

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 редколегиите.

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 физик., 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 фамилиите, 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

Терапевтична ескалация при масивна белодробна емболия: преминаване от локална към системна фибринолиза при високорискови пациенти – клиничен случай 61	61
<i>В. Веселинов, Н. Картулева, Д. Валериев, С. Кернов, И. Мартинов, М. Миланова</i>	
Приложение на абдоминалния ултразвук в спешната медицина 68	68
<i>К. Данов</i>	

ХИРУРГИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ

Дивертикулоза на колона и дивертикулит: Механизъм, класификация и съвременен подход..... 74	74
<i>Д. Коруноски, С. Сопотенски, К. Костов</i>	
Ендоскопски интервенционен ултразвук в гастроентерологията: настоящи приложения, клинични резултати и бъдещи перспективи 79	79
<i>К. Данов</i>	
Перкутанна аспирация–инжекция–реаспирация (PAIR) при чернодробна ехинококоза: история, предимства, недостатъци и усложнения 85	85
<i>К. Данов</i>	
Редки усложнения при билиарни обструкции. Диагностичен подход при билеодигестивни фистули. Клиничен случай 91	91
<i>К. Данов, Д. Тодорова</i>	
Средносрочни резултати при ендоваскуларно лечение на инфрапоплитеални артерии при пациенти с хронична критична исхемия на долни крайници 99	99
<i>Хр. Георгиев, Кр. Йорданова, Й. Стефанова, Н. Колев</i>	
Предимства и недостатъци на перкутанната ендоскопска гастростомия. Клиничен случай 105	105
<i>К. Данов, М. Величков, Д. Тодорова</i>	
Магнезий – ключов играч за пестене по време на криза и не само?..... 112	112
<i>С. Косева, С. Хабилов, С. Милушев, К. Керим, Г. Давидова</i>	

ТЕРАПЕВТИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ

Тромбоцитна агрегация при чернодробна цироза: патофизиология, клинични прояви и терапевтични перспективи..... 121	121
<i>К. Данов</i>	
Инфекция с <i>Clostridium difficile</i> : патогенеза, клинични прояви, усложнения и лечение 129	129
<i>К. Данов</i>	

СПЕШНА МЕДИЦИНА 2-4/2025

ISSN 0861-9964

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

Печатни коли 10

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

CONTENTS

EMERGENCY MEDICINE

Therapeutic escalation in massive pulmonary embolism: transition from catheter-directed to systemic fibrinolysis in high-risk patients — a case report	61
<i>V. Veselinov, N. Kartuleva, D. Valeriev, S. Kernov, I. Martinov, M. Milanova</i>	
Applications of abdominal ultrasound in emergency medicine.....	68
<i>K. Danov</i>	

SURGICAL PROFILE

Colonic diverticular disease and diverticulitis: mechanisms, classification, and contemporary management	74
<i>D. Kurunoski, S. Sopotenski, K. Kostov</i>	
Endoscopic interventional ultrasound in gastroenterology: current applications, clinical outcomes, and future perspectives	79
<i>K. Danov</i>	
Percutaneous aspiration–injection–reaspiration (PAIR) in liver echinococcosis: history, advantages, disadvantages, and complications	85
<i>K. Danov</i>	
Rare complications in biliary obstructions. Diagnostic approach to biliodigestive fistulas. Clinical case	91
<i>K. Danov, D. Todorova</i>	
Mid-term outcomes of endovascular treatment of infrapopliteal arteries in patients with chronic critical limb ischemia.....	99
<i>Hr. Georgiev, Kr. Yordanova, Y. Stefanova, N. Kolev</i>	
Advantages and disadvantages of percutaneous endoscopic gastrostomy. A case report.....	105
<i>K. Danov, M. Velichkov, D. Todorova</i>	
Magnesium – a key player in conservation during crisis and beyond?	112
<i>S. Kosseva, S. Habilov, S. Milushev, K. Kerim, G. Davidova</i>	

THERAPEUTIC PROFILE

Thrombocyte aggregation in liver cirrhosis: pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic perspectives.....	121
<i>K. Danov</i>	
<i>Clostridium difficile</i> infection: pathogenesis, clinical manifestations, complications, and treatment.....	129
<i>K. Danov</i>	

СПЕШНА МЕДИЦИНА

ТЕРАПЕВТИЧНА ЕСКАЛАЦИЯ ПРИ МАСИВНА БЕЛОДРОБНА ЕМБОЛИЯ: ПРЕМИНАВАНЕ ОТ ЛОКАЛНА КЪМ СИСТЕМНА ФИБРИНОЛИЗА ПРИ ВИСОКОРИСКОВИ ПАЦИЕНТИ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

В. Веселинов, Н. Картулева, Д. Валериев, С. Кернов, И. Мартинов, М. Миланова

Клиника по кардиология, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“

THERAPEUTIC ESCALATION IN MASSIVE PULMONARY EMBOLISM: TRANSITION FROM CATHETER-DIRECTED TO SYSTEMIC FIBRINOLYSIS IN HIGH-RISK PATIENTS — A CASE REPORT

V. Veselinov, N. Kartuleva, D. Valeriev, S. Kernov, I. Martinov, M. Milanova

UMHATEM “N. I. Pirogov”

Резюме

Масивната белодробна тромбемболия (БТЕ) с хемодинамична нестабилност е животозастрашаващо състояние. В ранния постоперативен период системната фибринолиза е традиционно контраиндикирана, като катетър-базираната локална фибринолиза е установена алтернатива. Изборът между двата лечебни подхода продължава да бъде клинично предизвикателство. Спасителната системна фибринолиза е естественото допълнение на локалната, особено в случаите на неуспешни ендоваскуларни интервенции. В клиничния случай представяме пациент на 38-години, на метадонова терапия, с двустранна масивна белодробна тромбемболия, при когото е предприета селективна фибринолиза с оглед на скоро проведено конвенционално оперативно лечение на вентрална херния. Пациентът е със съпътстващ постоперативен анемичен синдром. Изборът на оперативния подход в значима степен е свързан с утежнението му социално-икономически статус. Проведеното ендоваскуларно лечение стабилизира хемодинамичните показатели в първите 24 часа постпроцедурно. Верифицира се ДВТ като източник на емболията. На фона на неспазването на препоръките за постепенно раздвижване, negliжирането на еластичната компресия на засегнатия долен крайник и имунокомпрометирания му статус, той реализира нов тласък на БТЕ. Проведена е спасителна системна фибринолиза. Случаят е показателен за неизменната роля на системната фибринолиза като спасителен лечебен метод при масивна БТЕ в ерата на развиващите се ендоваскуларни техники за локална терапия. Подчертава важността на индивидуализирания подход към пациентите, вземайки предвид имунния и социално-психологическия им статус. Онагледява важността на комплайънса към медикаментозната терапия и последиците от неспазването ѝ.

Ключови думи: белодробна емболия, локална фибринолиза, високорискови пациенти, терапевтична ескалация

Abstract

Massive pulmonary thromboembolism (PTE) with hemodynamic instability is a life-threatening condition. In the early postoperative period, systemic fibrinolysis is traditionally contraindicated, and catheter-directed local fibrinolysis is often preferred. However, choosing between these approaches remains a clinical challenge, and rescue systemic fibrinolysis may be necessary when endovascular interventions fail. We report the case of a 38-year-old male on methadone therapy who developed massive bilateral PTE follow-

ing recent conventional surgery for ventral hernia. The patient also presented with postoperative anemia. Socioeconomic factors influenced the choice of the surgical approach. Endovascular treatment initially stabilized hemodynamics within 24 hours, and deep vein thrombosis was identified as the source of emboli. Subsequently, due to noncompliance with gradual mobilization recommendations, lack of elastic compression therapy of the affected limb, and immunocompromised status, the patient experienced a recurrent PTE episode. Rescue systemic fibrinolysis was successfully administered. This case highlights the critical role of systemic fibrinolysis as a life-saving intervention in massive PTE, even in the era of advanced endovascular local therapies. It underscores the importance of individualized patient management, considering immune status and psychosocial factors, as well as adherence to pharmacological and supportive therapies.

Key words: pulmonary embolism, local fibrinolysis, High-risk patient, therapeutic escalation

ВЪВЕДЕНИЕ

Масивната белодробна тромбемболия е остро животозастрашаващо състояние, дължащо се на изразен тромботичен товар в пулмоналната артерия с последващи неблагоприятни хемодинамични нарушения. Най-честата етиология е дълбоката венозна тромбоза (ДВТ) с произход илиачните, феморалните и поплитеалните вени на долни крайници [1]. Ключова за развитието ѝ е триадата на Вирхов – стаза, повишен вискозитет на кръвта и дисфункция на съдовия ендотел.

Комплексът от хемодинамичните параметри, образните изследвания и лабораторните показатели позволява да се оцени тежестта на заболяването, както и да се изчисли непосредственият риск от фатален изход. Ключово е използването на скоровите системи като PESI/sPEI (Pulmonary Embolism Severity Index/simplified PESI) [2] и 4-класовата система, предложена от консенсусния екип на европейския гайдлайн за диагностика и лечение на БТЕ от 2019 г. [3].

В условията на хемодинамична нестабилност и висок риск от непосредствена смърт, фибринолизата е лечебно средство на избор, базирано на баланса полза/риск [3]. Съществуват два подхода за фибринолитично лечение – системната фибринолиза и локалната – катетър-базирана, която е предназначена за пациентите с най-висок риск от кръвене [4].

Все повече в медицината се обръща внимание на социалния и психоемоционалния аспект на заболяванията. През 2025 г. излязоха европейски препоръки, разглеждащи връзката между психиатричните и сърдечните заболявания. Придържането към медикаментозното лечение е ключово за намаляване на смъртността и предотвра-

тяване на инвалидизацията на пациентите с БТЕ и контролиране на предразполагащите към тромбообразуване фактори.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Мъж на 38 години се презентира с остро появил се задух с давност от няколко дни, болка и тежест в гърдите. Пациентът е с проведена абдоминална операция по повод на вентрална херния 9 дни преди настоящата хоспитализация и участва в метадонова програма поради наркозависимост. Липсва анамнеза за фамилна обремененост за сърдечно-съдови заболявания и друг коморбидитет. Не приема системна медикаментозна терапия.

Пациентът е тахидиспнеичен, хипотоничен (90/80 mmHg), тахикардичен (112 уд./мин), хипоксемичен (sPO_2 – 85%) – изчислен шок индекс 1,24. От статуса на долни крайници се верифицира разлика в размера на подбедриците, като по-голямата дясна е оточна, напрегната и зачервена в областта на задколянната ямка.

Проведената в условията на спешност трансторакална ехокардиография е с данни за дилатирани десни сърдечни кухини и потисната лонгитудинална деснокамерна систолна функция. Присъстват ехографските находки, характерни за БТЕ – McConnell sign, D-форма на лява камера и признака 60/60 (скъсено време на акцелерация <60 ms и градиент <60 mmHg).

В рамките на POCUS е проведена ехография на венозни съдове на долни крайници с данни за поплителна флеботромбоза вдясно.

Осъществена по спешност компютър-томографска пулмоангиография доказва двустранна

БТЕ за дяловите, сегментните и част от субсегментните клонове на белодробната артерия.

Пълната кръвна картина показва анемичен синдром с нормохромна, нормоцитна анемия и стойности на хемоглобин 88 g/L при нормални стойности на другите кръвни редици. От биохимичните показатели се верифицираха леко завишен серумен креатинин и многократно завишени стойности на АЛАТ и АСАТ (АЛАТ 2158 U/L и АСАТ 2387 U/L), интерпретирани като шок черен дроб. Допълнително се регистрираха завишени стойности на CRP и лекостепенно повишени маркери за миокардна некроза.

Оцени се рисковият профил на пациента, като се изчисли PESI скор 138 точки, поставящ го в V рисков клас – групата с много висок риск от смърт в рамките на следващите 30 дни (10.0-24.5%). Констелацията от образните, анамнестичните и лабораторните данни го определи във високорисковата група и спрямо 4-факторната система на европейското кардиологично ръководство.

Поради скорошната операция и ниските стойности на хемоглобин (макар и стабилни) се обсъди на HEART-team като показан за локална фармакологична и механична фибринолиза. Проведе се двустранна тромбфрагментация с Pigtail 5 Fr, супраселективна тромболиза с апликация на 2 x 20 mg алтеплаза в двата клона на белодробната артерия и дилатация ѝ с балон 8/40 mm. Измерените инвазивно стойности на налягането в пулмоналната артерия в края на процедурата са съответно 15/4 mm Hg (нормални стойности).

Постпроцедурно пациентът е с подобрене в хемодинамичните показатели, стабилизирани и раздвижен по протокол. Поради тромбоза на подплатена вена е изписан компресивен чорап. По време на болничния престой той е некооперативен, с епизодично отказване да приеме изписания му орален антикоагулант. На четвъртия ден от хоспитализацията се регистрира нов хемодинамичен срив с клинична, ехокардиографска и параклинична констелация за рецидив на емболията.

Въз основа на новия тласък след локалната фибринолиза и вече 13-и постоперативен ден, при липсата на абсолютни контраиндикации се предприе системна фибринолиза, която протече без усложнения.

След дехоспитализация пациентът беше насочен към социална институция за интеграция и

психотерапевт. Две години след БТЕ той постъпи отново в хирургично звено за планирана оперативна процедура. От предоперативната ехокардиография се установи подобрена функция на дясната камера с горногранични размери, без данни за пулмонална артериална хипертония. Пациентът се придържа към антикоагулантното лечение със Синтром, но не е провел препоръчаното изследване на генетичния панел за нарушения в кръвосъсирването и наследствена тромбофилия.

ОБСЪЖДАНЕ

Белодробната тромбемболия е заболяване с голямо социално и икономическо значение. Тя представлява около 1/3 от случаите на венозна тромбемболия и е третата по честота причина за смърт в групата на сърдечно-съдовите заболявания, предхождана само от миокардния инфаркт и мозъчния инсулт [5]. По данни на Yvonne M. Ende-Verhaar et al. в 2-3% от случаите заболяването прогресира до пулмонална хипертония, понижаваща работния капацитет [6].

Някои по-значими рискови фактори за БТЕ са фрактурата на долен крайник, оперативната алопластика на колянна или бедрена става, комплексната травма, хоспитализации в рамките на предходните 3 месеца по повод на остър инфаркт на миокарда или декомпенсирана сърдечна недостатъчност. Много онкологични, хронични и автоимунни заболявания, както и някои медикаменти, сред които химиотерапевтици, еритропое-тинстимулиращи и хормонзаместващи лекарства също повишават риска от БТЕ [7].

Наличието на тромботични маси в ствола на пулмоналната артерия и нейните главни разклонения поставя дясната камера (ДК) на сърцето в условията на повишено следнатоварване. Анатомичните и физиологичните особености на ДК като структура, нормално функционираща в условията на ниски налягания, определят бързото влошаване на помпената ѝ функция при БТЕ.

Пониженият ударен обем на ДК и повишеното налягане в нея повлияват функцията на лявата камера. Крайният ефект е понижен ударен обем в системното кръвообращение, хипотония и хипоперфузия на органите и тъканите. В динамика се развива кардиогенен шок по обструктивен тип с висока смъртност. Поради тази причина ДК обременяване и най-вече дисфункция тригерират пос-

ледващите събития, компрометиращи хемодинамиката. Неслучайно ДК дисфункция е ключова при оценката на прогностичния риск от последваща ранна смърт при пациентите с БТЕ.

Друг важен аспект в оценката на риска и преценката за оптимално поведение е мониторирането на хемодинамиката с ранна детекция на нестабилни хемодинамични параметри. В Европейския ръководен документ за диагностика и поведение при пациенти с БТЕ са дефинирани три определения за хемодинамична нестабилност при това заболяване. Според първото определение под хемодинамичен срив се разбира състояние, налагащо незабавна хемодинамична ресусцитация. Второто определение е органа дисфункция поради хипоперфузия на фона на систолни стойности за артериално налягане <90 mmHg или необходимост от вазопресорна подкрепа за поддържане на систолно артериално налягане > 90 mmHg. Третото определение е персистираща хипотония над 15 минути или спад на систолното артериално налягане с над 40 mmHg, които не се дължат на вторична причина.

Много често БТЕ остава недиагностицирана поради неспецифичната ѝ симптоматика. Основните симптоми – задухът и гръдната болка, са сред най-честите оплаквания в лекарската практика. В широката диференциална диагноза освен кардиологични влизат и редица пулмологични, онкологични, хематологични и инфекциозни заболявания.

Физикалният преглед също не може да постави категорична диагноза. Много насочваща е асиметрията в отоците на долните крайници, особено когато е съпътствана с болка в същия крайник – данни за дълбока венозна тромбоза като потенциален източник за емболи. Тахикардията и хипотонията като последици от хемодинамичната спирала са интегрална част от оценката на риска.

По-общите Уелс и Женева скорови системи, включващи гореспоменатите рискови фактори и данни от анамнезата и физикалният преглед, са способ за оценка на вероятността даден пациент с констелация от симптоми и физикални находки реално да има БТЕ. Те не могат да се използват самостоятелно, а се съчетават с резултати от кръвните показатели и образната диагностика [8].

Важно място, макар и също неспецифично, имат лабораторните изследвания. Освен изследванията като CRP, бъбречни и чернодробни

показатели, централно място за диагностика и преценка на поведението заемат Д-димерът и маркерите за миокардна увреда – тропонин, СРК и МВ-фракция, лактат и др.

Д-димерът е продукт на разграждането на фибриновия съсирек и неговите нива се повишават значително при наличието на остра тромбоза [9]. При някои групи пациенти нивата на Д-димер са физиологично или патологично завишени, независимо от наличието на тромбоза. Това са състояния като бременност, политравма, при фрактура на кост, активна инфекция или онкологично заболяване [10]. Завишени нива могат да се наблюдават и в постоперативния период.

Друга ключова група пациенти са възрастните и много възрастни пациенти (>80 години), за които се препоръчва т.нар. възраст-пригодно ниво на Д-димер, което се изчислява по формулата – **Възраст $\times 10$ $\mu\text{g/L}$** за пациенти >50 години [11].

Златен стандарт в диагностиката са образните изследвания – компютърнотомографското изследване, което може директно да изобрази тромботичните маси и дефектите в изпълването на пулмоналната артерия, и сцинтиграфското изследване [12, 13]. Последното има много висока предиктивна стойност, като оценява зоните на нарушена перфузия и оксигенация. Докато СТ ангиографията е леснодостъпна и с отлична диагностична точност, рентгеновото облъчване не е подходящо за някои популации пациенти – млади жени и най-вече бременни, както и пациенти с щитовидна патология поради нуждата от използване на контрастна материя. За сцинтиграфията, от друга страна, почти не съществуват противопоказания, но диагностичната ѝ сила е по-ниска, като в 50% от случаите е с некатегорични крайни резултати [14].

В диагностичния процес основен образен ентин, леснодостъпен, достоверен и без противопоказания метод за изследване е трансторакалната ехокардиография. Белези, подсказващи наличието на БТЕ, са: деснокамерното обременяване, особено отношение на дясна:лява камера >1 , и деснокамерна дисфункция, изразена в TAPSE <16 mm. В съображение влизат и D-формата на септума, **McConnell sign** и **60/60 sign** [15]. Понякога могат да се обективизират тромботични маси в десните кухини или долна празна вена.

Ултразвуковото изследване на венозните съдове на долните крайници с фокус понижен колапс на

съда при натиск или обективизиране на тромботична маса е допълнителен достоверен метод в диагностичния процес. Той намира приложение особено при бременни жени. Активното търсене на ДВТ е комплементарно в диагностично-лечебния алгоритъм при БТЕ с оглед понижаване риска от рецидив на болестта.

Ултразвуковото изследване на бял дроб е по-нискоспецифично и служи за диагностика на някои заболявания в диференциалнодиагностичен план (пневмоторакс с картина на „баркод“ при М-модалност или значими плеврални изливи). Важно уточнение е, че диагнозата БТЕ може да съпътства тези заболявания.

Поведението и лечебният алгоритъм при пациентите с БТЕ се ръководят от няколко скорови системи. Две такива, предложени в европейските ръководни правила, са PESI и опростеният вариант sPESI скорът, които включват както демографски, така и клинични фактори [2]. Друг полезен способ, който може да диктува терапевтичния подход, е 4-факторната система за оценка, която включва хемодинамичната нестабилност, висок PESI скор, ДК обременяване от образните изследвания и завишени сърдечни ензими. Тя разделя пациентите на 4 рискови групи – висок риск, среден умерен, нисък умерен и нисък риск.

Най-важният критерий за преценка на лечението остава хемодинамичното състояние на пациента. Затова пациентите с БТЕ, особено тези с масивна форма, трябва да са под постоянен мониторинг контрол на виталните показатели – артериално налягане (включително и средно артериално налягане), сърдечна честота, кислородна сатурация, количество отделена урина. В по-критичните клинични случаи може да се прибави и инвазивно измерване на централното артериално и централното венозно налягане [16].

Крайъгълен камък в лечението на БТЕ е разграждането на тромботичната маса. Антикоагулацията е най-важният елемент в лечението, като тя започва още при съмнението и по време на диагностичния процес за БТЕ и продължава месеци след дехоспитализацията [17].

Докато антикоагулантите заемат категорично място при всички пациенти с БТЕ, по-сложен е въпросът за фибринолитичното лечение.

Фибринолитичите са молекули, разграждащи тромботичните маси. В условията на остра масивна БТЕ отбременават сърцето и осигуряват по-бързо подобрене във виталните показатели, особено важно за пациенти в шоково състояние.

Тези успехи са за сметка на по-високия риск от усложнения от кървене, включително и фатални интракраниални хеморагии. Най-голям успех се регистрира, когато приложението на фибринолитика е в рамките на първите 48 ч, но успешна фибринолиза може да се осъществи и до 14-ия ден от индексното събитие [18].

Съществуват два вида фибринолитична терапия – системна (при която фибринолитикът се прилага в периферна вена) и локална (при която чрез специфичен катетър, най-често pig tail, медикаментът се внася локално в зоната на интерес). Последната е запазена най-вече за пациентите с хемодинамичен срив и неоправдано висок риск от кървене и усложнения при провеждане на системна фибринолиза [4].

Провеждането на селективна фибринолиза дава възможност и за механична фибринолиза чрез тромбфрагментация и тромбаспирация. Механичната обработка на тромба повишава площта на тромботичните маси, което ускорява действието на фибринолитика. Друго предимство на локалното приложение са по-малките количества приложен медикамент [4].

Европейското ръководство от 2019 г. не подкрепя провеждането на фибринолиза при умерено и нискорискови пациенти (ниво на достоверност IIIC) [19]. За пациентите с неоправдано висок риск от кървене, но едновременно с това висок риск от 30-дневна смърт или при неуспешна системна фибринолиза се препоръчва провеждане на локална такава с ниво на доказателствена стойност IIa C [20]. Под неуспешна фибринолиза се разбира персистираща хемодинамична нестабилност и/или деснокамерно обременяване до 36 ч от приложението на фибринолитика. Установява се при около 8% от високорисковите пациенти [21].

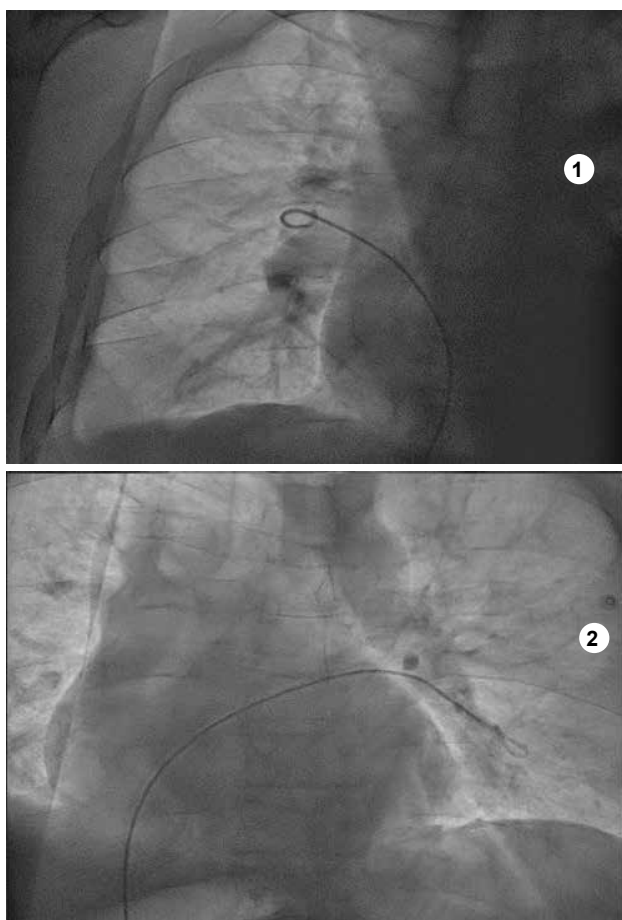
Ползите от фибринолитичното лечение при хемодинамично значимо БТЕ са представени в проучването Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. Там се демонстрира по-малък процент на хемодинамична декомпенсация след фибринолиза, но за сметка на повишен риск от кървене, включително и епизоди на интракраниални кръвоизливи [22].

Изводи

Белодробната емболия е заболяване с неспецифична симптоматика, имитиращо редица други заболявания, което затруднява своевременната му диагностика. Забавянето в разпознаването му

повишава смъртността и риска от инвалидизация поради развитие на пулмонална хипертония. Оценката на риска от ранна смърт е от първостепенно значение за предопределяне на лечебния план. Фибринолизата има ключова роля при пациентите в хемодинамично нестабилно състояние. Стриктното спазване на индикациите и контраиндикациите за фибринолиза гарантира правилния баланс между риска от кървене и риска от смърт. Поради по-ниските дози на фибринолитик, приложен в мястото на интерес при локалната фибринолиза, рискът от кървене значително намалява спрямо този при системната.

Независимо от избрания подход, антикоагулантното лечение е основно и неспазването му, неоправданото или преждевременно прекратяване крият риск от рецидиви на болестта. При млади пациенти не трябва да се забравя и вероятността за генетично унаследен дефект в коагулацията.



Фиг. 1 и 2.
Селективна фибринолиза –
интродукция на катетър в пулмонална артерия
с апликация на фибринолитик

В представения клиничен случай хемодинамичната нестабилност и високият риск от настъпване на смърт, определени от описаните рискови системи, диктуват подхода към фибринолиза. Скорошната оперативна процедура поставя пациента във висок риск от кървене, поради което е предприета локална фибринолиза. Социалният и психоемоционален фактор, водещи до непридържане към антикоагулантното лечение, резултатът в нов животозастрашаващ тласък на БТЕ. Рецидивът на заболяването налага провеждането на спасителна системна фибринолиза, която не е загубила своето водещо място в съвременната медицинска практика въпреки напредналите ендоваскуларни техники.

Комплексното и навременно лечение, което се допълва от социална и емоционална подкрепа, е ключово при тази група пациенти за гарантиране на придържането към терапията.

Библиография

1. Darwazah AK, Saleh SA, Farah F. Massive pulmonary embolism secondary to longstanding traumatic femoropopliteal pseudoaneurysm associated with arteriovenous fistula. *J Cardiothorac Surg.* 2014;9:39.
2. Soriano LA, Calderón M, Pérez O et al. Validation of the Pulmonary Embolism Severity Index for risk stratification after acute pulmonary embolism in a cohort of patients in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2019;45(1):e20180138.
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
4. Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(12):1536–1544.
5. Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI et al. Catheter-Directed Treatment of Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Modern Literature. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(7):821–829.
6. Tsai J, Grosse SD, Grant AM, et al. Trends in in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2012;172(12):960–961.
7. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017;49(2):1601792.
8. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I9–16.

9. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J*. 1999;13(6):1365–1370.
 10. Carrier M, Righini M, Wells PS et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1716–1722.
 11. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ*. 2008;179(5):417–426.
 12. Righini M, Van Es J, Den Exter PL et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014;311(11):1117–1124.
 13. Perrier A, Roy PM, Sanchez O et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1760–1768.
 14. Glaser JE, Chamarthy M, Haramati LB. Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J Nucl Med*. 2011;52(10):1508–1512.
 15. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med*. 2004;45(9):1501–1508.
 16. Oh JK, Park JH. Role of echocardiography in acute pulmonary embolism. *Korean J Intern Med*. 2023;38(4):456–470.
 17. Revie JA, Stevenson DJ, Chase JG et al. Clinical detection and monitoring of acute pulmonary embolism: proof of concept of a computer-based method. *Ann Intensive Care*. 2011;1:33.
 18. Rivera-Lebron BN, McDaniel M, Ahrar K et al. Diagnosis, treatment and follow up of acute pulmonary embolism: consensus practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619853037.
 19. Daniels LB, Parker JA, Patel S R et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1997;80(2):184–188.
 20. Marti C, John G, Konstantinides S et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36(10):605–614.
 21. Tapson VF, Sterling K, Jones N et al. A randomized trial of the optimum duration of acoustic pulse thrombolysis procedure in acute intermediate-risk pulmonary embolism: the OPTALYSE PE trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(14):1401–1410.
 22. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. 2006;129(4):1043–1050.
 23. Meyer G, Vicaut E, Danays T et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402–1411. doi: 10.1056/NEJMoa1302097.
- ✉ *Адрес за кореспонденция:*
 Наталия Картулева
 e-mail: n.kartuleva@gmail.com

ПРИЛОЖЕНИЕ НА АБДОМИНАЛНИЯ УЛТРАЗВУК В СПЕШНАТА МЕДИЦИНА

К. Данов

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

APPLICATIONS OF ABDOMINAL ULTRASOUND IN EMERGENCY MEDICINE

K. Danov

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

Резюме

Абдоминалната ехография е утвърдена като фундаментален диагностичен метод във вътрешната и спешната медицина, благодарение на своята мобилност, бърза достъпност и липса на йонизираща радиация. Навлизането на концепцията за ехография на мястото на извършване на медицинската помощ (POCUS) в практиката на спешните отделения позволява на клиницистите да извършват бърза образна оценка при широк спектър остри абдоминални и съдови състояния. Основните приложения включват оценка при травма с използване на фокусирана ехография за травма (FAST) и разширен FAST (eFAST) прегледи, оценка на остра болка в корема, диагностика на абдоминална аортна аневризма, хепатобилиарни заболявания, обструкция на пикочните пътища и откриване на свободна течност в коремната кухина. Освен това ехографията играе ключова роля в ръководенето на спешни процедури като парацентеза и дрениране на абсцеси. Многочислените проучвания показват, че ехографията, извършвана от обучени лекари, подобрява диагностичната точност, ускорява времето за вземане на решения и води до по-точни резултати по отношение на оценката на пациента.

Ключови думи: абдоминална ехография, коремна травма, коремна болка

Abstract

Abdominal ultrasonography has become a fundamental diagnostic modality in internal and emergency medicine because of its portability, rapid availability, and absence of ionizing radiation. The increasing integration of point-of-care ultrasound (POCUS) into emergency department practice allows clinicians to perform rapid bedside assessments of a wide range of acute abdominal and vascular conditions. Major applications include trauma assessment using focused assessment with sonography for trauma (FAST) and extended FAST (eFAST) examinations, evaluation of acute abdominal pain, detection of abdominal aortic aneurysms, hepatobiliary disease, urinary tract obstruction, and identification of intraperitoneal free fluid. In addition, ultrasound plays a crucial role in guiding emergency procedures, such as paracentesis and abscess drainage. Numerous studies have demonstrated that ultrasound performed by trained physicians improves diagnostic accuracy, accelerates clinical decision-making, and enhances patient care outcomes.

Key words: abdominal ultrasound, abdominal trauma, abdominal pain

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните три десетилетия ултразвукът еволюира от образна техника, базирана в рентгенологията, до широко използвано диаг-

ностично средство във вътрешната медицина, а впоследствие и спешната медицина, прилагано до болничното легло. Развитието на портативните ултразвукови апарати позволява на интернистите в спешните звена да извършват образни изслед-

вания в реално време по време на оценка и реанимация на пациента [1].

Понятието „ултразвук до леглото на пациента“ (POCUS) обозначава ултразвукови изследвания, извършвани от лекуващия клиницист до леглото на пациента и интерпретирани в контекста на клиничната ситуация. POCUS се превръща в неразделна част от обучителните програми по спешна медицина и се използва все по-широко в цял свят за бърза диагностична оценка [2]. Абдоминалният ултразвук е особено ценен в условията на спешност, тъй като абдоминалната патология представлява значителен дял от спешните и неотложни състояния. Заболявания, свързани с травматизъм, остра коремна болка, билиарна патология, бъбречна колика и съдови спешни състояния изискват бърза диагностика и лечение. В тези ситуации ултразвукът предлага няколко предимства, включително незабавна реакция, възможност за многократно провеждане и липса на излагане на радиация [3].

Едно от най-важните приложения на ултразвук в грижите при травма е насочената оценка с ултразвук при травма (Focused Assessment with Sonography for Trauma – FAST). FAST позволява на клиницистите бързо да откриват видима патология като свободна течност в коремната кухина, което е ключов ориентир за диагностика, конкретно насочен към кръвоизливи. Разширеният протокол eFAST допълнително оценява гръдната кухина за наличие на пневмоторакс и хемоторакс [4].

Извън оценката при травма абдоминалният ултразвук играе ключова роля при диагностицирането на хепатобилиарни заболявания, абдоминална аортна аневризма (AAA), обструкция на уринарния тракт и вътрекоремни инфекции. Освен това ултразвукът все по-често се използва за насочване на спешни процедури, като така се подобрява успехът на процедурите и се намалява броят на усложненията [5].

ПРИНЦИПИ НА АБДОМИНАЛНАТА УЛТРАЗВУКОВА ДИАГНОСТИКА В УСЛОВИЯТА НА СПЕШНОСТ

Ултразвуковото изследване се основава на предаването на високочестотни звукови вълни от трансдюсер в тялото. Тези вълни се отразяват от тъкани с различни акустични свойства и се преобразуват в образи, които се изобразяват на мо-

нитор. В спешната медицина абдоминалната ехография обикновено се извършва с помощта на:

- Конвексни трансдюсери (2–5 MHz) за дълбока абдоминална визуализация
- Phased-array трансдюсери за оценка при травми и за сърдечна диагностика.

Доплерова ехография също може да се използва за оценка на кръвотока в коремните съдове [5].

Предимства на ултразвука в спешната медицина:

- Бърза наличност до леглото на болния
- Липса на йонизиращи лъчения
- Възможност за повтарящи се изследвания
- Преносима апаратура
- По-ниска цена в сравнение с КТ или ЯМР.

Тези характеристики правят ултразвука особено подходящ за критично болни пациенти и при нестабилни травматични случаи [6]. Въпреки това ултразвукът зависи от оператора, а качеството на образите може да бъде повлияно от затлъстяване, чревен газ и ограничени акустични прозорци [6, 7].

ОЦЕНКА ПРИ ТРАВМА: FAST и eFAST

Насочената оценка с ултразвук при травма (FAST) се използва широко за диагностициране на вътрешен кръвоизлив при пациенти с травма. Протоколът FAST включва четири основни зони на сканиране:

1. Десен горен квадрант (хепаторенален рецесус)
2. Ляв горен квадрант (спленоренален рецесус)
3. Пелвична проекция (дъгласово пространство)
4. Перикардиален изглед [7].

Откриването на свободна течност в тези зони насочва към хемоперитонеум и може да наложи спешна хирургична намеса. FAST е особено полезен при нестабилни пациенти с травма, тъй като може да се извърши бързо по време на реанимация [7]. На таблица 1 са обобщени ултразвуковите прозорци за мултисрезово сканиране според протокола FAST.

Таблица 1. FAST ултразвуков прозорец и клинично значение

FAST прозорец	Анатомично пространство	Клинично значение
Горен десен квадрант	Джоб на Morrison (хепаторенален рецесус)	Свободна течност от хепатална травма
Горен ляв квадрант	Спленоренален рецесус	Кървене от травма на слезката
Тазови срезове	Пространство на Douglas	Установяване на течност в таза
Перикарден срез	Перикарден сак	Установяване на сърдечна тампонада

Разширен FAST (eFAST) изследването разширява FAST протокола, като включва оценка на торакса за наличие на пневмоторакс и хемоторакс. Оценяват се белезите на подвижност на белия дроб и артефактите тип „опашка на комета“ за установяване на наличие или липса на пневмоторакс [8]. Проучванията показват, че eFAST може да бъде по-чувствителен от рентгенографията на гръден кош при откриване на пневмоторакс при травматични пациенти [9].

ОЦЕНКА НА ОСТРА КОРЕМНА БОЛКА

Острата коремна болка представлява около 5–10% от посещенията в спешните отделения. Ултразвукът често се използва като първа образна методика, защото е бърз, безопасен и широко достъпен [10]. Ултразвуковото изследване може да насочи към заболявания на жлъчния мехур, апендицит и чревна непроходимост. Жлъчните камъни и острият холецистит са чести причини за коремна болка при спешни пациенти. Ултразвукови находки, насочващи към остър холецистит, включват: жлъчни камъни, задебеляване на стената на жлъчния мехур (>3 mm), перихолециститна течност, положителен ултразвуков Murphy симптом [11]. Ултразвук, извършван от лекар клиницист, показва висока чувствителност при диагностициране на жлъчна патология и може да ускори хирургичната консултация.

Ултразвукът е особено полезен за диагностициране на апендицит при деца и бременни жени, тъй като избягва излагането на радиация. Типич-

ната ултразвукова находка е некомпесираща се тубуларна структура с диаметър над 6 mm [12]. Въпреки че КТ има по-висока чувствителност при възрастни, ултразвукът често се използва като първоначален образен метод.

Абдоминалният ултразвук може да подпомогне и диагностицирането на чревна непроходимост чрез идентифициране на дилатирани чревни бримки, задебелени чревни стени и интраперитонеална течност [13-16].

АБДОМИНАЛНА АОРТНА АНЕВРИЗМА

Абдоминалната аортна аневризма (AAA) е потенциално животозастрашаващо състояние, което изисква незабавна диагноза и лечение. Ултразвукът до леглото на болния позволява бързо измерване на диаметъра на аортата и откриване на аневризмално разширение. Диаметър на аортата над 3 cm обикновено се приема за диагностичен белег на аневризма [14]. Ултразвук, извършен от лекар клиницист, е с висока диагностична точност за откриване на AAA и е широко препоръчван за оценка на пациенти с коремна болка, хипотония или синкоп [15-18].

Находките при най-честата абдоминална патология са представени на таблица 2.

Таблица 2. Ключови ултразвукови находки при чести спешни коремни състояния

Находка	Ключова ултразвукова находка
Абдоминална аортна аневризма	Аортен диаметър >3 cm
Остър холецистит	Конкременти, задебеляване на стената/двойно контуриране, симптом на Murphy
Апендицит	Некомпесираща се тубуларна структура >6 mm
Хидронефроза	Дилатирано бъбречно легенче и каликси
Чревна обструкция	Дилатирани чревни бримки, абнормна перисталтика

ХЕПАТОБИЛИАРНА ПАТОЛОГИЯ

Ултразвукът играе съществена роля при диагностицирането на хепатобилиарни заболявания в спешни ситуации. Най-честите индикации включ-

ват: билиарна колика, остър холецистит, холедохолитиаза, чернодробен абсцес, чернодробна травма. Ултразвукът позволява визуализация на жлъчния мехур, жлъчните пътища и чернодробния паренхим, улеснявайки бързата диагноза [16-18].

СПЕШНА ДИАГНОСТИКА НА ОТДЕЛИТЕЛНАТА СИСТЕМА

Хидронефрозата възниква, когато обструкция на уринарния тракт причини разширяване на събирателната система на бъбрека. Ултразвукът лесно открива хидронефроза и често се използва за оценка при съмнение за бъбречна колика [17].

Камъните в бъбреците са честа причина за силна болка в поясната област при пациенти, търсещи помощ в спешните звена. Ултразвукът може да покаже вторични признаци като хидронефроза, дори когато самият конкремент не се вижда директно [18]. Тъй като ултразвукът не води до излагане на радиация, той е особено полезен при бременни пациентки и деца.

СВОБОДНО ПОДВИЖНА ТЕЧНОСТ В КОРЕМНАТА КУХИНА

Ултразвукът е изключително чувствителен за откриване на свободно подвижна течност в коремната кухина. Дори малки количества течност могат да се визуализират бързо перихепатално и в малкия таз [19]. При травматични пациенти наличието на свободна течност може да е признак за висцерално кървене, а при пациенти без анамнеза за травматизъм да установи причина за асцит, инфекциозна причина или гинекологична причина като руптурирала извънматочна бременност [19-24].

ПРОЦЕДУРИ ПОД УЛТРАЗВУКОВ КОНТРОЛ В УСЛОВИЯТА НА СПЕШНОСТ

Ултразвуковият контрол на интервенционални процедури значително подобява безопасността и успешния изход на широк спектър манипулации. Най-честите процедури под ултразвуков контрол включват: парацентеза, дренаж на абсцес, васкуларен достъп, торакоцентеза. Ултразвукът позволява визуализация на околните анатомични структури и помага да се избегнат увреждания на околните органи и съдове [20-26]. Най-честите интервенционални процедури под ултразвуков

контрол в условията на спешност са обобщени в таблица 3.

Таблица 3. Процедури под ултразвуков контрол в условията на спешност

Процедура	Индикации
Парацентеза	Цитологична и микробиологична оценка на асцит и дренаж
Дренажи на абсцеси	Интраабдоминални или мекотъканны абсцеси
Централен венозен достъп	Съдов достъп при критични пациенти
Торакоцентеза	Евакуация на плеврални изливи

ПРЕДИМСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ НА МЕТОДИКАТА

Абдоминалният ултразвук предлага няколко важни предимства в спешната медицина:

- бърза диагностика до леглото на болния
- липса на йонизиращо лъчение
- повтораемост
- икономическа ефективност
- преносимост [21].

Освен това ултразвукът позволява динамично изобразяване и оценка на функцията на органите в реално време [21-29].

Въпреки предимствата си ултразвукът има и редица ограничения:

- зависимост от оператора
- ограничена визуализация при пациенти със затлъстяване
- интерференция от чревни газове
- по-ниска чувствителност за някои наранявания в сравнение с компютърната томография [22-32].

Поради тези ограничения ултразвукът често се използва като първоначален скринингов инструмент, като се разчита на възпроизвеждане на резултатите и от втори диагностичен метод [32-42].

ОБУЧЕНИЕ И ВНЕДРЯВАНЕ

Нарастващото използване на ултразвук в спешната медицина е предпоставка за разработването на структурирани програми за обучение и пътища за сертифициране на специалистите.

Различни професионални организации препоръчват стандартизирано обучение и оценка на компетентността на лекарите, извършващи ултразвукови изследвания в условията на спешност [23]. Обучението, базирано на симулации, и продължаващото медицинско образование са от съществено значение за поддържане на квалификацията.

БЪДЕЩИ ПЕРСПЕКТИВИ

Очаква се технологичният напредък да разшири допълнително ролята на ултразвука в спешната медицина. Нововъзникващите иновации включват:

- широк спектър от преносими ултразвукови устройства
- интерпретация с помощта на изкуствен интелект
- ултразвук с контрастно усилване в условията на спешност.

Тези разработки могат да подобрят диагностичната точност и да позволят по-широко използване на ултразвука както в болнични, така и в предболнични условия [24, 43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Абдоминалният ултразвук може категорично да се определи като незаменим диагностичен и процедурен инструмент в спешната медицина. Неговата бърза достъпност, профил на безопасност и гъвкавост позволяват на клиницистите да оценяват широк спектър от остри коремни и съдови състояния до леглото на пациента. Основните му приложения включват оценка на травми с помощта на FAST и eFAST изследвания, оценка на остра коремна болка, откриване на аневризма на коремната аорта, хепатобилиарна и пикочно-полова патология, включително интервенционални процедури.

Въпреки че ултразвукът има определени ограничения, текущият технологичен напредък и подобреното обучение на лекарите продължават да разширяват клиничните му приложения. В резултат на това абдоминалният ултразвук ще остане централен компонент на съвременната практика в спешната медицина.

Библиография

1. Moore CL, Copel JA. Point-of-care ultrasonography. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(8):749–757. doi:10.1056/NEJMr0909487.
2. Soni NJ, Arntfield R, Kory P. Evolution of point-of-care ultrasound. *Chest*. 2015;147(6):1659–1670. doi:10.1378/chest.14-1203.
3. Kendall JL, Hoffenberg SR, Smith RS. History of emergency and critical care ultrasound: the evolution of a new imaging paradigm. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2004;22(3):581–599. doi:10.1016/j.emc.2004.04.004.
4. Al-Shaqsi S, Stringer MD. Focused assessment with sonography for trauma (FAST). *BMJ*. 2010;340:c1540. doi:10.1136/bmj.c1540.
5. Moore CL, Molina AA, Lin H. Ultrasonography in community emergency departments in the United States: access to ultrasonography performed by consultants and status of emergency physician-performed ultrasonography. *Annals of Emergency Medicine*. 2006;48(4):387–394. doi:10.1016/j.annemergmed.2006.06.040.
6. Kameda T, Taniguchi N. Overview of point-of-care abdominal ultrasound in emergency and critical care. *Journal of Intensive Care*. 2016;4:53. doi:10.1186/s40560-016-0175-y.
7. Rozycki GS, Ochsner MG, Schmidt JA, et al. A prospective study of surgeon-performed ultrasound as the primary adjunct modality for injured patient assessment. *Journal of Trauma*. 1995;39(3):492–498. doi:10.1097/00005373-199509000-00011.
8. Kirkpatrick AW, Sirois M, Laupland KB, et al. Hand-held thoracic sonography for detecting post-traumatic pneumothoraces. *Journal of Trauma*. 2004;57(2):288–295. doi:10.1097/01.TA.0000133565.88871.E4.
9. Scalea TM, Rodriguez A, Chiu WC, et al. Focused assessment with sonography for trauma (FAST): results from an international consensus conference. *Journal of Trauma*. 1999;46(3):466–472. doi:10.1097/00005373-199903000-00014.
10. Hastings RS, Powers RD. Abdominal pain in the emergency department. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2011;29(2):287–300. doi:10.1016/j.emc.2011.01.001.
11. Summers SM, Scruggs W, Menchine MD, et al. A prospective evaluation of emergency department bedside ultrasonography for the detection of acute cholecystitis. *Annals of Emergency Medicine*. 2010;56(2):114–122. doi:10.1016/j.annemergmed.2009.12.014.
12. Puylaert JB. Acute appendicitis: US evaluation using graded compression. *Radiology*. 1986;158(2):355–360. doi:10.1148/radiology.158.2.2934762.
13. Jang TB, Schindler D, Kaji AH. Bedside ultrasonography for the detection of small bowel obstruction in the emergency department. *Academic Emergency Medicine*. 2011;18(7):676–678. doi:10.1111/j.1553-2712.2011.01080.x.
14. Rubano E, Mehta N, Caputo W, et al. Systematic review: emergency department bedside ultrasonography for diagnosing suspected abdominal aortic aneurysm. *Academic Emergency Medicine*. 2013;20(2):128–138. doi:10.1111/acem.12080.
15. Tayal VS, Graf CD, Mayo PH. Emergency department ultrasound evaluation of abdominal aortic aneurysm. *Journal of Emergency Medicine*. 2003;24(4):331–336. doi:10.1016/S0736-4679(03)00037-9.

16. Rosen CL, Brown DF, Chang Y, et al. Ultrasonography by emergency physicians in patients with suspected cholecystitis. *Annals of Emergency Medicine*. 2001;38(4):401–408. doi:10.1067/mem.2001.117491.
17. Moore CL, Daniels B, Ghita M, et al. Imaging in suspected nephrolithiasis. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(12):1100–1110. doi:10.1056/NEJMoa1404446.
18. Smith-Bindman R, Aubin C, Bailitz J, et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(12):1100–1110. doi:10.1056/NEJMoa1404446.
19. Shuster M, Abu-Laban RB, Boyd J, et al. Focused abdominal ultrasound for blunt trauma. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2004;6(6):408–415. doi:10.1017/S1481803500009404.
20. Nazeer SR, Dewbre H, Miller AH. Ultrasound-assisted paracentesis performed by emergency physicians vs traditional technique: a prospective randomized study. *American Journal of Emergency Medicine*. 2005;23(3):363–367. doi:10.1016/j.ajem.2004.08.010.
21. Soni NJ, Lucas BP. Diagnostic point-of-care ultrasound for hospitalists. *Chest*. 2015;147(6):1659–1670. doi:10.1378/chest.14-1203.
22. Scalea TM, Rodriguez A, Chiu WC. FAST examination accuracy in trauma. *Journal of Trauma*. 1999;46(3):466–472. doi:10.1097/00005373-199903000-00014.
23. American College of Emergency Physicians. Emergency ultrasound guidelines. *Annals of Emergency Medicine*. 2009;53(4):550–570. doi:10.1016/j.annemergmed.2008.12.013.
24. Kirkpatrick AW, Ball CG, D'Amours SK, Zygun DA. Acute resuscitation and ultrasound in trauma. *Critical Care Medicine*. 2007;35(5):S191–S199. doi:10.1097/01.CCM.0000260626.08861.6F.
25. Richards JR, McGahan JP. Focused assessment with sonography in trauma (FAST) in 2017. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2017;36(2):427–436. doi:10.7863/ultra.16.03031.
26. Becker DM, Tafoya CA, Becker SL, et al. The use of portable ultrasound devices in low- and middle-income countries. *Tropical Medicine and International Health*. 2016;21(3):294–311. doi:10.1111/tmi.12657.
27. Blaivas M, Lyon M. Ultrasound in blunt abdominal trauma. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2004;22(3):581–599. doi:10.1016/j.emc.2004.04.004.
28. Kim DJ, Shin SD, Ro YS, et al. Effectiveness of FAST in emergency departments. *Resuscitation*. 2012;83(3):316–320. doi:10.1016/j.resuscitation.2011.10.024.
29. Chen SC, Wang HP, Chen WJ, et al. Selective use of ultrasonography for diagnosing appendicitis. *American Journal of Emergency Medicine*. 2000;18(4):449–452. doi:10.1053/ajem.2000.7316.
30. Gaspari RJ, Dickman E, Blehar D. Learning curve of bedside ultrasound. *Academic Emergency Medicine*. 2009;16(6):558–562. doi:10.1111/j.1553-2712.2009.00420.x.
31. Moore CL, Rose GA, Tayal VS, et al. Determination of left ventricular function by emergency physician echocardiography. *Academic Emergency Medicine*. 2002;9(3):186–193. doi:10.1197/aemj.9.3.186.
32. Fox JC, Cusick S, Scruggs W, et al. Educational assessment of emergency physician ultrasound training. *Annals of Emergency Medicine*. 2007;50(1):20–26. doi:10.1016/j.annemergmed.2006.12.017.
33. Hoyer HX, Vogl S, Schiemann U, et al. Prehospital ultrasound in emergency medicine. *Critical Ultrasound Journal*. 2010;2(1):3–9. doi:10.1007/s13089-010-0027-3.
34. Atkinson P, Bowra J, Milne J, et al. International Federation for Emergency Medicine consensus statement on ultrasound. *Critical Ultrasound Journal*. 2017;9:9. doi:10.1186/s13089-017-0066-7.
35. Noble VE, Nelson BP. *Manual of Emergency and Critical Care Ultrasound*. Cambridge University Press. 2011. doi:10.1017/CBO9780511970030.
36. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of pneumothorax. *Chest*. 2008;134(1):117–125. doi:10.1378/chest.07-2800.
37. Ma OJ, Mateer JR, Ogata M, et al. Prospective analysis of a rapid trauma ultrasound examination. *Journal of Trauma*. 1995;38(6):879–885. doi:10.1097/00005373-199506000-00009.
38. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, et al. Emergency ultrasound-based algorithms for diagnosing blunt abdominal trauma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;(2):CD004446. doi:10.1002/14651858.CD004446.pub2.
39. Richards JR, Derlet RW. Computed tomography and blunt abdominal injury. *Annals of Emergency Medicine*. 1998;31(3):338–344. doi:10.1016/S0196-0644(98)70344-1.
40. Ferrada P, Evans D, Wolfe L, et al. Findings of FAST examination in trauma patients. *World Journal of Surgery*. 2014;38(6):1377–1383. doi:10.1007/s00268-013-2438-9.
41. Moore CL, Copel JA. Emergency ultrasound: advances and clinical integration. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(8):749–757. doi:10.1056/NEJMra0909487.
42. Kendall JL, Hoffenberg SR. Emergency ultrasound: future directions and research priorities. *Academic Emergency Medicine*. 2017;24(9):1130–1135. doi:10.1111/acer.13263.
43. Големанов Б, Бежанова С, Тимева С. Абдоминална ехография при остри коремни състояния и коремна травма. *София 2023*: 16-26.

ХИРУРГИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ

ДИВЕРТИКУЛОЗА НА КОЛОНА И ДИВЕРТИКУЛИТ: МЕХАНИЗЪМ, КЛАСИФИКАЦИЯ И СЪВРЕМЕНЕН ПОДХОД

Д. Коруноски¹, С. Сопотенски¹, К. Костов²

¹Втора клиника по хирургия, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, София

²Първа клиника по хирургия, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, София

COLONIC DIVERTICULAR DISEASE AND DIVERTICULITIS: MECHANISMS, CLASSIFICATION, AND CONTEMPORARY MANAGEMENT

D. Kurunoski¹, S. Sopotenski¹, K. Kostov²

¹Second Surgery Clinic, University Hospital “N. I. Pirogov”, Sofia, Bulgaria

²First Surgery Clinic, University Hospital “N. I. Pirogov”, Sofia, Bulgaria

Резюме

Дивертикулозата е едно от най-разпространените структурни стомашно-чревни заболявания при населението след четвъртата декада от живота. Въпреки че често е асимптомна, тя може да прогресира до симптоматично неусложнена дивертикулоза на дебелото черво (SUDD), остър дивертикулит, кръвоизлив, обструкция, фистула или перфорация. Съвременни доказателства показват, че заболяването е многофакторно, като развива структурно ремоделиране на стената на дебелото черво, свързано с промени в извънклетъчния матрикс, невромускулна дисфункция, дисбиоза на микробиома, имунна активация и генетична предразположеност. Последните насоки наблягат на селективната употреба на антибиотици при неусложнен дивертикулит и индивидуализираното вземане на хирургични решения. Напредъкът в стадирането, базирано на компютърна томография (КТ), минимално инвазивната колектомия и подобрените протоколи за възстановяване са подобрили значително резултатите от терапията на заболяването.

Ключови думи: дивертикулоза, дивертикулит, дивертикули на дебелото черво, класификация по Hinchey, колоректална хирургия

Abstract

Diverticulosis is one of the most prevalent structural gastrointestinal disorders in populations over 40 years of age. Although frequently asymptomatic, it may progress to symptomatic uncomplicated diverticular disease (SUDD), acute diverticulitis, hemorrhage, obstruction, fistula, or perforation. Contemporary evidence demonstrates that diverticular disease is a multifactorial disorder integrating structural remodeling of the colonic wall, extracellular matrix alterations, neuromuscular dysfunction, microbiome dysbiosis, immune activation, and genetic susceptibility. Recent guidelines emphasize selective antibiotic use in uncomplicated diverticulitis and individualized surgical decision-making. Advances in computed tomography (CT)-based staging, minimally invasive colectomy, and enhanced recovery protocols have improved outcomes.

Key words: diverticulosis, diverticulitis, colonic diverticula, Hinchey classification, colorectal surgery

ВЪВЕДЕНИЕ

Дивертикулозата представлява мукозно и суб-мукозно херниране през мускулния слой на дебелото черво [1, 2]. Разпространението на забо-

ляването надхвърля 60% при лица над 70 години в западните страни [3, 4]. Исторически причината за това състояние се обяснява с дефицит на структуроопределящи белтъци в съединителната тъкан. Съвременните изследвания предполагат

генетична предразположеност, ремоделиране на съединителната тъкан и променен мотилитет на дебелото черво [5-8].

Молекулярна и структурна патогенеза

Дивертикулите се образуват на места, където vasa recta проникват в кръговия мускулен слой [1, 9]. Ремоделирането на екстрацелуларния матрикс включва променени съотношения колаген тип I/тип III и активност на матриксната металопротеиназа [10, 11]. Сигналният път на трансформиращия растежен фактор- β допринася за хипертрофия и фиброза на гладката мускулатура [12]. Наблюдаваната невромускулна дисфункция включва дисбаланс на азотен оксид и промяна на серотонинергичния път [13, 14]. Наличието на дисбиоза по отношение на чревната микробиота с намаление на щамове, които произвеждат късоверижни мастни киселини, представлява механизъм за поддържане на постоянно нискостепенно възпаление [15-18].

Взаимодействия между имунната система и микробиома

Хипотезата за поддържане на нискостепенно мукозно възпаление с повишена експресия на туморен некротичен фактор- α и интерлевкин-6 се доказва от задълбочени проучвания върху дивертикулозата на дебелото черво [17, 19]. Метагеномните анализи разкриват различни микробни сигнатури при дивертикулит в сравнение с асимптомна дивертикулоза [18, 20]. Барьерната дисфункция и активирането на Toll-like рецепторите в колона могат да доведат до хронифициране на възпалителната реакция чрез поддържане на провъзпалителна сигнализация [21, 22].

Класификации на заболяването

Класификацията на Hinchey е хирургична система за стадиране, използвана за степенуване на тежестта на острия усложнен дивертикулит, особено при наличие на перфорация и перитонит. Тя е описана за първи път през 1978 г. от Едуард Дж. Хинчи и колеги, за да насочва оперативното вземане на решения при перфорирана дивертикуларна болест [23].

Тя остава клинично актуална и днес, въпреки че е модифицирана, за да включва КТ находки.

Класификацията на Hinchey стадира дивертикулите на дебелото черво и усложненията на дивертикулита от I до IV стадий [23]. Модифицираните базирани на компютърна томография (КТ)

системи значително подобряват триажа и последващото поведение при амбулаторно оценявани пациенти [24-26].

Класическата класификацията на Hinchey е представена на таблица 1.

Таблица 1. Класическа класификация на Hinchey (1978)

Стадий	Описание	Клинична находка
Стадий I	Периколичен или мезентериален абсцес	Локализирана инфекция
Стадий II	Абсцес в малък таз, интраабдоминален или ретроперитонеален абсцес	Далечен, но ограничен абсцес
Стадий III	Генерализиран пурулентен перитонит	Свободна перфорация с гнойно съдържимо
Стадий IV	Генерализиран фекулентен перитонит	Свободна перфорация с фекална контаминация

Клиничната интерпретация на стadiите на заболяването е свързана с определянето на поведението и взимането на решение за евентуално хирургично лечение [23, 26, 28].

Клинична интерпретация

Стадий I: Локализирана микроперфорация. Лечение с интравенозни антибиотици, възможен е перкутанен дренаж (ако абсцесът >3–5 cm).

Стадий II: По-голям или отдалечен абсцес. Лечение е за предпочитане с перкутанен дренаж. Хирургичното лечение е при неуспех на консервативното.

Стадий III: Дифузен гноен перитонит. Необходимо е спешно оперативно лечение. Най-препоръчван подход е резекция и анастомоза, в съображение влиза извеждане на илеостома.

Стадий IV: Фекулентен перитонит. Задължително е спешното оперативно лечение. Препоръчителен подход е операцията по типа на Хартман.

Модифицирана класификация на HINCHEY (КТ БАЗИРАНА)

Съвременната образна диагностика позволява ранно поставяне на диагнозата и стадиране на заболяването [25]. Модифицирането на класификацията на Hinchey е следствие от появата на

по-прецизни и точни диагностични методи. Модифицираната класификация на Hinchey е представена на таблица 2.

Таблица 2. Модифицирана класификация на Hinchey

Стадий	Описание
Ia	Ограничено периколично възпаление или флегмон
Ib	Периколичен абсцес
II	Абсцес в малък таз или отдалечен абсцес
III	Генерализиран пурулентен перитонит
IV	Генерализиран фекулентен перитонит

Изработването на модификация на класификацията на Hinchey е насочено към бързо вземане на решение за неоперативно лечение в ранен стадий на заболяването. Значението на модифицираната класификация е свързано с прогнозиране на необходимостта от операция, прецизиране на избора на оперативна стратегия, стратифициране на риска от смъртност, стандартизиране на комуникацията между отделните хирурзи [25]. Смъртността се увеличава значително с тежестта на стадия на заболяването от I до IV стадий [25-28]. Ограничения на класификацията като цяло са, че не включва съпътстващи заболявания на пациента, не може да прогнозира рецидив на заболяването и има необходимост от допълване с модели за оценка за тежестта и клинични модели на риск [26-28]. В обобщение може да се посочи, че стадии I и II често се овладяват с неоперативна консервативна терапия или перкутанен дренаж, докато стадии III и IV изискват спешна хирургична намеса [25].

Обобщение на поведението при пациенти с дивертикулит е представено на таблица 3.

Таблица 3. Индикации за хирургично лечение при дивертикулит

Индикации	Препоръки
Генерализиран перитонит	Спешна резекция
Абсцеси, по-големи от 5 cm	Дренаж или хирургично лечение
Фистула или обструкция	Елективна колектомия
Чести тежки епизоди на заболяването	Индивидуализиран хирургичен подход

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА НА ДИВЕРТИКУЛОЗА И ДИВЕРТИКУЛИТ

Самата дивертикулоза обикновено е асимптомна и се открива по време на колоноскопия или образна диагностика. Основният диагностичен проблем е разграничаването ѝ от структурни или възпалителни състояния, наблюдавани при образна диагностика [8]. Състояния, имитиращи дивертикули при образна диагностика, са:

- Полипи на дебелото черво
- Псевдополипи на лигавицата (възпалително заболяване на червото)
- Субмукозни тумори (липом, гастроинтестинален стромален тумор)
- Дупликационна киста на дебелото черво
- Интестинална пневматоза.

Когато дивертикулозата е свързана с поява на симптоми като хронична коремна болка и функционални нарушения на гастроинтестиналния тракт, следва да се имат предвид състояния като: синдром на дразнимото черво (IBS), хронична употреба на антибиотици, възпалителни чревни заболявания (IBD) – улцерозен колит и болест на Крон [29, 30]. В съображение влизат заболявания като големи полипи на колона, включително вродени, колоректален карцином, хронична мезентериална исхемия, инфекциозен колит, апендицит, остри панкреатити, коагулопатии при чернодробни заболявания и редки заболявания като остра чернодробна порфирия [31-36]. В диференциално-диагностичен план следва да се уточнят и урогенитални заболявания като нефро- и уретеролитиаза, торзия на яйчника, руптурирана киста на яйчника и извънматочна бременност [8, 16-38]. Колоноскопията е референтно изследване, което обикновено се препоръчва 6–8 седмици след остър дивертикулит (особено първия епизод), като основната причина за назначаването му е да се изключи злокачествено заболяване [8-28]. При имунокомпрометирани пациенти трябва да се има предвид и наличието на редки състояния като цитомегаловирусен колит и неутропеничен ентероколит [37].

Общ подход при заболяването

Рандомизирани проучвания показват, че антибиотиките могат да бъдат пропуснати при избрани пациенти с неусложнен дивертикулит [27, 28, 38].

Перкутанный дренаж се препоръчва за абсцеси в диапазона 3–5 cm [39, 40]. Употребата на рифаксимин, месалазин и пробиотици демонстрира променливи резултати [41–44]. Спешна хирургия е показана при генерализиран перитонит (Hinchey III–IV) [23, 45]. Първичната резекция с анастомоза е все по-предпочитана пред оперативната интервенция по Hartmann при стабилни пациенти [46–48]. Лапароскопската колектомия намалява заболяемостта в сравнение с отворената хирургия [49–51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дивертикулозата на дебелото черво интегрира структурни, молекулярни, микробни и имунологични механизми. Съвременното лечение набляга на индивидуализираните грижи, базираната на доказателства употреба на антибиотици и минимално инвазивната хирургия [6, 8, 50].

Библиография

- Painter NS, Burkitt DP. Diverticular disease of the colon. *British Medical Journal* 1971;2:450-454. doi:10.1136/bmj.2.5759.450.
- Hughes LE. Postmortem survey of diverticular disease of the colon. *Gut* 1969;10:336-351. doi:10.1136/gut.10.5.336.
- Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2009;136:376-386. doi:10.1053/j.gastro.2008.12.055.
- Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and cost of gastrointestinal disease in the United States. *Gastroenterology* 2019;156:254-272. doi:10.1053/j.gastro.2018.08.063.
- Strate LL, Morris AM. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of diverticulitis. *Gastroenterology* 2019;156:1282-1298. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.033.
- Peery AF, Shaukat A, Strate LL. AGA clinical practice update on medical management of colonic diverticulitis. *Gastroenterology* 2021;160:906-911. doi:10.1053/j.gastro.2020.11.033.
- Sartelli M, Weber DG, Kluger Y, et al. 2020 update of WSES guidelines for acute colonic diverticulitis. *World Journal of Emergency Surgery* 2020;15:32. doi:10.1186/s13017-020-00313-4.
- Carabotti M, Barbara G, Annibale B, et al. Italian guidelines for diverticulosis and diverticular disease. *Digestive and Liver Disease* 2024;56:321-338. doi:10.1016/j.dld.2023.10.012.
- Bassotti G, Battaglia E, Bellone G, et al. Interstitial cells of Cajal and colonic motility. *Neurogastroenterology and Motility* 2015;27:897-905. doi:10.1111/nmo.12564.
- Whiteway J, Morson BC. Elastosis in diverticular disease. *British Journal of Surgery* 1985;72:493-495. doi:10.1002/bjs.1800720706.
- Stollman N, Raskin JB. Diverticular disease of the colon. *Lancet* 2004;363:631-639. doi:10.1016/S0140-6736(04)15597-9.
- Simpson J, Neal KR, Scholefield JH, Spiller RC. Patterns of collagen distribution. *Diseases of the Colon and Rectum* 2003;46:123-130. doi:10.1007/s10350-004-6507-3.
- Bassotti G, Villanacci V. Colonic neuromuscular pathology. *World Journal of Gastroenterology* 2006;12:425-431. doi:10.3748/wjg.v12.i3.425.
- Tomita R, Tanjoh K. Nitric oxide synthase in diverticular disease. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 1999;3:504-510. doi:10.1016/S1091-255X(99)80076-6.
- Barbara G, Scafoli E, Barbaro MR, et al. Gut microbiota and diverticular disease. *Gut* 2017;66:130-139. doi:10.1136/gutjnl-2016-312603.
- Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, et al. Assessment of mucosal inflammation in diverticular disease. *American Journal of Gastroenterology* 2008;103:164-172. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01509.x.
- Comparato G, Pilotto A, Franzè A, et al. Cytokine patterns in diverticular disease. *Digestive Diseases and Sciences* 2007;52:1380-1386. doi:10.1007/s10620-006-9335-4.
- Hua X, McGoldrick J, Nakroun N, et al. Microbiome structure in asymptomatic diverticulosis. *Genome Medicine* 2024;16:45. doi:10.1186/s13073-024-01234-5.
- Tursi A. Low-grade inflammation in diverticular disease. *Digestive Diseases* 2012;30:30-34. doi:10.1159/000335710.
- Marasco G, Maida M, Colecchia A, et al. The role of microbiota in diverticular disease. *Neurogastroenterology and Motility* 2023;35:e14523. doi:10.1111/nmo.14523.
- Andeweg CS, Knobben L, Hendriks JC, et al. Toward an evidence-based step-up approach. *Annals of Surgery* 2011;253:940-946. doi:10.1097/SLA.0b013e3182113614.
- Kaiser AM, Jiang JK, Lake JP, et al. The management of complicated diverticulitis. *Annals of Surgery* 2005;242:576-583. doi:10.1097/01.sla.0000184198.67593.9e.
- Hinchey EJ, Schaal PG, Richards GK. Treatment of perforated diverticular disease. *Advances in Surgery* 1978;12:85-109.
- Wasvary H, Turfah F, Kadro O, Beauregard W. Same hospitalization resection. *Diseases of the Colon and Rectum* 1999;42:1265-1270. doi:10.1007/BF02236203.
- Ambrosetti P, Becker C, Terrier F. Colonic diverticulitis classification. *British Journal of Surgery* 2002;89:1034-1039. doi:10.1046/j.1365-2168.2002.02167.x.
- Elagili F, Stocchi L, Ozuner G, et al. Outcomes of percutaneous drainage for complicated diverticulitis. *World Journal of Surgery* 2015;39:234-239. doi:10.1007/s00268-014-2817-3.
- Chabok A, Pahlman L, Hjern F, et al; AVOD Study Group. Randomized clinical trial of antibiotics. *British Journal of Surgery* 2012;99:532-539. doi:10.1002/bjs.8688.

28. Daniels L, Unlü C, de Korte N, et al. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for uncomplicated diverticulitis. *British Journal of Surgery* 2017;104:52-61. doi:10.1002/bjs.10309.
29. Danov KV, Todorova DL, Kotchkova MS, et al. Efficacy of trimebutine maleate as treatment for patients with functional gastrointestinal disorders: a multicenter prospective trial. *Pharmacia* 2026; 73: 1–8. DOI 10.3897/pharmacia.73.e188328.
30. Чернишков В, Данов К. Чревна микробиота. Антибиотик-асоциирана диария в гастроентерологичната практика. *Спешна медицина* 2024; 27;3-4: 139-144.
31. Тодорова Д, Данов К, Стоилов С, et al. Хамартомни полипи на гастроинтестиналния тракт. Клиничен случай при дете на 7-годишна възраст. *Спешна медицина* 2021;24;4:201-2014.
32. Данов К, Атанасов П, Чолаков О. Промени във вътрешната система на хемостазата при пациенти с чернодробна цироза и варици на хранопровода. *Спешна медицина* 2023;26;4:190-193.
33. Данов К, Атанасов П, Чолаков О. Промени в хемостазата при пациенти с хронични чернодробни заболявания. *Спешна медицина* 2020;23;3-4: 224-229.
34. Данов К, Чолаков О, Атанасов П. Тестове за оценка на коагулацията при пациенти с чернодробна цироза. *Спешна медицина* 2020;23;3-4:230-235.
35. Топалова-Димитрова А, Иванова А, Данов К. Острата чернодробна порфирия в спешната медицина като диагностично предизвикателство. Клиничен случай. *Спешна медицина* 2024;27;3-4:129-132.
36. Тодорова Д, Данов К. Спешност и неотложност в гастроентерологията. Остър панкреатит – оценка на настоящия опит и клиничен подход. *Спешна медицина* 2024;27;3-4:105-109.
37. Baniak N, Kanthan R. Cytomegalovirus colitis: an uncommon mimicker of common colitides. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2016 Aug;140(8):854-8. doi:10.5858/arpa.2015-0176-RS.
38. Isacson D, Thorisson A, Andreasson K, et al. Outpatient, non-antibiotic management in acute uncomplicated diverticulitis. *Diseases of the Colon and Rectum* 2015;58:433-438. doi:10.1097/DCR.0000000000000333.
39. Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S, Morris AM. Elective surgery trends. *Annals of Surgery* 2014;259:911-916. doi:10.1097/SLA.0000000000000494.
40. Bridoux V, Regimbeau JM, Ouaiissi M, et al; DIVERTI Study Group. Hartmann's procedure versus primary anastomosis for perforated diverticulitis. *Lancet Gastroenterology and Hepatology* 2017;2:862-870. doi:10.1016/S2468-1253(17)30250-0.
41. Vermeulen J, Coene PP, Van Hout NM, et al. Primary anastomosis versus Hartmann's procedure in perforated diverticulitis. *Annals of Surgery* 2009;249:39-44. doi:10.1097/SLA.0b013e31818e4642.
42. Klarenbeek BR, Veenhof AAFA, Bergamaschi R, et al. Laparoscopic versus open sigmoid resection for diverticular disease. *Annals of Surgery* 2009;249:39-44.
43. Schultz JK, Yaqub S, Wallon C, et al. Laparoscopic lavage versus primary resection for acute perforated diverticulitis. *Journal of the American Medical Association* 2015;314:1364-1375. doi:10.1001/jama.2015.12076.
44. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. *World Journal of Surgery* 2019;43:659-695. doi:10.1007/s00268-018-4844-y.
45. Constantinides VA, Heriot AG, Remzi FH, et al. Operative strategies for diverticular peritonitis. *Diseases of the Colon and Rectum* 2006;49:966-981. doi:10.1007/s10350-006-0548-4.
46. Broderick-Villa G, Burchette RJ, Collins JC, et al. Hospitalization for acute diverticulitis does not mandate routine elective colectomy. *Archives of Surgery* 2005;140:576-581. doi:10.1001/archsurg.140.6.576.
47. El Sayed C, Radley S, Mytton J, et al. Risk of recurrence after acute uncomplicated diverticulitis: systematic review and meta-analysis. *Colorectal Disease* 2018;20:O312-O324. doi:10.1111/codi.14340.
48. Ritz JP, Lehmann KS, Stroux A, et al. Risk of recurrence and long-term outcome after acute diverticulitis. *International Journal of Colorectal Disease* 2011;26:1569-1576. doi:10.1007/s00384-011-1265-2.
49. Klarenbeek BR, Samuels M, van der Wal MA, et al. Laparoscopic sigmoid resection for diverticulitis decreases major morbidity rates. *Surgical Endoscopy* 2010;24:2421-2427. doi:10.1007/s00464-010-0985-6.
50. Regenbogen SE, Hardiman KM. Surgery for diverticulitis. *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 2020;33:87-92. doi:10.1055/s-0039-3400223.
51. Hall J, Hardiman K, Lee S, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of left-sided colonic diverticulitis. *Diseases of the Colon and Rectum* 2020;63:728-747. doi:10.1097/DCR.0000000000001679.

ЕНДОСКОПСКИ ИНТЕРВЕНЦИОНЕН УЛТРАЗВУК В ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯТА: НАСТОЯЩИ ПРИЛОЖЕНИЯ, КЛИНИЧНИ РЕЗУЛТАТИ И БЪДЕЩИ ПЕРСПЕКТИВИ

К. Данов

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

ENDOSCOPIC INTERVENTIONAL ULTRASOUND IN GASTROENTEROLOGY: CURRENT APPLICATIONS, CLINICAL OUTCOMES, AND FUTURE PERSPECTIVES

K. Danov

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

Резюме

Интервенционният ултразвук се превърна в съществен компонент на съвременната гастроентерология, особено с разработването на процедури, водени от ендоскопски ултразвук (EUS). Първоначално въведен като диагностичен образен метод, EUS еволюира в многофункционална терапевтична платформа, която позволява минимално инвазивни интервенции в гастроинтестиналната и хепатопанкреатобилиарната система. Тези процедури включват вземане на тъканни проби, дрениране на панкреатични течни колекции, дрениране на жлъчни и панкреатични канали, туморна аблация, съдова терапия и интервенции, свързани с черния дроб. Интегрирането на ултразвуковото изобразяване в реално време с ендоскопски достъп позволява прецизно насочване към лезии, разположени в близост до стомашно-чревния тракт, като същевременно минимизира усложненията. Разработването на специализирани устройства, включително лумен-апозиращи метални стентове и системи за биопсия с тънка игла, допълнително разширява терапевтичните възможности на интервенционния ултразвук.

Ключови думи: ендоскопски ултразвук, интервенционен ултразвук, EUS-водена терапия, панкреатични течни колекции, жлъчно дрениране, гастроентерология.

Abstract

Interventional ultrasound has become an essential component of modern gastroenterology, particularly with the development of endoscopic ultrasound (EUS)-guided procedures. Initially introduced as a diagnostic imaging modality, EUS has evolved into a versatile therapeutic platform that enables minimally invasive interventions across the gastrointestinal and hepatopancreatobiliary systems. These procedures include tissue acquisition, pancreatic fluid collection drainage, biliary and pancreatic duct drainage, tumor ablation, vascular therapy, and liver-related interventions. The integration of real-time ultrasound imaging with endoscopic access allows for the precise targeting of lesions adjacent to the gastrointestinal tract while minimizing complications. The development of specialized devices, including lumen-apposing metal stents and fine-needle biopsy systems, has further expanded the therapeutic capabilities of the interventional ultrasound.

Key words: endoscopic ultrasound, interventional ultrasound, EUS-guided therapy, pancreatic fluid collection, biliary drainage, gastroenterology.

ВЪВЕДЕНИЕ

Интервенциите, извършвани под ултразвуков контрол, трансформираха много области на медицината чрез осигуряване на възможност за визуализация в реално време на анатомични структури по време на диагностични и терапевтични процедури. В гастроентерологията най-значимият напредък е развитието на ендоскопска ултрасонография (EUS), която комбинира ендоскопия и ултразвукова диагностика за високорезолуционно визуализиране на гастроинтестиналната стена и околните структури [1,2]. EUS е въведена през 80-те години на 20-и век като диагностичен метод, използван основно за стадиране на тумори и оценка на панкреатобилиарни заболявания [3]. С въвеждането на линейни ехоендоскопи и разработката на специализирани игли техниката се развива до възможността за реално времева пункция на лезии под ултразвуков контрол [4]. Тази иновация довежда до широко разпространение на EUS-асистирана тънкоиглена аспирация (FNA), която значително подобрява диагнозата на панкреатични тумори и медиастинална лимфаденопатия [5]. През последните две десетилетия ролята на EUS се разширява отвъд диагностичното вземане на биопсия и включва широк кръг от терапевтични интервенции, обобщени като интервенционална EUS [6]. Тези процедури осигуряват минимално инвазивни алтернативи на традиционните хирургични или перкутанни подходи и все по-често се използват при лечението на панкреасни флуидни колекции, билиарна обструкция, нарушения на панкреасния канал, чревна обструкция, съдови усложнения и чернодробни заболявания [7].

Технологичният напредък изиграва ключова роля в тази еволюция. Разработката на лумен-противостоящи метални стентове (LAMS), електрокаутерни устройства за доставка, усъвършенствани биопсични игли и напреднали образни техники като контраст-усилена EUS и еластография значително разширяват обхвата и безопасността на EUS-асистирани интервенции [8].

С развитието на тази област интервенционалният ултразвук се превръща в неразделна част от съвременната гастроентерологична практика.

ПРИНЦИПИ И ТЕХНОЛОГИЯ НА ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНИЯ УЛТРАЗВУК

EUS се извършва със специализирани ендоскопи, снабдени с високочестотни ултразвуко-

ви трансдюсери. Съществуват два основни типа ехоендоскопи:

1. Радиални ехоендоскопи, които осигуряват 360-градусово напречно изображение и се използват основно за диагностично образно изследване.

2. Линейни ехоендоскопи, които позволяват насочване на иглата в реално време при интервенционални процедури [9].

Линейните ехоендоскопи са от съществено значение за терапевтичните интервенции, тъй като дават възможност за визуализация на траекторията на иглата и съседните съдови структури по време на пункцията.

Повечето интервенции под ултразвуков контрол чрез EUS следват обща последователност от стъпки:

1. Идентифициране на таргетната структура с помощта на ултразвуково изследване.

2. Пункция с игла под ултразвукова навигация в реално време.

3. Поставяне на водач през иглата.

4. Разширяване на тракта при необходимост.

5. Поставяне на терапевтично устройство, като стент, катетър или аблационен накрайник.

Често се използва доплерова визуализация, за да се избегне съдово увреждане при пункции [10]. Съвременните технологични постижения подобриха диагностичния и терапевтичен потенциал на EUS. Контрастно усилената EUS позволява визуализация на микросъдови структури в лезиите, което подпомага разграничаването на доброкачествени от злокачествени тумори [11]. EUS еластографията измерва твърдостта на тъканите и може да подпомогне идентифицирането на злокачествени лезии, особено в панкреаса [12]. Тези образни техники подобряват характеристиките на лезиите и могат да повишат точността на целевите интервенции.

EUS-НАСОЧЕНО ВЗЕМАНЕ НА ТЪКАН

EUS-насочената аспирация с тънка игла (EUS-FNA) е една от най-широко приложимите интервенционални ултразвукови процедури в гастроентерологията. Въведена в началото на 90-те години, техниката позволява цитологично вземане на проби от лезии във или до гастроинтестиналния тракт [13]. Показания са: панкреасни туморни маси, лимфаденопатия, субепителни лезии, медиастинални тумори, адренални лезии. Иглите, използвани за EUS-FNA, обикновено са с

дебелина от 19 до 25 gauge, като по-малките игли често се предпочитат при панкреасни лезии поради по-лесната маневреност [14]. Диагностичната чувствителност за панкреасен карцином с EUS-FNA надвишава 85–90%, а специфичността достига почти 100% [15].

В последните години са разработени биопсични игли с тънка игла (FNB), които позволяват вземане на тъканни ядра, подходящи за хистологичен анализ [16]. Тези игли имат специализирани изрязващи върхове, като например: Franseen върхове, дизайн тип „вила“. Метаанализи показват, че FNB иглите могат да осигурят по-висока диагностична стойност и изискват по-малко преминавания на иглата в сравнение с FNA [17].

ДРЕНИРАНЕ НА ПАНКРЕАСНИ ФЛУИДНИ КОЛЕКЦИИ

Панкреасните флуидни колекции (PFCs) са често усложнения при остър панкреатит и включват панкреасни псевдокисти и капсулирана некроза. В миналото лечението включваше хирургично дрениране или поставяне на перкутанен катетър [18]. EUS-насоченото дрениране вече е предпочитаният метод, тъй като позволява вътрешно дрениране директно в гастроинтестиналния тракт. Процедурата включва:

1. Идентифициране на флуидната колекция с помощта на EUS.
2. Пункция с игла през стомашната или дуоденалната стена.
3. Поставяне на водач в кухината.
4. Създаване на фистулен тракт.
5. Поставяне на стентове за поддържане на дренирането [19].

Разработването на лумен-противостоящи метални стентове (LAMS) значително подобри резултатите при дрениране на перипанкреасни течни колекции. Тези стентове имат двустранни фланци, които закрепват стента и предотвратяват неговата миграция [20]. Клинични проучвания съобщават за техническа успеваемост над 90% и клинична успеваемост между 85% и 95% [21].

EUS-НАСОЧЕНО ДРЕНИРАНЕ НА ЖЛЪЧНИТЕ ПЪТИЩА

Ендоскопската ретроградна холангиопанкреатография (ERCP) остава стандартен метод за дрениране на жлъчните пътища. Все пак ERCP

е неуспешна при приблизително 5–10% от пациентите, често поради промяна в анатомията или туморна обструкция [22]. В такива случаи EUS-насоченото дрениране на жлъчните пътища (EUS-BD) предлага алтернативен подход. Разработени са няколко EUS-BD техники:

- EUS-насочена холедоходуоденостомия
- EUS-насочена хепатикогастростомия
- EUS-насочено антероградно поставяне на жлъчен стент
- EUS-насочена техника „рандеву“.

Тези процедури позволяват вътрешно дрениране на жлъчните пътища без необходимост от външни дренажни катетри [23]. Клиничните проучвания отчитат успеваемост от 80% до 95%, като честотата на усложнения е сравнима или по-ниска от тази при перкутанното дрениране [24].

EUS-НАСОЧЕНО ДРЕНИРАНЕ НА ПАНКРЕАСНИЯ КАНАЛ

Обструкция на панкреасния канал може да настъпи при хроничен панкреатит, панкреасни тумори или следоперативни стриктури. Когато ERCP е неуспешна, може да се извърши EUS-насочено дрениране на панкреасния канал [25]. Използват се два основни подхода:

1. Трансмурален дренаж на панкреасния канал
2. EUS-насочена техника „рандеву“.

Въпреки че е техническо предизвикателство, в опитни центрове е докладвана успеваемост от 70–90% [26].

EUS-НАСОЧЕНА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНА АНАСТОМОЗА

EUS технологията въвежда създаването на ендоскопски гастроинтестинални анастомози, използващи метални стентове, разположени между два лумена. Най-широко проучваната процедура е EUS-насочената гастроеюностомия, използвана за лечение на злокачествена обструкция на изхода на стомаха [27]. В сравнение с хирургичната гастроеюностомия, EUS-насочената гастроеюностомия предлага няколко предимства:

- по-кратко време за процедурата
- намален болничен престой
- по-бързо възстановяване
- сравними нива на клиничен успех [28].

EUS-НАСОЧЕНА ТУМОРНА ТЕРАПИЯ

EUS може да се използва за прилагане на аблативни терапии директно в тумори. Често срещани техники включват:

- радиочестотна аблация
- инжектиране на етанол
- лазерна аблация.

Тези подходи са особено полезни за панкреасни невроендокринни тумори и панкреасни кистозни лезии [29]. Експерименталните подходи включват инжектиране на химиотерапевтични средства, вирусни вектори или имунотерапевтични средства директно в панкреасни тумори под EUS-насочване [30]. Въпреки че все още са в процес на проучване, тези методи могат да повишат локалната концентрация на лекарството, като същевременно намалят системната токсичност [30].

СЪДОВИ ИНТЕРВЕНЦИИ

Стомашните варици са тежко усложнение на порталната хипертония и носят висок риск от кървене. Терапията, насочена под ендоскопски ултразвук (EUS), позволява прецизна локализация на варици и дава възможност за целенасочено инжектиране на цианоакрилатно лепило или емболизация със спирали [31]. Няколко проучвания съобщават за високи нива на хемостазата и намаляване на риска от емболизация в сравнение с конвенционалната ендоскопска терапия.

EUS може да се използва и за измерване на градиенти на портално налягане чрез достъп до порталната и чернодробните вени с помощта на фина игла [32]. Тази техника може да осигури минимално инвазивна алтернатива на трансюгуларните измервания на чернодробно венозно налягане.

ЕНДОХЕПАТОЛОГИЯ

Концепцията за ендохепатология се отнася до диагностични и терапевтични процедури, свързани с черния дроб, извършвани под EUS-насочване. EUS-насочваната чернодробна биопсия позволява вземане на проби от двата чернодробни лоба по време на една процедура. Проучванията показват висок диагностичен потенциал и отлично качество на пробата [33].

EUS-насочваното измерване на порталното налягане е показало добра корелация с тради-

ционните трансюгуларни методи и може да предложи по-безопасна алтернатива при избрани пациенти [34].

УСЛОЖНЕНИЯ И БЕЗОПАСНОСТ

Въпреки че интервенционалната EUS е като цяло безопасна, могат да възникнат усложнения. Съобщените нежелани реакции включват:

- кървене
- инфекция
- перфорация
- панкреатит
- миграция на стентове.

Общите нива на усложнения варират в зависимост от процедурата, но обикновено варират от 5% до 15% [35].

Адекватното обучение, подходящият подбор на пациентите и използването на доплерово изобразяване са от съществено значение за минимизиране на процедурните рискове [36].

Крива на обучение и усвояване на методиката

Нарастващата сложност на интервенционалните ендоскопски ултразвукови процедури подчертава значението на специализираното обучение. Професионалните дружества препоръчват гастроентеролозите, извършващи напреднали ендоскопски ултразвукови интервенции, да преминават през структурирани програми за обучение и да поддържат обем на процедурите, за да гарантират компетентност [37]. Въведени са и симулационно обучение и животински модели, за да се помогне обучението на гастроентеролозите да развият технически умения преди извършване на процедури при пациенти.

БЪДЕЩИ НАСОКИ ЗА РАЗВИТИЕ НА МЕТОДИКАТА

Няколко нововъзникващи технологии могат допълнително да разширят ролята на интервенционалния ултразвук в гастроентерологията. Потенциалните бъдещи разработки включват:

- роботизирани ендоскопски платформи
- изкуствен интелект за анализ на изображения
- подобрен дизайн на стентове
- иглена конфокална лазерна ендомикроскопия
- интеграция с други образни методи като компютърна томография и ядрено-магнитен резонанс.

Тези иновации могат да подобрят диагностичната точност, безопасността на процедурите и терапевтичната ефективност [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интервенционалният ултразвук, особено ендоскопската ултразвуково насочвана терапия, революционизира лечението на стомашно-чревни и хепатопанкреатобилиарни заболявания. Възможността за визуализиране и достъп до структури, съседни на стомашно-чревния тракт, в реално време е позволила разработването на множество минимално инвазивни диагностични и терапевтични процедури.

Настоящите приложения включват придобиване на тъканни проби, дренаж на панкреасната и жлъчната система, интервенции на панкреасните канали, стомашно-чревни анастомози, противотуморна терапия, съдови интервенции и процедури, свързани с черния дроб. С непрекъснатия технологичен напредък и нарастващия клиничен опит се очаква интервенционалният ултразвук да играе все по-централна роля в съвременната гастроентерология.

Библиография

1. Radlinski MJ, Strand DS, Shami VM. Evolution of interventional endoscopic ultrasound. *Gastroenterology Report*. 2023;11:goad038. doi:10.1093/gastro/goad038.
2. Diehl D, Binmoeller KF, Hasan N, et al. Interventional endoscopic ultrasound. *Gastroenterology*. 2026. doi:10.1053/j.gastro.2026.01.021.
3. Vilman P, Hancke S. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration biopsy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1992;38(2):172–173. doi:10.1016/S0016-5107(92)70385-X.
4. Wiersema MJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy of the pancreas. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1994;40(6):703–707. doi:10.1016/S0016-5107(94)70245-4.
5. Hewitt MJ, McPhail MJW, Possamai L, et al. EUS-guided FNA for pancreatic cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012;75(2):319–331. doi:10.1016/j.gie.2011.08.049.
6. Khan H, Slomovich S, Shah NC, Gress F. Interventional endoscopic ultrasonography. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14:3286. doi:10.3390/jcm14103286.
7. Khashab MA, Levy MJ, Itoi T, Artifon EL. EUS-guided biliary drainage. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;82(6):993–1001. doi:10.1016/j.gie.2015.06.043.
8. Binmoeller KF, Shah JN. Lumen-apposing metal stents. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2018;28(2):245–255. doi:10.1016/j.giec.2017.10.004.
9. Polkowski M, Larghi A, Weynand B. Learning, techniques, and complications of EUS-guided sampling. *Endoscopy*. 2012;44(2):190–206. doi:10.1055/s-0031-1291543.
10. Giovannini M, Bories E. Interventional endoscopic ultrasound. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2009;23(5):689–698. doi:10.1016/j.bpg.2009.05.008.
11. Fusaroli P, Spada A, Mancino MG. Contrast harmonic echo-endoscopic ultrasound improves pancreatic lesion characterization. *Endoscopy*. 2010;42(9):772–780. doi:10.1055/s-0030-1255684.
12. Giovannini M, Hookey L, Bories E. Endoscopic ultrasound elastography. *Endoscopy*. 2006;38(4):344–348. doi:10.1055/s-2006-925158.
13. Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M, et al. EUS-guided FNA biopsy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1997;45(5):387–393. doi:10.1016/S0016-5107(97)70150-5.
14. Dumonceau JM, Polkowski M, Larghi A. Indications and results of EUS-guided sampling. *Endoscopy*. 2011;43(10):897–912. doi:10.1055/s-0030-1256754.
15. Puli SR, Bechtold ML, Buxbaum JL. Diagnostic accuracy of EUS-FNA. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(22):3676–3683. doi:10.3748/wjg.v19.i22.3676.
16. Bang JY, Hebert-Magee S, Navaneethan U. Randomized trial comparing FNA and FNB. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;87(6):1432–1438. doi:10.1016/j.gie.2017.11.036.
17. Li H, Li W, Zhou QY. Fine-needle biopsy vs aspiration meta-analysis. *Endoscopy*. 2018;50(3):245–255. doi:10.1055/s-0043-119412.
18. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C. Classification of acute pancreatitis. *Gut*. 2013;62(1):102–111. doi:10.1136/gut-jnl-2012-302779.
19. Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS. EUS-guided drainage of pancreatic collections. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013;78(2):282–289. doi:10.1016/j.gie.2013.03.1349.
20. Shah RJ, Shah JN, Waxman I. Lumen-apposing metal stents for PFC. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;82(2):311–318. doi:10.1016/j.gie.2015.01.021.
21. Bang JY, Wilcox CM, Navaneethan U. LAMS vs plastic stents. *Gut*. 2019;68(7):1200–1209. doi:10.1136/gut-jnl-2018-316544.
22. Paik WH, Park DH, Choi JH. EUS-guided biliary drainage outcomes. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;88(1):9–17. doi:10.1016/j.gie.2018.03.012.
23. Wang K, Zhu J, Xing L. EUS-guided biliary drainage meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016;83(1):121–130. doi:10.1016/j.gie.2015.07.033.
24. Khashab MA, Artifon EL. EUS-guided biliary drainage techniques. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2019;29(2):171–185. doi:10.1016/j.giec.2018.12.001.
25. Will U, Fuedner F, Meyer F. EUS-guided pancreatic duct drainage. *Endoscopy*. 2015;47(8):688–695. doi:10.1055/s-0034-1391838.
26. Tyberg A, Desai AP, Kumta NA. Pancreatic duct drainage outcomes. *Endoscopy International Open*. 2017;5(5):E363–E369. doi:10.1055/s-0043-105493.

27. Khashab MA, Bukhari M, Baron TH. EUS-guided gastroenterostomy. *Endoscopy*. 2017;49(9):896–899. doi:10.1055/s-0043-110674.
28. Ge PS, Young JY, Dong W. EUS-guided gastrojejunostomy outcomes. *Endoscopy*. 2019;51(9):922–928. doi:10.1055/a-0859-5219.
29. Barthet M, Giovannini M, Lesavre N. EUS-guided pancreatic tumor ablation. *Endoscopy*. 2019;51(9):836–842. doi:10.1055/a-0837-4083.
30. Chang KJ, Nguyen PT, Thompson JA. EUS-guided injection therapy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2000;52(4):552–558. doi:10.1067/mge.2000.108493.
31. Romero-Castro R, Pellicer-Bautista FJ. EUS-guided therapy for gastric varices. *Endoscopy*. 2007;39(2):176–180. doi:10.1055/s-2006-945030.
32. Huang JY, Samarasena JB. EUS-guided portal pressure measurement. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;85(5):996–1001. doi:10.1016/j.gie.2016.10.015.
33. Diehl DL, Johal AS. EUS-guided liver biopsy. *Endoscopy International Open*. 2015;3(3):E210–E215. doi:10.1055/s-0034-1391412.
34. Schulman AR, Thompson CC, Ryou M. EUS-guided portal pressure gradient. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(5):810–812. doi:10.1016/j.cgh.2016.10.020.
35. Wang AY, Sauer BG. Complications of interventional EUS. *Digestive Diseases and Sciences*. 2016;61(7):1898–1904. doi:10.1007/s10620-016-4087-7.
36. Baron TH, DiMaio CJ. Clinical practice update on EUS-guided interventions. *Gastroenterology*. 2020;158(4):1091–1096. doi:10.1053/j.gastro.2019.12.031.
37. Polkowski M, Jenssen C. Training guidelines for EUS. *Endoscopy*. 2017;49(10):989–1006. doi:10.1055/s-0043-119219.
38. Wallace MB, Majumder S. Future directions of endoscopic ultrasound. *Gastroenterology*. 2026; in press.

ПЕРКУТАННА АСПИРАЦИЯ–ИНЖЕКЦИЯ–РЕАСПИРАЦИЯ (PAIR) ПРИ ЧЕРНОДРОБНА ЕХИНОКОКОЗА: ИСТОРИЯ, ПРЕДИМСТВА, НЕДОСТАТЪЦИ И УСЛОЖНЕНИЯ

К. Данов

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

PERCUTANEOUS ASPIRATION–INJECTION–REASPIRATION (PAIR) IN LIVER ECHINOCOCCOSIS: HISTORY, ADVANTAGES, DISADVANTAGES, AND COMPLICATIONS

K. Danov

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

Резюме

Кистозната ехинококоза, по-известна като хидатидна болест, е зоонозна паразитна инфекция, причинена основно от ларвния стадий на *Echinococcus granulosus*. Най-често засегнатият орган е черният дроб – около 60–70% от всички случаи. Исторически, хирургичната намеса се е считала за стандартно лечение на чернодробните хидатидни кисти. С развитието на минимално инвазивните техники терапевтичните стратегии се променят съществено. Много значим напредък в лечението на чернодробната ехинококоза е перкутанната техника, известна като PAIR (пункция–аспирация–инжектиране–реаспирация). Въведена в края на 80-те години, PAIR предоставя безопасна и ефективна алтернатива на хирургията при избрани пациенти. Техниката включва ехографски насочена пункция на хидатидната киста, аспирация на кистозната течност, въвеждане на сколициден агент и повторна реаспирация на съдържимото. Много клинични изследвания демонстрират висок процент на успех и по-малка заболяемост в сравнение с традиционните хирургични подходи. Въпреки това PAIR е свързана с потенциални рискове като анафилаксия, формиране на билиарна фистула, инфекция и рецидив. Правилният подбор на пациентите и внимателното изпълнение на процедурата са от ключово значение за минимизиране на усложненията. Разбирането на ползите и ограниченията на PAIR е съществено за оптимизиране на стратегиите за лечение при пациенти с чернодробна ехинококоза.

Ключови думи: PAIR техника, кистозна ехинококоза, хидатидна киста на черния дроб, перкутанно лечение, *echinococcus granulosus*, минимално инвазивна терапия

Abstract

Cystic echinococcosis, commonly referred to as hydatid disease, is a zoonotic parasitic infection caused primarily by the larval stage of *Echinococcus granulosus*. The liver is the most commonly affected organ, accounting for approximately 60–70% of all cases. Historically, surgical intervention was considered the standard treatment for hepatic hydatid cysts. However, the development of minimally invasive techniques has significantly altered therapeutic strategies. One of the most important advances in the management of liver echinococcosis is the percutaneous technique known as PAIR (puncture–aspiration–injection–reaspiration). Introduced in the late 1980s, PAIR provides a safe and effective alternative to surgery in selected patients. The technique involves ultrasound-guided puncture of the hydatid cyst, aspiration of cystic fluid, instillation of a scolicidal agent, and reaspiration of the contents. Numerous clinical studies have demonstrated high success rates and reduced morbidity compared with traditional surgical approaches. Nevertheless, PAIR is associated with potential risks, such as anaphylaxis, biliary fistula formation, infection, and recurrence. Appropriate patient selection and careful procedural technique are essential to minimize complications. Understanding the benefits and limitations of PAIR is essential for optimizing management strategies in patients with hepatic echinococcosis.

Key words: PAIR technique; cystic echinococcosis; hydatid liver cyst; percutaneous treatment; *echinococcus granulosus*; minimally invasive therapy

ВЪВЕДЕНИЕ

Кистозната ехинококоза, известна още като хидатидна болест, е паразитна инфекция, причинена от ларвния стадий на *Echinococcus granulosus* — тения, която засяга хората като случайни междинни гостоприемници [1]. Заболяването е ендемично в много части на света, особено в региони с развито животновъдство и близък контакт между хора и кучета, включително Средиземноморието, Близкия изток, Южна Америка, Централна Азия и части от Африка [2]. След приемането на яйца на паразита ларвите проникват през чревната лигавица и по порталното кръвообращение достигат до черния дроб, където се развиват в хидатидни кисти. Черният дроб е засегнат в около 60–70% от случаите, следван от белите дробове и други органи [3]. В продължение на десетилетия за единствено ефективно лечение на хидатидната болест се е считала хирургичната екстирпация на кистата. Този подход обаче е свързан със значителна заболяемост, риск от рецидив и продължителен болничен престой [4]. С развитието на образната диагностика и интервенционалната гастроентерология и рентгенология се появяват и по-малко инвазивни терапевтични възможности. Едно от най-съществените постижения в лечението на чернодробните хидатидни кисти е техниката PAIR — пункция, аспирация, инжектиране и реаспирация. Методът се състои в ехографски насочена перкутанна пункция на кистата, последвана от евакуация на кистозната течност и инжектиране на сколициден агент за унищожаване на паразита [5]. PAIR се утвърждава като важна терапевтична възможност при определени типове хидатидни кисти и се препоръчва от Световната здравна организация за определени стадии на кистозната ехинококоза [6]. Много изследвания доказват, че PAIR води до резултати, сравними с хирургията, но с по-нисък риск от усложнения и по-кратък болничен престой [7].

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ЧЕРНОДРОБНАТА ЕХИНОКОКОЗА

Кистичната ехинококоза е едно от най-разпространените зоонозни паразитни заболявания по света [2]. Световната здравна организация изчислява, че повече от един милион души са засегнати в глобален мащаб [8]. Заболяването е особено често срещано в селските райони, където овцевъдството е разпространено, а кучетата слу-

жат като крайни гостоприемници на паразита [9]. Човек се заразява чрез поглъщане на яйца на паразита от заражена храна, вода или при директен контакт със заразени кучета. Хидатидните кисти нарастват бавно и могат да останат безсимптомни в продължение на много години. Когато се появят симптоми, те обикновено са свързани с размера и локализацията на кистата в черния дроб. Чести клинични прояви са коремна болка, хепатомегалия и обструктивна жълтеница [10]. Възможни са и усложнения като руптура на кистата, инфекция и обструкция на жлъчните пътища, което налага медицинска намеса.

КЛАСИФИКАЦИЯ

Класификацията на кистичната ехинококоза (KE), причинена основно от ларвния стадий на *Echinococcus granulosus*, се е развила значително през последните десетилетия с подобряването на методите за образна диагностика и стандартизирането на клиничните подходи за лечение. Исторически, класификацията на хидатидните кисти е базирана основно на хирургични и патологични находки. С навлизането на ултразвук и други образни техники обаче възниква необходимостта от стандартизирана, основаваща се на образна диагностика класификационна система, която да позволява на клиницистите да оценят стадия на заболяването, да насочват лечението и да улесняват комуникацията между медицинските специалисти по целия свят. Днес най-широко приетата система е тази на Неформалната работна група по ехинококоза към Световната здравна организация (СЗО-IWGE), въведена през 2001 г., която остава крайъгълният камък при вземането на клинични решения в лечението на кистична ехинококоза [2]. Класификацията на СЗО се базира основно на ултразвуковата морфология на чернодробните хидатидни кисти, въпреки че може да се прилага и при кисти в други органи. Тази система разделя кистите на пет основни типа (CE1–CE5) според тяхната структурна характеристика и биологична активност. Важно е, че класификацията различава активни, преходни и неактивни кисти, което пряко влияе върху лечебните стратегии като медикаментозно лечение, перкутанни интервенции или хирургия [2–11].

Кистите CE1 представляват най-ранният активен стадий на заболяването. Те се визуализират като унилокуларни, анехогенни лезии с равномерно течено съдържимо и видим двоен контур, пред-

ставяващ кистичната стена. Често при ултразвуково изследване се наблюдава т. нар. „хидатиден пясък“. Кистите CE1 се считат за жизнени и активни, т.е. паразитът остава жив и способен да расте. Тези кисти реагират добре на медикаментозно лечение с бензимидазоли и са подходящи и за перкутанни процедури като техниката PAIR (пункция, аспирация, инжектиране, реаспирация) [6-12].

Кистите CE2 също се класифицират като активни лезии, но имат по-сложна структура. Те се характеризират с мултивезикуларни, мултисептирани кисти, съдържащи множество дъщерни кисти, като при ултразвук изглеждат като „розетка“ или „пчелна пита“. Тези кисти често са по-трудни за лечение, тъй като наличието на множество дъщерни кисти намалява ефективността на простите перкутанни техники. В много случаи за CE2 кистите се препоръчва хирургично лечение или по-сложни перкутанни методи [4-16].

Кистите CE3 представляват преходният стадий между активното и неактивното заболяване. Класификацията на C3O допълнително подразделя тази категория на CE3a и CE3b заради различното им биологично поведение и терапевтични особености. CE3a кистите показват отлепване на ендокистата от перикистата, формирайки характерния „знак на водната лилия“ при образна диагностика, което бележи дегенерация на паразита и частична загуба на жизненост. CE3b кистите, напротив, съдържат дъщерни кисти в предимно плътен матрикс, като това индикира по-сложен преходен етап. CE3a лезиите често реагират добре на перкутанна терапия, докато CE3b кистите могат да изискват по-агресивни лечебни подходи поради своята сложна структура [5-18].

Последните етапи в класификацията на C3O включват CE4 и CE5 кисти, които се считат за неактивни лезии. Кистите CE4 показват хетерогенно, дегенеративно вътрешно съдържание без дъщерни кисти, което отразява напреднала дегенерация на паразита. Кистите CE5 се характеризират с дебела калцифицирана стена, като често при ултразвук се наблюдава акустична сянка. Тези кисти обикновено представляват загинали паразити и обикновено не изискват активно лечение, освен ако не предизвикват симптоми или усложнения [6-18].

Едно от основните предимства на класификацията C3O-IWGE е нейното директно терапевтично значение. Като разграничават активни, преходни и неактивни кисти, клиницистите могат да съобразят лечебната стратегия с биологичния

стадий на заболяването. Активните кисти (CE1 и CE2) обикновено изискват лечение – медикаментозно, перкутанно или хирургично. Преходните кисти (CE3) се лекуват индивидуално в зависимост от размер, локализация и усложнения. Неактивните кисти (CE4 и CE5) често се проследяват консервативно по метода „наблюдавай и изчакай“ с периодични образни изследвания [2-19].

Друга важна особеност на тази класификационна система е нейната възпроизводимост и приложимост в ендемичните региони, където ултразвукът често е основният диагностичен инструмент. Тъй като ултразвукът е сравнително евтин, преносим и широко достъпен, класификацията на C3O позволява на медицинските специалисти в условия с ограничени ресурси ефективно да диагностицират и стадират ехинококозата [19-24]. Това значително е подобрило епидемиологичния надзор и клиничното управление в ендемични региони в Азия, Южна Америка, Африка и части от Европа.

Въпреки широкото си приемане класификацията на C3O има някои ограничения. Например тя е насочена основно към чернодробната кистична ехинококоза, докато ехинококовите кисти могат да се срещат и в други органи – бял дроб, слезка, бъбреци, мозък. Освен това тълкуването на ултразвуковите образи може да варира според опита на оператора, което да доведе до разлики в стадирането на кистите. По-усъвършенствани образни техники като компютърна томография (КТ) и магнитен резонанс (ЯМР) могат да предоставят допълнителна диагностична информация, особено при усложнени или атипични случаи [8-26].

Класификацията на C3O-IWGE представлява съществен напредък в диагностиката и лечението на кистичната ехинококоза. Като осигурява стандартизирана, базирана на ултразвук система за стадиране, отразяваща биологичната активност на хидатидните кисти, тя позволява на клиницистите да изберат подходяща лечебна стратегия и да проследяват хода на заболяването. Въпреки определени ограничения класификацията на C3O остава незаменим инструмент както в клиничната практика, така и в научните изследвания, свързани с ехинококозата [8-27].

ИСТОРИЧЕСКО РАЗВИТИЕ НА PAIR

Преди развитието на перкутанните техники хирургията се е смятала за стандартно лечение на хидатидните кисти. Хирургичните методи

включват кистектомия, перикистектомия и резекция на черния дроб [4]. Въпреки че е ефективен, хирургичният подход носи рискове като:

- Интраоперативна руптура на кистата
- Дисеминация на паразитен материал
- Анафилактични реакции
- Следоперативни инфекции [11].

Тези ограничения стимулират изследователите да търсят по-малко инвазивни възможности за лечение.

В продължение на много години пункцията на хидатидните кисти се е считала за опасна поради опасения от анафилактичен шок и дисеминация на паразита. По тази причина аспирацията на хидатидни кисти традиционно се е избягвала [12]. През 80-те години на XX век обаче експериментални и клинични проучвания показват, че перкутанният дренаж може да се извърши безопасно при контролирани условия. Техниката PAIR е предложена за пръв път в средата на 80-те години и по-късно систематично изследвана в клинични изпитвания [5]. Ранните проучвания показват обещаващи резултати, като демонстрират, че перкутанният дренаж, комбиниран със сколицидни агенти, ефективно унищожава паразита. Процедурата получава по-широко приемане, след като няколко проспективни проучвания потвърждават нейната безопасност и ефективност [13].

PAIR се извършва под ултразвуков или компютърнотомографски контрол и се състои от четири основни стъпки:

1. Пункция – въвеждане на игла в хидатидната киста през коремната стена.
2. Аспирация – изтегляне на кистозната течност с цел намаляване на вътрекистозното налягане.
3. Инжектиране – въвеждане на сколициден агент като хипертоничен физиологичен разтвор или етанол за унищожаване на протосколексите.
4. Реаспирация – отстраняване на инжектирания разтвор и останалия кистозен материал [5].

Процедурата обикновено се провежда под локална или краткотрайна анестезия и по-рядко под интубационна и може да бъде комбинирана с антихелминтна терапия като албендазол, за да се намали рискът от рецидив [14-29]. Ултразвуковият контрол позволява точно позициониране на иглата и помага да се избегнат травми на съседни структури.

ПОКАЗАНИЯ

Успехът на PAIR зависи до голяма степен от подходящия подбор на пациенти. Техниката е

най-ефективна при кисти, които съдържат течен материал и имат ограничени вътрешни септи. Според класификацията на WHO PAIR е особено подходящ за:

- CE1 кисти (еднокамерни кисти)
- CE3a кисти (кисти с отделени мембрани) [6].

PAIR по принцип е противопоказан при:

- Многокамерни кисти (CE2 и CE3b)
- Повърхностно разположени кисти с висок риск от руптура
- Неактивни калцифицирани кисти
- Хидатидни кисти на белия дроб или мозъка [8].

ПРЕДИМСТВА НА PAIR

Едно от основните предимства на PAIR е, че избягва голяма хирургична намеса и може да бъде приложен под образна навигация с минимална травма на околните тъкани. Това намалява следоперативната болка и времето за възстановяване.

Няколко проучвания показват, че PAIR е свързан с по-ниска заболяемост и смъртност в сравнение с хирургичното лечение [10]. Пациентите, лекувани с PAIR, обикновено имат по-малко усложнения и по-кратък болничен престой [13-30].

PAIR е значително по-евтина процедура от хирургичното лечение, тъй като не изисква продължителна анестезия или използване на операционна зала. Това прави процедурата особено ценна в условия с ограничени ресурси.

Клинични проучвания отчитат успеваемост над 90% при подходящо подбрани пациенти [13]. PAIR позволява също така процедури да се повтарят при необходимост [31-36].

НЕДОСТАТЪЦИ И ОГРАНИЧЕНИЯ

Въпреки предимствата си PAIR има и редица ограничения. PAIR е подходяща само за определен тип хидатидни кисти и не може да замени хирургията във всички случаи. Макар и рядко изтичането на кистозно съдържимо по време на пункцията може да доведе до разпространение на паразити и рецидив на заболяването, който е съизмерим с риска при оперативна интервенция. Процедурата изисква опитни оператори и висококачествена образна апаратура [13-15].

УСЛОЖНЕНИЯ НА PAIR

Усложненията обикновено се класифицират като леки или сериозни.

Леките усложнения включват:

- Повишена температура
- Болка на мястото на пункция
- Алергични реакции
- Лек жлъчен теч [15].

Тези усложнения обикновено отшумяват самостоятелно и реагират на консервативно лечение [29-36].

Сериозни усложнения са анафилактична реакция, образуване на жлъчна фистула, вторична инфекция и рецидив на паразитозата [15-18]. Анафилаксията е най-опасното усложнение на PAIR поради експозиция на хидатидна течност. Въпреки че е рядка, тя изисква незабавна медицинска намеса [35-38]. Възможна е комуникация между кистата и жлъчните пътища след процедурата, което води до изтичане на жлъчен сок към кистата [36-40]. Инфекцията на третираната киста може да доведе до формиране на чернодробен абсцес, като усложнението е изключително рядко [38-44]. Възможен е рецидив на хидатидните кисти, ако след лечението останат жизнеспособни протосколекси. Рецидивите обикновено се поддават на повторно пункционно лечение [43-47].

ДЪЛГОСРОЧНИ РЕЗУЛТАТИ И ПЕРСПЕКТИВИ

Дългосрочните проследяващи проучвания показват отлични резултати при PAIR [40-48]. Успешаемостта при големи клинични серии варира между 85% и 97%, с ниски нива на рецидив [13, 18, 38-48]. Образните изследвания обикновено показват постепенно намаляване и последващо втвърдяване на кистозната кухина след лечението [13, 19, 40-48].

Последните постижения в интервенционната гастроентерология водят до разработването на модифицирани перкутанни техники като дренаж чрез катетър и комбинирани процедури с ендоскопски интервенции [38-48]. Необходими са допълнителни изследвания за оптимизиране на подбора на пациентите и подобряване на дългосрочните резултати.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

PAIR е утвърден като важен и референтен минимално инвазивен терапевтичен избор за подбрани случаи на чернодробна ехинококоза.

От въвеждането си в края на двадесети век тази техника значително променя поведението и лечението при хидатидната болест. В сравнение с хирургията PAIR предлага предимства като по-ниска заболяемост, по-кратък болничен престой и намалени разходи за здравеопазване. Въпреки това внимателният подбор на пациентите и стриктното спазване на процедурните протоколи са от съществено значение за минимизиране на усложненията. Когато се използва правилно, PAIR представлява безопасна и ефективна алтернатива на хирургията при лечението на хепатални хидатидни кисти.

Библиография

1. Smego RA, Bhatti S, Khaliq AA, Beg MA. Percutaneous aspiration-injection-reaspiration drainage plus albendazole for hepatic cystic echinococcosis: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(8):1073–1083.
2. Brunetti E, Vuitton DA, Junghans T. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica*. 2010;114(1):1–16.
3. Vuitton DA, Gottstein B. Echinococcus and echinococcosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010;23(2):349–367.
4. Aydinli M, Ozturk A. Surgical management of hydatid liver disease. *Archives of Surgery*. 2011;146(5):512–518.
5. Khuroo MS. Percutaneous drainage in hepatic hydatidosis: the PAIR technique. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2021;11(5):592–602.
6. World Health Organization Informal Working Group on Echinococcosis. PAIR: puncture, aspiration, injection, re-aspiration. WHO guidelines.
7. Giorgio A, Calisti G, de Stefano G. Percutaneous treatment of hydatid liver cysts: an update. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*. 2012;7(3):1–9.
8. Akhan O. Percutaneous treatment of liver hydatid cysts: to PAIR or not to PAIR. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2023;36(5):308–317.
9. Artas H, Yildirim M. Long-term results of PAIR treatment in liver hydatid cysts. *Annals of Medical Research*. 2023;30(12):1472–1476.
10. Yasawy MI. Percutaneous aspiration and drainage with adjuvant medical therapy for hepatic hydatid cysts. *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17(5):646–650.
11. Filice C, Brunetti E. Use of PAIR in human cystic echinococcosis. *Acta Tropica*. 1997;64(1–2):95–107.
12. Khuroo MS, Wani NA, Javid G. Percutaneous drainage compared with surgery for hepatic hydatid cysts. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(13):881–887.
13. Khuroo MS. Percutaneous drainage in hepatic hydatidosis: the PAIR technique. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2002;17(4):484–489.
14. Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, et al. Percutaneous treatment of hydatid liver cysts: a long-term follow-up of 163 patients. *Radiology*. 2001;221(3):653–659.

15. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica*. 2010;114(1):1–16.
16. World Health Organization Informal Working Group on Echinococcosis. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis. *Acta Tropica*. 2003;85(2):253–261.
17. Akhan O, Özmen MN. Percutaneous treatment of liver hydatid cysts. *European Journal of Radiology*. 1999;32(1):76–85.
18. Akhan O. Percutaneous treatment of liver hydatid cysts: to PAIR or not to PAIR. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2023;36(5):308–317.
19. Örmeci N. PAIR vs Örmeci technique for the treatment of hydatid cyst. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2014;25(4):240–245.
20. Golemanov B, Grigorov N, Mitova R. Efficacy and safety of PAIR for cystic echinococcosis: experience on a large series of patients from Bulgaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2011;84(1):48–51.
21. Khuroo MS, Wani NA, Javid G. Percutaneous aspiration and drainage versus surgery for hepatic hydatidosis: a prospective randomized study. *Annals of Surgery*. 1998;227(4):487–492.
22. Akhan O, Ozmen MN, Dincer A, Sayek I. Percutaneous treatment of hydatid cysts of the liver: long-term results. *American Journal of Roentgenology*. 1996;166(4):805–809.
23. Smego RA, Sebanego P. Treatment options for hepatic cystic echinococcosis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2005;9(2):69–76.
24. Horton J. Albendazole therapy of echinococcosis. *Acta Tropica*. 1997;64(1–2):79–93.
25. McManus DP, Gray DJ, Zhang W, Yang Y. Diagnosis, treatment and management of echinococcosis. *British Medical Journal*. 2012;344:e3866.
26. Brunetti E, Garcia HH, Junghanss T. Cystic echinococcosis: chronic, complex, and still neglected. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2011;5(7):e1146.
27. Dziri C, Haouet K, Fingerhut A. Treatment of hydatid cyst of the liver: where is the evidence? *World Journal of Surgery*. 2004;28(8):731–736.
28. Sayek I, Onat D. Diagnosis and treatment of uncomplicated hydatid cyst of the liver. *World Journal of Surgery*. 2001;25(1):21–27.
29. Pawlowski ZS, Eckert J, Vuitton DA, Ammann RW, et al. Echinococcosis in humans: clinical aspects, diagnosis and treatment. *WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals*. 2001:20–66.
30. Bresson-Hadni S, Delabrousse E, Blagosklonov O, et al. Imaging aspects and non-surgical interventional treatment in human alveolar echinococcosis. *Parasitology International*. 2006;55:S267–S272.
31. Wen H, Vuitton DA, Tuxun T, et al. Echinococcosis: advances in the 21st century. *Clinical Microbiology Reviews*. 2019;32(2):e00075–18.
32. Tamarozzi F, Akhan O, Cretu CM. Epidemiology and management of cystic echinococcosis in Europe. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2018;31(5):383–392.
33. Vuitton DA, McManus DP, Rogan MT, et al. International consensus on terminology to be used in the field of echinococcoses. *Parasite*. 2020;27:41.
34. Brunetti E, Tamarozzi F, Macpherson CNL, et al. Ultrasound and cystic echinococcosis. *Ultrasound International Open*. 2018;4(3):E70–E78.
35. Junghanss T, da Silva AM, Horton J, et al. Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art, problems, and perspectives. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008;79(3):301–311.
36. Vuitton DA, Brunetti E. Treatment of echinococcosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2010;11(13):2211–2224.
37. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2004;17(1):107–135.
38. Smego RA, Bhatti S. Percutaneous aspiration-injection-reaspiration drainage plus albendazole or mebendazole for hepatic cystic echinococcosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(2):212–216.
39. Giorgio A, Tarantino L, Mariniello N, et al. Hydatid liver cyst: an 11-year experience of percutaneous treatment. *Radiology*. 2001;221(3):653–659.
40. Akhan O, Koroglu M. Hydatid disease of the liver. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2007;28(1):28–34.
41. Dziri C. Hydatid disease: continuing serious public health problem. *World Journal of Surgery*. 2001;25(1):1–3.
42. Craig PS, McManus DP, Lightowlers MW, et al. Prevention and control of cystic echinococcosis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2007;7(6):385–394.
43. Moro P, Schantz PM. Echinococcosis: historical landmarks and progress in research and control. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 2009;103(5):349–361.
44. Brunetti E, White AC. Cestode infestations: hydatid disease and cysticercosis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2012;26(2):421–435.
45. Junghanss T, Kern P. Echinococcosis: clinical manifestations and diagnosis. *UpToDate*. 2019.
46. Nagasbekov M, Baimakhanov Z, Doskhanov M, et al. Cystic echinococcosis of the liver in Kazakhstan: effectiveness of the PAIR method compared with laparoscopic and open surgery. *Asian Journal of Surgery*. 2024;47(11):4711–4716.
47. Golemanov B, Grigorov N, Mitova R, et al. Efficacy and safety of PAIR for cystic echinococcosis: experience on a large series of patients from Bulgaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2011 Jan;84(1):48–51. doi: 10.4269/ajtmh.2011.10-0312.
48. Vuitton DA. Echinococcosis and allergy. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2004;26(2):93–104. doi:10.1385/CRIAI.26.2.093.

✉ Адрес за кореспонденция:

Доц. Камен Данов

e-mail: danov@doctor.bg

РЕДКИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ БИЛИАРНИ ОБСТРУКЦИИ. ДИАГНОСТИЧЕН ПОДХОД ПРИ БИЛЕОДИГЕСТИВНИ ФИСТУЛИ. КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

К. Данов, Д. Тодорова

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

RARE COMPLICATIONS IN BILIARY OBSTRUCTIONS. DIAGNOSTIC APPROACH TO BILIODIGESTIVE FISTULAS. CLINICAL CASE

K. Danov, D. Todorova

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

Резюме

Холецистодуоденалната фистула (ХДФ) представлява най-често срещаният подтип на вътрешна билиарна фистула и е рядко, но клинично значимо усложнение на хроничната жлъчнокаменна болест. Тези абнормни комуникации между жлъчния мехур и дванадесетопръстника възникват предимно на базата на дългогодишна холелитиаза и хронично възпаление, водещо до некроза и ерозия в съседни структури. Въпреки че често са асимптомни, холецистодуоденалните фистули могат да се проявят с неспецифични стомашно-чревни симптоми, жлъчнокаменен илеус или обструкция на горния стомашно-чревен тракт – синдром на Bouveret. Напредъкът в образните методики значително подобрява нивата на предоперативно откриване; въпреки това много случаи продължават да се диагностицират интраоперативно. Лечението на холецистодуоденалните фистули остава спорно, като възможностите варират от консервативна терапия до окончателно хирургично възстановяване, включващо холецистектомия и затваряне на фистулата. Ендоскопските интервенции се очертават като действащи алтернативи при избрани пациенти, особено при лечението на усложнения, свързани с жлъчните камъни. Разбирането на патофизиологичните механизми и диагностичните предизвикателства, свързани с холецистодуоденалните фистули, е от съществено значение за оптимизиране на резултатите за пациентите и намаляване на периоперативната заболяемост.

Ключови думи: билеодигестивни фистули, жлъчнокаменна болест, гастроинтестинална ендоскопия

Abstract

Cholecystoduodenal fistula (CDF) represents the most common subtype of internal biliary fistula and constitutes a rare but clinically significant complication of chronic gallstone disease. These abnormal communications between the gallbladder and the duodenum arise primarily from longstanding cholelithiasis and chronic inflammation leading to pressure necrosis and erosion into adjacent structures. Although often asymptomatic, cholecystoduodenal fistulas may present with nonspecific gastrointestinal symptoms, gallstone ileus, or upper gastrointestinal obstruction such as Bouveret syndrome. Advances in cross-sectional imaging have significantly improved preoperative detection rates; however, many cases continue to be diagnosed intraoperatively. The management of cholecystoduodenal fistulas remains controversial, with options ranging from conservative therapy to definitive surgical repair involving cholecystectomy and fistula closure. Endoscopic interventions have emerged as viable alternatives in selected patients, particularly in the management of gallstone-related complications. Understanding the pathophysiological mechanisms and diagnostic challenges associated with cholecystoduodenal fistulas is essential for optimizing patient outcomes and reducing perioperative morbidity.

Key words: biliodigestive fistula, gallbladder stones, gastrointestinal endoscopy

ВЪВЕДЕНИЕ

Вътрешните билиарни фистули представляват рядко, но клинично важно усложнение на заболявания на жлъчните пътища, най-често свързани с хронична жлъчнокаменна болест. Сред тези образувания холецистодуоденалната фистула (ХДФ) е причина за по-голямата част от случаите, представлявайки приблизително 60–85% от всички вътрешни билиарни фистули [1, 2]. Образоването на холецистодуоденална фистула включва анормална комуникация между жлъчния мехур и дуоденалния лумен, обикновено в резултат на продължителни възпалителни процеси и механична ерозия, причинена от заседнали жлъчни камъни [3].

Историческото разпознаване на билиарно-ентералните фистули датира от XVII век, въпреки че систематичните хирургични описания стават по-забележими в края на XIX и началото на XX век. С развитието на съвременните диагностични образни методи – по-специално съвременната ултразвукова диагностика, компютърната томография (КТ), магнитнорезонансната томография (МРТ) и ендоскопските техники – по-ранното откриване и подобреното лечение на холецистодуоденалните фистули стават възможни [4, 5]. Въпреки тези постижения диагнозата остава трудна поради неспецифичните клинични прояви и честото съвместно съществуване на други билиарни патологии.

Холецистодуоденалните фистули най-често се свързват с хроничен калкулозен холецистит и могат да доведат до редица клинични усложнения, включително илеус от конcrement, рецидивиращ холангит, стомашно-чревно кървене и синдроми на малабсорбция [6]. В редки случаи злокачествени процеси като карцином на жлъчния мехур също могат да допринесат за образуването на фистула [7]. Клиничното значение на ХДФ се крие не само в потенциалните ѝ усложнения, но и в техническата сложност на хирургичното ѝ лечение.

Епидемиология

Холецистодуоденалната фистула е сравнително рядко състояние. Вътрешните билиарни фистули се срещат при приблизително 0,15% до 8% от пациентите, претърпели операция по повод

жлъчна патология, в зависимост от изследваната популация [8, 9]. Сред тях холецистодуоденалните фистули представляват най-честият подтип – приблизително 60–85% от всички жлъчно-ентерални фистули [1, 10]. Състоянието се наблюдава най-често при пациенти в напреднала възраст, особено тези над 65 години. Няколко проучвания показват силно преобладаване на жените, което отразява по-високата честота на жлъчнокаменна болест при тях [11, 12]. Съотношението жени: мъже при пациенти с холецистодуоденални фистули варира от 2:1 до 4:1 в повечето докладвани серии [13]. Географските вариации в разпространението на холецистодуоденалните фистули корелират с разпространението на жлъчнокаменната болест в световен мащаб. Регионите с по-високи нива на холелитиаза, включително Западна Европа и Северна Америка, показват съответно по-високи нива на честота на билиарно-ентерални фистули [14]. Подобренятия в ранната диагностика и елективната холецистектомия обаче допринасят за намаляване на честотата на това усложнение през последните десетилетия [15].

Жлъчнокаменният илеус представлява едно от най-значимите клинични последствия от образуването на холецистодуоденална фистула. Среща се при приблизително 0,3–0,5% от всички случаи на холелитиаза, но представлява до 25% от случаите на тънкочревна обструкция при пациенти в напреднала възраст [16, 17]. В такива случаи наличието на холецистодуоденална фистула осигурява пътя, през който жлъчните камъни навлизат в чревния лумен.

Смъртността, свързана с холецистодуоденална фистула, варира в широки граници – от 6% до 30%, до голяма степен в зависимост от съпътстващите заболявания на пациента, диагностичното забавяне и хирургичната сложност [18].

Етиология и патогенеза

Най-честият етиологичен фактор за развитието на холецистодуоденална фистула е хроничният калкулозен холецистит, свързан с дългогодишна холелитиаза [3, 12, 17]. Жлъчните камъни, особено големите или инклавирани конcrementи, оказват продължителен натиск върху стената на жлъчния мехур, което води до исхемия, некроза и евентуална ерозия в съседни структури. Дванадесетопръстникът, особено първата му част (ду-

оденален булбус), се намира в непосредствена анатомична близост до жлъчния мехур, което го прави най-честото място за образуване на фистула [16, 17]. Рецидивиращите възпалителни епизоди допълнително влошават локалното увреждане на тъканите, предизвиквайки сраствания между жлъчния мехур и околните органи. С течение на времето персистиращото възпаление води до отслабване на околните тъкани, позволявайки директна комуникация между лумена на жлъчния мехур и дванадесетопръстника [2, 18].

Въпреки че жлъчните камъни са най-честата причина, се идентифицират и по-рядко срещани етиологии. Карциномът на жлъчния мехур и – по-рядко – злокачествените заболявания на дванадесетопръстника могат да причинят образуване на фистула чрез директна инвазия на тумора в съседни органи [7, 13, 17]. Злокачествените холецистодуоденални фистули са свързани с лоша прогноза и могат да се проявят в напреднал стадий на заболяването.

Хроничната дуоденална язва исторически е била свързана с образуването на фистули, особено преди широкото използване на инхибитори на протонната помпа и ерадикационна терапия на *Helicobacter pylori* [19, 20]. Състояния като коремна травма, предходна жлъчна хирургия и ендоскопски интервенции също са описвани като причина за редки случаи на развитие на фистула [12, 21]. Болест на Крон, туберкулоза и актиномикоза са докладвани като редки причини за жлъчно-ентерални фистули [12, 21, 22].

Класификация

Холецистодуоденалните фистули (ХДФ) се класифицират в по-широката категория вътрешни билиарни фистули (ВБФ), които представляват аномални комуникации между жлъчната система и съседните кухи вътрешни органи. Предложени са няколко класификационни системи, базирани на анатомично местоположение, етиология и клинична картина [12, 18–22].

Най-широко използваната класификация категоризира вътрешните билиарни фистули според органа, участващ в комуникацията с жлъчния мехур или жлъчните пътища. Сред тях холецистодуоденалните фистули представляват преобладаващия подтип.

Видове вътрешни билиарни фистули:

1. Холецистодуоденална фистула (ХДФ) – най-често срещана
2. Холецистоколонна фистула
3. Холецистогастрична фистула
4. Холедоходуоденална фистула
5. Холедохоколонна фистула
6. Сложни или множествени фистули

Холецистодуоденалните фистули представляват приблизително 60–85% от всички вътрешни билиарни фистули, следвани от холецистоколонни фистули (10–20%) и холецистогастрални фистули (2–5%) [10, 22].

Друга класификационна система се основава на механизма на образуване на фистулата:

1. Първични (спонтанни) фистули

Те представляват по-голямата част от случаите и възникват поради хронични възпалителни процеси, най-често жлъчнокаменна болест [20].

2. Вторични фистули

Вторичните фистули се развиват в резултат на:

- злокачествено заболяване
- хирургични усложнения
- ендоскопска травма
- пенетриращи дуоденални язви
- външна травма [15, 17].

Холецистодуоденалните фистули могат да бъдат категоризирани и според клиничните им прояви:

1. Асимптомни фистули
2. Фистули, проявяващи се с жлъчнокаменен илеус
3. Фистули, причиняващи синдром на Bouveret
4. Фистули, свързани с холангит
5. Фистули, проявяващи се със стомашно-чревна кървене.

Тази клинична класификация е особено важна за определяне на стратегиите за лечение и прогнозиране на прогнозата [16, 18].

Клинична картина

Клиничната картина на холецистодуоденалната фистула варира значително – от случайно откриване до тежки животозастрашаващи усложнения. Симптомите често са неспецифични и могат да имитират други стомашно-чревни нарушения, което допринася за забавяне на диагностиката [13, 19].

При много пациенти холецистодуоденалните фистули остават клинично безсимптомни и се откриват случайно по време на образни изследвания или хирургично лечение за жлъчнокаменна болест [14–17]. Липсата на симптоми се дължи на постепенното образуване на фистулата, което позволява физиологична адаптация и декомпресия на жлъчната система [12, 21, 22].

При наличие на симптоми те обикновено са свързани с усложнения на жлъчнокаменната болест или със самата фистула. Чести симптоми са: болка в горния десен квадрант на корема, гадене и повръщане, диспепсия, загуба на тегло, треска (в случаи на инфекция), жълтеница. Клиничната картина често е неразличима от тази на хроничния холецистит [12].

Жлъчнокаменният илеус представлява едно от най-значимите усложнения, свързани с образуването на холецистодуоденална фистула. Той се появява, когато жлъчен камък преминава през фистулата в чревния тракт и се инклавирва, обикновено в терминалния илеум [16]. Характеризира се с интермитентна коремна болка, гадене и повръщане, подуване на корема, запек или обстипация, признаци на механична чревна непроходимост.

Синдромът на Bouveret е рядък вариант на жлъчнокаменен илеус, характеризира се с непроходимост на пилора поради инклавиране на конкремент в дванадесетопръстника или самия пилор [22]. Проявява се с упорито повръщане, епигастрална болка, ранно насищане, хематемеза (изключително рядко).

Рефлуксът на чревно съдържимо в жлъчните пътища може да предразположи пациентите към възходящ холангит, а наличието на ерозии на лигавицата на кухите органи може да се прояви с мелена или хематемеза [12, 15, 17].

Диагностика

Диагнозата на холецистодуоденалната фистула е трудна поради неспецифичните симптоми и припокриващите се клинични характеристики с други хепатобилиарни състояния. В миналото повечето случаи са били идентифицирани интраоперативно; напредъкът в образните техники обаче значително е подобрил нивата на предоперативно откриване [17, 20, 22].

Лабораторните находки често са неспецифични, но могат да насочат към основната патология. Чести лабораторни находки са: левкоцитоза, повишен С-реактивен протеин, хипербилирубинемия. Промените обикновено са специфични за възпаление или инфекция [18].

Ендоскопските техники играят все по-важна роля както в диагностиката, така и в лечението. Ендоскопия на горния стомашно-чревен тракт може директно да визуализира фистулния ход или жлъчен конкремент [19, 22].

Ултрасонографията често е образна диагностика от първа линия поради своята достъпност и профил на безопасност. Ултразвуковата находка може да постави диагнозата в кратък времеви интервал. Обикновено се установяват контрахиран жлъчен мехур, жлъчни конкременти, аеробилия, удебелена стена на жлъчния мехур. Визуализацията на самия фистулен ход обаче често е ограничена от чревните газове [12]. Компютърната томография се счита за най-чувствителния образен метод за диагностициране на холецистодуоденални фистули и свързаните с тях усложнения [13, 22]. КТ може да разпознае пневмобилия, задебеляване на стената на жлъчния мехур, перивезикални възпалителни промени, ектопични жлъчни конкременти, директна визуализация на фистулния ход. КТ изображенията са особено ценни за откриване на жлъчнокаменен илеус и насочване към хирургично лечение [14, 22].

Магнитнорезонансната холангиопанкреатография (MRCP) осигурява изображения с висока резолюция на жлъчните пътища. MRCP е особено полезна в случаи, когато КТ находките са неубедителни [15].

Терапия

Терапията на холецистодуоденалните фистули е консервативна или хирургична [16]. Изборът на подход остава предмет на дебат, до голяма степен поради тяхната рядкост, напредналата възраст на засегнатите пациенти и спектъра на клиничните прояви. Стратегиите за лечение се ръководят от съпътстващите заболявания на пациента, тежестта на симптомите, наличието на усложнения (напр. жлъчнокаменен илеус) и предоперативните диагностични находки [12, 18, 19, 22].

Клиничен случай

Представяме случай на мъж на 72 години, който постъпва в увредено общо състояние с горнодиспептични и долнодиспептични оплаквания, иктер със сърбеж и умерена болезненост в епигастриума и мезогастралната зона. Анамнеза за заболявания на хепатобилиарната система: преди 2 години ПАИР на чернодробна ехинококоза, установена безсимптомна холелитиаза, отлагал оперативно лечение. Обективно се установяват иктер по кожата и видимите лигавици, умерена палпаторна епигастрална болка и хепатомегалия. Извършени са параклинични изследвания в условията на спешност – абдоминален ултразвук и компютърна томография на корем. От параклиниката се установява: урея 3,40 mmol/l, калий 4,40 mmol/l, глюкоза 5,36 mmol/l, С-реактивен протеин 6,84 mg/dL, GGT 3172 U/l, алкална фосфатаза 612 U/l, натрий 131 mmol/l, ALAT 343 U/l, ASAT 254 U/l, общ билирубин 341,30 μ mol/l, директен билирубин 192,70 μ mol/l, общ белтък 64 g/l, амилаза 55 U/l, ЛДХ 264 U/l, албумин 36 g/l, креатинин 69 μ mol/l. Абдоминалната ехография доказва механична билиарна обструкция, жлъчен мехур със задебелени стени и холангит. Не може да се категоризира нивото на билиарния стоп и не се уточнява причината за билиарната обструкция. Приема се, че вероятно става въпрос за тежък калкулозен холецистит с жлъчен мехур, контрахиран върху конкременти. Компютърната томография изключва наличието на калциевоплътни конкременти в жлъчния мехур. На фигури 1 и 2 са представени находките от абдоминалния ултразвук. Извършена е контрастно усилена ехография, която не установява видим „washout“ феномен, което отхвърля наличието на напреднал неопластичен процес. Контрастно усилената ехография е представена на фигура 3. Предприема се извършването на ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ERCP) за детайлна оценка на ductus choledochus и при необходимост – екстракция на конкременти и билиарно протезиране. По време на процедурата се установява комуникация на дуоденума с епителизирана структура. Ендоскопската находка е представена на фигури 4, 5 и 6. Ендоскопската процедура директно установява наличието на холецистодуоденална фистула. Поради данните за активен възпалителен процес пациентът е рефериран за

хирургично лечение. В хистологичния препарат от жлъчен мехур, отстранен при последващата оперативна интервенция, се установяват фокуси на нискодиференциран аденокарцином.



Фиг. 1. Абдоминална ехография – контрахиран жлъчен мехур



Фиг. 2. Абдоминална ехография – жлъчен мехур с аеробилия



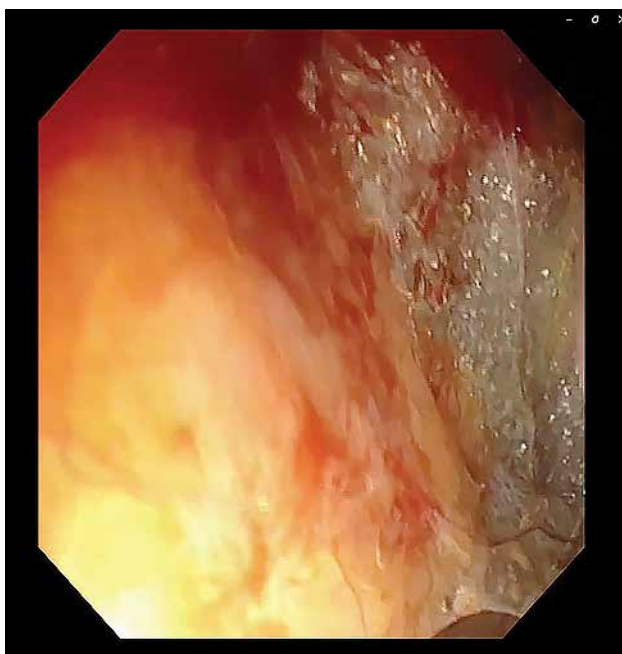
Фиг. 3. Контраст-усилена ехография – липса на „washout“ феномен, късна венозна фаза



Фиг. 4. ERCP – навлизане в дуоденума и подготовка за канюлация



Фиг. 6. Жлъчен мехур – вътрешна повърхност, наблюдавана през фистулния ход



Фиг. 5. ERCP – преход на дуоденална лигавица към вътрешна повърхност на жлъчен мехур

ОБСЪЖДАНЕ

Холецистодуоденалните фистули са рядко, но клинично значимо усложнение на хроничната жлъчнокаменна болест. Те най-често възникват чрез постепенна некроза, наличие на налягане и хронично възпаление, образувайки абнормна комуникация между жлъчния мехур и дванадесетопръстника [1, 2, 22]. Докато много случаи остават асимптомни или се откриват случайно, други се проявяват със сериозни усложнения, включително жлъчнокаменен илеус и синдром на Bouveret, които изискват бързо разпознаване и лечение [11, 12, 15, 21].

Диагностичната обработка трябва да интегрира клиничното подозрение с усъвършенствани образни техники като ултразвук, КТ и MRCP, които предлагат подобрена визуализация на фистулните пътища и свързаната с тях билиарна патология [8, 14]. Ендоскопската оценка остава ценна за директна визуализация и терапевтична интервенция в избрани случаи [12].

Хирургичното лечение, съобразено със съпътстващите заболявания на пациента и клиничната картина, остава крайъгълният камък на окончателното лечение. Едноетапните процедури, комбиниращи холецистектомия и възстановяване на фистулата, често са подходящи при здрави па-

циенти, докато двуетапният оперативен подход може да е по-подходящ за високорискови или хемодинамично нестабилни пациенти [10, 17]. Лапароскопските и роботизирани техники продължават да се развиват, предлагайки минимално инвазивни алтернативи с благоприятни резултати [12, 21].

Представеният клиничен случай показва значението на проследяването на пациенти с установена холелитиаза и навременното предприемане на оперативно лечение. Демонстрира се високата значимост на ултразвуковата диагностика като достъпен и прецизен метод в условията на спешна и неотложна диагностика, предоставяйки информация, съизмерима с компютърната томография и даваща допълнителни насоки при анализирането на получените КТ данни. Ендоскопската диагностика се явява особено прецизен метод за предоперативна диагностика на пациента. Получените резултати за малигнена трансформация в патологично променения жлъчен мехур демонстрират всички възможни усложнения на тези иначе редки състояния.

Бъдещите изследователски инициативи трябва да се фокусират върху подобрени диагностични протоколи, разширяване на минимално инвазивните и хибридни стратегии за лечение и всеобхватни многоцентрови проучвания за оценка на дългосрочните резултати. С непрекъснатия напредък клиницистите могат да очакват подобрена диагностична увереност и терапевтични резултати при пациенти, засегнати от тази рядка, но сложна билиарна патология.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Холецистодуоденалната фистула представя рядко, но клинично значимо усложнение на хроничната жлъчнокаменна болест. Комуникациите между жлъчния мехур и дванадесетопръстника възникват предимно на базата на дългогодишна холелитиаза и хронично възпаление и трябва да бъдат подозирани при пациенти с неясна хепатобилиарна патология. Въпреки че често са асимптомни, холецистодуоденалните фистули могат да се проявят с тежки симптоми, а малигнената трансформация следва да бъде винаги подозирана. Напредъкът в образните методики значително

подобрява диагностиката, като ендоскопската диагностика заема централно място сред съществуващите подходи.

Библиография

1. Nguyen TA, Leupolt L, Fischer C, et al. Surgical treatment of gallstone ileus caused by cholecystoduodenal fistula – a case report. *European Journal of Medical Case Reports*. 2024;8(6):122–125. doi:10.24911/ejmcr.1731701863881
2. Sharma A, Meena RN, Khanna R. Cholecystoduodenal fistula: An incidental finding of gall stone disease in a young male. *Amrita Journal of Medicine*. 2023;19(4):194–196. doi:10.4103/AMJM.AMJM_50_23
3. Petracchi E, Canullan C, Posada H, et al. Cholecystoduodenal fistula without gallstones migration. *Cirugía del Uruguay*. 2023;7(1). doi:10.31837/cir.urug/7.1.6
4. Alsairi S, Alessa AM, Alaiyar BN, et al. Incidentally found cholecystoduodenal fistula and an unusual case of gallstone ileus after laparoscopic cholecystectomy. *Cureus*. 2023;15(11):e49651. doi:10.7759/cureus.49651
5. Fan WJ, Liu M, Feng XX. Endoscopic and surgical treatment of jejunal gallstone ileus caused by cholecystoduodenal fistula: A case report. *World Journal of Clinical Cases*. 2023;11(17):4159–4167. doi:10.12998/wjcc.v11.i17.4159
6. Chen CC, Wang SC, Chen TH, et al. A rare case of cholecystoduodenal fistula complicated with gallstone ileus and upper gastrointestinal bleeding. *Cureus*. 2022;14(5):e24846. doi:10.7759/cureus.24846
7. Qian W, Soares J, Jayewardene ID, et al. Bouveret syndrome preceding classical gallstone ileus: a rare presentation of a cholecystoduodenal fistula. *Journal of Surgical Case Reports*. 2024;2024(7):rjae421. doi:10.1093/jscr/rjae421
8. Khouri A, Singh KB, Edwards K, et al. Bouveret syndrome: a rare cause of duodenal obstruction. *The American Journal of Gastroenterology*. 2023;118(10 Suppl):S1492. doi:10.14309/01.ajg.0000957808.66706.3e
9. Manoharan EV, Kanakarajan P, Ramkumar G, et al. Gallstone ileus with cholecystoduodenal fistula. *Apollo Medicine*. 2019;16(3):164–166. doi:10.4103/am.am_35_19
10. Jamal Z, Laytimi F, El Bouhaddouti H, et al.; SAS Journal Group. Bouveret's syndrome: a rare cause of biliary ileus. *SAS Journal of Surgery*. 2020;6(4):177–179. doi:10.36347/sasjs.2020.v06i04.004
11. Liu YY, Bi SY, He QR, et al. Developments in the diagnosis and management of cholecystoenteric fistula. *Journal of Investigative Surgery*. 2022;35(11–12):1841–1846. doi:10.1080/08941939.2022.2113188
12. Inukai K. Gallstone ileus: a review. *BMJ Open Gastroenterology*. 2019;6(1):e000344. doi:10.1136/bmj-gast-2019-000344
13. Soto DJ, Diaz JJ Jr, Brunicardi FC. Laparoscopic management of gallstone ileus. *Journal of the American College of Surgeons*. 2001;193(3):e12. doi:10.1016/S1072-7515(01)01033-7

14. Rodriguez JER, Grossi AELMT, Siqueira VR, et al. Gallstone ileus associated with cholecystogastric fistula. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2021;86:106328. doi:10.1016/j.ijscr.2021.106328
15. Yamashita H, Chijiwa K, Ogawa Y, et al. The internal biliary fistula – reappraisal of incidence, type, diagnosis and management of 33 consecutive cases. *World Journal of Surgery*. 1997;10(3):143–147. doi:10.1155/1997/95363
16. Reisner RM, Cohen JR. Gallstone ileus: a review of 1001 reported cases. *The American Surgeon*. 1994;60(6):441–446.
17. Rossi S, Bonito G, Cozzi D, et al. From diagnosis to treatment: a pictorial guide of gallstone ileus. *Journal of Medical Imaging and Interventional Radiology*. 2025;12:12. doi:10.1007/s44326-025-00058-x
18. Tan KK, Tan AG, Chan WH, et al. Gallstone ileus: management and clinical outcomes. *Medicina*. 2017;55(9):598. doi:10.3390/medicina55090598
19. Shioi Y, Kawamura S, Kanno K, et al. A case of gallstone ileus displaying spontaneous closure of cholecystoduodenal fistula after enterolithotomy. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2012;3(1):12–15. doi:10.1016/j.ijscr.2011.07.012
20. Huang SF, Han YH, Chen J, et al. Surgical management of cholecystoenteric fistula in patients with and without gallstone ileus: an experience of 29 cases. *Frontiers in Surgery*. 2022;9:950292. doi:10.3389/fsurg.2022.950292
21. Walia DJS, Singla A, Singh S, et al. A rare case of cholecystoduodenal and cholecystocolic fistula with gallstone ileus. *International Journal of Applied Basic Medical Research*. 2023;13(2):121–123. doi:10.4103/ijabmr.ijabmr_598_22
22. Quimis JE, Chusan MB, Molina JR, et al. Laparoscopic management of cholecystoduodenal fistula associated with scleroatrophic gallbladder: a case report. *Clinical Medicine and Health Research Journal*. 2025;5(1):1092–1094. doi:10.18535/cmhrj.v5i1.430

СРЕДНОСРОЧНИ РЕЗУЛТАТИ ПРИ ЕНДОВАСКУЛАРНО ЛЕЧЕНИЕ НА ИНФРАПОПЛИТЕАЛНИ АРТЕРИИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА КРИТИЧНА ИСКЕМИЯ НА ДОЛНИ КРАЙНИЦИ

Хр. Георгиев¹, Кр. Йорданова¹, Й. Стефанова¹, Н. Колев²

¹Отделение по съдова хирургия, УМБАЛ „Медика Русе“

²Клиника по съдова хирургия, ВМА, София

MID-TERM OUTCOMES OF ENDOVASCULAR TREATMENT OF INFRAPOPLITEAL ARTERIES IN PATIENTS WITH CHRONIC CRITICAL LIMB ISCHEMIA

Hr. Georgiev¹, Kr. Yordanova¹, Y. Stefanova¹, N. Kolev²

¹Department of Vascular Surgery, “Medica Ruse” University Hospital

²Clinic of Vascular Surgery, Military Medical Academy, Sofia

Резюме

Хроничната критична искемия на крайника е свързана с висок риск от ампутация и неблагоприятна прогноза, като ролята на инфрапоплитеалната ендоваскуларна реваскуларизация остава обект на дискусия. Целта на проучването е да се оценят средносрочните клинични резултати след ендоваскуларна реканализация при пациенти с хронична критична искемия. Проведен е едноцентров ретроспективен анализ на 136 пациенти (142 крайника), проследени за среден период от $12,6 \pm 5,3$ месеца. Запазване на крайника е постигнато при 94,6% от пациентите. Всички ампутации са настъпили в рамките на първата година, с пик през шестия месец. Наблюдава се значима зависимост между ампутациите и TASC D лезиите, като едногодишното спасяване на крайника е 87,5% при TASC D и 98% при TASC C ($p < 0,001$). Независими предиктори за ампутация са TASC D лезиите и липсата на възможност за хирургичен байпас. Ендоваскуларната реваскуларизация демонстрира висока ефективност по отношение на запазването на крайника.

Ключови думи: хронична критична искемия на крайника, периферна артериална болест, критична искемия

Abstract

Chronic limb-threatening ischemia is associated with a high risk of amputation and an unfavorable prognosis, and the role of infrapopliteal endovascular revascularization remains a matter of debate. The aim of the study is to evaluate the mid-term clinical outcomes following endovascular recanalization in patients with critical limb ischemia. A single-center retrospective analysis was conducted on 136 patients (142 limbs), followed for a mean period of 12.6 ± 5.3 months. Limb salvage was achieved in 94.6% of patients. All amputations occurred within the first year, with a peak at the sixth month. A significant association was observed between amputations and TASC D lesions, with one-year limb salvage rates of 87.5% for TASC D and 98% for TASC C ($p < 0.001$). Independent predictors of amputation are TASC D lesions and the lack of feasibility for surgical bypass. Endovascular revascularization demonstrated high effectiveness in terms of limb salvage.

Key words: chronic limb-threatening ischemia, peripheral arterial disease, critical ischemia

ВЪВЕДЕНИЕ

Ендоваскуларните техники за лечение при пациенти с критична исхемия (КИ) показват обещаващи резултати, но тяхната ефективност все още не е категорично потвърдена в големи рандомизирани контролирани проучвания, насочени към тази популация.

Основната цел на инфрапоплитеалната ангиопластика при КИ е възстановяване на кръвотока чрез поне една артерия с директно перфузиране на исхемичното стъпало, както и поддържане на дългосрочна проходимост на третираните съдове с оглед постигане на заздравяване на раните, облекчаване на болковия синдром и предотвратяване на рецидив на исхемията.

Първичната балонна ангиопластика при тибиялни лезии показва добри клинични резултати в повечето случаи, особено при използване на дълги балони, предназначени за лечение на дифузни и мултисегментни лезии.

Цел

Целта на настоящото проучване е да се оценят средносрочните клинични резултати след ендоваскуларна реканализация при пациенти с хронична крайник-застрашаваща исхемия, подложени на реваскуларизация на инфрапоплитеалните артерии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проведен е едноцентров ретроспективен анализ на пациенти с хронична критична исхемия, застрашаваща крайника, лекувани в Отделението по съдова хирургия на УМБАЛ „Медика“ – Русе в периода януари 2021 г. – декември 2023 г.

В проучването са включени 136 пациенти (142 крайника) със средна възраст $69,7 \pm 9,97$ години, като най-голям дял заемат пациентите във възрастовата група между 60 и 80 години. От тях 42 са жени и 94 са мъже.

Данните са събрани ретроспективно от електронните медицински досиета и структурирани в табличен формат. При пациенти с двустранно засягане и проведени интервенции в различни времеви моменти всеки крайник е анализиран като самостоятелна единица.

Статистическият анализ е извършен с помощта на IBM SPSS Statistics version 31.0.1.0.

За ниво на статистическа значимост е прието $\alpha = 0,05$, като нулевата хипотеза се отхвърля при $p < 0,05$. Използвани са непараметричният тест на Kruskal–Wallis за сравнение между независими групи, Kaplan–Meier анализ за оценка на преживяемостта и кумулативната проходимост, както и Log-rank тест за сравнение между кривите.

РЕЗУЛТАТИ

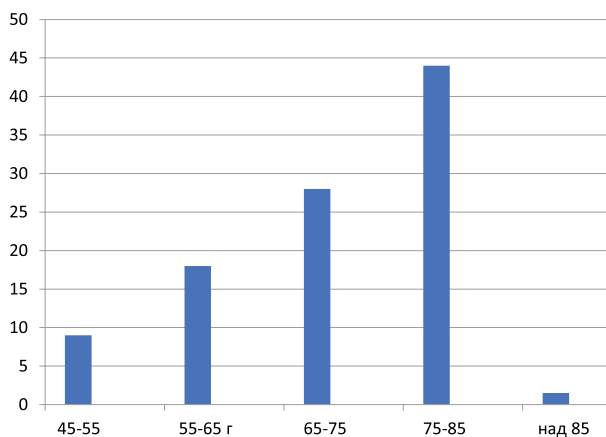
Запазване на крайника е постигнато при 94,6% от пациентите, като не е извършена голяма ампутация в рамките на 12 месеца след процедурата. Всички ампутации са настъпили в рамките на първата година, с най-висока честота през шестия месец.

Наблюдава се статистически значима зависимост между запазването на крайника и TASC класификацията на лезиите, като седем от ампутациите са регистрирани при TASC D. Едногодишното спасяване на крайника е 87,5% при TASC D и 98% при TASC C, като не са наблюдавани ампутации при TASC A и TASC B ($p < 0,001$). Многофакторният Cox регресионен анализ идентифицира TASC D лезиите (HR 2,75; 95% CI 1,13–12,458; $p = 0,031$) и липсата на възможност за хирургичен байпас (HR 2,91; 95% CI 1,61–5,12; $p < 0,001$) като независими предиктори за ампутация.

На всички пациенти е извършена ендоваскуларна реваскуларизация на инфрапоплитеалните артерии, самостоятелно или в комбинация с проксимални интервенции, в периода януари 2021 г. – декември 2023 г. Средният период на проследяване е $12,6 \pm 5,3$ месеца. Средната възраст на пациентите е $69,7 \pm 9,97$ години (диапазон 44–92 години) (табл. 1), като най-висока честота се наблюдава във възрастовите групи между 65 и 80 години (фиг. 1).

Таблица 1. Минимална, максимална и средна възраст на пациентите

Пациенти	N 136	Възраст			
		Mean	SD	Min	Max
ПТА		69.72	9.97	44	92



Фиг. 1. Възрастово разпределение

Мъжете преобладават в изследваната популация (69%), като съотношението мъже : жени е приблизително 2:1 (табл. 2). Контролът на модифицируемите рискови фактори има съществено значение за успешното лечение на пациентите с хронична критична исхемия и ограничаване на прогресията на заболяването. В изследваната кохорта артериалната хипертония е установена при 87% от пациентите, захарният диабет – при 71%, като 43% са на перорална терапия, а 28% – на инсулиново лечение. Дислипидемия се наблюдава при 56% от случаите, а активно тютюнопушене – при 67% от пациентите.

Поради системния характер на атеросклерозата често се установява засягане и на други съдови басейни. Коронарна артериална болест е налична при 53% от пациентите, като 15% са преживели миокарден инфаркт, 8,3% са подложени на перкутанна коронарна интервенция, 3,5% – на аортокоронарен байпас, а 1,4% са със стенокардия. Данни за мозъчносъдова болест са установени при 27% от пациентите, включително транзиторна исхемична атака при 5,4%, преживян исхемичен мозъчен инсулт при 14% и проведена каротидна реваскуларизация при 7%.

Предходни интервенции на ипсилатералния крайник са извършени при 8% от пациентите, като само при малка част от тях са били инфрапоплитеални. Клиничната тежест на заболяването е оценена по класификацията на Rutherford, а анатомичните характеристики на лезиите – чрез ангиографска оценка съгласно TASC II класификацията (табл. 3).

Таблица 2. Полово разпределение на пациентите

Пол	N	%
Мъже	94	69
Жени	42	31
Общо	136	100

Таблица 3. Демографски данни на пациентите, съпътстващи заболявания, клас по TASC и Rutherford, предходни процедури

Рискови фактори	Пациенти N	%
Артериална хипертония	78	57
Диабет	84	61,7
Хронична бъбречна недостатъчност	31	23
Диализа	15	11
Коронарна болест	48	35,2
Миокарден инфаркт	20	15
Хронична сърдечна недостатъчност	26	19
Дислипидемия	76	56
ХОББ	11	8
ТИА	2	5,4
ИМИ	19	14
КР	5	7
Настоящ пушач	83	61
Клинична класификация		
Rutherford 4	101	74
Rutherford 5	33	24
Rutherford 6	2	1,4
Класификация TASC		
TASC A	5	3,5
TASC B	22	15,4
TASC C	63	44,3
TASC D	52	36,6
Предходни процедури		
ПТА	11	8
Малка ампутация	7	7

Клиничната тежест на заболяването, оценена по класификацията на Rutherford, показва преобладаване на стадии 4 (74%) и 5 (24%). По отношение на анатомичната сложност TASC C и TASC D лезиите доминират, съответно при 44,3% и 36,6% от случаите.

Степента на нарушеното периферно кръвоснабдяване е оценена с измерване на стъпално-брахиалния индекс (ABI). При една част от тях (24%), поради медиокалциноза (трудно компресируеми стъпални артерии – пациенти с давностен диабет, на хроничен диализ или в напреднала възраст), стойностите са над 1,4 (табл. 4).

Таблица 4. ABI преди ПТА

Крайници	ABI преди ПТА
142	0,62 ± 0,25

Характеристиките на лезиите са обобщени в табл. 5. Лезиите бяха оценени на базата на диагностична дигитална субтракционна ангиография преди ендоваскуларна терапия (ЕВТ), използвайки актуализираната класификация TASC II от 2015 г. за инфрапоплитеални лезии. Както е показано, повечето лезии, наблюдавани в кохортата, се състоят от сложни TASC C (44%) и TASC D (34%). Лезиите на тибіоперонеалния ствол или на предната тибіална артерия са преобладаващи, поради което две трети от всички ендоваскуларни процедури са в този сегмент. Останалата една трета от интервенциите са извършени при лезии на задната тибіална артерия или на перонеалната артерия. Разпределението на тежестта на лезиите в четирите TASC групи е неравномерно, като лезиите от TASC C и TASC D са преобладаващи с дължина над 10 cm, с хронична пълна оклузия или тежка калцификация (89%).

Анализът на проксимално засегнатите съдове – АФС и АП – показва следното: АФС – 53, АП – 20 и едновременно засягане на АФС и АП – 68. По-голямата част от лезиите са категоризирани като сложни TASC C и TASC D лезии.

Таблица 5. Характеристики на лезиите

Характеристики на лезиите	N(%)
Инфрапоплитеални лезии	284
ТПТ	22/284 (7,7)
ПТА	111/284 (39)
ЗТА	102/284 (36)
ПРА	43/284 (15)
Оклузии	99/284 (53)
Стенози	114/284 (47)
Проксимални артериални съдове	
АИК	3 (2,1)
АФК	11 (7,7)
АФС	53 (37,3)
АП	20 (14)

Съкращения: ТПТ – тибіоперонеален ствол, ПТА – артерия тибіалис anteriор, ЗТА – артерия тибіалис posteriор, ПРА – артерия перонеа, АИК – артерия илиака комунис, АФК – артерия феморалис комунис, АФС – артерия феморалис суперфициалис, АП – артерия поплитеа.

ИНДИКАЦИИ ЗА ИНТЕРВЕНЦИЯ

По-голямата част (75,3%) от интервенциите са извършени поради болка в покой, а в 35 случая (25%) – поради загуба на тъкан. Деветнадесет пациенти са имали поне едно относително противопоказание за байпас, най-често дължащо се на медицински противопоказания (n = 5), скорошен инсулт или миокарден инфаркт, тежка сърдечна анамнеза или най-често – множество едновременно съпътстващи заболявания (напр. сърдечно заболяване, застойна сърдечна недостатъчност и хронична обструктивна белодробна болест). В дванадесет случая (8,4%) пациентите не са били подходящи за байпас поради липса на таргетен съд, а в два случая (1,4%) – поради липса на автовенозен кондуит.

Таблица 6. Индикации за ендоваскуларна интервенция

Индикация	N	%
Болка в покой	116	77
Рани	35	23
Липса на таргетен съд	13	8,8
Липса на автовенозен кондуит	2	1,4
Медицински контраиндикации	5	4

ОБСЪЖДАНЕ

Понастоящем липсват категорични доказателства относно ефективността на ревакуларизацията на инфрапоплитеалните съдове, основана на ангиозомната концепция. Проучване на Varela и съавт. показва, че наличието на колатерални съдове между тибиялните и перонеалните артерии може да подобри дисталната съдова анатомия и възстановяването на кръвотока при пациенти с рани, като по този начин се подпомага процесът на заздравяване и спасяването на крайника, дори при липса на директен хранещ артериален съд.

Фармакологичната терапия сама по себе си не може да гарантира спасяване на крайника при пациенти с хронична крайник-застрашаваща исхемия, поради което основните терапевтични подходи остават хирургичната и ендоваскуларната ревакуларизация.

Анатомичното разпределение на периферната артериална болест се различава при диабетни и недиабетни пациенти. При диабет се наблюдава предимно дистално, инфрапоплитеално, симетрично и мултисегментно засягане, често с висока степен на калцификация и преобладаване на оклузии спрямо стенози, което може да ангажира и колатералната мрежа. Изолираното засягане е рядко, като по-често се установява комбинирано ангажиране на феморопоплитеалния и инфрапоплитеалния сегмент, особено при пациенти с множество рискови фактори. Това ограничава потенциала за развитие на колатерали и намалява възможностите за ефективна ревакуларизация, което от своя страна увеличава риска от ампутация.

Високата честота на дълги, калцирани стенотични сегменти и оклузии в инфрапоплитеалните и тибиялните артерии представлява значително техническо предизвикателство. Наблюдаваните случаи на технически неуспех се дължат основно

на невъзможност за преминаване през оклузии или тежко калцирани стенози, особено при пациенти с дългогодишен захарен диабет.

В настоящото проучване ангиографската находка беше водещ фактор при избора на таргетен съд за ревакуларизация. При липса на директен кръвоток към зоната на раната се предприемаше опит за ревакуларизация на допълнителен съд с цел подобряване на перфузията чрез колатералната мрежа. Всички интервенции включваха ангиопластика на тибиялните артерии, самостоятелно или в комбинация с проксимални процедури, като изборът на балонен диаметър се базираше на ангиографските характеристики на съда.

Дори частичното подобрение на артериалния кръвоток може да бъде достатъчно за постигане на заздравяване на раните, особено при пациенти с тежки придружаващи заболявания или неподходящи за хирургичен байпас. Заздравяването на раните беше дефинирано като пълна епителизация на язвата или пъна след малка ампутация, като лошо заздравяване се отчита при липса на подобрение до четири седмици, прогресия на лезията или необходимост от голяма ампутация.

При пациенти с влошаване на раневия статус, но със запазен потенциал за спасяване на крайника, се предприемаше повторна ревакуларизация. При наличие на инфекция се прилагаше комбинирана системна и локална антибиотична терапия, последвана от възобновяване на стандартната грижа за раната след овладяване на възпалителния процес.

Наблюдава се сравнително ниска честота на леталитет за разглеждания период, като повечето летални изходи са настъпили в първите три месеца след интервенцията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нивото на интервенция влияе върху честотата на ампутациите – значително по-високата загуба на крайници е свързана с инфрапоплитеални интервенции, отколкото с интервенции над коляното. Без интервенция хроничната крайник-застрашаваща исхемия при пациенти с диабет има лоша прогноза, включително повишена смъртност и висока честота на големи ампутации. Като цяло, чрез индивидуализиране на лечението въз основа на характеристиките на пациента могат да се постигнат приемливи резултати.

Библиография

1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45(1 Suppl):S5–S67. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037
2. Jamieson C. The definition of critical ischaemia of a limb. *Br J Surg.* 1982;69(Suppl):S1.
3. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia. Prepared by the Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg.* 1986;4(1):80–94.
4. Rutherford RB, Flanigan DP, Gupta SK, et al. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia. *J Vasc Surg.* 1986;4(1):80–94.
5. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group: TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg.* 2000;31(1 Suppl):S1–S296.
6. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997;26(3):517–538. doi:10.1016/S0741-5214(97)70045-4
7. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2015;62(6):1642–1651.e3. doi:10.1016/j.jvs.2015.07.065
8. Spreen MI, Gremmels H, Teraa M, et al. High and immeasurable ankle-brachial index as predictor of poor amputation-free survival in critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2018;67(6):1864–1871.e3. doi:10.1016/j.jvs.2017.10.061
9. Bird CE, Criqui MH, Fronek A, et al. Quantitative and qualitative progression of peripheral arterial disease by non-invasive testing. *Vasc Med.* 1999;4(1):15–21. doi:10.1177/1358836X9900400103
10. Fowkes FG, Lowe GD, Housley E, et al. Cross-linked fibrin degradation products, progression of peripheral arterial disease, and risk of coronary heart disease. *Lancet.* 1993;342(8864):84–86. doi:10.1016/0140-6736(93)91287-E
11. Kennedy M, Solomon C, Manolio TA, et al. Risk factors for declining ankle-brachial index in men and women 65 years or older: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2005;165(16):1896–1902. doi:10.1001/archinte.165.16.1896
12. Valentine RJ, MacGillivray DC, DeNobile JW, et al. Intermittent claudication caused by atherosclerosis in patients aged forty years and younger. *Surgery.* 1990;107(5):560–565.
13. Levy PJ, Hornung CA, Haynes JL, et al. Lower extremity ischemia in adults younger than forty years of age: a community-wide survey of premature atherosclerotic arterial disease. *J Vasc Surg.* 1994;19(5):873–881. doi:10.1016/S0741-5214(94)70014-1

ПРЕДИМСТВА И НЕДОСТАТЪЦИ НА ПЕРКУТАННАТА ЕНДОСКОПСКА ГАСТРОСТОМИЯ. КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

К. Данов¹, М. Величков², Д. Тодорова¹

¹Отделение по гастроентерология, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, София, България

²Отделение по анестезиология и интензивно лечение към Клиника по неврохирургия, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, София, България

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF PERCUTANEOUS ENDOSCOPIC GASTROSTOMY. A CASE REPORT

K. Danov¹, M. Velichkov², D. Todorova¹

¹Gastroenterology Department, UMHATEM “N. I. Pirogov”, Sofia, Bulgaria

²Anesthesiology and Intensive Care Unit in Neurosurgery, UMHATEM “N. I. Pirogov”, Sofia, Bulgaria

Резюме

Перкутанната ендоскопска гастростомия (PEG) е широко използвана минимално инвазивна техника за осигуряване на дългосрочно ентерално хранене при пациенти, които не са в състояние да поддържат адекватно орално хранене, но имат функциониращ стомашно-чревен тракт. От въвеждането си през 1980 г. PEG се превърна в предпочитания метод за ентерално хранене при пациенти с неврологични разстройства, рак на главата и шията и други състояния, свързани с дисфагия. Техниката предлага няколко предимства в сравнение с хирургичната гастростомия и храненето чрез назогастрална сонда, включително по-малка инвазивност, по-ниска цена и по-голям комфорт за пациента. Въпреки широкото си приложение и общата си безопасност, поставянето на PEG е свързано с редица потенциални усложнения, включително инфекция, кървене, аспирационна пневмония, изместване на сондата, синдром на задържания буфер и перфорация на стомашно-чревния тракт. Правилният подбор на пациенти, спазването на процедурните протоколи и внимателното наблюдение след процедурата са от съществено значение за минимизиране на усложненията. Този преглед предоставя обзор на историята и развитието на PEG, неговите клинични показания, предимства и недостатъци, и представя случай на пневмоперитонеум след перкутанна ендоскопска гастростомия, за да покаже ползите и рисковете от процедурата за оптимизиране на резултатите за пациентите и подобряване на дългосрочното управление на храненето.

Ключови думи: перкутанната ендоскопска гастростомия, ентерално хранене, пневмоперитонеум

Abstract

Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) is a widely used minimally invasive technique for providing long-term enteral nutrition in patients who are unable to maintain adequate oral intake but have a functioning gastrointestinal tract. Since its introduction in 1980, PEG has become the preferred method for enteral feeding in patients with neurological disorders, head and neck cancers, and other conditions associated with dysphagia. The technique offers several advantages compared with surgical gastrostomy and nasogastric tube feeding, including reduced invasiveness, lower cost, and improved patient comfort. Despite its widespread use and overall safety, PEG placement is associated with a range of potential complications, including infection, bleeding, aspiration pneumonia, tube displacement, buried bumper syndrome, and gastrointestinal perforation. Proper patient selection, adherence to procedural protocols, and careful post-procedure monitoring are essential for minimizing complications. This review provides a comprehensive overview of

the history and development of PEG, its clinical indications, advantages and disadvantages, and presents a case of pneumoperitoneum after percutaneous endoscopic gastrostomy to show the procedure benefits and risks for optimizing patient outcomes and improving long-term nutritional management.

Key words: percutaneous endoscopic gastrostomy, enteral feeding, pneumoperitoneum

ВЪВЕДЕНИЕ

Адекватното хранене е основен компонент на медицинските грижи, особено за пациенти, които не могат да поддържат достатъчен орален прием поради неврологични разстройства, злокачествени заболявания, травми или хронични заболявания. Ентералното хранене обикновено се предпочита пред парентералното, когато стомашно-чревният тракт остава функционален, защото поддържа целостта на червата, подпомага имунната функция и намалява риска от инфекции [1].

Перкутанната ендоскопска гастростомия (PEG) е минимално инвазивна ендоскопска техника, използвана за установяване на дългосрочен ентерален достъп директно в стомаха през коремната стена. От въвеждането си PEG до голяма степен е заменила хирургичната гастростомия като предпочитан метод за дългосрочно ентерално хранене [2]. В сравнение с хирургичното имплантиране на гастростома при ПЕГ страничните ефекти, нуждата от по-продължителна и обща анестезия, продължителността на процедурата и времето за възстановяване са намалени [2].

PEG е показана при пациенти, които се нуждаят от хранителна подкрепа за повече от четири седмици и имат състояния като цереброваскуларни инциденти, невродегенеративни заболявания, рак на главата и шията, тежка травма или хронична дисфагия [3]. В сравнение с храненето чрез назогастрална сонда PEG предлага по-голям комфорт, намален риск от изместване на сондата и по-добри дългосрочни хранителни резултати [4]. Въпреки че PEG се счита за относително безопасна и ефективна процедура, могат да възникнат усложнения. Те варират от незначителни проблеми като локални инфекции до тежки усложнения, включително перитонит, кръвоизлив или перфорация на вътрешните органи [5]. Следователно задълбоченото разбиране на поставянето, показанията, предимствата, недостатъците и усложненията на PEG е от съществено значение за лекарите, занимаващи се с хранене.

Пневмоперитонеумът е едно от честите и малко рискови усложнения на процедурата и

може да се наблюдава при 4,7-55,6% от случаите [4, 5]. Представлява натрупване на свободен газ в коремната кухина поради пунктирането на раздутия с въздух стомах по време на ендоскопското поставяне на гастростомата. Доказва се с образни изследвания (ехография, рентгенография, КТ). В повечето случаи въздухът се резорбира без външна намеса в рамките на 2-18 дни [3-5].

ИСТОРИЧЕСКО РАЗВИТИЕ НА ПЕРКУТАННАТА ЕНДОСКОПСКА ГАСТРОСТОМИЯ

Концепцията за гастростомия за ентерално хранене датира от XIX век, когато хирургичната гастростомия е въведена като метод за осигуряване на хранене при пациенти с обструкция на хранопровода. Хирургичната гастростомия обаче изискваше лапаротомия и обща анестезия, които бяха свързани със значителна заболяемост и смъртност [6].

Съвременната техника на перкутанна ендоскопска гастростомия е въведена за първи път през 1980 г. от Michael W. L. Gauderer и Jeffrey L. Ponsky в Университетската болница в Кливланд. Те описват новаторски метод за създаване на гастростомия без лапаротомия с помощта на ендоскопско насочване [7]. Процедурата е извършена за първи път на педиатричен пациент, който се нуждае от дългосрочна хранителна подкрепа поради недостатъчен прием на храна през устата [8]. Оригиналната техника, известна като техниката на Gauderer-Ponsky, включва преминаване на водач през коремната стена в стомаха под ендоскопско визуализиране. След това хранителната тръба се прикрепя към водача и се изтегля през устата, хранопровода и стомаха, преди да се изведе през коремната стена [9]. Този иновативен подход създава революция в ентералното хранене, като предоставя минимално инвазивна алтернатива на хирургичната гастростомия. Ранните клинични проучвания показват, че PEG е безопасна, ефективна и свързана с по-нисък дял на усложнения в сравнение с традиционните хирургични методи [10].

От въвеждането ѝ са разработени няколко модификации на техниката. Най-често използваните техники за поставяне на PEG включват:

- Метода на изтегляне (техника на Gauderer–Ponsky)
- Метода на натиск (техника на Sachs–Vine)
- Метода на въвеждане (техника на Russell) [11].

Методът на издърпване остава най-широко използваната техника поради своята простота и по-ниския процент на усложнения в сравнение с другите методи [12].

През последните четири десетилетия PEG се превъща в стандартен метод за осигуряване на дългосрочно ентерално хранене при пациенти със запазена стомашно-чревна функция. Напредъкът в ендоскопското оборудване, антибиотичната профилактика и грижите след процедурата допълнително подобряват безопасността и ефективността ѝ [13].

ПОКАЗАНИЯ ЗА ПОСТАВЯНЕ НА PEG

Поставянето на PEG се препоръчва за пациенти, които се нуждаят от дългосрочно ентерално хранене, но не могат безопасно да преглъщат или да поддържат адекватно орално хранене. Честите показания включват неврологични разстройства, злокачествени заболявания и тежки травми, засягащи функцията на преглъщане [3].

Неврологичните състояния представляват едно от най-честите показания за поставяне на PEG: пациенти с инсулт, болест на Паркинсон, амиотрофична латерална склероза, множествена склероза или напреднала деменция, които често развиват дисфагия, пречеща на адекватното орално хранене [14]. Злокачествени заболявания на главата и шията или горната част на стомашно-чревния тракт също могат да наложат поставянето на PEG. Туморите могат да причинят смущения в преглъщането, което прави ентералното хранене необходимо [15].

Допълнителни индикации включват:

- Тежка черепномозъчна травма
- Церебрална парализа
- Хроничен риск от аспирация
- Продължителна механична вентилация
- Тежко недохранване с невъзможност за преглъщане [16].

PEG може да се използва и за стомашна декомпресия при пациенти със злокачествена чрев-

на обструкция или тежки нарушения на мотилитета на стомашно-чревния тракт [17].

ПРЕДИМСТВА НА ПЕРКУТАННАТА ЕНДОСКОПСКА ГАСТРОСТОМИЯ

PEG предлага няколко предимства в сравнение с други методи за ентерално хранене, по-специално хирургична гастростомия и хранене чрез назогастрална сонда. Едно от основните предимства на PEG е, че това е минимално инвазивна процедура, извършвана под ендоскопско насочване. За разлика от хирургичната гастростомия, PEG не изисква лапаротомия или обща интубационна анестезия в повечето случаи [6]. Това значително намалява оперативния риск, особено при възрастни или медицински уязвими пациенти. Проучвания показват, че PEG е свързана с по-ниски нива на усложнения в сравнение с хирургичната гастростомия [18]. Тъй като PEG е по-малко инвазивна, рискът от постоперативна инфекция, усложнения на раната и самото време за възстановяване, обикновено са по-ниски. PEG позволява надеждно дългосрочно ентерално хранене, което може значително да подобри хранителния статус на пациенти с хронична дисфагия [19]. Поддържането на адекватно хранене е особено важно при пациенти с неврологични заболявания и рак, при които недохранването е свързано с повишена заболяемост и смъртност. В сравнение с назогастралните сонди PEG сондите обикновено са по-удобни за пациентите, тъй като се вмъкват директно в стомаха и не преминават през носа или гърлото [20]. Назогастралните сонди могат да причинят дразнене на носа, синусит и увреждане на хранопровода, особено когато се използват за дълги периоди. Назогастралните сонди често се изместват или случайно се изваждат, което може да прекъсне хранителната терапия. PEG сондите са по-стабилни и по-малко податливи на репозиция [21]. Поставянето на PEG често може да се извърши до леглото на пациента или в ендоскопска зала, без да са необходими ресурси от операционна зала, което намалява общите разходи за здравеопазване [20, 21].

НЕДОСТАТЪЦИ И ОГРАНИЧЕНИЯ НА PEG

Въпреки предимствата си PEG има и няколко ограничения, които трябва да се имат предвид

преди извършване на процедурата. Поставянето на PEG е противопоказано при определени състояния, като тежка коагулопатия, перитонит или невъзможност за извършване на ендоскопия [18-21]. Пациентите с тежък асцит или напреднала злокачествена туморна болест в коремната област също могат да имат повишен риск от усложнения. Използването на PEG при пациенти с напреднала деменция или терминално заболяване остава спорно. Някои проучвания показват, че храненето чрез PEG може да не подобри значително преживяемостта или качеството на живот при тези популации [20, 21]. Следователно преди поставянето на PEG е необходимо внимателно етично обмисляне и обсъждане с пациентите и техните семейства. Въпреки че PEG намалява риска от репозиция и миграция на тръбата в сравнение с назогастралните тръби, тя не елиминира напълно риска от аспирационна пневмония [5]. Пациентите с тежки неврологични увреждания могат да аспирират стомашно съдържание при поставен PEG. PEG тръбите изискват редовно почистване, наблюдение и подмяна, когато е необходимо. Неадекватната грижа може да доведе до инфекция, запушване на тръбата и други усложнения [8].

УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПЕРКУТАННА ЕНДОСКОПСКА ГАСТРОСТОМИЯ

Въпреки че PEG обикновено се счита за безопасна процедура, могат да възникнат усложнения както в ранния, така и в късния период след процедурата. Честотата на усложненията варира в различните проучвания, но се оценява, че те възникват при приблизително 4–30% от пациентите [8]. Усложненията обикновено се класифицират като леки или тежки, ранни и късни [8].

Ранни усложнения

Перистомална инфекция

Перистомалната инфекция е едно от най-честите усложнения след поставянето на PEG. Тя възниква при приблизително 5–30% от пациентите и обикновено се лекува с локална грижа за раната и антибиотици [5].

Кървене

Кървене може да възникне по време на или след поставяне на PEG поради увреждане на съдовете на коремната стена или стомашната лигавица [8]. Повечето случаи са леки и отшумяват

спонтанно, но тежките кръвоизливи може да изискват ендоскопска или хирургична интервенция.

Пневмоперитонеум

Въздух може да попадне в перитонеалната кухина по време на процедурата, което води до пневмоперитонеум. Това е свързано с необходимостта да се инсуфлира въздух в стомаха по време на пункцията за въвеждане на водач. В повечето случаи това отшумява спонтанно и не изисква лечение [4].

Репозициониране на сондата

Случайно отстраняване или разместване на PEG сондата може да възникне скоро след поставянето, особено ако фистулата със стомаха все още не е оформена [5]. Ранното отстраняване на сондата може да доведе до изтичане на стомашно съдържимо в перитонеалната кухина.

Късни усложнения

Синдром на задържания буфер на гастростомата

Синдромът на задържания буфер възниква, когато вътрешният буфер на PEG сондата се вклини в стомашната стена поради прекомерно напрежение [4]. Това състояние може да доведе до запушване на сондата и изисква ендоскопско или хирургично отстраняване на гастростомата и ревизия на отворстието на предната коремна стена.

Гастроколична фистула

Преминаването на PEG сондата през дебелото черво може да доведе до гастроколична фистула. Това е рядко, но сериозно усложнение и може да причини диарични изхождания и изтичане на фекалии от сондата [5].

Запушване на сондата

Запушване на PEG сондата може да възникне поради натрупване на хранителни разтвори или лекарства. Редовното промиване на сондата може да помогне за предотвратяване на това усложнение [21].

Аспирационна пневмония

Аспирационната пневмония е потенциално животозастрашаващо усложнение при пациенти с нарушени рефлексии на преглъщане или нарушения на стомашния мотилитет [4].

СМЪРТНОСТ И ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ

Въпреки че поставянето и наличието на PEG рядко причинява смърт, смъртността след поста-

вяне на PEG може да бъде относително висока поради основните заболявания на пациентите, изискващи процедурата. Съобщените 30-дневни нива на смъртност варират от приблизително 3% до 23% в различни проучвания [8]. Рисковите фактори за повишена смъртност включват напреднала възраст, злокачествени заболявания, тежки съпътстващи заболявания и лош хранителен статус [3].

ПРЕВЕНЦИЯ НА УСЛОЖНЕНИЯ

Няколко стратегии могат да намалят риска от усложнения след поставяне на PEG. Те включват:

- Внимателен подбор на пациентите
- Използване на антибиотична профилактика
- Правилна стерилна техника по време на процедурата
- Адекватно обучение на здравните специалисти
- Редовно наблюдение и поддръжка на PEG сондата [8].

Обучението на полагащите грижи и пациентите относно грижата за сондата също е от съществено значение за предотвратяване на дългосрочни усложнения.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случай на пациент на 57 г. с тежка съчетана гръдна, черепномозъчна и лицева травма. Пациентът е претърпял тежко пътнотранспортно произшествие, което е наложило продължителен престой в структура по реанимация и интензивно лечение. Образните изследвания показват фрактури на ребра, перикарден и плеврален излив, множество счупвания на лицевия скелет, контузионни огнища в мозъчния паренхим, субдурални колекции и субархноидна хеморагия. След продължителен реанимационен престой при пациента персистира дисфагия, която налага поставянето на PEG.

Под венозна анестезия ендоскопски контролирано със стандартна техника с пункция и въвеждане на водач в стомаха се постави перкутанна ендоскопска гастростома. Ендоскопски се оглежда стомахът за данни за кървене или други ендоскопски видими усложнения. Пре-, интра- и постпроцедурно пациентът е стабилен хемодинамично.

Около час след процедурата се установяват физикални данни за пневмоперитонеум без болезненост или перитонеално дразнене. Пациентът е афебрилен, със стабилна хемодинамика

– синусов ритъм, СЧ 84/мин, АН 123/73 mmHg, оксигенация на стаен въздух – SpO₂ е 98%. Параклиниката не показва промяна в стойностите на възпалителните маркери, кръвна картина. Проведеното ултразвуково изследване на корем и графията установиха свободен газ под дясната коремна стена.

Предвид стабилната хемодинамика на пациента, липсата на данни за перитонеално дразнене, добре позиционираната гастростома и задоволителните лабораторни показатели се взе решение за активно наблюдение на болния.

Контролни образни изследвания са проведени 24 часа след поставянето на PEG, като се установява значително редуциране на въздушната колекция в перитонеалното пространство. Контролната рентгенография 72 часа след манипулацията показва резорбция на пневмоперитонеума. През целия период пациентът е под активно наблюдение, проследявани са общото му състояние и хемодинамиката. Пациентът остава стабилен без динамика в параклиниката, общото състояние, хемодинамиката и оксигенацията. Започнато е хранене в увеличаващи се дози на стандартни хранителни разтвори. Промени в терапията на пациента по време на престоя в структурата за интензивно лечение и реанимация не са предприемани, като следва да се отбележи, че при пациента се провежда антибиотична профилактика. Интервенционални манипулации във връзка с установения постпроцедурен пневмоперитонеум не са предприемани. Динамичното наблюдение установява сравнително бърза спонтанна резорбция на свободния газ в перитонеалната кухина и бърза адаптация на пациента към сондово хранене. На фигура 1 е представена първата контролна рентгенография след процедурата. На фигура 2 е представена контролната графия на третия постпроцедурен ден.



Фиг. 1



Фиг. 2

ОБСЪЖДАНЕ

Пневмоперитонеум е сравнително често ранно усложнение след поставяне на перкутанна ендоскопска гастростома. Обучението на медицинските специалисти, осъществяващи наблюдението на пациентите постпроцедурно, е фактор, който е предпоставка за бързото и адекватно разпознаване на възможните усложнения. Пневмоперитонеумът е усложнение, което не изисква специфични интервенции, особено в случаите, когато липсва промяна в клиничното състояние на пациента. Наблюдението на динамиката на състоянието на пациента осигурява навремени решения за последващо поведение, като описаното усложнение не налага промяна в ритъма на хранене на пациента през поставената PEG сонда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перкутанната ендоскопска гастростома е важна и широко използвана техника за осигуряване на дългосрочно ентéralно хранене при пациенти, които не могат да поддържат адекватен перорален прием. От въвеждането си през 1980 г. PEG се превърна в предпочитана алтернатива на хирургичната гастростома поради минимално инвазивния си характер, рентабилност и подобрен комфорт на пациента.

Въпреки че PEG предлага значителни предимства, той е свързан с потенциални усложнения, вариращи от леки инфекции до тежки животозастрашаващи състояния като перитонит и аспирационна пневмония. Подходящият подбор на пациентите, спазването на процедурните насоки и внимателното дългосрочно наблюдение са от съществено значение за минимизиране на рискове-

те и оптимизиране на резултатите за пациентите. Ранните и леки усложнения на перкутанната ендоскопска гастростома отшумяват бързо и обикновено не изискват специфична фармакотерапия или допълнителни интервенционални процедури.

Продължаващите изследвания и подобрения в ендоскопските техники вероятно ще подобрят допълнително безопасността и ефективността на PEG при лечението на пациенти, нуждаещи се от дългосрочно ентéralно хранене.

Библиография

1. Vanis N, Saray A, Gornjakovic S, Mesihovic R. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG): retrospective analysis of a 7-year clinical experience. *Acta Informatica Medica*. 2012;20(4):235–237.
2. Gauderer MWL, Jeffrey L, et al. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *Journal of Pediatric Surgery*. 1980;15(6):872–875.
3. Blomberg E, Lagergren E, Martin M. Mortality and complications after percutaneous endoscopic gastrostomy: a retrospective multicentre study. *BMC Gastroenterology*. 2022;22:361.
4. Hsu AR, Iqbal JR, Davis CR. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube. StatPearls Publishing. 2023.
5. Schrag SP, Sharma R, Jaik NP, et al. Complications related to percutaneous endoscopic gastrostomy tubes. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2007;16(4):407–418.
6. Grant JP. Comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy with Stamm gastrostomy. *Annals of Surgery*. 1988;207(5):598–603.
7. Ponsky JL, Michael WL, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy: review of 150 cases. *Archives of Surgery*. 1983;118:913–914.
8. Sözen S. Experience of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Journal of International Research in Medical and Pharmaceutical Sciences*. 2025;20(1):39–46.
9. Güzel G, Saridemir Ünal D, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy: a single center experience. *Annals of Clinical and Analytical Medicine*. 2023.
10. Abdelrahman A, Mohamed H, Khaled O. Outcomes and complications of radiological gastrostomy versus PEG. *Gastroenterology Research*. 2023.
11. Stawicki SP, Sharma R, Jaik NP. PEG tube complications review. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2007;16:407–418.
12. Löser C. Clinical aspects of long-term enteral nutrition via PEG. *Journal of Nutrition Health and Aging*. 2000;4(1):47–50.
13. McClave JR, Ritchie CS. The role of endoscopically placed feeding tubes. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2006;35:83–100.
14. Disario J. Endoscopic approaches to enteral nutritional support. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2006;20:605–630.

15. Classen M, Tytgat GNJ, Lightdale CJ. Gastroenterological Endoscopy. Stuttgart: Thieme; 2002.
16. Afifi SAM, Abdel Aziz IF, Soliman AK, Elgohary MN. Complications of PEG tube applied to endoscopy unit patients. Egyptian Journal of Hospital Medicine. 2022;86(1):457–463.
17. Ahmed M, Ali A, Mahmoud H. Radiological versus endoscopic gastrostomy outcomes. Gastroenterology Research. 2023.
18. Ahmed AM, Khan F, Ali M. Outcomes and complications of radiological gastrostomy vs PEG. Gastroenterology Research. 2023.
19. Stawicki SP. Nutritional support via PEG tube. Journal of Trauma Care. 2010.
20. DeLegge CC. Enteral access devices and nutrition. Nutrition in Clinical Practice. 2007.
21. Zopf TR, Nitsche HD. Complications of PEG feeding. Digestive Diseases. 2007.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
 Доц. Камен Данов
 e-mail: danov@doctor.bg

МАГНЕЗИЙ – КЛЮЧОВ ИГРАЧ ЗА ПЕСТЕНЕ ПО ВРЕМЕ НА КРИЗА И НЕ САМО?

С. Косева, С. Хабилов, С. Милушев, К. Керим, Г. Давидова

Клиника по обща и ендоскопска хирургия
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София

MAGNESIUM – A KEY PLAYER IN CONSERVATION DURING CRISIS AND BEYOND?

S. Kosseva, S. Habilov, S. Milushev, K. Kerim, G. Davidova

Department of Major and Endoscopic Surgery
UMHAT “Sv. Ivan Rilski” – Sofia

Резюме

Въведение: С нарастване броя на заболялите в хода на пандемията се повишиха и потребностите от медикаменти в интензивните отделения, включително и от миорелаксанти. Ограничената им наличност наложи търсенето на стратегии за оптимизиране на употребата им, сред които е включването на фармакологични адюванти. Един потенциален агент е магнезиевият сулфат ($MgSO_4$), който може да редуцира необходимата доза рокурониум по време на обща анестезия. **Цел:** Да се докажат предимствата и клиничната значимост от използването на $MgSO_4$ като адювант в анестезията, като се съпоставят ефектите му върху дозата на мускулните релаксанти, времето за реверсиране на блока, случаите на постоперативно гадене и повръщане (PONV) и аналгезията сред широк контингент от пациенти, претърпели лапароскопски оперативни интервенции. **Методи:** Проведено е проспективно рандомизирано контролирано проучване (юни 2020 – януари 2022) сред 350 пациенти (18–88 г.), подложени на лапароскопски интервенции с изискване за дълбока нервно-мускулна релаксация. Пациентите се разделиха в контролна ($n = 173$) и целева група ($n = 177$), получаваща $MgSO_4$ (50 mg/kg болус + 15 mg/kg/h инфузия). Дозата на рокурониума се коригираше съобразно протокол при строг нервно-мускулен мониторинг. **Резултати:** Средната доза на рокурониума беше значимо по-ниска в целевата група спрямо контролната: $5,15 \pm 1,62$ срещу $6,35 \pm 1,89 \mu g/kg/min$ за периода на анестезията ($p < 0,001$) и $7,01 \pm 2,88$ срещу $8,74 \pm 3,99 \mu g/kg/min$ по време на оперативната фаза ($p < 0,001$). Не се установи статистически значима разлика във времето за медикаментозно реверсиране на блока, но спонтанното възстановяване беше по-продължително в магнезиевата група ($54,80 \pm 36,23$ min срещу $41,63 \pm 21,74$ min; $p = 0,017$). При честотата на PONV се отчете статистически незначима разлика между двете групи. Пациентите, получили магнезиева инфузия, демонстрираха по-ниски болкови скорове и по-удължено време до първо поискване на обезболяване в следоперативния период. **Заклучение:** Приложението на магнезиев сулфат по време на обща анестезия значително редуцира необходимата доза рокурониум за поддържане на дълбока миорелаксация. Използването му се асоциира с удължено време за спонтанно възстановяване, без да се повлиява времето за медикаментозно антагонизиране на невромускулния блок. Не се установи съществен ефект по отношение честотата на PONV, но беше отчетено значимо намаляване на постоперативните аналгетични нужди. Допълнителни проучвания в тази област биха могли да осигурят солидна основа за разработването на препоръки и протоколи за неговото рутинно използване.

Ключови думи: магнезиев сулфат, рокурониум, миорелаксанти, лапароскопска хирургия, нервно-мускулна релаксация, аналгезия, постоперативно гадене и повръщане

Abstract

Introduction: With the increasing number of patients during the course of the pandemic, the demand for medications in intensive care units, including muscle relaxants, also rose. Their limited availability necessitated searching for strategies to optimize their use, among which is the inclusion of pharmacological adjuvants. One potential agent is magnesium sulfate (MgSO_4), which may reduce the required dose of rocuronium during general anesthesia. **Objective:** To prove the advantages and clinical significance of using MgSO_4 as an adjuvant in anesthesia by comparing its effects on the dose of muscle relaxants, the time for reversal of the block, the cases of postoperative nausea and vomiting (PONV), and analgesia among a large cohort of patients undergoing laparoscopic surgical interventions. **Methods:** A prospective randomized controlled trial was conducted (June 2020 – January 2022) among 350 patients (18–88 years of age) undergoing laparoscopic interventions requiring deep neuromuscular relaxation. Patients were divided into a control group ($n = 173$) and a target group ($n = 177$) receiving MgSO_4 (50 mg/kg bolus + 15 mg/kg/h infusion). The dose of rocuronium was adjusted according to protocol under strict neuromuscular monitoring. **Results:** The mean dose of rocuronium was significantly lower in the target group compared to the control group – 5.15 ± 1.62 versus 6.35 ± 1.89 $\mu\text{g/kg/min}$ during anesthesia ($p < 0.001$) and 7.01 ± 2.88 versus 8.74 ± 3.99 $\mu\text{g/kg/min}$ during the surgical phase ($p < 0.001$). No statistically significant difference was observed in the time for pharmacological reversal of the block, but spontaneous recovery was longer in the magnesium group (54.80 ± 36.23 min versus 41.63 ± 21.74 min; $p = 0.017$). Regarding the incidence of PONV, no statistically significant difference was found between the two groups. Patients who received magnesium infusion demonstrated lower pain scores and longer time to first analgesic request postoperatively. **Conclusion:** The administration of magnesium sulfate during general anesthesia significantly reduced the dose of rocuronium required to maintain deep neuromuscular relaxation. Its use was associated with prolongation of the spontaneous recovery time, without affecting the time for pharmacological antagonization of the neuromuscular block. No substantial effect was observed regarding PONV, but a meaningful reduction in postoperative analgesic requirements was noted. Further studies in this field could provide a solid basis for developing recommendations and protocols for its routine application.

Key words: magnesium sulfate, rocuronium, muscle relaxants, laparoscopic surgery, neuromuscular relaxation, analgesia, postoperative nausea and vomiting

ВЪВЕДЕНИЕ

С началото на COVID-19 пандемията много пациенти с по-тежко протичане на заболяването бяха хоспитализирани в звена за интензивно лечение, като значителна част от тях се нуждаеха от изкуствена белодробна вентилация. Безпрецедентният натиск върху тези структури доведе до значително повишаване на ресурсните потребности – както кадрови, така и материални (консумативи, медицински изделия и медикаменти). Нарасналите нужди само частично се компенсираха с пренасочване на ресурси, повишено производство и логистична подкрепа. Особено показателен пример е недостигът на невромускулни релаксанти, наблюдаван в световен мащаб.

С нарастване на броя и обема на оперативните интервенции в света тази нужда допълнително ще се задълбочава, дори и във времената на отминала пандемия. Един от начините за облекчаване на недостига е ограничаване на консумацията чрез използване на фармакологични

адюванти, които да потенцират действието на „дефицитния“ медикамент. Подходящ агент за „пестене на релаксанти“ може да се окаже магнезий, чийто възможен ефект в този аспект е отдавна обект на проучване. Намалването на разхода на миорелаксанти обаче не бива да става за сметка на компромис с дълбочината на невромускулната релаксация. Добре известно е, че тя подобрява хирургичните условия, при които се извършват лапароскопските интервенции в областта на корема и малкия таз, при лапаротомии и ларингеалната хирургия.[1-4] Допълнително, дълбоката невромускулна релаксация по време на оперативна интервенция е свързана с намаляване на интраабдоминалното налягане, на постоперативната болка и с редукция на периоперативните неблагоприятни събития. [5-6] С повишаване броя на ендоскопските и робот-асистираните интервенции в световен мащаб нараства и нуждата от дълбока мускулна релаксация. Важно място за успешното и безопасно управление на тази ре-

лаксия заема и невромускулният мониторинг, както и адекватното антагонизиране на блока.

Добре известни са антиаритмичните ефекти на магнезия при torsades de pointes, както и ползите му при еклампсия. Проучвани са неговият аналгетичен потенциал, свързан с блокиране на NMDA рецепторите, антиеметичният му ефект и невропротективните му свойства.

Таблица 1. Терапевтични и физиологични ефекти на магнезия

Система	Ефект/механизъм на действие
Сърдечно-съдова	- Инхибира освобождаването на катехоламини - Директна депресия на миокарда и съдовата мускулатура → хипотензия - Антиаритмичен ефект: • забавя генерирането на импулс в синусовия възел (SA); • удължава SA и AV проводимост; • удължава PR-интервала и рефрактерния период.
Мускулноскелетна	- Намалжава освобождаването на ацетилхолин чрез блокиране на Ca^{2+} канали; - Потенцира недеполяриращи релаксанти; - Високи концентрации → мускулна слабост.
Дихателна	- Ефикасен бронходилататор; - Риск от дихателна недостатъчност при свръхдоза (чрез мускулна слабост).
Генитоуринарна	- Токолитичен ефект: намалява маточния тонус и контракции.
Хематологична	- Намалжава тромбоцитната активност → удължено време на кръвене?; - Дефицит → тромбоцитна хиперреактивност; - Участва в утилизацията на витамин B1.
Нервна	- Блокира NMDA рецепторите; - Потенцира ефекта на аналгетиците като адювант; - Намалжава освобождаването на ацетилхолин чрез антагонизиране на Ca^{2+} йони на ниво пресинаптична мембрана; - Намалжава възбудимостта на нервните; - Антikonвулсантно действие чрез блокиране на Ca^{2+} канали; - Реверзира мозъчния вазоспазм.

Цел

Да се докажат предимствата и клиничната значимост от използването на MgSO_4 като адювант в анестезията, като се съпоставят ефектите му върху дозата на мускулните релаксанти, времето за реверзиране на блока, случаите на постоперативно гадене и повръщане (PONV) и аналгезията сред широк контингент от пациенти, претърпели лапароскопски оперативни интервенции.

Задачи

Основната задача на изследването е да се оцени ефектът от интраоперативната инфузия на MgSO_4 върху общата доза на рокурониума, а второстепенните – времето за възстановяване от невромускулния блок (времето от спиране на инфузията до $\text{TOFR} \geq 0,9$ и екстубацията), постоперативните аналгетични нужди и ефекта върху PONV сред широк контингент от пациенти, подложени на лапароскопски оперативни интервенции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването обхваща 350 пациенти с ASA I-III, от които 135 жени и 215 мъже, на възраст между 18 и 88 г., подложени на различни по вид лапароскопски оперативни интервенции. Пациентите са разпределени на случаен принцип в две основни групи: контролна – $n=173$ и целева, получаваща магнезий – $n=177$.

Изключващи критерии бяха:

- Пациенти, приемащи медикаменти, повлияващи мускулната активност;
- Документирана алергична реакция към един или повече от използваните в проучването медикаменти;
- Пациенти с невромускулни заболявания;
- Хипермагнезиемия, дефинирана като серумно ниво на магнезия над 1.05 mmol/L ;
- Проводни нарушения, регистрирани чрез приемната ЕКГ или по анамнестични данни на пациента;
- Бъбречни и чернодробни нарушения;
- Налична или подозирана бременност;
- Спешни оперативни интервенции;
- Пациенти с ASA > III.

Всички пациенти получиха рутинна предоперативна анестезиологична консултация, а към базовите входни изследвания влизаше и серумно

ниво на магнезий (общ и йонизиран). В настоящото проучване са взети предвид препоръките от Стокхолмската ревизия за добра клинична практика при фармакодинамичните проучвания на нервномускулните блокери. [7]

Пациентите от магнезиевата група получиха магнезиев сулфат болус 50 mg/kg в 100 ml 0.9% натриев хлорид 10 мин преди увода в анестезията и 15 mg/kg/ч в продължителна инфузия. Последната се прекратяваше след разрешаване на пневмоперитонеума в края на оперативната интервенция. Данните се регистрираха от водещия анестезиолог чрез попълване на унифициран протокол.

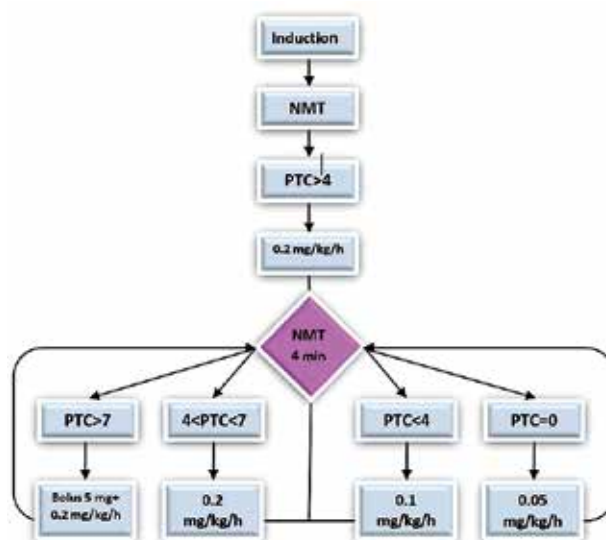
Всички пациенти бяха подложени на рутинен мониторинг, включващ: ЕКГ, пулсоксиметрия, неинвазивно артериално налягане, периферна и централна температура, биспектрален анализ (BIS). На всеки пациент беше поставен периферен венозен източник 18/20 G. Нервно-мускулният мониторинг (TOFscan® monitor, Dräger – фиг. 1) включваше измерване на движението на m. abductor pollicis на крайника без поставен маншет за неинвазивно артериално налягане. След щателно почистване на кожата в областта на предмишницата по хода на улнарния нерв се поставяха 9-mm електроди на разстояние от 3 cm един от друг.



Фиг. 1. Монитор на невромускулната трансмисия TOFscan (Dräger, Германия)

Уводът в анестезия се извършваше с fentanyl, propofol и gosiopium в доза 0,6 mg/kg. Интубацията се осъществяваше след достигане на подходящи условия според нервномускулния мониторинг (TOF = 0). Анестезията се поддържаше посредством инхалаторен анестетик sevoflurane или desflurane при таргетен BIS 40-60. Параметрите на вентилация се задаваха по начин да се поддържа нормооксигенация и нормокапнея. Контролът на

интраоперативната релаксация се осъществяваше според показанията на посттетанични брой (PTC), мониториран на всеки 4 мин, и при строго спазване на определен алгоритъм (фиг. 2). Таргетната дълбока мускулна релаксация се дефинира като стойности на TOF = 0 и PTC от 1 до 7.



Фиг. 2. Алгоритъм за управление на миорелаксацията

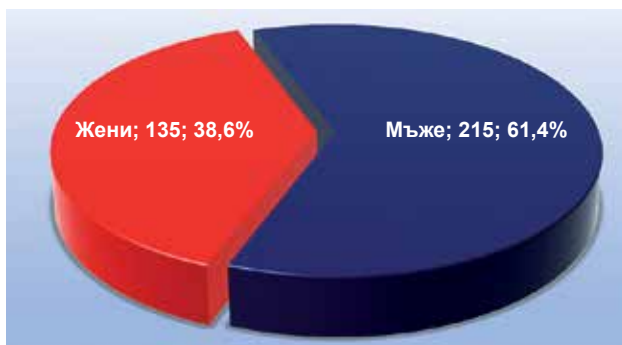
След дефлацията на пневмоперитонеума се преустановяваше инфузията на миорелаксанта. При необходимост от медикаментозно реверсиране на блока се прилагаше галантамин до достигане на TOFR 0.9, преди да се пристъпи към екстубация. Измерваха се времената до екстубацията, оперативното и анестезиологичното време.

Основният измерван параметър е дозата на мускулния релаксант рокурониум за осигуряване на дълбока нервномускулна релаксация. Сравняваха се средната доза на рокурониума (ROC dose anaesth.-анестезиологично време и ROC dose oper.-оперативно време в µg/kg/min) в целевата спрямо контролната група.

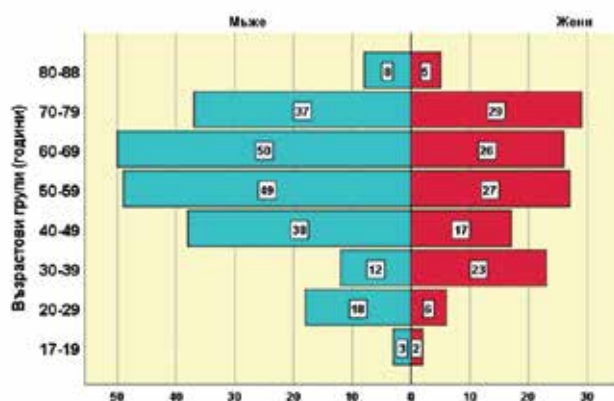
Вторични параметри: ефектът на магнезия върху периода на възстановяване от нервно-мускулната релаксация; ефектът на магнезия върху постоперативните аналгетични нужди и честотата на PONV.

Статистически анализ

В настоящото проспективно, контролирано, рандомизирано клинично-епидемиологично проучване са обхванати 350 пациенти, претърпели лапароскопска интервенция, от които 215 (61,4%) мъже и 135 (38,6%) жени (фиг. 3). Средната възраст на изследвания контингент е $55,47 \pm 16,07$ години, в интервала между 17 и 88 (фиг. 4).



Фиг. 3. Разпределение на изследвания контингент по пол



Фиг. 4. Разпределение на изследвания контингент по възрастови групи

РЕЗУЛТАТИ

Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе прието $p < 0.05$.

Описателна статистика

За целите на настоящото проучване пациентите са разпределени в две основни групи (фиг. 5):

- Група 1 – контроли – $n = 173$;
- Група 2 – целева, получаваща магнезий – $n = 177$.



Фиг. 5. Честотно разпределение на изследвания контингент по групи на изследване

На таблица 2 се вижда, че:

- Средната възраст на контролите е $56,71 \pm 15,02$, а на получаващите магнезий – $54,26 \pm 16,99$. Разликата между тях няма сигнификантен характер;
- Не се установи статистически значима разлика и по полова принадлежност.

Двете основни групи са статистически изравнени по известните замъгляващи фактори пол и възраст, което означава, че е спазена необходимата предпоставка за коректно сравнение по останалите показатели.

Таблица 2. Сравнителен анализ на изследваните групи по възраст и полова принадлежност

Показател	Контроли (n=173)		Целева група (n=177)		P
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Възраст (год.)	56,71	15,02	54,26	16,99	0,357
	n	%	n	%	
Пол					0,380
Мъже	102	59,0	113	63,8	
Жени	71	41,0	64	36,2	

1. Ефект на магнезия върху дозата на мускулния релаксant рокурониум при дълбока нервно-мускулна релаксация.

На табл. 3 се вижда, че:

- Контролната и целевата група се различават сигнификантно по показателите ROC dose anaesth. и ROC. dose oper.;
- По-високите средни стойности са на контролите.

Таблица 3. Сравнителен анализ на контролите и целевата група по показателите ROC dose anaesth. и ROC dose oper.

Показател	Контроли			Целева група			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
ROC dose anaesth. ($\mu\text{g/kg/min}$)	173	6,35	1,89	177	5,15	1,62	<0,001
ROC dose oper. ($\mu\text{g/kg/min}$)	173	8,74	3,99	177	7,01	2,88	<0,001

2. Ефект на магнезия върху периода на възстановяване от нервномускулната релаксация.

Сравниха се времената за спонтанно и медикаментозно възстановяване от нервномускулния блок в целевата (магнезиевата), както и в целевата спрямо контролната група.

От табл. 4 става ясно, че:

- Не се установява статистически значима разлика между двата вида време за възстановяване от нервномускулния блок както в контролната, така и в целевата група;
- От друга страна, основните групи се различават статистически достоверно по времето за спонтанно възстановяване;
- То е по-голямо при пациентите от целевата група.

Таблица 4. Сравнителен анализ на времената за спонтанно и медикаментозно възстановяване от нервномускулния блок в целевата група

Показател	Група	Спонтанно възстановяване			Медикаментозно възстановяване			P
		n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Време за възстановяване от нервномускулния блок (min)	Контроли	78	41,63	21,74	95	39,65	16,37	0,706
	Целева	111	54,80	36,23	66	47,09	24,47	0,383
	P=	0,017			P=	0,183		

3. Ефект на магнезия върху следоперативното гадене и повръщане.

Сравниха се случаите на следоперативно гадене и повръщане в целевата спрямо контролната група.

Проведеният статистически анализ установи, че разликата между основните групи по показателя PONV е статистически нищожна (табл. 5).

Таблица 5. Сравнителен анализ на изследваните групи по показателя PONV

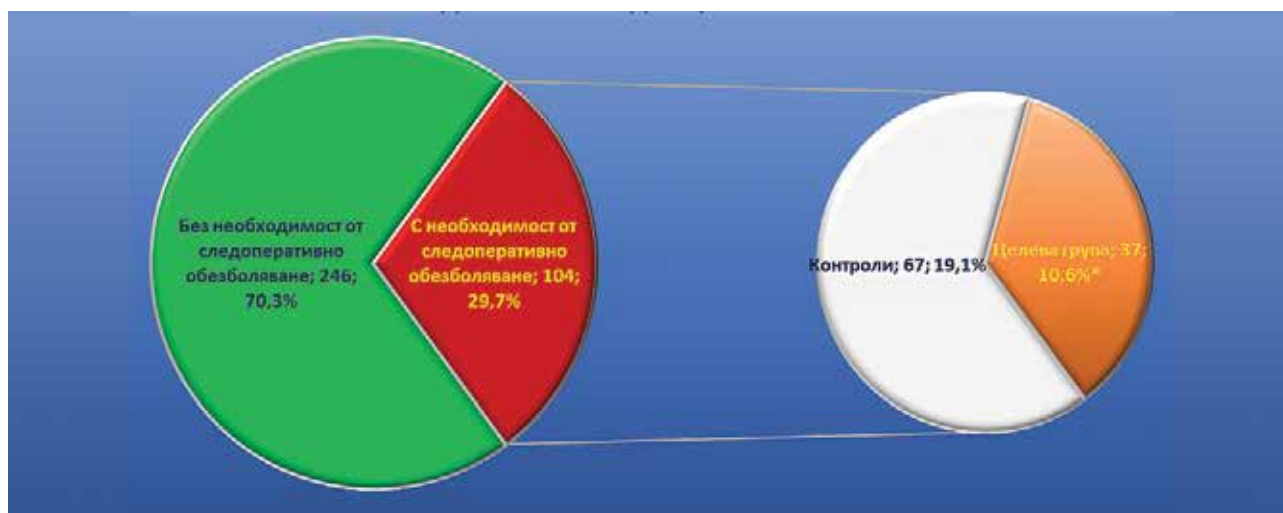
Показател	Контроли (n=173)		Целева група (n=177)		P
	n	%	n	%	
Повръщане, гадене					0,665
Не	161	93,1	167	94,4	
Да	12	6,9	10	5,6	

4. Ефект на магнезия върху следоперативното обезболяване

Сравниха се необходимостта от следоперативно обезболяване в целевата спрямо контролната група, както и времето до първото поискване на обезболяване при едната спрямо другата група (следоперативен час).

От фиг. 6 и табл. 6 става ясно, че:

- При 104 (29,7%) от пациентите е възникнала необходимост от следоперативно обезболяване, като 67 (19,1%) от тях са от контролите, а 37 (10,6%) от целевата група;



Фиг. 6. Честотно разпределение на пациентите по необходимост от следоперативно обезболяване (*разликата в относителните дялове на получилите обезболяване в двете групи е статистически значима)

- Разликата между двете основни групи по този показател е сигнификантна;
- При контролите статистически значимо повече са пациентите с възникнала необходимост от следоперативно обезболяване, докато при тези от целевата група, получаваща магнезий – нямащите нужда от това обезболяване.

Таблица 6. Сравнителен анализ на основните групи по необходимост от следоперативно обезболяване

Показател	Необходимост от следоперативно обезболяване				P
	Не		Да		
	п	%	п	%	
Група					<0,001
Контроли	70	39,1	67	64,4	
Целева	109	60,9	37	35,6	
Общо	179	100,0	104	100,0	

По отношение на времето до поискване на първото обезболяване с гранична сигнификантност ($p < 0,1$) може да се твърди, че то е по-голямо при пациентите от целевата група (табл. 7).

Таблица 7. Сравнителен анализ на контролите и целевата група по времето до поискване на първото обезболяване

Показател	Контроли			Целева група			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Време до поискване на първото обезболяване (час)	67	5,40	4,07	37	6,95	4,66	0,098

ОБСЪЖДАНЕ

Магнезият е четвъртият по разпространение катион в човешкото тяло и заема второ място по концентрация в интрацелуларното пространство. Той участва в множество ензимни системи, свързани с енергийния метаболизъм и проявява ефект на естествен калциев антагонист, като ограничава вътреклетъчното навлизане на калций. Това действие, реализиращо се на ниво пресинаптична мембрана на моторната плочка, води до намалено освобождаване на ацетилхолин в синапса и до редуциране на възбудимостта на мускулните влакна, както и на мембранния потенциал на мускулните клетки. В резултат се потенцира миорелаксиращият ефект на нервномускулните блокери.[8]

След началото на пандемията, причинена от вируса SARS-CoV-2, и с непрекъснатото повишаване на броя пациенти, изискващи интензивни

грижи, потреблението на медикаменти, включително и на миорелаксанти, нарасна значително. Това доведе до пренасочване на доставките с приоритет към интензивните клиники, но въпреки предприетите мерки анестезиологичните звена изпитваха хроничен недостиг на част от жизненоважните лекарствени препарати. В отговор на тази ситуация се наложи адаптиране към по-ниски дозови режими на недостигащите фармакологични средства. Особено отчетлив бе дефицитът, достигнал до практическа липса, на част от миорелаксанти, използвани приоритетно за адаптация на пациентите към апаратна вентилация в интензивните сектори. Това доведе до търсене на адювантни средства, потенциращи тяхното действие. Настоящото проучване демонстрира, че интраоперативното приложение на магнезиев сулфат при лапароскопски интервенции води до намалена консумацията на рокурониум, необходим за поддържане на дълбока невромускулна релаксация. Получените резултати до голяма степен кореспондират с данните от предходни изследвания. Han J. et al. провеждат рандомизирано контролирано проучване, резултатите от което са публикувани в European Journal of Anaesthesiology през 2021 г., като изследват влиянието на магнезия върху дозата на рокурониум, необходима за поддържане на дълбок нервномускулен блок по време на робот-асистирана лапароскопска простатектомия. Заключение е, че магнезият редуцира дозата на недеполяризиращия миорелаксант с приблизително 20%, без да променя времето за възстановяване след приложението на сугамадекс. [9]

Отдавна са добре известни ефектите на магнезия (като йон) върху нервномускулното предаване и неговото взаимодействие с периферните миорелаксанти. [10-12]

Дълбоката миорелаксация безспорно има позитивен ефект при лапароскопските интервенции, като значително понижава интраабдоминалното и интраторакалното налягане. Това кореспондира с по-добри постоперативни резултати, включващи по-бързо възстановяване, ранна рехабилитация, както и редуциране на периоперативните неблагоприятни ефекти и разходи за лечение. [13]

Магнезият намалява чувствителността на миоцитната мембрана към ацетилхолин, което води до понижаване възбудимостта на мускулните влакна. [14-16]

Чрез синергично взаимодействие той потенцира релаксиращия ефект на нервномускулните

блокери. Това от своя страна създава известни съмнения относно продължителността на възстановяване от невромускулния блок. При нашето проучване не регистрирахме сигнификантно удължаване на времето за реверсиране на блока и екстубацията след прекратяване на инфузията с рокурониум в магнезиевата група. Допълнително, прилагането на магнезий не повлиява статистически значимо ефекта на галантамина. Това съответства и на заключенията на други автори, които също не отчитат намаляване действието на антагонизиращите агенти в целевите групи. [9, 11, 17]

По-добрият контрол на следоперативната болка и намаляването на постоперативно гадене и повръщане (PONV), които също се свързват с приложението на $MgSO_4$, не са за пренебрегване при оценката на изхода от оперативното лечение. [17-20]

По отношение намаляване на интраоперативните опиоиди и анестетични нужди значителен брой проучвания отчитат положителни резултати. Повечето изследвания демонстрират редуциране на следоперативната опиоидна консумация и на болковите скорове [21-29], което е в съответствие и с нашите резултати. Някои проучвания регистрират по-продължително време до първо поискване на обезболяване [17-25, 30] и по-малка честота на "rescue" аналгезия, което също беше регистрирано в нашето проучване.

Като допълнителна находка установихме, че над 70% от нашите пациенти постъпиха за оперативно лечение с хипомагнезиемия. Интраоперативната инфузия на магнезий, замествайки този дефицит, връща физиологичните процеси в тялото към по-оптимални нива, което непосредствено води до по-добър изход от лечението.

Основните слабости на настоящото клинично проучване са относително малкият брой пациенти, хетерогенността на оперативните интервенции, липсата на проследяване и съпоставяне на хемодинамичните параметри.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки значителния интерес към приложението на $MgSO_4$ в анестезиологията и интензивното лечение, наличните данни остават все още недостатъчни. Това се дължи главно на хетерогенността на пациентските популации, различията в дизайна на изследванията и разнообразната методология при терапевтичните протоколи. Необходими са допълнителни широкомащабни

проучвания със стандартизирани протоколи и изработване на унифицирани алгоритми за дозовите режими, показанията и противопоказанията за приложение на магнезия в анестезията.

Известно е, че магнезият:

- Намалява тоталните анестетични нужди;
- Подобрява качеството на анестезията чрез своя невропротективен, антиаритмичен и бронходилататорен ефект;
- Подобрява качеството на следоперативната аналгезия;
- Има широк терапевтичен индекс и добра ценова ефективност.
- Кorigира предоперативния магнезиев дефицит.

КЛЮЧОВИ ИЗВОДИ ЗА БЪДЕЩЕТО НА МАГНЕЗИЕВИЯ СУЛФАТ В АНЕСТЕЗИОЛОГИЯТА И ИНТЕНЗИВНОТО ЛЕЧЕНИЕ

1. Разширяване на употребата на магнезиев сулфат като част от общата анестезия – средство с доказани антиноцицептивни и мускулнорелаксиращи свойства.
2. Рутинно използване на количествено невромускулно мониториране – метод за оптимизиране дозировката на релаксантите, осигуряване на ефективно реверсиране на блока и предотвратяване на резидуален невромускулен блок.
3. Разработване на стандартизиран протокол за приложение на магнезий, включващ дозировка, начин на въвеждане, мониториране и противопоказания, с цел безопасното му и ефективно използване в клиничната практика.

Библиография

1. Bruintjes MH, van Helden EV, Braat AE, et al. Deep neuromuscular block to optimize surgical space conditions during laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth 2017; 118:834–842.
2. Madsen MV, Scheppan S, Mork E, et al. Influence of deep neuromuscular block on the surgeons assessment of surgical conditions during laparotomy: a randomized controlled double blinded trial with rocuronium and sugammadex. Br J Anaesth 2017; 119:1247.
3. Koo BW, Oh AY, Na HS, et al. Effects of depth of neuromuscular block on surgical conditions during laparoscopic colorectal surgery: a randomized controlled trial. Anaesthesia 2018; 73:1090–1096.
4. Choi ES, Oh AY, Koo BW, et al. Comparison of reversal with neostigmine of low-dose rocuronium vs. reversal with sugammadex of high-dose rocuronium for a short procedure. Anaesthesia 2017; 72:1185–1190.

5. Koo BW, Oh AY, Seo KS, et al. Randomized clinical trial of moderate versus deep neuromuscular block for low-pressure pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2016; 40:2898–2903.
6. Kim MH, Lee KY, Lee KY, et al. Maintaining optimal surgical conditions with low insufflation pressures is possible with deep neuromuscular blockade during laparoscopic colorectal surgery: a prospective, randomized, double-blind, parallel-group clinical trial. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e2920.
7. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: The Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51:789–808.
8. Fisher DM. Clinical pharmacology of neuromuscular blocking agents. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56(11 Suppl 1): S4–9.
9. Jiwon Han, Young-Tae Jeon et al. Effects of magnesium on the dose of rocuronium for deep neuromuscular blockade A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2021; 38:432–437.
10. Herroeder S, Schonherr ME, De Hert SG, et al. Magnesium-essentials for anesthesiologists. *Anesthesiology* 2011;
11. Czarnetzki C, Lysakowski C, Elia N, et al. Time course of rocuronium induced neuromuscular block after pretreatment with magnesium sulphate: a randomised study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54:299–306.
12. Rotava P, Cavalcanti IL, Barrucand L, et al. Effects of magnesium sulphate on the pharmacodynamics of rocuronium in patients aged 60 years and older: a randomised trial. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30:599–604.
13. Yoo YC, Kim NY, Shin S, et al. The intraocular pressure under deep versus moderate neuromuscular blockade during low-pressure robot assisted laparoscopic radical prostatectomy in a randomized trial. *PLoS One* 2015; 10:e0135412.
14. Fisher DM. Clinical pharmacology of neuromuscular blocking agents. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56:S4–S9.
15. Hubbard JI, Jones SF, Landau EM. On the mechanism by which calcium and magnesium affect the release of transmitter by nerve impulses. *J Physiol* 1968; 196:75–86.
16. Del Castillo J, Engbaek L. The nature of the neuromuscular block produced by magnesium. *J Physiol* 1954; 124:370–384.
17. Xu H, Hao C, Wang X, et al. Effect of Intraoperative infusion Magnesium Sulfate Infusion on Postoperative Quality of Recovery in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Drug Des Devel Ther.* 2024 Mar 25;18:919-929. doi: 10.2147/.
18. Hwang JY, Na HS, Jeon YT, et al. I.V. infusion of magnesium sulphate during spinal anaesthesia improves postoperative analgesia. *Br J Anaesth.* 2010 Jan;104(1):89-93. doi: 10.1093/bja/aep334.
19. Sousa AM, Rosado GM, Neto Jde S, et al. Magnesium sulfate improves postoperative analgesia in laparoscopic gynecologic surgeries: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Anesth.* 2016 Nov;34:379-84. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.05.006. Epub 2016 Jun 5.
20. Bhatia A, Kashyap L, Pawar DK, Tripathi A. Effect of intraoperative magnesium infusion on perioperative analgesia in open cholecystectomy. *J Clin Anesth.* 2004 Jun;16(4):262-5. doi: 10.1016/j.jclinane.2003.08.012.
21. Tramer MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology.* 1996 Feb;84(2):340-7. doi: 10.1097/0000542-199602000-00011.
22. Schulz-Stübner S, Wettmann G, Reyle-Hahn SM, Rossaint R. Magnesium as part of balanced general anaesthesia with propofol, remifentanyl and mivacurium: a double-blind, randomized prospective study in 50 patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2001 Nov;18(11):723-9. doi: 10.1046/j.1365-2346.2001.00921.x.
23. Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO, et al. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. *Br J Anaesth.* 2006 Feb;96(2):247-52. doi: 10.1093/bja/aei291. Epub 2005 Nov 25
24. Oguzhan N, Gunday I, Turan A. Effect of magnesium sulfate infusion on sevoflurane consumption, hemodynamics, and perioperative opioid consumption in lumbar disc surgery. *J Opioid Manag.* 2008 Mar-Apr;4(2):105-10. doi: 10.5055/jom.2008.0015.
25. Saadawy IM, Kaki AM, Abd El Latif AA, et al. Lidocaine vs. magnesium: effect on analgesia after a laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010 May;54(5):549-56. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02165.x. Epub 2009 Nov 16.
26. Benhaj Amor M, Barakette M, Dhahri S et al. Effet de l'administration intraveineuse per et post-opératoire du sulfate de magnésium sur la douleur post-opératoire [Effect of intra and postoperative magnesium sulphate infusion on postoperative pain]. *Tunis Med.* 2008 Jun;86(6):550-5.
27. Haryalchi K, Abedinzade M, Khanaki K, et al. Whether preventive low dose magnesium sulphate infusion has an influence on postoperative pain perception and the level of serum beta-endorphin throughout the total abdominal hysterectomy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2017 Aug-Sep;64(7):384-390. English, Spanish. doi: 10.1016/j.redar.2016.11.009. Epub 2017 Feb 14.
28. Gao PF, Lin JY, Wang S, et al. Antinociceptive effects of magnesium sulfate for monitored anesthesia care during hysteroscopy: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2020 Sep 21;20(1):240. doi: 10.1186/s12871-020-01158-9.
29. Hatice Akbudak I, Yilmaz S, Ilhan S, et al. The effect of preemptive magnesium sulfate on postoperative pain in patients undergoing mastectomy: a clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023 Sep;27(17):7907-7913. doi: 10.26355/eurrev_202309_33549.
30. Tsousi G, Nikopoulou A, Pezikoglou I, et al. Implementation of magnesium sulphate as an adjunct to multimodal analgesic approach for perioperative pain control in lumbar laminectomy surgery: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Oct;197:106091. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106091.

✉ Адрес за корреспонденция:
Силвия Косева
e-mail: silviakossev@gmail.com

ТЕРАПЕВТИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ

ТРОМБОЦИТНА АГРЕГАЦИЯ ПРИ ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ ПЕРСПЕКТИВИ

К. Данов

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

THROMBOCYTE AGGREGATION IN LIVER CIRRHOSIS: PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

K. Danov

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

Резюме

Чернодробната цирроза е хронично прогресиращо заболяване, характеризиращо се с дифузна чернодробна фиброза, възловидна регенерация и тежки нарушения в структурата и функцията на черния дроб. Една от най-важните системни последици на циррозата е дълбокото нарушение на хемостазата. Традиционно циррозата се разглежда като хеморагично разстройство поради тромбоцитопения, намален синтез на коагулационни фактори и хиперфибринолиз. Въпреки това натрупващи се доказателства сочат, че пациентите с цирроза се намират в деликатно състояние на „ребалансирана хемостаза“, при което могат да възникнат както кръвоизливи, така и тромботични усложнения. Тромбоцитите играят централна роля в този динамичен баланс. Въпреки намаления им брой тяхната активация и агрегация могат да се запазят или дори да се засилят поради повишени нива на фактора на фон Вилебранд и намалена активност на ADAMTS13. Нарушенията в агрегацията на тромбоцитите при цирроза се влияят от множество фактори като портална хипертония, секвестрация в слезката, намалено производство на тромбопоетин, ендотелна дисфункция, системно възпаление и метаболитни нарушения. Тези промени допринасят за различни клинично значими усложнения като кървене от варици на хранопровода, тромбоза на порталната вена и чернодробна микротромбоза. Напредъкът в лабораторните техники, включително агрегометрия чрез светлинно преминаване, импедансна агрегометрия, проточна цитометрия и тромбоеластография, подобрява разбирането за функцията на тромбоцитите при пациенти с цирроза. Необходимо е периодично обобщаване на актуалните знания относно механизмите, лежащи в основата на тромбоцитната агрегация при чернодробна цирроза, обсъждане на клиничните ѝ приложения и оценка на наличните диагностични и терапевтични подходи. По-доброто разбиране на функцията на тромбоцитите при цирроза може да подпомогне оптимизирането на стратегиите за лечение и да подобри клиничните резултати.

Ключови думи: чернодробна цирроза, тромбоцитна агрегация, тромбоцитопения, хемостаза, тромбоза на порталната вена, тромбоцитна дисфункция.

Abstract

Liver cirrhosis is a chronic progressive disease characterized by diffuse hepatic fibrosis, regenerative nodules, and severe disturbances in hepatic architecture and function. One of the most important systemic consequences of cirrhosis is the profound alteration in hemostasis. Traditionally, cirrhosis has been regarded as a hemorrhagic disorder due to thrombocytopenia, reduced synthesis of coagulation factors, and hyperfibrinolysis. However, increasing evidence indicates that cirrhotic patients exist in a delicate state of “rebal-

anced hemostasis," in which both bleeding and thrombotic complications may occur. Platelets play a central role in this dynamic equilibrium. Despite reduced platelet counts, platelet activation and aggregation may be preserved or even enhanced due to increased levels of von Willebrand factor and decreased activity of ADAMTS13. Thrombocyte aggregation abnormalities in cirrhosis are influenced by multiple factors, including portal hypertension, splenic sequestration, decreased thrombopoietin production, endothelial dysfunction, systemic inflammation, and metabolic disturbances. These alterations contribute to several clinically significant complications, such as variceal bleeding, portal vein thrombosis, and hepatic microthrombosis. Advances in laboratory techniques, including light transmission aggregometry, impedance aggregometry, flow cytometry, and thromboelastography, have improved understanding of platelet function in cirrhotic patients. Repeated reviews are needed to summarize the current knowledge regarding the mechanisms underlying platelet aggregation in liver cirrhosis, discuss its clinical implications, and evaluate available diagnostic and therapeutic approaches. A better understanding of platelet function in cirrhosis may help optimize management strategies and improve clinical outcomes.

Key words: liver cirrhosis, platelet aggregation, thrombocytopenia, hemostasis, portal vein thrombosis, platelet dysfunction

ВЪВЕДЕНИЕ

Чернодробната цирроза представлява краен стадий на хронично чернодробно заболяване, предизвикано от различни етиологии, включително вирусен хепатит, алкохолно чернодробно заболяване, неалкохолна мастна чернодробна болест, аутоимунен хепатит и метаболитни нарушения. Заболяването се характеризира с прогресивна чернодробна фиброза, преустройство на съдовата архитектура и формиране на регенеративни възли, които в крайна сметка нарушават чернодробната функция и порталния кръвен поток [1]. Сред системните усложнения на циррозата особено важни са нарушенията в хемостазата. Черният дроб играе централна роля в синтеза на коагулационни фактори, антикоагулантни протеини и фибринолитични компоненти. Вследствие на това чернодробната дисфункция води до дълбоки промени в коагулационната система [2].

Исторически пациентите с цирроза се считали за предразположени към повишена склонност към кръвене поради намалени нива на прокоагулационни фактори, тромбоцитопения и тромбоцитна дисфункция. Въпреки това скорошни изследвания показват, че циррозата се свързва с ребалансирано състояние на хемостазата, при което намалените прокоагулационни фактори се компенсират от понижени антикоагулантни фактори и увеличена адхезия на тромбоцитите, медирана от повишени нива на фактора на фон Вилебранд [3].

Тромбоцитите играят критична роля в първичната хемостаза чрез адхезия към увредения съдов ендотел и формиране на тромбоцитна запушалка

посредством агрегиране. Тромбоцитната агрегация включва взаимодействие между тромбоцитни гликопротеинови рецептори, фибриноген и други плазмени протеини. При цирроза тромбоцитната агрегация се влияе от множество патофизиологични механизми, включително тромбоцитопения, ендотелна дисфункция, възпаление и промени в тромбоцитните сигнални пътища [4]. Разбирането на аномалиите в тромбоцитната агрегация при цирроза е клинично важно, тъй като те допринасят както за хеморагични, така и за тромботични усложнения. Стомашно-чревното кървене от езофагеални варици остава една от най-честите причини за смърт при пациенти с цирроза. Обратно, тромботични усложнения като тромбоза на порталната вена и чернодробна микроваскуларна тромбоза набират все по-голямо значение през последните години [5].

ФИЗИОЛОГИЯ НА АГРЕГАЦИЯТА НА ТРОМБОЦИТИТЕ

Тромбоцитите са малки, безядрени клетъчни фрагменти, получени от мегакариоцити в костния мозък. Основната им физиологична функция е да поддържат съдовата цялост и да предпазват от кръвене след увреждане на ендотела [6]. Процесът на тромбоцитна агрегация започва с прилепването на тромбоцитите към откритите субендотелни матрични протеини като колаген и фактор на фон Вилебранд. Това взаимодействие се осъществява чрез повърхностните рецептори на тромбоцитите, включително гликопротеин Ib (GPIb) и гликопротеин VI (GPVI). Прилепването е последвано от активация на тромбоцитите, което

води до морфологични промени и освобождаване на гранулни компоненти като аденозин дифосфат (ADP), тромбосан A2 и серотонин [7]. Активираният тромбоцит експресира конформационно активни гликопротеини IIb/IIIa рецептори, които свързват фибриноген и медираят взаимодействието между тромбоцитите. Тези взаимодействия водят до образуването на тромбоцитни агрегати, които изграждат първичната хемостатична тапа [8]. При нормални условия активацията на тромбоцитите се регулира стриктно от ендотелно деривирани фактори като азотен оксид и простаглицин, които инхибират прилепването и агрегацията на тромбоцитите. Този баланс гарантира, че агрегацията на тромбоцитите се случва само на места с увреждане на съдовете [9]. При чернодробна цироза този физиологичен баланс е нарушен поради ендотелна дисфункция, повишени нива на фактора на фон Вилебранд и понижени нива на ADAMTS13. Тези промени съществено влияят върху динамиката на тромбоцитната агрегация.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НА АГРЕГАЦИЯТА НА ТРОМБОЦИТИТЕ ПРИ ЦИРОЗА

Тромбоцитопения

Тромбоцитопенията е едно от най-често срещаните хематологични нарушения при пациенти с цироза, като засяга до 70–80% от лицата с напреднала заболяване [10]. Няколко механизма допринасят за тромбоцитопенията при цироза. Една от основните причини е секвестрирането на

тромбоцитите в слезката в резултат на портална хипертония. Повишеното налягане в порталната вена води до спленомегалия и хиперспленизъм, което причинява увеличено задържане и разрушаване на тромбоцити в далака [11]. Друг важен фактор е намаленото производство на тромбопоетин – хормон, синтезиран от черния дроб, който регулира растежа на мегакариоцитите и продукцията на тромбоцити в костния мозък. При цироза нарушената чернодробна функция води до понижени нива на тромбопоетин и намалено производство на тромбоцити [12]. Имунномедираното разрушаване на тромбоцитите и потискането на костния мозък вследствие на алкохол, вирусни инфекции или медикаменти също могат да допринесат за тромбоцитопенията при пациенти с цироза.

На таблица 1 са обобщени механизмите на тромбоцитопения при чернодробна цироза

Функционални нарушения на тромбоцитите

Освен намаления брой на тромбоцитите при цироза се наблюдава и вътрешно нарушение на функцията им. Няколко проучвания са показали нарушена агрегация на тромбоцитите в отговор на агонисти като ADP, колаген и епинефрин при пациенти с цироза [13]. Като потенциални механизми са предложени структурни промени в мембраните на тромбоцитите и дефекти във вътреклетъчните сигнални пътища. При пациенти с напреднала цироза е наблюдавано намалено изразяване на маркери за активация на тромбоцитите като Р-селектин и понижена активация на гликопротеиновите рецептори IIb/IIIa [14]. Въ-

Таблица 1. Механизми на тромбоцитопения при чернодробна цироза

Механизъм	Патофизиология	Клинична значимост
Секвестрация в слезката (хиперспленизъм)	Порталната хипертония води до спленомегалия и увеличено задържане на тромбоцити в слезката	Най-честа причина за тромбоцитопения при цироза
Намалено производство на тромбопоетин	Хепатоцитите синтезират тромбопоетин; нарушената чернодробна функция намалява продукцията му	Намалена стимулация на мегакариоцитите в костния мозък
Потискане на костния мозък	Токсичност от алкохол, вирусни инфекции (HBV, HCV), медикаменти и системно възпаление потискат функцията на мегакариоцитите	Намалено производство на тромбоцити
Имунномедирано разрушаване на тромбоцити	Автоантитела срещу тромбоцити могат да бъдат налични при хронично чернодробно заболяване	Ускорено отстраняване на тромбоцитите
Консумация на тромбоцити	Нискостепенна дисеминирана вътресъдова коагулация и интрахепатална микротромбоза	Увеличен оборот на тромбоцитите
Хранителни дефицити	Недостигът на фолиева киселина или витамин В12 може да увреди кръвотворенето	Допринесат за цитопениите

преки тези аномалии агрегацията на тромбоцитите може частично да се запази благодарение на компенсаторни механизми, като повишени нива на фактора на фон Вилебранд.

Дисфункция на ендотела и фактор на фон Вилебранд

Дисфункцията на ендотела играе ключова роля в хемостатичните нарушения, свързани с цирозата. Пациентите с цироза показват значително повишени нива на фактора на фон Вилебранд — гликопротеин, който медира прилепването на тромбоцитите към увредения ендотел [15]. При здрави индивиди мултимерите на фактора на фон Вилебранд се регулират от металопротеазата ADAMTS13, която разкъсва ултраголемите мултимери на по-малки фрагменти. При цироза активността на ADAMTS13 често е намалена, което води до натрупване на силно протромботични мултимери на фактора на фон Вилебранд [16]. Този дисбаланс увеличава прилепването и агрегацията на тромбоцитите и потенциално допринася за тромботични усложнения.

Роля на възпалението

Системното възпаление е често срещана характеристика на напредналото чернодробно заболяване. Бактериалната транслокация от червата и повишените циркулиращи възпалителни цитокини, като тумор-некротизиращ фактор- α и интерлевкин-6, стимулират активацията и агрегацията на тромбоцитите [17]. Възпалението предизвиква също и активация на ендотела, което допълнително увеличава освобождаването на фактора на фон Вилебранд и допринася за протромботичното състояние, наблюдавано при цироза.

Клинични аспекти

Усложнения, свързани с кървене

Усложненията, свързани с кървене, са основна причина за заболяемост и смъртност при пациенти с цироза. Гастроинтестиналното кървене поради руптура на хранопроводни или стомашни варици представлява най-честото животозастрашаващо събитие [18]. Дисфункцията на тромбоцитите допринася за нарушена първична хемостаза и може да утежни кървенето по време на инвазивни процедури или хирургия. Въпреки това връзката между броя на тромбоцитите и риска от кървене не е

еднозначна и много пациенти с тежка тромбоцитопения остават безсимптомни [18,19].

Тромбоза на порталната вена

Тромбозата на порталната вена (ТПВ) все повече се признава за важно усложнение на чернодробната цироза. Разпространението на ТПВ при пациенти с цироза варира от 5% до 25% в зависимост от тежестта на заболяването [19]. Повишената тромбоцитна агрегация, повишените нива на фактора на фон Вилебранд и намалените антикоагулантни протеини допринасят за образуването на тромбози в порталната венозна система. ТПВ може да влоши порталната хипертония и да увеличи риска от чернодробна декомпенсация.

Чернодробна микротромбоза и прогресия на заболяването

Последни проучвания показват, че интрахепаталната микроваскуларна тромбоза може да допринесе за прогресията на чернодробната фиброза. Агрегацията на тромбоцитите в чернодробните синусоиди може да доведе до микроваскуларна оклузия и локална исхемия, което стимулира фиброгенезата [20]. Тази концепция довежда до нарастващ интерес към потенциалната роля на антитромботичната терапия за забавяне на прогресията на хроничното чернодробно заболяване [20].

Хепатоцелуларен карцином

Тромбоцитите играят важна роля в туморната биология, като освобождават растежни фактори, които насърчават ангиогенезата и растежа на тумора. Наблюдавана е повишена тромбоцитна агрегация при пациенти с цироза и хепатоцелуларен карцином в сравнение с тези без злокачествено заболяване [21].

ЛАБОРАТОРНА ОЦЕНКА НА ТРОМБОЦИТНАТА АГРЕГАЦИЯ

Няколко лабораторни метода се използват за оценка на тромбоцитната функция при пациенти с цироза.

Светлинна агрегометрия

Светлинната агрегометрия остава златният стандартен метод за измерване на тромбоцитната агрегация. Техниката оценява промените в оптичната плътност на богатата на тромбоцити плазма след стимулация с агонисти като ADP, колаген или арахидонова киселина [22].

Импедансна агрегометрия

Импедансната агрегометрия на пълна кръв измерва тромбоцитната агрегация чрез откриване на промени в електрическия импеданс между електродите в пълна кръв. Тази техника предоставя по-физиологично релевантни резултати в сравнение с плазмените анализи [23].

Флоуцитометрия

Флоуцитометрията позволява измерването на маркери за активиране на тромбоцитите, като P-селектин и активирани гликопротеинови IIb/IIIa рецептори [24].

Тромбоеластография

Тромбоеластографията и ротационната тромбоеластометрия предоставят глобална оценка на коагулацията и приноса на тромбоцитите към образуването на съсиреци. Тези техники се използват все по-често при лечението на хеморагични усложнения при цироза [25, 26].

На таблица 2 са представени лабораторните методи за оценка на агрегацията на тромбоцитите с техните предимства и ограничения.

ТЕРАПЕВТИЧНИ СЪОБРАЖЕНИЯ

Лечението на тромбоцитната дисфункция при цироза е предизвикателство поради конкуриращите се рискове от кървене и тромбоза [27].

Тромбоцитните трансфузии често се използват за коригиране на тромбоцитопенията преди инвазивни процедури. Ефектът обаче е временен и трансфузиите могат да увеличат тромботичния риск [27-29].

Агонисти на тромбопоетиновите рецептори са нови фармакологични средства като avatrombopag и lusutrombopag. Те стимулират производството на тромбоцити и са одобрени за лечение на тромбоцитопения при пациенти с хронично чернодробно заболяване, подложени на инвазивни процедури [30-34].

Антитромботична и антикоагулантна терапия е изследвана за превенция на тромбоза на порталната вена и може също да намали прогресията на чернодробната фиброза. Необходим е обаче внимателен подбор на пациентите поради

Таблица 2. Лабораторни методи за оценка на агрегацията на тромбоцитите

Методика	Принцип	Предимства	Ограничения
Светлиннотрансмисионна агрегометрия (LTA)	Измерва промяната в оптичната плътност на богатата на тромбоцити плазма след стимулация с агонист	Златен стандарт за тестване на агрегацията на тромбоцитите	Изисква богата на тромбоцити плазма и специализирана лаборатория
Импедансна агрегаметрия на пълна кръв	Измерва промяната в електрическия импеданс, когато тромбоцитите се агрегират върху електродите	Отразява повече физиологични състояния	Повлияна от хематокрита и броя на тромбоцитите
Флоуцитометрия	Открива маркери за активиране на тромбоцитите (P-селектин, активиран GPIIb/IIIa)	Високочувствителна; позволява молекулярен анализ	Скъп и изисква специализирана експертиза
Тромбоеластография (TEG) / ROTEM	Измерва динамиката на образуване на съсиреци в пълна кръв	Осигурява глобална оценка на коагулацията	Ограничена специфичност за функцията на тромбоцитите
Анализатор на функцията на тромбоцитите (PFA-100/200)	Измерва образуването на тромбоцитни запушалки при условия на голяма сила на единица площ	Бърз инструмент за скрининг	По-малко специфичен за дефекти в агрегацията на тромбоцитите

риска от кървене [33-36]. Все повече автори предлагат подходи за въвеждане на този вид терапия в стандартното поведение при чернодробна цироза [35-47].

На таблица 3 са обобщени клиничните ефекти от промените в тромбоцитната агрегация при чернодробна цироза.

БЪДЕЩИ ПЕРСПЕКТИВИ

Последните постижения в разбирането на концепцията за ребалансирана хемостаза оспорира традиционния възглед за цирозата като чисто хеморагично разстройство [48-50]. Бъдещите изследвания трябва да се фокусират върху идентифицирането на биомаркери, които предсказват кървене и тромботичен риск при пациенти с цироза [27, 37, 40]. Нови терапевтични стратегии, насочени към активирането на тромбоцитите и ендотелната дисфункция, могат да осигурят нови подходи за предотвратяване на усложнения от цироза [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбоцитната агрегация при чернодробна цироза е сложен и многофакторен процес, повлиян от тромбоцитопения, ендотелна дисфункция, възпаление и промени в коагулационните фактори. Въпреки че броят на тромбоцитите е намален, функцията на тромбоцитите може да бъде частично запазена или дори подобрена поради компенсаторни механизми, като повишени нива на фактора на фон Вилебранд. Тези промени допринасят както за кървене, така и за тромботични усложнения, включително варикозно кървене, тромбоза на порталната вена и прогресия на хепатоцелуларен карцином. Напредъкът в диагностичните техники подобрява разбирането на поведението на тромбоцитите при цироза, но са необходими допълнителни изследвания за оптимизиране на стратегиите за лечение.

По-задълбоченото разбиране на механизмите на тромбоцитна агрегация може да помогне за подобряване на стратификацията на риска и да развие индивидуализираните подходи за лечение на пациенти с чернодробна цироза.

Таблица 3. Клинични ефекти от променената агрегация на тромбоцитите при чернодробна цироза

Клинично състояние	Роля на тромбоцитната дисфункция	Клинични последици
Варикозно кървене	Нарушената тромбоцитна агрегация допринася за нарушена първична хемостаза	Повишен риск от кървене в гастроинтестиналния тракт
Тромбоза на порталната вена	Засилена активация и агрегация на тромбоцитите със склонност към тромбоза	Влошаване на порталната хипертония
Чернодробна микротромбоза	Агрегация на тромбоцитите в чернодробните синусоиди	Прогресия на фиброзата и паренхимно изчезване
Хепатоцелуларен карцином	Тромбоцитите освобождават растежни фактори (VEGF, PDGF), които поддържат туморния растеж	Туморна ангиогенеза и метастази
Инвазивни процедури	Тромбоцитопенията и тромбоцитната дисфункция увеличават риска от кървене	Необходимост от трансфузия на тромбоцити или тромбопоетини агонисти

Бібліографія

1. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(2):147-156. doi:10.1056/NEJMra1011170
2. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease. *Blood*. 2010;116(6):878-885. doi:10.1182/blood-2010-02-261891
3. Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(9):1064-1074. doi:10.1016/j.cgh.2013.02.026
4. Lisman T, Leebeek FWG, de Groot PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *Journal of Hepatology*. 2002;37(2):280-287. doi:10.1016/S0168-8278(02)00117-8
5. Violi F, Basili S, Raparelli V, Chowdary P. Platelet dysfunction in liver cirrhosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2013;39(1):55-62. doi:10.1055/s-0032-1333532
6. Hoffbrand AV, Moss PAH. Platelets and haemostasis. *Postgraduate Haematology*. 2016.
7. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nature Medicine*. 2002;8(11):1227-1234. doi:10.1038/nm1102-1227
8. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001;85(6):958-965.
9. Jackson SP. Arterial thrombosis – insidious, unpredictable and deadly. *Nature Medicine*. 2011;17(11):1423-1436. doi:10.1038/nm.2515
10. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2008;48(6):1000-1007. doi:10.1016/j.jhep.2008.03.009
11. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in liver disease. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2000;14(Suppl D):60D-66D. doi:10.1155/2000/617830
12. Kuter DJ, Rosenberg RD. The reciprocal relationship of thrombopoietin and platelet mass during steady state and perturbation of platelet production in humans. *Blood*. 1995;85(10):2720-2730. doi:10.1182/blood.V85.10.2720.bloodjournal85102720
13. Ballard HS, Marcus AJ. Platelet aggregation in portal cirrhosis. *Archives of Internal Medicine*. 1976;136(3):316-319. doi:10.1001/archinte.1976.03630030044012
14. Potze W, Porte RJ, Lisman T. Platelets and the liver: a bidirectional relationship. *Journal of Hepatology*. 2015;62(4):991-1001. doi:10.1016/j.jhep.2014.11.010
15. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology*. 2006;44(1):53-61. doi:10.1002/hep.21231
16. Mannucci PM, Peyvandi F, Palla R, Lotta LA. ADAMTS13 and von Willebrand factor in liver disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(3):495-502. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04174.x
17. Violi F, Ferro D, Basili S, et al. Relation between inflammation and platelet activation in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27(3):581-585. doi:10.1002/hep.510270303
18. Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2003;38(Suppl 1):S54-S68. doi:10.1016/S0168-8278(02)00432-8
19. Qi X, Han G, Fan D. Management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2014;11(7):435-446. doi:10.1038/nrgastro.2014.31
20. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, et al. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in parenchymal extinction and fibrosis progression. *Hepatology*. 1995;21(5):1238-1247. doi:10.1002/hep.1840210507
21. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(7):610-618. doi:10.1056/NEJMoa1110352
22. Born GVR, Cross MJ. The aggregation of blood platelets. *Journal of Physiology*. 1963;168(1):178-195. doi:10.1113/jphysiol.1963.sp007185
23. Cardinal DC, Flower RJ. The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood. *Journal of Pharmacological Methods*. 1980;3(2):135-158. doi:10.1016/0160-5402(80)90024-8
24. Michelson AD. Flow cytometry: a clinical test of platelet function. *Blood*. 1996;87(12):4925-4936. doi:10.1182/blood.V87.12.4925.bloodjournal87124925
25. 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.20569
26. Tripodi A, Primignani M, Lemma L et al. Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a thrombin generation assay. *Hepatology*. 2010;52(1):249-255. doi:10.1002/hep.23653
27. Senzolo M, Garcia-Tsao G, García-Pagán JC. Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2021;75(2):442-453. doi:10.1016/j.jhep.2021.04.029
28. Basili S, Raparelli V, Violi F. The coagulopathy of chronic liver disease: is there a causal relationship with bleeding? Yes. *European Journal of Internal Medicine*. 2010;21(2):62-64. doi:10.1016/j.ejim.2009.12.001
29. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease. *Hepatology*. 2006;44(4):1039-1046. doi:10.1002/hep.21303
30. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(7):1524-1528. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00588.x
31. Lisman T, Bakhtiari K, Pereboom IT, et al. Normal to increased thrombin generation in patients undergoing liver transplantation despite prolonged conventional

- coagulation tests. *Journal of Hepatology*. 2010;52(3):355-361. doi:10.1016/j.jhep.2009.12.003
32. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(2):147-156. doi:10.1056/NEJMra1011170
33. Lisman T, Stravitz RT. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2018;131(25):2760-2766. doi:10.1182/blood-2017-11-737676
34. Potze W, Adelmeijer J, Porte RJ, Lisman T. Platelet activation and hypercoagulability in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2013;58(3):538-543. doi:10.1016/j.jhep.2012.10.034
35. Tripodi A, Primignani M. Hemostasis abnormalities in cirrhosis. *Current Opinion in Hematology*. 2013;20(5):406-412. doi:10.1097/MOH.0b013e3283634449
36. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, development, and treatment of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1582-1599. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.031
37. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular liver disorders. *Hepatology*. 2021;73(Suppl 1):366-413. doi:10.1002/hep.31646
38. Senzolo M, Burra P, Cholongitas E, Burroughs AK. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(48):7725-7736. doi:10.3748/wjg.v12.i48.7725
39. Ferro D, Basili S, Loffredo L, Violi F. Platelet activation in patients with liver cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2012;57(4):897-902. doi:10.1016/j.jhep.2012.04.012
40. Zanetto A, Campello E, Bulato C, et al. Increased platelet aggregation in patients with decompensated cirrhosis indicates higher risk of further decompensation and death. *Journal of Hepatology*. 2022;77(3):660-669. doi:10.1016/j.jhep.2022.03.009
41. Campello E, Spiezia L, Simioni P. Thrombin generation in liver disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2015;41(5):462-468. doi:10.1055/s-0035-1550434
42. Tripodi A. Hemostasis abnormalities in cirrhosis. *Current Opinion in Hematology*. 2015;22(5):406-412. doi:10.1097/MOH.0000000000000175
43. Roberts LN, Patel RK, Arya R. Haemostasis and thrombosis in liver disease. *British Journal of Haematology*. 2010;148(4):507-521. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07980.x
44. Kujovich JL. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. *Transfusion*. 2015;55(6):1507-1516. doi:10.1111/trf.12998
45. Intagliata NM, Maitland H, Caldwell SH. Coagulation pathways, hemostasis, and thrombosis in liver failure. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;39(5):598-608. doi:10.1055/s-0038-1673633
46. Zanetto A, Senzolo M, Simioni P, Campello E. The role of platelets in chronic liver disease and cirrhosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(20):7548. doi:10.3390/ijms21207548
47. Peck-Radosavljevic M. Hypersplenism. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2001;13(4):317-323. doi:10.1097/00042737-200104000-00004
48. Lisman T, Porte RJ. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver disease. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2017;1(2):150-161. doi:10.1002/rth2.12028
49. Violi F, Ferro D, Basili S. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *Journal of Hepatology*. 2011;55(6):1411-1413. doi:10.1016/j.jhep.2011.06.003
50. Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance. *Journal of Hepatology*. 2007;46(4):727-733. doi:10.1016/j.jhep.2007.01.006

ИНФЕКЦИЯ С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*: ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ, УСЛОЖНЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ

К. Данов

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

CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION: PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, COMPLICATIONS, AND TREATMENT

K. Danov

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

Резюме

Инфекцията с *Clostridium difficile* (CDI), сега наричана инфекция с *Clostridioides difficile*, представлява една от най-значимите инфекции, свързани със здравеопазването, в световен мащаб. Тя е основната причина за диария, свързана с антибиотици, и важен фактор за заболяемостта и смъртността сред хоспитализирани и имунокомпрометирани пациенти. Заболяването е резултат от колонизиране на стомашно-чревния тракт от токсигенни щамове на анаеробната, грам-положителна, спорообразуваща бактерия *Clostridioides difficile*. Нарушаването на нормалната чревна микробиота, най-често поради експозиция на антибиотици, улеснява колонизирането и разпространението на организма. Токсините, произвеждани от бактерията – предимно токсин А (TcdA) и токсин В (TcdB) – увреждат епителните клетки на червата, което води до възпаление, увреждане на лигавицата и диария. Клиничните прояви варират от асимптомна колонизация до тежък псевдомембранозен колит, токсичен мегаколон, перфорация на червата, сепсис и смърт. Глобалното бреме на CDI се е увеличило през последните две десетилетия, отчасти поради появата на хипервирулентни щамове като BI/NAP1/027 и широко разпространената употреба на антибиотици. Точната диагноза се основава на клинична оценка, комбинирана с лабораторни тестове, включително ензимни имуноанализи, откриване на глутамат дехидрогеназен антиген и тестове за амплификация на нуклеинови киселини. Настоящите стратегии за лечение включват антибиотици като фидаксомицин, ванкомицин и метронидазол, както и нови терапии като моноклонални антитела и трансплантация на фекална микробиота (FMT) при рецидивизиращо заболяване. Превантивните мерки се фокусират върху антимикробното управление, контрола на инфекциите и възстановяването на чревния микробиом. Този преглед обобщава настоящите познания относно епидемиологията, патогенезата, клиничната картина, усложненията, диагностичните подходи и терапевтичните стратегии за CDI, с акцент върху последните постижения и бъдещите насоки в управлението на заболяването.

Ключови думи: *Clostridioides difficile* инфекция, токсичен мегаколон, фекална микробиота, антибиотично лечение

Abstract

Clostridium difficile infection (CDI), now referred to as *Clostridioides difficile* infection, is one of the most significant healthcare-associated infections worldwide. It is the leading cause of antibiotic-associated diarrhea and an important contributor to morbidity and mortality among hospitalized and immunocompromised patients. The disease is the result of colonization of the gastrointestinal tract by toxigenic strains of the anaerobic, Gram-positive, spore-forming *Clostridioides difficile* bacterium. Disruption of the normal intestinal microbiota, most commonly due to antibiotic exposure, facilitates the colonization and proliferation of the

organism. Toxins produced by the bacterium — primarily toxin A (TcdA) and toxin B (TcdB) — damage intestinal epithelial cells, resulting in inflammation, mucosal injury, and diarrhea. Clinical manifestations range from asymptomatic colonization to severe pseudomembranous colitis, toxic megacolon, intestinal perforation, sepsis, and death. The global burden of CDI has increased over the past two decades, partly due to the emergence of hypervirulent strains, such as BI/NAP1/027, and widespread antibiotic use. Accurate diagnosis relies on clinical evaluation combined with laboratory testing, including enzyme immunoassays, glutamate dehydrogenase antigen detection, and nucleic acid amplification tests. Current treatment strategies include antibiotics, such as fidaxomicin, vancomycin, and metronidazole, along with emerging therapies, such as monoclonal antibodies and fecal microbiota transplantation (FMT) for recurrent disease. Preventive measures focus on antimicrobial stewardship, infection control, and restoration of the intestinal microbiome. This review summarizes current knowledge regarding the epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, complications, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for CDI, with an emphasis on recent advances and future directions in disease management.

Key words: *Clostridioides difficile* infection, toxic megacolon, fecal microbiota, antibiotic treatment

ВЪВЕДЕНИЕ

Инфекцията с *Clostridium difficile* (CDI) представлява сериозно предизвикателство за съвременните системи на здравеопазване [1]. Микроорганизмът, отговорен за тази инфекциозна болест, известен в миналото като *Clostridium difficile*, бе прекласифициран през 2016 г. в род *Clostridioides* въз основа на филогенетични разлики, идентифицирани чрез молекулярни изследвания [2, 3]. Въпреки промяната в номенклатурата аббревиатурата CDI продължава да се използва широко в клиничната и изследователската литература [3]. Бактерият е описан за първи път през 1935 г. от Hall и O'Toole, които я изолират от чревната флора на здрави кърмачета и я наричат *Bacillus difficilis* поради трудностите, срещнати при култивирането [1]. В продължение на няколко десетилетия организмът не се счита за значим патоген. През 70-те години на миналия век обаче става ясно, че *Clostridium difficile* е основната причина за псевдомембранозен колит, свързан с антибиотична терапия [2]. С годините CDI се превръща в сериозен проблем за общественото здраве. Заболяването се проявява предимно след нарушаване на нормалната чревна микрофлора от антибиотици, което позволява колонизиране от токсигенни щамове и последващо увреждане на лигавицата, причинено от токсини [4]. Въпреки че CDI се свързва най-често със здравните заведения, през последните две десетилетия се наблюдава и нарастващ брой случаи на инфекции, свързани с общността [5]. Честотата и тежестта на CDI са се увеличили значително в много страни, особено от нача-

лото на 2000-те години, което съвпада с появата на хипервирулентни щамове като риботип 027 [4]. Тези щамове се характеризират с повишено производство на токсини, резистентност към флуорохинолони и по-висока смъртност в сравнение с по-ранните щамове [4, 5]. Клиничният спектър на CDI варира от лека диария до тежък, животозастрашаващ колит. Усложненията могат да включват токсичен мегаколон, перфорация на червата, септичен шок и смърт [6]. Освен това рецидивиращата инфекция е сериозен клиничен проблем, засягащ до една трета от пациентите след първоначалния епизод [7].

Предвид нарастващото му глобално въздействие разбирането на епидемиологията, патогенезата, клиничните прояви и стратегиите за управление на CDI е от съществено значение за клиницистите и лицата, отговорни за политиките в областта на здравеопазването. Настоящият преглед има за цел да предостави съвременен обзор на клостридиалната инфекция, като се фокусира върху неговата патофизиология, усложнения, диагностика и възможности за лечение.

Епидемиология

Глобална честота

CDI е една от най-често съобщаваните инфекции, свързани със здравеопазването, в световен мащаб [8]. В развитите страни данните от наблюденията показват значително увеличение на честотата през последните две десетилетия [9]. Например епидемиологични проучвания в Северна Америка и Европа съобщават за значително

увеличение както на случаите, придобити в болница, така и на случаите, свързани с общността [10]. Заболяването представлява значителна тежест за системите на здравеопазване. То води до удължено болнично пребиваване, повишени разходи за здравеопазване и значителна смъртност, особено сред възрастните пациенти [11]. Смята се, че CDI причинява стотици хиляди инфекции годишно само в Съединените щати, което води до хиляди смъртни случаи всяка година според редовната статистика, която здравната им система докладва периодично [10].

Инфекции, свързани със здравеопазването, срещу инфекции, свързани с общността

Исторически CDI се считаше предимно за инфекция, придобита в болница, засягаща пациенти, получаващи антибиотична терапия по време на хоспитализация [12]. Здравеопазването в болнична среда улеснява предаването поради замърсяване на околната среда със спори и близък контакт с пациентите. Въпреки това през последните години все по-често се наблюдава CDI, свързана с общността. Тези случаи се срещат при лица, които не са били хоспитализирани наскоро, въпреки че много от тях все пак съобщават за предишна експозиция на антибиотици или контакт със здравни заведения [13-17]. Инфекциите, свързани с общността, могат да бъдат свързани и с експозиция на замърсена храна или източници от околната среда, въпреки че точните пътища на предаване остават неясни [15-17].

Рискови фактори

Идентифицирани са няколко рискови фактора за CDI. Излагането на антибиотици остава най-важният и добре установен рисков фактор, тъй като нарушава нормалната чревна микробиота и намалява резистентността към колонизация [16]. Антибиотици с широк спектър на действие, като клиндамицин, флуорохинолони, цефалоспоринови и карбапенеми, са особено свързани с развитието на CDI.

Други важни рискови фактори включват:

- Напреднала възраст, особено при пациенти над 65 години.
- Хоспитализация или престой в дългосрочни грижи.
- Имуносупресия или химиотерапия.

- Хирургични интервенции или процедури на стомашно-чревния тракт.

- Хронични заболявания, като възпалителни заболявания на червата.

- Продължителна употреба на инхибитори на протонната помпа или средства за потискане на стомашната киселина [13-15].

Възрастните хора са особено податливи поради свързаните с възрастта промени в имунитета и състава на чревната микробиота [17-18].

МИКРОБИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗА

Характеристики на организма

Clostridioides difficile е грам-положителен, облигатен анаеробен, спорообразуващ бацил, който колонизира стомашно-чревния тракт [3]. Бактерията произвежда високоустойчиви спори, способни да оцелеят в околната среда за продължителни периоди, понякога месеци или години [19]. Тези спори са устойчиви на топлина, изсушаване и много често използвани дезинфектанти, което ги прави особено трудни за елиминиране от здравните заведения. Тази устойчивост в околната среда играе важна роля в предаването на патогена в болниците и заведенията за дългосрочни грижи [20-23].

Роля на чревната микробиота

Нормалната чревна микробиота осигурява критичен защитен механизъм срещу колонизиране от патогенни организми, феномен, известен като колонизационна резистентност [24]. Антибиотичната терапия нарушава тази микробна екосистема, като намалява разнообразието и изобиличието на защитните бактериални видове. Когато микробиотата е нарушена, латентните спори на *C. difficile* могат да се развият и да колонизират чревния тракт. След това бактерията се размножава и произвежда токсини, които увреждат чревните епителни клетки и предизвикват възпалителни реакции.

Производство на токсини

Патогенността на *C. difficile* се медира основно от два големи екзотоксина: токсин А (TcdA) и токсин В (TcdB) [20]. И двата принадлежат към семейството на глюкозилиращите токсини, които деактивират малките GTP-свързващи протеини в клетките на гостоприемника. Тези протеини регулират структурата на цитоскелета и сигналните

пътища на клетките. Когато бъдат деактивирани, те причиняват нарушаване на актиновия цитоскелет, загуба на формата на клетките, апоптоза и разрушаване на целостта на епителната бариера [22]. В допълнение към токсините А и В някои щамове произвеждат трети токсин, известен като бинарен токсин (CDT), който може да допринесе за повишена вирулентност и тежест на заболяването [23-25].

Имунен отговор на гостоприемника

Имунният отговор на гостоприемника играе решаваща роля при определяне на тежестта на заболяването и податливостта към рецидиви. Лицата, които реагират силно с отговор с производство на антитела срещу токсините А и В, са по-малко склонни да развият тежко заболяване или рецидивиращи инфекции [26]. Обратно, пациентите с нарушен имунен отговор могат да изпитат по-тежки прояви и по-висока честота на рецидиви.

Клинични прояви

Клиничната картина на CDI варира значително от асимптомна колонизация до тежко, животозастрашаващо заболяване. Някои лица са носители на токсигенни щамове *C. difficile*, без да развият симптоми. Степента на колонизация варира в зависимост от възрастта и излагането на здравни грижи. При кърмачетата честотата на колонизация може да достигне 70%, докато при здрави възрастни тя е приблизително 2–5% [3]. Повечето симптоматични случаи се проявяват с лека до умерена диария, характеризираща се с чести воднисти изпражнения, коремни спазми, субфебрилна температура, левкоцитоза [27]. Симптомите обикновено се развиват в рамките на няколко дни до няколко седмици след експозиция на антибиотици. Тежката форма се характеризира с по-изразени клинични признаци, включително: обилна диария, силна коремна болка, изразена левкоцитоза, остра бъбречна недостатъчност, хипоалбуминемия [28]. Пациентите могат да развият и системни възпалителни реакции в резултат на обширно възпаление на дебелото черво [28]. Фулминантната форма представлява най-тежката форма на заболяването и може да включва: хипотония, илеус, токсичен мегаколон, перитонит, септичен шок [29]. Тези пациенти се нуждаят от

спешна медицинска помощ и често от интензивно лечение [29].

Усложнения

Клостридиалната инфекция може да доведе до няколко сериозни усложнения, особено при възрастни пациенти или пациенти с отслабен имунитет.

Псевдомембранозен колит

Псевдомембранозният колит е класическа проява на тежък CDI. Характеризира се с образуването на жълто-бели плаки, известни като псевдомембрани, върху лигавицата на дебелото черво [30]. Тези лезии се състоят от възпалителни клетки, фибрин, слуз и некротични епителни остатъци.

Токсичен мегаколон

Токсичният мегаколон е животозастрашаващо усложнение, което се определя като остра дилатация на дебелото черво, придружено от системна токсичност [31]. То е резултат от тежко възпаление и парализа на гладката мускулатура на дебелото черво. Симптомите могат да включват екстремно подуване на коремната област, треска, тахикардия и хипотония. Ако не се лекува своевременно, токсичният мегаколон може да прогресира до перфорация на дебелото черво.

Перфорация на червата

Тежкото възпаление може да отслаби стената на червата, което да доведе до перфорация и перитонит [32]. Това усложнение изисква спешна хирургична интервенция и е свързано с висока смъртност.

Сепсис и многоорганна недостатъчност

В напреднали случаи CDI може да доведе до синдром на системна възпалителна реакция, септичен шок и многоорганна недостатъчност [33]. Тези усложнения значително увеличават риска от смъртност [33].

Рецидивираща инфекция

Повтарящата се CDI е сериозно клинично предизвикателство. Приблизително 20–30% от пациентите изпитват повторение след първоначалното лечение, а рискът се увеличава с всеки следващ епизод [34]. Рецидивът може да бъде резултат от останали спори в дебелото черво или повторно заразяване с нов щам.

ДИАГНОЗА

Точната диагноза на CDI изисква комбинация от клинична оценка и лабораторни изследвания. За откриване на инфекция с *C. difficile* се използват няколко лабораторни метода. Общите диагностични тестове включват:

- Ензимни имуноанализи за токсини А и В
- Откриване на антиген на глутамат дехидрогеназа
- Тестове за амплификация на нуклеинова киселина (PCR)
- Токсигенна култура [35].

Много институции използват многоетапен алгоритъм, комбиниран глутаматдехидрогеназен (GDH) скрининг с тестване за токсини, за да подобрят диагностичната точност [36].

Ендоскопия

Колоноскопията или сигмоидоскопията могат да разкрият характерни псевдомембрани при пациенти с тежко заболяване. Ендоскопията обаче не се изисква рутинно за диагностика и обикновено се запазва за усложнени случаи, като се направи оценка на значително по-високия риск от усложнения [36, 37].

Образни изследвания

Образни изследвания като компютърна томография могат да разкрият удебеляване на стената на дебелото черво, дилатация и периколонично възпаление, особено при тежко или фулминантно заболяване [37].

ЛЕЧЕНИЕ

Първоначално лечение

Първата стъпка в лечението на CDI е преустановяване на приема на антибиотика, който е предизвикал инфекцията, когато това е възможно [38]. Поддържащото лечение включва възстановяване на течностите, регулиране на електролитите и избягване на антимотилитетни средства и спазмолитици, които могат да влошат тежестта на заболяването [39].

Антибиотична терапия

Антибиотичната терапия остава основният метод за лечение на CDI.

Фидаксомицин

Фидаксомицинът се препоръчва като първа линия терапия за много пациенти поради тесния

си спектър на действие и по-ниската честота на рецидиви в сравнение с ванкомицин [40].

Ванкомицин

Пероралният ванкомицин остава ефективна алтернатива и се използва широко за лечение на CDI от много години [41].

Метронидазол

Метронидазолът е използван в миналото като първа линия терапия при лека CDI, но сега обикновено се запазва за ситуации, в които другите лечения не са налични [42].

Лечение на тежки или фулминантни заболявания

Пациентите с тежки или фулминантни CDI може да се наложи да получат комбинирана терапия с перорален ванкомицин и интравенозен метронидазол [43]. В случаите на илеус може да се наложи ректално приложение на ванкомицин.

Лечение на рецидивираща CDI

Рецидивиращата инфекция може да се лекува с ванкомицин на намаляващи дози или с фидаксомицин [44].

Трансплантация на фекална микробиота

Трансплантацията на фекална микробиота (FMT) се е наложила като ефективно лечение за рецидивираща CDI. Процедурата включва прехвърляне на фекалии от здрав донор в стомашно-чревния тракт на пациента, за да се възстанови нормалното микробно разнообразие [45]. Алтернатива според някои автори е продължителния прием на многощамови пробиотици по време на и след антибиотичната терапия [42-45].

Имунотерапия

Безлтоксумаб е моноклонално антитяло, което неутрализира токсин В и намалява честотата на рецидиви при прилагане заедно със стандартна антибиотична терапия [46]. Употребата му все още не е широко застъпена и предстои събиране на повече данни.

Хирургично лечение

Хирургично лечение може да се наложи при пациенти с тежки усложнения като токсичен мегаколон, перфорация или рефрактерен колит [47]. Субтотална колектомия с илеостомия е най-често извършваната хирургична процедура в тези случаи, като следва да се отбележи тежката инвалидизация след предприемането на този тип поведение [47].

ПРОФИЛАКТИКА

Управление на антимикробните средства и стратегия за контрол на инфекцията

Програмите за управление на антимикробните средства имат за цел да намалят ненужното използване на антибиотици, като по този начин се намалява честотата на CDI [48]. Проследяването на антибиотичната употреба се извършва както на локално, така и на регионално и национални нива. Ефективните стратегии за контрол на инфекциите включват: изолиране на заразените пациенти, използване на лични предпазни средства, почистване на околната среда със спороцидни дезинфектанти [49].

Превенция на базата на микробиома

Възстановяването на нормалната чревна микробиота чрез терапии на базата на микробиома може да намали рецидивите и да предотврати бъдещи инфекции [50]. Използването на средства за възстановяване на чревната микробиота по време на антибиотична терапия и по време на антиклостридиална терапия се посочва като потенциален подход с висока ефективност [50].

Бъдещи насоки

Новите изследвания се фокусират върху разработването на ваксини, насочени към токсини А и В, терапии на базата на микробиома и нови антимикробни средства с намалено въздействие върху нормалната чревна флора [50]. Тези стратегии имат потенциал значително да подобрят резултатите от превенцията и лечението на инфекцията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекцията с *Clostridium difficile* остава сериозно предизвикателство за здравеопазването поради нарастващата си честота, значителната заболяемост и високите проценти на рецидиви. Заболяването възниква предимно след нарушаване на чревната микробиота от антибиотици, което позволява колонизация от токсигенни щамове. Клиничните прояви варират от лека диария до тежки усложнения като токсичен мегаколон и септичен шок. Напредъкът в диагностичните методи и стратегиите за лечение подобрява резултатите при пациентите, но рецидивиращата инфекция остава значителен проблем. Настоящите подходи за лечение включват целенасочена анти-

биотична терапия, имунотерапия и методи за възстановяване на чревната микробиота, включително трансплантация на фекална микробиота при рецидивиращо заболяване. Превантивните стратегии, по-специално антимикробното управление и строгите мерки за контрол на инфекциите, са от съществено значение за намаляване на тежестта на CDI. Продължаващите изследвания в областта на ваксините, терапията чрез чревния микробиом и новите антимикробни средства дават надежда за подобряване на стратегиите за превенция и лечение в бъдеще.

Библиография

1. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. The American Journal of Diseases of Children. 1935;49(2):390-402. doi:10.1001/archpedi.1935.01970020105010
2. Kuipers EJ, Surawicz CM. Clostridium difficile infection. The Lancet. 2008;371(9623):1486-1488. doi:10.1016/S0140-6736(08)60680-7
3. Czepiel J, Drózd M, Pituch H et al. Clostridium difficile infection: review. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2019;38:1211-1221. doi:10.1007/s10096-019-03539-6
4. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children. Clinical Infectious Diseases. 2018;66(7):e1-e48. doi:10.1093/cid/cix1085
5. Clarke LM, Allegretti JR. The epidemiology and management of Clostridioides difficile infection: a clinical update. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2024;59(11):1335-1349. doi:10.1111/apt.17850
6. Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, et al. Antimicrobial-associated risk factors for Clostridium difficile infection. Clinical Infectious Diseases. 2008;46(S1):S19-S31. doi:10.1086/521859
7. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile – more difficult than ever. New England Journal of Medicine. 2008;359:1932-1940. doi:10.1056/NEJMr0707500
8. Johnson S. Recurrent Clostridium difficile infection. Clinical Infectious Diseases. 2009;48:598-605. doi:10.1086/596829
9. Lessa FC, Winston LG, McDonald LC. Emerging infections program Clostridium difficile surveillance. Clinical Infectious Diseases. 2015;60(S2):S66-S71. doi:10.1093/cid/civ140
10. Dubberke ER, Olsen MA. Burden of Clostridium difficile infection on the healthcare system. Clinical Infectious Diseases. 2012;55(S2):S88-S92. doi:10.1093/cid/cis335
11. Weber DJ, Anderson D, Rutala WA. The role of the environment in transmission of Clostridium difficile

- infection. American Journal of Infection Control. 2013;41(5):S105-S110. doi:10.1016/j.ajic.2012.12.009
12. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. New England Journal of Medicine. 2015;372:1539-1548. doi:10.1056/NEJMra1403772
13. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2014;69:881-891. doi:10.1093/jac/dkt477
14. Tariq R, Pardi DS, Bartlett MG, Khanna S. Low risk of Clostridium difficile infection with proton pump inhibitors. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017;15:1456-1462. doi:10.1016/j.cgh.2017.05.016
15. Bauer MP, Notermans DW, Van Benthem BH, et al. Clostridium difficile infection in Europe. The Lancet. 2011;377:63-73. doi:10.1016/S0140-6736(10)61266-4
16. Bartlett JG. Clinical practice: antibiotic-associated diarrhea. New England Journal of Medicine. 2002;346:334-339. doi:10.1056/NEJMcp011603
17. Khanna S, Pardi DS. Community-acquired Clostridium difficile infection. Gut Microbes. 2010;1:342-349. doi:10.4161/gmic.1.5.13404
18. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid suppression therapy and risk of Clostridium difficile infection. JAMA. 2005;294:2989-2995. doi:10.1001/jama.294.23.2989
19. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. Clostridium difficile infection. Nature Reviews Microbiology. 2009;7:526-536. doi:10.1038/nrmicro2164
20. Voth DE, Ballard JD. Clostridium difficile toxins: mechanism of action and role in disease. Clinical Microbiology Reviews. 2005;18:247-263. doi:10.1128/CMR.18.2.247-263.2005
21. Carter GP, Rood JI, Lyras D. The role of toxin A and toxin B in Clostridium difficile infection. Trends in Microbiology. 2012;20:21-29. doi:10.1016/j.tim.2011.11.003
22. Just I, Selzer J, Von Eichel-Streiber C. The cytotoxicity of Clostridium difficile toxins. Nature. 1995;375:500-503. doi:10.1038/375500a0
23. Gerding DN, Johnson S. Management of Clostridium difficile infection. Clinical Infectious Diseases. 2010;51:1305-1312. doi:10.1086/657116
24. Theriot CM, Young VB. Interactions between the microbiota and Clostridium difficile. Journal of Clinical Investigation. 2015;125:4182-4189. doi:10.1172/JCI84434
25. Bartlett JG. Pathophysiology of pseudomembranous colitis. Gastroenterology. 1978;75:778-782. doi:10.1016/0016-5085(78)90449-7
26. Kyne L, Warny M, Qamar A. Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A. Lancet. 2000;357:189-193. doi:10.1016/S0140-6736(00)03570-5
27. McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for Clostridium difficile infection. Digestive Diseases. 2012;30:491-502. doi:10.1159/000342676
28. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. Clinical Infectious Diseases. 2007;45:302-307. doi:10.1086/519265
29. Lamont JT. Advances in Clostridium difficile infection. Current Opinion in Gastroenterology. 2011;27:1-6. doi:10.1097/MOG.0b013e3283413769
30. Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P. Endoscopic pseudomembranes in Clostridium difficile infection. Journal of Crohn's and Colitis. 2010;4:194-198. doi:10.1016/j.crohns.2009.10.004
31. Greenstein AJ, Sachar DB. Toxic megacolon in inflammatory bowel disease and Clostridium difficile infection. Gastroenterology Clinics of North America. 2003;32:759-776. doi:10.1016/S0889-8553(03)00035-7
32. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE. Surgical management of Clostridium difficile colitis. Annals of Surgery. 2011;254:423-429. doi:10.1097/SLA.0b013e31822b9388
33. Koss K, Clark MA, Sanders DS. Clostridium difficile infection: clinical features and complications. Colorectal Disease. 2006;8:591-599. doi:10.1111/j.1463-1318.2006.01033.x
34. Smits WK, Lyras D, Lacy DB. Clostridium difficile infection. Nature Reviews Disease Primers. 2016;2:16020. doi:10.1038/nrdp.2016.20
35. Planche TD, Davies KA. Diagnosis of Clostridium difficile infection. Clinical Microbiology and Infection. 2011;17:431-438. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03422.x
36. Crobach MJT, Dekkers OM. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines for CDI. Clinical Microbiology and Infection. 2009;15:1053-1066. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.03099.x
37. Meyers MA. Radiologic features of pseudomembranous colitis. Radiology. 1980;134:563-567. doi:10.1148/radiology.134.3.7352274
38. Bassetti M, Villa G, Pecori D. Epidemiology and treatment of Clostridium difficile infection. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2012;10:1405-1423. doi:10.1586/eri.12.138
39. Surawicz CM. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infection. American Journal of Gastroenterology. 2013;108:478-498. doi:10.1038/ajg.2013.4
40. Cornely OA, Crook DW, Esposito R. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile. The Lancet Infectious Diseases. 2012;12:281-289. doi:10.1016/S1473-3099(11)70374-7
41. Johnson S, Gerding DN. Vancomycin therapy for Clostridium difficile infection. Clinical Infectious Diseases. 2019;68:203-209. doi:10.1093/cid/ciy660
42. Appaneal HJ, Caffrey AR, LaPlante KL. What is the role for metronidazole in the treatment of Clostridium difficile infection? Clinical Infectious Diseases. 2019;69:1288-1295. doi:10.1093/cid/ciy1113
43. McDonald LC, Gerding DN. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children. Clinical Infectious Diseases. 2018;66:e1-e48. doi:10.1093/cid/cix1085

44. Wilcox MH, Gerding DN. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:305-317. doi:10.1056/NEJMoa1602615
45. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine*. 2013;368:407-415. doi:10.1056/NEJMoa1205037
46. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al; MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab efficacy in recurrent *Clostridium difficile* infection. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:305-317. doi:10.1056/NEJMoa1602615
47. Stewart DB, Hollenbeak CS. Surgical management of *Clostridium difficile* infection. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2013;17:1321-1326. doi:10.1007/s11605-013-2226-2
48. Drekonja DM, Butler M. Antimicrobial stewardship and *Clostridium difficile* infection. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2015;36:1-10. doi:10.1017/ice.2014.30
49. Weber DJ, Rutala WA. Environmental infection control in *Clostridium difficile* infection. *American Journal of Infection Control*. 2013;41:S105-S110. doi:10.1016/j.ajic.2012.12.009
50. Wang X, Wang W, Yu X, et al. Comprehensive review of *Clostridium difficile* infection epidemiology and treatment. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2025;16(1):100560. doi:10.4292/wjgpt.v16.i1.100560