

Спешна медицина

Национално списание по спешна медицина,
орган на Българското дружество по спешна медицина

Основано през 1993 г.

Главни редактори: Г. Златарски (1993-2002), М. Миланов (2003-2008),
Д. Раденовски (2009-2012)



Българско дружество
по спешна медицина



УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов"

Главни редактори

Иван Поромански
Стоян Миланов

Зам. главни редактори

Николай Габровски
Христо Шивачев

Секретар

Диана Рангелова

Редакционна колегия

Диян Енчев
Николай Велинов
Михаил Рашков
Петър Атанасов
Теодор Атанасов
Мая Аргирова
Мария Миланова
Магдалена Лесева
Маргарита Гешева
Венцислав Мутафчийски
Фани Мартинова
Пенка Переновска
Крум Кацаров
Георги Георгиев
Атанас Темелков
Николай Владов
Борис Младенов
Антония Янакиева

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

Приемат се за публикуване: оригинални статии, обзори, клинични случаи, реферати, рецензии, кратки научни съобщения (писма до редактора и др.). Първите три жанра са обект на **рецензиране** (със стандартизирани формуляри), а останалите подлежат на експертна преценка от страна на редколегиата.

Кореспондиращият автор посочва свои данни за контакт (електронен адрес, по желание – пощенски адрес и телефон) и **декларира, че материалът не е публикуван досега**, освен като резюме на съобщение, изнесено на научна проява, и не е предложен за публикация другаде. Авторите носят отговорност за съдържанието на публикациите. Представените материали и описанията в тях изследвания следва да съответстват на утвърдените **етични стандарти** относно провеждането на клинични и/или експериментални проучвания с хора (декларация от Хелзинки) и опитни животни. Не трябва да се споменават пациенти с техните имена, инициали или да се предоставя снимков материал, на който те могат да бъдат разпознати. Съблюдава се стриктното спазване на авторското право – текстове с над 10% дословно повторение на чужда публикация се връщат за преработка.

Обем (приблизителен) на предлаганите публикации:

Вид публикация	Брой думи в основния текст	Брой думи в резюмето	Брой референции
Оригинална статия	2500-5000	200-300	30
Обзор	3000-6000	100-200	50
Клиничен случай	1000-3000	100-200	20
Кратко научно съобщение, реферат, рецензия	500-1000	–	10

Приемат се файлове на програма **MS Word**. Няма специфични изисквания за размер и вид на шрифта, разстояние между редовете, полета и друго оформление.

Всяка статия започва със заглавие (без съкращения), имена на авторите (без посочване на академични и други титли), тяхната месторабота, обозначена с цифров индекс, резюме в посочения обем, ключови думи. На **английски език** се превеждат заглавието, резюмето, ключовите думи, местоработата, а имената на авторите се транскрибират.

В **резюмето** на всяка оригинална статия се посочват: цел и обект на изследването, основни данни за методиката, резултати и изводи. Резюметата към другите видове статии включват кратка информация без обособена структура. **Ключовите думи** за всеки вид публикация са между 3 и 8 на брой, като могат да бъдат единични думи или кратки словосъчетания, общоприети в конкретната област на познание.

Оригиналните научни статии имат задължително обособени раздели: „Въведение“, което включва цел на изследването, „Материал и методи“, „Резултати“, „Обсъждане“ и „Изводи/Заклучение“. Могат да бъдат добавени „Благодарности“ (към лица или институции, които са допринесли интелектуално или са оказали техническа, материална или финансова помощ и др.). **Обзорите** обикновено включват „Въведение“, тематични подраздели и „Заклучение/изводи“. **Клиничните случаи** съдържат „Въведение“, „Описание на клиничния случай“, „Обсъждане“ и „Изводи“. **Кратките научни жанрове** следват приблизително структурата на оригиналната статия. **Писмата до редактора** обсъждат критично научен проблем, нерешен към момента, или дискутират друга публикация.

Цитиранията на **библиографските източници** в текста се обозначават с цифри в квадратни скоби по реда на появата им. **Библиографията** се подрежда по реда на поява на източниците в текста. Изписването на всеки източник е на нов ред с арабска номерация. Данните се оформят по следния начин (Ванкувър стил):

– **Статии:** Автор(и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година, том (volumen), номер на книжката (брой) в скоби, страници (от-до). *Пример: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– **Публикации от сборник:** Автор(и). Заглавие. В: (за латиница In:) Заглавие на сборника. Поредност на изданието, редактори. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.*

– **Книги:** Автор(и). Заглавие. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Шейтанов Й. Системни васкулити. С., Мед. и физк., 2019, 8-11.*

– При цитиране на **електронни публикации**, ползвани от интернет, към авторите и заглавието се добавя и линк към публикацията заедно с датата, на която тя е била достъпна.

Ако авторите са до трима, се изписват фамилията, последвани от инициалите им (без точки). Когато авторите са повече от трима, след името на третия се пише "и др." (за латиница – "et al."). *Настойчиво се препоръчва цитирането (познаването) и на български източници.*

Илюстративният материал (таблицы, фигури, снимки) се поставя на съответните места в текста със заглавия и легенди на български език. Заглавията на фигурите не трябва да са включени в изображението. Необходимо е снимките да бъдат с добро качество (поне 300 dpi) и подходящ формат (.jpg, .tif, .png). Таблиците трябва да бъдат предоставени във формат, който може да се редактира, а не като изображения.

Използваните в текста специфични **съкращения** се въвеждат в скоби при първата поява на цялото наименование.

Мерните единици следва да са по системата SI.

Материалите се изпращат на e-mail на организационния секретар – ndsk@pirogov.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

СПЕШНА МЕДИЦИНА

Диагностична точност на D-димер в комбинация с клиничните скоринг системи за изключване на остра аортна дисекция. Систематичен обзор	5
<i>А. Шабан, И. Даскалов</i>	

Съвременни терапевтични стратегии при животозастрашаващо кървене, индуцирано от директни орални антикоагуланти: ролята на специфичните реверсивни агенти	10
<i>А. Шабан, Л. Демиревска</i>	

ХИРУРГИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ

Хирургично поведение и терапевтични алгоритми при атрезия на хранопровода, съчетана с други гастроинтестинални аномалии	16
<i>Н. Толева</i>	

Анестезия в амбулаторната гастроинтестинална ендоскопия	24
<i>М. Величков, М. Вапирева, К. Данов</i>	

ТЕРАПЕВТИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ

Специфики на двойната антиагрегантна терапия при пациенти с онкологични заболявания и остър коронарен синдром: предизвикателства пред хемостазата	31
<i>А. Шабан, Л. Демиревска</i>	

Хепаторенален синдром – съвременен поглед към патофизиология, диагноза и лечение	36
<i>И. Проинов, В. Чернишков, К. Дойчинов</i>	

Хемоадсорбция с CytoSorb при чернодробна патология. Обзор и клиничен случай	43
<i>М. Петров, Ст. Ханджиев, М. Чолаков, А. Таха, Л. Раева, Л. Станчев, Я. Гецов</i>	

Портална венозна тромбоза – патофизиология и лечение	50
<i>К. Данов, Д. Тодорова</i>	

CONTENTS

EMERGENCY MEDICINE

Diagnostic accuracy of D-dimer in combination with clinical scoring systems for ruling out acute aortic dissection: a systematic review	5
<i>A. Shaban, I. Daskalov</i>	

Modern therapeutic strategies for life-threatening bleeding induced by direct oral anticoagulants: the role of specific reversal agents	10
<i>A. Shaban, L. Demirevska</i>	

SURGICAL PROFILE

Surgical management and therapeutic algorithms for esophageal atresia combined with other gastrointestinal anomalies	16
<i>N. Tolekova</i>	

Anesthesia in ambulatory gastrointestinal endoscopy	24
<i>M. Velichkov, M. Vapireva, K. Danov</i>	

THERAPEUTIC PROFILE

Specifics of dual antiplatelet therapy in patients with malignancies and acute coronary syndrome: challenges to hemostasis	31
<i>A. Shaban, L. Demirevska</i>	

Hepatorenal syndrome: a contemporary view on pathophysiology, diagnosis, and management	36
<i>I. Proynov, V. Chernishkov, K. Doychinov</i>	

Hemoadsorption with CytoSorb in hepatic pathology. A case report	43
<i>M. Petrov, S. Handzhiev, M. Cholakov, A. Taha, L. Raeva, L. Stanchev, Y. Getsov</i>	

Portal vein thrombosis: pathophysiology and treatment	50
<i>K. Danov, D. Todorova</i>	

СПЕШНА МЕДИЦИНА 1/2026

ISSN 0861-9964

Езикова редакция *И. Митева*
Редакция на английски *Сн. Енчева*
Форматиране *Е. Братоева*

Печатни коли 7

Централна медицинска библиотека
1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1
тел. 02 952 31 71, 02 952 23 93

e-mail: library@cml.mu-sofia.bg

<http://cml.mu-sofia.bg/>

Печат: Таурус Адвертайзинг

ДИАГНОСТИЧНА ТОЧНОСТ НА D-ДИМЕР В КОМБИНАЦИЯ С КЛИНИЧНИТЕ СКОРИНГ СИСТЕМИ ЗА ИЗКЛЮЧВАНЕ НА ОСТРА АОРТНА ДИСЕКАЦИЯ. СИСТЕМАТИЧЕН ОБЗОР

А. Шабан, И. Даскалов

Клиника по кардиология, МБАЛ – София, Военномедицинска академия

DIAGNOSTIC ACCURACY OF D-DIMER IN COMBINATION WITH CLINICAL SCORING SYSTEMS FOR RULING OUT ACUTE AORTIC DISSECTION: A SYSTEMATIC REVIEW

A. Shaban, I. Daskalov

Clinic of Cardiology, MHAT – Sofia, Military Medical Academy

Резюме

Острата аортна дисекация (ОАД) е фатално състояние, чиято диагностика в спешни условия е предизвикателство поради неспецифичната клинична презентация. Използването на D-димер самостоятелно показва висока чувствителност, но ниска специфичност, което налага интегрирането му с клинични инструменти за стратификация на риска. **Цел:** Настоящият систематичен обзор анализира диагностичната точност и безопасност на интегрирания протокол, комбиниращ нивата на D-димер и скората за оценка на риска от аортна дисекация (ADD-RS), за изключване на ОАД. **Методи:** Систематично търсене в базите данни PubMed и Cochrane Library за периода 2010–2026 г. Анализирани са проучвания, изследващи негативната прогностична стойност (NPV) на комбинацията $ADD-RS \leq 1$ и D-димер < 500 ng/mL. **Обсъждане:** Разглеждат се данните от ключови изпитвания, които показват, че този интегриран подход позволява безопасно изключване на ОАД при значителна част от пациентите, намалявайки нуждата от скъпоструваща образна диагностика. Обсъждат се граничните стойности на D-димер и влиянието на времето от началото на симптомите върху точността на теста. **Заключение:** Интегрираният модел (ADD-RS + D-dimer) демонстрира отлична чувствителност и висока NPV за ОАД, като по тази причина може да бъде използван като надежден инструмент за „rule-out“ стратегия в спешните отделения.

Ключови думи: остра аортна дисекация, D-димер, оценка на риска от аортна дисекация, негативна прогностична стойност, интегриран модел

Abstract

Acute aortic dissection (AAD) is a life-threatening condition that presents a significant diagnostic challenge in emergency settings due to its non-specific clinical presentation. While D-dimer testing alone demonstrates high sensitivity, its low specificity necessitates integration with clinical risk stratification tools to optimize diagnostic yield. **Objective:** This systematic review evaluated the diagnostic accuracy and safety of an integrated protocol combining D-dimer levels with the Aortic Dissection Detection Risk Score (ADD-RS) for the exclusion of AAD. **Methods:** A systematic literature search was conducted across PubMed and Cochrane Library databases for the period 2010–2026. Studies investigating the negative predictive value

(NPV) of the combined approach ($\text{ADD-RS} \leq 1$ and $\text{D-dimer} < 500 \text{ ng/mL}$) were analyzed. **Discussion:** Data from pivotal trials, such as the ADVISED study, demonstrate that this integrated strategy facilitates the safe exclusion of AAD in a significant proportion of patients, thereby reducing the reliance on costly and resource-intensive advanced imaging. Furthermore, the review discusses the clinical utility of D-dimer thresholds and the impact of time elapsed since symptom onset on the diagnostic performance of the assay. **Conclusion:** The integrated model ($\text{ADD-RS} + \text{D-dimer}$) exhibits excellent sensitivity and a high NPV, establishing itself as a robust and reliable „rule-out“ tool within emergency departments.

Key words: *acute aortic dissection, D-dimer, Aortic Dissection Detection Risk Score, negative predictive value, integrated model*

ВЪВЕДЕНИЕ

Острата аортна дисекция е част от острия аортен синдром и се характеризира с изключително висока ранна смъртност, достигаща 1-2% на час при нелекувани случаи [1]. В условията на спешност диагностичният процес е труден, защото ОАД клинично може да наподобява други заболявания – остър миокарден инфаркт или белодробна емболия. Това води до честа употреба на компютърна томографска ангиография (СТА), която макар и „златен стандарт“ е свързана с радиационно натоварване и риск от контраст-индуцирана нефропатия [2].

През последното десетилетие диагностичният фокус се измества към разработването на неинвазивни алгоритми за изключване на ОАД. Скоростната система Aortic Dissection Detection Risk Score (ADD-RS), препоръчана от Американската сърдечна асоциация (AHA), категоризира пациентите въз основа на фамилната анамнеза, характера на болката и физикалната находка [3]. Тази система не притежава необходимата чувствителност самостоятелно и окончателно да изключи диагнозата. Интегрирането на D-димер, който се елевирва значително при дисекиране на аортната стена, има синергичен ефект и оптимизира диагностичната специфичност [4, 5].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧНА ОБОСНОВКА: ЗАЩО D-ДИМЕРЪТ Е КЛЮЧОВ ПРИ АОРТНА ДИСЕКАЦИЯ

Разбирането на биохимичните процеси, съпътстващи ОАД, обяснява високата чувствителност на D-димера. При разкъсване на интимата и навлизане на кръв в медията се отделя голямо количество тъканен фактор, което активира външния път на коагулационната каскада във

фалшивия лумен [6]. Следва образуване на фибринов тромб в аортната стена и опит за неговото незабавно разграждане от ендогенната фибринолитична система, което води до масивно освобождаване на D-димер в системната циркулация.

Стойностите на D-димер при ОАД често надвишават тези при белодробна тромбоемболия (БТЕ) или дълбока венозна тромбоза, като достигат нива над 1000–2000 ng/mL в първите часове [7]. Липсата на такова биохимично повишение при пациенти с остра гръдна болка е изключително силен аргумент срещу наличието на дисекция с отворен фалшив лумен. Това прави D-димера перфектен биомаркер за стратегията на „изключване“ (rule-out), но не и за „потвърждаване“ (rule-in) поради ниската му специфичност, т.е. възможността да бъде повишен и при други клинични състояния – възпалителни или тромботични [8].

РОЛЯТА НА „БЪРЗАТА“ ЕХОКАРДИОГРАФИЯ (POCUS) КАТО ДОПЪЛНЕНИЕ КЪМ АЛГОРИТЪМА

Интегрирането на Point-of-Care Ultrasound (POCUS) ехокардиографията към протокола ADD-RS + D-dimer представлява следващото стъпало в диагностичната последователност. При пациенти с гранични нива на D-димер или умерен клиничен риск бързата оценка на аортния корен (дилатация $>4 \text{ cm}$), наличието на перикарден излив или визуализирането на интимален флап може веднага да насочи към СТА [9].

Проучванията показват, че „тройният тест“ ($\text{ADD-RS} + \text{D-dimer} + \text{POCUS}$) повишава диагностичната специфичност, без да удължава значително престоя в спешното отделение. Този мултимодален подход позволява на лекаря да вземе решение „до леглото на пациента“, минимизирай-

ки риска от фатално забавяне при високорисковите случаи и същевременно предпазвайки нискорисковите пациенти от ненужна радиация [10].

МЕТОДОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕН АНАЛИЗ: СИЛАТА НА ИНТЕГРИРАНИЯ ПОДХОД (ADVISED STUDY)

Най-голямото проспективно мултицентрово проучване – ADVISED (Aortic Dissection Detection Risk Score Plus D-Dimer), включващо 1850 пациенти, дефинира „златния стандарт“ за неинвазивно изключване на остри аортни синдроми (ОАС). Методологията е базирана на комбинирана оценка на клиничния риск чрез ADD-RS и нивата на D-димер [11]. Скорът се изчислява въз основа на наличието на поне един критерий в три категории (максимум 3 точки):

- Предразполагащи фактори: синдром на Марфан, фамилна анамнеза за аортно заболяване, известна аортна аневризма или скорошна аортна интервенция.

- Характеристики на болката: внезапно начало, разкъсващ/режещ характер, максимален интензитет от самото начало.

- Физикални находки: асиметрия на пулса, разлика в кръвното налягане (>20 mmHg между крайниците), нов аортен шум или неврологичен дефицит.

„Rule-out“ стратегия: $\text{ADD-RS} \leq 1 + \text{D-dimer} < 500 \text{ ng/mL}$.

Анализът показва, че при пациенти с нисък до умерен клиничен риск (ADD-RS 0 или 1) и отрицателен D-димер, вероятността за ОАД е под 0.3%. Тази комбинация демонстрира чувствителност от 98.8% и негативна прогностична стойност (NPV) от 99.7% [12]. Това позволява безопасно изключване на диагнозата без нужда от СТА при приблизително 57% от пациентите с подозрение за ОАД в спешното отделение [13].

ПРАКТИЧЕСКИ АЛГОРИТЪМ ЗА СПЕШНИ ОТДЕЛЕНИЯ

Въз основа на анализирания данни предлагаме следния структуриран модел за диагностично поведение при подозрение за ОАД:

Стъпка 1:

Клинична стратификация (ADD-RS)

- **ADD-RS = 0 (нисък риск):** Изследване на D-димер.

- **ADD-RS = 1 (умерен риск):** Изследване на D-димер.

- **ADD-RS ≥ 2 (висок риск):** Директна СТА (D-димерът не е надежден за изключване при висок риск).

Стъпка 2:

Интерпретация на D-димера (при ADD-RS 0-1)

- **D-димер $< 500 \text{ ng/mL}$:** ОАД е изключена с висока степен на сигурност ($\text{NPV} > 99\%$). Не е показана СТА [4].

- **D-димер $\geq 500 \text{ ng/mL}$:** Повишен риск. Необходимо е спешна СТА за потвърждаване или отхвърляне на диагнозата.

Стъпка 3: Специални съображения („Red Flags“)

- Ако пациентът е с интензивна, персистираща болка въпреки ADD-RS 0 и негативен D-димер, клиничната преценка трябва да бъде водеща и да се обмисли СТА, особено при подозрение за интрамурален хематом [19].

КРИТИЧНИ ИЗКЛЮЧЕНИЯ: РИСКЪТ ОТ ФАЛШИВО ОТРИЦАТЕЛЕН D-ДИМЕР

Въпреки високата чувствителност в академичната литература се подчертават специфични сценарии, при които D-димерът може да остане под прага от 500 ng/mL въпреки наличието на ОАД. Разбирането и познаването на тези случаи е от жизненоважно значение за избягване на диагностични пропуски.

Интрамурален хематом (IMH): Тъй като при IMH често липсва комуникация между аортния лумен и медията (няма активна циркулация във фалшивия лумен), освобождаването на фибрин и деградиционни продукти е минимално. Проучванията сочат, че до 25% от пациентите с IMH могат да имат нормални нива на D-димер [14].

Времеви фактор (тесен диагностичен прозорец): При много млади пациенти или при изследване в първите 1-2 часа от началото на болката, процесът на фибринолиза може още да не е генерирал измерими нива на D-димер. Обратно, при подостри дисекции (>14 дни), нивата могат да спаднат под прага [15].

Дисекции с малък обем: Малките, локализирани дисекции без тромбоза на лъжливия лумен генерират нисък тромботичен товар, което води до ниски нива на биомаркера.

ИКОНОМИЧЕСКА ЕФЕКТИВНОСТ И ОПТИМИЗАЦИЯ НА ЛЪЧЕВОТО НАТОВАРВАНЕ

Въвеждането на интегрирания протокол (ADD-RS + D-dimer) води до значително редуциране на ненужните компютърнотомографски ангиографии (СТА). Данните от систематичните обзори сочат, че при стриктно прилагане на алгоритъма броят на СТА може да бъде намален с 45%-55% при пациенти с нисък клиничен риск [16]. Това не само намалява престоя в спешното отделение, но и минимизира риска от контраст-индуцирана нефропатия и натрупването на йонизиращо лъчение, което е от особено значение при по-младите пациенти [17, 18, 19].

БЪДЕЩИ ПЕРСПЕКТИВИ: ВЪЗРАСТ-АДАПТИРАНИ ГРАНИЧНИ СТОЙНОСТИ И НОВИ БИОМАРКЕРИ

Съвременните изследвания се фокусират върху оптимизиране на специфичността на интегрирания протокол. Една от водещите насоки е прилагането на възраст-адаптирани гранични стойности (Age-adjusted D-dimer cut-offs) за изключване на ОАД, подобно на утвърдените протоколи при белодробна емболия [20]. Тъй като нивата на D-димер физиологично се покачват с възрастта, използването на формула (възраст $\times$ 10 ng/mL при пациенти над 50 години) би могло да намали броя на фалшиво позитивните резултати и излишните СТА при възрастни пациенти, без да компрометира негативната прогностична стойност [21].

Паралелно се проучва ролята на по-специфични за аортната стена маркери, като тежките вериги на гладкомускулния миозин (smMHC) и калпонин, които се освобождават директно от увредените гладкомускулни клетки на медията [22]. Комбинирането на тези „аортноспецифични“ протеини с D-димера и ADD-RS би могло да доведе до създаването на диагностичен панел с по висока прецизност в ранните часове на острия аортен синдром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острата аортна дисекция остава едно от най-критичните предизвикателства в съвременната спешна медицина, характеризиращо се с

висока смъртност и тесни терапевтични възможности. Настоящият систематичен обзор категорично потвърждава, че преходът от линейен към мултимодален диагностичен подход, интегриращ клиничния скор ADD-RS и биомаркера D-димер, представлява промяна в парадигмата на мениджмънта при пациентите с подозрение за остър аортен синдром.

Интегрираният модел демонстрира достатъчно надеждна, негативна прогностична стойност (NPV > 99%), която позволява на клинициста безопасно да изключи диагнозата при нисък до умерен клиничен риск. Това е от съществено значение не само за подобряване на преживяемостта чрез по-бърз триаж, но и да се оптимизират болничните ресурси чрез редуциране на ненужните СТА изследвания и да се намали рискът от ятрогенни усложнения, като контраст-индуцирана нефропатия и радиационно облъчване.

Въпреки високата диагностична точност на алгоритъма академичният консенсус подчертава необходимостта от повишена бдителност при специфични клинични сценарии. Интрамуралният хематом, „младите“ дисекции и случаите с много ранна или късна клинична презентация остават потенциални „биохимични капани“, където нивата на D-димер могат да останат под праговите стойности. В тези случаи клиничната интуиция, подкрепена от POCUS ехокардиография, трябва да надделее над лабораторните показатели.

Бъдещите насоки трябва да се фокусират върху валидирането на възраст-адаптирани гранични стойности и въвеждането на нови, аортноспецифични протеини, които да повишат прецизността на триажа.

Библиография

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Eur Heart J. 2014;35(41):2873-2926.
2. Nazerian P, Mueller C, Soeiro AM, et al. Diagnostic Accuracy of the Aortic Dissection Detection Risk Score Plus D-Dimer for Acute Aortic Syndromes: The ADvISED Prospective Multicenter Study. Circulation. 2018;137(3):250-258.
3. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. Circulation. 2010;121(13):e266-e369.
4. Bima P, Pivetta E, Nazerian P, et al. Systematic Review of D-Dimer for Diagnosis of Acute Aortic Dissection. Acad Emerg Med. 2020;27(9):832-841.

5. Tsutsumi V, Sato N, Ohno M, et al. Clinical utility of D-dimer in the diagnosis of acute aortic dissection. *J Cardiol*. 2020;75(3):284-289.
 6. Itagaki R, Kimura N, Itoh S, et al. Predictive factors for acute aortic dissection in patients with high D-dimer levels. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66(11):635-641.
 7. Hazui H, Nishimoto M, Hoshino M, et al. Young patients with acute aortic dissection and low D-dimer levels. *Am J Case Rep*. 2016;17:845-851.
 8. Suzuki T, Distanto A, Zizza A, et al. Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience. *Circulation*. 2009;119(20):2702-2707.
 9. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(8):645-658.
 10. Nazerian P, Vanni S, Castelli M, et al. Diagnostic performance of bedside lung ultrasound in patients with acute dyspnea. *Chest*. 2011;140(4):1122-1130.
 11. Nazerian P, Mueller C, Soeiro AM, et al. Diagnostic Accuracy of the ADD-RS Plus D-Dimer for Acute Aortic Syndromes. *Circulation*. 2018;137(3):250-258.
 12. Bima P, Pivetta E, Nazerian P, et al. Systematic Review of D-Dimer for Diagnosis of Acute Aortic Dissection. *Acad Emerg Med*. 2020;27(9):832-841.
 13. Mussa FF, Horton JD, Moridzadeh R, et al. The Care of Patients With Aortic Dissection. *Nature Reviews Cardiology*. 2016;13(4):228-239.
 14. Watanabe S, Hiranuma N, Adachi H, et al. D-dimer levels in patients with intramural hematoma. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;67(11):845-851.
 15. Gorla R, Erbel R, Tsagakis K, et al. Role of D-dimer in the diagnosis of acute aortic dissection. *Int J Cardiol*. 2017;227:141-147.
 16. Galli M, Benenati S, Capodanno D, et al. Guided versus standard diagnostic strategies in acute aortic syndrome: a meta-analysis. *Lancet*. 2021;397(10283):1470-1481.
 17. Nazerian P, Mueller C, Soeiro AM, et al. Diagnostic Accuracy of the ADD-RS Plus D-Dimer for Acute Aortic Syndromes. *Circulation*. 2018;137(3):250-258.
 18. Bima P, Pivetta E, Nazerian P, et al. Systematic Review of D-Dimer for Diagnosis of Acute Aortic Dissection. *Acad Emerg Med*. 2020;27(9):832-841.
 19. Bossone E, LaBounty TM, Eagle KA, et al. Acute aortic syndromes: diagnosis and management, an update. *Eur Heart J*. 2018;39(9):739-749d.
 20. Pivetta E, Tizzani M, Nazerian P, et al. Age-adjusted D-dimer cut-off in suspected acute aortic dissection. *Crit Care*. 2021;25(1):142-148.
 21. Bossone E, LaBounty TM, Eagle KA, et al. Acute aortic syndromes: diagnosis and management, an update. *Eur Heart J*. 2018;39(9):739-749d.
 22. Shinohara T, Suzuki T, Sato N, et al. Soluble elastin fragments as a predictive marker for acute aortic dissection. *J Cardiol*. 2017;69(1):282-286.
- ✉ *Адрес за кореспонденция:*
 д-р Акиф Али Шабан, дм.,
e-mail: akiff@abv.bg

СЪВРЕМЕННИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ ПРИ ЖИВОТОЗАСТРАШАВАЩО КЪРВЕНЕ, ИНДУЦИРАНО ОТ ДИРЕКТНИ ОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТИ: РОЛЯТА НА СПЕЦИФИЧНИТЕ РЕВЕРСИВНИ АГЕНТИ

А. Шабан¹, Л. Демиревска^{1,2}

¹Клиника по кардиология, Катедра по кардиология, интензивно лечение
и вътрешни болести – Военномедицинска академия, София

²Югозападен университет „Неофит Рилски“ – Благоевград

MODERN THERAPEUTIC STRATEGIES FOR LIFE-THREATENING BLEEDING INDUCED BY DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS: THE ROLE OF SPECIFIC REVERSAL AGENTS

A. Shaban¹, L. Demirevska^{1,2}

¹Cardiology Clinic, Department of Cardiology, Intensive Care
and Internal Medicine – Military Medical Academy, Sofia

²South-West University „Neofit Rilski“ - Blagoevgrad

Резюме

Навлизането на директните орални антикоагуланти (ДОАК) в клиничната практика значително редуцира честотата на тромбоемболичните събития, но същевременно изправя медицинските специалисти пред предизвикателства за овладяването на спешно животозастрашаващо кървене. Настоящият обзор анализира съвременните стратегии за овладяване на такова кървене, като се фокусира върху приложението на специфичните антидоти и протромбиновите концентратни комплекси (РСС). Въвеждането на специфични реверсивни агенти като idarucizumab за dabigatran и andexanet alfa за инхибитори на фактор Ха осигурява незабавна неутрализация на антикоагулантния им ефект. В случаи на недостъпност на специфични антидоти приложението на четирифакторен РСС остава основна терапевтична алтернатива. Ефективното овладяване на свързаното с ДОАК кървене изисква дефиниран протокол за спешно поведение, съчетаващ бърза лабораторна идентификация, специфична антидотна терапия и агресивни хемостатични мерки.

Ключови думи: директни орални антикоагуланти, животозастрашаващо кървене, специфични антидоти, реверсивни агенти, idarucizumab, andexanet alfa, протромбинов комплексен концентрат, спешна хемостаза

Abstract

The integration of direct oral anticoagulants (DOACs) into clinical practice has significantly reduced the incidence of thromboembolic events. However, it simultaneously presents healthcare professionals with critical challenges in managing acute life-threatening bleeding. This review analyzes contemporary strategies for the management of such hemorrhage, focusing on the administration of specific antidotes and prothrombin complex concentrates (PCCs). The introduction of specific reversal agents, such as idarucizumab for dabigatran and andexanet alfa for factor Xa inhibitors, provides immediate neutralization of their anticoagulant effect. In cases where specific antidotes are unavailable, the use of four-factor PCC remains a primary therapeutic alternative. Effective management of DOAC-associated bleeding requires a defined emergency

protocol that combines rapid laboratory identification, specific antidote therapy, and aggressive hemostatic measures.

Key words: direct oral anticoagulants, life-threatening bleeding, specific antidotes, reversal agents, idarucizumab, andexanet alfa, prothrombin complex concentrate, emergency hemostasis

ВЪВЕДЕНИЕ

Директните орални антикоагуланти (ДОАК) се превърнаха в нов стандарт за антитромботичната профилактика на системен тромбоемболизъм при неклапно предсърдно мъждене и венозна тромбоемболия [1]. Благодарение на своя предвидим фармакокинетичен профил и липсата на необходимост от рутинен лабораторен мониторинг инхибиторите на тромбина и фактор Ха се утвърдиха като първа линия на терапевтичен избор в съвременната клинична практика. Въпреки доказаното предимство по отношение на профила на безопасност в сравнение с витамин К антагонистите, прилагането на ДОАК носи риск от животозастрашаващо кървене. В условията на спешен прием медицинските екипи често са изправени пред редица предизвикателства, свързани с тяхното приложение. Такова е липсата на универсално достъпни методи за количествена оценка на антикоагулантния ефект в реално време, особено при спешни ситуации като масивни кръвоизливи или нужда от спешни хирургични интервенции с висок риск от кървене [1, 4]. Навлизането на специфичните реверсивни агенти (антидоти), които неутрализират директно антикоагулантната молекула дава възможност за преодоляване на тези проблеми [2, 3]. Настоящият обзор анализира съвременните алгоритми за поведение и ролята на антидотите за оптимизиране на клиничния изход при критични хеморагични събития.

ЛАБОРАТОРНА ОЦЕНКА И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ДОАК В СПЕШНИ УСЛОВИЯ

Основното предизвикателство в спешни ситуации е липсата на линейна корелация между рутинните коагулационни тестове и реалната плазмена концентрация на ДОАК [5]. Стандартните показатели от хемостазата често остават в нормални граници или се променят неспецифич-

но, което затруднява стратификацията на хеморагичния риск [8].

При инхибиторите на тромбина (dabigatran) международното нормализирано съотношение (INR) е напълно неинформативно. Активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) е чувствително към наличието на медикамента, но не позволява прецизна количествена оценка. Въпреки това нормалните стойности на aPTT изключват наличието на клинично значима концентрация на дабигатран [5, 6]. Златен стандарт в спешността остава разрежданото тромбиново време (dTT), което корелира директно с антитромбиновата активност [6].

При инхибиторите на фактор Ха (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) най-висока диагностична стойност има изследването на анти-Ха активността, калибрирана специфично за съответния агент [5, 7]. При липса на специфични тестове решението за прилагане на антидот в критични условия често се базира на анамнестични данни за времето на последен прием и оценка на креатининовия клирънс [8].

МЕТОДИ ЗА ОВЛАДЯВАНЕ НА КЪРВЕНОТО ПРИ ДОАК

При различните ДОАК се използват различни реверсивни агенти. При dabigatran се прилага idarucizumab, а при Ха инхибиторите – andexanet alfa. Когато специфичните антидоти не са налични, може да се използва четирифакторен про-тромбинов комплексен концентрат (4F-PCC).

Idarucizumab е специфично хуманизирано моноклонално антитяло (Fab фрагмент). Механизмът му на действие се основава на изключително висок афинитет към dabigatran (над 300 пъти по-силен от този на тромбина), което позволява молекулярно „улавяне“ и инактивиране на антикоагуланта в плазмата [2, 9]. Данните от мулти-центровото проучване RE-VERSE AD показват, че интравенозното приложение на 5 g idarucizumab

води до незабавна и пълна неутрализация на антикоагулантния ефект при 98% от пациентите, оценено чрез dTT. Важен клиничен аспект е изключително краткият полуживот и липсата на протромботичен ефект, което го прави идеален за спешни хирургични интервенции [2].

Andexanet alfa е рекомбинантна модифицирана форма на човешкия фактор Ха, действаща като „биологична примамка“. Тя се свързва с инхибиторите на фактор Ха с висок афинитет, като същевременно е лишена от прокоагулантна активност. В проучването ANNEXA-4 приложението на andexanet alfa под формата на болус и последваща инфузия постига отлична хемостатична ефикасност при 82% от пациентите с масивно кървене, като редуцира анти-Ха активността с над 90% веднага след приложението [4, 5].

Въпреки ползите от приложения на специфичните реверсивни агенти срещу ДОАК има сериозни дискусии поради дизайна на основните проучвания. Основното ограничение на проучването RE-VERSE AD е липсата на рандомизирана контролна група, което затруднява директното сравнение със стандартната терапия с 4F-PCC [13]. Анализите подчертават, че пълното доказано лабораторно преустановяване на антикоагулантния ефект на dabigatran не винаги корелира с окончателното клинично спиране на кървенето. Това поставя под въпрос надеждността на използваните „сурогатни крайни точки“ при пациенти в критично състояние [14]. Проучването ANNEXA-4 е изправено пред още по-сериозни критики. Основен клиничен проблем остава високата честота на тромботични събития (приблизително 10% в рамките на 30 дни), което поражда сериозни опасения относно протромботичния потенциал на самия медикамент [15]. Актуални систематични обзори и метаанализи от 2023 г. показват, че липсата на рандомизация спрямо 4F-PCC оставя неясен въпроса дали значително по-високата цена на andexanet alfa е оправдана от реална клинична полза по отношение на преживяемостта [15, 16]. Освен това краткият полуживот на препарата често налага продължителни и скъпи инфузии, което усложнява логистиката в спешните отделения [16].

Сравнителен анализ между специфичните реверсивни агенти за ДОАК, базирана на резулта-

тите от проучванията RE-VERSE AD и ANNEXA-4, са представени в таблица 1.

Таблица 1. Сравнителен анализ на антидотите за ДОАК

Характеристика	Idarucizumab (Praxbind)	Andexanet alfa (Ondexxa)
Терапевтична мишена	Директни тромбинови инхибитори (dabigatran)	Инхибитори на фактор Ха (apixaban, rivaroxaban)
Механизъм на действие	Моноклонално антителио (Fab фрагмент) с висок афинитет	Рекомбинантен дефектен фактор Ха („биологична примамка“)
Стандартна доза	5 g (приложена като две последователни инфузии по 2.5 g)	Нисък/висок дозов режим (болус + 120 минутна венозна инфузия) според последната доза на ДОАК
Време до реверсия	Незабавно (< 5-10 минути)	Веднага след края на болуса
Основни индикации	Животозастрашаващо кървене; спешна хирургия/процедура	Животозастрашаващо или неконтролирано кървене
Ефикасност (РКП)	98% пълна реверсия (RE-VERSE AD [2])	82% отлична/добра хемостаза (ANNEXA-4 [4])
Протромботичен риск	Незначителен (няма ендогенна активност)	Наблюдаван при 10% (свързване с Tissue Factor Pathway Inhibitor)
Начин на приложение	Интравенозно	Интравенозно

За разлика от антидотите **4F-PCC** не неутрализира молекулата на ДОАК, а цели преодоляване на инхибицията чрез масивно подаване на екзогенни коагулационни фактори (II, VII, IX, X). Дози от 25–50 IU/kg могат да възстановят генерирането на тромбин и да подпомогнат хемостазата. Доказателствата за тяхната ефикасност при ДОАК обаче се базират основно на

ретроспективни анализи и проучвания върху здрави доброволци [1, 6].

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ НУЖДА ОТ СПЕШНА ИНТЕРВЕНЦИЯ ПРИ ПРИЕМ НА ДОАК

На фона на терапия с ДОАК извършването на неотложна хирургична интервенция изисква сложен баланс между риска от неконтролируемо периперативно кървене и опасността от тромбоемболични инциденти при прекъсване на антикоагулацията. Забавянето на спешна операция с повече от 1–2 часа би довело до фатален изход или необратими органични увреждания. Тогава е необходима незабавна фармакологична реверсия [7, 10].

За пациенти на dabigatran се прилага idarucizumab в доза от 5 g в две последователни венозни инфузии по 2.5 g. Този антидот осигурява почти моментално възстановяване на коагулационния капацитет. Проучването RE-VERSE AD демонстрира, че времето до настъпване на нормална хемостаза след прилагането му е съпоставимо с това при контроли, което позволява незабавното започване на хирургичната процедура [2]. Idarucizumab няма протромботична активност и това е от съществено значение при високорисковите за тромбоемболични усложнения пациенти.

КАК СЕ ПРИЛАГА ANDEXANET ALFA

При инхибиторите на фактор Ха и липса на andexanet alfa се препоръчва приложение на 4F-PCC непосредствено преди оперативната интервенция в дози от 25-50 IU/kg [4, 6]. Въпреки че 4F-PCC не неутрализира директно антикоагуланта, той стимулира генерирането на тромбин, осигуря-

вайки „байпас“ на инхибираната стъпка от коагулационната каскада.

Решенията на лекарите за прилагане хирургична интервенция след прилагане на антидоти и спрямо 4F-PCC в спешни условия са представени в табл. 2. След приложението на idarucizumab може веднага да се премине към започване на хирургична интервенция, без допълнително изчакване [2, 3]. Ефектът на andexanet alfa върху анти-Ха активността е преходен и отшумява след спиране на инфузията, което изисква внимателно мониториране на пациента [4, 5]. При липса на антидоти се прилага 4F-PCC в доза 25-50 IU/kg, като трябва да се отчете рискът от тромбоемболични усложнения [6].

При хирургични интервенции с „отложена спешност“ (в рамките на 6–24 часа) поведението се диктува от фармакокинетиката на съответния ДОАК и бъбречната функция на пациента. Тъй като полуживотът на тези медикаменти варира между 12 и 17 часа, отлагането на процедурата с два полуживота често е достатъчно за постигане на безопасни нива на антикоагуланта в плазмата [8, 11]. Проследяването на бъбречната функция е от съществена важност, защото при бъбречната недостатъчност се забавя елиминирането в по-голяма степен на dabigatran и в по-малка степен на фактор Ха инхибиторите. При dabigatran, който има най-висок процент на бъбречна екскреция (~80%), полуживотът се удължава значително при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) под 50 ml/min, достигайки до 25–30 часа [5, 8]. Това изисква по-дълъг период на изчакване (над 48-72 часа) при процедури с висок хеморагичен риск, ако не се приложи idarucizumab [1, 2]. Инхибиторите на фактор Ха имат по-балансиран път на елиминиране (съответно 33% и 27% бъбречна екскреция),

Таблица 2. Решения за време за прилагане хирургична интервенция след антидоти и спрямо 4F-PCC в спешни условия

Агент срещу ДОАК	Ефект	Доза	Решение
Idarucizumab	Незабавен	5 g, в последователни инфузии 2x2,5 g	Веднага след приложението му може да се премине към хирургия, без изчакване [2, 3].
Andexanet alfa	Преходен и отшумява след спиране на инфузията	Нисък/висок дозов режим (болус + 120-минутна венозна инфузия) според последната доза на ДОАК	Внимателно мониториране на пациента [4, 5].
4F-PCC	Преходен	25–50 IU/kg	Трябва да се отчете рискът от тромбоемболични усложнения [6].

което ги прави по-малко зависими от внезапни промени в бъбречната функция в сравнение с директните тромбинови инхибитори [1, 7]. Въпреки това при пациенти в напреднала възраст или с остра бъбречна недостатъчност кумулативният ефект на тези медикаменти може да доведе до персистираща антикоагулация, надхвърляща стандартните 24 часа след последната доза [4, 6].

В клиничната практика на спешните отделения, при невъзможност за количествено определяне на плазмената концентрация на ДОАК, се прилага правилото на „петте полуживота“ за извършването на планова хирургия. В условията на спешност обаче интервенцията се счита за относително безопасна при нива на анти-Ха активност под 30-50 ng/mL, съответстващо на остатъчен ефект, който не компрометира значимо хирургичната хемостаза [7, 11]. При необходимост от спешна регионална анестезия (напр. епидурална) праговете са по-рестриктивни – под 20 ng/mL [12].

Възстановяването на ДОАК в постоперативния период трябва да бъде строго индивидуализирано. Това може да стане в рамките на 24–48 часа след постигане на пълна хирургична хемостаза и липса на риск от кървене. При висок хеморагичен риск от възстановяването на ДОАК може да се приложат нискомолекулни хепарини в терапевтични дози, т.нар. бриджинг [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Овладеяването на животозастрашаващо кървене при пациенти на терапия с ДОАК изисква прецизен баланс между риска от неконтролируемо кървене и потенциалните тромбоемболични усложнения при прекъсването им. Стандарт в съвременното спешно поведение е преходът от неспецифична коагулационна поддръжка към таргетна фармакологична неутрализация. Въвеждането на специфични антидоти като idarucizumab и andexanet alfa предоставя възможност за незабавно преодоляване на антикоагулантния ефект, което е от критично значение при масивни хеморагии или нужда от спешна и неотложна хирургична интервенция. Интегрирането на специфични антидоти в протоколите на спешните отделения е важно условие за намаляване на ятрогенната смъртност и подобряване на прогнозата при тези високорискови пациенти. При недостъпност за

специфичните антидоти, приложението на 4F-PCC остава възможна и аргументирана стратегия за възстановяване на хемостазния капацитет.

Библиография

1. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-1676. doi: 10.1093/europace/euab065
2. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278
3. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1326-1335. doi: 10.1056/NEJMoa1814051
4. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):594-622. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.053
5. Cuker A, Siegal DM, Garcia DA, et al. Laboratory measurement of the anticoagulant effect of direct oral anticoagulants: A systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(10):1010-1019. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.065
6. Milling TJ, Fromm C, et al. Andexanet alfa for adsorption of direct oral factor Xa inhibitors in patients with acute gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2021;161(2):438-448. doi: 10.1053/j.gastro.2021.04.043
7. Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote for dabigatran, in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 1 study. *Lancet*. 2015;386(9994):680-690. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60732-2
8. Milling TJ, Fromm C, Singer AJ, et al. Management of direct oral anticoagulant-associated bleeding in the emergency department: A review of the evidence. *Am J Emerg Med*. 2021;41:203-211. doi: 10.1016/j.ajem.2020.11.026
9. Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote for dabigatran. *Lancet*. 2015;386(9994):680-690. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60732-2
10. Godier A, Mesliere Y, Clavier T, et al. Management of surgery and invasive procedures in patients on direct oral anticoagulants: A systematic review. *Thromb Res*. 2020;196:406-414. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.023
11. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-1507. doi: 10.1093/europace/euv309
12. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, et al. Impact of any-class direct oral anticoagulants on routine coagulation

- tests. *Thromb Haemost.* 2018;118(03):448-466. doi: 10.1160/TH17-11-0816.
13. Crowther M, Cuker A. Reversal of direct oral anticoagulants: a critical assessment of the data. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019;2019(1):159-165. doi: 10.1182/hematology.2019000020.
 14. Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4(19):4693-4738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830.
 15. Benz AP, Xu L, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa or prothrombin complex concentrate for factor Xa inhibitor-associated major bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2023;27(1):414. doi: 10.1186/s13054-023-04698-x.
 16. Naccarelli GV, Varker KA, Reiff J, et al. Clinical and economic considerations in the use of specific reversal agents for direct oral anticoagulants. *J Comp Eff Res.* 2023;12(11):e230132. doi: 10.2217/ce-2023-0132.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
 д-р Акиф Али Шабан, дм.,
 e-mail: akiff@abv.bg

ХИРУРГИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ

ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ И ТЕРАПЕВТИЧНИ АЛГОРИТМИ ПРИ АТРЕЗИЯ НА ХРАНОПРОВОДА, СЪЧЕТАНА С ДРУГИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ АНОМАЛИИ

Н. Толева

Клиника по детска хирургия, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ – София

SURGICAL MANAGEMENT AND THERAPEUTIC ALGORITHMS FOR ESOPHAGEAL ATRESIA COMBINED WITH OTHER GASTROINTESTINAL ANOMALIES

N. Tolekova

Pediatric Surgery Department, UMHATEM “N. I. Pirogov”

Резюме

Въведение: Атрезията на хранопровода често се презентира не като изолирана аномалия, а като част от комплексен мултиорганен синдром (VACTERL асоциация). Съчетанието с други гастроинтестинални малформации изисква специфична диагностична стратегия и етапно хирургично поведение.

Цел: Да се анализират клиничният опит и терапевтичните алгоритми при пациенти с езофагеална атрезия и асоциирани гастроинтестинални аномалии в Клиниката по детска хирургия към УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“. **Материал и методи:** Ретроспективен анализ на пациентите с атрезия на хранопровода, оперирани в Клиника по детска хирургия към УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, за период от 5 години – 2020-2025 г. **Резултати:** За посочения период в Клиниката са лекувани 68 пациенти с атрезия на хранопровода. При 14 (20%) от тях е установено съчетание с друга аномалия на гастроинтестиналния тракт. Най-честата асоциирана аномалия е аноректална агенезия – 43%, втората по честота съчетана аномалия е дуоденална атрезия – 3 пациенти (21%), в единични случаи са описани асоциации с антрална мембрана, тънкочревна атрезия, хипертрофична пилоростеноза. Съчетание на аномалии на повече от една система е наблюдавано при 8 случая. Няма пациенти, починали преди извършване на оперативно лечение. В описаната серия има два летални случая в резултат на тежка вродена сърдечна аномалия. **Заключение:** Успешното лечение на сложните форми на езофагеалната атрезия зависи от прецизната етапност на операциите. Приоритет е преодоляването на интестиналната обструкция за осигуряване на стабилност на пациента. Прогнозата остава тясно обвързана с наличието на тежки сърдечни аномалии, което налага мултидисциплинарен подход в специализиран център.

Ключови думи: атрезия на хранопровода, VACTERL асоциация, съчетани аномалии, оперативно лечение

Abstract

Introduction: Esophageal atresia often presents not as an isolated anomaly, but as part of a complex syndrome (VACTERL association). Its association with other gastrointestinal malformations requires a specific diagnostic strategy and a phased surgical approach. **Objective:** To analyze clinical experience and treatment algorithms in patients with esophageal atresia and associated gastrointestinal anomalies at the Department of Pediatric Surgery at the “N. I. Pirogov” University Hospital. **Materials and Methods:** A retrospective analysis of patients with esophageal atresia who underwent surgery at the Pediatric Surgery Department at the “N. I. Pirogov” University Hospital over a 5-year period – 2020-2025. **Results:** During the

study period, 68 patients with esophageal atresia were treated at the clinic. In 14 (20%) of these patients, a concomitant anomaly of the gastrointestinal tract was identified. The most common associated anomaly was anorectal agenesis – 43%; the second most common associated anomaly was duodenal atresia – in 3 patients (21%). In isolated cases, associations were described with antral membrane, small bowel atresia, hypertrophic pyloric stenosis. A combination of anomalies involving more than one system was observed in 8 cases. No patients died prior to surgical treatment. In the described series, there were two lethal cases resulting from severe congenital heart anomalies. **Conclusion:** Successful treatment of complex forms of esophageal atresia depends on a precise step-by-step surgical approach. The priority is to manage intestinal obstruction to ensure the patient's stability. The prognosis remains closely linked to the presence of severe cardiac anomalies, which necessitates a multidisciplinary approach at a specialized center.

Key words: esophageal atresia, VACTERL syndrome, associated anomalies, surgical treatment

ВЪВЕДЕНИЕ

Езофагеалната атрезия е една от честите вродени аномалии на гастроинтестиналния тракт, среща се при 1 на 4099 раждания, като общата честота е 2,44 на 10 000 раждания според данните от 18 международни програми за наблюдение на вродените аномалии [1]. Според програмата EUROCAT, обхващаща 1,7 милиона раждания, честотата на атрезията на хранопровода в Европа остава стабилна през последните десетилетия. Националната мрежа за превенция на вродените аномалии в САЩ също отчита запазване на честотата, като разпространението варира между отделните региони и щати [2]. Атрезията на хранопровода е спорадично заболяване, само в около 1% от случаите е част от синдром – VACTERL асоциация (вертебрални аномалии, аноректална агенезия, сърдечни аномалии, трахео-езофагеална фистула, бъбречни аномалии и аномалии на крайниците), CHARGE синдром (колобома, сърдечен дефект, атрезия на хоаните, изоставане в растежа, генитоуринарни аномалии, аномалии на ушите), тризомии 21 и 18 в единични случаи [3].

Честотата на съчетаните аномалии при езофагеалната атрезия е висока – наблюдава се в 50-70% от случаите. Тук се включват сърдечни аномалии (24%), други аномалии на стомашно-чревния тракт (28%), урогенитални аномалии (13%), нарушения на централната нервна система (7%), аномалии на опорно-двигателния апарат (6%) [4]. Приблизително при 8-11% от пациентите с атрезия на хранопровода се установява аноректална малформация, а при 6% – дуоденална атрезия [5, 6]. Относително по-рядко се асоциират с тънкочревна атрезия, пилорна стеноза, антрална мембрана, дупликации [7, 8].

В началото на 90-те години Spitz публикува ревизия на рисковите групи пациенти с атрезия

на хранопровода, в която наличието на съчетани аномалии се счита за лош прогностичен фактор [9]. Значителният напредък на интензивното лечение през последните години води до промяна в предиктивните критерии, като за неблагоприятни се считат тежките сърдечни аномалии и ниското тегло при раждането.

Съчетанието на атрезията на хранопровода с други гастроинтестинални аномалии обикновено изисква многоетапно оперативно лечение, което трябва да бъде внимателно планирано. В литературата е описано в единични клинични случаи и малки серии, като често подходът не е стандартизиран, а се определя индивидуализирано.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Извършен е ретроспективен анализ на пациентите с атрезия на хранопровода, оперирани в Клиника по детска хирургия към УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, за период от 5 години – 2020-2025 г. За посочения период в Клиниката са лекувани 68 пациенти с атрезия на хранопровода. При 14 (20%) от тях е установено съчетание с друга аномалия на гастроинтестиналния тракт. От тях 7 са мъже, и 7 жени. В 8 от случаите пренатално е изказано съмнение за атрезия на хранопровода. Най-честата асоциирана аномалия е аноректална агенезия – 43%. Съчетание на аномалии на повече от една система е наблюдавано при 8 случая (57%). При три деца (21%) от изследваната серия е установена вродена сърдечна аномалия. Няма пациенти, починали преди извършване на оперативно лечение. Летален изход е наблюдаван при двама от пациентите в резултат на тежка сърдечна аномалия.

РЕЗУЛТАТИ

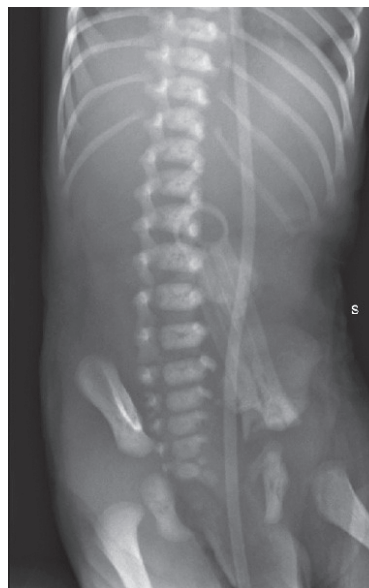
Оперативното лечение на пациентите с атрезия на хранопровода в Клиниката по детска хирургия

към УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ се провежда срочно, след трансфер от неонатологично звено и инициално стабилизиране на състоянието. Диагностичният алгоритъм предоперативно включва провеждане на рентгенография на гръден кош и корем, абдоминална ехография, ехокардиография. Съчетана аноректална агенезия се установява при клиничния преглед. Абдоминалната рентгенография е достатъчно информативен метод за диагностициране на вида атрезия на хранопровода, наличие на асоциирани дуоденална или тънкочервна атрезия, както и за оценка на степента на дилатиране на червните бримки при асоциираните аноректални малформации. На табл. 1 са представени обобщено видовете оперативни намеси при съчетаните аномалии.

В случаи на изолирана атрезия на хранопровода оперативният подход се определя от типа на атрезията и състоянието на детето. При пациент в стабилно състояние и атрезия на хранопровода тип А се извършва срочно оперативно лечение, състоящо се в извеждане на гастростома, при подозирано далечно отстояние на сегментите на хранопровода се извежда и езофагостома. При пациент в стабилно състояние и атрезия на хранопровода тип С се извършва десностранна торакотомия, лигиране на фистулата и термино-терминална анастомоза на хранопровода. При пациенти с атрезия на хранопровода тип С и нестабилно състояние инициално се извежда гастростома и след няколко дни се извършва лигиране на фистулата и опит за осъществяване на първична анастомоза на хранопровода.

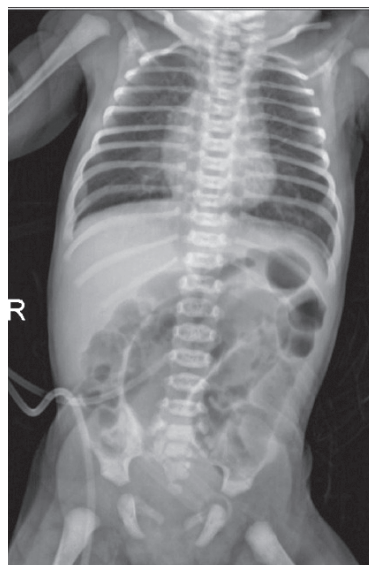
Съчетанието с аноректална агенезия с ректо-перинеална или ректо-вестибуларна фистула в неонаталния период налага единствено дилатиране на фистулата и не променя стандартния за клиниката оперативен подход при хранопроводна атрезия. На последващ етап към 6-8-месечна възраст се извършва анопроктопластика. Такава асоциация е наблюдавана при 2-ма от пациентите.

Оперативното лечение в неонаталния период при съчетанието на висока форма на аноректална агенезия с атрезия на хранопровода тип А е срочно и включва едноетапно извеждане на гастростома, езофагостома и колостома (фиг. 1). При пациентите с ниско тегло е необходима внимателна оценка на отстоянието между гастростомата и колостомата. На 8-10-месечна възраст пациентът подлежи на анопроктопластика, след 2-3 месеца се възстановява пасажът. Към 1-2-годишна възраст се извършва гастроезофагопластика. През посочения период такова съчетание е наблюдавано при един пациент.



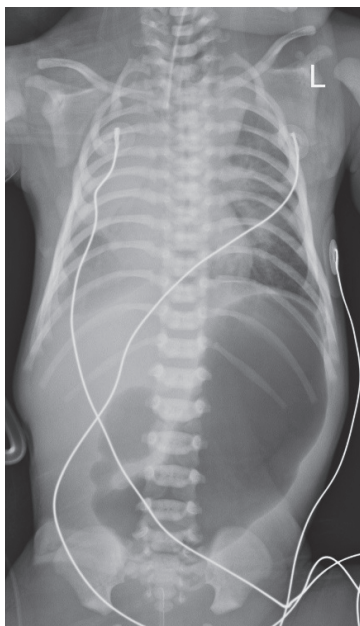
Фиг. 1. Обзорна рентгенография на пациент с тип А атрезия на хранопровода и висока форма на аноректална агенезия

По-голямо предизвикателство представляват пациентите с атрезия на хранопровода тип С, съчетана с висока форма на аноректална малформация, установено при двама от анализиранияте пациенти (фиг. 2). През дисталната трахеоезофагеална фистула постоянно постъпва въздух, който не може да бъде евакуиран и екстремно дилатира червните бримки. Възприетият оперативен подход в Клиниката при стабилни пациенти включва извеждане на колостома в спешен порядък. В срочен порядък се извършват торакотомия с лигиране на фистулата и анастомозиране на хранопровода при близко отстояние на сегментите или извеждане на гастростома и езофагостома с последваща гастроезофагопластика при по-далечно отстояние. На 6-8-месечна възраст се провежда анопроктопластика, а след 2-3 месеца – възстановяване на пасаж.



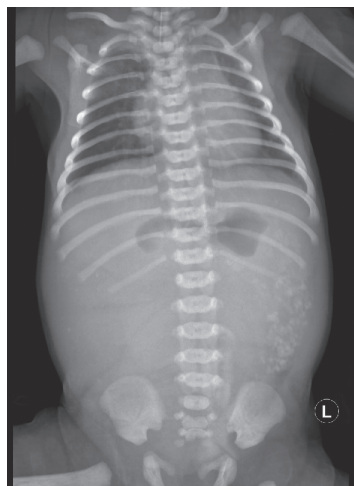
Фиг. 2. Обзорна рентгенография на пациент с тип С атрезия на хранопровода и висока форма на аноректална агенезия

Втората по честота асоциирана аномалия е дуоденална атрезия. Диагнозата се потвърждава от обзорна рентгенография на корем, която демонстрира типичния double bubble sign. В изследваната серия са описани 3 случая, като всички са били с тип С атрезия на хранопровода, което допринася за значително дилатиране на проксималната част на дуоденума (фиг. 3).



Фиг. 3. Обзорна рентгенография на пациент с тип С атрезия на хранопровода и дуоденална атрезия

При тримата пациенти първият етап от оперативното лечение се състои в лапаротомия с дуоденодуоденостомия и извеждане на гастростома. При липса на контраиндикации се пристъпва към лигиране на фистулата и опит за анастомозиране на хранопровода. При необходимост е възможно отлагане на торакотомията до стабилизиране на състоянието. При достигане на съответния ентерален прием перорално се премахва гастростомата. При двама от пациентите с тази асоциирана аномалия се наблюдават тежки вродени кардиологични малформации, довели до летален изход. Тези аномалии са определящи както за срочността на оперативните намеси, така и за изхода от заболяването. При един от пациентите се наблюдава и съчетана аноректална агенезия – клоака с наличие на хидрометроколпус (фиг. 4). На първи етап е извършена лапаротомия с дуоденодуоденостомия, извеждане на гастростома, прекъсване на ректовагиналната фистула, извеждане на монотрункларна колостома и колпотомия с дренаж. На последващ етап е лигирана трахео-езофагеалната фистула и е извършена първична езофагеална анастомоза.



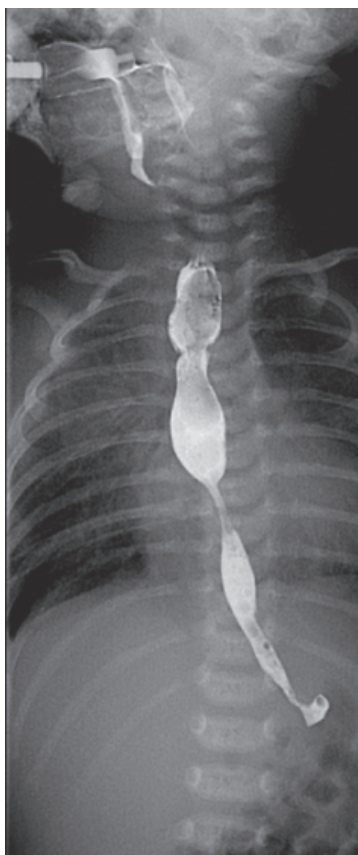
Фиг. 4. Обзорна рентгенография на пациент с тип С атрезия на хранопровода, дуоденална атрезия и висока форма на аноректална агенезия

Обзорната рентгенография след раждането подпомага диагностицирането и на съчетаната тънкочревна атрезия. Такава асоциация е наблюдавана при един пациент в изследваната серия (фиг. 5). В посочения случай пациентът е близък с много ниско тегло при раждането и дихателна недостатъчност, наложила интубация и апаратна вентилация. Установена е и вродена сърдечна малформация – междукамерен дефект с персистиращ артериален канал. Поради тежкото общо състояние инициално е извършена лапаротомия с тънкочревна анастомоза и извеждане на гастростома. След стабилизиране на състоянието е лигирана трахео-езофагеалната фистула и е взето решение за отложена анастомоза на хранопровода. Поради влошаване на общото състояние с данни за пневмоторакс вдясно е извършена езофагектомия и е изведена езофагостома. На 1 год. 5 мес. е извършена гастроезофагопластика с трудно възстановяване на пероралния прием с необходимост от продължително сондово хранене.



Фиг. 5. Обзорна рентгенография на пациент с тип С атрезия на хранопровода и тънкочревна атрезия

Едно от основните усложнения след термино-терминална анастомоза на хранопровода е инсуфициенция на анастомозата, което в ранния следоперативен период се проявява с пневмоторакс и евакуиране на слюнка от торакалния дрен. Един от пациентите в изследваната серия е с рецидивиращи пневмоторакси вдясно. От проведено рентгеноконтрастно изследване на хранопровода на 7-и ден се установяват частична инсуфициенция на анастомозата и наличие на вродена стриктура на дисталната част на хранопровода (фиг. 6).



Фиг. 6. Рентгеноконтрастно изследване на пациент с първична езофагеална анастомоза и вродена стриктура на хранопровода

Прието е, че вродената стриктура е причина за частичната инсуфициенция. Изведена е гастростомата за провеждане на ентерално хранене и е проведено консервативно лечение по отношение на инсуфициенцията. След преодоляването ѝ са проведени трикратни дилатации на хранопровода с добър ефект, позволяващ перорално хранене и дегастростомия.

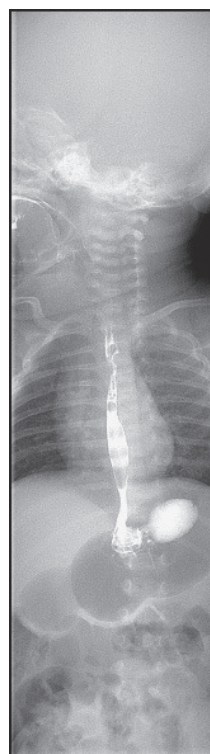
Късно следоперативно усложнение е постанастомотичната стриктура, която клинично се проявява със задавяне и повръщане на непереработено мляко. Потвърждаване на диагнозата се осъществява с провеждане на

рентгеноконтрастно изследване. При двама от пациентите още първите дни след хранване се наблюдава балониране на корема в епигастриума и повръщане. След проведени рентгеноконтрастно изследване и ендоскопия са диагностицирани препилорични мембрани (фиг. 7). Извършено е срочно оперативно лечение, състоящо се в гастродуоденостомия.



Фиг. 7. Рентгеноконтрастно изследване на пациент с извършена първична анастомоза на хранопровода и препилорична мембрана

При един от пациентите с тип С атрезия на хранопровода се наблюдава прогресивно задълбочаващо се повръщане един месец след оперативната намеса. От проведено рентгеноконтрастно изследване не се установява постанастомотична стриктура, но се доказва вродена хипертрофична пилоростеноза (фиг. 8). Извършено е срочно оперативно лечение – пилоромия.



Фиг. 8. Рентгеноконтрастно изследване на пациент с извършена първична анастомоза на хранопровода и развитие на вродена хипертрофична пилоростеноза

Таблица 1. Обобщение на типа оперативно лечение при пациентите с атрезия на хранопровода и асоциирани гастроинтестинални аномалии

Пол	Геста- ционна възраст	Тегло (g)	Тип атрезия на хранопровода	Съчетана гастронитести- нална аномалия	Други съчетани аномалии	Оперативно лечение
Ж	38 г.с.	2280	Тип С	Аноректална агенезия с ректо-перинеална фистула	Не	5-дневна възраст – Т-Т анастомоза на хранопровода 6 месеца – анопроктопластика
М	36 г.с.	2410	Тип D	Аноректална агенезия с ректо-уретрална фистула	Не	2-дневна възраст – колостома; Т-Т анастомоза на хранопровода 8 месеца – анопроктопластика 1 год. 5 мес. – възстановяване на пассажа
Ж	38 г.с.	2500	Тип С	Дуоденална атрезия Аноректална агенезия - клоака	Хидрометроколпус Двустранны хидронефроза	1 ден – дуодено-дуоденална анастомоза, гастростома, колостома; цистофикс 2 дни – Т-Т анастомоза на хранопровода
Ж	34 г.с.	1920	Тип С	Аноректална агенезия с ректовестибуларна фистула	Не	3 дни – Т-Т анастомоза на хранопровода 9 месеца – анопроктопластика
М	36 г.с.	1890	Тип А	Аноректална фистула с ректо-уретрална фистула	Хидроцефалия	2 дни – езофагостома, гастростома, колостома 1-годишна възраст – анопроктопластика 1 год. 5 мес. – възстановяване на пассажа 1 год. 10 мес. – гастроезофагопластика
М	37 г.с.	2840	Тип С	Аноректална фистула с ректо-уретрална фистула	Хипоспадия; аномалия на палеца на дясна ръка	12 часа – колостома 1 ден – лигиране на ТЕФ; езофагостома, гастростома 8 месеца – анопроктопластика 1 год. 1 мес. – възстановяване на пассажа 1 год. 4 мес. – гастроезофагопластика
Ж	32 г.с.	1160	Тип С	Тънчочревна атрезия – apple peel	ВСМ – МКД, ПАК, хидроцефалия	1 ден – тънчочревна анастомоза; гастростома 7 ден – лигатура на ТЕФ 28 ден – езофагостома, гастростома 1 год. 5 мес. – гастроезофагопластика
Ж	37 г.с.	2290	Тип С	Дуоденална атрезия	Агенезия на ляв бъбрек Аплазия на радиус и палец на дясна ръка	1 ден – дуоденодуоденална анастомоза; гастростома 2 ден – Т-Т анастомоза на хранопровода
М	38 г.с.	1890	Тип С	Дуоденална атрезия	ВСМ – хипопластично ляво сърце Аплазия на радиус двустранно Спина бифида	2 ден – дуоденодуоденална анастомоза; гастростома; лигиране на ТЕФ; езофагостома
М	37 г.с.	2180	Тип С	Дуоденална атрезия	ВСМ – ДКДИ с голям МКД; Синдром на Down	1 ден – дуоденодуоденална анастомоза; гастростома 4 ден – Т-Т анастомоза на хранопровода
Ж	38 г.с.	2400	Тип С	Препилорична мембрана	Не	2 ден – Т-Т анастомоза на хранопровода 37 ден – гастродуоденостомия Heinike-Mickuliz
Ж	37 г.с.	2360	Тип С	Препилорична мембрана	Не	2 ден – Т-Т анастомоза на хранопровода 15 ден - гастродуоденостомия
М	39 г.с.	2790	Тип С	Вродена стриктура на хранопровода	Хидронефроза вявво	2 ден – Т-Т анастомоза на хранопровода 7 ден – гастростома 40 ден – пневматична дилатация на стриктурата – 3-кратно
Ж	39 г.с.	2840	Тип С	Вродена хипертрофична пилорна стеноза	Не	1 ден – Т-Т анастомоза на хранопровода; 1 месец – пилоромииотомия

ВСМ – вродена сърдечна малформация; МКД – междукамерен дефект; ПАК – персистиращ артериален канал, ДКДИ – дясна камера с двоен изход; ТЕФ – трахео-езофагеална фистула; Т-Т – третино-терминална

ОБСЪЖДАНЕ

В настоящото изследване наблюдаваната честота на асоциираните гастроинтестинални малформации (20%) съответства с докладваната в литературата [2]. Пренаталното диагностициране подпомага координиране на екипната дейност след раждането. Високият процент възможни асоциирани аномалии налага извършване на детайлна предоперативна диагностика за изработване на подходящ оперативен план. От основно значение по отношение на съчетаните гастроинтестинални аномалии е извършването на обзорна рентгенография на гърди и корем, както и провеждане на рентгеноконтрастно изследване при клинични индикации в следоперативния период. Увреденото общо състояние във връзка с ниско тегло при раждане, развитие на дихателна недостатъчност и асоциацията на вроден сърдечен порок определят невъзможността за едновременна корекция на аномалията и етапността на подхода [3, 10, 11]. Основният проблем при съчетаните атрезии на храносмителния тракт е невъзможността за евакуиране на натрупващия се въздух, което води до екстремно дилатиране на стомашно-чревния тракт, криещо риск от компрометиране на дишането и развитие на перфорация. Съществуват дискусии по отношение на приоритета при оперативния подход при пациентите с тип С и D езофагеална атрезия. В някои центрове се предпочита първоначално лигиране на трахеоезофагеалната фистула и прецека за извършване на първична или отложена анастомоза, като впоследствие се коригират съчетаните аномалии [12]. При нас приоритет при оперативния подход е декомпресията на гастроинтестиналния тракт с извършване на дуоденална анастомоза, извеждане на гастростома и колостома. На последващ етап се лигира фистулата и се преценява възможността за извършване на първична анастомоза или извеждане на езофагостома. Уникалността на пациентите по отношение на тегло при раждането, общо състояние и асоциирани аномалии определя невъзможността за изработване на единен общовалиден подход и необходимостта от индивидуализирани решения в зависимост от конкретния случай и опитността на съответния център [8, 11]. Редките асоциации с непълна непроходимост на гастроинтестиналния тракт като вродена стриктура на хранопровода, антрални

мембрани и вродена хипертрофична пилоростеноза, създават диагностични затруднения, тъй като клиничната им проява се припокрива с част от възможните следоперативни усложнения при корекция на атрезия на хранопровода. Това налага използване на мултидисциплинарен подход и насочено изследване. В тези случаи не се наблюдават големи вариации в оперативните подходи между центровете [8, 11]. Прогнозата за изхода от заболяването, както е посочено в класификациите на Waterson и Spitz, се определя основно от теглото при раждане и наличието на вродени сърдечни аномалии [13]. В изследваната серия наблюдаваната смъртност при двама пациенти е във връзка с тежки сърдечни патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оперативното лечение на атрезия на хранопровода, съчетана с други гастроинтестинални аномалии, представлява едно от най-сериозните предизвикателства в съвременната неонатална хирургия. Наличието на асоциирани малформации (аноректални, дуоденални или тънчочревни атрезии) налага преминаване от стандартен към индивидуализиран оперативен протокол. Етапното лечение, започващо с осигуряване на стомашно-чревна декомпресия (гастростома, колостома), е ключово за стабилизирането на пациента и предотвратяването на респираторни усложнения. Крайният изход от лечението и преживяемостта се определят основно от тежестта на съпътстващите вродени сърдечни малформации и генетични синдроми. Комплексното управление на тези пациенти в условията на национален референтен център позволява постигането на добри функционални резултати дори при екстремно редки комбинации от аномалии.

Библиография

1. Nassar N, Leoncini E, Amar E et al. Prevalence of esophageal atresia among 18 international birth defects surveillance programs. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012 Nov;94(11):893-9.
2. Sfeir R, Michaud L, Salleron J, Gottrand F. Epidemiology of esophageal atresia. *Dis Esophagus*. 2013 May-Jun;26(4):354-5.
3. Evanovich DM, Wang JT, Zendejas B, Jennings RW, Bajic D. From the Ground Up: Esophageal Atresia Types, Disease Severity Stratification and Survival Rates at a Single Institution. *Front Surg*. 2022 Mar 9;9:799052.

4. Celli J. Genetics of gastrointestinal atresias, *European Journal of Medical Genetics*, 2014;57(8):424-439.
5. Byun SY, Lim RK, Park KH, et al. Anorectal malformations associated with esophageal atresia in neonates. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013, 16, 28–33.
6. Spitz L, Ali M, Brereton RJ. Combined esophageal and duodenal atresia: experience of 18 patients. *J Pediatr Surg*. 1981, 16, 4–7.
7. Moore CCM. Congenital Gastric Outlet Obstruction *J Pediatr Surg*. 1989 24:1241-1246.
8. Iozsa DA, Costea AC, Ionescu NS. Esophageal Atresia Associating Gastrointestinal Malformations: A Study of Clinical Approach. *J Mind Med Sci*. 2021, 8, 273-279.
9. Spitz L, Kiely EM, Morecroft JA, et al. Oesophageal atresia: at-risk groups for the 1990s. *J Pediatr Surg*. 1994, 29, 723–725.
10. Fernandez E, Bischoff A, Dickie BH, et al. Esophageal atresia in patients with anorectal malformations. *Pediatr Surg Int*. 2014;30, 767–771.
11. Andrassy RJ, Mahour GH. Gastrointestinal Anomalies Associated With Esophageal Atresia or Tracheoesophageal Fistula. *Arch Surg*. 1979;114(10):1125–1128.
12. Doval L, Rousseau V, Irtan S. Combined esophageal and duodenal atresia: A review of the literature from 1950 to 2020. *Arch Pediatr*. 2023 Aug;30(6):420-426.
13. Bakal U, Ersoz F, Sarac M, et al. Post-Operative Prognosis of the Patients with Esophageal Atresia: The 22-Year Experience of a Reference Hospital, HK *J Paediatr* (new series). 2022;27:163-169.

АНЕСТЕЗИЯ В АМБУЛАТОРНАТА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНА ЕНДОСКОПИЯ

М. Величков¹, М. Вапирева¹, К. Данов²

¹Отделение по анестезиология и интензивно лечение към Клиника по неврохирургия,
УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, София

²Отделение по гастроентерология, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, София

ANESTHESIA IN AMBULATORY GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY

М. Velichkov¹, М. Vapireva¹, К. Danov²

¹Anesthesiology and Intensive Care Unit in Neurosurgery,
UMHATEM “N. I. Pirogov”, Sofia

²Gastroenterology Department, UMHATEM “N. I. Pirogov”, Sofia

Резюме

В съвременната гастроентерологична практика все повече пациенти са подходящи за провеждане на амбулаторни ендоскопски изследвания под анестезия по време на краткосрочен болничен престой или в амбулаторни условия. Анестезията намалява тревожността и спомените на пациента от процедурата и повишава ефикасността на провеждането ѝ. За да бъдат минимизирани рисковете по време на процедурата, е необходима качествена преданестезиологична оценка на пациента и свързаните рискове: снемане на изчерпателна анамнеза, запознаване с медицинската документация на пациента, класификация по ASA, проверка за алергии и др. Въпреки преданестезиологичната консултация и оценка е възможно възникване на усложнения при под 1% от пациентите, провеждащи ендоскопски изследвания под анестезия. Нежелани реакции като тревожност, отчитане на сатурация под 90% за повече от 10 секунди, спад на артериалното налягане с под 20%, забавяване на пулса с под 20 уд./мин или тахикардия е възможно да се регистрират в 0,3% от случаите. Рискът от тежки усложнения като необходимост от интензивно лечение, КПР, реанимация или смърт е под 0,01%. С въвеждането на съвременни анестезиологични практики и развитието на технологиите се очаква оптимизиране на анестезията и свеждане до минимум на усложненията, свързани с прилагането ѝ.

Ключови думи: анестезия, гастроинтестинална ендоскопия, седация

Abstract

In modern gastroenterological practice, an increasing number of patients are suitable candidates for outpatient endoscopic procedures under anesthesia, either during a short-term hospital stay or in an ambulatory setting. Anesthesia reduces patient anxiety and memory of the procedure and increases its efficiency. To minimize risks during the procedure, a thorough pre-anesthetic assessment of the patient and associated risks is necessary: collecting a comprehensive medical history, reviewing the patient's medical documentation, ASA classification, allergy screening, and more. Despite pre-anesthetic consultation and assessment, complications can occur in less than 1% of patients undergoing endoscopic procedures under anesthesia. Adverse reactions, such as anxiety, oxygen saturation below 90% for more than 10 seconds, a drop in blood pressure by less than 20%, heart rate slowing by less than 20 beats/min, or tachycardia, may be registered in 0.3% of cases. The risk of severe complications, such as the need for intensive care,

CPR, resuscitation, or death, is less than 0.01%. With the introduction of modern anesthetic practices and advancements in technology, anesthesia is expected to be further optimized and complications associated with its application to be minimized.

Key words: anesthesia, gastrointestinal endoscopy, sedation

ВЪВЕДЕНИЕ

Рутинните ендоскопски изследвания в гастроентерологията – фиброколоноскопия (ФКС) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9] и фиброгастроскопия (ФГС), са основни методи за диагностика на заболявания на стомашно-чревния тракт. В миналото тези процедури са били провеждани без анестезия или с минимална седация, като се е разчитало основно на съдействието на пациента и използването на локални анестетици. С развитието на медицината постепенно се въвежда провеждането на изследванията под анестезия. Комбинацията от бензодиазепини и опиоиди намалява тревожността, болката и спомените на пациента по време на интервенцията, а използването на пропофол води до намален риск от кардиопулмонални усложнения [1]. Подходящото ниво на седация и дозите на анестетиците се определят индивидуално за всеки пациент според неговата специфика, за да може да се проведе безопасна, комфортна и технически успешна ендоскопия. Ключова роля в безопасното протичане на анестезията имат изчерпателната преданестезиологична консултация, перипроцедурният мониторинг на показателите и стриктният триаж на пациентите [2, 3, 4].

Подход в краткотрайната анестезия в гастроентерологията. ASA класификация

Провеждането на ендоскопски изследвания в гастроентерологията все по-често налага използване на анестезия [5, 6]. Това изисква развитие и усъвършенстване на методите. Нараства търсенето на по-щадящи и минимално рискови подходи за седация. Необходима е предварителна оценка на риска за всеки пациент. Анестезиологът предварително трябва да проведе събеседване с пациента, в което да събере подробна анамнеза, да се запознае с придружаващата медицинска документация, да извърши физикален преглед, да насочи пациента за тест за алергии и да направи

оценка на риска. Информация, свързана с придружаващи заболявания, предишни анестезии, алергии, употреба на тютюн, алкохол или наркотици, както и данни за хъркане или стридор, са ключови за правилната оценка на риска. Според проучванията ASA класът (таблицы 1 и 2) е пряко свързан с риска от усложнения по време на процедурите и е от полза при стратифициране на риска [7, 8, 9, 10]. Системата за класификация на физическото състояние на Американското дружество на анестезиолозите (ASA) се използва широко за оценка на предоперативния риск и определяне на подхода при въвеждане в анестезия, необходимо за пациенти, подложени на процедури, включително гастроинтестинална ендоскопия. Първоначално въведена през 1941 г. и по-късно преразгледана няколко пъти, класификацията на ASA остава един от най-често използваните инструменти за оценка на годността на пациента преди седация или анестезия. В стомашно-чревната ендоскопия, където практиките за седация варират от минимална до дълбока седация и обща анестезия, класификацията на ASA играе централна роля за безопасността на пациентите и планирането на процедурите [10].

Стратификацията на риска е ключов компонент на безопасната ендоскопска практика. Многобройни проучвания показват, че по-високият ASA клас корелира с повишена честота на усложнения, свързани със седацията. Например пациентите с ASA III или IV клас са показали по-висока честота на кардиопулмонални събития по време на ендоскопски процедури в сравнение с пациентите с по-нисък риск. В допълнение към насочването на планирането на седацията, ASA класификацията помага при определянето на процедурните условия. Пациентите с нисък риск могат безопасно да се подложат на ендоскопия в амбулаторни центрове, докато пациентите с по-висок риск често се нуждаят от болнични условия, оборудвани за пълен обем на кардиопулмонална ресусцитация [11, 12].

Въпреки широкото си използване системата за класификация на ASA има няколко ограничения. Тя не отчита сложността на процедурата, опита на оператора или специфичната тежест на заболяването. Освен това вариабилността между клиницистите, определящи ASA класа на конкретния пациент, може да повлияе на окончателната оценка. Следователно ASA класификацията трябва да се използва заедно с други инструменти за клинична оценка, включително оценка на дихателните пътища, на съпътстващите заболявания и на функционалното състояние [13, 14].

Системата за класификация на физическото състояние по ASA остава основен компонент на предпроцедурната оценка при гастроинтестинал-

на ендоскопска анестезия. Тя предоставя стандартизирана рамка за оценка на риска за пациента, насочване на планирането на седацията и подобряване на безопасността на пациентите. Въпреки че има определени ограничения, нейната простота и широкото ѝ приемане я правят важен инструмент в съвременната ендоскопска практика. Продължаващото интегриране на класификацията по ASA с цялостни стратегии за клинична оценка ще подобри допълнително безопасността и ефективността на седацията при гастроинтестинална ендоскопия [9-15].

Приложенията на класовете по ASA са резюмирани в табл. 1 и 2, като са посочени примери, относими към ежедневната клинична практика.

Таблица 1. ASA класификация

ASA клас	Дефиниция	Примери
ASA I	Здрав пациент	Здравословно, непушачи, никаква или минимална употреба на алкохол
ASA II	Пациент с леко системно заболяване	Само леки заболявания без съществени функционални ограничения. Пушач, социална консумация на алкохол, бременност, затлъстяване (30<ИТМ<40), добре контролиран диабет/хипертония, леко белодробно заболяване.
ASA III	Пациент с тежко системно заболяване	Съществени функционални ограничения; едно или повече умерени до тежки заболявания. Лошо контролиран захарен диабет или хипертония, ХОББ, морбидно затлъстяване (ИТМ ≥40), активен хепатит, алкохолна зависимост или злоупотреба, имплантиран пейсмейкър, умерено намаление на фракцията на изтласкване, терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) на редовна диализа, анамнеза (>3 месеца) за инфаркт на миокарда, сърдечно-съдова болест (СМК), преходна исхемична атака (ТИА) или коронарна артериална болест/стентове.
ASA IV	Пациент с тежко системно заболяване, което представлява постоянна заплаха за живота	Скорошен (<3 месеца) миокарден инфаркт, мозъчни инсулти, преходна исхемична атака или коронарна артериална болест/стентове, продължаваща сърдечна исхемия или тежка клапна дисфункция, тежко намаление на фракцията на изтласкване, шок, сепсис, дихателна коксартроза, остра алергична реакция (ОРС) или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН), без редовно провеждана диализа
ASA V	Умиращ пациент, за когото не се очаква да оцеее без операцията	Руптурирана коремна/торакална аневризма, масивна травма, вътречерепен кръвоизлив с тежък клиничен ефект, исхемия на червата на фона на значителна сърдечна патология или полиорганна/системна дисфункция
ASA VI	Пациент с обявена мозъчна смърт, чиито органи се вземат за донорски цели	

Отклонения от нормите в лабораторните показатели, анамнеза за алергии, предразположеност към хипоксемия и придружаващи патологии налагат допълнителна преданестезиологична подготовка на пациентите.

Таблица 2. ASA клас в условията на спешност

Клас	Описание
I	Здрав пациент
II	Пациентът има леко системно заболяване, което не ограничава активността (напр. контролирана хипертония или контролиран диабет без системни последици).
III	Пациентът има умерено или тежко системно заболяване, което не ограничава активността (напр. стабилна ангина или диабет със системни последици).
IV	Пациентът има тежко системно заболяване, което представлява постоянна заплаха за живота (напр. тежка застойна сърдечна недостатъчност, терминална бъбречна недостатъчност).
V	Пациентът е в лошо състояние и е изложен на значителен риск от смърт в рамките на 24 часа (със или без процедура).
E	Спешен статус: освен посочването на основния ASA статус (I-V) всеки пациент, подложен на спешна процедура, се обозначава с наставка „Е“.

АНЕСТЕТИЦИ В ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНАТА ЕНДОСКОПИЯ

Седацията по време на гастроинтестинална ендоскопия [13-19] варира от минимална до дълбока седация и обща анестезия. Повечето диагностични процедури се извършват под умерена седация, докато сложни интервенции като ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ERCP) и ендоскопски ултразвук (EUS) може да изискват дълбока седация или обща анестезия [20]. Изборът на анестетици трябва да позволява бързо начало, предвидима дълбочина на седация, минимална хемодинамична нестабилност и бързо възстановяване, за да се осигури безопасно изписване, особено в амбулаторни условия. Най-често използваните анестетици при амбулаторна анестезия в гастроентерологията са бензодиазепини, опиоиди и пропофол [19, 20].

Бензодиазепини

Бензодиазепините, особено мидазолам, традиционно се използват широко за седация при гастроинтестинална ендоскопия. Мидазолам осигурява анксиолиза, седация и амнезия, което го прави подходящ за умерена седация. Той има относително бързо начало и кратка продължителност в сравнение с по-старите бензодиазепини. Въпреки това седативните му ефекти могат да бъдат удължени при пациенти в напреднала възраст или такива с чернодробна дисфункция. Бензодиазепините често се комбинират с опиоидни аналгетици за подобряване на седацията и комфорта на пациента [9, 10, 16].

Опиоидни аналгетици

Опиоиди като фентанил и меперидин често се използват в комбинация с бензодиазепини за осигуряване на аналгезия по време на ендоскопски процедури. Фентанилът обикновено е предпочитан поради бързото си начало, кратката продължителност на действие и по-ниския риск от гадене в сравнение с меперидина. Опиоидите помагат за намаляване на дискомфорта, свързан с инсуфлация, манипулация и терапевтични интервенции по време на ендоскопия [9, 10, 20].

Пропофол

Пропофолът се е превърнал в едно от най-широко използваните анестетични средства за гастроинтестинална ендоскопия поради благоприятния си фармакокинетичен профил. Той предизвиква бързо начало на седация, позволява лесно титриране и води до по-бързо възстановяване в сравнение с традиционните седативни режими [13]. Пропофолът е особено полезен за дълбока седация и се използва често по време на сложни процедури като ERCP и EUS. Пропофолът обаче има тесен терапевтичен прозорец и може да причини респираторна депресия и хипотония, което изисква внимателно наблюдение и обучен персонал [10, 18].

Кетамин

Кетаминът е алтернативен анестетичен агент, който осигурява както седация, така и аналгезия. Той запазва рефлексите на дихателните пътища и спонтанното дишане, което го прави полезен при определени пациенти с висок риск. Кетаминът е особено полезен при педиатрична ендоскопия и при пациенти с хемодинамична нестабилност. Употребата му обаче може да бъде свързана с

реакции на събуждане, повишено слюноотделяне и гадене [10, 16, 19].

Дексмететомидин

Дексмететомидинът е селективен алфа-2 адренергичен агонист, който предизвиква седация, наподобяваща естествен сън. Той осигурява анксиолиза и лека аналгезия без значителна респираторна депресия. Дексмететомидинът се използва все по-често при ендоскопски процедури, където е желателно запазването на спонтанното дишане. Въпреки това той може да причини брадикардия и хипотония, особено при пациенти в напреднала възраст [9, 10, 16, 19, 20].

Изборът на анестетични средства при гастроинтестинална ендоскопия зависи от множество фактори, свързани с пациента и процедурата. Те включват възраст на пациента, съпътстващи заболявания, класификация на физическото състояние по ASA, очаквана продължителност на процедурата и риск за дихателните пътища. Освен това институционалните протоколи и наличието на обучен анестезиологичен персонал влияят върху избора на лекарство [6, 10, 17].

Усложненията, свързани със седацията по време на гастроинтестинална ендоскопия, включват хипоксия, хипотония, обструкция на дихателните пътища и аспирация. Непрекъснатото наблюдение на кислородната сатурация, сърдечната честота, кръвното налягане и дихателната функция е от съществено значение за гарантиране на безопасността на пациента. Наличието на средства за обръщане на седацията, като флумазенил за бензодиазепини и налоксон за опиоиди, допълнително повишава безопасността по време на седация [7, 11, 18].

Употребата на бензодиазепини в комбинация с опиоиди позволява дълбока седация, но може да предизвика хипотония, забавяне на сърдечния ритъм, потискане на дишането и изисква по-продължителен период за възстановяване, докато приложението на пропофол също може да доведе до хипотония, но намалява риска от кардиопулмонални усложнения и води до удължаване на периода за възстановяване. Прилагането на единична доза опиоид и бензодиазепин, последвано от интермитентно болусно приложение на пропофол е предпочитано средство на избор за постигане на умерена седация [9, 12].

Събитията, налагащи употреба на антидоти като флумазенил и налоксон, са редки. Информацията от Националната база данни за ендоскопии на Обединеното кралство показва, че агенти за обръщане на ефекта на анестетиците са били използвани приблизително в 0,02% от колоноскопиите, 0,05% от гастроскопиите и 0,08% от ендоскопските ретроградни холангиопанкреатографски (ERCP) процедури [19], когато са използвани опиати или бензодиазепини.

Без значение от дълбочината на седацията показателите на пациента трябва да се наблюдават периодично и да се документират. Интрапроцедурният мониторинг на пациента е основно изискване. Той включва минимум оценка на нивото на съзнание и жизнените показатели на пациента преди започване на процедурата, след прилагане на седативно-аналгетични средства, поне на всеки 5 минути по време на процедурата, в края на процедурата и непосредствено преди изписване. Изисква се постоянен мониторинг на електрокардиограма (ЕКГ), пулсова оксиметрия и периодично измерване на артериалното налягане [19].

Доказано е, че рутинното приложение на допълнителен кислород намалява степента на кислородна десатурация по време на седация. Препоръчително е допълнителен кислород да се предвиди за умерена седация и задължително за всички процедури с дълбока седация. Допълнителен кислород задължително трябва да се прилага, ако се очаква или се развие хипоксемия [10, 16].

След завършване на ендоскопските процедури под седация или анестезия е необходимо пациентите да се наблюдават за нежелани реакции от интервенцията и анестетиците [9, 10, 16, 19].

Въпреки надеждността на анестетиците и правилните предварителна подготовка и оценка на риска, при под 1% от пациентите, подложени на анестезия за гастроинтестинални ендоскопски изследвания, се наблюдават усложнения. Най-честите са тревожност, замаяност, по-дълъг период за възстановяване и др. Отчитане на сатурация под 90% за повече от 10 секунди [14], спад на артериалното налягане с под 20%, забавяне на пулса с под 20 уд./мин или тахикардия е възможно да се регистрират в 0,3% от случаите. Рискът от тежки усложнения като необходимост от интензивно лечение, кардиопулмонална ресусцитация, реанимация или смърт е под 0,01% [17].

Анестетичните средства играят критична роля за осигуряване на безопасна и ефективна седация по време на гастроинтестинална ендоскопия [15]. Бензодиазепините и опиоидите остават широко използвани за умерена седация, докато пропофолът се е превърнал в предпочитано средство за дълбока седация поради бързото си начало и характеристики на възстановяване. Нововъзникващи средства като дексмететомидин и кетамин предоставят алтернативни стратегии за седация за избрани групи пациенти. Внимателният подбор на анестетични средства въз основа на характеристиките на пациента и процедурните изисквания е от съществено значение за минимизиране на усложненията и оптимизиране на клиничните резултати при анестезия при стомашно-чревна ендоскопия [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Амбулаторно провежданите гастроинтестинални ендоскопски изследвания (ФГС и ФКС) [7, 8, 9] все по-често налагат въвеждането на пациента в анестезия. Това осигурява спокойствие и безболезненост за пациента, както и по-добро техническо изпълнение на процедурите. От изключителна важност са правилният триаж на пациентите, изчерпателните преданестезиологични прегледи и консултации, добрата подготовка на персонала и интрапроцедурното мониториране на пациентите. Подборът на медикаменти е строго индивидуален и се извършва от анестезиолога според спецификите на всеки пациент. Нежеланите ефекти в повечето случаи са леки, а сериозните усложнения са сведени почти до минимум.

С напредването на технологиите [16] и развитието на медицината вероятно все повече ендоскопски изследвания в гастроентерологията ще се извършват със седация. Усъвършенстването на методите за мониторинг и на фармакологичните средства води до намаляване на риска и до възможност пациенти с по-тежка придружаваща патология също да имат достъп до възможността да провеждат изследвания със седация.

Библиография

1. Sipe BW, Rex DK, Latinovich D, et al. Propofol versus midazolam/meperidine for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002 Jun;55(7):815-25. doi: 10.1067/mge.2002.124636.
2. Froehlich F, Gonvers JJ, Fried M. Conscious sedation, clinically relevant complications and monitoring of endoscopy: results of a nationwide survey in Switzerland. *Endoscopy*. 1994;26:231-234. Erratum in: *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002 Aug;56(2):324.
3. Paspatis GA, Manolaraki MM, Tribonias G, et al. Endoscopic sedation in Greece: results from a nationwide survey for the Hellenic Foundation of Gastroenterology and Nutrition. *Digestive and Liver Disease*. 2009;41(11):807-811. doi:10.1016/j.dld.2009.02.011.
4. Cohen LB, Wechsler JS. Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey. *American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(5):967-974. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00500.x.
5. McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008;67(6):910-923. doi:10.1016/j.gie.2007.12.046.
6. Padmanabhan U, Leslie K. Australian anaesthetists' practice of sedation for gastrointestinal endoscopy in adult patients. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2008;36(3):436-441. doi:10.1177/0310057X0803600317.
7. Ivano FH, Romeiro PC, Matias JE, et al. Comparative study of efficacy and safety between propofol and midazolam for sedation during colonoscopy. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2010;37(1):10-16. doi:10.1590/S0100-69912010000100003.
8. Sporea I, Popescu A, Sandesc D, et al. Sedation during colonoscopy. *Romanian Journal of Gastroenterology*. 2005;14(2):195-198.
9. Yao YH, Wu ZL. Clinical investigation of total intravenous anesthesia with remifentanyl and propofol for colonoscopy in the elderly. *Journal of First Military Medical University*. 2005;25(6):715-717.
10. Bol'shedvorov RV. Determination of optimal anesthesia methods with preserved spontaneous breathing for outpatient anesthesiology. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2009;(6):73-76.
11. Fedorov SA, Likhvantsev VV, Kichin VV, et al. Anesthesia for diagnostic endoscopic interventions in outpatient settings. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2010;(3):60-63.
12. Gabitov MV, Grebenchikov OA, Mironenko AV, et al. Anesthesiological support of gastro- and colonoscopy. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2011;(5):22-26.
13. Carlsson U, Grattidge P. Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study of propofol and midazolam. *Endoscopy*. 1995;27:240-243. doi:10.1055/s-2007-1005696.
14. Ayad S, Khanna AK, Iqbal SU, Singla N. Characterisation and monitoring of postoperative respiratory depression: current approaches and future considerations. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123:378-391. doi:10.1016/j.bja.2019.05.044.

15. Sidhu R, Turnbull D, Haboubi H, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on sedation in gastrointestinal endoscopy. *Gut*. 2024;73:219–245. doi:10.1136/gutjnl-2023-330396.
16. Xu C, Zhu Y, Wu L, et al. Evaluating the effect of an artificial intelligence system on the anesthesia quality control during gastrointestinal endoscopy with sedation: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology*. 2022;22:313. doi:10.1186/s12871-022-01796-1.
17. Kim SY, Moon CM, Kim MH, et al. Impacts of age and sedation on cardiocerebrovascular adverse events after diagnostic gastrointestinal endoscopy: a nationwide population-based study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2020;92:591–602.e16. doi:10.1016/j.gie.2020.03.3864.
18. Early DS, Lightdale JR, Vargo JJ 2nd, et al. ASGE Standards of Practice Committee. Guidelines for sedation and anesthesia in gastrointestinal endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;87:327–337. doi:10.1016/j.gie.2017.07.018.
19. Zhang N, Li G. Comparing sedation protocols for endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): a retrospective study. *Heliyon*. 2024;10:e27447. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e27447.
20. Walayat S, Stadmeier P, Hameed A, et al. Sedation reversal trends at outpatient ambulatory endoscopic center vs in-hospital ambulatory procedure center using a triage protocol. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2024;16:413–423. doi:10.4253/wjge.v16.i7.413.

ТЕРАПЕВТИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ

СПЕЦИФИКИ НА ДВОЙНАТА АНТИАГРЕГАНТНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ: ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРЕД ХЕМОСТАЗАТА

А. Шабан¹, Л. Демиревска^{1,2}

¹Клиника по кардиология, Катедра по кардиология, интензивно лечение и вътрешни болести –
Военномедицинска академия, София

²Югозападен университет „Неофит Рилски“ – Благоевград

SPECIFICS OF DUAL ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH MALIGNANCIES AND ACUTE CORONARY SYNDROME: CHALLENGES TO HEMOSTASIS

A. Shaban¹, L. Demirevska^{1,2}

¹Cardiology Clinic, Department of Cardiology, Intensive Care and Internal Medicine –
Military Medical Academy, Sofia

²South-West University „Neofit Rilski“ - Blagoevgrad

Резюме

Острият коронарен синдром (ОКС) при пациенти с активни злокачествени заболявания е сериозно клинично предизвикателство поради наличието на „хемостатичен парадокс“, характеризиращ се със съчетанието на хиперсърсирваемост и висок риск от животозастрашаващо кървене. Целта на този обзор е да анализира особеностите и предизвикателствата при прилагането на двойна антиагрегантна терапия (ДААТ) в тази популация и да се направи преглед на настоящите препоръки. Изборът на антиагрегантен режим трябва да бъде строго индивидуализиран спрямо вида и стадия на тумора, текущата миелосупресивна терапия, тромбоцитния брой. Подкрепя се използването на съкратени режими на ДААТ (1–3 месеца) при пациенти с висок хеморагичен риск, както и на clopidogrel пред по-мощните P2Y₁₂ инхибитори (ticagrelor, prasugrel) за минимизиране на ятрогенното кървене. Поведението в онкологичната популация при ОКС изисква мултидисциплинарен и строго индивидуализиран подход с динамичен мониторинг на хемостазата, за да се балансират исхемичната защита и хеморагичната безопасност.

Ключови думи: остър коронарен синдром, двойна антиагрегантна терапия, онкологични пациенти, тромбоцитопения, кървене

Abstract

Acute Coronary Syndrome (ACS) in patients with active malignancies represents a significant clinical challenge due to the „hemostatic paradox,“ characterized by the coexistence of hypercoagulability and a high risk of life-threatening bleeding. This review aims to analyze the specific features and challenges of implementing dual antiplatelet therapy (DAPT) in this population and to provide an overview of current recommendations. The selection of an antiplatelet regimen must be strictly individualized, considering the type and stage of the malignancy, ongoing myelosuppressive therapy, and platelet count. The use of abbreviated DAPT regimens (1–3 months) is supported for patients at high hemorrhagic risk, along with the preference

for clopidogrel over more potent P2Y₁₂ inhibitors (ticagrelor, prasugrel) to minimize iatrogenic bleeding. The management of ACS in the oncological population requires a multidisciplinary and strictly individualized approach, featuring dynamic hemostasis monitoring to balance ischemic protection and hemorrhagic safety.

Key words: acute coronary syndrome, dual antiplatelet therapy, oncological patients, thrombocytopenia, bleeding

ВЪВЕДЕНИЕ

Острият коронарен синдром (ОКС) при пациенти с активно онкологично заболяване е терапевтично предизвикателство в съвременната спешна медицина и кардиология. Напредъкът в онкологичното лечение доведе до значително удължаване на преживяемостта, но в същото време се отчита повишена честота на сърдечно-съдовите усложнения в тази кохорта [1]. Необходимостта от прилагане на двойна антиагрегантна терапия (ДААТ) след извършване на перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) налага постигане на крехко равновесие между индуцираната от рака хиперсървиремост и висок риск от животозастрашаващо и голямо кървене [2]. Съвременните данни показват висока честота на големи кръвоизливи и неблагоприятен сърдечно-съдов изход при активна малигненост и ОКС [14]. Изисква се интегриране на венозна тромбoproфилактика с адаптирани режими на ДААТ и приоритет става намаляване на исхемична защита за сметка на хеморагичната безопасност [13, 15]. За съжаление, липсват големи рандомизирани клинични проучвания за ползите и рисковете от тези терапевтични стратегии.

МЕХАНИЗМИ НА ТРОМБОЗА И КЪРВЕНЕ В ОНКОЛОГИЧНАТА ПОПУЛАЦИЯ

Малигнените клетки експресират тъканен фактор и раков прокоагулант, които активират директно фактор X, и водят до хронична генерация на тромбин [7, 8]. Освен това възпалителният отговор, свързан с туморния растеж, индуцира освобождаването на проинфламаторни цитокини като интерлевкин (IL)-1, IL-6, тумор-некротизиращ фактор-алфа (TNF-α). Тези цитокини предизвикват ендотелна дисфункция и освобождаване на неутрофилни екстрацелуларни капани (NETs), които служат като скеле за тромбоцитна агрегация и отлагане на фибрин. Това повишава значимо риска от стент-тромбоза и рецидивиращи исхемични събития [8, 9].

Хеморагичният риск в тази популация е мултифакторен и често ятрогенен. Директната инвазия на кръвоносни съдове от тумора или неоваскуларизацията с крехки съдове (особено при стомашно-чревни или пикочно-полови ракови заболявания) предразполага пациентите към спонтанно кървене [7, 10]. Същевременно наличието на тромбоцитопения (вторична след химиотерапия или в резултат на костномозъчна инфилтрация), съпроводена с функционални дефекти в тромбоцитната агрегация, и индуцираната от противотуморните терапии ендотелна дисфункция предразполагат към тежки хеморагични усложнения. Функционалните дефекти в тромбоцитите могат парадоксално да увеличат и хеморагичния, и тромботичния риск [3, 5]. Някои противотуморни терапии (VEGF инхибитори, ибрутиниб) пречат на механизмите за възстановяване на съдовете, което допълнително засилва риска от голямо кървене по време на ДААТ [8, 11]. Значение има и наличието на „консумативна коагулопатия“, което парадоксално може да доведе до тромбоза на имплантирания коронарен стент [1, 5].

Едновременно наличие на протромботично състояние и хеморагична диатеза при пациентите с активни злокачествени заболявания създава уникален „хемостатичен парадокс“, който значително усложнява поведението при ОКС [7, 11]. Често тромботичните и хеморагичните събития настъпват едновременно [16]. Допълнително, в тази популация хемостазата не е статична величина, а динамично променящо се състояние, повлияно от биологията на тумора и агресивността на приложената терапия [1, 2]. Така доминиращият исхемичен или хеморагичен риск може да се промени в хода на заболяването. Това налага динамична преоценка на хемостазния профил в хода на заболяването [9, 12].

ИЗБОР НА ТЕРАПЕВТИЧНА СТРАТЕГИЯ

Настоящите консенсусни документи подчертават необходимостта от строго индивидуализиран подход при определяне на вида и продъл-

жителността на ДААТ при ОКС. Важен момент е прецизната стратификация на индивидуалния исхемичен и хеморагичен риск. Броят на тромбоцитите служи като критичен показател. При нива на тромбоцитите под 50 000/ μ L хеморагичният риск започва значително да превишава потенциалните ползи от мощната P2Y12 инхибиция [2, 3].

Поради високия риск от фатално кървене при онкологични пациенти се препоръчва съкращаване на сроковете за ДААТ и ранна деескалация към clopidogrel като по-безопасна алтернатива на ticagrelor и prasugrel. Докато при общата популация с ОКС ticagrelor е първа линия, при онкологични пациенти clopidogrel е предпочитан поради по-ниската честота на голямо кървене [2, 3, 4]. Така се осигурява необходимият баланс между превенцията на рецидиви на исхемия и защитата от значимо кървене [1, 2, 6].

При ОКС с висок хеморагичен риск се препоръчва ДААТ да бъде съставена от Аспирин и clopidogrel за 30 дни, последвани от монотерапия. Този протокол е силно препоръчителен при:

- Пациенти с тромбоцитопения между 30 000 и 50 000/ μ L [3, 5].
- Предстояща спешна хирургична интервенция за стадиране или лечение на тумора.
- Висок риск от интракраниално или стомашно-чревно кървене, обусловено от локализацията на неоплазията [2].

По-продължителната ДААТ (3-6 месеца) се обсъжда единствено при пациенти в стабилна ремисия или с контролирано онкологично заболяване, при които хемостазните показатели са в нормални граници (тромбоцити > 100 000/ μ L).

Удължаването до 6 месеца може да се обмисли при комплексни коронарни интервенции (стволови лезии, бифуркационни стентове, дълги участъци) и нисък предвиден риск от миелосупресия в следващите месеци [1, 6].

АНТИАГРЕГАНТНА ТЕРАПИЯ В УСЛОВИЯТА НА ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

При извършването на ПКИ броят на тромбоцитите е водещият лабораторен показател, който определя безопасността на ДААТ. Въз основа на актуалните консенсуси на Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) и Association for Acute Cardiovascular Care of the European Society of Cardiology (ACVC-ESC)

антиагрегантната стратегия се адаптира според следните прагове [2, 5]:

Тромбоцити > 50 000/ μ L: Прилага се стандартна ДААТ с Аспирин и P2Y12 инхибитор, поради високия хеморагичен риск при раково болните се предпочитат clopidogrel пред по-мощните ticagrelor или prasugrel [2, 4].

Тромбоцити 30 000-50 000/ μ L: Този диапазон е „сива зона“, в която терапевтичният индекс е екстремно тесен. Препоръчва се редукция на ДААТ до минимум (често само 1 месец) и преминаване към монотерапия. Употребата на prasugrel и ticagrelor е противопоказана, а изборът на clopidogrel трябва да бъде подкрепен от стриктен мониторинг на хемостазата [3, 5].

Тромбоцити < 30 000/ μ L: В тези случаи ДААТ обикновено се преустановява, поради доминиращия риск от спонтанно животозастрашаващо кървене. Обсъжда се единствено монотерапия с Аспирин или clopidogrel, само при условие че ползата от превенция на стент-тромбоза превишава риска от фатално кървене [2, 3].

КЛИНИЧЕН АЛГОРИТЪМ ЗА СТРАТИФИКАЦИЯ НА ХЕМОРАГИЧНИЯ И ИСХЕМИЧНИЯ РИСК В УСЛОВИЯТА НА СПЕШНОСТ ПРИ ОКС

Първоначалното поведение при пациент с онкологично заболяване и подозиран ОКС в спешното отделение изисква паралелна оценка както на исхемичния и на хеморагичния риск, така и на онкологичния статус. Това включва бърза клинична и лабораторна преценка, индивидуализирано поведение и стратификация на риска и работа в условията на мултидисциплинарен тим.

Клинична и лабораторна оценка: Освен стандартните ЕКГ и тропонинов тест, трябва бързо да се оцени пълна кръвна картина (ПКК) с диференциално броене и хемостазен статус, защото наличието на анемия или тромбоцитопения променя радикално терапевтичния алгоритъм [1, 2].

Индивидуализирана стратификация: Трябва бързо да се идентифицират факторите, които определят „висок хеморагичен риск“ при онкологичния пациент. Това са:

- Активно кървене или скорошна голяма операция.
- Наличие на мозъчни метастази.

– Текуща миелосупресивна химиотерапия с очакван спад на тромбоцитите [3, 5].

Терапевтичен избор в „острата фаза“: При онкологични пациенти с ОКС, налагащ ПКИ, се препоръчва използването на ново поколение медикамент-излъчващи стентове, които позволяват по-кратък период на ДААТ. В условията на спешност, ако броят на тромбоцитите е неизвестен, се препоръчва първоначално натоварване с clopidogrel вместо с по-мощните агенти, поради по-лесното контролиране на потенциално кървене [2, 4].

Мултидисциплинарност: Решението за инвазивно изследване и последваща антиагрегантна стратегия трябва да включва кардиолог, онколог, онкологичен хирург (ако е необходимо), за да се прецени прогнозата на пациента (очаквана преживяемост над 6 месеца) и възможността за прекъсване на онкологичното лечение [3].

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ЗА ПРИЛАГАНЕ НА ДААТ ПРИ ОНКОЛОГИЧНИ ПАЦИЕНТИ

В клиничната практика при пациенти с активна неоплазия съществуват сценарии, при които прилагането на ДААТ е противопоказано поради екстремнен риск от фатална хеморагия. Въз основа на текущите експертни консенсуси, основните абсолютни противопоказания включват:

– **Критична тромбоцитопения (<10 000-20 000/ μ L).** Тогава рискът от спонтанно, животозастрашаващо кървене (интракраниално или гастроинтестинално) е прекомерен. При брой на тромбоцитите под 10 000/ μ L се препоръчва пълно преустановяване на антиагрегантите [3, 5].

– **Активно или скорошно (в рамките на 2-4 седмици) голямо кървене.** Всяко неконтролирано кървене (например от разпадащ се тумор или лезия в гастроинтестиналния тракт) изключва възможността за агресивна антитромботична стратегия [2].

– **Мозъчни метастази с висок риск от хеморагия.** Наличието на централнонервна ангиогенеза или хеморагични метастази (често при меланом, рак на бъбрека или хориокарцином) е абсолютно противопоказание за ДААТ поради риска от фатален хеморагичен инсулт [2, 5].

– **Предстояща голяма хирургична интервенция в рамките на следващите 72 часа.** Когато е наложителна спешна онкологична хирургия,

която не може да бъде отложена, ДААТ не трябва да се стартира или трябва да бъде преустановена временно [6].

Терминален стадий на онкологично заболяване: При пациенти с очаквана преживяемост под 3-6 месеца целта на лечението е палиативна. В тези случаи рискът от тежки усложнения от ДААТ често не е оправдан спрямо качеството на оставащия живот [2, 5].

Идентифицирането на тези противопоказания в спешното отделение е първата стъпка към избягване на ятрогенни инциденти при високорискови пациенти с онкологични заболявания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Провеждането на ДААТ при онкологични пациенти с ОКС е едно от най-динамичните и комплексни направления в съвременната спешна кардиоонкология. Специфичният „хемостазен парадокс“, характеризиращ се с повишен системен тромботичен риск и повишен риск от значимо кървене, налага прецизна ревизия на стандартните терапевтични протоколи.

Броят на тромбоцитите остава фундаментален показател за стратификация на риска в спешната практика. Критичните прагове от 30 000/ μ L и 50 000/ μ L дефинират границите на безопасната антиагрегация, като подчертават необходимостта от избор на антиагреганти с по-благоприятен профил на безопасност като clopidogrel и преминаване към съкратени ДААТ режими (1–3 месеца). Прилагането на персонализиран подход, базиран на вида на неоплазията, стадия на заболяването и индивидуалната хеморагична поносимост, е есенциално за минимизиране рисковете от ПКИ.

Оптимизирането на клиничния изход изисква интегрирането на мултидисциплинарни алгоритми в спешните отделения, които да балансират исхемичната защита и превенцията на фатални хеморагии. Бъдещите изследвания трябва да се фокусират върху рандомизирани клинични проучвания в тази специфична кохорта, за да се установят по-категорични насоки за поведение в условията на спешност.

Библиография

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-3826.

2. Stefanini GG, Briguori C, Condorelli G, et al. Management of Patients With Cancer and Acute Coronary Syndrome: A Clinical Consensus Statement from the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC) of the European Society of Cardiology. *JACC*. 2020;75(22):2836-2852.
 3. Thachil J, Falanga A, Reed GL, et al. Consensus management of cancer-associated thrombocytopenia in patients with acute coronary syndromes. *Lancet Haematol*. 2022;9(3):e226-e233.
 4. Cersosimo RJ, Mazzaferro T, Westrich J, et al. Dual Antiplatelet Therapy and Cancer: Balancing between Ischemic and Bleeding Risk. *J Clin Med*. 2023;12(8):2960.
 5. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, et al. SCAI Expert Consensus Statement: Evaluation, Management, and Special Considerations of Cardio-Oncology Patients in the Cardiac Catheterization Laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(5):E202-E223.
 6. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-260.
 7. Pelliccia F, Schiariti M, Greco C, et al. Dual antiplatelet therapy in patients with cancer and acute coronary syndromes. *Am J Cardiology*. 2021;143:143-149. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.12.031.
 8. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
 9. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, et al. SCAI expert consensus statement: Management of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(5):E202-E223. doi: 10.1002/ccd.26449.
 10. Thålin C, Hisada Y, Lundström S, et al. Neutrophil Extracellular Traps: Drivers of Cancer-Associated Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(1):31-40. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311059.
 11. McCarthy CP, Steg G, Bhatt DL. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: A clinical conundrum. *Eur Heart J*. 2017;38(44):3288-3292. doi: 10.1093/eurheartj/ehx531.
 12. Rao SV, O'Grady K, Wilkerson WR, et al. A Practical Approach to Management of Cancer Patients with Acute Coronary Syndrome. *JACC CardioOncol*. 2021;3(1):16-31. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.008.
 13. Frere C, Farge D. 2023 International Clinical Practice Guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2023;24(12):e494-e506. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00524-7.
 14. Goldsmith AM, Belogolovkin V, Al-Kindi SG, et al. Temporal Trends and Outcomes of Acute Coronary Syndrome in Patients With Cancer: A Nationwide Analysis (2016-2021). *J Am Heart Assoc (JAHA)*. 2024;13(4):e032541. doi: 10.1161/JAHA.123.032541.
 15. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Cancer and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol (JACC)*. 2024;83(10):1012-1025. doi: 10.1016/j.jacc.2023.12.015.
 16. Tadic M, Giamouzis G, Cuspidi C, et al. The interplay between cancer and cardiovascular disease: from pathophysiology to clinical management. *J Clin Med*. 2023;12(15):4945. doi: 10.3390/jcm12154945.
- ✉ *Адрес за кореспонденция:*
д-р Акиф Али Шабан, дм.,
e-mail: akiff@abv.bg

ХЕПАТОРЕНАЛЕН СИНДРОМ – СЪВРЕМЕНЕН ПОГЛЕД КЪМ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ

И. Проинов, В. Чернишков, К. Дойчинов

Отделение по гастроентерология, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, София

HEPATORENAL SYNDROME: A CONTEMPORARY VIEW ON PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS, AND MANAGEMENT

I. Proynov, V. Chernishkov, K. Doychinov

Gastroenterology Department, UHMATEM “N. I. Pirogov”, Sofia

Резюме

Хепатореналният синдром е тежко усложнение на напреднало чернодробно заболяване, характеризиращо се с функционална бъбречна недостатъчност при липса на вътрешна бъбречна патология. Той представлява основна причина за заболяемост и смъртност сред пациенти с цирроза, особено тези с асцит и портална хипертония. Последните постижения усъвършенстват диагностичните критерии, като акцентират върху динамичните промени в серумния креатинин и изключването на други причини за остро бъбречно увреждане. Настоящият преглед обобщава текущите познания за патофизиологията, диагностичните стратегии, подходите за лечение и нововъзникващите терапии при хепатореналния синдром. Фармакологичната терапия с вазоконстриктори и албумин остава основният метод на лечение, докато бъбречната заместителна терапия и чернодробната трансплантация се считат за окончателни интервенции при избрани пациенти. Нови подходи, включително имуномодулираща терапия, екстракорпорална чернодробна поддръжка и комбинирана фармакотерапия, са в процес на проучване.

Ключови думи: хепаторенален синдром, цирроза, портална хипертония, остро бъбречно увреждане, албумин, терлипресин, чернодробна трансплантация

Abstract

Hepatorenal syndrome (HRS) is a severe complication of advanced liver disease, characterized by functional renal failure in the absence of intrinsic kidney pathology. It represents a major cause of morbidity and mortality among patients with cirrhosis, particularly those with ascites and portal hypertension. Recent advances have refined the diagnostic criteria, emphasizing dynamic changes in serum creatinine and the exclusion of other causes of acute kidney injury (AKI). This review summarizes current understanding of the pathophysiology, diagnostic strategies, management approaches, and emerging therapies for hepatorenal syndrome. Pharmacologic therapy with vasoconstrictors and albumin remains the mainstay of treatment, whereas renal replacement therapy and liver transplantation are considered definitive interventions in selected patients. Novel approaches, including immunomodulatory therapy, extracorporeal liver support, and combination pharmacotherapy, are under investigation.

Key words: hepatorenal syndrome, cirrhosis, portal hypertension, acute kidney injury, albumin, terlipressin, liver transplantation

ВЪВЕДЕНИЕ

Хепатореналният синдром е уникална форма на функционална бъбречна недостатъчност при пациенти с тежко чернодробно заболяване, обикновено цироза с асцит. Синдромът се характеризира с изразена бъбречна вазоконстрикция, системна вазодилатация и нарушена бъбречна перфузия, без структурни бъбречни увреждания [1, 2]. Прогнозата е лоша, като при нелекувани пациенти средната преживяемост е по-малко от две седмици за хепаторенален синдром тип 1 и 3–6 месеца за хепаторенален синдром тип 2 [3, 4]. Бъбречното увреждане е често срещано тежко усложнение при пациенти с чернодробна цироза и допринася значително за заболяемостта и смъртността, като представлява състояние, изискващо спешна терапевтична намеса [3, 4]. Острото бъбречно увреждане се развива при приблизително 20–50% от хоспитализираните пациенти с декомпенсирана чернодробна цироза [2]. Сред различните причини за бъбречна дисфункция при цироза хепатореналният синдром носи една от най-лошите прогнози, като смъртността надхвърля 50% в рамките на седмици, ако не се започне лечение [3].

Патофизиологията на хепатореналния синдром е сложна и включва спланхникова вазодилатация вследствие на портална хипертония, активиране на неврохормонални системи, включително ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS) и симпатиковата нервна система, и нарушена бъбречна перфузия [5, 6]. Тези механизми водят до намалена скорост на гломерулна филтрация и бъбречна хипоперфузия, което води до прогресивна бъбречна дисфункция [7].

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ И РИСКОВИ ФАКТОРИ

Хепатореналният синдром се среща при приблизително 10–20% от пациентите с декомпенсирана чернодробна цироза и асцит [8, 9]. Рисковите фактори включват тежка портална хипертония, бактериални инфекции, парацетеза с голям обем без заместване на албумин и стомашно-чревна кървене [10–12]. Синдромът се наблюдава най-често при пациенти с напреднала цироза от клас C по Child-Pugh и

резултат по модела за терминален стадий на чернодробно заболяване (MELD) над 25 пункта [13, 14].

Честотата на хепатореналния синдром зависи до голяма степен от тежестта на основното чернодробно заболяване. Приблизително 10% от пациентите с цироза и асцит развиват хепаторенален синдром в рамките на пет години от поставянето на диагнозата [5]. Рискът се увеличава значително при пациенти с напреднала чернодробна болест, рефрактерен асцит и рецидивиращи епизоди на чернодробна декомпенсация. Развитието на хепаторенален синдром значително влошава прогнозата при пациенти с чернодробна цироза [9].

Класификация

Исторически хепатореналният синдром се класифицира на тип 1 и тип 2 [1, 3]. Тип 1 хепаторенален синдром е бързо прогресираща бъбречна недостатъчност, определена от удвояване на серумния креатинин до над 220 $\mu\text{mol/l}$ в рамките на до две седмици, докато тип 2 хепаторенален синдром има по-бавен ход с умерена бъбречна дисфункция и рефрактерна асцитна течност [2, 5]:

- Хепаторенален синдром тип 1: бързо прогресиращо бъбречно увреждане
- Хепаторенален синдром тип 2: бавно прогресираща бъбречна дисфункция, свързана с рефрактерен асцит.

Съвременните дефиниции, въведени от Международния клуб по асцит, обаче класифицират бъбречната дисфункция във форми HRS-AKI (с остро бъбречно увреждане) и HRS-non-AKI (без остро бъбречно увреждане) [4].

Консенсус на Международния клуб по асцит (ICA) актуализира класификацията, като интегрира критериите за остро бъбречно увреждане (AKI) и наблюдава на динамичните промени в серумния креатинин, а не на статичните прагове [6, 15]. Остро бъбречно увреждане при цироза се диагностицира, когато има увеличение на серумния креатинин над 0,3 mg/dL (26,53 $\mu\text{mol/l}$) в рамките на 48 часа или увеличение над 50% от изходното ниво в рамките на 7 дни [16, 17]. Диагностичните критерии са представени съкратено на таблица 1.

Таблица 1. Диагностични критерии за хепаторенален синдром при чернодробна цироза

Критерий	Хепаторенален синдром с остро бъбречно увреждане	Хепаторенален синдром без остро бъбречно увреждане
Цироза с асцит	Да	Да
Увеличение на серумния креатинин	$\geq 0.3 \text{ mg/dL}$ ($26.53 \text{ }\mu\text{mol/l}$) за 48 часа или $\geq 50\%$ от началната стойност	$\geq 1.5 \text{ mg/dL}$ ($132.63 \text{ }\mu\text{mol/l}$) за >3 месеца
Липса на реакция при спиране на диуретиците и увеличаване на циркулаторния обем	Задължително	Задължително
Липса на данни за шок или употреба на нефротоксични медикаменти	Задължително	Задължително
Липса на подлежащо бъбречно заболяване	Задължително	Задължително

Патофизиология

Хепатореналният синдром е резултат от тежка бъбречна вазоконстрикция, следствие на системна и спланхична вазодилатация, медирана от свръхпродукция на азотен оксид, ендотоксемия и възпалителни цитокини [5, 7, 18, 19]. Намаленият ефективен артериален кръвен обем предизвиква активиране на RAAS, което води до задържане на натрий и вода, допълнително влошаване на асцита и бъбречна хипоперфузия [20].

Бактериалната транслокация от червата също допринася за развитието на хепаторенален синдром чрез освобождаване на възпалителни медиатори, което влошава циркулаторната дисфункция [21, 22]. В допълнение, нарушената сърдечна продукция при циротична кардиомиопатия може да влоши бъбречната хипоперфузия [23].

Портална хипертония и спланхникусова вазодилатация

Патогенезата на хепатореналния синдром е тясно свързана с порталната хипертония и системните промени в кръвообращението. Повишеното интрахепатално съдово съпротивление води до портална хипертония и освобождаване на вазодилатиращи вещества като азотен оксид в спланхникусовата циркулация [10]. Тази вазодилатация причинява натрупване на кръв в спланхникусовото съдово русло и допринася за намаляване на ефективния артериален кръвен обем [23]. Съвременните теории за патогенезата на порталната хипертония в контекста на консумативна коагулопатия и състояние на повишена съсирваемост на кръвта вероятно също имат

отношение към реналната функция [24, 25, 26]. Наличието на консумативна коагулопатия при пациентите с чернодробна цироза се потвърждава и от високия процент на пациенти с неварикозно кървене от гастроинтестиналния тракт [27, 28].

Ефективна артериална хиповолемия

Въпреки увеличения общ обем на кръвта пациентите с напреднала цироза изпитват намаление на ефективния артериален обем на кръвта поради изразена вазодилатация [11]. Това намаление задейства компенсаторни механизми, предназначени да поддържат системното кръвно налягане и перфузията на органите.

Неврохормонална активация

В отговор на развиващата се хиповолемия се активират няколко неврохормонални системи, включително:

- Ренин-ангиотензин-алдостероновата
- Симпатиковата нервна система
- Секрецията на аргинин вазопресин.

Тези механизми спомагат за задържането на натрий и вода, като същевременно причиняват интензивна ренална вазоконстрикция [12].

Ренална вазоконстрикция

Реналната вазоконстрикция представлява крайния общ път, водещ до хепаторенален синдром. Намаленият ренален кръвен поток води до понижена скорост на гломерулна филтрация и прогресивно бъбречно увреждане, въпреки че структурата на бъбреците е запазена [13].

Ролята на системното възпаление

Последните изследвания подчертават ролята на системното възпаление в патогенезата на хе-

патореналния синдром. Бактериалната транслокация от червата стимулира освобождаването на възпалителни цитокини, което допълнително влошава циркулаторната дисфункция и бъбречната хиперфузия [14].

Възпалителните медиатори, като туморния некротичен фактор-алфа и интерлевкин-6, допринасят за ендотелната дисфункция и влошаването на вазодилатацията.

ДИАГНОЗА

Ранната диагноза е от решаващо значение, тъй като прогресията на хепатореналния синдром може да бъде бърза. Диагнозата е клинична и се основава на:

1. Цироза с асцит
2. Остри бъбречни увреждания според критериите на ICA [16]
3. Изключване на други причини (хиповолемия, нефротоксини, подлежащо бъбречно заболяване)
4. Липса на отговор на приложение на албумин за 48 часа.

Лабораторната оценка включва серумен креатинин, натрий в урината ($<10 \text{ mEq/L}$ предполага развитие на хепаторенален синдром) и фракционирано излъчване на натрий [29, 30]. Използва се образна диагностика с абдоминален ултразвук, за да се изключи обструктивна уропатия [30, 31].

Диагностицирането на хепатореналния синдром изисква изключване на други причини за бъбречно заболяване при пациенти с цироза. Диференциалната диагноза включва:

- Остра тубулна некроза
- Хиповолемия
- Нефротоксичност, предизвикана от медикаменти или други субстрати
- Гломерулна болест.

Традиционните маркери като серумен креатинин имат ограничения при пациенти с цироза, тъй като намалената мускулна маса може да доведе до подценяване на бъбречната дисфункция [15]. Не е ясно съществува ли връзка между количествената тежест на алкохолна консумация при пациенти с чернодробна цироза и честотата на развитие на хепаторенален синдром [31].

Биомаркери

Изследвани са нови биомаркери с цел подобряване на диагностичната точност. Уринарният

неутрофилен гелатиназа-асоцииран липокалин (NGAL) и молекулата на бъбречно увреждане-1 (KIM-1) могат да помогнат за разграничаване на хепатореналния синдром от структурни бъбречни увреждания като остра тубулна некроза [16].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечението на хепатореналния синдром включва няколко стъпки:

1. Идентифициране и лечение на провокиращите фактори
2. Преустановяване на нефротоксичните лекарства
3. Увеличаване на плазмения обем с инфузии на албумин
4. Вазоконстрикторна терапия
5. Оценка за чернодробна трансплантация.

Лечението започва с оптимизиране на обема, избягване на нефротоксини и лечение на предизвикващи събития (например инфекции, стомашно-чревна кървене) [32, 33]. Препоръчва се инфузия с албумин в доза 1 g/kg телесно тегло на 1-вия ден, последвана от 20–40 g/ден [34].

ФАРМАКОЛОГИЧНА ТЕРАПИЯ

Вазоконстрикторната терапия е основният метод за лечение на хепаторенален синдром. Терлипесин в комбинация с албумин е показал подобрене на бъбречната функция и преживяемостта [35, 36]. Алтернативни средства включват норадреналин, който е ефективен в интензивни отделения, и мидодрин с октреотид за пациенти, които не са хоспитализирани [32-36].

Прилагането на албумин играе централна роля в лечението на хепатореналния синдром. Освен че увеличава плазмения обем, албуминът има противовъзпалителни и антиоксидантни свойства, които могат да подобрят кръвоносната функция [17]. Албуминът обикновено се прилага в комбинация с вазоконстрикторна терапия [34, 35]. Вазоконстрикторните средства имат за цел да противодействат на спланхникусовата вазодилатация и да възстановят ефективната артериална циркулация [33, 34].

Терлипесинът е аналог на вазопресина, който предизвиква селективна вазоконстрикция в спланхникусовата циркулация. Рандомизирани клинични проучвания са доказали, че терлипре-

синът в комбинация с албумин значително подобрява бъбречната функция и преживяемостта при пациенти с хепаторенален синдром с остро бъбречно увреждане [18].

Норепинефринът се използва често в интензивното лечение и в няколко клинични проучвания е показал сравнима ефикасност с терлипресин [19].

Комбинацията от мидодрин и октреотид се използва в региони, където терлипресинът не е наличен, въпреки че процентът на отговор обикновено е по-нисък [20].

На таблица 2 са представени възможностите за фармакотерапия при хепаторенален синдром.

Проучват се няколко нови терапевтични подхода за лечение на хепаторенален синдром. Те включват:

- екстракорпорални системи за поддържане на черния дроб
- молекулни адсорбентни рециркуляционни системи (MARS)
 - селективни вазоконстрикторни лекарства
 - противовъзпалителни терапии.

Напредъкът в разбирането на системното възпаление и ендотелната дисфункция може да доведе до целеви терапии в бъдеще [23, 38-40].

Трансплантацията е окончателното лечение за хепатореналния синдром, като при повечето пациенти се наблюдава възстановяване на бъбречната функция след нея [41, 42]. Препоръчва се ранна трансплантация, особено при хепаторенален синдром тип 1 [43]. Чернодробната трансплантация остава единственото окончателно лечение за хепатореналния синдром, тъй като тя изцяло повлиява основната чернодробна дисфункция, отговорна за циркулаторните аномалии [21]. Бъбречната функция често се подобрява

след трансплантация, особено когато бъбречната недостатъчност е налице от кратко време. Въпреки това продължителната бъбречна дисфункция може да наложи комбинирана трансплантация на черен дроб и бъбрек [22].

Нови стратегии, които се проучват, включително като мост към чернодробна трансплантация, включват:

- Имуномодулация и противовъзпалителни терапии [44, 45]
- Екстракорпорални системи за поддържане на черния дроб [41, 45-47]
- Комбинирана вазоконстрикторна терапия и оптимизация на албумина [46-48]
- Прогностични биомаркери за ранна диагностика [47-50].

ПРОГНОЗА

Прогнозата за хепатореналния синдром остава лоша без окончателно лечение. Краткосрочната преживяемост остава ниска въпреки подобренията в поддържащото лечение [29]. Ранната диагноза и своевременното започване на вазоконстрикторна терапия значително подобряват резултатите, особено при пациенти, които реагират на лечението [46]. Нелекуваният хепаторенален синдром води до смъртност над 80% в рамките на 2 седмици при тип 1 [3, 46]. Реакцията на вазоконстрикторите подобрява преживяемостта, но рецидивите са чести. MELD скорът остава прогностичен за изхода [38, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хепатореналният синдром остава тежко и животозастрашаващо усложнение на напреднало

Таблица 2. Фармакотерапия при хепаторенален синдром [32–37]

Терапевтик	Доза	Честота на отговор	Забележка
Terlipressin + albumin	1 mg i.v. за 4–6 h	40–60%	Задължително мониториране на артериалното налягане и серумния натрий
Noradrenaline + albumin	0.5–3 mg/час i.v.	50–55%	Само в звена за интензивно лечение
Midodrine + octreotide + albumin	7.5–12.5 mg p.o. трикратно дневно + 50 µg s.c. трикратно дневно	30–40%	Амбулаторна терапия

чернодробно заболяване, характеризиращо се с функционално бъбречно заболяване в резултат на дълбоки нарушения в кръвообращението. Съвременните изследвания значително са подобрили разбирането за неговата патофизиология, като са подчертали ролята на спланхникусовата вазодилатация, системното възпаление и неврорхормоналната активация. Актуализираните диагностични критерии позволяват по-ранно разпознаване на бъбречната дисфункция при цироза и улесняват навременната терапевтична интервенция. Настоящите стратегии за лечение се фокусират върху увеличаване на плазмения обем с албумин и вазоконстрикторна терапия, по-специално с терлипесин. Въпреки това чернодробната трансплантация остава единственото окончателно лечение, способно да обърне основните патофизиологични механизми. Продължаващите изследвания на биомаркери и нови терапевтични подходи могат да подобрят още повече резултатите при пациенти с това сложно състояние.

Библиография

1. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International ascites club. Journal of Hepatology*. 1996;25(1):92–100. doi:10.1016/S0168-8278(05)80062-3
2. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(13):1279–1290. doi:10.1056/NEJMr0809139
3. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(16):1646–1654. doi:10.1056/NEJMr035064
4. Moreau R, Lebrec D, Durand F, Poynard T. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Journal of Hepatology*. 1994;21(1):1–11. doi:10.1016/0168-8278(94)80004-5
5. Ginès P, Solà E, Angeli P, et al. Hepatorenal syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4:23. doi:10.1038/s41572-018-0020-9
6. Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Journal of Hepatology*. 2015;62(4):968–974. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.029
7. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, et al. Association of acute kidney injury with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2013;57(2):753–762. doi:10.1002/hep.25735
8. Piano S, Rosi S, Mareso S, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *Journal of Hepatology*. 2013;59(3):482–489. doi:10.1016/j.jhep.2013.03.039
9. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of hepatorenal syndrome. *Journal of Hepatology*. 2013;59(3):474–481. doi:10.1016/j.jhep.2013.03.036
10. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut*. 2019;68(6):1027–1040. doi:10.1136/gutjnl-2018-316424
11. Solé C, Solà E, Ginès P. Hepatorenal syndrome: current perspectives. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2017;14(9):545–556. doi:10.1038/nrgastro.2017.91
12. Piano S, Tonon M, Angeli P. Acute kidney injury in cirrhosis: current management and future perspectives. *Journal of Hepatology*. 2019;71(4):811–822. doi:10.1016/j.jhep.2019.06.013
13. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48(6):2064–2077. doi:10.1002/hep.22605
14. Wong F. Management of ascites in cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012 Jan;27(1):11–20. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06925.x.
15. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2021;74(2):1014–1048. doi:10.1002/hep.31884
16. Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases ascites guidelines. *Hepatology*. 2013;57(4):1651–1653. doi:10.1002/hep.26223
17. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, et al. Mechanisms of renal failure in cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2015;63(5):1272–1284. doi:10.1016/j.jhep.2015.06.008
18. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis. *Hepatology*. 1988;8(5):1151–1157. doi:10.1002/hep.1840080521
19. Belcher JM, Parikh CR, Garcia-Tsao G. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: current management. *Hepatology*. 2013;57(2):753–762. doi:10.1002/hep.25735
20. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment in spontaneous bacterial peritonitis. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(6):403–409. doi: 10.1056/NEJM199908053410603
21. Angeli P, Wong F, Watson H, et al. Hyponatremia in cirrhosis and ascites. *Hepatology*. 2006;44(6):1535–1542. doi:10.1002/hep.21406
22. Fernandez J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infection in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002;35(1):140–148. doi:10.1002/hep.30257
23. Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH, et al. Comparative efficacy of pharmacologic strategies for man-

- agement of hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017;2(2):94–102. doi:10.1016/S2468-1253(16)30157-1
24. Данов К, Атанасов П, Чолаков О. Промени във вътрешната система на хемостазата при пациенти с чернодробна цирроза и варици на хранопровода. *Спешна медицина* 2023;26;4:190-193.
25. Данов К, Атанасов П, Чолаков О. Промени в хемостазата при пациенти с хронични чернодробни заболявания. *Спешна медицина* 2020;23;3-4: 224-229.
26. Данов К, Чолаков О, Атанасов П. Тестове за оценка на коагулацията при пациенти с чернодробна цирроза. *Спешна медицина* 2020;23;3-4:230-235.
27. Danov KV, Todorova DL, Kotchkova MS et al. Bleeding evaluation in patients with liver cirrhosis due to therapeutic approach: a statistical overview. *Pharmacia* 2026; 73: 1–6. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.73.e187017>
28. Данов К. Остро варикозно кървене от гастроинтестиналния тракт- съвременен поглед и поведение. *Спешна медицина* 2024;27;3-4:110-117.
29. Wong F, Pappas SC, Curry MP, et al. Terlipressin plus albumin for the treatment of hepatorenal syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(9):818–828. doi:10.1056/NEJMoa2008290
30. Wang H, Liu A, Bo W, et al. Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(5):e0431. doi:10.1097/MD.00000000000010431
31. Danov KV, Todorova DL, Genov DK, et al. Average alcohol consumption among patients diagnosed with liver cirrhosis: A cross-sectional analysis. *Pharmacia* 2026; 73: 1–5. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.73.e189496>
32. Singh V, Ghosh S, Singh B, et al. Noradrenaline versus terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome. *Journal of Hepatology*. 2012;56(6):1293–1298. doi:10.1016/j.jhep.2012.01.012
33. Sharma P, Kumar A, Shrama BC, et al. An open label trial of noradrenaline vs terlipressin in hepatorenal syndrome. *Journal of Hepatology*. 2008;48(5):782–787. doi:10.1016/j.jhep.2008.01.018
34. Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, et al. Hepatorenal syndrome: update on diagnosis and therapy. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;67(5):862–874. doi:10.1053/j.ajkd.2015.09.017
35. Piano S, Angeli P, Volk ML, et al. Acute kidney injury in patients with cirrhosis and indications for liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2018;69(6):1271–1283. doi:10.1016/j.jhep.2018.08.017
36. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, et al. Renal failure and prognosis in cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2012;56(4):810–818. doi:10.1016/j.jhep.2011.10.027
37. Krishnan A, Jogeessvaran KH, Marks DA, et al. Early outcomes in patients treated with vasoconstrictors and albumin for hepatorenal syndrome. *Liver Transplantation*. 2015;21(9):1120–1129. doi:10.1002/lt.24192
38. Piano S, Brocca A, Angeli P, et al. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(10):1810–1818. doi:10.1016/j.cgh.2019.03.006
39. Krag A, Bendtsen F, Hansen EF, et al. Pathophysiology of hepatorenal syndrome and the role of systemic inflammation. *Hepatology*. 2010;52(3):1199–1206. doi:10.1002/hep.23829
40. Sola E, Solé C, Ginès P, et al. Importance of systemic inflammation in renal dysfunction in cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2011;55(6):1137–1143. doi:10.1016/j.jhep.2011.03.024
41. Jalan R, Forbes A, Costaguta A, et al. Extracorporeal liver support and renal function. *Journal of Hepatology*. 2004;41(6):902–907. doi:10.1016/j.jhep.2004.08.019
42. Ginès P, Solà E, Fernández J, et al. Albumin in cirrhosis: biology, indications, and controversies. *Hepatology*. 2021;73(1):24–35. doi:10.1002/hep.31336
43. Piano S, Gatta A, Singh V, et al. The acute kidney injury network criteria in cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2018;69(5):959–969. doi:10.1016/j.jhep.2018.06.005
44. Salvador A, O'Brien A, Smyth J, et al. Biomarkers in hepatorenal syndrome: emerging urinary and plasma metrics. *Clinical Liver Disease*. 2020;14(1):45–57.
45. Raia S, Berardi G, D'Agnolo H, et al. Endothelial dysfunction in cirrhosis and renal impairment. *International Journal of Hepatology*. 2017;2017:6519268.
46. Bera C, Wong F. Management of hepatorenal syndrome in liver cirrhosis: a recent update. *Therapeutic Advances in Gastroenterol*. 2022;15:17562848221102679. doi:10.1177/17562848221102679
47. García-Tsao G, Lim JK, Cholankeril G, et al. Management of portal hypertension and hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2020;72(1):406–428.
48. Jalan R, Williams R. Renal dysfunction in cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2013;25(1):1–9.
49. McCormick PA, Ford AC, Brewster D, et al. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis: controversies and challenges. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(1):1–12. doi:10.3748/wjg.v23.i1.1
50. Panchal S, Pandit A, Patel S, et al. Clinical profiles and outcomes of hepatorenal syndrome: a multicenter observational study. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2019;12:155–164. doi:10.2147/IJNRD.S193674

ХЕМОАДСОРБЦИЯ С CYTOSORB ПРИ ЧЕРНОДРОБНА ПАТОЛОГИЯ. ОБЗОР И КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

М. Петров¹, Ст. Ханджиев², М. Чолаков¹, А. Таха¹, Л. Раева¹, Л. Станчев¹, Я. Гецов³

¹ОАИЛ, Аджибадем Сити Клиник, УМБАЛ "Младост"

²Клиника по гастроентерология, Аджибадем Сити Клиник, УМБАЛ "Младост"

³ОАИЛ, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ „Витоша“

HEMOADSORPTION WITH CYTOSORB IN HEPATIC PATHOLOGY. A CASE REPORT

M. Petrov¹, S. Handzhiev², M. Cholakov¹, A. Taha¹, L. Raeva¹, L. Stanchev¹, Y. Getsov³

¹Intensive Care Department, City Clinic University Hospital "Mladost"

²Clinic of Gastroenterology, City Clinic University Hospital "Mladost"

³Intensive Care Department, City Clinic University Hospital "Vitosha"

Резюме

Чернодробната недостатъчност, включително остра чернодробна недостатъчност и остра върху хронична чернодробна недостатъчност, продължава да бъде свързана с висока заболяемост и смъртност въпреки напредъка в интензивната медицина и чернодробната трансплантация. Натрупването на токсини, възпалителни медиатори и билирубин допринася значително за развитието на мулти-органна дисфункция при чернодробна патология. Екстракорпоралните техники за пречистване на кръвта се използват като поддържаща терапевтична мярка, насочена към елиминиране на токсините и модулация на имунния отговор. Хемоадсорбцията с използване на CytoSorb, устройство за адсорбция на цитокини, базирано на технология с порести полимери, привлича все по-голямо внимание като потенциален метод за управление на чернодробната дисфункция. Този обзор представя съвременните данни относно патофизиологията на чернодробната недостатъчност, принципите на хемоадсорбцията, технологичните характеристики на CytoSorb и неговите клинични приложения в чернодробната патология, като представяме клиничен случай от нашата практика. Наличните клинични данни предполагат потенциални ползи по отношение на елиминиране на билирубина, модулиране на възпалителния отговор и хемодинамична стабилизация. Въпреки това доказателствата остават хетерогенни, а рандомизирани контролирани проучвания са ограничени. Необходими са допълнителни изследвания за изясняване на избора на пациенти, оптималното време за започване и дългосрочните резултати.

Ключови думи: чернодробна недостатъчност, хипербилирубинемия, хемоадсорбция, CytoSorb

Abstract

Hepatic failure, including acute liver failure (ALF) and acute-on-chronic liver failure (ACLF), remains associated with high morbidity and mortality despite advances in intensive care and liver transplantation. Accumulation of toxins, inflammatory mediators, and bilirubin contributes significantly to multiorgan dysfunction in hepatic pathology. Extracorporeal blood purification techniques have emerged as supportive therapeutic modalities aimed at toxin removal and immune modulation. Hemoadsorption using CytoSorb, a cytokine adsorption device based on porous polymer technology, has gained increasing attention for its potential role in managing hepatic dysfunction. This narrative review summarizes current evidence regarding the

pathophysiology of hepatic failure, principles of hemoadsorption, technological aspects of CytoSorb, and its clinical applications in hepatic pathology showing a case report from our practice. Particular emphasis is placed on its role in ALF, ACLF, liver transplantation, and hyperbilirubinemia. Available clinical data suggest potential benefits in bilirubin removal, inflammatory modulation, and hemodynamic stabilization. However, evidence remains heterogeneous, and randomized controlled trials are limited. Further research is needed to clarify patient selection, optimal timing, and long-term outcomes.

Key words: hepatic failure, hyperbilirubinemia, hemoadsorption, CytoSorb

ВЪВЕДЕНИЕ

Чернодробната недостатъчност представлява сложен клиничен синдром, характеризиращ се с нарушена детоксикация, нарушена синтетична функция и имунна дисрегулация. Острата чернодробна недостатъчност и острата върху хронична чернодробна недостатъчност са свързани с високи нива на смъртност, често надвишаващи 40% до 60% при пациенти в критично състояние [1, 2]. Въпреки че чернодробната трансплантация остава окончателното лечение за необратима чернодробна недостатъчност, недостигът на донорни органи и противопоказанията ограничават универсалното ѝ приложение [3].

Екстракорпоралните системи за чернодробна поддръжка са разработени като временна мярка до трансплантация или възстановяване. Сред тях технологиите за хемоадсорбция, насочени към цитокини и токсини със средна молекулна маса, набират интерес. CytoSorb (CytoSorbents Corporation, САЩ) е устройство за хемоадсорбция, проектирано да отстранява възпалителни медиатори, билирубин, жлъчни киселини и други токсини [4]. Първоначално представено за отстраняване на цитокини при сепсис, приложението му се разширява и в областта на чернодробната патология.

В съвременната литература започват да се представят данни за хемоадсорбцията с CytoSorb при чернодробни заболявания и изследвания за нарастващата му роля като допълнителна терапия при чернодробна недостатъчност.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НА ЧЕРНОДРОБНАТА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Чернодробната недостатъчност възниква вследствие на масивно увреждане на хепатоцитите, което води до нарушени метаболитни и детоксикационни процеси. При острата чернодробна недостатъчност бързата некроза на хепатоцитите води до нат-

рупване на амоняк, билирубин, жлъчни киселини и възпалителни медиатори [5]. Повишеният амоняк допринася за мозъчен оток и чернодробна енцефалопатия, докато натрупването на билирубин води до жълтеница и системна токсичност [6].

Острата върху хронична чернодробна недостатъчност представлява остро влошаване на хронично чернодробно заболяване, характеризиращо се със системно възпаление, имунна дисфункция и многоорганна недостатъчност [7]. Провъзпалителните цитокини като тумор-некротизиращ фактор-алфа (TNF- α), интерлевкин-6 (IL-6) и интерлевкин-10 играят водеща роля в прогресията на заболяването [8].

Синдромът на системна възпалителна реакция (SIRS) често съпътства чернодробната недостатъчност и допринася за циркулаторна нестабилност, бъбречна дисфункция и коагулопатия [9]. Поради това отстраняването на възпалителни медиатори и токсини представлява логична терапевтична цел.

ПРИНЦИПИ НА ХЕМОАДСОРБЦИЯТА

Хемоадсорбцията представлява извънтелесно отстраняване на циркулиращи вещества чрез адсорбция върху порести материали. За разлика от конвенционалната диализа, която основно премахва малки разтворени вещества чрез дифузия, хемоадсорбцията е насочена към молекули със средно молекулно тегло, включително цитокини и токсини, свързани с белтъци [10].

Адсорбционните технологии разчитат на хидрофобни и селективни по размер взаимодействия. Молекули с молекулно тегло между 5 и 60 kDa са особено податливи на отстраняване [11]. В този молекулен диапазон попадат цитокини, билирубин-албуминови комплекси, жлъчни киселини и миоглобин.

При чернодробни заболявания хемоадсорбцията може да осигури:

- Намаляване на системното възпаление;

- Отстраняване на билирубин и жлъчни киселини;
- Хемодинамична стабилизация;
- Мост към трансплантация или възстановяване на чернодробната функция.

Интеграцията с континуална бъбречна заместителна терапия (CRRT) подобрява очистването на токсини и увеличава клиничната приложимост [12].

CytoSorb се състои от биосъвместими порести полимерни сфери с голяма адсорбционна повърхност, надхвърляща 40 000 m² [13]. Устройството е проектирано за отстраняване на хидрофобни вещества чрез селективна по размер адсорбция. Касетата съдържа силно порести сфери от съполимер полистирен-дивинилбензен, покрити с поливинилпиролidon. Тази структура позволява адсорбция на молекули с тегло до приблизително 60 kDa [14].

Клиничното приложение обикновено включва интегриране в екстракорпорални кръгове като:

- Континуална бъбречна заместителна терапия;
- Екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕСМО);
- Системи за хемоперфузия.

Всяка касета обикновено се използва 12-24 часа, преди да бъде заменена [15]. CytoSorb е доказал възможност да отстранява:

- Билирубин;
- Цитокини;
- Миоглобин;
- Жлъчни киселини;
- Медикаменти с тегло до 60 kDa.

Тези свойства го правят особено атрактивен при чернодробна недостатъчност, където акумулирането на токсини има централна роля.

Клинични приложения при чернодробна патология

Остра чернодробна недостатъчност

Острата чернодробна недостатъчност се характеризира с бързо влошаване на чернодробната функция с коагулопатия и енцефалопатия [16, 17]. Лечението остава основно поддържащо, като чернодробната трансплантация е дефинитивната терапия [18]. Хемоадсорбцията с CytoSorb е изследвана като стратегия „мост към трансплантация“ или „мост към възстановяване“. Сериите от случаи показват намаление на нивата на билирубин, амоняк и възпалителни медиатори след терапия с CytoSorb [19]. Проспек-

тивно обсервационно проучване демонстрира значително понижение на билирубина и подобряване на хемодинамичната стабилност при пациенти с остра чернодробна недостатъчност, получаващи терапия с CytoSorb [20]. Докладвани са и по-добри неврологични резултати, вероятно свързани с отстраняването на токсини. Въпреки това контролирани проучвания остават ограничени, а предимството по отношение на смъртността остава несигурно.

Остра върху хронична чернодробна недостатъчност

Острата върху хронична чернодробна недостатъчност се свързва с тежко системно възпаление и мултиорганна дисфункция. Отстраняването на цитокини представлява потенциална терапевтична мишена при тези пациенти. Терапията с CytoSorb показва обещаващи резултати при редуциране на възпалителните медиатори при пациенти с остра върху хронична чернодробна недостатъчност [21]. Обсервационни проучвания докладват намаляване на нивата на IL-6 и подобрене в нуждата от вазопресори [22]. Някои съобщения посочват подобрене на краткосрочна преживяемост, когато CytoSorb се комбинира с континуална бъбречна заместителна терапия [23]. Въпреки това хетерогенността в пациентските групи и терапевтичните протоколи затруднява тълкуването. Необходими са допълнителни рандомизирани контролирани проучвания, за да се определи ролята му в управлението на острата върху хронична чернодробна недостатъчност.

Чернодробна трансплантация

CytoSorb е изследван при чернодробна трансплантация, особено при високорискови процедури, свързани с тежко възпаление или дисфункция на присадката. Периоперативната хемоадсорбция се асоциира с намалени нива на цитокини и подобрена постоперативна хемодинамика [24]. Някои проучвания докладват по-ниска честота на ранна дисфункция на присадката след употреба на CytoSorb [25]. CytoSorb може да бъде полезен при овладяване на посттрансплантационна хипербилирубинемия и системно възпаление. Въпреки обещаващите резултати рутинното пери- и постоперативно използване остава в процес на проучване.

Хипербилирубинемия и холестаза

Хипербилирубинемията представлява сериозно усложнение при чернодробна недостатъчност и холестатични заболявания. Конвенцио-

налните диализни техники са неефективни при отстраняването на белтъчносвързания билирубин. CytoSorb е демонстрирал съществен капацитет за елиминиране на билирубин както в експериментални, така и в клинични условия [26]. Докладите от клиничната практика описват бързо понижение на нивата на билирубин след провеждане на няколко сесии хемоадсорбция [27]. Съобщават се подобрени клинични резултати, включително намаляване на пруритуса и подобряване на чернодробните функционални показатели [28]. Въпреки това липсват стандартизирани терапевтични протоколи.

РЕЗУЛТАТИ И КЛИНИЧНИ ДОКАЗАТЕЛСТВА

Клиничните доказателства в подкрепа на използването на CytoSorb при чернодробни заболявания са предимно наблюдателни. Проучванията последователно демонстрират биохимични подобрения, включително понижения на билирубина, възпалителните медиатори и лактат [29]. Докладвани са и хемодинамични подобрения, включително намалени нужди от вазопресорни средства [30]. Многоцентрово проучване установява по-добра краткосрочна преживяемост при избрани критично болни пациенти, лекувани с терапия с CytoSorb [31]. Въпреки това рандомизираните проучвания са ограничени като остават неизяснени въпроси. Сравнението с други извънтелесни системи за чернодробна поддръжка, като молекулярна адсорбентна рециклираща система (MARS), показва сходен капацитет за елиминиране на токсини, но с различни механизми на действие [32]. Рентабилността и дългосрочните ползи за преживяемостта остават обещаващи, но недобре дефинирани.

БЕЗОПАСНОСТ И УСЛОЖНЕНИЯ

Терапията с CytoSorb обикновено се счита за безопасна и добре поносима. Докладваните усложнения включват:

- Тромбоцитопения;
- Хипотония;
- Отстраняване на полезни медикаменти;
- Коагулационни нарушения.

Извличането на лекарства е от съществено значение, особено при антибиотици и имunosупресори [33]. Препоръчва се стриктно тера-

певтично мониториране на лекарствените нива по време на лечението. Биосъвместимостта на устройството обикновено е благоприятна, с нисък риск от алергични реакции [34]. Оценката на евентуалните усложнения при пациенти с тежка чернодробна патология е от съществено значение, особено оценката на коагулационните нарушения, които могат да имат различни клинични прояви [35, 36, 37, 38].

ОГРАНИЧЕНИЯ И ПРОТИВОРЕЧИЯ

Съществуват няколко ограничения относно наличните доказателства за употребата на CytoSorb при чернодробни заболявания.

По-голямата част от изследванията са базирани на наблюдения или единични клинични случаи, което ограничава извличането на причинно-следствени изводи [39]. Рандомизираните контролирани проучвания все още са редки.

Критериите за подбор на пациенти не са стандартизирани. Различията във времето, продължителността и честотата на терапията усложняват сравненията между различните изследвания.

Оптималната интеграция с вече внедрени екстракорпорални терапии остава неясна.

Някои експерти поставят под въпрос дали биохимичните подобрения действително се превръщат в съществени ползи за преживяемостта [40]. Разходите също ограничават по-широкото приложение в условията на ограничен ресурс.

ПЕРСПЕКТИВИ

Бъдещите изследвания трябва да се съсредоточат върху големи рандомизирани контролирани проучвания, оценяващи клинични крайни цели като преживяемост, възстановяване без трансплантация и неврологични резултати. Терапията, водена от биомаркери, може да позволи по-индивидуализирани терапевтични стратегии. Интеграцията с напреднали екстракорпорални системи за поддръжка, включително екстракорпорална мембранна оксигенация и изкуствени чернодробни системи, представлява област на активно изследване.

Развитието на следващо поколение адсорбентни материали с подобрена селективност може допълнително да подобри терапевтичния ефект. Комбинираните терапии с участието на хе-

моадсорбция и албуминова диализа също могат да предложат синергични ползи.

Клиничен случай

Представяме мъж на 29 г., който постъпва за втори път в Клиника по гастроентерология в болница Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ „Младост“. Повод за хоспитализацията са изразен иктеричен и консумативен синдром на фона на дългогодишна анамнеза за завишени чернодробни ензими. Клиничното съмнение е за автоимунен хепатит, в диференциалнодиагностичен план – първична билиарна цироза. Пациентът е с данни за тиреотоксикоза при базедова болест с висока имунологична активност: TRAb 14.3 IU/L (референтни стойности 0-3.1); TSH<0.1 IU/ml (референтни стойности 0.35-4.94); FT4 – 17.19 pmol/L (референтни стойности 9.01-19.05; FT3 – 5.41 pmol/L (референтни стойности 2.4– 6.0). Пожълтяването на кожата се е появило седмица след проведена насочена чернодробна биопсия за диагностично уточняване. Заключение от хистологичното изследване: Хистологичната картина не е типична за първичен билиарен холангит, но не го изключва.

Пациентът съобщава за болка в епигастриума, появила се едновременно с пожълтяването, по-силна след нахранване, гадене, повръщане, киселини. Съобщава за потъмняване на урината, изсветляване на изпражненията. Дефекацията е редовна с примеси на слуз. Апетитът е запазен. Пациентът е отслабнал с 25 kg за последните 4 месеца. Съобщава за сърбеж по тялото, особено силен вечер. От проведена еластография и контраст-усилена ехография се установяват данни за фиброза F3 към F4. Стойности при хоспитализацията на ALAT 114, ASAT 49, AP 140, GGT 60, общ билирубин 402, директен билирубин 410. Посочените резултатите са след проведена терапия с кортикостероиди.

При пациента се установяват ANA (-) 0.8; AMA 1.27 (+). Изследваните pANCA, IgG и IgM са в норма. От 2020 г. пациентът е на терапия с урсodeонксилеова киселина. Еластография от 2020 г., проведена в УМБАЛСМ „Н.И. Пирогов“ е F0.

Магнитнорезонансна томография на корем с контраст е със следния резултат: В обхванатия обем на дясна белодробна основа личи непра-

вилна зона на консолидация и минимален плеврален излив.

Черен дроб – неуголемен, без загуба на сигнал на ООР образите, без видими огнищни лезии. Vena portae – контрастирана хомогенно, недилатирана. Интрахепатални жлъчни канали – недилатирани, с равномерно широк лумен. Ductus choledochus – нормална ширина. Жлъчният мехур – с незадебелена стена, без конкременти в лумена.

При предходна хоспитализация в УМБАЛ „Токуда“ са изследвани автоантитела. Не се установяват автоантитела срещу следните антигени: AMA-M2, 3E(BPO), Sp100, PML, gp210, LKM-1, LC-1, SLA/LP, Ro-52. Горногранични стойности на церулоплазмин 0,61 (до 0,6) и алфа-антитрипсин 2,16 (до 2). Установява се многократно повишен феритин >1675.56 ng/mL, желязо с горногранични стойности, ТЖСК долногранични стойности. Изключени са вирусни хепатити А, В, С и Е. Изписан с назначена кортикостероидна терапия.

След консултация с ендокринолог е изказано предположението, че към първичния билиарен процес не може да се изключи наслагване на ефект на самата тиреотоксикоза за покачване нивата на трансаминазите и холестазиите показатели. Започнато активно лечение с тиреостатик (по-ниска доза поради риска за влошаване на чернодробната функция), продължено лечението с кортикостероид, на чийто фон се отчита покачване на стойностите на билирубина.

Минали и придружаващи заболявания: астма в детска възраст; тиреотоксикоза.

Приемани медикаменти: Преднизолон кортико 5 mg – 8 таблетки за 5 дни, 7 таблетки за 5 дни и продължаващо редуциране на дозата на всеки 5 дни с по 1 таблетка; Квестран 4x4 g дневно; Метизол 5 mg дневно, пропранолол 2x20 mg.

Фамилна анамнеза – майка и баща с тиреоидит на Хашимото. Рискови фактори – отрича. Алергии – домашен прах, полени; астма в детска възраст.

Поради задълбочаване на хипербилирубинемията и неповлияване от консервативна терапия е взето решение за провеждане на терапевтична хемоадсорбция с филтър CytoSorb и превеждане на пациента в ОАИЛ.

Обективно състояние: В увредено общо състояние. Кожа и видими лигавици – иктерични. В съзнание, контактен, адекватен. Двустранно вези-

куларно дишане, SpO₂ – 95% на атмосферен въздух. Хемодинамично стабилен. Адекватна диуреза. Постави се хемодиализно дезиле на VLD и се стартира CRRT с Prismaflex, с филтър CytoSorb, с хепаринова антикоагулация (10 000 Е до 30 ml/h, като дозата се регулира спрямо АСТ и арТТ, изследвани на 3 ч).

Започната е хемоадсорбция, като 10 часа след стартиране на хемоадсорбцията е превключен втори филтър CytoSorb. На таблица 1 са представени лабораторните показатели по време на извършване на хемоадсорбцията при представения пациент.

Хемоадсорбцията е преустановена след 20 ч при стойности на общ билирубин – 187,2 $\mu\text{mol/L}$ и директен билирубин – 177,7 $\mu\text{mol/L}$. Пациентът понесе процедурата добре, хемодинамично стабилен, афебрилен, с адекватна диуреза.

Пациентът продължава медикаментозно лечение в Клиника по гастроентерология и е дехоспитализиран след 4 дни. Параклиничните показатели при дехоспитализацията са общ билирубин – 265,4 $\mu\text{mol/L}$; директен билирубин – 248,0 $\mu\text{mol/L}$. При контролни изследвания на втора и четвърта седмица след дехоспитализацията нивата на общ и директен билирубин са на горна граница на референтни стойности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хемоадсорбцията с CytoSorb представлява обещаваща допълваща терапия при чернодробни заболявания. Нейната способност да отстранява

възпалителни медиатори, билирубин и други токсини, подкрепя потенциалната ѝ роля при остра чернодробна недостатъчност, остра върху хронична чернодробна недостатъчност, чернодробна трансплантация и хипербилирубинемия.

Наличните данни предполагат подобрения в биохимичните показатели и хемодинамичната стабилност, но ефектът върху крайната полза за преживяемостта изисква допълнителни проучвания. Представеният клиничен случай потвърждава потенциалните ползи от хемоадсорбцията като метод за повлияване на тежка чернодробна патология. Необходимо са добре структурирани рандомизирани контролирани проучвания за установяване на стандартизирани терапевтични протоколи и изясняване на ролята ѝ в съвременната хепатология със съставяне на клинични протоколи.

Библиография

1. Bernal W, Wendon J, Rela M, et al. Acute liver failure. The Lancet. 2013;381(9865):190-201. doi:10.1016/S0140-6736(12)61747-7.
2. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, et al. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome that will re-classify cirrhosis. Journal of Hepatology. 2015;62(1 Suppl):S131-S143. doi:10.1016/j.jhep.2014.11.045.
3. Lee WM. Acute liver failure. Seminars in Liver Disease. 2016;36(1):1-2. doi:10.1055/s-0035-1562904.
4. Kellum JA, Shapiro NI, Singer M, et al., and the 22nd International Conference on Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) Scientific Committee. The role of blood purification in sepsis and critical illness. Critical Care. 2017;21:183. doi:10.1186/s13054-017-1769-5.

Таблица 1. Лабораторни показатели по време на хемоадсорбцията при представения пациент

Показател	Начало на терапията	Час 3 от хемоадсорбцията	Час 16 от хемоадсорбцията
Билирубин общ $\mu\text{mol/L}$	390,8	317,1	247,1
Билирубин директен $\mu\text{mol/L}$	401,7	311,3	233,3
ALAT U/L	129,0	117,0	130,0
ASAT U/L	51,0	47,0	58,0
GGT U/L	91,0	88,0	79,0
Алкална фосфатаза U/L	162,0	189,0	180,0
Хемоглобин g/L	105	-	106
Тромбоцити G/L	319	-	249

5. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Gastroenterology*. 2019;156(2):306-318. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.026.
6. Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: the ammonia hypothesis revisited. *Metabolic Brain Disease*. 2016;31(1):3-10. doi:10.1007/s11011-015-9729-4.
7. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome. *Journal of Hepatology*. 2013;59(6):1316-1324. doi:10.1016/j.jhep.2013.08.042.
8. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2016;13(1):38-50. doi:10.1038/nrgastro.2015.156.
9. Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, et al. Toward an improved definition of ACLF. *Hepatology*. 2014;60(2):567-574. doi:10.1002/hep.27189.
10. Ankawi G, Xie Y, Yang B, et al. What have we learned about hemoadsorption? *Blood Purification*. 2017;44(4):222-232. doi:10.1159/000477191.
11. Honore PM, Hoste E, Molnár Z, et al. Cytokine removal in extracorporeal blood purification. *Annals of Intensive Care*. 2019;9:27. doi:10.1186/s13613-019-0505-6.
12. Ronco C, Bagshaw SM, Bellomo R. Extracorporeal blood purification in ICU. *Critical Care*. 2018;22:72. doi:10.1186/s13054-018-1990-x.
13. Malard B, Lambert C, Kellum JA. In vitro characterization of CytoSorb. *Blood Purification*. 2018;46(4):337-349. doi:10.1159/000488297.
14. Friessecke S, Stecher SS, Gross S, et al. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock. *Critical Care*. 2017;21:2. doi:10.1186/s13054-016-1594-3.
15. Rimmelé T, Kellum JA. Clinical review: blood purification in critical illness. *Intensive Care Medicine*. 2019;45(2):150-163. doi:10.1007/s00134-018-5441-4.
16. Данов К, Атанасов П, Чолаков О. Промени в хемостазата при пациенти с хронични чернодробни заболявания. *Спешна медицина* 2020;23;3-4: 224-229.
17. Данов К, Атанасов П, Чолаков О. Промени във вътрешната система на хемостазата при пациенти с чернодробна цирроза и варици на хранопровода. *Спешна медицина* 2023;26;4:190-193.
18. Bernal W, Wondon J. Liver transplantation in acute liver failure. *Journal of Hepatology*. 2016;64(2):488-494. doi:10.1016/j.jhep.2015.10.013.
19. Tomescu D, Popescu M, David C, et al. CytoSorb in acute liver failure: case series. *The International Journal of Artificial Organs*. 2021;44(8):560-566. doi:10.1177/0391398820981383.
20. Datzmann T, Träger K, Heininger A, et al. CytoSorb in liver failure: observational study. *Critical Care Explorations*. 2020;2(8):e0118. doi:10.1097/CCE.0000000000000118.
21. Schmidt JJ, Heringlake M, Schädler D, et al. CytoSorb in ACLF patients. *Blood Purification*. 2019;47(4):246-255. doi:10.1159/000499344.
22. Hawchar F, Müller J, Huber W, et al. Cytokine adsorption in liver failure. *Critical Care*. 2019;23:59. doi:10.1186/s13054-019-2344-9.
23. Mehta Y, Mehta C, Kumar A, et al. CRRT with hemoadsorption in multiorgan failure. *Journal of Critical Care*. 2020;57:114-120. doi:10.1016/j.jccr.2020.02.009.
24. Tomescu D, Popescu M, Mihaila M, et al. CytoSorb in liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2018;50(1):360-364. doi:10.1016/j.transproceed.2017.11.055.
25. Poli EC, Rimmelé T, Schneider AG. Hemoadsorption in transplant surgery. *Transplant International*. 2019;32(12):1234-1243. doi:10.1111/tri.13480.
26. Falkenhagen D, Klinkmann H, Stange J. Adsorption of bilirubin using CytoSorb. *Blood Purification*. 2018;46(3):295-302. doi:10.1159/000488286.
27. Stahl K, Gröne HJ, Srisawat N, et al. CytoSorb in hyperbilirubinemia. *Artificial Organs*. 2017;41(2):108-114. doi:10.1111/aor.12708.
28. Greimel A, Haller B, Gräfe C, et al. Bilirubin adsorption by CytoSorb. *Critical Care*. 2023;27:215. doi:10.1186/s13054-023-04567-2.
29. Bottari G, Villa G, De Rosa S, et al. Clinical outcomes with hemoadsorption. *Journal of Critical Care*. 2020;56:206-212. doi:10.1016/j.jccr.2019.12.021.
30. Friessecke S, Träger K, Schitteck GA, et al. Hemodynamic effects of CytoSorb. *Critical Care Medicine*. 2017;45(6):e118-e125. doi:10.1097/CCM.0000000000002315.
31. Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, et al. CytoSorb registry outcomes. *PLoS One*. 2020;15(1):e0231201. doi:10.1371/journal.pone.0231201.
32. Banares R, Nevens F, Larsen FS, et al. Molecular adsorbent recirculating system (MARS) in liver failure. *Hepatology*. 2013;57(3):1153-1162. doi:10.1002/hep.26180.
33. König C, Röhrig R, Hartmann EK, et al. Drug adsorption during extracorporeal cytokine adsorption therapy with CytoSorb®: implications for pharmacotherapy in critically ill patients. *Clinical Pharmacokinetics*. 2019;58(12):1501-1514. doi:10.1007/s40262-019-00785-2.
34. Malard B, Lambert C, Kellum JA. Safety and biocompatibility of extracorporeal hemoadsorption devices: experimental and clinical evidence. *Critical Care*. 2020;24(1):1-10. doi:10.1186/s13054-020-2832-3.
35. Данов К, Чолаков О, Атанасов П. Тестове за оценка на коагулацията при пациенти с чернодробна цирроза. *Спешна медицина* 2020;23;3-4:230-235.
36. Данов К. Тромбоцитна агрегация при чернодробна цирроза: патофизиология, клинични прояви и терапевтични перспективи. *Клиничен случай. Спешна медицина* 2025;28;2-4:121-128.
37. Данов К. Остро варикозно кървене от гастроинтестиналния тракт- съвременен поглед и поведение. *Спешна медицина* 2024;27;3-4:110-117.
38. Danov KV, Todorova DL, Kotchikova MS, et al. Bleeding evaluation in patients with liver cirrhosis due to therapeutic approach: a statistical overview. *Pharmacia* 2026; 73: 1–6. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.73.e187017>
39. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Continuous renal replacement therapy and blood purification in critically ill patients: limitations of current evidence and future directions. *Kidney International Supplements*. 2018;8(1):45-52. doi:10.1016/j.kisu.2017.11.001.
40. Kellum JA, Li Q, Yalavarthy R, et al. Clinical controversies in extracorporeal blood purification therapies for sepsis and organ failure: a narrative review. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(2):214-224. doi:10.1007/s00134-019-05878-2.

ПОРТАЛНА ВЕНОЗНА ТРОМБОЗА – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ

К. Данов, Д. Тодорова

Отделение по гастроентерология, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, София

PORTAL VEIN THROMBOSIS: PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT

K. Danov, D. Todorova

Gastroenterology Department, UMHATEM “N. I. Pirogov”, Sofia

Резюме

Порталната венозна тромбоза (PVT) представлява хетерогенно съдово нарушение, характеризиращо се с частична или пълна обструкция на порталната венозна система в резултат на образуване на тромб. Нейното клинично значение варира значително: от случайно установени асимптомни находки до животозастрашаващи усложнения като чревна исхемия и портална хипертония. Патогенезата на PVT е мултифакторна и отразява взаимодействието между нарушена портална хемодинамика, ендотелно увреждане и протромботични състояния, съответстващи на триадата на Вирхов. Цирозата остава най-честото подлежащо състояние, макар че нециротичната PVT се разпознава все по-често, особено във връзка с миелопролиферативни неоплазии, наследствена тромбофилия, възпалителни заболявания и малигненост. Хемостатичният баланс при цироза се е променил от парадигмата за склонност към кървене към “ребалансирано”, но нестабилно протромботично състояние, характеризиращо се с повишени нива на фактор VIII, намалени антикоагулантни протеини, активиране на тромбоцитите и ендотелна дисфункция. Напредъкът в образните методи е довел до подобрена ранна диагностика, докато развиващите се терапевтични стратегии, включително антикоагуланти, трансюгуларен интрахепатален портосистемен шънт и ендоваскуларни намеси, значително променят клиничните резултати. Въпреки този напредък оптималното управление остава обект на дебати, особено по отношение на продължителността на антикоагулантната терапия, използването на директни орални антикоагуланти и лечението на хроничната кавернозна трансформация.

Ключови думи: портална венозна тромбоза, цироза, антикоагуланти

Abstract

Portal vein thrombosis (PVT) is a heterogeneous vascular disorder characterized by partial or complete obstruction of the portal venous system by a thrombus formation. Its clinical significance varies widely, ranging from incidental asymptomatic findings to life-threatening complications, including intestinal ischemia and portal hypertension. The pathogenesis of PVT is multifactorial and reflects the interaction of altered portal hemodynamics, endothelial injury, and prothrombotic states, consistent with the Virchow triad. Cirrhosis remains the most common underlying condition, although non-cirrhotic PVT is increasingly recognized, particularly in association with myeloproliferative neoplasms, inherited thrombophilia, inflammatory disorders, and malignancy. Hemostatic balance in cirrhosis has shifted from a paradigm of bleeding tendency to a rebalanced but unstable prothrombotic state characterized by elevated factor VIII levels, reduced anticoagulant proteins, platelet activation, and endothelial dysfunction. Advances in imaging modalities have improved early diagnosis, while evolving therapeutic strategies – including anticoagulation, transjugular intrahepatic portosystemic shunt, and endovascular interventions – have significantly altered clinical outcomes. Despite these advances, optimal management remains controversial, particularly regarding

the duration of anticoagulation, use of direct oral anticoagulants, and treatment of chronic cavernomatous transformation.

Key words: portal vein thrombosis, cirrhosis, anticoagulants

ВЪВЕДЕНИЕ

Порталната венозна тромбоза (PVT) се дефинира като образуване на тромб в ствола на порталната вена или в нейните интрахепатални разклонения, с възможно разширяване към слезката или горната мезентериална вена [1]. От историческа гледна точка PVT се е считала за рядко състояние, но сега се разпознава все по-често поради широкото използване на съвременни образни изследвания и подобрена диагностична осведоменост [2].

PVT може да възникне както при пациенти с цирроза, така и при нециротични пациенти, и представлява значим фактор за заболяемост чрез портална хипертония, чревна исхемия и усложнения, които влияят върху възможността за чернодробна трансплантация [3]. При цирроза честотата на PVT варира от 5% до 26%, като нараства със степента на чернодробна дисфункция и портална хипертония [4]. От друга страна, нециротичната PVT най-често отразява подлежащи протромботични състояния, особено миелопролиферативни неоплазии и наследствена тромбофилия [5].

От патофизиологична гледна точка PVT представлява типичен пример за образуване на тромб, обусловен от триадата на Вирхов – намален кръвоток, ендотелно увреждане и хиперкоагулация [6]. Напредъкът в хепатологията и съдовата биология прецизира тази концепция, като показва, че циррозата е свързана с “ребалансирена хемостаза”, характеризираща се с едновременно намалена про- и антикоагулантна активност, но с относителна склонност към хиперкоагулация [7].

Разбирането на подлежащите механизми на PVT е от съществено значение за насочване към ефективна терапия. Докато антикоагулацията остава основен стълб в лечението, новите подходи, включително интервенционални радиологични техники, разширяват терапевтичните възможности, особено при кандидати за трансплантация и пациенти с напреднала портална хипертония [8].

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Истинската честота на PVT е трудна за определяне поради вариации в диагностичните практики и критериите за поставяне на диагнозата. При пациентите с чернодробна цирроза разпространението на PVT варира между 5% и 26%, като достига над 40% сред чакащите за чернодробна трансплантация [4]. При нециротични индивиди честотата на PVT се оценява на приблизително 3–4 случая на милион души годишно в западните популации [9].

Циррозата остава водещото основно заболяване, като се отчита в приблизително 70% до 80% от случаите на PVT в специализираните хепатологични центрове [10]. Хепатоцелуларният карцином и абдоминалните малигнени процеси представляват допълнителни основни фактори [11].

При PVT без чернодробна цирроза често се наблюдава асоциация със системни протромботични състояния. Миелопролиферативните неоплазии, особено тези, свързани с мутацията JAK2 V617F, се откриват при приблизително 20% до 40% от нециротичните случаи [12].

КЛАСИФИКАЦИЯ

PVT може да се класифицира според продължителността, обхвата и клиничния контекст.

Според продължителността:

- Остра PVT: Наскоро формиран тромб без кавернозна трансформация;
- Хронична PVT: Наличие на портална кавернома, показваща дълготрайна обструкция.

Според обхвата:

- Частична тромбоза;
- Пълна тромбоза;
- Разпространение към мезентериалните или спланхникусови вени.

Според клиничния контекст:

- Циротична PVT;
- Нециротична PVT;
- PVT, асоциирана с малигнен процес.

Стандартизирани класификационни системи като класификацията на Yerdel се използват широко

ко в трансплантационните центрове за оценка на тежестта и сложността на хирургичната намеса [13].

Патофизиология

PVT възниква вследствие на сложно взаимодействие между хемодинамични нарушения, ендотелно увреждане и протромботичен дисбаланс. Независимо че триадата на Вирхов остава концептуална основа, съвременните модели акцентират върху молекулярните и клетъчни фактори, специфични за порталната циркулация.

Хемодинамични промени

Намаленият портален венозен ток е основен фактор за тромбогенеза, особено при цироза. Прогресиращата чернодробна фиброза увеличава интрахепаталната съдова резистентност, което води до портална хипертония и намаляване на скоростта на порталния кръвоток [14].

Доплер ултразвукови проучвания показват, че скорост на портален кръвоток под 15 cm/s е силно асоциирана с повишен риск за развитие на PVT [15]. Застоят благоприятства адхезията на тромбоцитите и активирането на коагулационната каскада, улеснявайки отлагането на фибрин и формирането на тромбози.

Развитието на порто-системни колатерали допълнително намалява ефективния портален приток, като засилва локалния застой. Освен това спленомегалията и хиперспленизмът могат да допринасят за хемодинамичните нарушения чрез увеличаване на резистентността във венозния отток на слезката [16].

Хиперкоагулация при чернодробна цироза

Традиционно се приема, че цирозата е асоциирана с повишен риск от кървене поради намаления синтез на коагулационни фактори. Въпреки това съвременните данни показват сложен хемостатичен ребаланс, характеризиращ се с едновременно намаление както на прокоагулантните, така и на антикоагулантните протеини [7]. Ключовите протромботични промени включват:

- Повишени нива на фактор VIII;
- Повишени нива на фактор фон Вилебранд;
- Намалени нива на протеин С и протеин S;
- Намалена активност на антитромбин;
- Повишено образуване на тромбин.

Повишението на фактор VIII е особено значимо, тъй като засилва генерацията на тромбин и стимулира формирането на фибрин [17]. Акти-

вирането на тромбоцитите също допринася за тромбозата въпреки тромбоцитопенията. Тромбоцитите при циротична преустройство показват повишени активационни маркери, включително експресия на Р-селектин и повишен отговор за агрегация [18].

Ендотелна дисфункция при чернодробна цироза

Порталният венозен ендотел играе критична регулаторна роля в тромбозата. Ендотелното увреждане може да бъде резултат от възпалителни цитокини, оксидативен стрес и промени в механичния стрес при портална хипертония [19]. Ендотелните клетки при цироза демонстрират:

- Намалено производство на азотен окис;
- Повишена експресия на ендотелин;
- Повишена експресия на адхезионни молекули (ICAM-1, VCAM-1);
- Освобождаване на прокоагулантни микрочастици.

Тези промени стимулират адхезията на тромбоцитите и рекрутирането на левкоцити, засилвайки локалната тромбогенна активност.

Възпаление и имунотромбоза

Скорешни проучвания подчертават ролята на възпалението в насърчаването на тромбозата. Системните възпалителни състояния, включително инфекции и бактериална транслокация при цироза, стимулират освобождаването на цитокини и активирането на коагулацията [20]. Извънклетъчните капани на неутрофилите (NETs) се очертават като ключови медиатори на имунотромбозата. Формирането на NETs засилва стабилизацията на фибрина и насърчава агрегацията на тромбоцити [21]. Възпалително индуцираното активиране на тъканния фактор допълнително ускорява каскадите на кръвосъсирването.

Патофизиология при нециротична PVT

Нециротичната PVT се различава механистично от циротичната PVT, като системната хиперкоагулация играе водеща роля.

PVT, асоциирана с малигненост, се среща най-често при хепатоцелуларен карцином, рак на панкреаса и холангиокарцином [11]. Туморната инвазия на портални съдове може да причини туморен тромб, който се различава от обикновен коагулум, но често съществуват заедно. Тромбозата, свързана с неоплазма, включва тъканен

фактор и прокоагулантни микрочастици, идващи от тумора.

Миелопролиферативните неоплазми са с висок относителен дял сред причините за нециротична PVT. Миелопролиферативните неоплазми предизвикват тромбоза чрез: повишен вискозитет на кръвта; активиране на тромбоцитите; аномалии в сигнализирането, медиирани чрез JAK2; повишени прокоагулантни цитокини. Полицитемия вера и есенциална тромбоцитемия са основни причини за нециротична PVT [12]. Мутацията JAK2 V617F се открива при значителна част от пациентите и се смята за основен диагностичен белег.

Наследствената тромбофилия е друга причина за PVT без чернодробна цироза. Тя допринася за тромбозата чрез дефекти в антикоагулантните пътища, включително мутацията на фактор V Leiden и мутация на протромбиновия ген [22]. Чести наследствени тромбофилни нарушения са: мутация на фактор V Leiden; протромбинова мутация G20210A; недостиг на протеин C; недостиг на протеин S; или недостиг на антифотромбин.

Тежки възпалителни заболявания като панкреатит, апиндицит, холангит, дивертикулит и възпалителни заболявания на червата, насърчават тромбозата чрез увреждане на ендотела и възпалително активиране.

ЕСТЕСТВЕН ХОД И УСЛОЖНЕНИЯ

Клиничното протичане на тромбозата на порталната вена е силно вариабилно – от спонтанна реканализация до прогресивно разширяване на коагулума с портална хипертония и чревна исхемия. Ходът на заболяването зависи от остротата на тромбозата, наличието на цироза, подлежащи протромботични състояния и обхвата на мезентериалното ангажиране [1].

Острата PVT може да протече клинично безсимптомно или с абдоминална болка, температура или асцит. Най-сериозното усложнение е чревната исхемия поради разпространение към горната мезентериална вена. Смъртността при нелекувана остра екстензивна PVT с мезентериално ангажиране може да надвишава 20% [2].

Хроничната PVT се характеризира с кавернозна трансформация на порталната вена, при която се развиват перипортални колатерали за заобикаляне на обструкцията. Това състояние се свързва със: портална хипертония; кървене от варици; спленомегалия и хиперспленизъм; портална билиопатия. След формиране на каверном пълната реканализация рядко е постижима [3].

Таблица 1. Етиология и рискови фактори за тромбоза на портална вена

Етиология	Специфичен рисков фактор	Патофизиологичен механизъм	Клиничен контекст
Чернодробна	Чернодробна цироза	Портална хипертония, хиподинамичен кръвен ток, хиперкоагулабилност	Напреднало чернодробно заболяване
Малигнен процес	Хепатоцелуларен карцином	Туморна инвазия, активация на тъканни фактори	Хронично чернодробно увреждане
Хематологична	Полицитемия вера	Повишен вискозитет, тромбоцитна активация	Миелопролиферативна неоплазма
Генетична	Фактор на V Leiden	Резистентност към активиран протеин C	Фамилна тромбофилия
Възпалителна	Панкреатит	Ендотелно увреждане, активирана цитокинова медиация	Остра абдоминална патология
Ятрогенна	Абдоминална хирургия	Съдово увреждане, стаза	Постоперативни усложнения
Инфекциозна	Интраабдоминална инфекция, сепсис	Възпалително медирана тромбоза	Тежка инфекция
Хормонална	Перорални контрацептиви	Естроген-медирана хиперкоагулабилност	Млади жени

ПОСЛЕДИЦИ, СВЪРЗАНИ С ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА

При чернодробна цироза PVT може да ускори чернодробната декомпенсация, независимо че прогнозата ѝ значимост е предмет на дебат. Някои проучвания сочат повишен риск от асцит и варикозно кървене, докато други установяват минимално самостоятелно влияние при корекция на тежестта на чернодробното заболяване [4].

При кандидатите за чернодробна трансплантация PVT увеличава сложността на операцията и периоперативния риск. Екстензивна тромбоза с ангажиране на мезентериалната вена може да изключи стандартна портална анастомоза и да наложи сложна съдова реконструкция [5].

ДИАГНОЗА

Диагнозата на PVT се основава предимно на образна диагностика, като доплеровата ехография е първа линия и метод с висока точност. Мултисрезовата ехография осигурява потвърждение и анатомични детайли. Ултразуковата диагностика с доплерова ехография показва: липса или намален ток в порталната вена, ехогенен тромб в порталната вена и кавернозна трансформация при хронични случаи. Чувствителността на ехографията надхвърля 80% [6, 23].

Контрастно усилената компютърна томография предоставя данни за: обхват на тромбозата, наличие на чревна исхемия, подлежащо малигнено заболяване, колатерално кръвообращение. Компютърната томография е особено информативна при остра абдоминална болка [7].

Ядрено-магнитен резонанс и магнитнорезонансна венография предлагат по-добра характеристика на меките тъкани и избягват облъчване. Особено полезен метод е за оценка на хронична PVT, портална кавернозна трансформация и билиарна компресия (портална билиопатия).

Лабораторна оценка на подлежащи протромботични състояния включва: изследване за JAK2 V617F мутация, нива на протеин C, S и антитромбин, мутация на фактор V Leiden и протромбинов ген, антифосфолипидни антитела и скрининг за малигненост, където е уместно [8, 24].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечението на ПВТ зависи от етиологията, наличието на хронична тромбоза, наличието на цироза и риска от кървене.

Антикоагулацията остава основен крайъгълен камък в лечението на PVT, особено при остри и нециротични случаи. Показанията за антикоагулантна терапия са: остра симптоматична PVT, ангажиране на мезентериалната вена, кандидати за чернодробна трансплантация, прогресия на тромбозата и подлежащо протромботично състояние.

Нискомолекулен хепарин традиционно е терапия от първа линия поради предвидимата фармакокинетика и намалената необходимост от мониториране. Ефикасен е за постигане на реканализация, особено при ранно започване на терапията [9, 24]. Предимства на терапията с нискомолекулни хепарини са, че: не изисква мониториране на INR, безопасна е за приложение при цироза и има относително нисък риск от хепарин-индуцирана тромбоцитопения спрямо нефракциониран хепарин. Ограничения при използването на нискомолекулен хепарин са парентералното приложение и зависимостта от бъбречно елиминиране.

Антагонистите на витамин К са добре проучена група медикаменти. Варфарин и негови производни са традиционно използвани медикаменти, но създават предизвикателства при чернодробна цироза поради невъзможност за точна оценка чрез INR, тесен терапевтичен прозорец и лекарствени и хранителни взаимодействия. Въпреки ограниченията остава опция за дългосрочно лечение при пациенти с PVT [10].

Пероралните директни антикоагуланти (DOACs) се утвърждават като важна алтернатива при избрани пациенти. Данните показват сравними или по-високи проценти на реканализация спрямо варфарин, с подобен риск от кървене при внимателно избрани пациенти с цироза (Child-Pugh A и някои пациенти с Child-Pugh B) [11, 25]. Често използвани медикаменти са: ривароксабан, апиксабан, едоксабан и дабигатран. Предимства на терапията са пероралното приложение, фиксираното дозиране и липсата на необходимост от рутинно мониториране. Ограничения за терапия с DOACs са недостатъчно данни при напреднала чернодробна цироза (Child-Pugh C), особености в бъбречния и чернодробния метаболизъм и липса на антитоти в по-ранните форми (отчасти преодоляно към момента).

Тромболитичната терапия може да влезе в съображение при остра портална тромбоза. Системната или катетър-насочената тромболиза се

запазва за тежки остри случаи с чревна исхемия или неуспех на антикоагулантната терапия. Най-често използван агент е тъканен плазминогенен активатор (tPA). Рискове на приложението му са тежко кървене и ограничената доказателствена база за приложението му. Поради тези обстоятелства тромболизата рядко е терапия от първи избор [12, 26].

Ендоваскуларната терапия е подход, който се ползва както при пациенти с тежка портална хипертония, така и като мост към чернодробна трансплантация при чернодробна цироза. Трансюгуларен интрахепатален портосистемен шънт (TIPS) е основна терапевтична опция при подбрани пациенти с тромбоза на порталната вена при чернодробна цироза. Механизми на действие са възстановяване на порталния кръвоток, намаляване на порталното налягане и улесняване на реканализацията. Показания за предприемане на процедурата са PVT с усложнения на порталната хипертония, рефрактерно варикозно кървене и кандидати за чернодробна трансплантация. Техническият успех е значителен с използването на техники за реканализация на порталната вена, комбинирани с TIPS (PVR-TIPS) [13, 26].

Механичната тромбектомия и реканализация на порталната вена е подход, който намира място в терапията на пациенти с данни за нововъзникнала PVT. Ендоваскуларната тромбектомия може да се използва при остра обширна PVT, често в комбинация с локална тромболиза [13, 27, 28].

Хирургичното лечение е рядко използван подход в съвременната практика, но може да включва тромбектомия или байпас шънтови операции като мезокавален шънт. Обичайно се запазват за случаи, рефрактерни на ендоваскуларна и антикоагулантна терапия [14, 27].

Чернодробна трансплантация е крайна терапевтична цел при пациенти с декомпенсирана чернодробна цироза. PVT вече не е абсолютна контраиндикация за чернодробна трансплантация. Подходите за поведение при наличие на тромбоза включват тромбектомия по време на трансплантацията, „Jump graft“ техники, реконструкция на порталната вена и по-рядко кавопортална хемитранспозиция. Резултатите зависят от обхвата на тромбозата и от участието на мезентериални съдове [15, 28].

Внимателна оценка изискват специални популации пациенти, като подходът е индивидуален при чернодробна цироза, малигнена тромбоза и при бременни. Лечението при пациенти с чернодробна

цироза трябва да балансира риска от кървене и прогресията на тромбозата. Антикоагулантната терапия е най-безопасна при внимателно подбрани пациенти с компенсирана цироза.

При PVT, асоциирана с малигнен процес, антикоагулация се обмисля при класическа тромбоза, но е по-слабо ефективна при туморен тромб, където основен е онкологичният подход [16, 27, 28].

Наличието на бременност поставя някои ограничения по отношение на терапията. Нискомолекулярният хепарин е предпочитан поради профила си на безопасност. DOACs са противопоказани [25, 26].

БЪДЕЩИ НАСОКИ

Нови направления в изследванията върху порталната венозна тромбоза включват:

- Персонализирани антикоагулантни стратегии, базирани на тестове за генерация на тромбин, вискоеластични тестове и тестове за тромбоцитна агрегация;
- Разширяване на данните за безопасността на DOACs при цироза;
- Проучване на ролята на противовъзпалителните и анти-NETs терапии;
- Използване на алгоритми и изкуствен интелект за предсказване на риска от PVT при чернодробна цироза;
- Подобрени ендоваскуларни устройства за реканализация на порталната вена.

Разбирането на имунната тромбоза и ендотелната дисфункция може да открие нови терапевтични мишени отвъд класическата антикоагулация [17, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбозата на порталната вена е сложно съдово нарушение, произтичащо от взаимодействието между хемодинамичен застой, ендотелна дисфункция и системна или локална хиперкоагулабилност. Цирозата остава доминиращ рисков фактор, но нециротичните етиологии, включително миелопролиферативни неоплазии и тромбофилия, се разпознават все по-често. Напредъкът в образната диагностика подобрява ранното откриване, а антикоагулацията и интервенционалната радиология променят терапевтичните подходи.

Пероралните директни антикоагуланти и TIPS базираните стратегии за реканализация представят значим напредък, независимо че оптимални-

ят подбор на пациентите остава критичен. Бъдещият прогрес вероятно ще зависи от усъвършенстване на инструментите за стратификация на риска и таргетиране на имунно-тромботичните пътища.

Библиография

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: vascular diseases of the liver. *Journal of Hepatology*. 2016;64(1):179–202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040.
2. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(23):1683–1688. doi: 10.1056/NEJMra010076.
3. Primignani M. Portal vein thrombosis in cirrhosis: natural history, diagnosis and management. *Journal of Hepatology*. 2010;53(3):638–645. doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.021.
4. Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: incidence, natural history and impact on survival. *Hepatology*. 2007;45(3):632–639. doi: 10.1002/hep.21543.
5. Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, et al. Portal vein thrombosis and liver transplant outcomes. *Liver Transplantation*. 2010;16(1):83–90. doi: 10.1002/lt.21959.
6. Zhang Y, Wang ZG, Li HL, et al. Diagnostic accuracy of Doppler ultrasound for portal vein thrombosis: a meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(2):604–610. doi: 10.3748/wjg.v21.i2.604.
7. Denninger MH, Chaït Y, Casadevall N, et al. Causes of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology*. 2000;31(3):587–591. doi: 10.1002/hep.510310307.
8. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology*. 2009;49(5):1729–1764. doi: 10.1002/hep.22772.
9. Condat B, Pessione F, Hélène Denninger M, et al. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Gastroenterology*. 2000;119(2):344–352. doi: 10.1053/gast.2000.8458.
10. Senzolo M, Garcia-Tsao G, Garcia-Pagan JC. Anticoagulation in cirrhosis: indications and safety. *Journal of Hepatology*. 2012;57(4):1038–1047. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.026.
11. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, et al. Direct oral anticoagulants in cirrhosis patients pose similar risks of bleeding when compared to traditional anticoagulation. *Digestive Diseases and Sciences*. 2016;61(6):1721–1727. doi: 10.1007/s10620-015-4012-2.
12. Hollingshead M, Burke CT, Mauro MA, et al. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2005;16(5):651–661. doi: 10.1097/01.RVI.0000156265.79960.86.
13. Luca A, Miraglia R, Caruso S, et al. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut*. 2011;60(6):846–852. doi: 10.1136/gut.2010.228023.
14. Orloff MJ, Orloff MS. Portal vein thrombosis and surgical shunts. *Annals of Surgery*. 2001;233(4):471–477. doi: 10.1097/0000658-200104000-00005.
15. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation*. 2000;69(9):1873–1881. doi: 10.1097/00007890-200005150-00023.
16. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, et al. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;115(5):1048–1053. doi: 10.1160/TH16-01-0067.
17. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(5):1053–1058. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03838.x.
18. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*. 2005;41(3):553–558. doi: 10.1002/hep.20603.
19. Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(9):1064–1074. doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.026.
20. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite thrombocytopenia. *Hepatology*. 2006;44(1):53–61. doi: 10.1002/hep.21231.
21. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Circulation*. 2010;121(16):1724–1731. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933135.
22. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Haematologica*. 2010;95(2):159–163. doi: 10.3324/haematol.2009.017186.
23. Prakash S, Bies J, Hassan M, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: a literature review. *Frontiers in Medicine*. 2023;10:1134801. doi: 10.3389/fmed.2023.1134801.
24. Odriozola A, Puente Á, Cuadrado A, et al. Portal vein thrombosis in the setting of cirrhosis: a comprehensive review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(21):6435. doi: 10.3390/jcm11216435.
25. Pan J, Wang L, Gao F, et al. Epidemiology of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine*. 2022;104:21–32. doi: 10.1016/j.ejim.2022.05.032.
26. Stupia R, Lombardi R, Cattazzo F, et al. Prevalence of portal vein thrombosis in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of observational studies. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2024;57:330–336. doi: 10.1007/s11239-023-02912-9.
27. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, et al. ACG clinical guideline: disorders of the hepatic and mesenteric circulation. *American Journal of Gastroenterology*. 2020;115(1):18–40. doi: 10.14309/ajg.0000000000000486.
28. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: AASLD Practice Guidance. *Hepatology*. 2021;73(1):366–413. doi: 10.1002/hep.31646.