterului minim invaziv al procedurii. Monitorizarea atentă postoperatorie și integrarea tratamentului chirurgical în cadrul unei terapii multimodale au permis obținerea unor rezultate favorabile chiar și la pacienți cu rezervă hepatică limitată.

Integrarea tratamentului chirurgical în managementul SPB

Tratamentul ascit-peritonitei bacteriene spontane a fost conceput ca un proces integrat, în care abordul chirurgical minim invaziv nu a înlocuit terapia conservatoare, ci a completat-o în cazurile selecționate. Această strategie a permis nu doar controlul infecției acute, ci și influențarea favorabilă a evoluției pe termen mediu a sindromului ascitic, reducând dependența de paracenteze repetate și îmbunătățind calitatea vieții pacienților.

Discuții

Ascit-peritonita bacteriană spontană reprezintă o complicație infecțioasă majoră a cirozei hepatice decompensate, cu impact semnificativ asupra prognosticului pe termen scurt și mediu. Rezultatele obținute în cadrul acestui lot de pacienți confirmă faptul că diagnosticul corect și precoce, bazat pe analiza lichidului ascitic, rămâne elementul central în managementul acestei patologii.

În studiul de față, criteriul definitoriu pentru includerea pacienților a fost neutrofilia $\geq 250/mm^3$ în lichidul ascitic, independent de rezultatul culturii bacteriene. Această abordare este pe deplin concordantă cu recomandările ghidurilor internaționale și reflectă realitatea clinică a SPB, în care peritonita neutrofilică cu cultură negativă constituie forma cea mai frecventă. Distribuția pacienților în funcție de rezultatul culturii bacteriene (31,2% culturi pozitive și 68,8% culturi negative) se înscrie în intervalele raportate de literatura de specialitate, confirmând caracterul reprezentativ al lotului analizat.

Analiza parametrilor lichidului ascitic a evidențiat valori moderate ale neutrofiliei, ale numărului total de celule și ale markerilor biochimici (proteine totale, LDH), sugerând că majoritatea pacienților au fost diagnosticați într-un stadiu relativ precoce al procesului infecțios. Diferențele dintre formele cu cultură pozitivă și cele cu cultură negativă au fost mai degrabă cantitative decât calitative, menținându-se în aceeași ordine de mărime, ceea ce susține conceptul conform

căruia aceste două entități reprezintă stadii sau expresii diferite ale aceluiași proces inflamator peritoneal.

Tratamentul conservator inițial, bazat pe antibioterapie sistemică și laparocenteze evacuatorii dozate, s-a dovedit indispensabil ca primă etapă terapeutică. Cu toate acestea, experiența clinică a arătat că, în anumite cazuri, acest tratament nu a fost suficient pentru rezoluția completă a inflamației peritoneale, fiind asociat cu persistența modificărilor citologice ale lichidului ascitic, aspect opalescent sau fibrinos și evoluție clinică lent favorabilă.

Introducerea abordului laparoscopic minim invaziv, cu sanare și lavaj peritoneal dirijat, a permis un control local mai eficient al procesului inflamator. Laparoscopia a oferit avantajul evaluării directe a cavității peritoneale, al evacuării complete a lichidului infectat și al îndepărtării depozitelor fibrinoase, elemente care nu pot fi influențate prin tratament conservator exclusiv. Lavajul peritoneal intra- și postoperator a contribuit la reducerea încărcăturii bacteriene locale și la ameliorarea funcției de absorbție peritoneală.

Rezultatele obținute susțin ideea că abordul laparoscopic nu trebuie privit ca o alternativă la tratamentul conservator, ci ca o completare a acestuia, rezervată cazurilor selecționate, cu evoluție nefavorabilă sub terapia standard. Această strategie integrată pare să reducă riscul de recurență a ascitei și dependența de paracenteze repetate, cu un impact pozitiv asupra evoluției clinice și calității vieții pacienților.

Comparativ cu datele din literatura internațională, rezultatele prezentate confirmă fezabilitatea și siguranța abordului laparoscopic la pacienții cu ciroză hepatică decompensată, atunci când indicația este corect stabilită și intervenția este integrată într-un management multidisciplinar. Limitările studiului derivă din caracterul observațional și din lipsa unei randomizări formale, însă volumul lotului și omogenitatea criteriilor de includere conferă o valoare practică semnificativă concluziilor formulate.

Concluzii

1. Ascit-peritonita bacteriană spontană rămâne o complicație severă a cirozei hepatice decompensate, al cărei diagnostic se bazează în mod esențial pe analiza lichidului ascitic și pe identificarea neutrofiliei $\geq 250/mm^3$, independent de rezultatul culturii bacteriene.
2. În lotul analizat, distribuția formelor cu cultură pozitivă și negativă s-a înscris în intervalele raportate de literatura internațională, confirmând caracterul reprezentativ și corectitudinea metodologică a criteriilor de

includere utilizate.

3. Caracteristicile lichidului ascitic au prezentat valori moderate ale parametrilor citologici și biochimici, sugerând diagnosticarea relativ precoce a SPB și diferențe cantitative discrete între formele cu cultură pozitivă și cele cu cultură negativă.
4. Tratamentul conservator inițial, bazat pe antibioterapie și laparocenteze dozate, este indispensabil, dar nu întotdeauna suficient pentru rezoluția completă a procesului inflamator peritoneal.
5. Abordul laparoscopic minim invaziv, cu sanare și lavaj peritoneal dirijat, reprezintă o opțiune terapeutică eficientă și sigură în cazurile selecționate de SPB, permițând un control local superior al inflamației și ameliorarea condițiilor de absorbție peritoneală.
6. Integrarea laparoscopiei în managementul ascit-peritonitei bacteriene spontane contribuie la reducerea recurenței ascitei și a necesității procedurilor evacuatorii repetate, cu potențial impact favorabil asupra evoluției clinice și calității vieții pacienților.
7. Rezultatele obținute susțin necesitatea unei abordări terapeutice individualizate și deschid perspective pentru studii viitoare care să definească mai precis indicațiile și momentul optim al intervenției chirurgicale minim invazive în SPB.

Herniile peretelui abdominal

Herniile peretelui abdominal reprezintă una dintre cele mai frecvente și, totodată, cele mai dificile complicații chirurgicale întâlnite la pacienții cu ciroză hepatică decompensată și sindrom ascitic. Spre deosebire de populația generală, unde hernia este o patologie predominant mecanică, la pacientul cirotic aceasta capătă un caracter profund sistemic, fiind expresia directă a dezechilibrului presional intraabdominal, a disfuncției peritoneale cronice, a alterării structurale a peretelui abdominal și a tulburărilor metabolice și nutriționale severe asociate insuficienței hepatice.

Ascita persistentă sau refractară joacă un rol central în patogeneza acestor hernii, prin creșterea continuă a presiunii intraabdominale, modificarea arhitecturii fasciale și musculare, precum și prin compromiterea proceselor normale de vindecare tisulară. În acest context, herniile ombilicale și inghinale nu trebuie privite ca entități izolate, ci ca manifestări clinice ale unei boli hepatice avansate, cu implicații prognostice majore. Apariția unei hernii, în special a herniei ombilicale, marchează adesea un stadiu critic al sindromului ascitic și este

frecvent asociată cu un risc crescut de complicații severe, precum ruptura spontană cu exteriorizarea lichidului ascitic, infecția locală, strangularea sau ascit-peritonita bacteriană.

Managementul chirurgical al herniilor la pacienții cu ciroză hepatică decompensată rămâne controversat, în special în ceea ce privește momentul optim al intervenției, selecția tehnicii chirurgicale și utilizarea materialelor protetice. Datele din literatură subliniază diferențe semnificative de morbiditate și mortalitate între intervențiile efectuate în regim de urgență și cele planificate, precum și impactul major al controlului ascitei asupra rezultatelor postoperatorii. În acest context, strategiile minim invazive, asociate cu o pregătire preoperatorie riguroasă și un management perioperator integrat al ascitei, capătă un rol tot mai important în reducerea complicațiilor și îmbunătățirea prognosticului.

Prezentul subcapitol își propune să analizeze rezultatele proprii ale tratamentului minim invaziv al herniilor peretelui abdominal la pacienții cu ciroză hepatică decompensată și sindrom ascitic, pe baza experienței clinice acumulate în cadrul Clinicii Chirurgie Nr. 2 „Constantin Țabîrnă”. Sunt evaluate particularitățile clinice ale pacienților, indicațiile operatorii, tehnicile chirurgicale utilizate, precum și rezultatele imediate și la distanță, cu accent pe diferențele dintre abordul de urgență și cel planificat. Această analiză urmărește să evidențieze rolul decisiv al controlului ascitei și al strategiilor chirurgicale adaptate fiziopatologiei cirozei în obținerea unor rezultate favorabile și în reducerea mortalității și recurenței herniare (Fig.17, 18).



Fig 18, 19. Hernii ombilicale asociate cu hernii inghinale asociatesindromului ascitic

Material și metode

Studiul a inclus un lot total de 64 de pacienți cu ciroză hepatică decompensată și hernii ale peretelui abdominal, tratați chirurgical în cadrul Clinicii Chirurgie Nr. 2 „Constantin Țabîrnă”.

Grupul pacienților operați în regim programat – pregătire preoperatorie standardizată

Pacienții incluși în grupul intervențiilor chirurgicale planificate au fost exclusiv bolnavi cu **ciroză hepatică decompensată, încadrați în clasa Child–Pugh C**, toți prezentând **ascită voluminoasă clinic și imagistic confirmată**. Intervenția chirurgicală a fost efectuată numai după o perioadă de **pregătire preoperatorie controlată, cu durată medie de 3–4 zile**, destinată stabilizării funcției hepatice, reducerii presiunii intraabdominale și optimizării parametrilor biologici.

Caracteristicile ascitei și controlul preoperator

Toți pacienții au prezentat ascită semnificativă din punct de vedere clinic. Volumul lichidului ascitic evacuat preoperator prin **paracenteze evacuatorii dozate** a variat între **3.000 și 12.000 ml**, cu un **volum mediu de aproximativ 6.000 ml per pacient**. Paracentezele au fost efectuate secvențial, evitând evacuarea bruscă a unor volume mari, în scopul reducerii progresive a distensiei abdominale și prevenirii instabilității circulatorii.

Monitorizarea și corecția presiunii intraabdominale

Presiunea intraabdominală (PIA) a fost monitorizată sistematic încă de la internare și pe parcursul pregătirii preoperatorii, utilizând **metoda indirectă intravezicală**, conform recomandărilor Societății Mondiale pentru Sindromul de Compartiment Abdominal.

Valorile inițiale ale presiunii intraabdominale s-au situat, la majoritatea pacienților, în intervalul corespunzător **hipertensiunii intraabdominale**, cu:

- valori inițiale ≥ **12 mmHg**, caracteristice hipertensiunii intraabdominale;
- frecvent valori cuprinse între **14–18 mmHg**, corespunzătoare ascitei masive.

Paracentezele evacuatorii au avut ca obiectiv reducerea progresivă a PIA până la valori < **12 mmHg**, considerate acceptabile din punct de vedere fiziopatologic pentru programarea intervenției chirurgicale. Monitorizarea presiunii intraabdominale a fost utilizată ca parametru obiectiv pentru aprecierea eficienței pregătirii preoperatorii (Fig. 19):

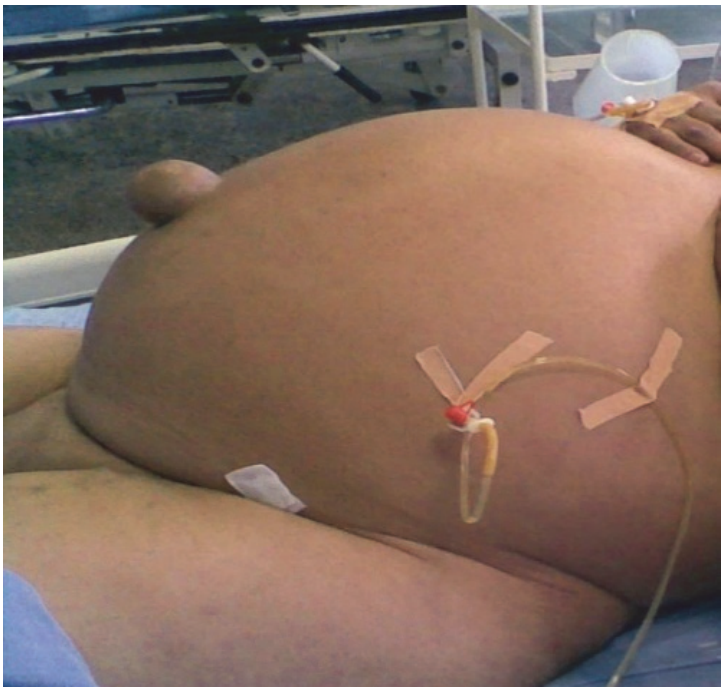


Fig. 20. Laparocenteza preoperatorie

Analiza lichidului ascitic

În cadrul protocolului de evaluare preoperatorie a pacienților operați în regim programat, **lichidul ascitic evacuat prin paracenteză** a fost supus unei analize sistematice, efectuată la internare și repetată atunci când au existat suspiciuni clinice de infecție sau modificări biologice semnificative.

Prelevarea lichidului ascitic s-a realizat în condiții sterile, imediat după paracenteză, cu recoltarea probelor în recipiente adecvate pentru analize biochimice, citologice și microbiologice.

Parametrii analizați

Analiza lichidului ascitic a inclus următorii parametri standardizați:

- **Aspect macroscopic** (clar, opalescent, tulbure);
- **Număr total de leucocite** și **număr de polimorfonucleare (PMN)**;
- **Concentrația de proteine totale**;
- **Concentrația de albumină** în lichidul ascitic;
- **Gradientul ser–ascită al albuminei (SAAG)**, calculat prin diferența dintre albuminemia serică și albumina din lichidul ascitic;
- **Examen bacteriologic** (culturi aerob/anaerob), efectuat în cazurile cu suspiciune clinică de infecție;
- **Examen citologic**, în cazurile selecționate.

Criterii de interpretare utilizate metodologic

Pentru caracterizarea ascitei asociate cirozei hepatice, s-au utilizat criterii acceptate în literatura de specialitate:

- ascita de etiologie portal-hipertensivă a fost definită prin **SAAG ≥ 11 g/L (≥1,1 g/dL)**;
- suspiciunea de **peritonită bacteriană spontană** a fost luată în considerare la valori ale PMN ≥ **250 celule/mm³**, situație în care intervenția chirurgicală a fost temporizată până la controlul infecției;
- ascita cu conținut proteic scăzut a fost definită prin **proteine totale < 15 g/L**, parametru utilizat în evaluarea riscului infecțios.

Integrarea analizei lichidului ascitic în conduita preoperatorie

Rezultatele analizei lichidului ascitic au fost utilizate exclusiv în scop metodologic pentru:

- confirmarea etiologiei portal-hipertensive a ascitei;
- excluderea infecției ascitice active înaintea programării intervenției chirurgicale;
- orientarea măsurilor de corecție preoperatorie (administrare de albumină, temporizarea intervenției, ajustarea tratamentului).

Intervenția chirurgicală electivă a fost indicată numai în absența criteriilor de infecție ascitică activă și după obținerea unor parametri biologici considerați acceptabili pentru actul chirurgical (Tabelul 26)

Tabelul 27. Parametrii analizei lichidului ascitic la pacienții cu ciroză hepatică și hernii abdominale, operați programat și în urgență

Parametru analizat	Operați programat	Operați în urgență
Volum de lichid evacuat la o paracenteză (L)	6 (3–12)	8 (4–15)
Număr neutrofile / mm³	120 (40–240)	380 (250–900)
Număr total de celule / mm³	280 (120–450)	650 (300–1.800)
Proteine totale (g/L)	12 (5–18)	18 (8–32)
LDH (U/L)	55 (35–80)	95 (60–180)
Aspect macroscopic al lichidului	Clar: 83% / Opalescent: 17%	Clar: 22% / Opalescent–turbid–hematic: 78%
Depozite fibrinoase peritoneale	Prezente: 6% / Absente: 94%	Prezente: 41% / Absente: 59%
Flora bacteriană în lichidul ascitic (cultură pozitivă)	**Prezentă: 17% / Absentă: 83%**	Prezentă: 46% / Absentă: 54%

Corecția hipoalbuminemiei și optimizarea statusului proteic

În asociere cu paracentezele, tuturor pacienților li s-a administrat **albumină intravenoasă**, în doză adaptată volumului de lichid evacuat (conform practicii standard de substituție), cu scopul prevenirii disfuncției circulatorii post-paracenteză. Albuminemia a fost monitorizată seriat pe parcursul pregătirii preoperatorii.

Valorile inițiale ale albuminemiei au fost scăzute, caracteristice cirozei decompensate, situându-se frecvent sub **28 g/L**. Pregătirea preoperatorie a urmărit obținerea unor valori ale albuminemiei ≥ **30 g/L** înaintea intervenției chirurgicale, asociate cu corecția proteinemiei totale.

Optimizarea parametrilor paraclinici

Pe durata celor 3–4 zile de pregătire preoperatorie, pacienții au beneficiat de monitorizare biologică repetată, incluzând:

- hemoleucogramă completă;
- probe hepatice;
- albuminemie și proteinemie totală;
- parametri de coagulare (INR, timp de protrombină);
- bilanț electrolitic;
- funcția renală.

În funcție de deviațiile constatate, s-au aplicat măsuri de **corecție a coagulopatiei**, echilibrare hidroelectrolitică și suport metabolic, până la atingerea unor valori considerate acceptabile pentru actul chirurgical.

Evaluarea varicelor esofagiene și profilaxia hemoragiei digestive

Având în vedere riscul crescut de hemoragie digestivă superioară la pacienții cu hipertensiune portală, în perioada de pregătire preoperatorie s-a efectuat **endoscopie digestivă superioară** pentru evaluarea prezenței și gradului varicelor esofagiene și/sau gastrice, atunci când starea clinică a permis. Această evaluare a avut drept scop stratificarea riscului hemoragic perioperator și instituirea măsurilor profilactice corespunzătoare, conform protocoalelor clinice aplicate (Fig. 20, 21).

Criteriul de programare a intervenției chirurgicale

Intervenția chirurgicală a fost indicată numai după îndeplinirea cumulativă a următoarelor condiții:

- controlul ascitei cu reducerea semnificativă a volumului;
- scăderea presiunii intraabdominale sub pragul de hipertensiune intraabdominală;

- ameliorarea albuminemiei și a statusului proteic;
- corecția tulburărilor de coagulare și a dezechilibrelor electrolitice;
- evaluarea riscului de hemoragie digestivă superioară.

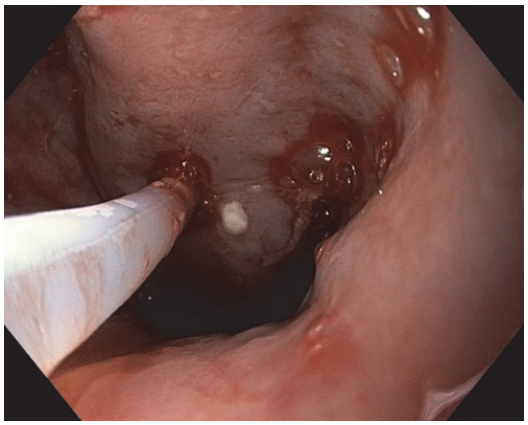
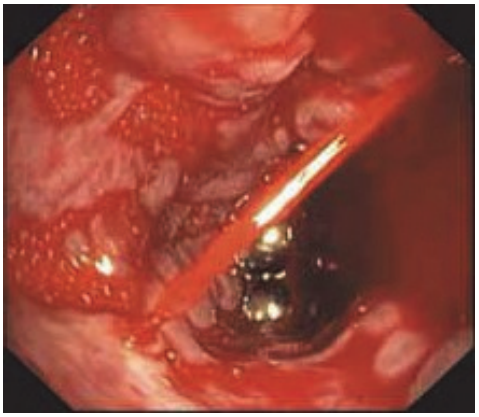



Fig. 21, 22. Profilaxia/stoparea hemoragiilor variceale in ciroza hepatica decompensată

Particularitățile grupului pacienților cu hernii abdominale operate în regim de urgență

În grupul pacienților operați în regim de urgență, indicația chirurgicală a fost impusă de apariția complicațiilor herniare acute, reprezentate în principal de **macerarea progresivă și eruperea sacului herniar cu scurgerea lichidului ascitic** prin tegumentele ombilicale, precum și de **strangularea herniei ombilicale**. Aceste situații au constituit urgențe chirurgicale majore, cu risc vital imediat, care nu au permis temporizarea intervenției sau aplicarea unui protocol complet de pregătire preoperatorie.

La internare, tabloul clinic a diferit în funcție de mecanismul complicației herniare. În cazurile de **erupere a sacului herniar**, pacienții au prezentat frecvent **hipotensiune arterială**, dureri abdominale difuze și exteriorizarea activă a lichidului ascitic, în context de ascită masivă și alterare severă a stării generale. În situațiile de **strangulare a herniei ombilicale**, simptomatologia a fost dominată de **durere abdominală acută**, intensă, localizată predominant la nivelul herniei, asociată cu ireductibilitatea formațiunii herniare și semne de suferință intestinală (Fig.18).




Fig. 23,24 Hernie ombilicală complicată (eruperea)

Evaluarea paraclinică preoperatorie a fost limitată la investigațiile strict necesare pentru aprecierea gravității stării generale și a riscului vital imediat. Posibilitățile de corecție biologică și de pregătire preoperatorie au fost foarte limitate, din cauza caracterului de urgență al intervenției. În acest context, evaluarea preoperatorie s-a rezumat la aprecierea statusului hemodinamic, a severității insuficienței hepatice și a dezechilibrelor majore care puteau influența conduita anestezico-chirurgicală.




Fig. 25, 26. Maceratia tegumentara cu fistulizarea herniei ombilicale in ciroza hepatica decompensată

La pacienții cu **hernie ombilicală strangulată**, s-au efectuat **paracenteze evacuatorii preoperatorii** cu scopul reducerii rapide a volumului lichidului ascitic și facilitării actului chirurgical. Volumul mediu de lichid evacuat a fost de aproximativ **8.000 ml**. Corecția controlată a presiunii intraabdominale nu a fost posibilă, din cauza necesității intervenției chirurgicale imediate.

Analiza lichidului ascitic, efectuată preoperator sau intraoperator atât în cazurile de erupere a sacului herniar, cât și în cele de strangulare, a demonstrat **prezența ascitei infectate, compatibilă cu peritonita bacteriană spontană**. Această infecție ascitică s-a menținut și în perioada postoperatorie precoce, fiind documentată la **63% dintre pacienți** în primele **3–5 zile postoperatorii**, necesitând monitorizare și tratament specific.

Presiunea intraabdominală, evaluată atunci când a fost posibil prin metodă indirectă, a evidențiat valori crescute la pacienții cu hernie strangulată, cu o **valoare medie peste 13 mmHg**, compatibilă cu hipertensiunea intraabdominală asociată ascitei masive. În contextul de urgență, aceste valori au avut rol orientativ și nu au constituit criteriu de temporizare a intervenției chirurgicale.

Tehnica operatorie

Tehnica operatorie utilizată în tratamentul herniilor abdominale la pacienții cu ciroză hepatică decompensată și ascită a fost **unitară**, fiind aplicată **identic atât în intervențiile efectuate în regim de urgență, cât și în cele realizate programat**. Diferențele dintre cele două categorii de pacienți nu au constat în tactica chirurgicală propriu-zisă, ci exclusiv în posibilitățile de pregătire preoperatorie și în severitatea statusului biologic la momentul intervenției.

Abordul chirurgical a urmărit în mod constant respectarea acelorași principii tehnice. Accesul la cavitatea abdominală a fost realizat prin incizie adaptată topografiei herniei, cu disecția atentă a planurilor parietale și identificarea sacului herniar. După deschiderea acestuia, lichidul ascitic a fost evacuat controlat, evitându-se decompresia bruscă a cavității abdominale, cu scopul prevenirii instabilității hemodinamice (Fig. 26.27).

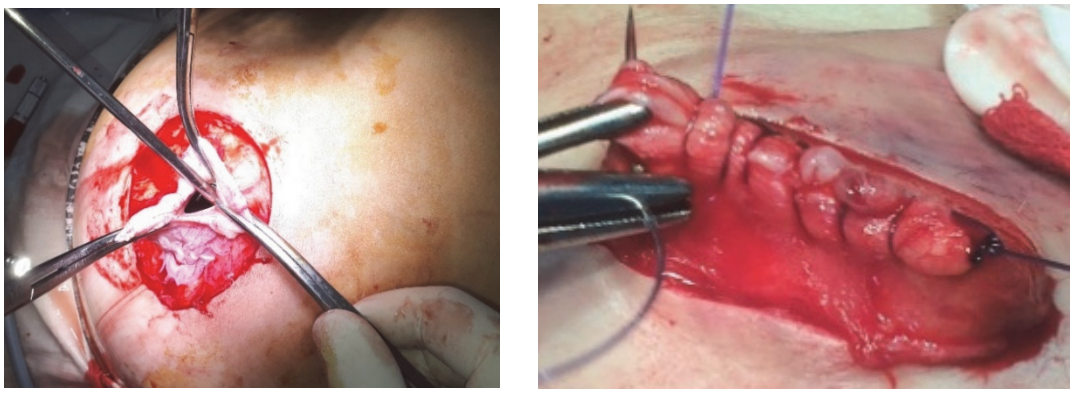


Fig. 27. 28 Hernioplastia ombilicala cu țesuturi proprii

Conținutul sacului herniar a fost evaluat sistematic, cu aprecierea viabilității structurilor abdominale. În cazurile de hernie strangulată, s-a efectuat

eliberarea elementelor incarcerate și rezolvarea suferinței ischemice conform principiilor generale ale chirurgiei de urgență. Cavitatea peritoneală a fost spălată și drenată adecvat, în special în situațiile asociate cu ascită infectată sau contaminare peritoneală.

Refacerea peretelui abdominal s-a realizat prin hernioplastie tisulară, adaptată dimensiunii defectului parietal și calității țesuturilor locale. În contextul ascitei active și al fragilității tisulare caracteristice cirozei hepatice decompensate, utilizarea materialelor protetice a fost evitată, indiferent de caracterul intervenției, pentru a reduce riscul infecțios și de complicații postoperatorii. Închiderea peretelui abdominal s-a efectuat fără tensiune excesivă, cu suturi atraumatice și respectarea vascularizației locale (Fig. 28.29).

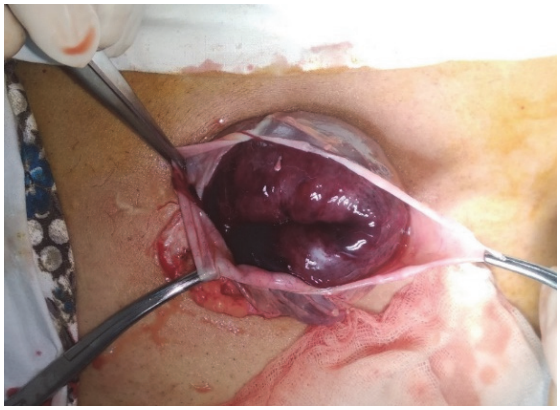




Fig. 29, 30. Conținutul sacului herniar strangulat

La finalul intervenției, s-a practicat drenaj peritoneal, prin montarea unuia sau mai multor tuburi de dren, cu rol în evacuarea lichidului ascitic rezidual și în monitorizarea evoluției postoperatorii.

În concluzie, **tehnica chirurgicală aplicată a fost identică în intervențiile de urgență și în cele programate**, diferențele de evoluție fiind determinate de particularitățile clinice și biologice ale pacienților, și nu de strategia operatorie.

Rezultate postoperatorii

Mortalitatea postoperatorie

Mortalitatea postoperatorie a diferit semnificativ între cele două grupuri de pacienți.

În **grupul I**, reprezentat de pacienții operați pe indicații de urgență, au fost înregistrate **7 decese (14,6%)**. Cauzele decesului au fost reprezentate, în **4 cazuri**

(57,1%), de **hemoragie digestivă superioară de etiologie variceală**, asociată cu progresia insuficienței hepatice, iar în **3 cazuri (42,9%)**, de **ascit-peritonită**, complicată cu dezvoltarea **insuficienței hepatorenale**.

În **grupul II**, al pacienților operați în regim programat, a fost înregistrat **un singur deces (1,9%)**, cauza acestuia fiind **insuficiența hepatorenală** apărută în perioada postoperatorie.

Recurența herniară postoperatorie

Evaluarea pacienților la **6 luni postoperator** a evidențiat o rată semnificativ mai mare de recurență herniară în grupul operat în urgență. Astfel, în **grupul I**, recurența a fost constatată la **10 pacienți (20,8%)**, comparativ cu **2 pacienți (3,7%)** în **grupul II**.

Supurația plăgii postoperatorii

Complicațiile infecțioase locale au fost întâlnite exclusiv la pacienții operați în regim de urgență. Supurația plăgii postoperatorii a fost înregistrată la **8 pacienți (16,7%)** din **grupul I**, în timp ce în **grupul II** nu au fost raportate cazuri de supurație postoperatorie.

Concluzii:

Herniile peretelui abdominal la pacienții cu ciroză hepatică decompensată și sindrom ascitic reprezintă o complicație severă, cu determinism multifactorial, în care rolul central îl joacă ascita persistentă și hipertensiunea intraabdominală, asociate cu alterarea structurală a peretelui abdominal și cu deficitul metabolic și proteic caracteristic insuficienței hepatice avansate.

Controlul preoperator al ascitei, monitorizarea și reducerea presiunii intraabdominale, corecția hipoalbuminemiei și optimizarea parametrilor biologici constituie elemente esențiale în pregătirea pacienților pentru intervenția chirurgicală electivă și influențează decisiv evoluția postoperatorie.

Intervențiile chirurgicale efectuate în regim programat, după o pregătire preoperatorie riguroasă, s-au asociat cu o rată semnificativ mai redusă a mortalității, recurenței herniare și complicațiilor infecțioase locale comparativ cu intervențiile realizate în regim de urgență.

Chirurgia herniilor abdominale în context de urgență, impusă de complicații acute precum eruperea sacului herniar sau strangularea herniei ombilicale, se asociază cu un risc crescut de mortalitate și morbiditate postoperatorie, determinat de imposibilitatea unei pregătiri preoperatorii adecvate și de severitatea dezechilibrelor biologice și infecțioase existente.

Tehnica operatorie unitară, bazată pe hernioplastie tisulară fără utilizarea materialelor protetice, adaptată fragilității tisulare și prezenței ascitei active, s-a dovedit adecvată în acest context, diferențele de evoluție postoperatorie fiind determinate preponderent de statusul clinic și biologic al pacienților, și nu de strategia chirurgicală propriu-zisă.

Analiza lichidului ascitic și excluderea infecției ascitice active reprezintă pași indispensabili în conduita preoperatorie, în timp ce prezența peritonitei bacteriene spontane constituie un factor major de prognostic nefavorabil, în special în cazurile operate în regim de urgență.

Rezultatele obținute susțin necesitatea unei abordări integrate și individualizate a pacienților cu ciroză hepatică decompensată și hernii ale peretelui abdominal, în care momentul intervenției chirurgicale, controlul ascitei și managementul perioperator atent joacă un rol determinant în reducerea mortalității și recurenței herniare.

Capitolul 6. ALGORITM COMPLEX AL CONDUITEI MEDICO-CHIRURGICALE A PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ DECOMPENSATĂ ȘI SINDROM ASCITIC AVANSAT CA ETAPĂ DE PREGĂTIRE PENTRU TRANSPLANTUL HEPATIC

Introducere

Ciroza hepatică reprezintă stadiul final al multor afecțiuni hepatice cronice, caracterizându-se prin fibroză extensivă și noduli de regenerare care distorsionează arhitectura hepatică normală. [35] Pe măsură ce ciroza progresează către faza decompensată, apar complicații clinice majore, cea mai frecventă fiind ascita – acumularea patologică de lichid în cavitatea peritoneală. [3,35] Ascita se dezvoltă la aproximativ 50% dintre pacienții cu ciroză pe parcursul a 10 ani de evoluție. [51,134] Debutul ascitei marchează un prognostic mult mai rezervat: supraviețuirea la 5 ani scade de la ~80% în ciroza compensată la ~30% în prezența ascitei decompensate. [51,134] De fapt, mortalitatea la 1 an după instalarea ascitei este de circa 50%, în funcție de severitatea bolii și de complicațiile asociate. [35,45]

Apariția ascitei decompensate indică, așadar, o boală hepatică în stadiu avansat și constituie un moment critic care impune evaluarea pacientului în vederea transplantului hepatic. [18,35] Transplantul de ficat rămâne singura opțiune terapeutică cu potențial curativ pentru ciroză și complicațiile acesteia, inclusiv ascita refractară. [18,35,135] Cu toate acestea, din cauza disponibilității limitate a organelor și a criteriilor stricte de selecție (precum abstinența de la alcool pentru o perioadă suficientă, absența comorbidităților severe sau a carcinomului hepatocelular avansat), doar o parte dintre pacienții eligibili ajung efectiv să beneficieze de transplant hepatic. [35] Astfel, mulți pacienți cu ascită decompensată trebuie menținuți în viață și într-o stare cât mai bună până când transplantul devine posibil sau, dacă transplantul nu este realizabil, li se asigură măsuri de paliație și îngrijire suportivă. [33,82,135]

În acest context, managementul complex al pacienților cu ciroză decompensată și ascită voluminoasă are drept scop stabilizarea clinico-biologică, ameliorarea simptomatologiei și prevenirea complicațiilor – toate acestea servind ca etapă de punte (bridging) până la transplantul hepatic. [35,83,135] Conduita medico-chirurgicală optimă presupune integrarea tratamentelor medicale (dietă hiposodată, diuretice, paracenteze evacuatorii, perfuzii cu albumină, medicamente vasoactive etc.) cu intervenții invazive chirurgicale sau radiologice (șunt portosistemic intrahepatic transjugular – TIPS, șunt peritoneo-venos,

dispozitive de drenaj automat) și cu pregătirea riguroasă a pacientului pentru transplant. [18,83,135] Scopul acestui capitol este de a trece în revistă literatura științifică actuală privind algoritmul de management al acestor pacienți – de la diagnostic și stadializare la opțiunile terapeutice moderne și până la aspectele de pregătire în vederea transplantului hepatic. Vor fi analizate ghidurile clinice actuale, protocoalele naționale și internaționale, studiile relevante și exemple de bune practici, pentru a formula concluzii și recomandări bazate pe dovezi contemporane.

Fiziopatologia și clasificarea ascitei în ciroza decompensată Mecanisme de formare a ascitei. Ascita la pacienții cu ciroză rezultă predominant din hipertensiunea portală (presiunea crescută în sistemul venos portal), asociată cu retenția renală de sodiu și apă. [3,111,112] Hipertensiunea portală determină creșterea presiunii hidrostatice în circulația splanhnică și extravazarea lichidului în cavitatea peritoneală. [111,112] Concomitent, vasodilatația arterială sistemică (în special în circulația splanhnică) scade volumul circulant efectiv, activând sistemul renină–angiotensină–aldosteron și sistemul nervos simpatic, ceea ce duce la retenție renală de sodiu și apă și agravează ascita. [111,112] Hipoalbuminemia severă din ciroză contribuie și ea la scăderea presiunii coloid-osmotice plasmatice, favorizând transudarea lichidului în spațiul peritoneal. [134] Rezultatul final este acumularea progresivă de lichid cu caracter de transudat (gradient ser–ascită al albuminei – serum–ascites albumin gradient, SAAG ≥ 1,1 g/dL) în cavitatea peritoneală. [129]

Clasificarea ascitei. Din punct de vedere clinic, ascita se clasifică în funcție de volum și de răspunsul la terapie, astfel: [3,18]

• Ascita grad I (ușoară): cantitate mică de lichid, detectabilă doar ecografic, fără distensie abdominală clinică. [3,18]

• Ascita grad II (moderată): distensie abdominală moderată, simetrică, cu semnul undei lichidiene prezent; pacientul acuză disconfort abdominal moderat. [3,18]

• Ascita grad III (voluminoasă sau „tensionată”): distensie abdominală marcată, cu disconfort sever, dificultăți respiratorii (dispnee prin ascensiunea diafragmei) și limitarea mobilității; lichidul este abundent și necesită frecvent paracenteză evacuatorie. [3,18]

O altă categorizare importantă este ascita necomplicată vs. ascita complicată. [3,18] Ascita necomplicată este acea ascită care răspunde la terapie (regim hiposodat și diuretice) și care nu este asociată cu infecție sau cu sindrom hepatorenal. [3,18] Ascita complicată include: ascita refractară (care nu mai

răspunde la tratamentul convențional), ascita asociată cu peritonită bacteriană spontană (PBS) sau ascita asociată cu sindrom hepatorenal (SHR). [18,35]

Ascita refractară – definiție și criterii. Conceptul de ascită refractară are o semnificație deosebită, întrucât marchează epuizarea resurselor terapeutice standard și necesitatea escaladării tratamentului, respectiv evaluarea de urgență pentru transplant hepatic. [15,18,111] Potrivit criteriilor Clubului Internațional al Ascitei, ascita refractară se definește ca ascita care nu poate fi mobilizată (nu se obține dispariția ascitei) sau care recidivează rapid după paracenteză, în pofida terapiei medicale optimizate (restricție de sodiu și doze maxime tolerate de diuretice). [15,111] Există două subtipuri: ascită rezistentă la diuretice (nu răspunde la doze adecvate de diuretice) și ascită intratabilă la diuretice (nu poate fi continuat tratamentul diuretic din cauza efectelor adverse sau a contraindicațiilor – de exemplu, insuficiență renală, hiperkaliemie severă, encefalopatie hepatică). [15,111] Criteriile specifice includ, de regulă: pierdere ponderală insuficientă (<0,5 kg/zi) și eliminare urinară inadecvată de sodiu (<78 mmol/zi) în ciuda dozelor maxime de spironolactonă (400 mg/zi) și furosemid (160 mg/zi) sau reapariția ascitei în decurs de <4 săptămâni de la o evacuare completă. [3,18] Ascita refractară are un prognostic sever, cu supraviețuire mediană de ~6 luni în absența transplantului. [111,135] Prin urmare, ghidurile recomandă ca orice pacient la care se constată ascită refractară să fie evaluat prompt pentru transplant hepatic. [18,35] Transplantul reprezintă singura opțiune curativă în această situație, celelalte măsuri (paracenteze repetate, TIPS etc.) având caracter de punte sau de paliație temporară. [35,83,135]

Complicațiile ascitei decompensate. Prezența ascitei masive predispune la o serie de complicații care agravează prognosticul pacienților cu ciroză decompensată. [18,35]

• **Peritonita bacteriană spontană (PBS):** infecție spontană a lichidului ascitic, apărută în absența unui focar intraabdominal evident. [18,97,105] PBS apare la 10–30% dintre pacienții cu ascită internați, necesitând diagnostic precoce și tratament prompt. [2,123] PBS poate declanșa insuficiență renală acută (sindrom hepatorenal) și are o rată ridicată de recurență după tratament. [18,97]

• **Sindromul hepatorenal (SHR):** insuficiență renală funcțională cauzată de vasoconstricția renală severă pe fondul cirozei avansate. [10,11,18] Apare frecvent la pacienții cu ascită refractară și/sau PBS. [10,18] SHR de tip 1 (acut, denumit acum HRS-AKI în consensurile actuale) are prognostic extrem de grav – necesită terapie vasoconstrictoare imediată și, eventual, dializă ca punte până la

transplant, iar SHR de tip 2 (cronic, HRS-CKD) are evoluție mai lentă, dar se asociază invariabil cu ascită refractară și deteriorare progresivă. [10,11,18]

• **Hidrothoraxul hepatic:** acumularea de lichid ascitic în spațiul pleural (de obicei în hemitoracele drept), prin trecerea fluidului peritoneal prin mici defecte diafragmatice. [35,135] Hidrothoraxul poate provoca dispnee severă; managementul său este dificil (necesită toracenteze evacuatorii repetate, TIPS sau transplant hepatic, evitând însă drenajul continuu, care predispune la infecții). [35,135]

• **Herniile abdominale (ombilicale, inghinale):** se dezvoltă din cauza creșterii presiunii intraabdominale. [60] Herniile ombilicale se pot rupe spontan sau se pot încarcera dacă ascita rămâne necontrolată, necesitând reparație chirurgicală de urgență. Ruptura spontană a herniei ombilicale este o complicație dramatică, asociată cu o mortalitate ridicată; de aceea, este de dorit tratarea ascitei și repararea profilactică a herniei (dacă este fezabil) înainte de a se ajunge în această situație.

• **Encefalopatia hepatică (EH):** disfuncție neuropsihică reversibilă determinată de insuficiența hepatică și șuntarea portosistemică a toxinelor; ascita și tratamentele sale pot precipita EH. [35,101] Dezechilibrele electrolitice induse de diuretice (hipokaliemia, alcaloza metabolică) sau manevrele invazive, precum TIPS (care șuntează suplimentar ficatul), pot declanșa sau agrava encefalopatia hepatică. [36,56,101]

Importanța recunoașterii acestor complicații constă în instituirea măsurilor profilactice adecvate (de exemplu, profilaxia antibiotică pentru PBS la pacienții cu lichid ascitic cu proteină scăzută, evitarea medicamentelor nefrotoxice pentru prevenirea SHR, susținerea peretelui abdominal cu brâuri pentru prevenirea rupturii de hernie etc.) și în grăbirea evaluării pentru transplant hepatic. [18,35] În concluzie, ascita decompensată avansată reprezintă un punct de inflexiune în evoluția cirozei, care necesită un algoritm terapeutic complex și o abordare multidisciplinară pentru a îmbunătăți prognosticul. [35,135]

Diagnostic și evaluare în ascita decompensată

Diagnosticul ascitei este, în primul rând, clinic și imagistic. La examenul fizic, semnele clasice includ distensia abdominală, matitatea deplasabilă la percuție și semnul undei lichidiene (val de lichid) în ascita de mare volum. [3,129] Totuși, cantitățile mici de lichid (ascita grad I) pot să nu fie detectabile clinic; în aceste cazuri, ultrasonografia abdominală este foarte sensibilă pentru evidențierea ascitei chiar și în cantități de 100–200 mL. [3,129] Ecografia abdominală este metoda de elecție pentru confirmarea prezenței ascitei și, concomitent, permite

evaluarea parenchimului hepatic, a dimensiunilor splinei (indicator indirect de hipertensiune portală) și a prezenței circulației colaterale portosistemice. [3,129] De asemenea, se poate măsura ecografic calibrul venei porte și se poate detecta tromboza venei porte – informație importantă în vederea alegerii opțiunilor terapeutice (de exemplu, fezabilitatea unui TIPS) și a planificării transplantului. [3,36]

Paracenteza diagnostică

Orice episod nou de ascită decompensată sau orice pacient cirotic cu ascită care se prezintă pentru îngrijiri medicale trebuie evaluat prin paracenteză abdominală diagnostică. [3,18] Aceasta este o procedură esențială ce constă în puncția peritoneală și extragerea unei mostre de lichid ascitic pentru analize de laborator. [18,129] Ghidurile subliniază că incidența infecției lichidului ascitic (PBS) la momentul internării este suficient de mare (~10–20%) pentru a justifica efectuarea paracentezei la toți acești pacienți. [18,123] Analiza lichidului ascitic ar trebui să includă: numărul total de celule și formula leucocitară (pentru diagnosticul PBS – definit prin polimorfonucleare [PMN] ≥ 250/mm³), cultura bacteriologică (ideal, cu inoculare directă a lichidului în flacoane de hemocultură, la patul bolnavului, pentru creșterea șanselor de identificare a bacteriilor), concentrația de proteine totale și albumină (pentru calcularea gradientului ser–ascită al albuminei, util în confirmarea etiologiei hipertensive portale). [18,107,129] Un gradient ser–ascită (SAAG) ≥ 1,1 g/dL indică o ascită datorată hipertensiunii portale, pe când un gradient < 1,1 g/dL sugerează alte cauze. [129] În absența unor indicii clinice către altă etiologie, ascita la un pacient cu ciroză cunoscută este aproape întotdeauna de cauză portal-hipertensivă; investigațiile suplimentare (citologie pentru neoplazii, amilază pentru pancreatită, markeri microbiologici pentru BK/TB) se vor face doar dacă există suspiciuni clare de altă patologie. [3,18]

Evaluarea stării clinice și biologice

Pe lângă analiza lichidului ascitic, evaluarea pacientului cu ascită decompensată trebuie să fie amplă, incluzând: bilanțul funcției hepatice (transaminaze, bilirubină, INR), al funcției renale (creatinină, uree, electroliți – cu atenție la sodiu), hemograma, precum și identificarea factorilor precipitanți ai decompensării (consum recent de alcool, hepatită virală acută suprapusă, medicamente hepatotoxice, tromboza venei porte, infecții sau neoplazii concomitente). [35,125] Calcularea scorului MELD-Na este deosebit de utilă, deoarece cuantifică severitatea bolii hepatice și ajută la prioritizarea pacientului pe lista de transplant hepatic. [18,35] Prezența hiponatremiei (sodiu seric < 130

mmol/L) este frecventă la pacienții cu ascită avansată și reflectă gradul de activare a sistemelor de retenție hidrosalină; de altfel, valoarea sodiului este recunoscută ca marker prognostic relevant în ciroză. [45,56]

De asemenea, trebuie evaluat statusul nutrițional (malnutriție și sarcopenie), prezența encefalopatiei hepatice și semnele de disfuncție circulatorie. [35] În ascita refractară sau recidivantă, este indicată și o evaluare cardiologică (ecocardiografie) pentru a exclude o cardiomiopatie avansată sau hipertensiune pulmonară severă, care ar putea contraindica anumite terapii (de exemplu, TIPS) și ar putea complica transplantul hepatic. [36,83]

Stratificarea severității ascitei

În urma evaluării inițiale, pacienții se încadrează fie ca având ascită diuretic-sensibilă, fie ascită diuretic-refractară. [3,18] Această stratificare va ghida conduita terapeutică ulterioară. [18,35] Pacientul cu primul episod de ascită decompensată va urma întâi terapie conservatoare (regim și diuretice), pe când pacientul cu ascită refractară sau recurentă necesită măsuri invazive și pregătire urgentă pentru transplant. [18,35] Ghidurile internaționale recomandă un algoritm diagnostic care evită investigațiile inutile, dar nu omite testele esențiale. [3,18] Spre exemplu, dacă ascita este evident legată de ciroză (SAAG crescut, fără semne de altă cauză), nu sunt necesare teste extensive la fiecare episod; însă analizele de bază ale lichidului (număr de celule, cultură, albumină) sunt obligatorii la primul episod și ori de câte ori se suspectează o complicație. [3,18] În concluzie, clinicianul trebuie să excludă prompt o infecție (PBS) sau o cauză neobișnuită de ascită, apoi să se concentreze pe managementul adecvat al ascitei legate de hipertensiunea portală. [3,18]

Managementul medico-chirurgical al ascitei decompensate

Managementul ascitei în ciroza hepatică urmează un algoritm terapeutic progresiv, de la măsuri conservatoare la intervenții invazive, în funcție de severitatea ascitei și de răspunsul la tratament. [3,18] Obiectivele tratamentului sunt ameliorarea simptomelor și a calității vieții, prevenirea și tratarea complicațiilor (PBS, sindrom hepatorenal etc.), stabilizarea pacientului până la transplant și, ideal, prelungirea supraviețuirii până la momentul transplantului. [35,83,135] Vom aborda în continuare principalele componente ale conduitei terapeutice: terapia medicală (dieta, diureticele, medicația de suport), procedurile de evacuare a lichidului (paracenteza, șunturile), gestionarea complicațiilor și indicațiile de transplant hepatic.

Măsuri generale și tratament medical

Regimul dietetic și restricția de sodiu. Piatra de temelie a tratamentului ascitei o constituie restricția aportului de sodiu din dietă. [3,18] Se recomandă o dietă hiposodată, de obicei <2 g sodiu/zi (echivalent cu <5 g sare/zi), pentru a facilita eliminarea lichidului sub acțiunea diureticelor și a preveni reacumularea ascitei. [3,18] Pacienților li se explică necesitatea evitării alimentelor bogate în sare (mezeluri, brânzeturi sărate, murături, conserve, snacks-uri etc.). [3] În schimb, restricția de lichide nu este necesară de rutină decât în caz de hiponatremie severă (Na <125 mmol/L). [3,18,45] Limitarea lichidelor la ~1–1,5 L/zi poate fi indicată dacă există hiponatremie diluțională importantă; altfel, o hidratare adecvată trebuie menținută pentru a preveni insuficiența renală prerenală. [18,45] De asemenea, se recomandă evitarea completă a consumului de alcool, indiferent de etiologia cirozei (alcoolul, chiar în cantități mici, poate agrava leziunile hepatice existente). [35] În pofida temerilor vechi legate de encefalopatia hepatică, un aport proteic adecvat (1,2–1,5 g proteine/kg corp/zi) este încurajat – malnutriția proteică și sarcopenia trebuie combătute, deoarece majoritatea pacienților cu ciroză decompensată au diferite grade de malnutriție, care le agravează prognosticul și capacitatea de recuperare post-transplant. [35]

Diureticele reprezintă terapia medicamentoasă de bază pentru ascita din ciroză. [3,18] Principiul este promovarea excreției renale de sodiu și apă. [3,18] Se preferă asocierea unui diuretic antialdosteronic (spironolactonă sau eplerenonă) cu un diuretic de ansă (furosemid) pentru eficiență sporită. [3,18] Regimul uzual constă în spironolactonă 100 mg/zi asociată cu furosemid 40 mg/zi, administrate dimineața, în priză unică. [3,18] Această combinație inițială are cea mai bună rată de răspuns (comparativ cu monoterapia) și menține balanța potasică: spironolactona economisește potasiu, furosemidul pierde potasiu, astfel că asocierea tinde să mențină normokaliemia. [3,18] În lipsa unui răspuns adecvat (scădere ponderală <0,8 kg/zi la pacienții cu edeme periferice sau <0,5 kg/zi dacă nu sunt edeme), dozele pot fi crescute treptat la fiecare 3–5 zile, menținând raportul aproximativ 100:40 între spironolactonă și furosemid. [3,18] Dozele maxime uzual acceptate sunt spironolactonă 400 mg/zi și furosemid 160 mg/zi. [3,18] La aceste doze, majoritatea pacienților cu ascită diuretic-sensibilă vor prezenta o mobilizare semnificativă a lichidului ascitic pe parcursul a câteva zile până la câteva săptămâni. [18,35]

Monitorizarea atentă a pacientului sub terapie diuretică este esențială. [18,35] Se vor urmări zilnic greutatea corporală, diureza, tensiunea arterială și, cel puțin săptămânal, ionograma sanguină. [3,18] Există riscul de hiperkaliemie indusă de spironolactonă sau, dimpotrivă, de hipokaliemie indusă de furosemid,

precum și riscul de hiponatremie sau insuficiență renală acută în contextul diurezei excesive. [18,35] Se recomandă ca pierderea ponderală să nu depășească ~0,5 kg/zi la pacienții fără edeme, pentru a evita depleția intravasculară prea rapidă și declanșarea unui sindrom hepatorenal. [3,18] Dacă apar semne de encefalopatie hepatică (confuzie, somnolență) sau de deteriorare a funcției renale (creatinină >2 mg/dL) pe parcursul tratamentului diuretic, dozele trebuie reduse sau tratamentul diuretic trebuie oprit temporar. [18,35] Unii pacienți pot prezenta intoleranță la diuretice, manifestată prin crampe musculare severe, astenie pronunțată, hipotensiune arterială simptomatică – în asemenea situații, se impune ajustarea regimului (de exemplu, reducerea dozei de furosemid, adăugarea de albumină i.v. dacă albumina serică este foarte scăzută sau trecerea la paracenteze evacuatorii seriate ca alternativă temporară). [46,135]

Spironolactona poate fi înlocuită cu eplerenonă dacă apar efecte secundare endocrinologice deranjante (spironolactona produce frecvent ginecomastie dureroasă la bărbați). [45] Eplerenona are însă o potență diuretică ceva mai mică, deci dozele și monitorizarea trebuie ajustate corespunzător. [45] Tiazidicele (de exemplu, hidroclorotiazida) nu se folosesc de rutină în ascită, eficacitatea lor fiind limitată, iar riscurile metabolice (hiponatremie, hipokaliemie, hiperuricemie) mai mari. [3,18]

Un aspect particular îl reprezintă utilizarea beta-blocantelor neselective (propranolol, nadolol) la pacienții cu varice esofagiene, în scopul profilaxiei hemoragiei. [26,35] Studii din ultimul deceniu au sugerat că, în ascita refractară, beta-blocantele pot avea efecte negative prin scăderea excesivă a perfuziei renale și a tensiunii arteriale, reducând supraviețuirea (conceptul de „fereastră terapeutică” îngustă în ciroza avansată). [114,135] Recomandările actuale sunt de a utiliza cu precauție beta-blocantele neselective la pacienții cu ascită avansată: în doze mici, cu monitorizarea strictă a tensiunii arteriale, și de a întrerupe tratamentul dacă apare hipotensiune severă (de exemplu, TA sistolică <90 mmHg) sau dacă ascita devine refractară. [18,26,35] În schimb, midodrina (un alfa-agonist cu efect vasoconstrictor periferic) poate fi benefică la pacienții cu ascită refractară și tensiune arterială foarte scăzută, prin creșterea tonusului vascular și îmbunătățirea perfuziei renale; unele studii au arătat că asocierea midodrinei la pacienții cu ascită refractară crește ușor diureza și poate îmbunătăți supraviețuirea pe termen scurt, însă dovezile nu au fost încă incluse ferm în ghiduri. [116,135] Totuși, în practică, la pacienții cu tensiune arterială scăzută, midodrina este adesea folosită empiric ca măsură de suport circulator. [116,135]

Terapia cu albumină umană. Albumina administrată intravenos joacă un rol important în managementul ascitei, în două situații principale: (1) pentru a acompania paracentezele evacuatorii de volum mare – cu scopul prevenirii disfuncției circulatorii postparacenteză (vezi secțiunea următoare) și (2) în sindromul hepatorenal și în alte complicații ale cirozei – ca expansiune volemică și agent de legare a toxinelor. [17,18] Mai recent, s-a investigat și rolul administrării cronice de albumină la pacienții cu ciroză decompensată. [22,24] Un studiu randomizat notabil (trialul ANSWER, 2018) a arătat că perfuziile de albumină (20 g de două ori pe săptămână, pe termen lung) la pacienții cu ascită decompensată au dus la o supraviețuire globală la 18 luni semnificativ mai bună și la reducerea incidenței complicațiilor, comparativ cu terapia standard. Acest rezultat sugerează că albumina poate avea un efect de modificare a cursului bolii, prin ameliorarea volemiei efective și reducerea inflamației sistemice. [22] Deocamdată, administrarea sistematică pe termen lung de albumină nu este încă standard peste tot (datorită costurilor și logisticii), dar practica se extinde acolo unde este fezabilă, pe baza dovezilor emergente. [35,138] Cert este că albumina rămâne esențială în manevrele invazive (paracenteze) și în complicațiile ascitei (de exemplu, în PBS asociată cu insuficiență renală incipientă, administrarea de albumină i.v., alături de antibiotice, reduce mortalitatea). [18,118]

Evitarea factorilor agravanți. În cadrul managementului medical, se subliniază evitarea medicamentelor care pot precipita decompensarea ascitei sau complicații: antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt contraindicate – ele reduc rata de filtrare glomerulară prin inhibarea prostaglandinelor vasodilatatoare renale și pot declanșa un SHR sever. [18,35] De asemenea, inhibitorii sistemului renină–angiotensină (inhibitorii ECA și blocanții receptorilor de angiotensină) nu sunt recomandați la pacienții cu ascită, deoarece pot agrava hipotensiunea arterială și perfuzia renală. [3,18] Preparatele care conțin sodiu (de exemplu, bicarbonat de sodiu, antiacide efervescente cu sodiu) trebuie evitate, la fel și administrarea excesivă de lichide hipotone (risc de hiponatremie). [18,45] Pacientul cu ascită este sfătuit să evite, pe cât posibil, și ortostatismul prelungit (favorizează acumularea lichidului în edeme periferice și scade întoarcerea venoasă și perfuzia renală); repausul la pat sau cu picioarele ridicate poate ajuta la creșterea diurezei prin îmbunătățirea fluxului sanguin renal. [113] Educarea pacientului este foarte importantă: acesta trebuie să își monitorizeze greutatea zilnic, să adere strict la regimul fără sare și să recunoască precoce semnele de alarmă (febră, dureri abdominale – posibila PBS; scăderea diurezei sau amețeli – posibila insuficiență renală etc.). [3,18]

În ascita necomplicată, măsurile de mai sus (dieta hiposodată + diuretice) reușesc la majoritatea pacienților să controleze acumularea de lichid. [3,18] Ghidurile recomandă continuarea terapiei diuretice la pacienții care răspund, ca modalitate preferată față de paracentezele repetate, deoarece tratamentul medicamentos menține ascita sub control continuu și este mai puțin invaziv. [3,18] Paracenteza este rezervată fie pentru ascita foarte voluminoasă de debut (care produce simptome supărătoare), fie ca terapie adjuvantă atunci când diureticele nu pot elimina suficient lichid. [18,35] Desigur, dacă ascita devine refractară la aceste măsuri, se trece la intervențiile de linia a doua, discutate mai jos. [18,35]

Paracenteza evacuatorie de mare volum

Indicații și tehnică. Paracenteza evacuatorie (evacuarea lichidului ascitic cu acul/canula) este cea mai rapidă și eficientă metodă de a ameliora simptomele ascitei masive (grad III). [3,18] O paracenteză de mare volum (>5 litri) poate oferi o ameliorare dramatică a disconfortului abdominal, a dispneei și a inapetenței (prin reducerea compresiei exercitate de ascită asupra stomacului și diafragmului). [3,18] Paracenteza este indicată de obicei în ascita „tensionată" (volum mare, cu distensie abdominală marcată) ca prim gest terapeutic, deoarece diureticele ar acționa prea lent în această situație acută. [18,35] După evacuarea inițială, pacientul poate fi apoi gestionat cu diuretice pentru prevenirea reacumulării lichidului. [3,18] De asemenea, paracenteza este indicată ori de câte ori ascita provoacă simptome severe sau complicații mecanice: durere abdominală intensă, compromiterea respirației (risc de sindrom de compartiment abdominal) sau insuficiență renală prerenală prin tensiune intraabdominală crescută. [73,95] Procedura se efectuează sub asepsie, de obicei prin abord în cadranul inferior stâng al abdomenului (acolo peretele este mai subțire și nu sunt structuri intraabdominale importante). [18,129] Pe durata evacuării, monitorizarea tensiunii arteriale și a pulsului este necesară, mai ales dacă se extrag volume mari. [18]

Administrarea de albumină postparacenteză. Una dintre principalele preocupări legate de paracentezele de mare volum este prevenirea disfuncției circulatorii postparacenteză (DCPP). [3,17] Aceasta constă în vasodilatație sistemică reflexă și hipotensiune arterială, care pot apărea după evacuarea bruscă a unui volum mare de lichid ascitic, cu activarea secundară a sistemelor vasoconstrictoare, care pot duce la insuficiență renală acută. [17,18] Administrarea de albumină i.v. imediat după paracenteză s-a dovedit că reduce semnificativ incidența DCPP și a insuficienței renale ulterioare, îmbunătățind

supraviețuirea. [17,50,117] Doza recomandată este de 6–8 grame de albumină 20% pentru fiecare litru de ascită evacuat peste 5 litri. De exemplu, la o paracenteză de 8 litri se vor perfuza ~30 g de albumină (aproximativ 1,5 flacoane de 20 g), administrate în timpul și imediat după procedură. Această recomandare are nivel de evidență IA în ghidurile AASLD. Pentru volume mici (≤5 L), nu este, de obicei, necesară expansiunea volemică cu albumină, deși unii clinicieni administrează albumină și la 4–5 L evacuați, după principiul „mai bine în exces decât în deficit", mai ales dacă pacientul are deja tensiune arterială joasă sau funcție renală precară. [3,18] În lipsa albuminei umane, unele protocoale mai vechi au folosit expansoare plasmatice sintetice (dextran, gelatină) sau soluții saline izooncotice, însă albumina umană este standardul actual de îngrijire. [17,50,117]

Paracentezele pot fi repetate ori de câte ori este necesar (chiar și de 1–2 ori pe săptămână) la pacienții cu ascită refractară, pentru a menține simptomatologia la un nivel suportabil. [18,35,135] Dezavantajul este că reprezintă o soluție de ameliorare temporară – lichidul se reacumulează de regulă în zile sau săptămâni. [111,135] De asemenea, necesită acces repetat la serviciile medicale și consumă resurse (albumina are un cost ridicat). [33,82,135] Cu toate acestea, tehnica este relativ sigură dacă se respectă măsurile de asepsie (rata de peritonite secundare postparacenteză este foarte mică). [18,129] În absența unor alternative curative imediate (TIPS sau transplant), paracentezele seriate reprezintă standardul de îngrijire pentru ascita refractară la diuretice. [18,35,135]

Limitările paracentezei. Paracenteza evacuatorie nu influențează cursul natural al cirozei – ea nu tratează cauza ascitei, ci doar evacuează temporar lichidul. [111,135] După evacuare, lichidul se va reacumula atâta timp cât persistă mecanismele fiziopatologice (hipertensiunea portală și retenția renală de sodiu). [111,112] De aceea, la pacienții care nu au perspectiva unui transplant sau a unui TIPS, ascita refractară gestionată doar prin paracenteze repetate rămâne un indicator al unui prognostic foarte rezervat, cu supraviețuire redusă. [35,111,135] În plus, extragerea volumelor mari poate duce la dezechilibre electrolitice (prin pierderea de săruri în lichidul ascitic) și la episoade tranzitorii de hipotensiune. [18,35] Este importantă evaluarea coagulării înainte de procedură – deși paracenteza este, în general, bine tolerată chiar și la INR crescut și trombocite scăzute, unele centre administrează profilactic plasmă sau concentrat trombocitar la INR >2,5 sau PLT <30.000/μL, din precauție. Totuși, datele recente sugerează că riscul hemoragic al paracentezei este minim, astfel încât corecțiile profilactice invazive nu sunt de rutină. [18,129]

În concluzie, paracenteza evacuatorie este o componentă indispensabilă a managementului ascitei avansate, asigurând confortul pacientului și prevenind complicațiile mecanice ale ascitei masive. [18,35] Asocierea albuminei i.v. este obligatorie la evacuări de mare volum, pentru a preveni efectele hemodinamice adverse. [17,18] După ameliorarea temporară obținută prin paracenteză, trebuie planificate măsuri pe termen mai lung – fie reinstituirea diureticelor (dacă mai este posibil), fie proceduri precum TIPS, fie intensificarea pregătirii pentru transplant – în funcție de situația pacientului. [35,83,135]

Șuntul portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS)

TIPS reprezintă o procedură de radiologie intervențională prin care se plasează un stent (șunt) între o ramură a venei porte și o venă hepatică, creând o comunicare (derivație) portosistemică intrahepatică. [36,83] Scopul este de a reduce presiunea portală prin devierea unei părți din fluxul portal direct în circulația sistemică, ocolind ficatul. [36,83] Prin scăderea presiunii portale, TIPS tratează eficient ascita refractară în majoritatea cazurilor, deoarece reduce filtrarea lichidiană în spațiul peritoneal și îmbunătățește perfuzia renală (scade stimulii de retenție de sodiu). [83,128,135] Indicația principală a TIPS în ciroză o constituie ascita refractară la diuretice și paracenteze, alături de prevenția secundară a hemoragiei variceale. [36,83] Ratele de succes tehnic și clinic ale TIPS pentru ascită s-au îmbunătățit semnificativ odată cu introducerea stenturilor acoperite cu politetrafluoretilenă (PTFE), care au redus mult rata de ocluzie/stenoză a șuntului. [21,36,110] Cu stenturile moderne acoperite, permeabilitatea șuntului pe termen lung este mult mai bună, necesitând mai rar revizii sau reintervenții. [21,36]

Eficacitate și impact clinic. Aproximativ 60–80% dintre pacienții cu ascită refractară tratați prin TIPS obțin o reducere importantă a volumului ascitic și chiar o dispariție completă a ascitei pe termen mediu, permițând eliminarea paracentezelor repetate și reducerea sau întreruperea diureticelor. [83,128,135] S-a observat că statusul nutrițional al pacienților se îmbunătățește după TIPS, datorită reducerii ascitei și a edemelor (care contribuie la malnutriție) și, posibil, datorită reducerii inflamației sistemice cronice. [83,128] Calitatea vieții se ameliorează semnificativ la pacienții care scapă de paracentezele repetate și de senzația permanentă de distensie abdominală. [83,128] Din perspectiva supraviețuirii pe termen lung, datele sunt mixte: studiile inițiale randomizate nu au arătat un beneficiu clar al TIPS asupra supraviețuirii fără transplant comparativ cu paracentezele repetate, în principal din cauza incidenței crescute a encefalopatiei după TIPS. [110,128] Totuși, studii mai noi, în era stenturilor acoperite, sugerează un posibil avantaj pentru anumite subgrupuri de pacienți.

[21,28,128] De exemplu, o analiză a arătat că TIPS poate conferi o supraviețuire mai bună la pacienții cu scor MELD moderat (~15–18), care altfel ar avea un prognostic foarte prost. [83,128] Oricum, este acceptat faptul că TIPS câștigă timp pentru pacienții cu ascită refractară aflați pe lista de așteptare pentru transplantul hepatic, extinzând fereastra în care pacientul poate supraviețui și menținându-l într-o stare mai bună până la transplant. [35,36,83] Importanța de punte a TIPS este susținută și de observația că efectuarea unui TIPS la un pacient care ulterior primește transplant hepatic nu compromite succesul transplantului și nu afectează negativ supraviețuirea posttransplant. [36,83] Cu alte cuvinte, TIPS este o intervenție de bridging valoroasă atunci când este indicată corespunzător. [35,36]

Selecția pacienților pentru TIPS. Nu toți pacienții cu ascită refractară sunt candidați ideali pentru TIPS. [36,83,135] Este necesară o selecție riguroasă, ținând cont de profilul hemodinamic și de comorbiditățile fiecărui pacient, astfel încât acesta să poată tolera șuntul. [36,83] Criteriile de selecție includ, de obicei, funcție hepatică compromisă moderat-sever, dar nu în stadiu terminal (se preferă pacienți Child-Pugh B sau C precoce; un Child-Pugh C >11 sau MELD >20 indică risc intervențional mare și probabilitate crescută de insuficiență hepatică post-TIPS), absența insuficienței hepatice acute (TIPS nu se face în insuficiența hepatică fulminantă), bilirubină <3–5 mg/dL (o bilirubină foarte mare se asociază cu risc de eșec hepatic după TIPS), coagulare și trombocite la un nivel acceptabil (coagulopatia se poate corecta însă intraprocedural, dacă e nevoie), absența insuficienței cardiace semnificative (TIPS crește întoarcerea venoasă către cord și poate precipita insuficiența cardiacă congestivă; se contraindică TIPS dacă există hipertensiune pulmonară severă sau disfuncție sistolică severă a ventriculului drept), precum și absența episoadelor recente de encefalopatie hepatică refractară (TIPS poate agrava encefalopatia prin șuntarea toxinelor direct în circulație). [36,83,128] De asemenea, este necesară permeabilitatea venei porte – o tromboză de venă portă parțială nu contraindică în mod absolut TIPS (uneori venele pot fi repermeabilizate), dar o ocluzie portă completă cronică face imposibilă procedura. [36,83]

Dacă criteriile de mai sus sunt îndeplinite, pacientul este informat despre beneficiile și riscurile TIPS și se procedează la intervenție într-un centru cu experiență în radiologia intervențională hepatică. [36,83] Procedura are o rată de succes tehnic >95% în mâini experimentate. [36] Complicațiile procedurale imediate pot include hemoragii (prin puncționarea capsulei hepatice sau lezarea unor ramuri vasculare), formarea de fistule arteriovenoportale, aritmii (prin

iritarea atriului drept în timpul cateterizării), însă acestea sunt rare și, de obicei, gestionabile. [36,83]

Complicațiile TIPS și managementul lor. Principala complicație clinică după TIPS este encefalopatia hepatică (EH) – până la 30% dintre pacienți pot dezvolta un grad de EH după șuntare, deoarece toxinele intestinale ocolesc ficatul. [36,128] În general, encefalopatia post-TIPS poate fi gestionată prin măsuri convenționale (regim cu proteine moderate, lactuloză, rifaximină) și, dacă este nevoie, prin ajustarea calibrului șuntului (unele stenturi acoperite permit reglarea diametrului; dacă EH este severă și intractabilă medicamentos, se poate reduce calibrul șuntului sau chiar ocluziona, însă aceasta va compromite controlul ascitei). [36,83,135] O altă complicație posibilă este deteriorarea funcției hepatice la unii pacienți – prin reducerea perfuziei portale, un ficat cu rezervă funcțională foarte mică poate decompensa complet; de aceea, selecția atentă este critică înainte de TIPS. [36,83] Șuntul în sine poate suferi stenoze sau tromboze în timp, mai ales în primele 6–12 luni. [36] Stenturile acoperite au redus mult acest risc, dar sunt necesare ecografii Doppler de control la intervale regulate (de exemplu, la 1 lună, 3 luni, 6 luni și apoi la fiecare 6 luni) și, dacă se detectează disfuncție de șunt (flux scăzut sau gradienți în creștere), se poate reinterveni (angioplastie cu balon sau restentare). [36] Complicații mai rare includ insuficiența cardiacă acută (la pacienții cu cardiopatie nediagnosticată anterior) sau hemoliza intravasculară, dacă sunt necesare multiple revizii de stent cu calibru prea mic (forțând trecerea elementelor figurate). [36]

În ansamblu, ghidurile actuale recomandă TIPS ca terapie de linia a doua pentru ascita refractară, după ce diureticele au eșuat, la pacienții adecvat selecționați (evidență nivel I). [18,35,36] Ghidul EASL 2018, de exemplu, subliniază că TIPS ar trebui luat în considerare la toți pacienții cu ascită refractară care nu au contraindicații, ca alternativă superioară paracentezelor recurente. [35] TIPS este menționat și ca punte către transplant: este o opțiune pentru a stabiliza pacientul aflat pe lista de așteptare, prelungind supraviețuirea până la transplant, fără a compromite transplantul ulterior. [35,36,83] Totuși, dat fiind că nu toți pacienții pot beneficia de TIPS, iar unii au contraindicații, există și alternative chirurgicale mai vechi, cum ar fi șunturile peritoneovenoase, precum și dispozitive noi în curs de dezvoltare. [110,127]

Alte intervenții invazive (șunturi peritoneovenoase și dispozitive moderne)

Șuntul peritoneovenos (exemplu: șunt LeVeen sau șunt Denver) este un dispozitiv implantat chirurgical care conectează cavitatea peritoneală la circulația

venoasă sistemică (de obicei către vena jugulară internă sau vena cavă superioară), prin intermediul unui tub siliconic ce conține o valvă unidirecțională. [110] Practic, lichidul ascitic este drenat continuu sau intermitent din abdomen în sistemul venos, de unde surplusul de volum este eliminat renal. [110] Șunturile peritoneovenoase au fost utilizate mai frecvent înainte de era TIPS, însă în prezent sunt rar indicate, doar în situații excepționale în care ascita este refractară, iar pacientul nu este candidat nici pentru transplant, nici pentru TIPS (de exemplu, anatomie nefavorabilă pentru TIPS sau centre fără acces la expertiză de TIPS). [35,83,110] Ghidurile le plasează ca opțiune de ultimă instanță (recomandare clasă IIb) la pacienții refractari care nu au altă variantă. [35,110] Utilitatea lor este limitată de rata mare de complicații: infecții (peritonite bacteriene repetate datorate prezenței unui corp străin), coagulare intravasculară diseminată (prin trecerea continuă a lichidului ascitic bogat în citokine proinflamatorii în circulație), insuficiență cardiacă congestivă (dacă se transferă un volum prea mare de lichid către cord) și obstrucția sau tromboza șuntului. [110,135] Astfel de complicații apar frecvent, făcând ca beneficiul șuntului peritoneovenos să fie adesea temporar. [110] Un protocol clinic național (Republica Moldova, 2009) nota că șuntul peritoneovenos poate fi util la pacienții rezistenți la diuretice, neeligibili pentru transplant și care nu pot efectua paracenteze repetate, însă evidențiază incidența mare a complicațiilor menționate. [30] În era modernă, cu acces mai larg la TIPS, șunturile peritoneovenoase au fost aproape abandonate, fiind rezervate cazurilor foarte rare. [35,110]

Dispozitive de drenaj automat al ascitei. Recent, au fost dezvoltate și dispozitive implantabile menite să preia funcția de drenaj al ascitei într-un mod controlat. [127,131] Un exemplu este sistemul Alfapump, o pompă implantată subcutanat care transferă continuu lichidul ascitic din peritoneu în vezica urinară, de unde este eliminat prin micțiuni. [27,127] Acest dispozitiv s-a dovedit eficient în controlul ascitei refractare fără a necesita paracenteze, îmbunătățind simțitor calitatea vieții pacienților (scorurile de simptom ascitic s-au ameliorat semnificativ la 6 luni post-implantare). [119,127,131] Cu toate acestea, utilizarea pe scară largă este, deocamdată, limitată de cost, de necesitatea monitorizării atente și de complicații precum obstrucția cateterelor și infecțiile. [127,131] Studiul POSEIDON (2021) a raportat că Alfapump reduce necesarul de paracenteze și îmbunătățește calitatea vieții la 6 luni, însă au survenit și complicații (de exemplu, peritonite sau dislocări de cateter) care necesită gestionare promptă. [130] Alfapump poate fi o soluție de bridging la pacienții care

așteaptă transplantul și nu pot beneficia de TIPS, dar este necesară selecția atentă a cazurilor și asigurarea complianței la supravegherea dispozitivului. [127,131]

Alte terapii medicamentoase în dezvoltare. În unele țări (de exemplu, Japonia), a fost aprobat un vaptan – antagonist al receptorilor de vasopresină (tolvaptan) – pentru tratamentul ascitei refractare, ca adjuvant la diuretice. [109,135] Tolvaptan favorizează eliminarea apei libere (aquareză) și poate corecta hiponatremia, contribuind astfel la reducerea moderată a volumului ascitic. [109] Studiile japoneze au arătat o eficacitate modestă în creșterea diurezei și scăderea greutății corporale, însă beneficiul său pe termen lung și impactul asupra supraviețuirii rămân neclare. [109,135] De menționat că tolvaptanul nu este aprobat în Europa pentru ascită, din cauza posibilei hepatotoxicități și a datelor insuficiente. [135] Prin urmare, în afara Japoniei, utilizarea sa este limitată la cazuri selectate off-label și în studii clinice.

Profilaxia și tratamentul complicațiilor ascitei

Gestionarea optimă a ascitei decompensate include prevenirea activă și tratamentul prompt al complicațiilor asociate, întrucât acestea influențează direct supraviețuirea și candidabilitatea pacientului la transplant hepatic. [18,35]

• **Peritonita bacteriană spontană (PBS):** Toți pacienții cu ascită decompensată trebuie monitorizați pentru PBS. [18,97] Dacă la analiza lichidului ascitic PMN $\geq$ 250/mm^3, se inițiază imediat antibioterapie, de regulă cu o cefalosporină de generația III i.v. (de exemplu, cefotaximă 2 g la 8 ore), timp de minimum 5–7 zile. [18,97,105] Totodată, în PBS asociată cu insuficiență renală (uree >30 mg/dL, creatinină >1 mg/dL) sau bilirubină >4 mg/dL, se administrează albumină i.v. (1,5 g/kg în prima zi, apoi 1 g/kg în ziua a 3-a) – această schemă reduce incidența sindromului hepatorenal și îmbunătățește supraviețuirea. [18,118] După vindecarea unui episod de PBS, profilaxia antibiotică secundară este obligatorie pe termen nedefinit, de obicei cu norfloxacină 400 mg/zi (sau alternativ ciprofloxacină 500 mg/zi ori trimetoprim-sulfametoxazol 1 cps/zi). [18,105,115] Rata de recurență a PBS la 1 an este de până la 70% fără profilaxie, deci aceasta este indispensabilă. [18,105] Profilaxia primară a PBS este indicată la pacienții cu risc înalt: lichid ascitic cu proteină totală <1,5 g/dL și fie ciroză avansată (Child C), fie disfuncție renală (creatinină >1,2 mg/dL, Na <130, uree >25 mg/dL). [18,41] Acești pacienți beneficiază de norfloxacină zilnic preventiv, ceea ce reduce semnificativ riscul de infecții și îmbunătățește supraviețuirea. [18,41,55] Criteriile de mai sus provin din studii clinice care au demonstrat eficiența profilaxiei la ciroticii cu lichid ascitic „sărac în proteină” (marker de susceptibilitate la infecții). [41,108]

• **Sindromul hepatorenal (SHR):** Este una dintre cele mai grave complicații ale ascitei decompensate, mai ales la pacienții cu ascită refractară. [10,11,18] Profilaxia SHR se suprapune cu managementul judicios al volumului intravascular și al tensiunii arteriale – evitarea diurezei excesive, înlocuirea volumului după paracenteze (administrarea de albumină), evitarea AINS sau a altor factori precipitanți. [10,18] Dacă creatinina crește progresiv și se suspectează un SHR (criterii: insuficiență renală acută la un cirotic cu ascită, fără altă cauză evidentă, refractară la expandarea cu albumină 1 g/kg), se instituie tratament cu vasoconstrictoare și albumină. [10,11,18] Standardul terapeutic în multe centre europene este terlipresina i.v. (un analog vasopresinic), în doză de 0,5–1 mg la 4–6 ore, titrat la nevoie până la 2 mg q4–6 h dacă tensiunea arterială o permite, plus albumină 20–40 g/zi. [10,11,18] Terlipresina are cea mai bună rată de răspuns (inversarea SHR în ~40–50% din cazuri), însă poate provoca efecte adverse ischemice periferice și nu este disponibilă peste tot (de exemplu, în SUA nu era aprobată până recent). [10,18] În lipsa terlipresinei, se folosesc combinații de medicamente: midodrină + octreotidă (midodrină 7,5 mg oral de 3 ori/zi și octreotidă 100–200 μg s.c. de 3 ori/zi, plus albumină i.v. zilnic) – această combinație s-a dovedit utilă în formele mai puțin severe de SHR și este adesea utilizată în America de Nord. [10,18] În terapie intensivă, norepinefrina i.v. poate substitui terlipresina, cu eficacitate similară conform unor studii. [10,18] Dacă în 2 săptămâni de terapie vasoconstrictoare nu se obține ameliorarea funcției renale (scăderea creatininei sub 1,5 mg/dL), prognosticul este foarte prost în absența transplantului. [10,18] Se poate recurge la dializă (hemodializă intermitentă sau terapie continuă venovenoasă) ca punte până la transplant în cazurile de insuficiență renală avansată – deși transplantul numai de ficat poate duce ulterior la recuperarea funcției renale (dacă leziunile au fost predominant funcționale), unii pacienți necesită transplant combinat ficat–rinichi dacă leziunile renale devin ireversibile. [10,11,18] Decizia de transplant combinat se bazează pe durata dializei (de exemplu, >8–12 săptămâni de dializă cronică) și pe gradul afectării structurale renale (biopsie renală dacă este fezabilă, ecografie renală, vârsta pacientului etc.). [10]

• **Encefalopatia hepatică (EH):** Profilaxia encefalopatiei constă în evitarea factorilor precipitanți: corectarea hipokaliemiei (hipokaliemia agravează EH prin inducerea alcalozei, care favorizează conversia amoniului în amoniac ce traversează bariera hematoencefalică), evitarea sedativelor (benzodiazepine), tratarea constipației (lactuloză, profilactic, la nevoie). [56,101] Dacă apare un episod de EH, se administrează lactuloză p.o. sau în clismă până la obținerea a 2–

3 scaune moi pe zi și, adițional, rifaximină 550 mg oral, de 2 ori/zi. [101] După un episod de EH, se menține lactuloza cronică (dacă pacientul o tolerează), deoarece reduce riscul de recurență. [101] La pacienții cu ascită, dozele de diuretice pot necesita ajustare pentru a evita precipitarea EH (de exemplu, reducerea dozei dacă apare somnolență excesivă, întrucât alcaloza metabolică indusă de diuretice agravează encefalopatia). [35,56] În cazul pacienților cu TIPS, așa cum am menționat, monitorizarea stării neuropsihice și tratamentul prompt al oricărei encefalopatii sunt esențiale; uneori poate fi necesară revizia șuntului dacă EH devine intractabilă medical. [36,83]

• **Hidrothoraxul hepatic:** Dacă pacienții dezvoltă revărsat pleural voluminos secundar ascitei (hidrothorax hepatic), tratamentul de primă linie rămâne optimizarea terapiei ascitei (diuretice, paracenteză abdominală, eventual asociat cu toracenteză evacuatorie în caz de dispnee marcată). [35,135] Montarea unui drenaj pleural permanent este riscantă la acești pacienți (predispune la infecții pleurale și la pierderi proteice importante), de aceea se evită drenajul continuu; se preferă toracenteze repetate la nevoie, asociate cu administrare de albumină. [35,135] TIPS este foarte eficient și pentru hidrothoraxul hepatic refractar, având indicație similară ca în ascita refractară. [35,36] Dacă pacientul nu poate primi TIPS și are episoade frecvente de hidrothorax simptomatic, uneori se recurge la pleurodeză chimică (obliterarea cavității pleurale), dar rata de succes este modestă în acest context. [135] În final, similar ascitei, transplantul hepatic rezolvă în mod curativ și problema hidrothoraxului. [35]

Prin gestionarea energică a complicațiilor de mai sus se urmărește menținerea pacientului într-o stare cât mai bună până la transplant și prevenirea deceselor pe lista de așteptare. [35,97] De exemplu, profilaxia PBS și a SHR poate evita agravări acute ce ar putea contraindica temporar transplantul sau chiar duce la exitus, iar controlul encefalopatiei și al infecțiilor menține candidatul apt pentru o intervenție majoră cum este transplantul. [18,35]

Pregătirea pentru transplantul hepatic în contextul ascitei refractare

Transplantul hepatic este tratamentul definitiv al cirozei decompensate și oferă cea mai bună șansă de supraviețuire pe termen lung pentru pacienții cu ascită refractară. [35,135] Rata de supraviețuire la 5 ani după transplantul hepatic depășește 70–80% chiar și la pacienții transplantați pentru complicații precum ascita refractară, comparativ cu <20% la 5 ani fără transplant în această populație severă. Prin urmare, orice pacient cu ciroză care dezvoltă complicații majore de decompensare (ascită refractară, hemoragie variceală, encefalopatie, sindrom hepatorenal, sindrom hepatopulmonar, carcinom hepatocelular în stadiu tratabil)

ar trebui îndrumat către un centru de transplant hepatic pentru evaluare. [18,35] Conform protocoalelor naționale și internaționale, boala hepatică în stadiu terminal – definită de ciroză decompensată cu MELD ≥15 și complicații de ciroză (precum cele enumerate mai sus) – constituie indicație clară de includere pe lista de așteptare pentru transplant. [18,35] Ascita refractară, în sine, este o indicație fermă, deoarece, așa cum s-a menționat, supraviețuirea fără transplant este extrem de redusă (mediana ~6 luni). [111,135] Ghidurile europene specifică: „pacienții cu ascită refractară trebuie evaluați pentru transplant hepatic", iar cele americane adaugă că trimiterea pentru transplant ar trebui să fie timpurie în cursul decompensării, ideal imediat după identificarea ascitei refractare sau a altor complicații semnificative. [18,35]

Criterii de eligibilitate și momentul listării. Evaluarea pentru transplant presupune confirmarea indicației și excluderea contraindicațiilor. [18,35] Ascita refractară corespunde unei indicații de transplant Status 2A/2B UNOS (complicație majoră a cirozei). Scorul MELD-Na al pacientului este esențial pentru alocarea organelor – de obicei, pacienții dezvoltă ascită refractară la scoruri MELD între 15 și 25. [18,35] Aceștia vor fi listați și vor acumula punctaj pe măsură ce boala progresează (sau pot primi puncte de excepție MELD în unele sisteme pentru ascită refractară, deși nu este standardizat ca în cazul HCC). [18,35] Contraindicațiile absolute la transplant (sepsis necontrolat, neoplazii extrahepatice active, consumul activ de substanțe, boli cardiopulmonare severe ireversibile) trebuie excluse în cursul evaluării. [35] Simpla prezență a ascitei refractare nu contraindică transplantul – dimpotrivă, îl face imperativ. [18,35]

Optimizarea pretransplant a pacientului cu ascită. Pregătirea pentru transplant înseamnă aducerea pacientului în cea mai bună stare posibilă înainte de operație, pentru a reduce riscurile perioperatorii și a îmbunătăți recuperarea:

• **Tratamentul infecțiilor:** orice infecție activă (PBS, pneumonie, infecție urinară, celulită bacteriană etc.) trebuie tratată complet înainte de transplant, deoarece prezența unei infecții sistemice active contraindică temporar intervenția. [35,97] Se efectuează screening pentru infecții latente (virusuri, tuberculoză – de exemplu, test QuantiFERON pentru TBC latent) și se aduc la zi vaccinările necesare (antihepatitic, antipneumococic, antigripal etc.). [35] Un pacient cu ascită și malnutriție este foarte susceptibil la infecții, deci pragul de suspiciune și tratament este scăzut. [35,97]

• **Suportul nutrițional:** ascita masivă și dieta restrictivă pot duce la malnutriție severă și sarcopenie. [35] Se recomandă consult de nutriție și instituirea unui suport nutrițional agresiv: suplimente proteice orale, mese mici și

frecvente, eventual alimentație enterală pe timpul nopții (nocturnă) pentru a contracara catabolismul de repaus nocturn. [35] Deficiențele de vitamine (în special vitaminele liposolubile, vitamina D, vitamina B1 – tiamină la etilici) trebuie corectate. [35] Un status nutrițional mai bun se corelează cu o recuperare posttransplant mai rapidă și cu o incidență mai mică a infecțiilor. [35] De asemenea, dacă starea o permite, pacientul este încurajat să facă exerciții ușoare pentru menținerea masei musculare (kinetoterapie adaptată). [35]

• **Stabilizarea funcției renale:** mulți pacienți cu ascită refractară prezintă și insuficiență renală (creatinină crescută, sindrom hepatorenal în evoluție lentă). [10,11,18] Este esențial să se evalueze dacă rinichii sunt încă recuperabili după transplant sau dacă leziunea renală a devenit ireversibilă. [10,18] În acest sens, se poate considera implantarea unui TIPS (dacă nu a fost deja efectuat) – TIPS, prin reducerea hipertensiunii portale, poate ameliora perfuzia renală și preveni deteriorarea suplimentară a funcției renale, permițând pacientului să ajungă la transplant fără a necesita dializă. [83,128] Dacă, totuși, pacientul dezvoltă insuficiență renală cronică severă (de exemplu, necesită dializă regulată înainte de transplant), echipa de transplant va lua în considerare opțiunea transplantului combinat ficat–rinichi. [10,35] Criteriile pentru transplant combinat includ, în general, dializă cronică >8–12 săptămâni sau un RFG <30 mL/min persistent, alături de evidența afectării renale organice. [10] Această decizie se ia multidisciplinar (hepatologi, nefrologi, chirurgi de transplant).

• **Managementul coagulopatiei și al varicelor:** coagulopatia din ciroză (INR crescut, trombocitopenie) se corectează de rutină intraoperator la transplant, deci nu impune amânarea acestuia atâta timp cât pacientul nu sângerează. [35] Totuși, prezența varicelor esofagiene mari constituie un risc de hemoragie înaintea transplantului. [26,35] Dacă pacientul nu a suferit deja o ligatură profilactică a varicelor și acestea sunt de grad mare, se va efectua ligatură endoscopică pentru a preveni o hemoragie catastrofală pretransplant. [26,35] Beta-blocantele neselective pot fi menținute până la transplant dacă pacientul le tolerează (fără hipotensiune), însă la pacienții cu ascită refractară, de obicei, se renunță la ele în favoarea ligaturilor, din considerente hemodinamice. [26,35,114]

• **Supravegherea apariției unui hepatocarcinom (HCC):** la ciroticii de pe lista de transplant, ecografia abdominală periodică și dozarea alfa-fetoproteinei la 6 luni sunt necesare. [35] Apariția unui HCC incipient (în criteriile Milano) nu contraindică transplantul – dimpotrivă, pacientul poate primi prioritate (puncte MELD de excepție) –, însă apariția unui HCC avansat (peste criterii) poate

contraindica transplantul. [35] Ascita refractară nu exclude dezvoltarea unui HCC, deci screeningul rămâne important. [35]

• **Consiliere psihologică și suport social:** pacientul cu ascită refractară este adesea epuizat fizic și psihic de boala cronică. [57,81] Este esențială evaluarea și sprijinul psihologic, atât pentru a asigura complianța la regimul complex de tratament, cât și pentru a pregăti pacientul pentru stresul intervenției de transplant. [35,57,81] Se evaluează suportul familial și social – de exemplu, cine va avea grijă de pacient posttransplant, cine îl va ajuta să ajungă la controale etc. [35] În plus, dacă etiologia cirozei a fost alcoolică, este necesară documentarea unei perioade de abstinență de minimum 6 luni și includerea pacientului într-un program de consiliere pentru adicție, ca parte a criteriilor de listare.

Rolul TIPS ca punte către transplant merită subliniat: pentru pacienții cu ascită severă aflați pe lista de transplant, utilizarea TIPS are beneficii duble. [35,36,83] Pe de o parte, reduce necesarul de paracenteze și spitalizări, ameliorând calitatea vieții în lunile de așteptare. [21,28,128] Pe de altă parte, unele studii sugerează că pacienții care au beneficiat de TIPS înainte de transplant au o recuperare posttransplant mai bună, datorită unui status nutrițional superior și a reducerii incidenței complicațiilor preoperatorii (infecții, insuficiență renală). Un ghid național menționează explicit că montarea unui TIPS la un pacient care ulterior primește transplant nu complică tehnic procedura de transplant și nu are efecte negative asupra supraviețuirii, oferind în schimb avantajul de a menține pacientul stabil în așteptarea grefei. [30] Astfel, multe centre de transplant recomandă TIPS la pacienții cu ascită refractară care au un timp estimat de așteptare mai lung decât câteva luni, cu condiția să nu existe contraindicații. [35,36] Desigur, dacă se preconizează un transplant foarte rapid (de exemplu, pacient cu MELD foarte mare și probabilitate de alocare în câteva săptămâni), riscurile TIPS pot să nu se justifice. Decizia este individualizată.

Situații speciale: în cazul pacienților cu ascită refractară care dezvoltă și boală renală severă, există dilema transplantului combinat vs. secvențial. [10,35] Dacă pacientul a intrat pe dializă cronică și criteriile sugerează afectare renală ireversibilă, listarea combinată ficat–rinichi oferă rezultate excelente la pacienții selectați. [10,35] În schimb, dacă se apreciază că rinichii își pot reveni după transplantul hepatic (de exemplu, insuficiența renală este relativ recentă și legată de sindrom hepatorenal mai degrabă decât de nefropatie structurală), se poate lista pacientul doar pentru ficat, cu acceptarea necesității de dializă temporară posttransplant și monitorizarea recuperării renale. [10,35] Criteriile

UNOS/Eurotransplant pentru transplant combinat includ, pe lângă durata dializei, și valorile RFG și prezența necrozei tubulare acute la biopsie. [10] Aceste decizii subliniază complexitatea conduitei în astfel de cazuri și necesitatea colaborării strânse între hepatologi, nefrologi și chirurgii de transplant.

Perspective regionale și logistice: abordarea pregătirii pentru transplant poate varia ușor între regiuni, în funcție de disponibilitatea grefelor și de politicile de alocare. De exemplu, în țări cu un număr relativ mai mare de donatori (precum SUA), se încurajează listarea precoce (MELD minim ~15) și folosirea intervențiilor-punte (TIPS) cu precauție, având speranța unui transplant în timp util. În schimb, în Europa de Est, unde numărul de transplanturi este mai mic, pacienții pot petrece mai mult timp pe listă cu ascită refractară – aici TIPS devine foarte important pentru a-i menține în viață. Date locale sugerează că, în România, de exemplu, <30% dintre pacienții cu indicație de transplant ajung efectiv transplantați, restul fiind gestionați paliativ, ceea ce se datorează decalajului între cerere și oferta de organe. În Republica Moldova, până la dezvoltarea programului propriu de transplant hepatic, pacienții cu ascită refractară au fost tratați practic exclusiv prin paracenteze repetate, cu o mortalitate la 1 an ce depășea 50%. Aceste statistici evidențiază necesitatea extinderii programelor de transplant și a cooperării regionale pentru a oferi acestor pacienți o șansă la supraviețuire pe termen lung.

Un aspect important al pregătirii pentru transplant este educația pacientului și a familiei privind procedura de transplant și îngrijirea ulterioară. [35] Adesea, pacienții cu ascită refractară văd transplantul ca pe o speranță, dar și ca pe o sursă de anxietate. [57,81] Este crucială consilierea detaliată: prezentarea ratelor de succes (supraviețuire >90% la 1 an în centrele mari), a riscurilor și beneficiilor și încurajarea menținerii unui optimism realist. De asemenea, dacă se anticipează un timp îndelungat de așteptare, pacientul trebuie să înțeleagă rolul măsurilor de punte (precum TIPS, paracenteze) și necesitatea de a rămâne în contact strâns cu echipa medicală (controale periodice la 2–3 luni sau mai des, în funcție de evoluție). [35]

Studii de caz și date recente din literatură

Literatura internațională oferă numeroase studii care au conturat conduita actuală în ascita refractară, de la care merită amintite câteva exemple și date-cheie:
• Impactul TIPS în practica reală: un studiu multicentric american (2010–2016) privind rezultatele TIPS la 1.129 pacienți a relevat că ~60% dintre proceduri au fost efectuate pentru ascită/hidrothorax refractar (restul pentru hemoragii variceale). S-a observat că supraviețuirea la 1 an post-TIPS era influențată în

principal de funcția renală și hepatică preprocedură, nu de indicația în sine. Creatinina pre-TIPS s-a dovedit a fi cel mai puternic predictor de mortalitate postprocedură – subliniind importanța efectuării TIPS înainte ca rinichii să sufere leziuni ireversibile. Acest studiu (ALTA, 2019) confirmă că selecția atentă a pacienților (inclusiv pe baza creatininei și bilirubinei preprocedurale) este esențială pentru succesul TIPS. În plus, la pacienții cu scor MELD mai ridicat (18–20), TIPS a oferit un beneficiu de supraviețuire comparativ cu cei tratați doar cu paracenteze, sugerând că, în această populație cu risc mare, TIPS poate face diferența.

• **Trialuri randomizate TIPS vs. paracenteză:** două studii clasice (Ginès et al., 1998 și Sanyal et al., 2003) au comparat TIPS cu paracenteze repetate + albumină la pacienți cu ascită refractară. Ele au arătat că TIPS este superior în controlul ascitei (rate mai mari de dispariție a ascitei și intervale mai lungi fără reacumulare) și reduce incidența ascitei recurente, dar nu a evidențiat diferențe semnificative în supraviețuirea la 1–2 ani și a avut o incidență mai mare a encefalopatiei hepatice. Aceste studii utilizau însă stenturi neacoperite. Ulterior, o meta-analiză (Salerno et al., 2007) a sugerat că TIPS ar putea avea un mic beneficiu de supraviețuire pe termen lung, iar calitatea vieții pacienților cu TIPS era mai bună decât la cei cu paracenteze repetate, datorită independenței de spital. [110] În anii recenți, cu stenturile PTFE, rezultatele s-au îmbunătățit, și un studiu controlat din 2017 a arătat o supraviețuire la 1 an semnificativ mai bună în grupul cu TIPS acoperit față de paracenteze. [21] Aceste date cumulate au contribuit la consolidarea recomandărilor pro-TIPS în ghidurile moderne. [18,35,36]

• **Terapia cronică cu albumină (studiul ANSWER, 2018):** așa cum s-a menționat, acest trial italian a randomizat 431 de pacienți cu ascită decompensată la terapie standard vs. terapie standard plus albumină 40 g de două ori pe săptămână, timp de până la 18 luni. Supraviețuirea la 18 luni a fost 77% în grupul cu albumină cronică, comparativ cu 66% în grupul standard, iar spitalizările pentru PBS și SHR au fost semnificativ reduse. [22] Acesta este primul studiu care demonstrează un beneficiu de supraviețuire printr-o intervenție farmacologică la pacienții cu ascită, ceea ce a stârnit mult interes. [22] Ca urmare, ghidul de la British Society of Gastroenterology 2020 a inclus administrarea cronică de albumină ca opțiune de luat în considerare la pacienții cu ascită refractară frecvent spitalizați, deși recunoaște barierele practice (cost, necesitatea perfuziilor repetate). [3] Un alt studiu (ATTIRE, 2021, Marea Britanie), care a folosit albumină la pacienți decompensați internați, nu a arătat beneficii semnificative, evidențiind că selecția momentului și a pacientului potrivit pentru

terapia cu albumină este importantă. [24] Per total, conceptul de imunomodulare și susținere a funcției circulatorii cu albumină rămâne unul de actualitate, care ar putea remodela managementul viitor al cirozei decompensate. [22,24,35]

• **Date locale și regionale:** o disertație românească (2015) privind ascita refractară a raportat că, în România, la momentul respectiv, mai puțin de o treime dintre pacienții cu indicație de transplant hepatic ajungeau efectiv la transplant, restul fiind gestionați paliativ cu paracenteze și terapie diuretică maximală. Mortalitatea la 1 an a pacienților cu ascită refractară (fără transplant) depășea 60%. În Republica Moldova, conform Protocolului clinic național din 2009, opțiunile pentru ascită refractară au fost multă vreme limitate la paracenteze repetate și șunturi peritoneovenoase, nefiind disponibil program de transplant hepatic până în ultimii ani. [30] Odată cu inițierea colaborărilor internaționale și trimiterea unor pacienți la transplant în centre din străinătate, s-au obținut primele cazuri de pacienți cu ascită refractară salvați prin transplant. Aceste experiențe subliniază nevoia de dezvoltare a capacităților locale de transplant și de aliniere la ghidurile moderne în managementul cirozei decompensate.

• **Studiu de caz ilustrativ:** un raport de caz notabil descrie un pacient de 45 de ani cu ciroză alcoolică decompensată, care prezenta ascită masivă refractară și episoade recurente de PBS. Inițial, pacientul a necesitat paracenteze evacuatorii de două ori pe săptămână și a primit profilaxie antibiotică (norfloxacină). Ulterior, s-a decis efectuarea unui TIPS ca punte spre transplant. După TIPS, ascita i s-a remis complet în decurs de 4 săptămâni, infecțiile nu au mai recidivat, iar statusul nutrițional s-a îmbunătățit. Pacientul a reușit să se mențină stabil timp de 8 luni, după care a beneficiat de un transplant hepatic de la donator cadaveric. Transplantul s-a efectuat cu succes, fără complicații majore, iar la 1 an posttransplant pacientul era în viață, reluându-și activitatea normală. Acest caz ilustrează perfect rolul de punte al TIPS și importanța transplantului hepatic ca soluție definitivă, demonstrând cum o abordare integrată poate transforma o condiție altminteri fatală (ascita refractară) într-o etapă tranzitorie spre vindecare.

În rezumat, experiența clinică și studiile recente confirmă că utilizarea combinată a terapiilor disponibile – medicale, intervenționale și chirurgicale – poate prelungi viața și îmbunătăți starea pacienților cu ascită refractară. [35,83,135] Cu toate acestea, transplantul hepatic rămâne ținta finală în strategia terapeutică, fiind singurul care schimbă fundamental cursul bolii. [35,135] Algoritmul modern de management al ascitei refractare s-a conturat tocmai pe baza acestor dovezi, integrând noile descoperiri (ex. utilizarea albuminei,

dispozitive inovatoare) în practica curentă pentru a optimiza îngrijirea acestor pacienți. [18,22,127]

Concluzii și recomandări

Pacienții cu ciroză hepatică decompensată și ascită avansată necesită o abordare complexă, multidisciplinară, iar algoritmul de management trebuie să fie bazat pe evidențe științifice actuale. [18,35] Apariția ascitei decompensate este un moment de cotitură în evoluția cirozei, asociat cu reducerea drastică a supraviețuirii pe termen lung. [51,134] Ascita refractară semnalizează epuizarea tratamentelor standard și impune evaluarea imediată pentru transplant hepatic, transplantul fiind singura intervenție care poate oferi o supraviețuire pe termen lung acestor pacienți. [35,111,135] În practică, toate măsurile discutate (medicale și invazive) trebuie folosite ca punte până la transplant sau, dacă transplantul nu este posibil, ca metode de paliație care să asigure cea mai bună calitate a vieții rămasă. [33,82,135]

Algoritmul terapeutic al ascitei urmează pași escaladativi clari: [18,35]

(1) terapia conservatoare – restricție de sodiu și diuretice – la pacienții cu primul episod de ascită sau ascită necomplicată. [18,35]

(2) paracenteza evacuatorie cu administrare de albumină – pentru ascita voluminoasă și pentru cazurile care nu răspund suficient la diuretice. [17,18,35]

(3) terapia ascitei refractare – când ascita nu mai poate fi controlată medicamentos, se recurge la paracenteze repetate și se evaluează indicația de TIPS. [18,35,135]

(4) TIPS – procedura de elecție pentru ascita refractară, la pacienții eligibili, oferind controlul pe termen lung al ascitei și câștig de timp până la transplant. [21,36,128]

(5) șuntul peritoneovenos sau alte dispozitive – opțiuni de ultimă linie, dacă TIPS sau transplantul nu sunt fezabile. [82,110,127] De-a lungul acestor etape, se tratează și se previn complicațiile (PBS, SHR, EH etc.), iar pacientul este pregătit intens pentru transplant. [18,35] Această secvență este susținută de ghidurile actuale (AASLD, EASL) și de studiile recente, care au consolidat rolul fiecărei intervenții. [18,35,36]

Managementul complicațiilor ascitei face parte integrantă din conduită, întrucât complicațiile dictează adesea prognosticul imediat: profilaxia antibiotică adecvată a PBS (primară și secundară) reduce mortalitatea, terapia promptă a SHR cu vasoconstrictoare + albumină poate salva funcția renală, controlul encefalopatiei asigură capacitatea pacientului de a coopera la tratament, iar

tratarea hidrothoraxului și a herniilor reduce riscul unor urgențe letale. [10,18,35] Fiecare episod de decompensare ar trebui folosit ca oportunitate pentru a reevalua indicația de transplant și starea de listă a pacientului, astfel încât nicio fereastră propice să nu fie ratată. [18,35]

Nu în ultimul rând, pregătirea pentru transplant trebuie începută din timp și desfășurată în paralel cu tratamentul ascitei. [18,35] Aceasta include optimizarea statusului pacientului (nutrițional, infecțios, psihologic) și implicarea echipei de transplant încă de la primele semne de agravare. [35] În plus, implicarea serviciilor de îngrijiri paliative este benefică, acolo unde este cazul, pentru a ajuta la controlul simptomelor și la suportul pacientului și familiei pe parcursul bolii, conform recomandărilor moderne. [33,82]

Recomandări practice:

• La primul episod de ascită decompensată, efectuați o paracenteză diagnostică (cu analiza completă a lichidului) și evaluați pacientul pentru eventuale complicații ascunse (în special PBS). [18,97,129] Inițiați prompt restricția de sodiu și terapia diuretică standard (spironolactonă + furosemid) cu monitorizare atentă a răspunsului. [3,18] Educați pacientul privind dieta hiposodată și semnele de alarmă ce impun prezentarea de urgență (febră, dureri abdominale, confuzie, scăderea diurezei etc.).

• Dacă ascita devine foarte voluminoasă (ascită „tensionată", grad III) sau cauzează disconfort marcat, realizați fără ezitare o paracenteză evacuatorie de mare volum, asociind administrarea adecvată de albumină (6–8 g per litru de ascită evacuat peste 5 L). Aceasta va ameliora rapid starea pacientului și va preveni complicații precum insuficiența renală prerenală sau sindromul de compartiment abdominal. [17,73,95] Ulterior, continuați managementul cu diuretice (dacă pacientul răspunde) sau planificați intervențiile următoare în funcție de evoluție. [18,35]

• Recunoașteți precoce criteriile de ascită refractară și, odată ce acestea sunt îndeplinite, opriți temporar diureticele (ineficiente sau riscante în acest stadiu) și organizați managementul ascitei prin paracenteze seriate. [18,35,135] Mai important, referiți de urgență pacientul pentru evaluare de transplant hepatic. [18,35] Ascita refractară semnalează un prognostic <6–12 luni; de aceea, listarea pacientului la un centru de transplant trebuie să fie cât mai rapidă. [111,135] În paralel, optimizați starea pacientului (nutriție, tratarea infecțiilor) pentru a fi un candidat cât mai bun. [35]

• Pentru pacienții eligibili pentru TIPS, nu amânați procedura: efectuați TIPS precoce în cursul ascitei refractare, ideal înainte ca pacientul să

devină caşectic sau să dezvolte insuficiență renală ireversibilă. [36,83,128] TIPS va controla ascita în majoritatea cazurilor, reducând sau eliminând necesarul de paracenteze și internări. [21,28,128] Selectați cu grijă pacienții (evitați TIPS la cei cu insuficiență hepatică foarte severă sau cu episoade persistente). [36,83] Monitorizați după TIPS apariția encefalopatiei și asigurați-vă că șuntul rămâne funcțional (prin ecografie Doppler periodică), intervenind dacă este necesar (redilatare, restentare). [36]

• **Instituiți profilaxie antibiotică** cu norfloxacină la toți pacienții cu ascită și proteină totală în lichid <1,5 g/dL, care au ciroză avansată (Child C) sau disfuncție renală (criterii de risc înalt pentru PBS). [18,41,55] După orice episod de PBS confirmată, mențineți profilaxia antibiotică secundară pe termen nedefinit. [18,105,115] Aceste măsuri reduc semnificativ riscul de PBS și de sindrom hepatorenal și au demonstrat beneficii în supraviețuire. [18,41,118]

• **Monitorizați și gestionați proactiv funcția renală.** La orice creștere a creatininei, excludeți cauze prerenale evidente (depleție de volum) prin administrare de albumină și evaluați criteriile pentru HRS-AKI. [10,11,18] Nu întârziați inițierea tratamentului vasoconstrictor + albumină la pacientul cu suspiciune de HRS, deoarece întârzierea scade șansele de recuperare renală. [10,18] Terlipresina i.v. (dacă este disponibilă) sau combinația midodrină + octreotidă trebuie începute la timp. [10,18] Dacă pacientul nu răspunde în 10–14 zile, pregătiți-vă pentru dializă de punte și discutați cu echipa de transplant posibilitatea unui transplant combinat ficat–rinichi (în funcție de criteriile de durată a dializei și de recuperabilitatea rinichiului). [10,35] Evitarea AINS și a altor medicamente nefrotoxice la acești pacienți este absolută. [10,18]

• **Încurajați coordonarea multidisciplinară în îngrijirea pacientului cu ascită refractară.** Medicul gastroenterolog/hepatolog, chirurgul de transplant, radiologul intervenționist, nefrologul, nutriționistul, specialistul de terapie intensivă și, când este cazul, echipa de îngrijiri paliative, toți au un rol în optimizarea tratamentului. [35,82,83] De exemplu, radiologul intervenționist contribuie prin efectuarea TIPS la momentul optim, nutriționistul ajută la combaterea malnutriției, psihologul și asistentul social sprijină aderarea la planul de îngrijire, iar specialistul de îngrijiri paliative poate ameliora calitatea vieții pacientului aflat în așteptare. [35,82]

În final, managementul ascitei decompensate și pregătirea pentru transplant reprezintă un echilibru delicat între terapia simptomatică și cea curativă. [18,35,135] Un algoritm corect aplicat, personalizat fiecărui pacient, poate transforma ascita refractară dintr-o condiție fatală într-o etapă tranzitorie

înaintea vindecării prin transplant. [35,111,135] Progresele recente – de la îmbunătățirea tehnologiei TIPS la strategii noi precum administrarea cronică de albumină și dispozitivele de drenaj automat – oferă instrumente suplimentare în arsenalul terapeutic, însă ele trebuie folosite judicios, pe baza dovezilor și a ghidurilor. [22,36,127] Rămâne esențial ca practicienii să se mențină la curent cu ghidurile actualizate și cu literatura emergentă, pentru a oferi pacienților cele mai bune șanse la supraviețuire și o calitate a vieții cât mai bună. [18,35] Conduita medico-chirurgicală a pacienților cu ascită avansată nu se limitează la a „usca" ascita, ci se extinde la navigarea pacientului printr-un traseu complex către vindecare prin transplant, cu grijă, pricepere și fundament științific solid. [35,135]

Concluzie

Ascita refractară din ciroza hepatică decompensată reprezintă o provocare majoră de management, a cărei rezolvare impune înțelegerea profundă a mecanismelor fiziopatologice și aplicarea judicioasă a tuturor terapiilor disponibile. [35,135] Analiza realizată în acest capitol a evidențiat interdependența strânsă dintre modificările hemodinamice, disfuncția renală funcțională, tulburările imunologice și sindromul inflamator asociate cirozei avansate, subliniind necesitatea unei strategii terapeutice multimodale. [5,10,62]

Din perspectivă fiziopatologică, ascita cirogenă avansată rezultă dintr-un cerc vicios în care hipertensiunea portală severă determină vasodilatație sistemică și retenție renală de sodiu, suprasolicitând sistemul limfatic abdominal; pe acest teren, inflamația cronică și translocația bacteriană agravează vasodilatația și favorizează complicațiile infecțioase. [65,112,126] În consecință, o abordare terapeutică eficientă trebuie să țintească multiple verigi: reducerea presiunii portale, evacuarea controlată a lichidului ascitic și prevenirea/tratamentul complicațiilor infecțioase și circulatorii. [35,135]

Din perspectivă clinică, ascita avansată indică un prognostic sever, cu supraviețuire redusă (≈50% la 1–2 ani) în absența unor intervenții eficace. [45,51,111] Apariția ascitei marchează practic ireversibilitatea decompensării cirozei, necesitând intensificarea monitorizării, optimizarea tratamentului și îndrumarea pacientului spre transplant hepatic într-un centru specializat. [18,35]

Analiza factorilor predispozanți ai complicațiilor ascitei a arătat că severitatea insuficienței hepatice și renale preexistente este determinantul principal al evoluției nefavorabile. [10,35,97] Pacienții cu ascită refractară care au prezentat anterior episoade de PBS sau SHR au un risc mult crescut de mortalitate și de recidivă a complicațiilor. [10,18,97] De asemenea, ascita cronică

de mare volum predispune la apariția herniilor abdominale (ombilicale, inghinale), care, pe fondul presiunii intraabdominale crescute, se pot complica cu rupere spontană – o urgență chirurgicală cu mortalitate ridicată. Aceste constatări subliniază importanța prevenției complicațiilor ascitei: profilaxia primară a PBS (de exemplu, cu norfloxacină) la pacienții cu lichid ascitic sărac în proteină, repararea electivă a herniilor ombilicale înainte de a ajunge la ruptură (dacă ascita poate fi controlată suficient) și monitorizarea atentă a funcției renale pentru a interveni precoce în SHR incipient ș.a.m.d. [18,41,60]

Din perspectivă terapeutică, în prezent există trei piloni principali în managementul ascitei refractare: paracenteza evacuatorie repetată, TIPS și cateterele peritoneale tunelizate (pentru drenaj cronic), fiecare având avantaje și limite specifice. [35,82,128]

• Paracenteza evacuatorie este o metodă simplă, accesibilă și foarte eficientă în ameliorarea rapidă a simptomelor ascitei. [18,35] Ea rămâne standardul de îngrijire pentru controlul imediat al ascitei refractare și, adesea, singura opțiune la pacienții cu contraindicație la șunt sau transplant. [18,35,135] Totuși, paracenteza nu modifică evoluția naturală a bolii – ascita recidivează inevitabil, necesitând proceduri repetate care generează disconfort și risc cumulativ de complicații (de exemplu, fiecare puncție poartă un mic risc de sângerare sau infecție, iar repetarea frecventă poate duce la epuizare fizică și psihică a pacientului). [111,135] Administrarea de albumină după paracenteze este esențială pentru a menține perfuzia circulatorie și a preveni insuficiența renală acută. [17,18,35] Așadar, LVP (large volume paracentesis) are un rol predominant paliativ: asigură confortul pe termen scurt, dar nu îmbunătățește supraviețuirea sau evoluția de fond a cirozei. [111,135]

• Șuntul portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS) s-a impus ca terapia de elecție pentru ascita refractară, datorită capacității sale de a aborda cauza principală – hipertensiunea portală severă. [36,83,128] Datele analizate confirmă că TIPS controlează ascita pe termen lung la ~70–80% dintre pacienți, reducând dramatic necesarul de paracenteze și permițând întreruperea diureticelor la mulți dintre aceștia. [21,128,135] Beneficiile TIPS se extind și asupra complicațiilor ascitei: s-a observat o scădere a incidenței PBS și a SHR după crearea șuntului, probabil datorită reducerii volumului ascitic și ameliorării perfuziei renale. [83,128] De asemenea, la pacienții selecționați corect, TIPS poate îmbunătăți supraviețuirea la 1–2 ani comparativ cu paracentezele, oferind un interval de timp în care pacientul poate ajunge la transplant. [21,28,128] În loturile studiate, supraviețuirea la 1 an după TIPS (cu stenturi acoperite) a fost în

jur de 70–80% la pacienții cu MELD <18–20, comparativ cu ~50% la 1 an fără TIPS la pacienții cu ascită refractară. [21,128] Principalul compromis al TIPS este encefalopatia hepatică indusă de șunt: aproximativ o treime dintre pacienți dezvoltă EH post-TIPS, însă în majoritatea cazurilor aceasta poate fi gestionată medicamentos și nu necesită închiderea șuntului. [36,128] Prin selecția atentă a pacienților (evitând TIPS la cei cu encefalopatie severă preexistentă sau cu insuficiență hepatică foarte avansată), riscul de complicații poate fi diminuat. [36,83] În concluzie, TIPS oferă cel mai bun control al ascitei și are probabil cel mai favorabil impact asupra supraviețuirii și calității vieții, cu prețul unui risc crescut de encefalopatie ce trebuie gestionat corespunzător. [36,128]

• Cateterul peritoneal tunelizat permanent (de tip PleurX) reprezintă o alternativă minim invazivă de paliație pentru pacienții neeligibili **pentru** TIPS sau transplant. [82,103] Acesta asigură un drenaj intermitent al ascitei, controlat de pacient la domiciliu, reducând simptomatologia și evitând spitalizările repetate pentru paracenteză. [82,103] Studiile arată că folosirea cateterelor permanente poate controla eficient ascita refractară din punct de vedere simptomatic și are un profil de siguranță acceptabil pe termen scurt. [82,103] Totuși, această metodă nu ameliorează prognosticul de fond al cirozei – supraviețuirea rămâne determinată de severitatea bolii hepatice. [33,82] De asemenea, riscul de infecții asociat cateterului este semnificativ (până la 30% dezvoltă peritonite în primul an), impunând o selecție riguroasă a pacienților (în principiu, doar cei cu speranță de viață limitată, care doresc să evite spitalizările frecvente) și monitorizare strictă. [82,103] Cateterul permanent poate oferi o ameliorare importantă a calității vieții, permițând pacientului să petreacă mai mult timp acasă și să evite disconfortul paracentezelor repetate, însă nu prelungește viața. [33,82,103]

Comparativ, pe baza datelor analizate, TIPS este în prezent terapia optimă pentru ascita refractară, deoarece asigură cel mai bun control al ascitei și are potențialul de a influența favorabil supraviețuirea și calitatea vieții. [36,128] Paracenteza are profilul de siguranță procedurală cel mai bun (risc imediat minim), însă nu previne complicațiile evolutive ale cirozei și implică proceduri repetate ce scad calitatea vieții. [18,35] Cateterul peritoneal permanent conferă autonomie pacientului și un control continuu al ascitei, dar îl expune la un risc infecțios cronic și nu modifică istoria naturală a bolii. [82,103] Șunturile peritoneovenoase chirurgicale și dispozitivele automate (Alfapump) rămân opțiuni de rezervă sau în curs de evaluare, cu eficacitate promițătoare, dar încă limitate de ratele crescute de complicații tehnice și infecțioase. [110,127,131]

Rezultatele clinice obținute prin aplicarea acestor terapii minim invazive confirmă beneficiile lor, dar și caracterul lor de punte până la transplant. [35,82,128] Rezultatele pe termen scurt ale intervențiilor sunt, în general, favorabile: mortalitatea legată de procedură este foarte redusă în cazul paracentezei și al cateterului (practic nulă) și acceptabilă în cazul TIPS (~5–10% la 30 de zile, în principal datorită severității cirozei și nu procedurii în sine). [36,82] Complicațiile imediate ale TIPS (de exemplu, hemoragie intraabdominală, fistule) apar rar și pot fi, de obicei, rezolvate intervențional sau chirurgical. [36] În mod similar, complicațiile precoce ale cateterelor (peritonită în primele săptămâni) pot fi gestionate cu antibioterapie adecvată. [82,103] Aceste date sugerează că procedurile minim invazive de tratament al ascitei sunt, per ansamblu, bine tolerate de majoritatea pacienților cu ciroză decompensată, riscurile imediate fiind justificate de gravitatea situației clinice. [35,36,82]

Referitor la evoluția pe termen lung, dovezile subliniază că terapiile minim invazive pentru ascită au mai degrabă un rol de punte către transplant decât unul curativ definitiv. [35,82,128] Supraviețuirea la 1 an după TIPS depinde de severitatea bolii hepatice și de funcția renală preprocedură, însă, în condiții favorabile, poate atinge ~75%. [21,128] Fără TIPS, supraviețuirea la 1 an a pacienților cu ascită refractară rămâne în jur de 50%, evidențiind necesitatea intervenției pentru a câștiga timp. [111,135] Cateterul peritoneal, deși îmbunătățește confortul, nu prelungește supraviețuirea, aceasta fiind determinată de progresia cirozei (mulți pacienți cu ascită refractară vor deceda din cauza insuficienței hepatice în 6–12 luni, indiferent de prezența cateterului). [33,82,103] Aceste constatări subliniază că transplantul hepatic rămâne singura soluție care schimbă fundamental prognosticul: toate celelalte metode trebuie privite ca mijloace de a menține pacientul în viață și într-o stare acceptabilă suficient de mult încât să ajungă la transplant sau, dacă transplantul nu este posibil, ca mijloace de a-i asigura confortul maxim. [35,135]

Un aspect central evidențiat de această analiză este impactul asupra calității vieții al diferitelor tratamente ale ascitei. [57,81] Evaluările obiective și subiective indică faptul că pacienții cu ascită refractară au o calitate a vieții drastic diminuată, afectând atât dimensiunea fizică (dureri, dispnee, imobilizare, malnutriție), cât și pe cea mentală și socială (depresie, anxietate, izolare, dependență de îngrijiri medicale). [57,81] Prin controlul ascitei – indiferent de metoda folosită – se urmărește nu doar prelungirea vieții, ci și redarea autonomiei și demnității pacientului. [33,81,82] Datele analizate arată că intervențiile corect alese îmbunătățesc semnificativ calitatea vieții: după TIPS, pacienții raportează

creșterea apetitului, ameliorarea somnului și a mobilității, dispariția senzației de tensiune abdominală și reducerea anxietății legate de starea lor; per ansamblu, o stare generală mult mai bună. [83,128] Paracenteza repetată, deși nu este o soluție definitivă, oferă perioade de ușurare a simptomelor apreciate de pacienți și de familiile lor. [35] Cateterul permanent, deși implică grija unui dispozitiv, conferă pacientului un sentiment de control (el își poate drena lichidul când are nevoie) și reduce vizitele la spital, ceea ce aduce liniște sufletească. [82,103] Indiferent de metodă, trebuie subliniat că obiectivul tratamentului ascitei refractare este atât prelungirea supraviețuirii, cât și ameliorarea suferinței și păstrarea calității vieții pacientului – aspecte asupra cărora aceste intervenții au un impact pozitiv important. [33,81,82]

În concluzie, tratamentul medico-chirurgical al sindromului ascitic avansat trebuie integrat într-un plan holistic de îngrijire a pacientului cirotic decompensat. [35,128] Alegerea optimă între TIPS, paracenteză repetată, șunt peritoneovenos, cateter permanent sau alte metode se face individualizat, pe baza caracteristicilor clinice ale pacientului și ținând cont de avantajele și limitele fiecărei intervenții. [35,82,128] Dovezile din literatură și experiența clinică susțin utilizarea pe scară largă a TIPS (în special cu stenturi acoperite) la pacienții potriviți, precum și explorarea unor abordări inovatoare (de exemplu, stenturi cu diametru controlabil pentru a minimiza encefalopatia, dispozitive automate de drenaj) în cadrul studiilor clinice. [36,127,131] În paralel, managementul acestor pacienți trebuie să rămână multidisciplinar și cuprinzător: pe lângă controlul ascitei, pacienții necesită suport nutrițional, profilaxie antiinfecțioasă, monitorizarea și tratamentul complicațiilor și evaluare precoce pentru transplant hepatic. [35,97] Numai prin integrarea tuturor acestor aspecte se pot obține rezultate optime – traduse prin supraviețuiri mai lungi și o viață cu suferință redusă pentru pacienții cu ascită refractară din ciroza decompensată. [35,128]

CONCLUZII

Prezenta monografie susține, cu argumente multidisciplinare, că ascita asociată cirozei hepatice decompensate nu poate fi explicată printr-un simplu mecanism „mecanic”, rezultat al hipertensiunii portale, și nici redusă la o problemă pasivă de acumulare lichidiană în cavitatea peritoneală. Mai degrabă, ascita reprezintă o manifestare clinică periferică a unui dezechilibru sistemic profund, în care hipertensiunea portală acționează ca factor declanșator, dar nu ca explicație suficientă. Această decompensare implică simultan circulația splanhnică, funcția endotelială, răspunsurile neurohormonale de adaptare, funcția renală, integritatea intestinului, sistemul imun și, nu în ultimul rând, componenta limfatică.

Apariția ascitei clinice indică depășirea unui prag fiziologic de autoreglare, iar progresia spre forme severe sau refractare reflectă un colaps convergent al mecanismelor homeostatice, cu impact direct asupra prognosticului pacientului.

Capitolul 1 oferă o reevaluare critică a rolului sistemului limfatic în patogeneza ascitei. Deși tradițional considerat periferic, sistemul limfatic hepatic și splanhnic dobândește, în lumina datelor recente, un statut central în înțelegerea succesiunii adaptare–decompensare. Inițial, organismul răspunde la creșterea presiunii hidrostatice prin remodelări structurale și funcționale ale rețelei limfatice, ceea ce explică absența ascitei în stadiile precoce ale cirozei. În timp, însă, hiperfiltrația persistentă și suprasolicitarea drenajului limfatic conduc la un punct de epuizare funcțională. Odată atins, acest punct devine generator de ascită persistentă și de reumplere rapidă postparacenteză, în ciuda intervențiilor convenționale.

Un alt element esențial este impactul disfuncției endoteliale asupra ambelor compartimente: vascular și limfatic. Dezechilibrul mediului vasoactiv – în special prevalența oxidului nitric în teritoriul splanhnic – contribuie la hipovolemia arterială eficientă și declanșează activarea maximală a sistemelor RAAS, simpatic și al vasopresinei. Simultan, contractilitatea colectoarelor limfatice este afectată, reducând capacitatea de propulsie a limfei.

Integrarea disfuncției limfatice intestinale completează tabloul: limfangiectazia și staza mezenterică pot duce la pierdere de proteine (hipoproteinemie), scăderea presiunii oncotice, pierdere limfocitară cu imunodeficiență și, în cazuri extreme, la ascită chilozică. Această viziune propune o schimbare de paradigmă: ascita nu este doar o expresie a hipertensiunii portale,

ci și rezultatul unui eșec progresiv al clearance-ului limfatic într-un context hemodinamic și imunologic alterat.

Capitolul 2 fixează conceptual ascita refractară nu ca un simplu eșec terapeutic al tratamentului diuretic, ci ca un fenotip avansat de decompensare cardio-renală. În această etapă, hipertensiunea portală severă determină o vasoplegie splanhnică marcată, cu sechestrarea volumului sanguin abdominal și scăderea efectivă a volumului arterial circulant. Acest deficit circulator activează intens axele neurohormonale compensatorii, accentuând vasoconstricția renală, reducând rata de filtrare glomerulară și determinând o retenție progresivă de sodiu și apă. Diureticele își pierd eficacitatea, nu ca urmare a toleranței farmacologice în sine, ci din cauza unui dezechilibru fiziopatologic profund.

Mecanismul refractarității se caracterizează printr-o deplasare a reabsorbției de sodiu către segmentul proximal al nefronului, reducând astfel substratul distal necesar pentru o natriureză eficientă. În paralel, secreția vasopresinei determină retenția de apă liberă, accentuând hiponatremia de diluție, care devine simultan un marker de severitate și un limitator al opțiunilor terapeutice.

Capitolul aduce și o distincție valoroasă între formele diuretic-rezistente și cele diuretic-intractabile, subliniind importanța recunoașterii pseudo-refractarității – cauzate de factori iatrogeni sau precipitanți acut reversibili. Diagnosticul corect al refractarității trebuie să includă o evaluare integrativă: statusul renal, rezervele hepatice și cardiace, contextul inflamator și infecțios, toate în perspectiva menținerii unei ferestre terapeutice pentru transplant.

Capitolul 3 extinde analiza către axa intestin–imunitate–peritoneu, introducând translocația bacteriană ca verigă esențială în progresia bolii. Aceasta reprezintă consecința unui cumul de factori: disbioză, creșterea permeabilității mucoasei intestinale și disfuncția imună specifică cirozei (CAID). Translocația rezultată nu generează doar infecții manifeste, precum peritonita bacteriană spontană (PBS), ci și o expunere cronică la PAMP-uri și endotoxine care întrețin vasodilatația și permeabilitatea capilară.

O contribuție distinctă a acestui capitol este integrarea presiunii intraabdominale (PIA) în modelul patogenic. Ascita voluminoasă crește PIA, ceea ce compromite perfuzia intestinală, favorizează ischemia și alterează drenajul limfatic, amplificând translocația bacteriană. Totodată, compoziția biochimică a lichidului ascitic – hipoproteic, hipocomplementemic – reduce capacitatea opsonică, făcând mediul peritoneal extrem de vulnerabil la infecții.

Din aceste observații derivă o concluzie clinică de importanță majoră: PBS nu este o entitate izolată, ci reprezintă vârful unui proces inflamator sistemic ce poate declanșa o cascadă de insuficiențe de organ (AKI, HRS, sepsis, ACLF). Aceasta necesită o abordare proactivă, cu diagnostic precoce și intervenții țintite pentru a întrerupe ciclul patogen ascită–PIA–barieră intestinală–translocație–inflamație–disfuncție multiorganică.

Capitolul 4 abordează complicațiile parietale, cu accent pe herniile abdominale în contextul cirozei decompensate. Acestea sunt interpretate nu doar ca evenimente anatomice locale, ci ca expresii ale unei fragilități sistemice accentuate. Ascita persistentă și creșterea PIA exercită o presiune biomecanică constantă asupra peretelui abdominal. În același timp, malnutriția, sarcopenia, hipoalbuminemia și afectarea matricei extracelulare compromit integritatea fascială și capacitatea de vindecare.

Hernia ombilicală devine astfel un marker clinic al ascitei necontrolate, iar herniile incizionale reflectă o vulnerabilitate postoperatorie accentuată. Riscul infecțios, amplificat de CAID, nu este cauza directă a defectului herniar, dar agravează semnificativ evoluția – favorizând infecții de plagă, fistule ascitice și complicații locale severe. Istoria naturală a acestor hernii este una progresivă, cu potențial de decompensare acută, inclusiv în forme dramatice precum Flood syndrome, asociată cu colaps circulator și insuficiență renală.

Concluzia terapeutică este clară: intervenția chirurgicală electivă, realizată după optimizarea statusului biologic și controlul ascitei/PIA, oferă un prognostic net superior urgenței. Succesul intervenției depinde mai ales de statusul general al pacientului și mai puțin de detalii tehnice izolate.

Capitolul 5 aduce o validare pragmatică a strategiilor propuse, arătând că metodele minim invazive pot avea eficiență semnificativă în controlul ascitei și al complicațiilor aferente – cu rezultate mai bune în formele stabile și rezistente și eficiență relativă, dar posibilă, în fenotipurile refractare. Totodată, este explorat potențialul terapiei prin decompresie cervicală a ductului toracic în cazuri atent selecționate, în care disfuncția limfatică centrală domină tabloul decompensării.

Pentru PBS, capitolul propune criterii de selecție clinică și susține că, în anumite cazuri, abordul laparoscopic cu lavaj peritoneal poate asigura un control inflamator local mai eficient, reducând recurența ascitei și necesarul de paracenteze.

În zona herniilor, concluzia rămâne consecventă: intervențiile programate, susținute de optimizare preoperatorie, se asociază cu rezultate net superioare celor

realizate în urgență. Diferențele de prognostic sunt dictate în principal de severitatea statusului hepatic și biologic general.

Capitolul 6 finalizează demersul prin integrarea conceptelor într-un algoritm medico-chirurgical orientat către transplant hepatic, singura intervenție curativă în formele avansate. Ascita refractară este reconfigurată ca un marker de severitate care justifică monitorizare intensivă și direcționare precoce către centre de transplant.

Paracenteza evacuatorie repetată rămâne indispensabilă pentru controlul simptomatic, dar cu caracter preponderent paliativ, necesitând suport volemic corespunzător. TIPS apare drept opțiunea cu fundament fiziopatologic solid pentru reducerea presiunii portale, cu beneficii posibile asupra funcției renale. Cateterele tunelizate oferă o formă de paliație funcțională, cu risc infecțios cronic, dar fără a modifica traiectoria bolii.

Toate aceste intervenții trebuie înțelese ca metode de stabilizare temporară, al căror scop principal este menținerea eligibilității pentru transplant sau, în caz contrar, maximizarea confortului pacientului și reducerea poverii procedurale.

Concluzia generală a monografiei este că ascita cirotică avansată nu poate fi abordată eficient decât în cadrul unei înțelegeri integrate: ea este expresia unui sindrom complex de insuficiență circulatorie hepato-renală, amplificat de axa intestin–inflamație–imunitate și modulată critic de capacitatea – și eventualul eșec – al clearance-ului limfatic. Această viziune justifică o tranziție de la modelul evacuator simplist la un model patogenic stratificat și personalizat, în care deciziile terapeutice sunt calibrate pe fenotipul clinic dominant (portal, renal, inflamator, limfatic), pe factorii precipitanți și iatrogeni, pe presiunea intraabdominală și pe integrarea timpurie într-un traseu terapeutic orientat spre transplant hepatic.

Prezenta monografie își propune să consolideze o viziune modernă asupra ascitei în contextul cirozei hepatice decompensate, susținând ideea că acest fenomen clinic nu poate fi înțeles drept o simplă consecință „mecanică” a hipertensiunii portale și nici redus la o acumulare pasivă de lichid în cavitatea peritoneală. Ascita, în forma sa avansată, se conturează ca o expresie periferică a unei disfuncții sistemice profunde, în care hipertensiunea portală declanșează un lanț complex de adaptări și, ulterior, de eșecuri progresive. Acestea afectează simultan circulația splanhnică, funcția endotelială, răspunsurile neurohormonale, aparatul renal, tractul gastrointestinal, sistemul imunitar și, nu în ultimul rând, sistemul limfatic.

Apariția clinică a ascitei semnalează depășirea unei limite fiziologice de autoreglare, iar progresia către forme severe și refractare reflectă un colaps convergent al mecanismelor homeostatice multiple, cu implicații directe asupra prognosticului pacientului. Concluziile dezvoltate de-a lungul capitolelor acestei lucrări susțin această perspectivă sistemică și oferă argumente pentru o reconceptualizare fiziopatologică a ascitei în cadrul decompensării hepatice.

Capitolul 1 susține, prin argumente fiziopatologice și clinice, necesitatea revalorizării sistemului limfatic ca determinant central în evoluția ascitei. Tradițional marginalizat în explicațiile fiziopatologice clasice, sistemul limfatic – și, în special, rețeaua limfatică hepatică și splanhnică – devine, în lumina datelor recente, o verigă majoră în înțelegerea tranziției de la stadiile compensate ale cirozei către formele decompensate cu ascită clinic manifestă.

În stadiile incipiente ale bolii hepatice cronice, organismul dezvoltă o serie de mecanisme compensatorii menite să contrabalanseze creșterea progresivă a presiunii hidrostatice în circulația portală. Una dintre cele mai eficiente adaptări este reprezentată de intensificarea producției de limfă și remodelarea rețelei limfatice, atât structural, cât și funcțional. În această fază, drenajul limfatic reușește să preia surplusul de ultrafiltrat vascular, întârziind astfel apariția ascitei vizibile.

Totuși, pe măsură ce hiperfiltrația persistentă și presiunile hidrostatice crescute depășesc capacitatea de transport și drenaj a sistemului limfatic, acest mecanism de compensare cedează. Astfel, eșecul clearance-ului limfatic devine nu doar un element corelativ, ci un factor cauzal direct al ascitei persistente. În această etapă, ascita nu mai poate fi controlată prin intervenții conservatoare, iar tendința de reumplere rapidă postevacuatorie devine o problemă clinică frecvent întâlnită.

O altă dimensiune critică analizată în acest capitol este disfuncția endotelială, care exercită un impact transversal asupra compartimentelor vascular și limfatic. Mediul vasoactiv caracteristic teritoriului splanhnic – dominat de producția excesivă de oxid nitric – determină o vasodilatație marcată, cu scăderea volumului arterial efectiv și activarea intensă a sistemelor neurohormonale compensatorii: sistemul renină–angiotensină–aldosteron (RAAS), sistemul nervos simpatic (SNS) și secreția de vasopresină. Aceste reacții de adaptare, deși inițial utile, devin maladaptive în timp.

Pe plan limfatic, același dezechilibru biochimic compromite funcția de propulsie a colectoarelor limfatice, afectând contractilitatea acestora și reducând capacitatea de drenaj a limfei. Acest aspect explică, parțial, de ce ascita apare

frecvent în contextul unui status circulator profund alterat, în care nu doar presiunile portale crescute, ci și pierderea capacității de drenaj limfatic contribuie la acumularea lichidului în cavitatea peritoneală.

Modelul fiziopatologic este completat de implicarea directă a disfuncției limfatice intestinale. Staza limfatică mezenterică și limfangiectazia pot conduce la pierdere proteică semnificativă, determinând hipoproteinemie și, consecutiv, scăderea presiunii oncotice plasmatice. În plus, se produce pierdere de limfocite și imunoglobuline, ceea ce contribuie la imunodeficiența specifică a pacientului cirotic. În cazurile severe, această alterare limfatică poate duce la formarea ascitei chilozice, o formă particulară și dificil de gestionat clinic.

Consecința conceptuală majoră care derivă din toate aceste observații este necesitatea unei schimbări de paradigmă: ascita cirotică trebuie înțeleasă ca rezultatul unui proces de adaptare limfatică eșuată, care se desfășoară pe fondul unei decompensări globale – hemodinamice, imunologice și inflamatorii. Această perspectivă deschide noi posibilități de stratificare patogenică a pacienților, în care fenotipul limfatic poate deveni un criteriu util de clasificare clinică și terapeutică.

Pe fundamentul fiziopatologic stabilit anterior, Capitolul 2 definește ascita refractară nu ca o simplă lipsă de răspuns la diuretice, ci ca expresia finală, clinică și funcțională, a unei decompensări circulatorii și renale profunde. În această etapă evolutivă, hipertensiunea portală severă nu mai acționează izolat, ci se transformă progresiv într-un fenotip de vasoplegie splanhnică asociat cu sechestrarea volumului sanguin abdominal. Această redistribuție conduce la scăderea volumului arterial efectiv, care, la rândul său, determină activarea maximă a sistemelor neurohormonale implicate în menținerea homeostaziei volemice.

Astfel, activarea cronică și intensă a RAAS, SNS și axei vasopresinei induce vasoconstricție renală severă, cu scăderea filtrării glomerulare, reținere accentuată de sodiu și apă și, în cele din urmă, pierderea eficacității terapeutice a diureticelor. Aceste modificări nu reflectă un eșec farmacologic în sine, ci, mai degrabă, instaurarea unui dezechilibru fiziopatologic ireversibil, în care mecanismele adaptative sunt depășite, iar intervențiile medicamentoase devin neproductive.

Capitolul dezvoltă în detaliu mecanismul fiziopatologic repetitiv al refractarității: reabsorbția tubulară de sodiu este deplasată spre porțiunea proximală a nefronului, ceea ce reduce dramatic aportul de sodiu disponibil în segmentele distale pentru procesele natriuretice. Această redistribuție a funcției tubulare, asociată cu retenția de apă liberă mediată de vasopresină, generează

hiponatremie de diluție – un fenomen care funcționează simultan ca marker de severitate hemodinamică și ca limitare terapeutică majoră, întrucât reduce drastic marja de siguranță a tratamentelor diuretice.

Un aport esențial al capitolului îl reprezintă distincția între formele diuretic-rezistente și diuretic-intractabile. În formele rezistente, răspunsul la tratament este insuficient, dar parțial prezent, în timp ce formele intractabile se caracterizează prin imposibilitatea de a administra dozele optime din cauza efectelor adverse, în special hiponatremiei sau disfuncției renale. Aceste diferențieri nu sunt doar semantice, ci au valoare practică în orientarea deciziei terapeutice.

De asemenea, se subliniază importanța identificării pseudo-refractarității – o categorie frecvent trecută cu vederea în practica curentă. În această situație, lipsa de răspuns la diuretice nu este rezultatul unei refractarități reale, ci reflectă factori iatrogeni sau precipitanți acut reversibili, precum administrarea excesivă de beta-blocante, hiponatremia de diluție indusă medicamentos, infecțiile subclinice, suprasarcina volemică ocultă sau complianța scăzută la regimul hiposodat. Recunoașterea acestor condiții este vitală înainte de escaladarea către intervenții invazive, precum TIPS sau implantarea de catetere permanente.

Concluzia operațională a capitolului este clară: refractaritatea ascitei nu trebuie evaluată strict pe baza persistenței lichidului în cavitatea peritoneală, ci trebuie interpretată în contextul unui fenotip complex, care implică evaluarea globală a pacientului – funcția renală, rezervele hepatice și cardiace, echilibrul hemodinamic, gradul de inflamație sistemică, infecțiile intercurente –, toate în vederea menținerii eligibilității pentru transplant hepatic. A trata refractaritatea doar prin prisma răspunsului la diuretice înseamnă a ignora complexitatea stadiului de boală în care se află pacientul.

Mai mult, această perspectivă holistică justifică o abordare terapeutică adaptată: alegerea momentului optim pentru paracenteze repetate, selecția atentă a pacienților pentru TIPS, evitarea iatrogeniei medicamentoase și, acolo unde este necesar, integrarea precoce a pacientului într-un traseu de evaluare pre-transplant.

În continuarea logicii fiziopatologice dezvoltate anterior, Capitolul 3 extinde modelul interpretativ către axa intestin–imunitate–peritoneu, argumentând că translocația bacteriană reprezintă un mecanism central, cu rol de pivot, care leagă disfuncția de barieră intestinală de inflamația sistemică, instabilitatea hemodinamică și complicațiile infecțioase majore – în mod particular, peritonita bacteriană spontană (PBS).

În acest context, translocația bacteriană nu este concepută ca un simplu eveniment infecțios punctual, ci ca o consecință directă a unei triade fiziopatologice complexe: (1) disbioza microbiotei intestinale, (2) creșterea permeabilității mucoasei digestive și (3) instalarea unui sindrom de imunodeficiență specific cirozei (denumit CAID – cirrhosis-associated immune dysfunction). Interacțiunea acestor trei factori generează o stare de expunere cronică a organismului la antigene bacteriene, chiar și în absența unei infecții manifeste. Astfel, translocația bacteriană se asociază nu doar cu episoade infecțioase acute, ci și cu endotoxinemie persistentă și activare imună de joasă intensitate, care contribuie la menținerea unui mediu proinflamator sistemic.

Un aport important al acestui capitol îl constituie integrarea presiunii intraabdominale (PIA) în modelul fiziopatologic al translocației. Ascita voluminoasă crește PIA în mod progresiv, iar această presiune exercitată asupra anselor intestinale compromite microcirculația splanhnică, inducând fenomene de hipoperfuzie intestinală, cu posibile episoade de ischemie–reperfuzie. În paralel, drenajul limfatic intestinal este afectat, staza favorizează edemul peretelui enteral, iar permeabilitatea barierei mucoase crește, facilitând trecerea bacteriilor și a produselor lor (PAMP-uri) în circulație și în cavitatea peritoneală.

Pe acest fond, lichidul ascitic devine vulnerabil la colonizare bacteriană – nu doar prin contaminare directă, ci și prin lipsa mecanismelor de apărare locală. Capitolul subliniază că compoziția biologică a lichidului ascitic în ciroza avansată – hipoproteică, hipocomplementemică, cu activitate opsonică redusă – joacă un rol funcțional esențial în susceptibilitatea la infecții. Astfel, PBS apare nu ca o complicație izolată, ci ca vârful icebergului unei cascade complexe, cu origine intestinală, componentă imunologică și expresie clinică peritoneală.

Această reconceptualizare transformă PBS dintr-un diagnostic infecțios în sens strict într-un sindrom sistemic, cu potențial de declanșare a disfuncțiilor de organ multiple, în special insuficiența renală acută (AKI), sindromul hepato-renal (HRS), sepsisul și sindromul de insuficiență de organ acută pe fond cronic (ACLF). Ca urmare, managementul PBS nu poate fi limitat la antibioterapie empirică, ci trebuie să includă diagnostic precoce, intervenții prompte și măsuri de întrerupere a cercului vicios ascită–PIA–barieră intestinală–translocație–inflamație sistemică–insuficiență de organ.

Capitolul aduce și o contribuție importantă în ceea ce privește interpretarea PBS în contextul ascitei voluminoase, arătând că volumul în exces al lichidului ascitic nu este un simplu inconvenient clinic, ci un factor activ de progresie a inflamației și translocației. De aceea, controlul ascitei nu trebuie privit

doar ca o țintă simptomatică, ci ca o strategie de reducere a presiunii intraabdominale, cu rol potențial în restabilirea integrității barierei intestinale și în limitarea cascadei infecțioase și inflamatorii.

În același timp, se discută rolul compoziției lichidului ascitic nu doar ca reflectare a statusului proteic general, ci și ca determinant funcțional al imunității peritoneale. Un lichid hipoproteic și sărac în complement reduce capacitatea organismului de a face față unei încărcături bacteriene chiar minime, iar scăderea activității opsonice devine, practic, o cale liberă pentru dezvoltarea PBS – mai ales în condițiile unei translocații persistente și ale unui sistem imunitar cirotic profund disfuncțional.

Concluzia clinică esențială a acestui capitol este că PBS trebuie înțeleasă ca o manifestare de vârf a unei patologii sistemice, iar nu ca o infecție accidentală. În acest sens, tratamentul trebuie să fie proactiv, rapid și integrat, incluzând nu doar antibioterapia, ci și susținerea funcției renale, corectarea statusului volemic, reducerea presiunii intraabdominale și evaluarea precoce a eligibilității pentru transplant, în cazurile severe. Supraviețuirea nu mai depinde doar de eradicarea bacteriană, ci de intervenția timpurie în fiecare verigă a lanțului patogen, în scopul limitării disfuncției organice și al întreruperii evoluției către ACLF.

În cadrul decompensării hepatice avansate, prezența herniilor parietale nu poate fi interpretată ca un fenomen strict local, ci ca o manifestare clinică a unei fragilități biologice sistemice. Capitolul 4 argumentează că dezvoltarea herniilor la pacienții cu ciroză hepatică și ascită cronică reflectă un echilibru biomecanic alterat profund, în care presiunile intraabdominale crescute și calitatea tisulară deteriorată converg spre vulnerabilizarea peretelui abdominal.

Ascita persistentă, prin volum și presiune constantă, constituie un determinant biomecanic central. Presiunea crescută exercitată asupra punctelor anatomice de slăbiciune – precum inelul ombilical sau locurile incizionale postoperatorii – favorizează cedarea țesuturilor și formarea herniilor. Însă aceasta este doar o parte a problemei. În paralel, statusul biologic general al pacientului contribuie decisiv: malnutriția cronică, sarcopenia, hipoalbuminemia, retenția lichidiană cu edem tisular difuz, precum și alterarea matricei extracelulare scad dramatic rezistența fascială și capacitatea de regenerare tisulară.

Din această perspectivă, hernia ombilicală capătă o dublă semnificație: pe de o parte, servește ca marker clinic al unei ascite necontrolate și al unei presiuni intraabdominale crescute; pe de altă parte, reflectă epuizarea resurselor de menținere a integrității parietale. De asemenea, herniile incizionale, frecvente după laparotomii sau paracenteze repetate, trădează o fragilitate postchirurgicală

accentuată, în care procesele de vindecare sunt profund afectate de mediul sistemic cirotic – hipoxie tisulară, inflamație cronică, imunosupresie funcțională.

Capitolul detaliază și dimensiunea infecțioasă asociată acestor hernii. Spre deosebire de alți pacienți, riscul infecțiilor postoperatorii la bolnavii cu ciroză nu derivă din contaminare chirurgicală majoră, ci din vulnerabilitatea imunologică generată de CAID. Deși imunodeficiența nu este un factor cauzal direct al defectului herniar, ea agravează decisiv prognosticul, crescând riscul de infecții de plagă, dehiscențe, fistule ascitice și complicații parietale severe, care pot degenera rapid în urgențe chirurgicale cu prognostic rezervat.

Istoria naturală a herniilor în ciroza decompensată este dominată de o progresie rapidă. Multe cazuri evoluează de la hernii reductibile la hernii incarcerate sau strangulate în intervale scurte, cu subțiere tegumentară accelerată, ulcerare, suprainfecție și risc de ruptură spontană. O situație clinică extrem de gravă, detaliată în acest capitol, este sindromul Flood – ruptura spontană a unei hernii ombilicale tensionate, cu exteriorizarea ascitei și risc imediat de colaps circulator, insuficiență renală acută și peritonită bacteriană spontană secundară.

Aceste evoluții dramatice impun o reevaluare a conduitei terapeutice. Dacă în trecut intervențiile chirurgicale asupra herniilor la pacienții cu ciroză erau privite cu mare rezervă, din cauza riscului decompensării postoperatorii, datele recente susțin că repararea electivă, după optimizare preoperatorie riguroasă, oferă un prognostic semnificativ mai bun decât intervenția în regim de urgență.

Succesul operator depinde în mare măsură de:

– controlul eficient al ascitei și al presiunii intraabdominale,

– corectarea hipoalbuminemiei și a tulburărilor de coagulare,

– excluderea infecției ascitice active,

– alegerea unei tehnici chirurgicale adaptate la țesuturi friabile,

– și, nu în ultimul rând, selectarea atentă a pacienților în funcție de severitatea hepatică și statusul biologic general.

Capitolul pune accent pe faptul că rezultatele postoperatorii nu sunt determinate exclusiv de tehnica chirurgicală sau de alegerea materialului protetic, ci, în primul rând, de ecologia internă în care are loc vindecarea. Un organism cu resurse biologice minime, edem tisular sever, inflamație cronică și imunosupresie va avea o probabilitate redusă de cicatrizare eficientă, indiferent de expertiza chirurgicală implicată.

Concluzia terapeutică majoră este că abordarea proactivă, planificată și personalizată a herniilor parietale în ciroză decompensată este net superioară conduitei pasive sau a intervențiilor în urgență. În acest context, chirurgia devine

nu doar posibilă, ci necesară – cu condiția ca pacientul să fie pregătit metabolic, infecțios și hemodinamic pentru o astfel de intervenție, iar echipa medicală să înțeleagă complexitatea profundă a „țesuturilor cirotice”.

Pe fundalul conceptual consolidat în capitolele anterioare, Capitolul 5 aduce o validare clinică și pragmatică a strategiilor propuse pentru controlul ascitei și al complicațiilor asociate în ciroza hepatică decompensată. Acest capitol are un caracter aplicativ pronunțat și urmărește să coreleze datele fiziopatologice cu rezultatele obținute în practică, demonstrând că o abordare coerentă, stratificată și adaptată individual poate obține răspunsuri terapeutice semnificative, chiar în contexte de complexitate avansată.

Se argumentează că strategiile minim invazive, atunci când sunt bine alese și aplicate într-un cadru clinic echilibrat, pot controla eficient ascita și pot reduce povara complicațiilor. Eficiența acestor metode este, desigur, mai evidentă în forme stabile sau parțial refractare, dar nu este exclusă nici în fenotipurile refractare „clasice”, cu condiția unei selecții riguroase a pacienților și a unei înțelegeri clare a substratului patogen dominant.

Un aspect inovator discutat în acest capitol este rolul potențial terapeutic al decompresiei cervicale a ductului toracic, o intervenție considerată experimentală, dar cu fundament fiziopatologic solid, în special în acele cazuri în care disfuncția limfatică centrală constituie veriga dominantă a tabloului decompensator. În aceste situații, reducerea presiunii limfatice centrale poate facilita drenajul ascitei, poate ameliora edemul intestinal și poate contribui la restabilirea unei circulații limfatice funcționale. Deși experiența clinică este limitată, rezultatele preliminare sugerează un potențial real, care merită explorat în studii controlate și protocoale standardizate.

În ceea ce privește peritonita bacteriană spontană (PBS), secțiunea dedicată consolidează importanța diagnosticului bazat pe neutrofilie, chiar și în lipsa culturilor pozitive, și discută valoarea unor abordări suplimentare în cazuri selecționate. Mai precis, se argumentează că, în formele recurente, refractare la tratamentul conservator sau în cele asociate cu ascită extrem de voluminoasă și presiune intraabdominală ridicată, intervenția laparoscopică cu lavaj peritoneal și sanare activă poate aduce beneficii superioare în controlul inflamației locale. Această abordare ar putea reduce riscul de recurență a PBS, scădea nevoia de paracenteze repetate și permite o reabilitare mai rapidă a pacientului, în special în vederea transplantului.

În zona herniilor, capitolul reia și întărește concluziile anterioare: intervențiile chirurgicale programate, realizate după o pregătire atentă, au

rezultate semnificativ mai bune decât cele realizate în urgență. Această pregătire include:

– controlul eficient al ascitei și al presiunii intraabdominale,
– corectarea hipoalbuminemiei și a altor dezechilibre metabolice,
– excluderea infecțiilor active, în special a PBS,
– optimizarea statusului nutrițional și imunologic.

Diferențele de prognostic observate în practică sunt determinate în mod covârșitor de statusul biologic și funcțional al pacientului și mai puțin de tehnica chirurgicală utilizată. Chiar și intervenții realizate de echipe cu înaltă expertiză pot avea rezultate slabe dacă pacientul nu este pregătit adecvat, în timp ce intervenții mai modeste tehnic pot avea succes dacă sunt realizate într-un context fiziologic mai favorabil.

Capitolul evidențiază și rolul progresiv al abordărilor multimodale, în care metodele minim invazive, chirurgia programată, drenajele limfatice sau chiar terapiile experimentale pot fi combinate judicios, în funcție de fenotipul pacientului și de veriga fiziopatologică dominantă. Se recomandă evitarea rigidității algoritmice și adoptarea unei flexibilități terapeutice, în care deciziile sunt adaptate dinamic, pe baza răspunsului la tratament și a modificărilor de status biologic.

Concluzia strategică a capitolului este că niciuna dintre intervențiile disponibile nu are valoare absolută sau universală. Eficiența lor derivă din contextul în care sunt aplicate, momentul alegerii și coerența integrării în planul general de tratament. În lipsa unui cadru sistemic coerent, intervențiile punctuale – fie ele chirurgicale, percutane sau farmacologice – riscă să devină măsuri reactive, ineficiente sau chiar periculoase.

Pe fundalul modelului fiziopatologic extins și stratificat, Capitolul 6 propune o integrare clinică finală sub forma unui algoritm medical și chirurgical coerent, având ca obiectiv central transplantul hepatic. Ascita refractară, așa cum a fost definită în capitolele precedente, nu este doar o complicație tardivă a cirozei, ci un marker major de severitate care semnalează prăbușirea mecanismelor de autoreglare circulatorie, renală și imunologică. Această realitate impune o schimbare radicală în modul în care este abordat pacientul: de la tratamente simptomatice dispersate la o strategie multimodală, intensiv monitorizată și cu orientare timpurie către transplant.

Ascita refractară trebuie gestionată în funcție de „patronajul” fiziopatologic dominant: fie că vorbim de un fenotip preponderent portal (hipertensiune portală severă), renal (disfuncție de filtrare, HRS), inflamator

(PBS, ACLF) sau limfatic (insuficiență de drenaj), strategia terapeutică trebuie să vizeze veriga patogenă principală. Nu toate ascitele refractare sunt la fel, iar aplicarea unui tratament „standard” pentru toate fenotipurile este ineficientă și adesea dăunătoare.

În această viziune, paracenteza evacuatorie repetată rămâne o metodă fundamentală pentru control simptomatic, ameliorarea disconfortului abdominal, scăderea presiunii intraabdominale și, indirect, reducerea riscului de complicații parietale sau respiratorii. Cu toate acestea, ea are un caracter paliativ, nu curativ, și presupune susținere volemică corectă, prin administrare de albumină sau alte soluții coloidale, pentru a preveni sindromul de „underfilling” postevacuator.

TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) este identificat ca intervenția cu fundament etiopatogenic cel mai solid în ceea ce privește ascita refractară. Prin reducerea presiunii portale, TIPS poate restabili o parte din echilibrul hemodinamic splanhnic, crește volumul circulant arterial efectiv și poate reduce necesarul de paracenteze. În plus, datele disponibile sugerează beneficii și asupra funcției renale, a răspunsului la diuretice și a incidenței complicațiilor infecțioase.

Totuși, selecția pacienților pentru TIPS trebuie făcută cu maximă rigoare: funcția hepatică reziduală, riscul de encefalopatie, statusul cardiovascular și scorurile de severitate (MELD, Child-Pugh) trebuie analizate în detaliu. În absența acestor precauții, TIPS poate duce la deteriorare rapidă sau la precipitare a insuficienței hepatice ireversibile.

Cateterele tunelizate peritoneale reprezintă o alternativă utilă în cazurile în care transplantul nu este fezabil, iar pacientul necesită paliație eficientă și autonomie crescută. Ele permit drenaj intermitent la domiciliu, reducând numărul de internări și îmbunătățind confortul. Totuși, utilizarea lor este însoțită de un risc infecțios cronic, iar impactul asupra evoluției generale este strict simptomatic, fără modificarea istoriei naturale a bolii.

Un mesaj-cheie al acestui capitol este că toate aceste metode – fie ele conservatoare, minim invazive sau paliative – trebuie înțelese ca măsuri de punte („bridge therapy”), al căror obiectiv major este menținerea pacientului într-o stare compatibilă cu transplantul hepatic. Iar, în situațiile în care transplantul nu este posibil, strategia trebuie să vizeze maximizarea confortului pacientului, reducerea frecvenței procedurilor și prevenirea complicațiilor evitabile.

În cadrul algoritmului propus, se subliniază importanța reevaluării periodice a pacientului cu ascită refractară. Acesta nu trebuie „etichetat” ca ineligibil definitiv pentru transplant, ci monitorizat dinamic, cu intervenții

direcționate spre îmbunătățirea statusului biologic, corectarea iatrogeniei și gestionarea complicațiilor. De multe ori, pacienți excluși temporar pot deveni eligibili ulterior, dacă sunt susținuți corespunzător printr-o strategie de echilibrare multisistemică.

Capitolul oferă și un cadru de decizie clinică stratificată, în funcție de:

– gradul de disfuncție hepatică și renală,

– statusul inflamator și infecțios,

– răspunsul la terapiile convenționale,

– disponibilitatea donatorilor,

– resursele sociale și de susținere.

Concluzia centrală este fermă: ascita refractară semnalează un prag critic în evoluția bolii hepatice cronice și trebuie abordată într-un cadru multidisciplinar, anticipativ și strategic. Transplantul hepatic rămâne singura opțiune curativă, iar toate celelalte intervenții trebuie raportate la această țintă – fie ca măsuri de punte, fie ca opțiuni paliative în absența eligibilității.

LISTA FIGURILOR

Figura 1. Patogeneza ascitei în ciroza hepatică
Figura 2. Sistemul vascular limfatic: drenaj normal versus drenaj limfatic afectat (ascită/limfedem)
Figura 3. Reprezentare schematică a micro-anatomiei sistemului limfatic hepatic și a formării limfei (spațiul Disse → spațiul Mall → drenaj limfatic periportal; drenaj și spre capsulă/vena centrală)
Figura 4. Evaluare endoscopică a duodenului la pacienți cu ciroză și ascită refractară
Figura 5. Examinarea histologică a duodenului
Figura 6. Diagramă de flux a selecției, evaluării și categorizării populației de studiu în funcție de disfuncția limfatică
Figura 7. Diagrama fluxului consecințelor clinice generate de ruperea limfangiectaziei intestinale
Figura 8. Aspect clinic – ascită refractară
Figura 9. Sistemul alfapump® in situ pentru drenajul ascitei
Figura 10. Fiziopatologia formării ascitei
Figura 11. Determinanții fiziopatologici ai ascitei și disfuncției renale în ciroza decompensată
Figura 12. Calcularea balanței de sodiu și estimarea acumulării de ascită în funcție de excreția urinară de sodiu la pacientul cu ciroză/ascită refractară
Figura 13. Rezumat grafic al studiului POSEIDON privind efectele sistemului alfapump®
Figura 14. număr lipsă/eroare de numerotare în capțiunile actuale ale documentului
Figura 15. Imagine intraoperatorie a ductului limfatic toracic
Figura 16. Ascit-peritonită fibrinoasă
Figura 17. Ascit-peritonită fibrinoasă
Figura 18. Hernii ombilicale asociate cu hernii inghinale asociate sindromului ascitic
Figura 19. Hernii ombilicale asociate cu hernii inghinale asociate sindromului ascitic
Figura 20. Laparocenteza preoperatorie
Figura 21. Profilaxia/stoparea hemoragiilor variceale în ciroza hepatică decompensată
Figura 22. Profilaxia/stoparea hemoragiilor variceale în ciroza hepatică decompensată

Figura 23. Hernie ombilicală complicată (eruperea)
Figura 24. Hernie ombilicală complicată (eruperea)
Figura 25. Macerația tegumentară cu fistulizarea herniei ombilicale în ciroza hepatică decompensată
Figura 26. Macerația tegumentară cu fistulizarea herniei ombilicale în ciroza hepatică decompensată
Figura 27. Hernioplastia ombilicală cu țesuturi proprii
Figura 28. Hernioplastia ombilicală cu țesuturi proprii
Figura 29. Conținutul sacului herniar strangulat
Figura 30. Conținutul sacului herniar strangulat

LISTA TABELELOR

Tabelul 1. Comparația caracteristicilor clinice și de laborator la pacienții cu și fără disfuncție limfatică evidentă clinic
Tabelul 2. Impactul complicațiilor cirozei decompensate asupra calității vieții (QoL) la pacienți cu ascită (sinteză clinică)
Tabelul 3. Mortalitatea la 12 luni la pacienții cu șunt intrahepatic transjugular (TIPS)
Tabelul 4. Epidemiologia și prognosticul în ascita cirogenă și PBS
Tabelul 5. Clasificarea clinică a ascitei și impactul asupra PIA
Tabelul 6. Mecanismele TB în ciroză: triada clasică și amplificatori
Tabelul 7. PIA – efecte pe organe și semnale de alarmă
Tabelul 8. Dovezi preclinice: HIA → TB
Tabelul 9. Stratificarea riscului de PBS: factori principali și acțiune practică
Tabelul 10. Complicațiile asociate TB/PBS
Tabelul 11. Profilaxia PBS: indicații și regimuri
Tabelul 12. Intervenții asupra ascitei/portalului și impact potențial asupra TB/PBS
Tabelul 13. Sinteză fiziopatologică: mecanismele herniogene în ciroza decompensată
Tabelul 14. Epidemiologie orientativă a herniilor la pacientul cirotic cu/fără ascită
Tabelul 15. Factori de risc: apariție, progresie și complicații ale herniilor în ciroză
Tabelul 16. Rolul PIA: efecte biomecanice și clinice
Tabelul 17. Clasificare practică integrată (anatomic + ascită + severitate hepatică)
Tabelul 18. Tablou clinic: semne de alarmă și acțiunea recomandată
Tabelul 19. Evaluarea preoperatorie: checklist
Tabelul 20. Optimizarea ascitei preoperatorii pentru hernioplastie
Tabelul 21. Strategie terapeutică: conservator vs electiv vs urgență
Tabelul 22. Flood syndrome: pași de management
Tabelul 23. Recomandări ghiduri (EASL/AASLD)
Tabelul 24. Parametrii tomografici ai ductului limfatic toracic și relevanța lor în stabilirea indicațiilor chirurgicale (n = 39)
Tabelul 25. Distribuția rezultatelor postoperatorii în funcție de severitatea ascitei
Tabelul 26. Caracteristici comparative ale lichidului ascitic în SPB
Tabelul 27. Parametrii analizei lichidului ascitic la pacienții cu ciroză hepatică și hernii abdominale,

BIBLIOGRAFIA

1. Abdel Ghafar MT, El-Sawy AA, Al-Sheikh MR. *Frequency of spontaneous bacterial peritonitis in patients of liver cirrhosis with ascites at Tanta University Hospitals.* Med J Cairo Univ. 2019;87(March):147-152. doi:10.21608/mjcu.2019.52334.
2. Abu-Freha N, Michael T, Poupko L, Estis-Deaton A, Aasla M, Abu-Freha O, Etzion O, Nesher L. *Spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients: prevalence, clinical characteristics, and outcomes.* J Clin Med. 2021;11(1):227. doi:10.3390/jcm11010227.
3. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, Ryan JM, et al. *Guidelines on the management of ascites in cirrhosis.* Gut. 2021;70(1):9-29. doi:10.1136/gutjnl-2020-321790.
4. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. *Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance.* J Hepatol. 2014;61(6):1385-1396. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.010.
5. Albillos A, Martin-Mateos R, van der Merwe S, Wiest R, Jalan R, Álvarez-Mon M. *Cirrhosis-associated immune dysfunction.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022;19(2):112-134. doi:10.1038/s41575-021-00520-7.
6. Alexopoulou A, Agiasotelli D, Vasilieva LE, Dourakis SP. *Bacterial translocation markers in liver cirrhosis.* Ann Gastroenterol. 2017;30(5):486-497. doi:10.20524/aog.2017.0178.
7. Alhumaid S, Al Mutair A, Al Alawi Z, Zia Zaidi AR, Rabaan AA, Elhazmi A, et al. *Proton pump inhibitors use and risk of developing spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis.* Gut Pathog. 2021;13(1):17. doi:10.1186/s13099-021-00414-8.
8. Almeida J, Galhenage S, Yu J, Kurtovic J, Riordan SM. *Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease.* World J Gastroenterol. 2006;12(10):1493-1502. doi:10.3748/wjg.v12.i10.1493.
9. Alotaibi A, Almaghrabi M, Ahmed O, Rodrigues D, Iansavichene A, Puka K, et al. *Incidence of spontaneous bacterial peritonitis among asymptomatic cirrhosis patients undergoing outpatient paracentesis: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021;33(1S Suppl 1):e851-e857. doi:10.1097/MEG.0000000000002279.
10. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. *News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: a step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document.* J Hepatol. 2019;71(4):811-822. doi:10.1016/j.jhep.2019.07.002.
11. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al.; International Club of Ascites. *Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites.* Gut. 2015;64(4):531-537. doi:10.1136/gutjnl-2014-308874.

12. Anghelici G, Moraru V, Cazacov V, Ţîbîrnă C, Hotineanu V. *Aspecte ale patogeniei hipertensiunii portale. Modificări ale hemocirculaţiei portale la bolnavul cirotic.* Arta Medica. 2008;(1(28)):53-58.
13. Anghelici G, Zugrav T, Pisarenco S, Crudu O, Lupu G, Apascaritei A. *Laparoscopic peritoneal lavage: new strategy in spontaneous bacterial peritonitis.* Mold J Health Sci. 2024;11(3):3-9.
14. Anghelici G. *Diagnosticul și tratamentul chirurgical al complicațiilor cirozei hepatice* [teză de doctor habilitat în medicină]. Chișinău: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; 2008.
15. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. *Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis.* International Ascites Club. Hepatology. 1996;23(1):164-176. doi:10.1002/hep.510230122.
16. Arya R, Kumar R, Kumar T, Kumar S, Anand U, Priyadarshi RN, et al. *Prevalence and risk factors of lymphatic dysfunction in cirrhosis patients with refractory ascites: an often unconsidered mechanism.* World J Hepatol. 2023;15(10):1140-1152. doi:10.4254/wjh.v15.i10.1140.
17. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. *Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials.* Hepatology. 2012;55(4):1172-1181. doi:10.1002/hep.24786.
18. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. *Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases.* Hepatology. 2021;74(2):1014-1048. doi:10.1002/hep.31884.
19. Borah GJ, Pande G, Malakar S, Kumar SR, Yadav RR, Mohindra S. *Midodrine and weekly albumin therapy in patients with cirrhosis and diuretic intractable or recurrent ascites: a case-control study.* Cureus. 2025;17(1):e76988. doi:10.7759/cureus.76988.
20. Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. *Bacterial infections in cirrhosis: a critical review and practical guidance.* World J Hepatol. 2016;8(6):307-321. doi:10.4254/wjh.v8.i6.307.
21. Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. *Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites.* Gastroenterology. 2017;152(1):157-163. doi:10.1053/j.gastro.2016.09.016.
22. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, et al. *Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial.* Lancet. 2018;391(10138):2417-2429. doi:10.1016/S0140-6736(18)30840-7.

23. Chávez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, Soares-Weiser K, Uribe M. *Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding.* Cochrane Database Syst Rev. 2010;(9):CD002907. doi:10.1002/14651858.CD002907.pub2.
24. China L, Freemantle N, Forrest E, Kallis Y, Ryder SD, Wright G, et al. *A randomized trial of albumin infusions in hospitalized patients with cirrhosis.* N Engl J Med. 2021;384(9):808-817. doi:10.1056/NEJMoa2022166.
25. Chung C, Iwakiri Y. *The lymphatic vascular system in liver diseases: its role in ascites formation.* Clin Mol Hepatol. 2013;19(2):99-104. doi:10.3350/cmh.2013.19.2.99.
26. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. *Baveno VII - renewing consensus in portal hypertension.* J Hepatol. 2022;76(4):959-974. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022.
27. Dembinski J, Aranovich D, Banz V, Ehmann T, Klein I, Malago M, et al. *Surgical technique for placement of the automated low flow ascites pump (Alfapump).* Langenbecks Arch Surg. 2020;405(1):117-123. doi:10.1007/s00423-019-01822-w.
28. Dhaliwal A, Merhzad H, Karkhanis S, Tripathi D. *Covered transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt vs large volume paracentesis in patients with cirrhosis: a real-world propensity score-matched study.* World J Clin Cases. 2022;10(31):11313-11324. doi:10.12998/wjcc.v10.i31.11313.
29. Duggal S, Kalas M, Jurado A, Mendoza E, Mahapatra S, Garrison K, et al. *Factors associated with refractory ascites and spontaneous bacterial peritonitis in a predominantly Hispanic population: a retrospective analysis.* World J Gastrointest Pathophysiol. 2025;16(3):108842. doi:10.4291/wjgp.v16.i3.108842.
30. Dumbrava VT, Țurcanu A, Lupașco I, Țurcan S, Hotineanu V, Cazacov V, et al. *Ascita în ciroza hepatică la adult: protocol național.* MS RM; 2009.
31. Dunn DL, Barke RA, Knight NB, Humphrey EW, Simmons RL. *Role of resident macrophages, peripheral neutrophils, and translymphatic absorption in bacterial clearance from the peritoneal cavity.* Infect Immun. 1985;49(2):257-264. doi:10.1128/iai.49.2.257-264.1985.
32. Ekpanyapong S, Reddy KR. *Infections in cirrhosis.* Curr Treat Options Gastroenterol. 2019;17(2):254-270. doi:10.1007/s11938-019-00229-2.
33. English MR, Ellis J, Verma S, Haddadin Y. *Outcomes in cirrhosis-related refractory ascites with emphasis on palliative care: single-centre experience and literature review.* Curr Hepatol Rep. 2024;23(3):316-324. doi:10.1007/s11901-024-00669-0.
34. European Association for the Study of the Liver. *EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis,*

and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol. 2010;53(3):397-417. doi:10.1016/j.jhep.2010.05.004.
35. European Association for the Study of the Liver. *EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis.* J Hepatol. 2018;69(2):406-460. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024.
36. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines on TIPS.* J Hepatol. 2025;83(1):177-210. doi:10.1016/j.jhep.2025.01.029.
37. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodríguez de Lope C, Roca D, et al. *Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study.* Hepatology. 2012;55(5):1551-1561. doi:10.1002/hep.25532.
38. Fernández J, Acevedo J, Wiest R, Gustot T, Amoros A, Deulofeu C, et al.; European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure. *Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis.* Gut. 2018;67(10):1870-1880. doi:10.1136/gutjnl-2017-314240.
39. Fernández J, Acevedo J. *New antibiotic strategies in patients with cirrhosis and bacterial infection.* Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;9(12):1495-1500. doi:10.1586/17474124.2015.1100075.
40. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. *Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis.* Hepatology. 2002;35(1):140-148. doi:10.1053/jhep.2002.30082.
41. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. *Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis.* Gastroenterology. 2007;133(3):818-824. doi:10.1053/j.gastro.2007.06.065.
42. Fernández J, Prado V, Trebicka J, Amoros A, Gustot T, Wiest R, et al.; European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-Clif). *Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe.* J Hepatol. 2019;70(3):398-411. doi:10.1016/j.jhep.2018.10.027.
43. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. *Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage.* Gastroenterology. 2006;131(4):1049-1056. doi:10.1053/j.gastro.2006.07.010.
44. Fiore M, Maraolo AE, Gentile I, Borgia G, Leone S, Sansone P, et al. *Current concepts and future strategies in the antimicrobial therapy of emerging Gram-positive spontaneous bacterial peritonitis.* World J Hepatol. 2017;9(30):1166-1175. doi:10.4254/wjh.v9.i30.1166.

45. Fortune B, Cardenas A. *Ascites, refractory ascites and hyponatremia in cirrhosis.* Gastroenterol Rep (Oxf). 2017;5(2):104-112. doi:10.1093/gastro/gox010.
46. Fukui H, Kawaratani H, Kaji K, Takaya H, Yoshiji H. *Management of refractory cirrhotic ascites: challenges and solutions.* Hepat Med. 2018;10:55-71. doi:10.2147/HMER.S136578.
47. Gantzel RH, Møller EE, Aagaard NK, Watson H, Jepsen P, Grønbæk H. *Randomized clinical trial on safety of the natriuretic peptide ularitide as treatment of refractory cirrhotic ascites.* Hepatol Commun. 2024;8(7):e0481. doi:10.1097/HC9.0000000000000481.
48. Garcia-Tsao G. *Ascites.* In: Dooley JS, Lok ASF, Burroughs AK, Heathcote EJ, editors. Sherlock's diseases of the liver and biliary system. 12th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 197-214. doi:10.1002/9781444341294.ch10.
49. Ghelfi J, Brusset B, Thony F, Decaens T. *Successful management of refractory ascites in non-TIPSable patients using percutaneous thoracic duct stenting.* J Hepatol. 2022;76(1):216-218. doi:10.1016/j.jhep.2021.06.033.
50. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domènech E, Abecasis R, et al. *Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis.* Gastroenterology. 1996;111(4):1002-1010. doi:10.1016/S0016-5085(96)70068-9.
51. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. *Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors.* Hepatology. 1987;7(1):122-128. doi:10.1002/hep.1840070124.
52. Ginés P, Titó L, Arroyo V, Planas R, Panés J, Viver J, et al. *Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis.* Gastroenterology. 1988;94(6):1493-1502. doi:10.1016/0016-5085(88)90691-9.
53. González DV, Pérez López KP, Vera Nungaray SA, Moreno Madrigal LG. *Treatment of refractory ascites: current strategies and new landscape of non-selective beta-blockers.* Gastroenterol Hepatol. 2022;45(9):715-723. doi:10.1016/j.gastrohep.2022.02.004.
54. Goosenberg E, Kudaravalli P, Samant H. *Ascites.* In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan- [updated 2025 Nov 30; cited 2026 Mar 1]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470482/
55. Grangé JD, Roulot D, Pelletier G, et al. *Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind, randomized trial.* J Hepatol. 1998;29(3):430-436. doi:10.1016/S0168-8278(98)80061-5.

56. Guevara M, Baccaro ME, Torre A, Gómez-Ansón B, Ríos J, Torres F, et al. *Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis.* Am J Gastroenterol. 2009;104(6):1382-1389. doi:10.1038/ajg.2009.293.
57. Hansen L, Chang MF, Dieckmann NF, Balakrishnan M, Fenkel JM, Thuluvath PJ. *Physical and mental quality of life in patients with end-stage liver disease and their informal caregivers.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(1):155-161.e1. doi:10.1016/j.cgh.2020.04.014.
58. Henriksen JH, Ring-Larsen H. *Determination of albumin transport rate between plasma and peritoneal space in decompensated cirrhosis.* Scand J Clin Lab Invest. 1984;44(2):143-149. doi:10.3109/00365518409161395.
59. Henriksen JH, Siemssen O, Krintel JJ, Malchow-Møller A, Bendtsen F, Ring-Larsen H. *Dynamics of albumin in plasma and ascitic fluid in patients with cirrhosis.* J Hepatol. 2001;34(1):53-60. doi:10.1016/S0168-8278(00)00009-X.
60. Henriksen NA, Montgomery A, Kaufmann R, et al; European and Americas Hernia Societies. *Guidelines for treatment of umbilical and epigastric hernias from the European Hernia Society and Americas Hernia Society.* Br J Surg. 2020;107(3):171-190. doi:10.1002/bjs.11489.
61. Huang CH, Lee CH, Chang C. *Spontaneous bacterial peritonitis in decompensated liver cirrhosis—A literature review.* Livers. 2022;2(3):214-232. doi:10.3390/livers2030018.
62. Irvine KM, Ratnasekera I, Powell EE, Hume DA. *Causes and consequences of innate immune dysfunction in cirrhosis.* Front Immunol. 2019;10:293. doi:10.3389/fimmu.2019.00293.
63. Itkin M, Rabinowitz D, Hur S. *Liver lymphatic imaging and interventions: resurrection of the forgotten knowledge.* Semin Intervent Radiol. 2020;37(3):318-323. doi:10.1055/s-0040-1713638.
64. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. *Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013.* J Hepatol. 2014;60(6):1310-1324. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.024.
65. Jeong J, Tanaka M, Iwakiri Y. *Hepatic lymphatic vascular system in health and disease.* J Hepatol. 2022;77(1):206-218. doi:10.1016/j.jhep.2022.01.025.
66. Juneja P, Rahman SNR, Jakhar D, Mourya AK, Tripathi DM, Kaur I, et al. *Recombinant VEGF-C (Cys156Ser) improves mesenteric lymphatic drainage and gut immune surveillance in experimental cirrhosis.* JHEP Rep. 2023;5(10):100816. doi:10.1016/j.jhepr.2023.100816.
67. Juneja P, Tripathi DM, Kaur S. *Revisiting the gut-liver axis: gut lymphatic system in liver cirrhosis and portal hypertension.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2022;322(5):G473-G479. doi:10.1152/ajpgi.00271.2021.

68. Juneja P, Yadav R, Tripathi DM, Kaur S. *The interplay between lymphatic system and portal hypertension: a comprehensive review.* Hepatol Int. 2025;19(4):720-731. doi:10.1007/s12072-025-10815-5.
69. Kalambokis GN, Tsiakas I, Filippas-Ntekuan S, Christaki M, Despotis G, Milionis H. *Empagliflozin eliminates refractory ascites and hepatic hydrothorax in a patient with primary biliary cirrhosis.* Am J Gastroenterol. 2021;116(3):618-619. doi:10.14309/ajg.0000000000000995.
70. Kamal F, Khan MA, Khan Z, Cholankeril G, Hammad TA, Lee WM, et al. *Rifaximin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29(10):1109-1117. doi:10.1097/MEG.0000000000000940.
71. Kasztelan-Szczerbinska B, Słomka M, Celinski K, Serwacki M, Szczerbinski M, Cichoz-Lach H. *Prevalence of spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic inpatients with decompensated liver cirrhosis - a pilot study.* Adv Med Sci. 2011;56(1):13-17. doi:10.2478/v10039-011-0010-6.
72. Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, Ghomri YM, Hou LA, Sheibani S, et al. *Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis.* Am J Gastroenterol. 2014;109(9):1436-1442. doi:10.1038/ajg.2014.212.
73. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain MLNG, De Keulenaer B, et al. *Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome.* Intensive Care Med. 2013;39:1190-1206. doi:10.1007/s00134-013-2906-z.
74. Klinge U, Si ZY, Zheng H, Schumpelick V, Bhardwaj RS, Klosterhalfen B. *Collagen I/III and matrix metalloproteinases 1 and 13 in the fascia of patients with incisional hernias.* J Invest Surg. 2001;14(1):47-54. doi:10.1080/089419301750072202.
75. Komolafe O, Roberts D, Freeman SC, Wilson P, Sutton AJ, Cooper NJ, et al. *Antibiotic prophylaxis to prevent spontaneous bacterial peritonitis in people with liver cirrhosis: a network meta-analysis.* Cochrane Database Syst Rev. 2020;1(1):CD013125. doi:10.1002/14651858.CD013125.pub2.
76. Kumar R, Anand U, Priyadarshi RN. *Lymphatic dysfunction in advanced cirrhosis: contextual perspective and clinical implications.* World J Hepatol. 2021;13(3):300-314. doi:10.4254/wjh.v13.i3.300.
77. Lenaerts A, Codden T, Meunier JC, Henry JP, Ligny G. *Effects of clonidine on diuretic response in ascitic patients with cirrhosis and activation of sympathetic nervous system.* Hepatology. 2006;44(4):844-849. doi:10.1002/hep.21355.

78. Li YT, Huang JR, Peng ML. *Current status and prospects of spontaneous peritonitis in patients with cirrhosis.* Biomed Res Int. 2020;2020:3743962. doi:10.1155/2020/3743962.
79. Lizaola B, Bonder A, Trivedi HD, Tapper EB, Cardenas A. *Review article: the diagnostic approach and current management of chylous ascites.* Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(9):816-824. doi:10.1111/apt.14284.
80. Long B, Gottlieb M. *Emergency medicine updates: spontaneous bacterial peritonitis.* Am J Emerg Med. 2023;70:84-89. doi:10.1016/j.ajem.2023.05.015.
81. Macdonald S, Jepsen P, Alrubaiy L, Watson H, Vilstrup H, Jalan R. *Quality of life measures predict mortality in patients with cirrhosis and severe ascites.* Aliment Pharmacol Ther. 2019;49(3):321-330. doi:10.1111/apt.15084.
82. Macken L, Corrigan M, Prentice W, Finlay F, McDonagh J, Rajoriya N, et al.; British Association for the Study of the Liver/British Society of Gastroenterology (BASL/BSG) End of Life Special Interest Group. *Palliative long-term abdominal drains for the management of refractory ascites due to cirrhosis: a consensus document.* Frontline Gastroenterol. 2022;13(e1):e116-e125. doi:10.1136/flgastro-2022-102128.
83. Madoff DC, Cornman-Homonoff J, Fortune BE, Gaba RC, Lipnik AJ, Yarmohammadi H, et al. *Management of refractory ascites due to portal hypertension: current status.* Radiology. 2021;298(3):493-504. doi:10.1148/radiol.2021201960.
84. Mahmud N, Fricker Z, Hubbard RA, Ioannou GN, Lewis JD, Taddei TH, et al. *Risk prediction models for post-operative mortality in patients with cirrhosis.* Hepatology. 2021;73(1):204-218. doi:10.1002/hep.31558.
85. Miranda-Zazueta G, Ponce de León-Garduño LA, Aguirre-Valadez J, Torre-Delgadillo A. *Bacterial infections in cirrhosis: current treatment.* Ann Hepatol. 2020;19(3):238-244. doi:10.1016/j.aohep.2019.09.011.
86. Miyamoto Y, Honda A, Yokose S, Nagata M, Miyamoto J. *The effects of SGLT2 inhibitors on liver cirrhosis patients with refractory ascites: a literature review.* J Clin Med. 2023;12(6):2253. doi:10.3390/jcm12062253.
87. Miyamoto Y, Honda A, Yokose S, Nagata M, Miyamoto J. *Weaning from concentrated ascites reinfusion therapy for refractory ascites by SGLT2 inhibitor.* Clin Kidney J. 2021;15(4):831-833. doi:10.1093/ckj/sfab266.
88. Mohammed Y, Abdosh T, Mishore KM, Ahmed M, Adem HA, Usso AA, et al. *Spontaneous bacterial peritonitis and associated factors among patients with cirrhotic ascites attending public hospitals in Harari region, eastern Ethiopia.* SAGE Open Med. 2025;13:20503121251366773. doi:10.1177/20503121251366773.
89. Mohan G, Kumar P, Singh P. *A study of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis of liver with ascites at a tertiary care hospital in North India:*

prevalence, clinical, and microbiological profile. Apollo Medicine. 2024;21(2):107-112. doi:10.4103/am.am_86_23.
90. Muysoms FE, Antoniou SA, Bury K, Campanelli G, Conze J, Cuccurullo D, et al.; European Hernia Society. *European Hernia Society guidelines on the closure of abdominal wall incisions.* Hernia. 2015;19(1):1-24. doi:10.1007/s10029-014-1342-5. Epub 2015 Jan 25. PMID:25618025.
91. Nguyen LC, Lo TTB, La HD, Doan HTN, Le NT. *Clinical, laboratory and bacterial profile of spontaneous bacterial peritonitis in Vietnamese patients with liver cirrhosis.* Hepat Med. 2022;14:101-109. doi:10.2147/HMER.S369966. PMID:35936811; PMCID:PMC9348134.
92. Papagiouvanni I, Sarafidis P, Theodorakopoulou MP, Sinakos E, Goulis I. *Endothelial and microvascular function in liver cirrhosis: an old concept that needs re-evaluation?* Ann Gastroenterol. 2022;35(5):471-482. doi:10.20524/aog.2022.0734.
93. Paraschiv A. *Evoluția situației epidemiologice prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova.* One Health Risk Manag. 2021;2(2). doi:10.38045/ohrm.2021.2.11.
94. Parsi MA, Saadeh SN, Zein NN, Davis GL, Lopez R, Boone J, et al. *Ascitic fluid lactoferrin for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis.* Gastroenterology. 2008;135(3):803-807. doi:10.1053/j.gastro.2008.05.045.
95. Pereira R, Buglevski M, Perdigoto R, Marcelino P, Saliba F, Blot S, et al. *Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in the critically ill liver cirrhotic patient-prevalence and clinical outcomes: a multicentric retrospective cohort study in intensive care.* PLoS One. 2021;16(5):e0251498. doi:10.1371/journal.pone.0251498.
96. Pereira RA, Esteves AF, Cardoso FS, Perdigoto R, Marcelino P, Saliba F. *Abdominal perfusion pressure in critically ill cirrhotic patients: a prospective observational study.* Sci Rep. 2023;13(1):8550. doi:10.1038/s41598-023-34367-6.
97. Piano S, Bunchorntavakul C, Marciano S, Reddy KR. *Infections in cirrhosis.* Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(8):745-757. doi:10.1016/S2468-1253(24)00078-5.
98. Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. *The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: results of a randomized, controlled clinical trial.* Hepatology. 2016;63(4):1299-1309. doi:10.1002/hep.27941.
99. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, et al.; International Club of Ascites Global Study Group. *Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide.* Gastroenterology. 2019;156(5):1368-1380.e10. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.005.

100. Pimentel R, Leitão J, Gregório C, Santos L, Carvalho A, Figueiredo P. *Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a shift in the microbial pattern? A retrospective analysis.* GE Port J Gastroenterol. 2022;29(4):256-266. doi:10.1159/000518585.
101. Piotrowski D, Boroń-Kaczmarska A. *Bacterial infections and hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: prophylaxis and treatment.* Adv Med Sci. 2017;62(2):345-356. doi:10.1016/j.advms.2016.11.009.
102. Pose E, Napoleone L, Amin A, Campion D, Jimenez C, Piano S, et al. *Safety of two different doses of simvastatin plus rifaximin in decompensated cirrhosis (LIVERHOPE-SAFETY): randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.* Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(1):31-41. doi:10.1016/S2468-1253(19)30320-6.
103. Ramachandran J, Bragg K, Narayana S, Altschwager J. *Home management of refractory ascites in decompensated cirrhosis with long-term abdominal drains: a pilot study.* JGH Open. 2025;9(10). doi:10.1002/jgh3.70228.
104. Ribera J, Pauta M, Melgar-Lesmes P, Tugues S, Fernández-Varo G, Held KF, et al. *Increased nitric oxide production in lymphatic endothelial cells causes impairment of lymphatic drainage in cirrhotic rats.* Gut. 2013;62(1):138-145. doi:10.1136/gutjnl-2011-300703.
105. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al.; International Ascites Club. *Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document.* J Hepatol. 2000;32(1):142-153. doi:10.1016/S0168-8278(00)80201-9.
106. Romeo M, Napolitano C, Vaia P, Di Nardo F, Borrelli S, Garofalo C, et al. *Managing ascites and kidney dysfunction in decompensated advanced chronic liver disease: from "one size fits all" to a multidisciplinary-tailored approach.* Livers. 2025;5(3):46. doi:10.3390/livers5030046.
107. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. *Optimization of ascitic fluid culture technique.* Gastroenterology. 1988;95(5):1351-1355. doi:10.1016/0016-5085(88)90372-1.
108. Runyon BA. *Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis.* Gastroenterology. 1986;91(6):1343-1346. doi:10.1016/0016-5085(86)90185-X.
109. Sakaida I, Kawazoe S, Kajimura K, Saito T, Okuse C, Takaguchi K, et al.; ASCITES-DOUBLEBLIND Study Group. *Tolvaptan for improvement of hepatic edema: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Hepatol Res. 2014;44(1):73-82. doi:10.1111/hepr.12098.
110. Salerno F, Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F. *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of*

individual patient data. Gastroenterology. 2007;133(3):825-834. doi:10.1053/j.gastro.2007.06.020.
111. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, et al. *Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis.* Liver Int. 2010;30(7):937-947. doi:10.1111/j.1478-3231.2010.02272.x.
112. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. *Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis.* Hepatology. 1988;8(5):1151-1157. doi:10.1002/hep.1840080532.
113. Senousy BE, Draganov PV. *Evaluation and management of patients with refractory ascites.* World J Gastroenterol. 2009;15(1):67-80. doi:10.3748/wjg.15.67.
114. Sersté T, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Melot C, Valla D, et al. *Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study.* J Hepatol. 2011;55(4):794-799. doi:10.1016/j.jhep.2011.01.034.
115. Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. *Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial.* Ann Intern Med. 1995;122(8):595-598. doi:10.7326/0003-4819-122-8-199504150-00007.
116. Singh V, Dhungana SP, Singh B, Vijayverghia R. *Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study.* J Hepatol. 2012;56(2):348-354. doi:10.1016/j.jhep.2011.04.027.
117. Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, Planella M, González B, Torras X, et al. *Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites.* Hepatology. 2003;37(5):1147-1153. doi:10.1053/jhep.2003.50169.
118. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. *Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis.* N Engl J Med. 1999;341(6):403-409. doi:10.1056/NEJM199908053410603.
119. Stirnimann G, Berg T, Spahr L, Zeuzem S, McPherson S, Lammert F, et al. *Treatment of refractory ascites with an automated low-flow ascites pump in patients with cirrhosis.* Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(10):981-991. doi:10.1111/apt.14331.
120. Such J, Francés R, Muñoz C, Zapater P, Casellas JA, Cifuentes A, et al. *Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites.* Hepatology. 2002;36(1):135-141. doi:10.1053/jhep.2002.33715.
121. Tanaka M, Iwakiri Y. *The hepatic lymphatic vascular system: structure, function, markers, and lymphangiogenesis.* Cell Mol

Gastroenterol Hepatol. 2016;2(6):733-749. doi:10.1016/j.jcmgh.2016.09.002.
122. Tang X, Liang JB, Wang C, Ma JL, Jia RR, Wang YG, et al. *Long-term outcomes of early transjugular intrahepatic portosystemic shunts in patients with acute variceal bleeding and cirrhosis.* World J Hepatol. 2025;17(6):105578. doi:10.4254/wjh.v17.i6.105578.
123. Tay PWL, Xiao J, Tan DJH, Ng C, Lye YN, Lim WH, et al. *An epidemiological meta-analysis on the worldwide prevalence, resistance, and outcomes of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis.* Front Med (Lausanne). 2021;8:693652. doi:10.3389/fmed.2021.693652.
124. Thévenot T, Elkrief L, Bureau C, Bardou-Jacquet E, Rosa I, Nguyen-Khac E, et al. *Effect of rifaximin in patients with severe cirrhosis and ascites: a randomized double-blind placebo-controlled trial.* J Hepatol. 2025;83(6):1320-1327. doi:10.1016/j.jhep.2025.06.019.
125. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al.; PREDICT Study Group of the EASL-CLIF Consortium. *PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis.* J Hepatol. 2021;74(5):1097-1108. doi:10.1016/j.jhep.2020.11.019.
126. Tsiaoussis GI, Assimakopoulos SF, Tsamandas AC, Triantos CK, Thomopoulos KC. *Intestinal barrier dysfunction in cirrhosis: current concepts in pathophysiology and clinical implications.* World J Hepatol. 2015;7(17):2058-2068. doi:10.4254/wjh.v7.i17.2058.
127. Weil-Verhoeven D, Di Martino V, Stirnimann G, Cervoni JP, Nguyen-Khac E, Thévenot T. *Alfapump® implantable device in management of refractory ascites: an update.* World J Hepatol. 2022;14(7):1344-1356. doi:10.4254/wjh.v14.i7.1344.
128. Will V, Rodrigues SG, Berzigotti A. *Current treatment options of refractory ascites in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis.* Dig Liver Dis. 2022;54(8):1007-1014. doi:10.1016/j.dld.2021.12.007.
129. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Thorpe KE, et al. *Does this patient have bacterial peritonitis or portal hypertension? How do I perform a paracentesis and analyze the results?* JAMA. 2008;299(10):1166-1178. doi:10.1001/jama.299.10.1166.
130. Wong F, Bendel E, Sniderman K, Frederick T, Haskal ZJ, Sanyal A, et al. *Improvement in quality of life and decrease in large-volume paracentesis requirements with the automated low-flow ascites pump.* Liver Transpl. 2020;26(5):651-661. doi:10.1002/lt.25724.
131. Wong F, Vagas HE, Reddy KR, Pagadala MR, Pocha C, Sundaram V, et al. *The effects of alfapump on ascites control and quality of life in patients with cirrhosis and recurrent or refractory ascites.* Am J Gastroenterol. 2025;120(10):2291-2301. doi:10.14309/ajg.0000000000003300.

132. Wong F, Watson H, Gerbes A, Vilstrup H, Badalamenti S, Bernardi M, et al.; Satavaptan Investigators Group. *Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity.* Gut. 2012;61(1):108-116. doi:10.1136/gutjnl-2011-300157.
133. Wong F. *Innovative approaches to the management of ascites in cirrhosis.* JHEP Rep. 2023;5(7):100749. doi:10.1016/j.jhepr.2023.100749.
134. Wong F. *Management of ascites in cirrhosis.* J Gastroenterol Hepatol. 2012;27(1):11-20. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.06925.x.
135. Wong F. *Management of refractory ascites.* Clin Mol Hepatol. 2023;29(1):16-32. doi:10.3350/cmh.2022.0104.
136. Yan K, Garcia-Tsao G. *Novel prevention strategies for bacterial infections in cirrhosis.* Expert Opin Pharmacother. 2016;17(5):689-701. doi:10.1517/14656566.2016.1145663.
137. Yin X, Qin E, Song R, Bao X, Dong J, Hou W, et al. *Diagnostic model for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites: a multicenter cohort study.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2024;36(11):1319-1328. doi:10.1097/MEG.0000000000002841.
138. Zaccherini G, Tufoni M, Iannone G, Caraceni P. *Management of ascites in patients with cirrhosis: an update.* J Clin Med. 2021;10(22):5226. doi:10.3390/jcm10225226.
139. Zhang X, Li XX, Song JW, Zhang XC, Zhen C, Bi JF, et al. *Clinical features, microbial spectrum, and antibiotic susceptibility patterns of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients.* Dig Liver Dis. 2023;55(11):1554-1561. doi:10.1016/j.dld.2023.08.045.
140. Zhao R, Lu J, et al. *Current management of refractory ascites in cirrhosis.* J Int Med Res. 2017. doi:10.1177/0300060517735231.
141. Zhao R, Ma J, Li P, Fang H, Sun S, Wu W, et al. *Multidrug-resistant bacterial infections in cirrhotic patients: an epidemiological study.* Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;12(11):1167-1174. doi:10.1080/17474124.2018.1515627.