2026/29/3

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)

Главни редактори

Иван Поромански
Стоян Миланов

Зам. главни редактори

Николай Габровски
Христо Шивачев

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

Българско дружество
по спешна медицина

УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов"

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 редколегията.

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 описаните 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, месторабота, 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/Заключение". 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 „Заключение/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. Място-издаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример*: ***Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.***

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

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

Ако авторите са до трима, се изписват 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 (таблици, 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

Алгоритъм за поведение при спешни кардиологични състояния – Част 1: Остри коронарни синдроми. Остър инфаркт на миокарда. Обзор на съвременния диагностичен подход 5
Д. Попов, М. Миланова, И. Мартинов

Спешни състояния в нефрологията: оценка, ранен подход и терапия 12
Д. Генов, Д. Тодорова

Управление на кръвните продукти при остро неварикозно гастроинтестинално кървене: преглед на клиничните практики 20
К. Данов, Д. Тодоров

Бърнаут синдром в контекста на спешната медицинска помощ. Комуникация между медицински специалисти и пациенти. 27
С. Саракостова

ТЕРАПЕВТИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ

Съвременният прочит на индикациите за коронарна реваскуларизация при пациенти с периферна артериална болест в контекста на мултифокалната атеросклероза 32
Н. Картулева, М. Миланова

Маркери за риск от смърт при пациенти, хоспитализирани с декомпенсация на хронично чернодробно заболяване 42
П. Атанасов, Д. Динева, К. Данов, К. Костов, М. Димитрова, Й. Кобакова, Й. Йончев, М. Чанева, Д. Славева, И. Башов, Р. Тодоров, Д. Тенева, М. Попова, М. Монева, К. Петров, В. Георгиев, Н. Семерджиева

Хепатотоксични медикаменти: механизми, клинични прояви, диагноза и поведение 49
К. Данов

Вродени аномалии на дихателната система – предизвикателства при диагностиката и лечението 56
Г. Григоров, Б. Младенов

Късно възникнал двустранен паротит при пациентка с тежка черепномозъчна травма и продължителна инвазивна механична вентилация: клиничен случай 62
Г. Назлиева, А. Александров, М. Вапирева

Съществува ли хепатопротекция и какво е нейното клинично приложение? 69
К. Данов

CONTENTS

EMERGENCY MEDICINE

Management algorithm for emergency cardiovascular conditions – part 1: acute coronary syndromes and acute myocardial infarction. An overview of the contemporary diagnostic approach 5
D. Popov, M. Milanova, I. Martinov

Emergency conditions in nephrology: recognition, initial stabilization, and evidence-based management 12
D. Genov, D. Todorova

Blood management in non-variceal acute gastrointestinal bleeding: an evidence-based clinical review..... 20
K. Danov, D. Todorova

Burnout syndrome in emergency medical services. Communication between healthcare professionals and patients 27
S. Sarakostova

THERAPEUTIC PROFILE

The modern reading of indications for coronary revascularization in patients with peripheral arterial disease in the context of multifocal atherosclerosis..... 32
N. Kartuleva, M.Milanova

Markers of lethal outcome in patients at and following treated in hospital episode of decompensated chronic liver disease 42
P. Atanasov, D. Dineva, K. Danov, K. Kostov, M. Dimitrova, Y. Kobakova, Y. Yonchev, M. Chaneva, D. Slaveva, I. Bashov, R. Todorov, D. Teneva, M. Popova, M. Moneva, K. Petrov, V. Georgiev, N. Semerdzhieva

Hepatotoxic medication: mechanisms, clinical presentation, diagnosis, and management 49
K. Danov

Congenital anomalies of the respiratory system – challenge for diagnosis and treatment 56
G. Grigorov, B. Mladenov

Late-onset bilateral parotitis in a patient with severe traumatic brain injury and prolonged invasive mechanical ventilation: a case report 62
G. Nazlieva, A. Aleksandrov, M. Vapireva

Do hepatoprotective therapies exist? Hepatoprotective agents and their clinical use. 69
K. Danov

СПЕШНА МЕДИЦИНА 3/2026

ISSN 0861-9964
Езикова редакция *И. Митева*
Редакция на английски *С. Иванова*
Форматиране *Е. Братоева*

Печатни коли 9,5

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

СПЕШНА МЕДИЦИНА

АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ СПЕШНИ КАРДИОЛОГИЧНИ СЪСТОЯНИЯ – ЧАСТ 1: ОСТРИ КОРОНАРНИ СИНДРОМИ. ОСТЪР ИНФАРКТ НА МИОКАРДА. ОБЗОР НА СЪВРЕМЕННИЯ ДИАГНОСТИЧЕН ПОДХОД

Д. Попов, М. Миланова, И. Мартинов

Клиника по кардиология, УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов"

Резюме

Острите коронарни синдроми представляват спектър от заболявания, характеризиращи се с внезапно настъпила исхемия на миокарда. В зависимост от продължителността ѝ тя може да бъде предпоставка за механична или електрофизиологична дисфункция или да доведе до некроза на кардиомиоцитите. Дефинитивният подход е перкутанната коронарна интервенция с третиране на инфаркт-свързаната артерия. Множество обсервационни проучвания служат за основа на изграждане на модел на поведение при спешните състояния. Придържането към тях гарантира бързата диагностика и правилно поведение, с което да се установи първопричинителят, да се предприемат правилните стъпки за лечение, с което да се повиши преживяемостта. Настоящият обзор представя в резюме основните стъпки в поведението при пациентите с остър инфаркт на миокарда до момента на постъпване в катетеризационната лаборатория.

Ключови думи: алгоритъм за поведение, остри коронарни синдроми, миокарден инфаркт, времеви диапазон

MANAGEMENT ALGORITHM FOR EMERGENCY CARDIOVASCULAR CONDITIONS – PART 1: ACUTE CORONARY SYNDROMES AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. AN OVERVIEW OF THE CONTEMPORARY DIAGNOSTIC APPROACH

D. Popov, M. Milanova, I. Martinov

Clinic of Cardiology, University Multiprofile Hospital for Active Treatment and Emergency Medicine "N. I. Pirogov", Sofia, Bulgaria

Abstract

Acute coronary syndromes (ACS) comprise a spectrum of conditions characterized by the sudden onset of myocardial ischemia. Depending on its duration, myocardial ischemia may cause mechanical or electrophysiological dysfunction or lead to cardiomyocyte necrosis. The definitive treatment involves percutaneous coronary intervention (PCI) targeting the infarct-related artery. Numerous observational studies have contributed to the development of management algorithms for emergency cardiovascular conditions. Adherence to these algorithms facilitates timely diagnosis and appropriate management, enabling identification of the underlying cause and implementation of the appropriate therapeutic measures to improve patient survival. This review summarizes the key steps in the management of patients with acute myocardial infarction up to their arrival in the catheterization laboratory.

Key words: management algorithm, acute coronary syndromes, myocardial infarction, time intervals

Увод

Исхемичната болест на сърцето (ИБС) се характеризира с висока заболяемост и смъртност, което я превръща в заболяване със социално и икономично значение. Острите коронарни синдроми (ОКС) са спектър от заболявания, в които се включват нестабилната ангина (НА), острият миокарден инфаркт (ОМИ) без СТ елевация и ОМИ със СТ елевация. Обединяващият ги фактор е исхемията на кардиомиоцитите. Исхемията, в зависимост от своята степен и продължителност, може да предизвика различни форми на механична и/или електрофизиологична дисфункция. Оплакванията, с които се презентират пациентите, могат да варират от епизоди на гръден дискомфорт с различна продължителност или задух до напълно асимптомни пациенти. За позициониране на пациент в спектъра на ОКС се използва съвкупност от анамнестични, лабораторни, ЕКГ данни, както и резултатите от селективна коронарна ангиография (СКАГ).

Основна част

Суспекцията за исхемична болест на сърцето започва с подробното снемане на анамнеза и физикален статус. Най-често пациентите съобщават за епизоди на гръден дискомфорт – оплакване с широка диференциална диагноза, включваща и редица заболявания извън сърдечно-съдовата система. За правилното им разграничаване от ключово значение са характеристиките на дискомфорта, неговата продължителност и тригериращият фактор. Гръдният дискомфорт при ИБС най-често се описва като тежест на широка площ, понякога с иридиация към шията или лявото рамо. Продължителността ѝ варира в зависимост от клиничния контекст. Обикновено в условията на хронична болест тя е краткотрайна и епизодична, а в острите форми може да персистира продължително. Друг често срещан симптом е изявата на задух.

При интерпретацията на оплакванията трябва да се отчетат и някои специфики. Особено внимание заслужават пациентите със захарен диабет и тези в напреднала възраст (особено от женски пол). Те могат да бъдат напълно асимптомни или да се презентират с нетипични оплаквания. В случаите на ОМИ със или без СТ елевация могат да се наблюдават ангинозни еквиваленти – рязка редукция във физическия капацитет, изпотяване, гадене, чувство на страх. Тригери за стенокардната симптоматика най-често са физическо натоварване или емоционален стрес. Понякога епизодите могат да възникнат спонтанно в покой. Поради циркадните вариации в секрецията на някои хормони пристъпите често се наблюдават в ранните сутрешни часове. Излагането на ниски температури е друг тригериращ фактор, дължащ се на вазоконстрикция. Епизодите на гръден дискомфорт, свързани с хранене, движение на тялото и промяна в позицията на тялото рядко са с исхемична генеза. От първостепенно значение е провеждането на електрокардиограма (ЕКГ) при всички пациенти с гръдна опресия. Елевацията на СТ сегмента в J точка на поне две съседни отвеждания над определено ниво спрямо възрастта и пола може да служи за поставяне на диагнозата ОМИ със СТ елевация (табл.1).

Таблица 1. ЕКГ критерии, предполагащи остра коронарна обструкция

Критерии	ST девиация
За отвеждания V2-V3	
мъже под 40 г.	≥ 2,5 mm
мъже над 40 г.	≥ 2,0 mm
жени независимо от възраст	≥ 1,5 mm
За всички други отвеждания	
Независимо от пол и възраст	≥ 1 mm

Според алгоритъма, зададен от Европейското дружество по кардиология, разчитането на ЕКГ записа трябва да стане в рамките на до десет минути от първия медицински контакт, след което да се задейства съответният протокол за поведение [1].

Липсата на изменения в изходната ЕКГ не трябва автоматично да изключва ОКС. При персистиране на гръдния дискомфорт или рецидив се препоръчва контролен ЕКГ запис и внимателно проследяване за динамични промени в СТ-Т сегмента (новопоявила се СТ депресия или негативиране на Т-вълните). При съмнение за инфаркт на задната стена могат да се регистрират допълнителни отвеждания V7-V9, а при съмнение за деснокамерен инфаркт – десните отвеждания V3R и V4R.

Описани са и някои ЕКГ находки, свързани с остра коронарна оклузия, но неотговарящи на класическите критерии за ОМИ със СТ елевация. Два такива примера са De Winter (възходяща СТ депресия 1–3 mm в J точката в отвеждания V1–

V6, последвана от висока симетрична Т вълна) и Wellens (минимална елевация в J-точката <1 mm и отрицателни симетрични Т вълни във V2-V3 отвеждания) [2]. Дифузни СТ депресии ≥1 mm в поне шест отвеждания, съчатени със СТ елевация в aVR и/или V1 отвеждания се свързват с многоклонова коронарна болест често със засягане на ствола на лявата коронарна артерия [3]. Интерпретацията е затруднена при наличие на ляв бедрен блок поради изменения в посоката на възбуждение на кардиомиоцитите. Поради това тези пациенти подлежат на внимателна оценка за вероятността за ОКС. Описани са критерии, определящи вероятност за наличие на ОМИ при тези обстоятелства – критерии на Сгарбоса (Sgarbossa) [4]. На фона на всички тези вариации за правилната преценка от съществено значение е съответният клиничен контекст. При високо клинично подозрение за остра коронарна оклузия е необходимо своевременно насочване към лечебно заведение с възможност за провеждане на СКАГ.

Тропондините представляват структурни протеини, ключови за актин-миозиновото взаимодействие и миокардното съкращение. Тяхното повишаване в циркулацията (особено над 99-ия персентил над горната референтна граница спрямо използвания метод) е чувствителен маркер за миокардна увреда, но не може да определи генезата ѝ. При редица заболявания може да се наблюдава повишаване на стойностите на тропонин. Те могат да бъдат кардиологични (остра или хронична сърдечна недостатъчност, хипертонични състояния, миокардит, белодробен тромбоемболизъм, тахиаритмии и др.), но и некардиологични (сепсис, състояния след голяма операция, тежка анемия, травма и др.). При тези пациенти е необходимо да се прецени дали има доказателства за остра миокардна исхемия, или повишението им отразява миокардна увреда с друг механизъм [5]. Особено внимание изискват пациентите с хронично бъбречно заболяване, при които тропонинът може да бъде трайно повишен. В тези случаи диагностично значение имат динамиката на стойностите, клиничната симптоматика и съпътстващите изследвания, а не изолираното отклонение от референтната граница [5, 6].

В съвременната диагностика на ОКС определянето на креатинкиназата (СК) и фракцията на миокардния ѝ изоензим (СК-МВ) има ограничена самостоятелна стойност при наличието на високочувствителни тропонинови методи. Тяхното изследване следва да бъде допълващо на високочувствителен тропонин, но не и заместващо [7].

През 2026 беше публикуван съвместен документ на ESC, ACC, AHA и WHF относно петата универсална дефиниция на миокарден инфаркт. Тя набляга на ясното разграничаване между миокардна увреда и миокарден инфаркт (МИ). Миокардната увреда се дефинира чрез повишение на сърдечния тропонин I или T над 99-ия персентил на горната референтна граница на съответния метод, като при остра увреда се установява покачване и/или спад на стойностите, а при хронична увреда те остават относително стабилни. В консенсусния документ се предлат и използването на половоспецифични прагове при интерпретацията [8].

Миокардният инфаркт представлява клетъчна смърт на кардиомиоцитите вследствие на исхемия. Клиничната му диагноза изисква данни за остра миокардна увреда **в съчетание** с доказателства за остра миокардна исхемия. Последните могат да включват анамнестични данни (характерна клинична симптоматика), ЕКГ критерии (патологични Q-зъбци в електрокардиограмата, нарушения в прогресията на R-зъбеца в прекордиалните отвеждания), образни белези за регионално нарушение на кинетиката, съответстващо на исхемична генеза (нарушения в кинетиката на лява камера, понижаване на систолната изтласна фракция) или данни за остра коронарна патология при инвазивна оценка [8-11].

Друга съществена промяна е модифицирането на досегашната номерация на типовете МИ. В консенсусния документ е предложена класификация, основана на патофизиологичния механизъм и клиничния контекст. Разграничават се **първичен МИ** (възникващ спонтанно вследствие на остра коронарна патология), **вторичен МИ** (при който исхемията е резултат от дисбаланс между кислородната доставка и потребностите на миокарда в контекста на друго остро състояние) и **МИ, свързан с медицинска процедура** (усложнение на перкутанна коронарна интервенция или кардиохирургична операция). Тази нова дефиниция цели да подобри разграничаването между миокардния инфаркт и острата миокардна увреда, както и допълнително да повиши диагностичната прецизност и да осигури по-точно определяне на

патофизиологичния механизъм и клиничния контекст на установените промени [8].

Съгласно препоръките на Европейското дружество по кардиология (ESC) при пациенти със съмнение за ОКС без показания за незабавна инвазивна оценка се прилагат валидирани алгоритми за серийно измерване на hs-cTn – 0 h/1 h или 0 h/2 h. Този подход се основава на факта, че вероятността за МИ нараства успоредно с нарастването на стойностите на сърдечен тропонин [12]. Първата проба се взема при първоначалната оценка, а втората – съответно един или два часа по-късно. В зависимост от първоначалната стойност и динамиката при проследяване пациентите се разпределят в три диагностични групи: rule-out (ниска вероятност за ОМИ), rule-in (висока вероятност за ОМИ) и observe (междинна вероятност, изискваща допълнителна оценка). При неубедителни резултати, но персистиращо клинично съмнение за исхемична болест се препоръчва измерване на тропонин и на третия час с възможност за допълнителна ехокардиографска оценка. Данни от обсервационни проучвания показват, че смъртността при пациентите в групата „observe“ е сравнима с тази при пациентите в групата „rule-in“ [3].

Пациентите със значимо завишени стойности на изходния тропонин или показващи сигнификантно нарастване при проследяване попадат в групата на rule-in. В тази група също важи препоръката за интерпретация на стойностите на тропонин спрямо клиничната картина, но по-голяма част от пациентите ще бъдат насочени за първична ПКИ и при тях ще се установи коронарна болест.

При пациентите, попадащи в категорията observe, решението за последващо поведение се основава на повторните измервания на тропонина, оценката на клиничния риск, серийни ЕКГ записи и образни показания, най-често ехокардиографски. При пациенти с ниска вероятност за ОКС и с малък брой рискови белези (мъжки пол, възраст, тютюнопушене, артериална хипертония, дислипидемия, захарен диабет и др.) може да се обсъди селективен неинвазивен диагностичен подход, включващ КТ коронарна ангиография или функционално изследване за индуцируема исхемия. За разлика от тях, пациентите с потвърден NSTEMI, динамични исхемични промени в ЕКГ или други критерии за висок риск подлежат на болнична оценка за инвазивна коронарна стратегия, като при много високорискови клинични състояния е необходима незабавна инвазивна оценка [14].

В доболничния етап основният приоритет остава своевременното разпознаване на клиничните и електрокардиографските белези за ОКС и организирането на подходящ транспорт до лечебно заведение. Когато са налице данни за остра коронарна оклузия или друго нестабилно състояние, диагностичният процес не трябва да забавя спешното насочване и необходимото лечение.

Европейските ръководни правила за поведение и лечение на остри коронарни синдроми рамкират ориентировъчно времевите периоди от момента на диагностициране до момента на провеждане на процедурата при пациентите с ОКС. Чрез тях се подчертава ключовото значение на ранната диганостика и на своевременното провеждане на реперфузионна терапия. Съгласно препоръките тези пациенти следва да бъдат транспортирани незабавно до център с 24-часова възможност за извършване на перкутанна коронарна интервенция (ПКИ). Когато пациентът се презентира в болнично звено с такава възможност диагностично-терапевтичният процес от първия медицински контакт до реперфузия не трябва да отнема повече от 60 минути [15].

При пациентите, които се презентират в център без инвазивна лаборатория, или тези, при които първият медицински контакт е с екип на спешна помощ, се преценява възможността за своевременно транспортиране до ПКИ център. Първичната ПКИ е метод на първи избор, когато може да се постигне реперфузия в рамките на 120 минути от поставянето на диагнозата. При пациентите, които се намират в лечебно заведение без възможност за ПКИ, целта е времето от поставянето на диагнозата до реперфузията чрез ПКИ да бъде под 90 минути [14].

Категоричното превъзходство на перкутанните интервенции над фибринолитичното лечение при пациенти с ОКС се потвърждава от редица обсервационни проучвания. При пациентите с перкутанен подход се регистрират сигнификантно по-рядко епизоди на реинфаркт и инсулт, докато преживяемостта значимо нараства [16].

Макар и ограничен в съвременната практика фибринолитичният подход може да се предприеме (с ниско ниво на доказателствена стойност) в ситуациите, при които транспортът и провеждането на перкутанно лечение ще отнемат повече

от 120 минути. Той не се препоръчва, когато оплакванията са с давност над 12 часа. За успешна фибринолиза се счита тази, след която оплакванията отшумяват, а СТ сегментът спада с над 50% спрямо изходния, оценен 60-90 минути след приложението му. Независимо от ефекта на фибринолизата тези пациенти трябва да се трансферират към звено с опция за инвазивна оценка и тя да бъде проведена възможно най-бързо [17].

Докато перкутанната интервенция има категорични ползи, извършена при своевременно презентирали се пациенти, не така стоят нещата с асимптомните пациенти със закъснял медицински контакт. Базирайки се на данни от клинични проучвания, рутинна ПКИ не се препоръчва при пациенти със СТЕМИ с давност над 48 ч., които към момента на медицински контакт са вече асимптомни. Насоките посочват тези пациенти да се третират като пациенти с хронична тотална оклузия [18].

Подходът за перкутанна интервенция при пациентите с ОМИ без СТ елевация (NSTEMI) се различава от този при пациентите със СТ елевация. В зависимост от редица показатели ПКИ може да е индикирана в спешен или в ускорен (под 24 ч) порядък. Пациентите със стенокардна симптоматика, но непокриващи ЕКГ критериите за ОМИ със СТ елевация, подлежат на внимателна оценка, която може да ги разпредели в няколко групи. Първата е на пациентите в много висок риск, които имат поне един от следните критерии: 1. Хемодинамична нестабилност или кардиогенен шок при първи контакт; 2. Стенокардна болка, неповлияваща се от медикаменти или повлияваща се за кратко, след което отново рецидивираща; 3. Остра сърдечна недостатъчност без друга ясна причина извън ОКС; 4. Животозастрашаваща аритмия или сърдечен арест; 5. Механично усложнение; 6. Динамични ЕКГ промени, показващи продължаваща исхемия [19].

Друга група е тази на високия риск, която налага ранна ПКИ в рамките на <24 ч при следните критерии: 1. Потвърдена диагноза NSTEMI според ESC алгоритъма; 2. GRACE score над 140 т.; 3. Транзиторни СТ елевация или динамични СТ-Т изменения.

Пациентите, които не попадат в нито една от тези две групи, но имат рискови фактори за ИБС, подлежат на допълнителна функционална оценка [19].

Няколко групи медикаменти са ключови при пациентите с ОКС особено след проведено интракоронарно стентиране. Двойната антитромботична терапия, включваща Аспирин и P2Y12 инхибитор, е основен компонент при лечението след ОКС. Ползите от този подход са доказани в редица клинични проучвания (PEGASUS, TRITON-TIMI и пр.), а продължителността ѝ се определя както от индивидуалните характеристики на всеки пациент, така и от балансиране на исхемичния и хеморагичен риск [20, 21].

При пациенти с работна диагноза ОМИ със СТ елевация, при които се планира първична ПКИ, може да бъде предприето предварително натоварване с медикамент от групата на P2Y12 инхибиторите [22]. За пациентите с работна диагноза ОМИ без СТ елевация предварителното натоварване зависи от очаквания инвазивен подход. В случаите на очаквана процедура в рамките на 24 ч предварително натоварване не се препоръчва. Когато се очаква процедурата да се извърши във времеви период над 24 ч от момента на диагнозата, такова натоварване може да се обсъди, съобразено с риска от кървене [22, 23].

Антикоагулацията заема централно място при пациентите с ОКС в предпроцедурния период. Нефракционирания хепарин е стандартен избор както при пациентите с ОМИ със СТ елевация, така и при тези с ОМИ без СТ елевация [24]. Фондапаринукс може да се прилага при пациенти с ОМИ без СТ елевация и очаквана интервенция след повече от 24 ч, но не и при пациентите с ОМИ със СТ елевация [25]. Препоръките насочват към преустановяване на антикоагуланта след процедурата при липса на специфични индикации.

Овладяването на болката е важна част от началното лечение, тъй като болката и свързаният с нея симпатиков отговор могат да увеличат кислородните потребности на миокарда. Сублингвален нитроглицерин може да се приложи за редукция на болката. Отшумяване на оплакванията с нормализиране на ЕКГ образа може да е показател за вазоспазъм, но не могат да отменят провеждането на първична ПКИ [26]. Нитроглицерин трябва да се избягва при пациенти с хипотония, десноКамерен инфаркт, високостепенна аортна стеноза или скорошен прием на инхибитори на фосфодиестераза-5.

Интравенозните опиоиди имат изразен ефект в редукцията на болката като основен представи-

тел е морфинът. Неговото приложение обаче се свързва със забавена абсорбция в гастроинтестиналния тракт, повишен риск от гадене и повръщане. Съществува и реалният риск от потискане на центъра на дишането в мозъка, поради което нуждата от приложението му трябва да бъде внимателно преценена [27].

Кислородолечението е предназначено за пациенти с хипоксия (кислородна сатурация под 90%). То също може да има ефект върху редукция на болковия синдром. Липсват данни за ползи от рутинното приложение на кислород при пациенти без хипоксия [28].

Проведени са и редица клинични проучвания, касаещи интравенозното приложение на бета-блокери в ранните етапи на ОМИ със СТ елевация. Данните (най-вече за метопролол) показват възможно намаляване на честотата на камерните аритмии и микроваскуларната обструкция, но без убедителни дългосрочни клинични ползи. Тяхното приложение при пациентите с ОМИ без СТ елевация не е достатъчно проучено. Бета-блокери не трябва да се прилагат при клинични данни за сърдечна недостатъчност, хипотония или други контраиндикации [29].

Ранното започване на високоинтензивна статинова терапия е основен компонент на лечението на пациентите с ОКС. Допълнително са изследвани ефектите на приложението на високи натоварващи дози статини преди ПКИ. Метаанализ, включващ 6291 пациенти, сравнява приложението на високи натоварващи дози аторвастатин или розувастатин с по-ниски дози или с приложение след процедурата. В рамките на този анализ предварителното приложение на висока доза статин е свързано с намаление на честотата на големите неблагоприятни сърдечно-съдови и мозъчносъдови събития и на миокардния инфаркт, без установено значимо намаление на 30-дневната смъртност. Резултатите следва да се интерпретират съобразно характеристиките на включените проучвания и пациентски подгрупи [30].

Заключение

Исхемичната болест на сърцето и острите ѝ форми остават сред водещите причини за заболяемост и смъртност. Ефективното поведение при острите коронарни синдроми изисква систематичен подход към клиничната оценка, ранно разпознаване на характерните симптоми и електрокардиографски промени и своевременно инициране на съответния диагностично-терапевтичен протокол. Бързото разграничаване на ОМИ със СТ елевация от ОМИ без СТ елевация е от съществено значение за определяне на спешността на ПКИ. Ключово значение имат изборът на подходяща реперфузионна стратегия, спазването на препоръчителните времеви интервали и ефективната координация между екипите на спешната медицинска помощ, спешното отделение и катетеризационните лаборатории. Прилагането на структуриран алгоритъм, съобразен с клиничното състояние и актуалните препоръки, създава условия за ограничаване на забавянията, своевременно лечение и подобряване на клиничния изход.

Библиография

1. Soar J, Böttiger BW, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2025 Adult Advanced Life Support. Resuscitation. 2025;215:110769. doi:10.1016/j.resuscitation.2025.110769
2. De Winter RJ, Verouden NJW, Wellens HJJ, Wilde AAM. A New ECG Sign of Proximal LAD Occlusion. N Engl J Med. 2008;359(19):2071–3. doi:10.1056/NEJMc0804737
3. Gorgels APM, Engelen DJM, Wellens HJJ. Lead aVR, a mostly ignored but very valuable lead in clinical electrocardiography Journal of the American College of Cardiology. 2001;38(5):1355–6. doi:10.1016/S0735-1097(01)01564-9
4. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, et al. Electrocardiographic Diagnosis of Evolving Acute Myocardial Infarction in the Presence of Left Bundle-Branch Block. N Engl J Med. 21996;334(8):481–7. doi:10.1056/NEJM199602223340801
5. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, et al. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. The Lancet. 2018;392(10151):919–28. doi:10.1016/S0140-6736(18)31923-8
6. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, et al. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. Circulation. 2018;137(5):436–51. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028901
7. Beamish D, Maniuk T, Mukarram M, Thiruganasambandamoorthy V. Role of Creatine Kinase in the Troponin Era: A Systematic Review. WestJEM. 2021;22(6):1291–4. doi:10.5811/westjem.2020.11.47709
8. Mills NL, Newby LK, Zaman S, et al. Fifth Universal Definition of Myocardial Infarction (2026). European Heart Journal. 2026;ehag101. doi:10.1093/eurheartj/ehag101
9. Delewi R, IJff G, Van De Hoef TP, et al. Pathological Q Waves in Myocardial Infarction in Patients Treated by Pri-

mary PCI. JACC: Cardiovascular Imaging. 2013;6(3):324–31. doi:10.1016/j.jcmg.2012.08.018
10. Kusunose K, Abe T, Haga A, et al. A Deep Learning Approach for Assessment of Regional Wall Motion Abnormality From Echocardiographic Images. JACC: Cardiovascular Imaging. 2020;13(2):374–81. doi:10.1016/j.jcmg.2019.02.024
11. Ibanez B, Aletras AH, Arai AE, et al. Cardiac MRI Endpoints in Myocardial Infarction Experimental and Clinical Trials. Journal of the American College of Cardiology. 2019;74(2):238–56. doi:10.1016/j.jacc.2019.05.024
12. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, et al. Clinical Validation of a Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. Clinical Chemistry. 2018;64(9):1347–60. doi:10.1373/clinchem.2018.286906
13. Chiang CH, Chiang CH, Lee GH, et al. Safety and efficacy of the European Society of Cardiology 0/1-hour algorithm for diagnosis of myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. Heart. 2020;106(13):985–91. doi:10.1136/heartjnl-2019-316343
14. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. European Heart Journal. 2023;44(38):3720–826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191
15. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital Delays in Reperfusion for ST-Elevation Myocardial Infarction: Implications When Selecting a Reperfusion Strategy. Circulation. 2006;114(19):2019–25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.638353
16. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. The Lancet. 2003;361(9351):13–20. doi:10.1016/S0140-6736(03)12113-7
17. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, et al. Benefit of Transferring ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Patients for Percutaneous Coronary Intervention Compared With Administration of Onsite Fibrinolytic Declines as Delays Increase. Circulation. 2011;124(23):2512–21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018549
18. Menon V, Pearte CA, Buller CE, et al. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. European Heart Journal. 2008;30(2):183–91. doi:10.1093/eurheartj/ehn486
19. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, V et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. The Lancet. 2017;390(10096):737–46. doi:10.1016/S0140-6736(17)31490-3
20. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2015;372(19):1791–800. doi:10.1056/NEJMoa1500857
21. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2007;357(20):2001–15. doi:10.1056/NEJMoa0706482
22. Montalescot G, Van 'T Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2014;371(11):1016–27. doi:10.1056/NEJMoa1407024
23. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with Prasugrel in Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2013;369(11):999–1010. doi:10.1056/NEJMoa1308075
24. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. The Lancet. 2000;355(9219):1936–42. doi:10.1016/S0140-6736(00)02324-2
25. The OASIS-6 Trial Group. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The OASIS-6 Randomized Trial. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2006;295(13):1519–30. doi:10.1001/jama.295.13.joc60038
26. Henrikson CA, Howell EE, Bush DE, et al. Chest Pain Relief by Nitroglycerin Does Not Predict Active Coronary Artery Disease. Ann Intern Med. 2003;139(12):979–86. doi:10.7326/0003-4819-139-12-200312160-00007
27. Charpentier S, Galinski M, Bounes V, et al. For the SCADOL II investigators. Nitrous oxide/oxygen plus acetaminophen versus morphine in ST elevation myocardial infarction: open-label, cluster-randomized, non-inferiority study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2020;28(1):36. doi:10.1186/s13049-020-00731-y
28. Hofmann R, James SK, Jernberg T, et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2017;377(13):1240–9. doi:10.1056/NEJMoa1706222
29. García-Ruiz JM, Fernández-Jiménez R, García-Alvarez A, et al. Impact of the Timing of Metoprolol Administration During STEMI on Infarct Size and Ventricular Function. Journal of the American College of Cardiology. 2016;67(18):2093–104. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.050
30. Borovac JA, Leth-Olsen M, Kumric M, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin or rosuvastatin loading in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials with GRADE qualification of available evidence. Eur J Clin Pharmacol. 2022;78(1):111–26. doi:10.1007/s00228-021-03196-9

✉ *Адрес за кореспонденция:*
д-р Димитър Валериев
e- mail: dvaleriev@abv.bg

СПЕШНИ СЪСТОЯНИЯ В НЕФРОЛОГИЯТА: ОЦЕНКА, РАНЕН ПОДХОД И ТЕРАПИЯ

Д. Генов[1], Д. Тодорова[2]

[1]Клиника по нефрология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София
[2]Отделение по гастроентерология, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, София

Резюме

Спешните състояния в нефрологията включват нарушения, които могат бързо да доведат до летален изход, необратимо бъбречно увреждане или животозастрашаващи метаболитни и сърдечно-съдови усложнения. Ранното разпознаване и подходящата намеса са от съществено значение за намаляване на заболяемостта и смъртността. От съществено значение за клиницист са разпознаването, първоначалната оценка и основаното на доказателства лечение на основните спешни състояния в нефрологията, особено състояния като остро бъбречно увреждане, тежки електролитни нарушения, киселинно-алкални разстройства, хипертонични спешни състояния, гломерулни заболявания, уринарна обструкция и индикации за бъбречнозаместителна терапия. Незабавната оценка на пациента трябва да приоритизира проходимостта на дихателните пътища, дишането, циркулацията, хемодинамичната стабилност, електрокардиографските аномалии и потенциално обратимите причини за бъбречна дисфункция. Хиперкалиемия с електрокардиографски промени, тежка симптоматична хипонатриемия, белодробен оток, тежка метаболитна ацидоза, уремични усложнения и определени токсични експозиции изискват спешна намеса. Лечението на острото бъбречно увреждане е насочено към възстановяване на подходящата перфузия, идентифициране на ренални или постренални причини, прекратяване на експозицията на нефротоксини и мониториране на водно-електролитния баланс. Бъбречнозаместителна терапия трябва да се започне своевременно при животозастрашаващи усложнения, а не въз основа само на изолирани лабораторни прагове. Бързото разпознаване на тромботична микроангиопатия, бързопрогресиращ гломерулонефрит и обструктивна уропатия също е от съществено значение, защото забавянето на специфичното лечение може да доведе до необратимо органно увреждане. Спешната нефрология изисква структуриран подход, съчетаващ незабавна физиологична стабилизация, насочена диагностична оценка, причино-специфична терапия и навременна консултация с нефролог. Клиничните решения трябва да отразяват тежестта и развитието на органната дисфункция, а не само на лабораторните стойности.

Ключови думи: остро бъбречно увреждане; хиперкалиемия; хипонатриемия; бъбречнозаместителна терапия

EMERGENCY CONDITIONS IN NEPHROLOGY: RECOGNITION, INITIAL STABILIZATION, AND EVIDENCE-BASED MANAGEMENT

D. Genov[1], D. Todorova[2]

[1]Clinic of Nephrology, University Hospital “Sv. Ivan Rilski”, Sofia, Bulgaria
[2]Gastroenterology Department, University Hospital “N. I. Pirogov”, Sofia, Bulgaria

Abstract

Nephrologic emergencies encompass disorders that can rapidly cause death, irreversible kidney injury, or life-threatening metabolic and cardiovascular complications. Early recognition and appropriate intervention

are essential to reduce morbidity and mortality. Our objective is to review the recognition, initial evaluation, and evidence-based management of major emergency conditions in nephrology, emphasizing acute kidney injury, severe electrolyte disturbances, acid-base disorders, hypertensive emergencies, glomerular disease, urinary obstruction, and indications for kidney replacement therapy. Immediate assessment should prioritize airway, breathing, circulation, hemodynamic stability, electrocardiographic abnormalities, and potentially reversible causes of kidney dysfunction. Hyperkalemia with electrocardiographic changes, severe symptomatic hyponatremia, pulmonary edema, severe metabolic acidosis, uremic complications, and selected toxic exposures require urgent intervention. Management of acute kidney injury focuses on restoring appropriate perfusion, identifying intrinsic or postrenal causes, discontinuing nephrotoxins, and monitoring fluid and electrolyte balance. Kidney replacement therapy should be initiated promptly for life-threatening complications rather than on the basis of an isolated laboratory threshold. Rapid recognition of thrombotic microangiopathy, rapidly progressive glomerulonephritis, and obstructive uropathy is also essential because delayed disease-specific treatment may result in irreversible organ damage. Emergency nephrology requires a structured approach combining immediate physiologic stabilization, targeted diagnostic testing, cause-specific therapy, and timely nephrology consultation. Clinical decisions should reflect the severity and trajectory of organ dysfunction rather than laboratory values alone.

Key words: acute kidney injury; hyperkalemia; hyponatremia; kidney replacement therapy

Въведение

Нефрологичните спешни състояния обхващат остри нарушения на бъбречната функция, водния баланс, концентрациите на електролитите, киселинно-алкалното равновесие и съдовата или гломерулната цялост на бъбреците. Те се срещат в спешни отделения, интензивни отделения, терапевтични клиники и при пациенти на диализно лечение. Проявите им варират от безсимптомни биохимични отклонения до злокачествени аритмии, дихателна недостатъчност, гърчове и мултиорганна дисфункция. Острото бъбречно увреждане (AKI) се свързва с повишен краткосрочен леталитет, удължаване на болничния престой и последващо хронично бъбречно заболяване. Критериите на Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) дефинират AKI чрез повишение на серумния креатинин с поне 26.5 μmol/l за 48 часа, увеличение до поне 1.5 пъти спрямо базовото ниво за 7 дни или диуреза под 0.5 mL/kg/h за минимум 6 часа [1]. Въпреки това спешното лечение следва да бъде съобразено с клиничното състояние на пациента, преди да е завършена пълната диагностична оценка.

Остро бъбречно увреждане и бързопрогресираща бъбречна дисфункция

Първоначалната оценка на AKI трябва да разграничи преренални, интраренални и постренални механизми. Хиповолемия, кръвозагуба, сепсис и намален сърдечен дебит могат да влошат бъбречното перфузиране, докато остра тубулна некроза, гломерулонефрит, интерстициален нефрит и съдови заболявания предизвикват интраренално увреждане. Уринарна обструкция може да причини потенциално обратима постренална дисфункция.

Първоначалните изследвания включват серумен креатинин, урея, електролити, бикарбонат, пълна кръвна картина, изследване на урина, микроскопия на урина и оценка на хидратационния статус и диуреза. Ехографско изследване на бъбреците е показано при съмнение за обструкция или когато причината остава неясна. Установяването на приеманите медикаменти е от съществено значение, особено за нестероидни противовъзпалителни средства, инхибитори на ренин-ангиотензиновата система, диуретици, аминогликозиди и други потенциално нефротоксични агенти. Преустановяване приема на медикаменти трябва да се индивидуализира според хемодинамичния статус и клиничната индикация.

Лечението включва коригиране на хиповолемията с подходящ изотоничен кристалоид при показание, контрол на инфекции, възстановяване на адекватна перфузия, избягване на ненужни нефротоксини и дозова корекция на медикаменти спрямо бъбречната функция. Трябва да се избягва прекомерното въвеждане на течности, тъй като флуидното претоварване се свързва с неблагоприятни изходи при критично болни пациенти [2-4]. Масивните хемотрансфузии при други остри със-

тояния също изискват внимателна оценка и механичното постигане на таргетна стойност на хемоглобина не се възприема като правилен подход [5, 6].

Персистираща олигурия, бързо нарастващ креатинин, активен уринен седимент, системни васкулитни прояви или необясним AKI изискват ранна консултация с нефролог или интернист. При съмнение за бързопрогресиращ гломерулонефрит може да е необходимо спешно серологично изследване и бъбречна биопсия, като своевременно се започва имуносупресивно лечение при показание. В подбрани тежки случаи лечението трябва да започне, преди да са налични всички диагностични резултати [7, 8].

Хиперкалиемия

Хиперкалиемията е сред най-непосредствено опасните нефрологични спешни състояния, тъй като може да причини нарушения в проводимостта, камерни аритмии и сърдечен арест. Рискът се увеличава при остро бъбречно увреждане (AKI), напреднало хронично бъбречно заболяване (CKD), тъканен разпад, метаболитна ацидоза и медикаменти, които нарушават екскрецията на калий. Електрокардиографските прояви включват изострени Т-вълни, удължаване на PR интервала, разширяване на QRS комплекса и синусоидни криви, въпреки че нормалната електрокардиограма не изключва тежка хиперкалиемия [7-9].

Лечението има три едновременни цели: стабилизиране на кардиомиоцитните мембрани, изместване на калия вътреклетъчно и елиминиране на калия от организма. Интравенозният калциев глюконат е показан при електрокардиографски видима токсичност, калциевият хлорид може да се предпочете при сърдечен арест или тежка нестабилност, ако има подходящ съдов достъп. Интравенозният инсулин с глюкоза и небулизирани бета-2 агонисти подпомагат вътреклетъчното преразпределение на калия. Глюкозният мониторинг е от съществено значение, тъй като може да настъпи хипогликемия след въвеждане на инсулин. Натриевият бикарбонат може да се разгледа, когато съществува клинично значима метаболитна ацидоза, но не трябва да замества установените спешни мерки. Елиминацията на калия изисква подходяща употреба на бримкови диуретици при пациенти с адекватен бъбречен отговор, калий-свързващи агенти в подбрани случаи или диализа при тежка, рефрактерна хиперкалиемия или когато са налице други спешни показания. Терапиите за преразпределение не елиминират общия калий в тялото, което прави повторното измерване на калия и непрекъснатия сърдечен мониторинг от съществено значение [7-10].

Хипонатриемия и хипернатриемия

Тежката симптоматична хипонатриемия може да доведе до мозъчен оток, гърчове, кома и дихателна недостатъчност. Лечението на пациенти с гърчове или други тежки неврологични прояви включва внимателно приложение на хипертоничен физиологичен разтвор, като обикновено целта е първоначално покачване на натрия с приблизително 4 до 6 mmol/L за редуциране на мозъчния оток. Причината за хипонатриемията, продължителността на нарушението и рисковите фактори за осмотична демиелинизация трябва да определят по-нататъшната корекция. Прекалено бързата корекция на хронична хипонатриемия може да причини синдром на осмотична демиелинизация. За повечето пациенти корекцията обикновено не трябва да превишава 10 mmol/L през първите 24 часа и 8 mmol/L през всеки следващ 24-часов период. По-строг лимит от 8 mmol/L за всеки 24 часа е подходящ при пациенти с висок риск, включително тези с тежка хипокалиемия, малнутриция, алкохолна употреба или напреднало чернодробно заболяване. Честото измерване на серумния натрий и внимателното проследяване на диурезата са необходими, тъй като спонтанната водна диуреза може неочаквано да ускори корекцията [11-14].

Хипернатриемията обикновено отразява воден дефицит спрямо натрия и може да е резултат от нарушена жажда, гастроинтестинални загуби, осмотична диуреза или diabetes insipidus. Поведенческите мерки включват възстановяване на циркулацията с изотонични разтвори при наличие на шок, последвано от индивидуализирано възстановяване на свободна вода. Скоростта на корекция трябва да взема предвид остротата, неврологичния статус, текущите загуби и неяснотата относно продължителността на хипернатриемията [14].

Алкално-киселинни нарушения и белодробен оток

Тежка метаболитна ацидоза може да усложни AKI, особено при наличието на септичен шок, диабетна кетоацидоза, интоксикация с токсични алкохоли или лактатна ацидоза. Оценката трябва да включва анализ на кръвните газове, електролити, анионовата разлика, лактат, глюкоза, кетони и насочени токсикологични изследвания при необходимост. Лечението трябва да е насочено към основната причина, а не само към концентрацията на бикарбонат. Венозен бикарбонат може да се обмисли при подбрани пациенти с тежка ацидемия, особено когато е свързана с AKI, но ползите зависят от клиничния контекст и трябва да бъдат съпоставени с риска от натриево натоварване, свръххидратация и образуване на въглероден диоксид. Заменящата бъбречна терапия/хемодиализа (KRT) може да е необходима при персистираща тежка ацидемия, която не се повлиява от адекватно лечение [14-16].

Остър белодробен оток вследствие на бъбречна недостатъчност може бързо да причини хипоксемична дихателна недостатъчност. Неотложното поведение включва кислородна терапия при нужда, неинвазивна вентилация при подходящи пациенти и бримкови диуретици при очаквана остатъчна бъбречна функция. Вазодилататори може да са подходящи, когато белодробният оток е свързан с тежка хипертония. Пациенти с рефрактерен белодробен оток, особено тези с анурия или напреднала бъбречна недостатъчност, може да изискват спешна диализа или ултрафилтрация [17, 18]. Лечението на септични пациенти изисква оценка на етиологията, антибиотичната резистентност и лекарствените взаимодействия [18, 19].

Спешни състояния при хипертония и съдови заболявания на бъбреците

Спешно състояние, свързано с хипертония, се дефинира като тежко повишение на артериалното налягане, съпроводено с остро увреждане на таргетните органи, като липсва определен праг на артериалното налягане. Бъбречните прояви включват бързо влошаваща се бъбречна функция, хематурия, протеинурия и тромботична микроангиопатия. Може да се наблюдават също енцефалопатия, остри коронарни синдроми или дисекация на аортата. Лечението изисква мониторирано приложение на интравенозни антихипертензивни медикаменти, избрани според засегнатите органи и подлежащата причина. При повечето хипертонични спешни състояния без наличие на състояния, изискващи различен подход, средното артериално налягане трябва да бъде понижено с не повече от приблизително 20% до 25% през първия час, последвано от постепенно намаляване. Прекалено бързото понижаване може да компрометира церебралната, коронарната и бъбречната перфузия [19-21].

Тромбоза на бъбречната артерия или вена, бъбречен инфаркт и емболизация с холестеролови кристали могат да се проявят с болка в хипохондриума, хематурия, внезапна бъбречна дисфункция или системни съдови находки. Диагнозата зависи от клинична насоченост и подходящи образни изследвания. Острият бъбречен инфаркт може да наложи спешна оценка от специалист за избрани реперфузионни стратегии, докато лечението на тромбозата на бъбречната вена обикновено се фокусира върху антикоагулация при показания и управление на подлежащото заболяване [19-22]. При пациенти с чернодробни заболявания и съмнение за прояви на коагулопатии оценката включва приложение на специфични тестове за оценка на хемостазата и приложение на комбинирана антикоагулантна терапия [23].

Гломерулни, съдови и обструктивни спешни състояния

Бързо прогресиращият гломерулонефрит трябва да се подозира при развитие на AKI в комбинация с хематурия, протеинурия, еритроцитни цилиндри в урината или системни прояви на васкулит. Подходящите изследвания включват нивата на комплемента, антинеутрофилни цитоплазмени антитела, антитела срещу гломерулната базална мембрана, антинуклеарни антитела и показатели, свързани с инфекции. Често се налага спешна бъбречна биопсия. Пациенти със съмнение за заболяване на гломерулната базална мембрана или тежък, застрашаващ органите васкулит се нуждаят от незабавна намеса от нефролог и може да изискват глюкокортикоиди, допълнител-

на имуносупресивна терапия и при определени състояния – плазмафереза [22, 24].

Тромботичната микроангиопатия е друго спешно състояние. Тромбоцитопенията, микроангиопатичната хемолитична анемия и органното увреждане трябва да насочат към незабавно изследване за тромботична тромбоцитопенична пурпура, хемолитико-уремичен синдром, асоциран с Shiga toxin, комплемент-медиирано заболяване и вторични причини. Когато има подозрение за тромботична тромбоцитопенична пурпура, плазмаферезата и съответното специфично лечение не трябва да се отлагат, докато се чакат окончателни резултати за ADAMTS13 [24, 25].

Постреналният AKI може да бъде резултат от двустранна уретерна обструкция, обструкция на единствения функциониращ бъбрек или обструкция на изхода на пикочния мехур. Образни изследвания на пикочния мехур, катетеризация при нужда и бъбречна ехография могат бързо да поставят диагнозата. Инфектираната обструкция изисква спешно дрениране и антимикробна терапия. След декомпресия може да последва постобструктивна диуреза, която може да доведе до значителни загуби на течности и електролити и изисква стриктно проследяване [26].

Спешни състояния при хрониодиализа и показания за бъбречнозаместителна терапия

Пациентите на поддържаща хемодиализа или перитонеална диализа са уязвими към усложнения, свързани с достъпа, инфекции, свръххидратация, електролитни нарушения и хемодинамична нестабилност, породена от лечението. Пропускането на диализни процедури може да провокира хиперкалиемия, белодробен оток или уремични усложнения. Кървенето от съдов достъп при хемодиализа изисква незабавна намеса и оценка, докато при съмнение за инфекция на достъпа е необходимо вземане на хемокултури, ако е възможно, антимикробно лечение и оценка на възможностите за овладяване на източника на кървене. Коремна болка или мътен изходен диализат при перитонеална диализа трябва незабавно да насочат към спешно изследване за бактериален перитонит, включително брой клетки в изходния диализат, диференциално броене на клетки в диализата и микробиологично изследване. Емпиричното антимикробно лечение трябва да започне незабавно при съмнение за инфекция, според местните протоколи и микробиологични препоръки [27, 28].

Спешна KRT е показана при животозастрашаващи електролитни или киселинно-алкални нарушения, рефрактерна свръххидратация, уремични усложнения като енцефалопатия или перикардит и при някои диализируеми отравяния. Вземането на решение трябва да отчита клиничната динамика, диурезата, биохимичните аномалии и реакцията на медикаментозно лечение. В рандомизираното клинично проучване STARRT-AKI ускорено започване на KRT при критично болни пациенти с тежка AKI не намалява 90-дневната смъртност спрямо стандартната стратегия и увеличава експозицията на KRT и свързаните с диализата нежелани събития [29]. Тези резултати подкрепят избягването на автоматично започване на диализно лечение въз основа на прагове на креатинин или урея при липса на спешна индикация.

Интермитентната хемодиализа осигурява бързо изчистване на разтворимите вещества при хемодинамично стабилни пациенти, докато продължителната KRT може да е за предпочитане при пациенти с хемодинамична нестабилност или значима нужда от управление на течностите. Изборът на подход трябва да съответства на клиничните обстоятелства, наличните ресурси и местния опит [30, 31].

Основните спешни състояния в нефрологията и клиничният подход към тях са представени на таблица 1.

Прогноза, профилактика и проследяване на пациента

Резултатите от предприетия подход зависят от тежестта и обратимостта на подлежащото заболяване, базовата бъбречна функция, съпътстващите заболявания и бързината на лечението. Пациентите, преживели остро бъбречно увреждане, остават с повишен риск за хронично бъбречно заболяване и рецидивиращо бъбречно увреждане, което налага преоценка на бъбречната функция, артериалното налягане, протеинурията и безопасността на прилаганите медикаменти [27].

Профилактиката включва повторна оценка на приеманите медикаменти, избягване на ненужни нефротоксини, ранно разпознаване на

Таблица 1. Основни спешни състояния в нефрологията и съответно клинично поведение

Спешно състояние	Клинична находка	Приоритетно поведение
Остро бъбречно увреждане	Повишаване на креатинина, олигурия, обемен дисбаланс	Оценка на перфузията; търсене на преренална причина, ренална причина или постренална обструкция; преглед на приеманите медикаменти
Тежка хиперкалиемия	Повишен калий, слабост, проводни нарушения, аритмия	Сърдечно мониториране; интравенозен калций при кардиотоксичност; инсулин с глюкоза; елиминиране на калия
Тежка симптоматична хипонатриемия	Гърчове, объркване, кома	Хипертонични разтвори; постоянен мониторинг на натрия; въздържане от агресивна корекция на нивата на натрий
Тежка хипернатриемия	Неврологична дисфункция, дехидратация, хиперосмолалитет	Възстановяване на циркулацията, ако е необходимо; калкулиране и корекция на водния дефицит; мониторинг на натрия
Тежка метаболитна ацидоза	Ниско pH, ниски бикарбонати, хемодинамична нестабилност	Лечение на причината; прецизна преценка на нуждата от бикарбонати и KRT за рефрактерна ацидоза
Белодробен оток	Хипоксемия, респираторен дистрес, двустранна белодробна аускултаторна находка	Респираторна поддръжка; постигане на адекватна диуреза; спешна ултрафилтрация или диализа при рефрактерен белодробен оток
Хипертензивни състояния	Тежка хипертензия с остро органно увреждане	Мониторирана интравенозна антихипертензивна терапия; контролирана редукция на артериалното налягане
Бързопрогресиращи гломерулонефрити	AKI, хематурия, протеинурия, еритроцитни цилиндри	Спешно серологично изследване, бъбречна биопсия, етиологично лечение
Тромботична микроангиопатия	Хемолитична анемия, тромбоцитопения, органна дисфункция	Спешна хематологична оценка; незабавна специфична терапия при възможност
Уринарна обструкция	Олигурия или анурия, хидронефроза, ретенция на урина	Бърза декомпресия; терапия на инфектираните обструкции; проследяване на постобструктивната диуреза
Усложнения на диализното лечение	Пропусната диализна процедура, кървене от съдовия достъп, мътен перитонеален изходен диализат	Хемодинамична стабилизация; оценка на диализния достъп, търсене на инфекция; метаболитна корекция

Съкращения: AKI – остро бъбречно увреждане; KRT – бъбречнозаместителна терапия.

сепсис и хиповолемия, адекватно управление на течностите и мониториране на пациенти с повишен риск. Спешните отделения и болниците трябва да поддържат стандартизирани протоколи за тежка хиперкалиемия, симптомни нарушения на натрия, белодробен оток и съмнение за бързо прогресиращ гломерулонефрит. Ранната консултация с нефролог, интензивната грижа, проследяване от хематолог, уролог или токсиколог може да ускори дефинитивното лечение, когато спешните състояния излизат извън рамките на една специалност.

Заключение

Спешната нефрология изисква своевременно разпознаване на животозастрашаващи физиологични нарушения и бързо лечение на обратимите причини. Тежките електролитни нарушения, острият белодробен оток, рефрактерната ацидоза, бързо прогресиращото гломерулно заболяване, тромботичната микроангиопатия и обструктивната уропатия изискват повишено внимание. Прилагането на методи за бъбречнозаместителна терапия (CRT) трябва да се инициира въз основа на клинични показания, а не единствено въз основа на изолирани лабораторни отклонения. Структурираните протоколи, периодичната повторна оценка и своевременните мултидисциплинарни консултации са от решаващо значение за намаляване на леталитета и предотвратяване на трайните бъбречни увреждания.

Библиография

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International Supplements. 2012;2(1):1-138.
2. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. Nature Reviews Nephrology. 2018;14(10):607-625.
3. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, et al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. American Journal of Kidney Diseases. 2009;53(6):961-973.
4. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, et al. Fluid balance and acute kidney injury. Nature Reviews Nephrology. 2010;6(2):107-115.
5. Savcheva MH, Kirkova-Bogdanova AG, Chaneva MS, et al. Massive hemotransfusion in patients with critical blood loss. Pharmacia 2026: 73: e198990. https://doi.org/10.3897/pharmacia.73.e198990.
6. Данов К. Управление на трансфузиите на кръвни продукти при чернодробна цироза – съвременен подход. Спешна медицина 2026;29;2:32-37.
7. UK Kidney Association. Clinical Practice Guideline: Management of Hyperkalaemia in Adults. London, United Kingdom: UK Kidney Association; 2023.
8. Montford JR, Linas S. How dangerous is hyperkalemia? Journal of the American Society of Nephrology. 2017;28(11):3155-3165.
9. Lindner G, Burdmann EA, Clase CM, et al. Acute hyperkalemia in the emergency department: a summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes conference. European Journal of Emergency Medicine. 2020;27(5):329-337.
10. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrology Dialysis Transplantation. 2014;29(suppl 2):i1-i39.
11. Sterns RH. Treatment of severe hyponatremia. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2018;13(4):641-649.
12. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. The American Journal of Medicine. 2013;126(10 suppl 1):S1-S42.
13. Yun G, Baek SH, Kim S. Evaluation and management of hypernatremia in adults: clinical perspectives. Korean Journal of Internal Medicine. 2023;38(3):290-302.
14. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. Nature Reviews Nephrology. 2010;6(5):274-285.
15. Данов К. Остро варикозно кървене от гастроинтестиналния тракт – съвременен поглед и поведение. Спешна медицина. 2024;27;3-4:110-117.
16. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2018;392(10141):31-40.
17. Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. Kidney International. 2011;79(2):250-257.
18. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. Hypertension. 2018;71(6):e13-e115.
19. Van den Born BJH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. European Heart Journal Cardiovascular Pharmacotherapy. 2019;5(1):37-46.
20. Kobakova YA, Kirkova-Bogdanova AG, Vakrilova Becheva MS, et al. Antibiotic treatment in sepsis–etiological structure, antibiotic resistance, and pharmacological challenges: A retrospective analysis. Pharmacia. 2026;73: e212551. https://doi.org/10.3897/pharmacia.73.e212551
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. Kidney International. 2021;100(4 suppl):S1-S276.
22. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Annals of the Rheumatic Diseases. 2024;83(1):30-47.
23. Данов К. Приложение на вискоеластичните тестове на коагулацията при пациенти с чернодробни заболявания. Спешна медицина 2026;29;2:68-75.

24. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(10):2486-2495.
25. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. The Lancet. 2017;390(10095):681-696.
26. Yaxley J, Yaxley W. Obstructive uropathy: overview of the pathogenesis, etiology and management of a prevalent cause of acute kidney injury. World Journal of Nephrology. 2023;12(1):1-9.
27. Li PKT, Chow KM, Cho Y, et al. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment. Peritoneal Dialysis International. 2022;42(2):110-153.
28. Lok CE, Huber TS, Lee T, et al. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. American Journal of Kidney Diseases. 2020;75(4 suppl 2):S1-S164.
29. STARRT-AKI Investigators. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. The New England Journal of Medicine. 2020;383(3):240-251.
30. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. The New England Journal of Medicine. 2008;359(1):7-20.
31. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Acute Kidney Injury Work Group. Section 5: Dialysis interventions for treatment of acute kidney injury. Kidney International Supplements. 2012;2(1):89-115.
32. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. Nature Reviews Nephrology. 2017;13(4):241-257.
33. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Critical Care. 2007;11(2):R31.
34. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, et al. Acute kidney injury. Nature Reviews Disease Primers. 2021;7(1):52.
35. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. The New England Journal of Medicine. 2016;375(2):122-133.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
д-р Диян Генов дм
dian.genov@abv.bg

УПРАВЛЕНИЕ НА КРЪВНИТЕ ПРОДУКТИ ПРИ ОСТРО НЕВАРИКОЗНО ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНО КЪРВЕНЕ: ПРЕГЛЕД НА КЛИНИЧНИТЕ ПРАКТИКИ

К. Данов, Д. Тодорова

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

Резюме

Неварикозното остро гастроинтестинално кървене (NVAGIB) представлява често спешно медицинско състояние, свързано със значителна заболяемост, смъртност и разходи за здравеопазване. Управлението на кръвните продукти е в основата на лечението и включва трансфузия на еритроцитна маса, коригиране на клинично значими коагулопатии, мениджмънт на антитромбоцитна и антикоагулантна терапия, желязозаместване и превенция на предотвратими кръвозагуби. Първоначалното поведение при този тип пациенти приоритизира хемодинамична стабилизация, идентифициране на продължаваща хеморагия и навременна ендоскопска оценка. За повечето хемодинамично стабилни пациенти с горно гастроинтестинално кървене – NVAGIB, рестриктивна стратегия за трансфузия на еритроцитна маса, обикновено с праг за хемоглобин 70 g/L, намалява ненужните трансфузии и е свързана с по-добри клинични резултати спрямо по-либералния подход. По-високи прагове могат да са уместни при подбрани пациенти със сърдечно-съдови заболявания, миокардна исхемия или персистираща хемодинамична нестабилност. Ендоскопска хемостаза, терапия с инхибитори на протонната помпа и навременна радиологична или хирургична намеса при необходимост таргетират източника на кървене. Обратното действие и прекъсването на антитромботична терапия изискват индивидуална преценка на тежестта на кървенето и тромботичния риск. Венозното прилагане на желязо може да бъде подходящо при значителен постхеморагичен железен дефицит или когато оралното лечение е неподходящо. Ефективният мениджмънт на кръвта при NVAGIB изисква координирана ресусцитация, базирани на доказателства трансфузионни решения, дефинитивна хемостаза, внимателен мениджмънт на антитромботична терапия и проследяване на анемията. Рестриктивната трансфузия трябва да бъде стандарт при повечето стабилни пациенти, с индивидуални изключения при масивна хеморагия и клинично значима миокардна исхемия.

Ключови думи: гастроинтестинална хеморагия; кръвопреливане; анемия; хемостаза; мениджмънт на кръвта при пациенти

BLOOD MANAGEMENT IN NON-VARICEAL ACUTE GASTROINTESTINAL BLEEDING: AN EVIDENCE-BASED CLINICAL REVIEW

K. Danov, D. Todorova

Gastroenterology Department, University Hospital “N. I. Pirogov”, Sofia, Bulgaria

Abstract

Non-variceal acute gastrointestinal bleeding (NVAGIB) is a common medical emergency associated with substantial morbidity, mortality, and health care utilization. Blood management is central to treatment and encompasses red blood cell transfusion, correction of clinically significant coagulopathy, management of antiplatelet and anticoagulant therapies, iron replacement, and prevention of avoidable blood loss. Initial

management prioritizes hemodynamic stabilization, identification of ongoing hemorrhage, and timely endoscopic evaluation. For most hemodynamically stable patients with upper NVAGIB, a restrictive red blood cell transfusion strategy, generally using a hemoglobin threshold of 7 g/dL, reduces unnecessary transfusion and is associated with favorable outcomes compared with liberal transfusion. Higher thresholds may be appropriate in selected patients with cardiovascular disease, myocardial ischemia, or persistent hemodynamic instability. Endoscopic hemostasis, proton pump inhibitor therapy, and timely radiologic or surgical intervention when necessary address the bleeding source. Antithrombotic reversal and interruption require individualized assessment of bleeding severity and thrombotic risk. Intravenous iron may be appropriate for substantial posthemorrhagic iron deficiency or when oral treatment is unsuitable. Effective blood management in NVAGIB requires coordinated resuscitation, evidence-based transfusion decisions, definitive hemostasis, careful antithrombotic management, and follow-up of anemia. Restrictive transfusion should be the default for most stable patients, with individualized exceptions for major hemorrhage and clinically significant myocardial ischemia.

Key words: gastrointestinal hemorrhage; blood transfusion; anemia; hemostasis; patient blood management

Въведение

Неварикозното остро гастроинтестинално кървене най-често се причинява от язвена болест, ерозивни гастродуоденални лезии, синдром на Mallory-Weiss, кървене от дивертикули на колона, ангиектазии и колоректални неоплазми. Кървенето от язвена болест остава важна причина за остро кървене от горния гастроинтестинален тракт, особено сред пациенти, изложени на нестероидни противовъзпалителни средства (NSAIDs), антиагреганти и антикоагуланти [1-3]. Управлението на кръвоизлива надхвърля трансфузията на кръв. Той включва ранно разпознаване на хеморагията, възстановяване на циркулаторния обем, подходяща трансфузия на еритроцитна маса (RBC), запазване на хемостатичната функция, дефинитивен контрол на източника и корекция на дефицита на желязо и постхеморагичната анемия. Основното предизвикателство е балансирането на недостатъчната доставка на кислород при тежка анемия спрямо усложненията, свързани с трансфузията, и възможността прекомерната трансфузия да влоши кървенето в определени клинични ситуации [4-7].

Най-силна доказателствена база, основана на клинични проучвания, е дефинирана за острото кървене от горния гастроинтестинален тракт. Препоръките за кървене от долния гастроинтестинален тракт и при пациенти с остри коронарни синдроми изискват допълнителна клинична преценка поради разликите в анализираните популации, механизмите на кръвоизлив и конкуриращите се рискови фактори [4-7].

Първоначална оценка и реанимация

Първоначалното поведение трябва да следва оценка на проходимостта на дихателните пътища, дишането и кръвообращението, с незабавна преценка на психичния статус, перфузията, жизнените показатели, диурезата и признаците за продължаваща кръвозагуба. Хипотония, тахикардия, синкоп, променено съзнание и периферна хипоперфузия показват потенциално тежък кръвоизлив. Началната концентрация на хемоглобин може да подцени загубата на кръв преди вътресъдовата еквилибрация; затова решенията за хемотрансфузия не трябва да се основават само на една лабораторна стойност [1, 2, 8]. Своевременното осигуряване на венозен достъп, пълна кръвна картина, определяне на кръвна група и антитела, кръстосана съвместимост при необходимост, изследване на бъбречна функция, електролити и коагулация представляват задължителна ранна обработка на болния. Измерването на лактат може да помогне за оценка на тъканната хипоперфузия при тежко болни пациенти. Приложението на кристалоиди може да е необходимо, докато бъдат подготвени кръвни продукти, но прекомерното приложение на течности може да допринесе за хемодилуция и трябва да се избягва. Пациенти с ексангвиниращ/рецидивиращ кръвоизлив или персистираща хемодинамична нестабилност изискват незабавна реанимация, ръководена от клиничния отговор, очакваната кръвозагуба и местните протоколи за масивен кръвоизлив. Рестриктивните хемоглобинови прагове, определени от проучвания върху

стабилизирани пациенти, не трябва да забавят трансфузията при животозастрашаващо кървене. Ранна консултация с гастроентеролог, интензивно лечение, интервенционална радиология и хирургия трябва да се организират според тежестта и отговора на първоначалното лечение [2, 8, 9].

Стратификацията на риска подпомага вземането на решения относно хоспитализация и последващи интервенции. Оценката по Glasgow-Blatchford е полезна преди ендоскопия за идентифициране на пациенти с много нисък риск, които може да са подходящи за амбулаторно лечение, когато има осигурено подходящо проследяване. Оценката по Rockall включва ендоскопски находки и клинични показатели за преценка на неблагоприятен изход. Никоя от двете оценки не заменя клиничната преценка при нестабилни пациенти [10, 11].

Стратегии за трансфузия на еритроцитна маса

Най-значимото рандомизирано проучване в тази област включва 921 пациенти с тежко остро горно гастроинтестинално кървене и сравнява трансфузионни прагове от 70 g/L и 90 g/L хемоглобин. Рестриктивната стратегия се асоциира с по-висока 6-седмична преживяемост (95% спрямо 91%) и по-малко повторно кървене (10% спрямо 16%) [12]. Тези резултати са в основата на текущите препоръки, които фаворизират рестриктивната трансфузия при повечето хоспитализирани пациенти с горно гастроинтестинално кървене – NVAGIB [2, 13].

Американската колегия по гастроентерология препоръчва трансфузия на еритроцити при хемоглобинов праг от 70 g/L за хоспитализирани пациенти с горно гастроинтестинално кървене [2]. При хемодинамично стабилни пациенти без значимо сърдечно-съдово заболяване практична стратегия е да се извършва трансфузия, когато хемоглобинът падне под 70 g/L, като обикновено се цели посттрансфузионна концентрация от 70 до 90 g/L [3, 13, 14].

Праг от приблизително 80 g/L може да бъде разумен за пациенти с предшестващо сърдечно-съдово заболяване, въпреки че оптималният праг зависи от клиничния контекст. Пациентите с остър миокарден инфаркт или продължаваща миокардна исхемия изискват особено внимание, тъй като доказателствата в подкрепа на рестриктивен праг при тези популации са по-малко сигурни. Решението трябва да отчита симптомите, електрокардиографските находки, хемодинамиката, продължаващото кървене и доказателства за неадекватна доставка на кислород до тъканите [15, 16].

При стабилни пациенти трансфузията на 1 единица еритроцитна маса с последваща клинична преоценка на състоянието и повторно измерване на хемоглобина помага да се избегне ненужно кръвопреливане. Този подход не е подходящ като строго правило при ексангвинационно кървене, когато може да е необходима бърза трансфузия и голям обем на хемотрансфузия. Потенциалните усложнения от трансфузията на еритроцитна маса включват циркулаторно претоварване, трансфузионно асоциирано остро белодробно увреждане, хемолитични реакции и алоимунизация. Рестриктивната трансфузия намалява ненужното излагане на риск от усложнения, като същевременно поддържа адекватна доставка на кислород при подходящо подбрани пациенти [4, 5, 12].

Дефинитивна хемостаза и фармакологично лечение

Трансфузията на кръвни продукти не може да замести дефинитивния контрол върху източника на кървене. При подозирано горно гастроинтестинално кървене – NVAGIB, ендоскопията обикновено трябва да се извърши в рамките на 24 часа след хоспитализация, непосредствено след начална ресусцитация. Активното язвено кървене и видимите съдове без кървене изискват ендоскопска хемостаза с използване на подходящи механични или термични методи, често комбинирани с инжекционна терапия, когато е показано [2, 17, 18].

Високодозирана терапия с инхибитори на протонната помпа (PPI) се препоръчва след успешно ендоскопско третиране на високорискови пептични язви, обичайно за 72 часа, прилагана интравенозно или чрез подходящ високодозиран интермитентен режим. Последващата перорална PPI терапия намалява риска от рецидив на язвеното кървене [2, 19, 20]. Предендоскопското лечение с PPI може да редуцира високорисковите ендоскопски стигми, но не трябва да забавя ендоскопията или ресусцитацията. При рецидивиращо кървене след началния ендоскопски контрол повторна ендоскопия обикновено се предпочита преди ескалация към транскатетърна артериална ембо-

лизация. Хирургична намеса може да бъде необходима, когато ендоскопските и радиологичните стратегии се провалят или не са достъпни в локалния протокол. При долно гастроинтестинално кървене компютърната томографска ангиография може да подпомогне локализацията на активен хемодинамично значим кръвоизлив и да насочи към емболизация [9, 17, 21].

Управление на приема на антикоагуланти и антитромбоцитни агенти

Антитромботичното лечение увеличава комплексността на острото кървене, тъй като прекъсването или обратното му действие може да предизвика тромбоемболични инциденти. Решенията трябва да отчитат показанието за терапия, времето от последната доза, бъбречната функция, тежестта на кървенето и възможността за бърз контрол на източника [22, 23].

При животозастрашаващо кървене, свързано с варфарин/антагонисти на витамин К, 4-факторен протромбинов комплексен концентрат може да осигури по-бързо обратно действие в сравнение с прясно замразена плазма, когато е необходимо антагонистично действие. Витамин К може да се използва според клиничната ситуация и очакваната продължителност на прекъсването на антикоагулацията. При директни перорални антикоагуланти специфични антагонисти или протромбинов комплексен концентрат могат да се обмислят в избрани животозастрашаващи случаи, в зависимост от агента, наличността, времето и локалните протоколи. Тези интервенции не трябва да се използват безразборно, тъй като доказателствата са ограничени и антагонистичното действие може да повиши риска от тромбоза [22-24].

Трансфузия на тромбоцити не се препоръчва рутинно само като антагонист на антитромбоцитната терапия при пациенти без тромбоцитопения. При аспирин, използван за вторична профилактика на сърдечно-съдови заболявания, ръководствата обикновено препоръчват продължаване, когато е възможно, ако е прекъснат, аспиринът трябва да се възобнови незабавно след ендоскопско потвърждение на хемостазата, като се отчитат индивидуалните рискове от кървене и тромбоза [22-25]. Управлението на двойната антитромбоцитна терапия, особено след скорошна коронарна интервенция, трябва да включва кардиологична оценка, когато е възможно.

Коагулационни нарушения и рационално използване на кръвните продукти

Рутинната корекция на всяка абнормна коагулационна проба не се подкрепя от солидни доказателства. International normalized ratio (INR) не определя надеждно антикоагулантния ефект на всички орални антикоагуланти и не отчита промените във вътрешната система на коагулацията, а лабораторните аномалии трябва да се тълкуват в контекста на приема на медикаменти и клиничната изява на кървене. Прясно замразена плазма не трябва да се използва само за повишаване на хемоглобина или като заместител на трансфузия с еритроцитна маса. Тромбоцити, заместване на фибриноген и други компоненти трябва да се прилагат при ясно дефинирани показания, като клинично значима тромбоцитопения, изразено изчерпване на фибриноген или масивен кръвоизлив, изискващ ресусцитация по протокол. Емпиричното приложение на кръвни компоненти може да изложи пациентите на предотвратими, но тежки усложнения [22, 26].

Желязозаместителна терапия и възстановяване след кръвозагуба

След постигане на хемостаза оценката трябва да се разшири и към евентуален железен дефицит и персистираща анемия. Загуба на желязо може да настъпи след единичен голям кръвоизлив или при повторни по-малки епизоди. Пълна кръвна картина, феритин, трансферинова сатурация и подходящи изследвания за подлежащи причини могат да насочат лечението. Пероралното желязо е подходящо за много стабилни пациенти, докато интравенозното желязо е полезно при изразен дефицит, непоносимост или неефективност на пероралната терапия, нарушена абсорбция или когато се цели бързо възстановяване. Желязозаместването не е алтернатива на трансфузията, когато е необходимо спешно възстановяване на кислород-преносната способност. Проследяването трябва да документира възстановяването на хемоглобина, попълването на железните депа и контрола на източника на кървене, включително

ерадикация на Helicobacter pylori при показание и избягване на ненужен прием на нестероидни противовъзпалителни средства – NSAID [27, 28].

Управление на кръвните продукти при пациента в контекста на подобряване на ефективността

Структурираната програма за управление на хемотрансфузиите при пациента интегрира основани на доказателства прагове за трансфузия, ранна хемостаза, оценка на медикаментите, скрининг за анемия и преоценка на терапевтичния отговор. Практическите мерки включват избягване на ненужно повтарящо се вземане на кръв за изследване на показатели, използване на лабораторни епруветки с подходящ размер, обединяване на кръвните изследвания, документиране на индикациите за трансфузия и проследяване на хемоглобина след всяка единица при стабилни пациенти. Болниците могат да наблюдават броя на използвани RBC единици, спазване на праговете за трансфузия, време до ендоскопия, повторно кървене, реакции на трансфузия, продължителност на болничния престой и повторна хоспитализация до 30 дни. Тези показатели трябва да се интерпретират в контекста на тежестта на случая и съпътстващите заболявания, а не да се използват като изолирани целеви показатели за изпълнение [4, 5, 29].

Управлението на кръвните продукти при остро неварикозно кървене от гастроинтестиналния тракт е представено схематично на таблица 1.

Таблица 1. Управление на кръвните продукти при остро неварикозно кървене от гастроинтестиналния тракт

Клинично състояние	Препоръчителен подход	Ключово съображение
Първична оценка	Оценка на хемодинамиката, осигуряване на i.v. достъп, ПКК, коагулационни тестове, кръвногрупова съвместимост	Първоначалните нива на хемоглобина могат да подценят реалната кръвозагуба
Стабилен пациент без значими кардиоваскуларни заболявания	Оценка на необходимостта от хемотрансфузия при хемоглобин под 70 g/L; цел: 70–90 g/L	Реоценка след всяка единица кръвен продукт при необходимост
Налични кардиоваскуларни заболявания	Постигане на цел от 80 g/L, индивидуализирано спрямо клиничното състояние	Оценка за наличие на исхемия, симптоми и сърдечен резерв
Продължаващо кървене или персистиращ шок	Незабавна ресусцитация и достатъчна поддръжка с кръвни компоненти	Ранна хемотрансфузия
Високорисково кървене от язвена болест	Ендоскопска хемостаза и високодозови режими на терапия с PPI	Повторна ендоскопия при продължаващо кървене; емболизация при необходимост
Животозастрашаващо кървене, асоциирано с антикоагуланти	Преценка на необходимостта от специфичен антидот/агент или протромбинов комплекс концентрат при наличие на индикации	Балансиран контрол на кървенето спрямо тромбоемболичния риск
Аспирин като вторична сърдечно-съдова профилактика	Продължаване на приема при висок съдов риск; ако е спрян приемът, ранна преоценка непосредствено след хемостазата	Индивидуализиран подход спрямо тежестта на кървенето и сърдечно-съдовия риск
Постхеморагичен железен дефицит	Перорално или i.v. желязо в зависимост от клиничното състояние	Постигане на хематологично възстановяване и попълване на железните депа
В хода на хоспитализацията на пациента	Минимизиране на ненужно вземане на кръвни проби за лабораторни изследвания	Стриктен контрол на експозицията на трансфузии, проследяване за рекървене и усложнения

Съкращения: ПКК – пълна кръвна картина; i.v. – интравенозно приложение; PPI – инхибитори на протонната помпа.

Заключение

Управлението на кръвозагубата при остро неварикозно кървене от гастроинтестиналния тракт (NVAGIB) е координиран процес, който съчетава ранна стабилизация, рестриктивно кръвопреливане с еритроцитна маса за повечето стабилни пациенти, окончателна ендоскопска или радиологична хемостаза, индивидуализирано антитромботично лечение и терапия на постхеморагичния железен дефицит. Хемоглобинов праг от 70 g/L е базирана на доказателства отправна точка за повечето хоспитализирани пациенти с горно гастроинтестинално кървене, но не следва да измества клиничната преценка при ексангвиниращa хеморагия, персистиращ шок или значима миокардна исхемия. Последователното прилагане на принципите на управление на кръвните продукти може да намали ненужното кръвопреливане, като същевременно подпомага хемостазата, възстановяването и безопасността на пациента.

Библиография

1. Gralnek Ian M, Dumonceau Jean-Marc, Kuipers Ernst J, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guideline. Endoscopy. 2015;47(10):a1-a46.
2. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, et al. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. The American Journal of Gastroenterology. 2021;116(5):899-917.
3. Sung Joseph JY, Chiu Philip Wai Yan, Chan Francis KL, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. Gut. 2018;67(10):1757-1768.
4. Shander A, Fink A, Javidroozi M, et al. Appropriateness of allogeneic red blood cell transfusion: the International Consensus Conference on Transfusion Outcomes. Transfusion Medicine Reviews. 2011;25(3):232-246.
5. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021;12(12):CD002042.
6. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. The New England Journal of Medicine. 1999;340(6):409-417.
7. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. The New England Journal of Medicine. 2014;371(15):1381-1391.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Acute upper gastrointestinal bleeding in over 16s: management. NICE Clinical Guideline CG141. London, United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence; 2012.
9. Sengupta N, Feuerstein JD, Jairath V, et al. Management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding: an updated American College of Gastroenterology guideline. The American Journal of Gastroenterology. 2023;118(2):208-231.
10. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. The Lancet. 2000;356(9238):1318-1321.
11. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. Gut. 1996;38(3):316-321.
12. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. The New England Journal of Medicine. 2013;368(1):11-21.
13. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline—Update 2021. Endoscopy. 2021;53(3):300-332.
14. Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G, et al. Red blood cell transfusion: 2023 AABB international guidelines. JAMA. 2023;330(19):1892-1902.
15. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. American Heart Journal. 2013;165(6):964-971.e1.
16. Carson JL, Stanworth SJ, Alexander JH, et al. Restrictive or liberal transfusion strategy in myocardial infarction and anemia. The New England Journal of Medicine. 2023;389(26):2446-2456.
17. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2009;7(1):33-47.
18. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: guideline recommendations from the International Consensus Group. Annals of Internal Medicine. 2019;171(11):805-822.
19. Lau JYW, Sung JJY, Lee Ka-Sing, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. The New England Journal of Medicine. 2000;343(5):310-316.
20. Lau JYW, Barkun A, Fan D, et al. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. The Lancet. 2013;381(9882):2033-2043.
21. Sengupta N, Tapper EB. Inpatient management of lower gastrointestinal bleeding: current state and future directions. Gastroenterology. 2018;154(4):1020-1030.
22. Abraham NS, Barkun AN, Sauer BG, et al. American College of Gastroenterology-Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: management of anticoagulants and antiplatelets during acute gastrointestinal bleeding and the periendoscopic period. Journal of the Canadian Association of Gastroenterology. 2022;5(2):95-104.

23. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants. Journal of the American College of Cardiology. 2020;76(5):594-622.
24. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. The New England Journal of Medicine. 2019;380(14):1326-1335.
25. Sung JJY, Lau JYW, Ching JYL, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. Annals of Internal Medicine. 2010;152(1):1-9.
26. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. JAMA. 2015;313(5):471-482.
27. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Besser M, et al. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency. Blood Transfusion. 2017;15(5):422-437.
28. Snook J, Bhala N, Beales ILP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. Gut. 2021;70(11):2030-2051.
29. Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, et al. Patient blood management in Europe. British Journal of Anaesthesia. 2012;109(1):55-68.

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

БЪРНАУТ СИНДРОМ В КОНТЕКСТА НА СПЕШНАТА МЕДИЦИНСКА ПОМОЩ. КОМУНИКАЦИЯ МЕЖДУ МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ И ПАЦИЕНТИ

С. Саракостова

УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“

BURNOUT SYNDROME IN EMERGENCY MEDICAL SERVICES. COMMUNICATION BETWEEN HEALTHCARE PROFESSIONALS AND PATIENTS

S. Sarakostova

UMHATEM “N. I. Pirogov”

Резюме

Въведение: Спешната медицинска помощ съчетава високи клинични изисквания, работа при времеви натиск, емоционално натоварване и организационна несигурност. **Цел:** Да се обобщят данните за професионалното прегаряне при спешните медицински специалисти, връзката му с комуникацията медицински специалист–пациент и възможните организационни детерминанти в България. **Материал и методи:** Наративен обзор, базиран приоритетно на публикации, индексирани в PubMed, с акцент върху систематични обзори, метаанализи и наблюдателни изследвания; използвани са допълнително документи на СЗО и български институционални източници. **Резултати и обсъждане:** Бърнаут се асоциира с по-ниска професионална ангажираност, неблагоприятни показатели за качество на грижите, нарушения на комуникацията и намерения за напускане. **Заключение:** Необходими са съчетани организационни и комуникационни интервенции и национални изследвания, които да отчитат както благополучието на персонала, така и преживяването на пациентите.

Ключови думи: бърнаут; спешна медицинска помощ; комуникация; организационен стрес; текучество; България

Abstract

Background: Emergency medical services combine high clinical demands, time pressure, emotional load and organizational uncertainty. **Objective:** To review burnout among emergency healthcare professionals, its associations with clinician–patient communication and relevant organizational determinants in Bulgaria. **Methods:** Narrative review predominantly based on PubMed-indexed systematic reviews, meta-analyses and observational studies, complemented by WHO and Bulgarian institutional documents. **Discussion:** Burnout is associated with reduced career engagement, poorer patient-care indicators and turnover intention. **Conclusion:** Integrated organizational and communication interventions and context-specific empirical research are needed.

Key words: burnout; emergency medical services; patient communication; occupational stress; retention; Bulgaria

Въведение

Спешната медицинска помощ (СМП) е сред дейностите с най-високи изисквания към клиничното мислене, самоконтрола и комуникативната компетентност. Медицинските специалисти трябва да вземат решения при непълна информация, да работят с тежко пострадали пациенти и техните близки, които често изпитват болка, страх, гняв или безпомощност. Към непосредственото клинично напрежение се прибавят нощен труд, смени, недостиг на време за възстановяване, междуекипни зависимости и непредвидими повиквания. В такава среда комуникацията е от ключово значение за предоставяне на безопасна и ефективна помощ.

Международните публикации по темата описват значима честота на професионално прегаряне сред персонала на спешните служби. Метаанализ от 2026 г. на 35 проучвания установява обща честота около 40%, но с много широка вариабилност между изследванията, което ограничава приложимостта на една обща стойност към отделни държави и професионални групи [2]. Систематични обзори отчитат също съществени неблагоприятни ефекти на организационния стрес върху съня, емоционалното функциониране и професионалното благополучие [3, 4].

Цел и методи

Целта на настоящия обзор е да анализира връзката между синдрома на професионално прегаряне, комуникацията с пациентите и условията на труд в СМП, с отделен фокус върху българския контекст. Подбрани са публикации по темата, като приоритет е даден на систематични обзори и метаанализи, допълнени от проучвания с пряка приложимост към спешните екипи.

Бърнаут: понятие, механизми и клинични граници

Съгласно МКБ-11 професионалното прегаряне е феномен, свързан с хроничен стрес на работното място, който не е овладян успешно, и включва три измерения: изчерпване, психична дистанция или цинизъм по отношение на работата и редуцирана професионална ефективност. СЗО не го определя изрично като самостоятелно заболяване [1]. В медицинската практика понятието често се смесва с депресия, тревожни състояния, адаптационни нарушения и посттравматична симптоматика. Диференцирането е важно, тъй като общите прояви – умора, нарушения на съня, отчуждение и раздразнителност – не означават идентична патогенеза или подход към лечение.

Една от продуктивните интерпретационни рамки е моделът „работни изисквания-ресурси“: при нарастващи изисквания, без съпоставимо увеличение на автономията, кадровата обезпеченост, подкрепата и възстановяването, като се увеличава вероятността от изчерпване. Този модел обяснява защо индивидуалната устойчивост сама по себе си не може да компенсира трайни организационни дефицити. Обзорът на Gill и Kennedy-Metz поставя акцент върху натрупването на физиологични, емоционални и социални последствия при парамедици и спешни медицински екипи [3].

Особености на професионалната среда в СМП

Професионалната среда на спешните екипи включва постоянна промяна на работното място, необходимост от безопасна преценка на обстановката, възможна агресия, кратък контакт с пациента и ограничено време за установяване на доверие. Травматичната експозиция има самостоятелно значение, но организационният климат и качеството на взаимоотношенията в екипа могат да определят дали служителят разполага с ресурси за справяне. Качественият систематичен обзор за първите реагиращи подчертава влиянието на управлението, отношенията в екипа и организационната култура върху професионалното благополучие [5].

Метаанализът на изследвания за психосоциалното здраве на персонала в спешните структури показва високи нива на стрес и неблагоприятни професионални въздействия, но резултатите се различават съществено по тип служба, методика и държава [6]. Това налага внимание при пренасяне на международни данни към българските центрове за спешна медицинска помощ, където кадровият състав, организацията и маршрутите на пациента имат собствени особености.

Български контекст: кадрови и организационни фактори

В България системата на СМП включва извънболнични и болнични структури, които трябва

да действат координирано. Министерството на здравеопазването посочва като нейни цели равнопоставения достъп, кадровата и материалнотехническата обезпеченост и повишаването на качеството [11]. В практическо-аналитичен план значими рискови области са недостигът или неравномерното разпределение на кадри, натоварването с повиквания, нощните дежурства, времето за предаване на пациентите, регионалните различия и достъпът до подкрепа след критичен инцидент. Тези фактори следва да бъдат измервани, вместо да се приемат автоматично като доказани причини за бърнаут във всеки отделен център.

Ключово значение има и излагането на вербална или физическа агресия. Заплахите могат да повишат бдителността и да изместят вниманието от терапевтично общуване към оценка на опасността. При повтарящи се конфликти е възможно специалистът да развие защитен, по-кратък и формализиран стил на контакт. Подобна реакция може да е ситуационна и адаптивна, но в други случаи да се свърже с изчерпване и неудовлетвореност. Необходими са ясни протоколи за безопасност, подкрепа на пострадалите и процедури за отчетност на инцидентите.

Особено внимание заслужава организацията на мобилните екипи и връзката им с лечебните заведения. По-гъвкавото диспечерско насочване и базиране могат да подобрят оперативното покритие. Честата смяна на колеги, ръководители или базова среда, от друга страна, е свързана с възможни неблагоприятни последствия, засягащи предвидимостта и чувството за принадлежност. Дълготрайните колегиални връзки подпомагат взаимното доверие, неформалното обучение, споделянето на трудни преживявания и възстановяването след тежки случаи. Преместване и намалената стабилност на екипа, когато са съчетани със слаба вътрешна комуникация, се асоциират с по-ниска организационна идентификация и по-голямо изчерпване. Подходящо би било сравнително проучване между екипи с различна степен на организационна стабилност, при отчитане на натоварването и стажа.

Влияние на бърнаут върху комуникацията с пациентите

Комуникацията в спешната помощ има няколко едновременно протичащи функции: бързо събиране на клинична информация; разясняване на диагностичните и терапевтичните действия; емоционално успокояване; преценка на риск и деескалация на конфликт. Ограниченото време не отменя необходимостта от уважителен тон, кратки ясни инструкции, проверка на разбирането и съобразяване с тревожността, болката или когнитивните ограничения на пациента. Нарушаването на тези функции може да създава нови конфликти и да увеличава натоварването на екипа.

При изчерпване медицинският специалист може да реагира с нетърпение, уклончиви отговори, формализирано общуване или намалена чувствителност към емоционалните потребности на болния. Това не означава автоматично липса на професионализъм: краткото и директивно общуване понякога е необходимо при животозастрашаваща ситуация. Проблемът възниква, когато стилът се генерализира и при ситуации, в които пациентът има възможност и нужда от обяснение и участие. Цинизмът като измерение на бърнаута е особено релевантен към риска пациентът да възприеме взаимодействието като безлично.

Систематичен обзор и метаанализ в JAMA Internal Medicine отчита връзка между бърнаут при лекари и инциденти, свързани с безопасността, по-нисък професионализъм и неудовлетвореност на пациентите [7]. По-голям метаанализ в BMJ също установява асоциации с неблагоприятни показатели за безопасност, професионално поведение и удовлетвореност; в подгрупите на спешна медицина някои зависимости са с по-голямо значение, макар че не всички подгрупови оценки са устойчиви след допълнителен анализ [8]. Тези изследвания подкрепят връзката между благополучието на персонала и качеството на грижа, но не доказват, че всяко комуникативно затруднение е причинено от бърнаут.

Двупосочен цикъл на комуникативния стрес

Взаимодействието между стреса и комуникацията може да бъде двупосочно. Прегорелият специалист има по-малък капацитет за емоционално саморегулиране, докато пациентът, който не получава достатъчно информация, може да реагира с недоверие или агресия. Възникналият конфликт засилва стреса на екипа и възпрепятства последващото общуване. Този цикъл е

клинично правдоподобен модел, който трябва да се проверява емпирично, като се отчитат клиничната тежест, социалните фактори и предходните очаквания на пациента.

Практически комуникативни подходи са ранно назоваване на следващото действие („Сега ще измерим…“), кратко признание на преживяването („Виждам, че се тревожите...“), ясни граници при агресия и стандартизирано предаване на информация между екипите. Тези действия не заменят необходимостта от кадрови ресурс: обучение, поставено върху хронично претоварена система без реални организационни промени, има ограничена перспектива за траен ефект.

Дългосрочни промени в личностовото функциониране

Продължителната работа с тежко страдание може да бъде съпроводена с устойчиви професионални нагласи: повишена бдителност, прагматизъм, емоционално дистанциране, по-ниска толерантност към несигурност, цинизъм или социално отдръпване. Подобни промени обаче не са неизбежни; при други специалисти опитът подпомага самоконтрола, състрадателната дистанция, компетентността и екипната солидарност. Прегледът на публикации за психичното здраве на служители в спешните служби установява, че травматичната симптоматика и други психични затруднения заслужават самостоятелна оценка [9].

Текучество и намерение за напускане

Напускането на спешната помощ може да бъде резултат от натрупване на фактори: високо натоварване, непредвидим график, липса на време за възстановяване, финансови и кариерни съображения, конфликт с ръководството, намалена автономия, агресия и емоционално изчерпване. Метаанализ от 2026 г. отчита обща честота на намерение за напускане 23,5% сред персонала на извънболничните спешни служби; водещи свързани фактори са неудовлетвореност от работата, стрес, бърнаут, натоварване и възнаграждение [10].

Изследване сред сертифицирани специалисти в САЩ установява връзка между измеренията на бърнаута, отсъствията по болест и заявената вероятност за напускане [12]. Възможен е самоподдържащ се механизъм: напускането на част от служителите увеличава натоварването върху оставащите, което допълнително отслабва екипната устойчивост.

Превенция и организационни решения

Необходими са комплексни мерки. На организационно равнище: предвидими графици, безопасни условия на работа, оценка на реалното натоварване, достатъчни паузи, ясни правила за подкрепа след агресия или смърт на пациент, участие на служителите в промените и устойчиви механизми за обратна връзка. На екипно равнище: лидерство, ясни роли, супервизия, обмен на опит и съхраняване на доверителни професионални връзки. На индивидуално равнище: доброволен достъп до психичноздравна оценка и подкрепа, своевременно разпознаване на състояния, които изискват лечение, и обучение за справяне с конфликтни взаимоотношения.

Комуникационното обучение трябва да бъде практическо, с клинични сценарии за тревожен, агресивен, объркан или несътрудничещ пациент; обратна връзка; деескалация; кратко обяснение на решенията и безопасно предаване между звената. Оценката на резултатите може да включва валидирана скала за бърнаут, пациентски оценки на комуникацията, регистър на инцидентите, текучество и показатели за безопасност. Подобен дизайн позволява да се провери дали подобрената организационна среда води до реално подобрение както за персонала, така и за пациентите.

Ограничения на доказателствата и бъдещи изследвания

Основното ограничение в литературата е преобладаването на напречни изследвания, различни инструменти за оценка и изразена хетерогенност. Връзката между бърнаут и неблагоприятна комуникация не е доказателство за еднопосочна причинност. Международните системи за спешна помощ се различават по квалификация, структура, маршрути на пациента и правомощия на екипите. За България приоритет са представителни многоцентрови проучвания с разделно включване на мобилни екипи, центрове за спешна медицинска помощ и спешни отделения, оценка на организационната принадлежност и проследяване на реалното текучество.

Заключение

Бърнаут синдромът в спешната медицинска помощ представлява професионален и организационен проблем с потенциални последствия за комуникацията, доверието и качеството на медицинските грижи. Установените в международната литература връзки между изчерпването, терапевтичните резултати и намерението за напускане оправдават комплексен подход, който не свежда превенцията до индивидуална устойчивост. В България реформите, стабилността на екипите, кадровите ресурси и безопасността на работната среда следва да бъдат изследвани като възможни детерминанти. Поддържането на професионална принадлежност и качествена комуникация е едновременно грижа за медицинския специалист и условие за ориентирана към пациента спешна помощ.

Библиография

1. World Health Organization. Burn-out an occupational phenomenon: International Classification of Diseases. Geneva: WHO; 2019. Available from: https://www.who.int/news/item/28-05-2019-burn-out-an-occupational-phenomenon-international-classification-of-diseases
2. Huang G, Hsu CW, Chou CW, et al. Prevalence of burnout and associated moderator factors among emergency medical services personnel: a meta-analysis. Eur J Emerg Med. 2026. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42423593/
3. Gill SK, Kennedy-Metz LR. A systematic review of occupational stress and burnout in emergency medical technician and paramedic populations and associated consequences. Int J Qual Health Care. 2025. doi:10.1093/intqhc/mzaf033.
4. Jenkins JL, Everly Jr GS, Roemer EC, et al. Burnout, stress, and moral injury among emergency medical services clinicians: a systematic review. 2026. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42000301/
5. Bevan MP, Priest SJ, Plume RC, Wilson EE. Emergency first responders and professional wellbeing: a qualitative systematic review. Int J Environ Res Public Health. 2022 Nov 8;19(22):1469. doi: 10.3390/ijerph192214649.
6. Gallindo-Herrera R, Pabon-Carasco M, Romero-Castillo R, Garrido-Bueno M. Biopsychosocial and occupational health of emergency healthcare professionals: a systematic review and meta-analysis. Nurs Rep. 2025 Dec 4;15(12):430. doi: 10.3390/nursrep15120430.
7. Panagioti M, et al. Association between physician burnout and patient safety, professionalism, and patient satisfaction: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2018.
8. Hodkinson A, Zhou A, Johnson J, et al. Associations of physician burnout with career engagement and quality of patient care: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2022;378:e070442.
9. Chan SC, Jenkins JL, Zhang A, et al. Incidence, prevalence, and severity of mental health issues among emergency medical service clinicians: a systematic review and meta-analysis. J Emerg Med. 2025;79:427-442. doi: 10.1016/j.jemermed.2025.09.004.
10. Turnover intention and its predictors among emergency medical services (EMS) professionals: a systematic review and meta-analysis. 2026. doi:10.1186/s13049-026-01567-8.
11. Министерство на здравеопазването. Отчет за изпълнението на програмния бюджет към 30.06.2024 г. София: МЗ; 2024. https://www.mh.government.bg/upload/12021/OTCHET_MZ_PROGRAMEN_30.06.2024.pdf
12. National evaluation of emergency medical services clinician burnout and workforce-reducing factors. 2025. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40012660/

✉ *Адрес за кореспонденция:*
д-р Силвия Саракостова
e-mail: silvijasarakostova@gmail.com

СЪВРЕМЕННИЯТ ПРОЧИТ НА ИНДИКАЦИИТЕ ЗА КОРОНАРНА РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПЕРИФЕРНА АРТЕРИАЛНА БОЛЕСТ В КОНТЕКСТА НА МУЛТИФОКАЛНАТА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Н. Картулева, М. Миланова

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

Резюме

Периферната артериална болест (PAD) и коронарната артериална болест (CAD) са прояви на един и същ системен атеросклеротичен процес. Настоящият обзор систематизира съвременните литературни данни за индикациите за коронарна реваскуларизация при пациентите с PAD в контекста на мултифокалната атеросклероза. Анализът на литературата показва, че с нарастване на тежестта на периферното засягане – хронична исхемия, застрашаваща жизнеспособността на крайника (CLTI), мултисегментни лезии, морфология тип TASC II C/D и стъпално-брахиален индекс (ABI) под 0,5 – нараства вероятността за съпътстваща обструктивна и многоклонова CAD. Изводите очертават четири нерешени въпроса: клиничната симптоматика не може да ръководи терапевтичното поведение; показанията за коронарна реваскуларизация при PAD се различават от тези в общата популация, а доказателствената база е екстраполирана; диагностичната стойност на ехокардиографските показатели (LVEF, GLS) е потенциално решаваща, но недостатъчно проучена; необходим е структуриран алгоритъм за поведение, интегриращ клиничните, хемодинамичните, ехокардиографските и ангиографските показатели за риск-стратификация, селекция за диагностична коронарна ангиография и своевременна реваскуларизация.

Ключови думи: периферна артериална болест; коронарна артериална болест; мултифокална атеросклероза; коронарна реваскуларизация; стъпално-брахиален индекс; ехокардиография; алгоритъм

THE MODERN READING OF INDICATIONS FOR CORONARY REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE IN THE CONTEXT OF MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS

N. Kartuleva, M. Milanova

Clinic of Cardiology UMHATEM "N. I. Pirogov", Sofia, Bulgaria

Abstract

Peripheral arterial disease (PAD) and coronary artery disease (CAD) are manifestations of the same systemic atherosclerotic process. This review summarizes the current literature on the indications for coronary revascularization in patients with PAD in the context of multifocal atherosclerosis. The analysis shows that with increasing severity of peripheral involvement – chronic limb-threatening ischemia, multisegmented lesions, TASC II C/D morphology and an ankle-brachial index (ABI) below 0.5 – the probability of concomitant obstructive and multivessel CAD increases. Four unresolved issues are outlined: clinical symptoms cannot guide therapeutic decision-making; the indications for coronary revascularization in PAD differ from those in the general population and the evidence base is extrapolated; the diagnostic value of echocardiographic parameters (LVEF, GLS) is potentially decisive but insufficiently studied; and a structured management algorithm is needed, integrating clinical, hemodynamic, echocardiographic and angiographic parameters for risk stratification, selection for diagnostic coronary angiography and timely revascularization.

Key words: peripheral arterial disease; coronary artery disease; multifocal atherosclerosis; coronary revascularization; ankle-brachial index; echocardiography; algorithm

Въведение

Сърдечно-съдовите заболявания остават водеща причина за смъртност и инвалидизация в световен мащаб, а атеросклерозата е основният патогенетичен фактор за тяхното развитие, независимо от засегнатата съдова територия [1, 2]. Хроничният имуновъзпалителен характер на процеса определя и системната му проява: при предразполагащи условия атеросклеротичното увреждане прогресира едновременно в множество артериални басейни – коронарен, каротиден/мозъчен, периферен и висцерален [3].

Патогенезата на атеросклерозата е многостепенен процес, отключен от ендотелната дисфункция под влиянието на атерогенните рискови фактори: задържането и модификацията на apoB-съдържащи липопротеини в субендотелния съдов слой задейства имуновъзпалителна активация, трансформацията на моноцитите в пенести клетки и образуването на мастни ивици, а прогресията минава през некротично ядро и неоваскуларизация до уязвима плака, податлива на разкъсване и тромбоза [1, 3]. Именно системният характер на патогенезата обяснява високата честота на едновременното засягане на коронарната и периферната съдова територия и прави поливаскуларната болест естественото клинично отражение на единен атеросклеротичен процес [3, 4].

Периферната артериална болест на долните крайници (PAD) е третото по честота фатално проявление на атеросклерозата след острия миокарден инфаркт и исхемичния мозъчен инсулт [5, 6]. Към 2022 г. от заболяването са засегнати над 240 милиона души, с устойчива тенденция към нарастване на заболяемостта [6]. В около 95% от случаите хроничните форми на PAD се дължат на прогресиращия атеросклеротичен процес на артериалните съдове на долните крайници [7]. Въпреки натрупаните данни за епидемиологията, диагностиката, превенцията и лечението на PAD в последните десетилетия заболяването продължава да се отличава с късно поставена диагноза, късно започнато лечение, нисък комплайънс на пациентите и субоптимален контрол на рисковите фактори за атеросклероза [5, 6].

Наличието на атероматозна болест в два или повече съдови басейна се дефинира като мултифокална (поливаскуларна) атеросклероза [4]. Съгласно актуалните действащи ръководства поливаскуларната болест е класифицирана като водещ маркер за повишен сърдечно-съдов риск и се установява при до 45% от болните с диагностицирана PAD [8].

Целта на настоящия обзор е да систематизира съвременните литературни данни за взаимовръзката между PAD и коронарната артериална болест (CAD) в контекста на мултифокалната атеросклероза, с фокус върху индикациите за коронарна реваскуларизация при тази популация. Анализът цели да очертае нерешените и спорни въпроси при пациентите с PAD и поливаскуларно засягане и да обоснове необходимостта от разработване и валидиране на структуриран алгоритъм за поведение, интегриращ клиничните, хемодинамичните, ехокардиографските и ангиографските показатели.

Мултифокалната атеросклероза като клиничен проблем

Поливаскуларната болест се среща при 30–70% от пациентите с установена атеросклероза и при 15–30% от пациентите с преживени големи нежелани сърдечно-съдови събития [4]. Тя се отличава с висока сърдечно-съдова смъртност и повишен риск от остър миокарден инфаркт и исхемичен мозъчен инсулт, обобщени в термина MACE [4].

Данните от големите международни регистри показват, че рискът нараства пропорционално с броя на засегнатите съдови басейни: в REACH годишната честота на MACE нараства от 5,3% при засягане на един басейн до 12,6% при три [9]. При пациентите с PAD съпътстваща CAD или мозъчносъдова болест се установява в 46–68% от случаите, а в GenePAD едновременното наличие на CAD и PAD е регистрирано при 23,0% от проследените пациенти [10].

Като системен атеросклеротичен процес мултифокалната атеросклероза изисква интегриран диагностично-терапевтичен подход и по-агресивни мерки за вторична профилактика с цел предотвратяване на последващо събитие в същия или друг съдов басейн [3, 4]. Пациентите с PAD и съпътстваща коронарна болест принадлежат към много високата сърдечно-съдова рискова категория, в която поливаскуларното засягане е водещ маркер за повишена смъртност [8, 11].

Рисковите фактори при PAD: клинично значение

Артериалната хипертония е най-разпространеният модифицируем рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания, а връзката с риска е линейна – повишението на систолното артериално налягане с 20 mmHg или на диастолното с 10 mmHg удвоява вероятността за фатални коронарни и мозъчносъдови събития [12]. При PAD тя е сред най-честите придружаващи рискови фактори: в EUCLID 78% от симптоматичните пациенти са хипертоници, а по-високото систолно налягане се асоциира с нарастване на коронарните и свързаните с виталитета на крайника нежелани събития (MACE и MALE) и реваскуларизациите [13]. При пациенти с напреднала PAD трябва да се отчита и възможният „J-крива“ ефект, при който прекомерната редукция на диастолното налягане може да доведе до влошена дистална перфузия [13].

Липидопонижаващата стратегия при PAD не се различава от тази при останалите групи с установена атеросклеротична болест. Метаанализните данни показват, че всяко понижение на LDL холестерола с 1,0 mmol/L намалява риска от големи съдови събития с около 22% [14], а добавянето на езетимиб [15] и прилагането на PCSK9-инхибитори [16] осигуряват допълнителна редукция на сърдечно-съдовия риск при постигане на много ниски стойности. При подгрупата с поливаскуларно засягане въпреки постигнат LDL-C под 1,4 mmol/L, е показан по-агресивен подход с таргет под 1,0 mmol/L съгласно актуалните европейски препоръки [11].

Захарният диабет има особено неблагоприятно значение за PAD: рискът от болестта нараства пропорционално на тежестта и продължителността на диабета, като всяко увеличение на HbA1c с 1% се асоциира с приблизително 26% по-висок риск [17]. Тютюнопушенето остава водещият модифицируем фактор: според Global Burden of Disease свързаните с тютюнопушенето сърдечно-съдови заболявания са причинили 2,7 милиона смъртни случая през 2019 г., като Източна Европа е с непропорционално висок дял от тази тежест [18]. Отказът от тютюнопушенето е единствената интервенция с доказан ефект върху забавянето на прогресията на PAD и намаляването на риска от ампутация [19, 20].

Периферна артериална болест: клинични форми, стадиране и съвременна диагностика

Болестта обхваща широк спектър от състояния – от асимптомно протичане през клаудикационна симптоматика до хронична исхемия, застрашаваща жизнеспособността на крайника (CLTI), а острата исхемия на долните крайници е спешно състояние, изискващо незабавно възстановяване на кръвотока [7]. Според актуалните европейски насоки на ESC от 2024 г. PAD се класифицира според клиничната презентация в три основни категории – асимптомна PAD, симптомна PAD (интермитентно клаудикацио, включително атипични симптоми на усилие) и CLTI [7].

Епидемиологичната тежест е значителна и непрекъснато нараства. Глобалното проучване Global Peripheral Artery Disease Study установява около 202 милиона души с PAD в света, като 70% от засегнатите са в страни с нисък доход [21]. За периода 2000–2010 г. разпространението на заболяването нараства с 13,1% в страните с висок доход и с 28,7% в страните с нисък доход [21], а до 2015 г. около 236 милиона души на възраст над 25 години са с диагностицирана PAD [21]. Честотата на хоспитализациите за CLTI се изчислява на около 150 на 100 000 души годишно, а средната 1-годишна кумулативна честота на смърт по всякаква причина и ампутация при тази популация е около 20% [22, 23].

CLTI се дефинира чрез изразена болка в покой, незарастващи рани по долните крайници или загуба на тъкани с давност поне две седмици, съпроводени с обективни данни за хипоперфузия, като наличието на некроза или гангрена поставя диагнозата и изисква незабавна хирургична или ендоваскуларна реваскуларизация [7]. Острата исхемия на долните крайници се характеризира с класическата хексада „6P“ – болка, бледост, липса на пулс, парестезии, пареза и хладнина на крайника, а времевият прозорец за реваскуларизация е критичен – оптимално под 6 часа от началото на симптомите [7, 8]. 5-годишният кумулативен риск за преминаване от асимптомно протичане към интермитентно клаудикацио е 7% и достига до 21% при прогресия от клаудикацио към CLTI [24].

Клиничната оценка е съществено ограничена от естествения ход на заболяването: само 10–30% от пациентите имат типична клаудикационна

симптоматика, в 40–50% от случаите изявата е с атипични симптоми, а останалите 20–50% протичат безсимптомно [22]. Характерни са дългият асимптомен период и редуцираният физически капацитет, който маскира ограничението на усилието и затруднява надеждната клинична оценка [7, 20].

За стадиране на тежестта се използват исторически утвърдените клинични скали на Fontaine [25] и Rutherford [26], като последната включва обективни хемодинамични критерии и разграничава по-прецизно тежестта на CLTI. При CLTI своевременното определяне на непосредствения риск от ампутация се осъществява посредством WIfI класификационната система, приета от ACC/AHA 2024 и ESC 2024 като предпочитан инструмент за стадиране [27]. Анатомичната оценка се базира на TASC II [28] и на GLASS, стадираща анатомичната сложност на целия артериален път за реваскуларизация [29].

Централно място в неинвазивната диагностика заема стъпално-брахиалният индекс (ABI). Стойностите под 0,9 са индикатор за PAD, а тези над 1,4 – показателни за изразена калциноза на съдовата стена [30]. Освен за потвърждаване на диагнозата при симптоматични пациенти измерването на ABI се препоръчва и като скринингов метод при асимптомни лица с повишен риск от PAD – по-специално при лица над 65-годишна възраст със сърдечно-съдови рискови фактори (IIa, C) и при лица с установено атеросклеротично заболяване в друг съдов басейн [7]. ABI е утвърден неинвазивен скринингов тест на първа линия за откриване на симптоматичните и асимптомните форми на болестта както в клиничната практика, така и в клиничните изпитвания [30].

Изследването се извършва в спокойна среда, при легнал по гръб пациент, престоял минимум 10 минути в покой, като за изчисляването на ABI се взема по-високата стойност от двата глезенни съда [30]. Нормалните стойности на ABI в покой в нередки случаи са недиагностични при пациентите с клаудикационна симптоматика, което е в основата на високия процент скрита заболяемост [30].

Дуплекс доплерсонографията е утвърден метод на избор при патологични стойности на ABI, предоставящ едномоментна морфологична и функционална оценка с чувствителност 85–95% и специфичност 90–95% [31]. Компютърнотомографската ангиография се отличава с чувствителност около 95% и специфичност над 96% за сигнификантни стенози на магистралните артерии и е метод на избор при пациенти, при които се обсъжда реваскуларизация [32]. Дигиталната субтракционна ангиография запазва ролята си предимно при планирана едновременно ендоваскуларна или хибридна реваскуларизация, а използването ѝ само с диагностична цел, без намерение за последваща интервенция, не се препоръчва [7, 20].

Физиологичният мултифазен кръвоток в здравите периферни артерии отразява високото периферно съдово съпротивление, а прогресивната загуба на мултифазната морфология на кривата корелира директно с нарастващата степен на артериалната стеноза и предоставя основа за количествена доплерова диагностика на PAD [31]. При значими стенози между 50 и 74% съотношението на пиковите систолни скорости дистално и проксимално от стенозата (velocity ratio) нараства между 2 и 4, а при стенози от 75% до почти оклузия кръвотокът е монофазен с пикови систолни скорости над 400 cm/s [31].

Оптимална медикаментозна терапия при PAD

Всички пациенти с установена PAD, независимо от клиничния стадий, подлежат на цялостна оптимална медикаментозна терапия, редуцираща сърдечно-съдовата смъртност и честотата на MALE [7, 8, 20]. Монотерапията с клопидогрел 75 mg дневно или ацетилсалицилова киселина 75–325 mg дневно в сравнима степен редуцира риска от MACE сред тази популация [33]. При симптомните пациенти с PAD комбинацията от ривароксабан 2×2,5 mg дневно с ниска доза ацетилсалицилова киселина намалява значимо MACE и MALE [34], а проучването VOYAGER PAD демонстрира допълнителна редукция на MALE след периферна ендоваскуларна реваскуларизация при добавяне на ривароксабан към ацетилсалициловата киселина [34].

След ендоваскуларно лечение се препоръчва двойна антиагрегантна терапия с клопидогрел и ацетилсалицилова киселина за срок между 1 и 6 месеца в зависимост от хеморагичния и тромбогенния риск, а при хирургична реваскуларизация с протезен графт – краткосрочна двойна анти-

агрегантна терапия за срок 1 месец; останалите техники на хирургична реваскуларизация налагат антиагрегантна монотерапия [8, 20]. Пациентите след реваскуларизация, индицирани за орален антикоагулант по причини извън PAD, изискват двойна антитромбозна терапия с орален антикоагулант в терапевтична доза и моноантиагрегант за минимум 1 месец при невисок хеморагичен риск [7, 8].

Пациентите с PAD принадлежат към категорията на много висок сърдечно-съдов риск, с таргетни нива на LDL холестерола под 1,4 mmol/L и намаление с ≥50% от изходните стойности [11]. Проучването FOURIER-PAD демонстрира, че еволокумаб редуцира значимо MACE и MALE при пациенти с PAD [16, 35].

При пациенти с PAD и захарен диабет тип 2 се следват общите препоръки за лечение на пациенти с много висок сърдечно-съдов риск, с прицелно ниво на HbA1c под 7% при нисък риск от хипогликемия [7]. Приоритетна е употребата на GLP-1 рецепторните агонисти, чийто метаанализ на 8 изпитвания демонстрира значима редукция на MACE, сърдечно-съдова смъртност и прогресия на бъбречното заболяване при пациенти със захарен диабет тип 2 и установена сърдечно-съдова болест [36].

Структурираните физически тренировки, провеждани под лекарски надзор, са с клас I препоръка при симптомна PAD с интермитентно клаудикацио, с цел ежедневно увеличаване на изминатото разстояние чрез тренировки 3 пъти седмично по минимум 30–45 минути [7, 8, 20]. Превантивната грижа за ходилото – ежедневна инспекция на кожата, правилен избор на обувки и ранно лечение на малки лезии – е особено важна при съпътстваща диабетна полиневропатия [7, 8]. Реваскуларизацията е централен терапевтичен подход при симптоматичната PAD, насочен към редуциране на симптоматиката, подобряване на функционалния статус, запазване на крайника и редукция на сърдечно-съдовия риск. Индикациите включват клаудикацио, нарушаващо качеството на живот въпреки оптимална медикаментозна терапия и структурирани физически тренировки, и CLTI, при която реваскуларизацията е задължителна с цел избягване на ампутация, а изборът между ендоваскуларно и хирургично поведение се определя от анатомията на лезиите, оперативния риск и коморбидностите [7, 20].

Хроничен коронарен синдром: съвременният диагностичен модел

Въведението на термина „хроничен коронарен синдром“ от ESC замества понятието „стабилна исхемична болест на сърцето“ и отразява динамичния характер на коронарната атеросклероза [37]. В актуализираните препоръки на ESC от 2024 г. CCS се дефинира като синдром, обусловен от структурни и/или функционални промени в коронарните артерии и/или микроциркулацията, водещи до преходно, обратимо нарушение в миокардната перфузия и исхемия [38].

Клиничното представяне на CCS е хетерогенно: типичната провокирана от усилие ангина се среща само в 10–25% от случаите, атипична ангина – в 57–78%, а при 10–15% алармиращ симптом е задухът при усилие; значителна част от пациентите остават асимптомни въпреки хемодинамично значимото коронарно заболяване [37, 38].

Според препоръките на AHA/ACC от 2023 г. и ESC от 2024 г. CCS обхваща няколко основни клинични сценария: стабилизирано състояние след остър коронарен синдром или реваскуларизация, левокамерна систолна дисфункция с вероятна исхемична генеза, ангинозна симптоматика при обструктивна или необструктивна коронарна болест, както и асимптомни форми, диагностицирани чрез функционални или анатомични изследвания [37, 38, 39]. За степенуване на ангинозната симптоматика се използва канадската сърдечно-съдова класификация, обвързваща степента на физическо усилие с появата на клиничните оплаквания [38, 39].

При суспекция за CCS се прилага четиристъпковият диагностичен модел: клинична оценка с анамнеза, физикален преглед, ЕКГ и лабораторни изследвания; оценка на клиничната вероятност за обструктивна коронарна болест чрез валидирани модели; потвърждаване на диагнозата чрез коронарен калциев скор, КТ коронарна ангиография или функционални образни тестове, а при гранични стенози – с инвазивни функционални показатели; и индивидуализиране на терапевтичното поведение според исхемичния риск и анатомията [37, 38]. Особено висок риск за бъдещи събития се приема при болни с поливаскуларна болест или съчетание на голямо събитие с няколко високорискови състояния [2].

Действащите препоръки за лечение на CCS се основават на концепцията за медикаментозен контрол на стенокардните оплаквания и на медикаментозно лечение с доказана превантивна роля по отношение на бъдещите нежелани събития – непланирана/спешна коронарна реваскуларизация и остър коронарен синдром [37, 38]. Антиангинозната терапия от първа линия включва бета-блокерите и калциевите антагонисти, прилагани като монотерапия или в комбинация; тя контролира симптоматиката без ефект върху прогнозата, с изключение на бета-блокерите, с доказана полза след остър коронарен синдром и при сърдечна недостатъчност с редуцирана фракция на изтласкване [37, 38]. Поставянето на диагнозата CCS е индикация за антиагрегантна монотерапия, а липидопонижаващата терапия цели бърза редукция на LDL-C с поне 50% от изходните нива или до стойности под 1,4 mmol/L при много висок сърдечно-съдов риск [11, 38]. RAAS блокерите имат първостепенно значение при съпътстваща артериална хипертония и сърдечна недостатъчност, а GLP-1 рецепторните агонисти – доказан протективен ефект при захарен диабет и затлъстяване [36, 38].

Индикации за коронарна реваскуларизация при CCS: доказателства и ограничения

Категорични данни за предимството на реваскуларизацията пред оптималната медикаментозна терапия има при пациентите с остри коронарни синдроми, докато при CCS четирите големи рандомизирани изпитвания – COURAGE, BARI 2D, FAME 2 и ISCHEMIA – показват неутрален ефект върху преживяемостта, като не включват или отпадат много високорисковите пациенти [40, 41, 42, 43]. Коронарната реваскуларизация към медикаментозната терапия обаче води до овладяване на симптоматиката и по-високо качество на живота при ангина, рефрактерна на лечението [40, 41, 42, 43].

С първо ниво на препоръка за реваскуларизация са пациентите с влошаване на симптоматиката въпреки терапията, както и тези с новопоявила се сърдечна недостатъчност или новооткрита левокамерна дисфункция [38, 39]. Показателно е, че доказателствената база при най-рисковите популации, включително пациентите с PAD, е ограничена именно поради техния изключителен статус в големите изпитвания – ограничение, което до голяма степен обяснява и несигурността при индивидуални терапевтични решения [40, 41, 42, 43].

PAD и CAD при мултифокалната атеросклероза: прогностична взаимовръзка

Взаимовръзката между PAD и CAD представлява утвърдена и клинично значима проява на системната атеросклероза [5]. Натрупаните данни показват, че с увеличаване на тежестта и разпространението на периферното артериално засягане нараства и вероятността за съпътстваща значима коронарна болест, особено при мултисегментно засягане и лезии тип TASC II C/D [28].

ABI е не само маркер за тежестта на PAD, но и независим прогностичен показател за сърдечно-съдова смъртност, като стойности под 0,5, характерни за CLTI, се асоциират с по-висока честота на подлежаща обструктивна CAD [30, 44].

Данните от INCORPORATE показват висока честота на ангиографски и функционално значима CAD след успешна периферна реваскуларизация при CLTI, както и тенденция към по-висок MACE при консервативна спрямо инвазивна коронарна стратегия [45]. Прогнозата при CLTI и поливаскуларна болест остава неблагоприятна – едногодишна смъртност около 20–27% [46], а честотата на MALE се определя предимно от изходната тежест на PAD, а не от типа периферна реваскуларизация [47].

Нерешени въпроси при пациентите с PAD и поливаскуларно засягане

Изводите от литературния обзор очертават четири нерешени и спорни въпроса при пациентите с PAD и поливаскуларна болест (табл. 1).

Първо, клиничната симптоматика не може да ръководи терапевтичното поведение. При PAD диагностичният процес се усложнява от ограничената физическа активност, атипичната симптоматика и високата честота на асимптомна или субклинична CAD [28, 29]. В групата на поливаскуларната болест симптомно ориентираният подход, приложим при пациенти без PAD, е ненадежден и не може да служи за селекция на пациентите за коронарна диагностика и реваскуларизация.

Таблица 1. Нерешени и спорни въпроси при пациентите с PAD и поливаскуларна болест

Нерешен въпрос	Същност	Клинично последствие
1. Клиничната симптоматика не може да ръководи терапевтичното поведение	Ограничена физическа активност, атипична симптоматика, висока честота на асимптомна или субклинична CAD [28, 29]	Симптомно ориентираният подход е ненадежден за селекция на пациенти за коронарна диагностика и реваскуларизация
2. Показанията за коронарна реваскуларизация при PAD се различават от тези в общата популация	Доказателствената база е екстраполирана от изпитвания без много високорискови пациенти [40, 41, 42, 43]; липсва скрининг при асимптомни PAD пациенти [8]	Значителна част от пациентите с комплексна коронарна болест остават без инвазивна оценка и своевременно лечение
3. Диагностичната стойност на ехокардиографските показатели е недостатъчно проучена	Левокамерна систолна дисфункция – утвърден белег за вероятна исхемична етиология [50]; GLS – по-чувствителен маркер, но нерутиниран при PAD [48, 51, 52]	Потенциално решаващ инструмент за селекция на пациенти за инвазивна коронарна оценка
4. Необходим е нов алгоритъм	Липсва структуриран подход за риск-стратификация и коронарна оценка при PAD [8, 45]	Нужна е интеграция на клинични, хемодинамични (ABI), ехокардиографски (LVEF, GLS) и ангиографски показатели

Второ, показанията за коронарна реваскуларизация при пациентите с PAD се различават от тези в общата популация. Доказателствената база при тази популация е екстраполирана от големите изпитвания, в които много високорисковите пациенти не са включени или отпадат на последващ етап [40, 41, 42, 43], а съвременните ръководства не препоръчват системен скрининг за CAD при асимптомни PAD пациенти поради липса на убедителни данни за прогностична полза [8]. Така значителна част от пациентите с комплексна коронарна болест остават без инвазивна оценка и своевременно реваскуларизационно лечение.

Ролята на ехокардиографията: LVEF и GLS като възможни инструменти за селекция

В този контекст ехокардиографията придобива нарастваща роля като достъпен неинвазивен инструмент за селекция на пациенти с вероятна подлежаща CAD – фракцията на изтласкване на лявата камера (LVEF), глобалният лонгитудинален стрейн (GLS) и регионалната хипокинезия в покой демонстрират диагностична стойност за откриване на обструктивна и многоклонова коронарна болест [48, 49, 50].

Подлежащата левокамерна систолна дисфункция при отсъствие на значима клапна патология е утвърден белег за вероятна исхемична етиология и потенциална индикация за инвазивна коронарна оценка и реваскуларизация [50], а GLS е по-чувствителен маркер за субклинична дисфункция, чието приложение за ранно откриване на подлежаща CAD при PAD все още не е рутинно утвърдено [48, 51, 52].

Заключение: необходимост от алгоритъм за поведение

Наличните данни очертават клиничния парадокс на съвременната практика: пациентите с PAD принадлежат към много високата сърдечно-съдова рискова група [8], с по-тежка и по-често многоклонова коронарна болест [45], но същите ръководства, които ги класифицират като най-рискови, не препоръчват системен скрининг за CAD при асимптомното протичане и не предлагат структуриран подход за коронарна оценка [8].

В реалната практика оптималният подход при тези пациенти изисква интегрирана стратификация на коронарния и периферния риск, индивидуализирано решение за реваскуларизация и стриктна вторична кардиопротективна профилактика – елементи, които в настоящия момент остават субоптимални [8, 45].

Затова се налага разработването и валидирането на структуриран алгоритъм за поведение при пациентите с PAD в търсене на подлежаща CAD – алгоритъм за риск-стратификация, селекция за диагностична коронарна ангиография и своевременно лечение на коронарната болест с реваскуларизация. Той да интегрира клиничните, хемодинамичните (ABI), ехокардиографските

(LVEF, GLS) и ангиографските показатели, вместо да разчита на клиничната симптоматика [8, 45, 48, 49, 50, 51, 52].

Тежестта на периферното засягане – CLTI, мултисегментни лезии, морфология тип TASC II C/D и ABI под 0,5 – може да послужи като първичен риск-маркер за насочване към коронарна оценка, допълнен от ехокардиографските показатели LVEF и GLS като достъпни неинвазивни инструменти за селекция [30, 44, 45, 48, 49, 50]. От гледна точка на спешната медицина това е особено значимо: острата исхемия на долните крайници и прогресията към CLTI са състояния, изискващи незабавна реваскуларизация [7], а съпътстващата коронарна болест остава водещият фактор за смъртност при тази популация [46]. Разработването и валидирането на такъв алгоритъм е необходимата следваща стъпка за превръщането на наличните епидемиологични и прогностични данни в практичен клиничен инструмент.

Библиография

1. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res. 2014;114(12):1852–1866. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
3. Tannu M, Hess CN, Gutierrez JA, et al. Polyvascular disease: a narrative review of risk factors, clinical outcomes and treatment. Curr Cardiol Rep. 2024;26(6):505–520. doi:10.1007/s11886-024-02063-0.
4. Gutierrez JA, Aday AW, Patel MR, Jones WS. Polyvascular disease: reappraisal of the current clinical landscape. Circ Cardiovasc Interv. 2019;12(12):e007385. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007385.
5. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. Circ Res. 2015;116(9):1509–1526. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.
6. Shu J, Santulli G. Update on peripheral artery disease: epidemiology and evidence-based facts. Atherosclerosis. 2018;275:379–381. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.033.
7. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. Eur Heart J. 2024;45(36):3538–3700. doi:10.1093/eurheartj/ehae179.
8. Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the management of lower extremity peripheral artery disease. Circulation. 2024;149(24):e1313–e1410. doi:10.1161/CIR.0000000000001251.
9. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al.; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2006;295(2):180–189. doi:10.1001/jama.295.2.180.
10. Mukherjee D, Bhatt DL, Roe MT, et al. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2004;109(6):745–749.
11. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al.; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025;ehaf190. doi:10.1093/eurheartj/ehaf190.
12. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2023;41(12):1874–2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
13. Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, et al.; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. N Engl J Med. 2017;376(1):32–40. doi:10.1056/NEJMoa1611688.
14. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. Eur Heart J. 2017;38(32):2459–2472.
15. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387–2397.
16. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713–1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
17. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2004;141(6):421–431.
18. GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2021;397(10292):2337–2360. doi:10.1016/S0140-6736(21)01169-7.
19. Klein LW. Pathophysiologic mechanisms of tobacco smoke producing atherosclerosis. Curr Cardiol Rev. 2022;18(6):e110422203389. doi:10.2174/1573403X18666220411113112.
20. Nordanstig J, Behrendt CA, Baumgartner I, et al.; ESVS Guidelines Committee. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 Clinical Practice

Guidelines on the Management of Asymptomatic Lower Limb Peripheral Arterial Disease and Intermittent Claudication. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2024;67(1):9–96. doi:10.1016/j.ejvs.2023.08.067. [Бележка: цитирана и под кратък потребителски етикет 'KT2' като 'ESVS 2024 Clinical Practice Guidelines'.]
21. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet. 2013;382(9901):1329–1340. doi:10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
22. Criqui MH, Matsushita K, Aboyans V, et al.; American Heart Association. Lower extremity peripheral artery disease: contemporary epidemiology, management gaps, and future directions: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021;144(9):e171–e191. doi:10.1161/CIR.0000000000001005.
23. Teraa M, Conte MS, Moll FL, Verhaar MC. Critical limb ischemia: current trends and future directions. J Am Heart Assoc. 2016;5(2):e002938. doi:10.1161/JAHA.115.002938.
24. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: a meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016;51(3):395–403. doi:10.1016/j.ejvs.2015.10.022.
25. Fontaine R, Kim M, Kieny R. Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen. Helv Chir Acta. 1954;21(5-6):499–533.
26. 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)70225-3.
27. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, et al.; Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Committee. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIfI). J Vasc Surg. 2014;59(1):220–234.e1. doi:10.1016/j.jvs.2013.08.003.
28. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al.; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg. 2007;45(Suppl S):S5–S67. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037.
29. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al.; GVG Writing Group for the Joint Guidelines of the Society for Vascular Surgery (SVS), European Society for Vascular Surgery (ESVS), and World Federation of Vascular Societies (WFVS). Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1S):S1–S109.e33. doi:10.1016/j.ejvs.2019.05.006.
30. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the ankle–brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2012;126(24):2890–2909.
31. Kim ESH, Sharma AM, Scissons R, et al. Interpretation of peripheral arterial and venous Doppler waveforms: a consensus statement from the Society for Vascular Medicine and Society for Vascular Ultrasound. J Vasc Ultrasound. 2020;44(3):118–143. doi:10.1177/1544316720943099.
32. Asha IE, Johnston KW. Carbon dioxide angiography for patients with peripheral arterial disease and chronic kidney disease: a review of current technological advances. World J Diabetes. 2020;11(3):85–95. doi:10.4239/wjd.v11.i3.85.
33. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348(9038):1329–1339.
34. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;377(14):1319–1330. doi:10.1056/NEJMoa1709118.
35. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial. Circulation. 2018;137(4):338–350. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235.
36. Sattar N, Lee MM, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(10):653–662. doi:10.1016/S2213-8587(21)00203-5.
37. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407–477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
38. Vrints CJ, Andreotti F, Koskinas KC, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024;45(36):3415–3537. doi:10.1093/eurheartj/ehae177.
39. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al.; Writing Committee Members. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2023;82(9):833–955. doi:10.1016/j.jacc.2023.04.003.
40. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med. 2007;356(15):1503–1516. doi:10.1056/NEJMoa070829.
41. Hochman JS, Tamis-Holland JE, Bhatt DL, et al.; BARI 2D Study Group. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes (BARI 2D): a randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med. 2009;360(24):2503–2515. doi:10.1056/NEJMoa0905225.
42. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al.; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus

medical therapy in stable coronary disease. N Engl J Med. 2012;367(11):991–1001. doi:10.1056/NEJMoa1205361.
43. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al; ISCHEMIA Research Group. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. N Engl J Med. 2020;382(15):1408–1419.
44. Mussa FF, Patel MA, McDonald AS, et al. Ankle-brachial index as a predictor of significant coronary artery disease. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2014.
45. Toth GG, Brodmann M, Schnur S, et al. Intentional coronary revascularization versus conservative therapy in patients after peripheral artery revascularization due to critical limb ischemia: the INCORPORATE trial. Clin Res Cardiol. 2024. doi:10.1007/s00392-024-02487-2.
46. Cha JJ, Kim JY, Kim H, et al. Long-term clinical outcomes and prognostic factors after endovascular treatment in patients with chronic limb threatening ischemia. Korean Circ J. 2022;52(6):429–440. doi:10.4070/kcj.2021.0342.
47. Comșa H, Gușetu G, Zdrenghea D, et al. Predictors for the development of major adverse limb events after percutaneous revascularization – gender-related characteristics. Diagnostics. 2023;13(7):1210. doi:10.3390/diagnostics13071210.
48. Fiorillo L, Santoro C, Scalise M, et al. Global longitudinal strain at rest predicts significant coronary artery stenosis in patients with peripheral arterial disease. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2021;22(Suppl 1):jeaa356.154. doi:10.1093/ehjci/jeaa356.154.
49. Ka MM, Ndao SCT, Mboup WN, et al. Global longitudinal strain in the prediction of significant coronary artery disease: how accurate is it for patients with a high clinical probability of chronic coronary syndrome and preserved left ventricular ejection fraction? Echo Res Pract. 2025;12(1):16. doi:10.1186/s44156-025-00084-1.
50. Lutfi MF, Yousif ME, Elsayed A. Echocardiographic left ventricular systolic dysfunction predicts significant coronary artery disease in patients with peripheral artery disease (PAD). BMC Cardiovasc Disord. 2016;16:136. doi:10.1186/s12872-016-0314-4.
51. Koulaouzidis G, Kleitsioti P, Kalaitzoglou M, et al. Left ventricular longitudinal strain detects ischemic dysfunction at rest, reflecting significant coronary artery disease. Diagnostics. 2025;15(9):1102. doi:10.3390/diagnostics15091102.
52. Kumar A, Bano S, Bhurgri U, et al. Peripheral artery disease as a predictor of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. Cureus. 2021;13(5):e15094. doi:10.7759/cureus.15094.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Наталия Картулева
e-mail: n.kartuleva@gmail.com

МАРКЕРИ ЗА РИСК ОТ СМЪРТ ПРИ ПАЦИЕНТИ, ХОСПИТАЛИЗИРАНИ С ДЕКОМПЕНСАЦИЯ НА ХРОНИЧНО ЧЕРНОДРОБНО ЗАБОЛЯВАНЕ

П. Атанасов[1], Д. Динева[2], К. Данов[3], К. Костов[4], М. Димитрова[1], Й. Кобакова[1], Й. Йончев[1], М. Чанева[1], Д. Славева[1], И. Башов[1], Р. Тодоров[1], Д. Тенева[1], М. Попова[1], М. Монева[1], К. Петров[5], В. Георгиев[1], Н. Семерджиева[1]

[1]Клиника по вътрешни болести, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“
[2]Клинична лаборатория, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“
[3]Отделение по гастроентерология, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“
[4]I Клиника по хирургия, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“
[5]Клиника по образна диагностика, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“

Резюме

Въведение: Значителна част от болните с декомпенсирано чернодробно заболяване като причина за летален изход са с доказана при аутопсия алкохолна кардиомиопатия без наличие на клинично диагностицирано сърдечно заболяване. **Цел:** Цел на ностоящото наблюдение е извеждане на рутинни показатели като предиктори за повишен риск от смъртност при болни с алкохолно чернодробно увреждане (остро токсично увреждане или декомпенсирана чернодробна цироза), което е наложило болнично лечение. **Материал и методи:** Анализирани са 57 болни с алкохолна чернодробна болест, всички мъже, лекувани в Клиника по вътрешни болести на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ в периода май 2024-януари 2026 г. Проследени са проспективно по отношение на леталитета, независимо от причината за период от две години. **Резултати:** Починалите пациенти са 26.4%, периодът на проследяване е 592.7±43.4 дни. Единствената променлива, която показва връзка с риска от смърт при пациентите с алкохолна чернодробна болест, е хипонатриемията (132.6±5.2 спрямо 137.6±4.6, p=0.001, OR 0.840, 95%CI, 0.730-0.960, p=0.010). **Заключение:** Непосредствен маркер за двугодишна смъртност при мъже след болнично лечение на декомпенсирана алкохолна чернодробна болест е хипонатриемията, маркер за рефрактерна на консервативно лечение чернодробна и сърдечна недостатъчност.

Ключови думи: чернодробна цироза; смъртност; показатели; хипонатриемия: фракция на изтласкване на лява камера

MARKERS OF LETHAL OUTCOME IN PATIENTS AT AND FOLLOWING TREATED IN HOSPITAL EPISODE OF DECOMPENSATED CHRONIC LIVER DISEASE

P. Atanasov[1], D. Dineva[2], K. Danov[3], K. Kostov[4], M. Dimitrova[1], Y. Kobakova[1], Y. Yonchev[1], M. Chaneva[1], D. Slaveva[1], I. Bashov[1], R. Todorov[1], D. Teneva[1], M. Popova[1], M. Moneva[1], K. Petrov[5], V. Georgiev[1], N. Semerdzhieva[1]

[1]Internal Medicine Clinic, University Hospital “N. I. Pirogov”
[2]Clinical Laboratory, University Hospital “N. I. Pirogov”
[3]Gastroenterology Department, University Hospital “N. I. Pirogov”
[4]1st Surgery Clinic, University Hospital “N. I. Pirogov”
[5]Diagnostic Imaging Clinic, University Hospital “N. I. Pirogov”

Abstract

Introduction: The majority of patients who die suddenly with autopsy-proven alcoholic cardiomyopathy have no diagnosed heart disease. **Objective:** Our objective was to outline indicators of death from routine practice in hospitalised patients with complicated alcohol-associated liver disease (acute toxic injury or cirrhosis

decompensation). **Materials and methods:** Fifty-seven men with alcoholic liver disease treated in the Clinic of Internal Medicine of the University Hospital "Pirogov" between May 2024-January 2026 were analyzed. They were prospectively followed, cases of all-cause death were recorded, for a mean period of two years. **Results:** Twenty-six percent (n-13) of all patients died during follow-up of 592.7±43.4 days. The only variable that showed an association with the risk of death in patients with alcoholic liver disease was hyponatremia at admission (132.6±5.2 versus 137.6±4.6, p = 0.001, OR 0.840, 95%CI, 0.730-0.960, p = 0.010). **Conclusions:** Hyponatremia is shown as a marker of 2-year mortality in male patients after hospital admission for disease decompensation, a marker of liver and heart failure refractory to conservative treatment.

Key words: liver cirrhosis; mortality; indicators; hyponatremia: left ventricular ejection fraction

Въведение

Голямо патоанатомично проучване показва, че болните с внезапно настъпила смърт и доказана при аутопсия алкохолна кардиомиопатия, нямат диагностицирано сърдечно заболяване, въпреки известни стеатохепатит или чернодробна цироза [1]. Алкохолната кардиомиопатия (АКМ) е патологично състояние със структурни и функционални промени на миокарда при лица, които консумират средно за двата пола над 80 ml концентриран алкохол и/или 250 ml бира, и/или 250 ml вино дневно в продължение на около 10 години [2]. Състоянието може да настъпи и по-рано при системна консумация на по-големи количества алкохол [2]. Характеристиките на кардиомиопатията в ранен стадий, получени чрез неинвазивни образни методики, са по-голяма дебелина на междукамерната преграда, по-големи крайни диастолни обеми на лявата камера, обратимо увеличение на крайните диастолни налягания в лявата камера (съотношение E/e'), както и понижена фракция на изтласкване (ФИ) в сравнение с неконсумиращи алкохол [3, 4].

Негативните прогностични показатели за сърдечни събития при пациенти с алкохолна кардиомиопатия включват анамнеза за предсърдно мъждене, липсата на лечение с бета-блокери, както забавена камерна деполяризация (ширина QRS комплекса над 120 msec). Анализ на обсервационни данни на хоспитализирани пациенти, коригиран за множество променливи, показва, че пациентите, постъпващи с хипонатриемия във вътрешни клиники, са имали повишен риск от смърт по време на болничния престой и висок риск от смърт при проследяване [5].

Цел на настоящото наблюдение е да бъдат определени рутинни показатели, насочващи към повишен риск от смърт при проследяване на пациенти с усложнено алкохолно чернодробно заболяване, което е наложило болнично лечение.

Материал и методи

Анализирани са 57 болни с алкохолна чернодробна болест, лекувани в Клиника по вътрешни болести на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов" с чернодробна цироза Чайлд А, В и С в периода май 2024-януари 2026 г. Проследени са за настъпила смърт, независимо от причината, за период от 592.7±43.4 дни (4-730 дни). Проследяването на болните е извършено с контролни прегледи, телефонно интервю и рехоспитализация при влошаване на състоянието. Определена е връзката между смъртността, клинични, инструментални и лабораторни показатели.

Критериите за поставяне на диагнозите алкохолно чернодробно заболяване, и алкохолна цироза са анамнестични и клинични [6]. Този анализ е обсервационен, проспективен, кохортен, едноцентров. Проучването е одобрено от Комисията по етика на УМБАЛСМ „Пирогов" с протокол ЕК-12-2024/7-11-24.

Статистическият анализ е проведен с програма за статистическа обработка на данни MedCalc Software, Ltd, Ostend, Belgium. За статистически сигнификантни са приети резултати с ниво на значимост равно или по-малко от $\alpha<0.010$. Зависимости с ниво на значимост $\alpha >0.010$ и <0.100 са интерпретирани като тенденция.

Резултати

Средната възраст на проследяваните пациенти е 60.7±12.8 години, описани са придружаващите заболявания, стандартни ехокардиографски показатели, лабораторни показатели, изчислен е FIB4 score.

Характеристиката на изследваната група е представена на таблица 1.

Таблица 1. Профил на изследваната група

Изследван показател	Средна стойност±SD	Медиана	Обхват Мин.	Макс.
Демографски показатели, придружаващи заболявания				
Възраст, години	60.7±12.8	61.5	38	86
Индекс на телесна маса, kg/m^2	26.6±5.3	26.4	18.7	38.5
Придружаващи заболявания	n	%		
Хипертонична болест	20	34.5%		
Захарен диабет	15	25.9%		
Коронарна артериална болест	8	13.8%		
Мозъчносъдова болест	4	6.9%		
Предсърдно мъждене	19	16.4%		
Ритъмно-проводни нарушения	12	10.4%		
Имплантируеми електронни устройства	11	19%		
Ехокардиографски показатели				
Левокамерна фракция на изтласкване %	53.5±12.2	56	22	75
С-стрейн %	-18.6±8.1	-17.1	-7.45	-41
L-стрейн %	-12.8±4.2	-13.4	-3.7	-22.4
Миокардна маса, g/m^2	141.2±60.4	129.4	44.2	283.9
Систолно налягане в белодробна артерия, mmHg	42.6±11.7	39	25	73
ТАПСЕ, ml	22.9±6.8	22.8	11	43
Ляво предсърдие, индекс. обем, ml/m^2	28.5±8.9	29	10	56
Тропонин Т	20.5±20.5	14.8	2.7	73.6
Бъбречна функция				
Скорост на гломерулна филтрация, ml/min/m^2	72.0±30.7	73	9	136
Серумен K, mmol/l	4.1±0.8	4.1	2.9	6.6
Серумен Na, mmol/l	136.4±5.2	136.5	122	152
Ca x P	2.1±0.8	1.92	0.7	5.2
Алдостерон, pg/ml	426.8±665.3	169	30.1	2770
Възпалителни маркери				
С-реактивен протеин, mg/dL	24.6±24.2	13.9	1.3	110
Прокалцитонин, pg/dl	1.8±3	0.7	0.09	13.9
Чернодробна функция				
Чернодробна плътност, kPa	18.7±10.7	15.5	5.5	42.7
FIB4 score	3.9±3.1	2.6	0.4	12.6
Child-Pugh score	6.9±1.9	6	5	13
MELD score	14.3±6.2	13	44.2	283.9
ГГТ, IU/l	131.7±155.4	72.5	16	917

Съкращения: ТАПСЕ – траектория на апикално преместване на трикуспидална клапа; Ca x P – произведение от плазмените нива на калций и фосфор; ГГТ – гама-глутамил транспептидаза

Таблица 2. Променливи, свързани с риска от смърт

Пациенти/ характеристики	Пациенти с двугодишна преживяемост, n – 44	Смъртни случаи, n – 13	P	OR	95%CI	P
Демографски профил						
Възраст	59.8±12.5	64±14.2	0.308	1.030	0.970-1.100	0.349
Хипертонична болест	14 (24.1%)	6 (10.3%)	0.525	0.590	0.190-1.830	0.208
Захарен диабет	13 (22.4%)	2 (3.4%)	0.317	1.220	0.300-5.020	NS
Коронарна болест	6 (27.6%)	4 (6.9%)	0.232			
Индекс на телесна маса	26.3± 5.3	27.7±5.4	0.425	0.990	0.920-1.070	0.824
Предсърдно мъждене	11 (19%)	7 (12.1%)	0.103	0.300	0.100-0.940	NS
Бедрен блок	7 (12.1%)	5 (8.6%)	0.138	0.380	0.110-0.220	NS
Имлантируеми сърдечни електронни устройства	11 (19%)	3 (5.2%)	NS	4.20	0.990-17.780	NS
Чернодробна и бъбречна функция						
ГГТ, IU/l	144.5±172.8	107.5±116.4	0.419	1.000	0.990-1.000	0.185
Натрий, mmol/l	137.9±3.9	134.3±6.1	0.009**	0.840	0.730-9.60	0.010**
Калий, mmol/l	3.9±0.8	4.2±0.1	0.178	1.580	0.810-3.070	0.180
Ca x P	2.1±0.9	2.3±0.7	0.458	1.300	0.590-2.860	0.508
Гломерулна филтрация, ml/min/m^2	74.18±31.5	60.6±26.3	0.056	0.970	0.950-0.990	0.010**
Алдостерон, pg/ml	269.2±385.6	946.4±1061.3	0.034*	1.000	1.000-1.001	0.026*
Чернодробна плътност, кPa	18.5±10	19.5±13.9	0.860	1.020	0.950-1.090	0.950
С-реактивен протеин, mg/dl	22.2±21.1	36.19±33.9	0.241	1.020	0.990-1.040	0.140
Прокалцитонин, pg/dl	1.14±1.7	4.5±4. 9	0.037*	1.100	0.950-1.260	0.195
Сърдечна функция						
С-стрейн	-18.3±7.9	-20±10.1	NS	1.020	0.930-1.130	0.195
L-стрейн	-12.6±4.2	-14.1±4.4	0.387	0.920	0.760-1.120	0.413
ЛКФИ	54.95±11.7	48.5±13.1	0.096*	0.990	0.950-1.050	0.827
Миокардна маса	135.5±60.5	162.1±60. 9	0.183	0.990	0.950-1.010	0.952
ТАПСЕ	22.7±6.6	23.9±8.7	0.684	0.970	0.850-1.120	0.704
Систолно налягане в белодробна артерия	42.6±10. 8	44.13±15.9	0.737	1.020	0.960-1.080	0.602
Тропонин Т (n=19/9)	18.8±14.9	103.8±124.3	0.076	1.030	0.990-1.070	NS

**статистически значима зависимост; * статистическа тенденция

Съкращения: ГГТ – гама-глутамил транспептидаза; Ca x P – произведение плазмени нива на калций и фосфор; ЛКФИ – левокамерна фракция на изтласкване; ТАПСЕ – траектория на апикално преместване на трикуспидална клапа

Установява се, че по-високите нива на циркулиращ алдостерон, по-ниските нива на натрий и скорост на гломерулна филтрация са с тенденция да прогнозират риска от смърт при алкохолна чернодробна болест (табл. 2).

След провеждане на множествен анализ променливи, които показват тенденция да прогнозират риска от смърт при пациентите с алкохолна чернодробна болест са хипонатриемията и влошаването (понижението) на гломерулната филтрация (натрий 0.830, 95% CI 0.700-0.990, p=0.043; GFR 0.980, 95% CI 0.950-1.000, p=0.086; алдостерон 1.000, 95% CI 1.000-1.001, p=0.269 за алдостерон). Оценъчните скали за тежестта на цирозата показват значима връзка със смъртността в изследваната група (табл. 3).

Таблица 3. Чернодробна недостатъчност и двугодишна смъртност

Пациенти	Група с 2-годишна преживяемост, n – 44	Смъртни случаи, n – 13	P
MELD сбор ¥	12.7±4.6	16.7±8.2	0.010**
FIB4 сбор	3.4±2.6	5.6±3.9	0.018*

**статистически значима зависимост; *статистическа тенденция
¥ - използвана е MELD 3.0 оценъчна скала, която не включва серумните нива на натрий

Левокамерната фракция на изтласкване показа само тенденция за връзка със смъртността. За да бъде анализирано допълнително значението на ремоделирането на лявата камера за риска от смърт, е изследвана честотата на смъртните случаи по типове ремоделиране на лявата камера: 1) без морфологични сърдечни аномалии; 2) миокардна хипертрофия, без левокамерна дилатация; 3) хипертрофия и дилатация на лява камера; 4) ремоделирана лява камера: увеличени диаметри на кухини, нормална миокардна маса (табл. 4).

Най-висок риск от смърт се установява при пациентите с левокамерна хипертрофия, която е свързана и със значим риск за ниски нива на серумен калий (<4,0 mmol/l). Следва да се отбележи, че при всички болни с прояви и инструментални белези на сърдечна недостатъчност с левокамерна систолна дисфункция или високи теледиастолни налягания в лява камера е прилаган и бримков диуретик (фуроземид).

Обсъждане

Хипонатриемията е често срещано лабораторно отклонение при пациенти със сърдечна недостатъчност и цироза. Вероятността от смърт

Таблица 4. Алкохолна чернодробна болест – сърдечно-съдови фенотип

Показател / Сърдечен фенотип	Нормална ЛК, n – 7	Ексцентрична хипертрофия, n – 11	Концентрична хипертрофия, n – 24	Концентрично ремоделиране, n – 15	P
Смърт	1 (1.8%)	2 (3.6%)	7 (12.7%)	1 (1.8%)	NS
Възраст	55.1±13.9	63.4±14.5	62.8±13	59.9±11.6	0.482
Хипертонична болест	1 (1.8%)	5 (8.9%)	12 (21.4%)	2 (3.6%)	NS
Захарен диабет	3 (5.4%)	3 (5.4%)	6 (10.7%)	2 (3.6%)	NS
Съдово заболяване	0 (0%)	2 (3.6%)	7 (12.5%)	1 (1.8%)	NS
β-блокер	1 (1.8%)	0 (0%)	10 (18.2%)	1 (1.8%)	NS
Минералкортикоиден блокер	2 (3.6%)	5 (8.9%)	13 (23.2%)	3 (5.4%)	NS
Child-Pugh сбор	6.7±1.8	7.3±2.5	6.7±1.4	7.1±2.3	0.777
MELD сбор	14.7±5.9	15.5±5.1	14.2±6.6	13.3±7.4	0.831
FIB4 сбор	4.5±3.3	4.7±3.4	3.2±2.7	4±3.4	0.559
Чернодробна плътност, кРа	5.5	24.1±3.1	20.9±14	17.6±8.5	NS
Гломерулна филтрация	85.9±33.2	69.8±30.5	66.4±30.6	70.4±31.5	0.581
Хипонатриемия	2 (4.7%)	1 (2.3%)	5 (11.6%)	4 (9.3%)	NS
Серумен калий	4.8±0.8	3.8±0.4	3.9±0.7	4.2±0.9	0.024**
Серумен натрий	136.7±5.2	137.8±6.2	135.9±3.8	136.7±6.4	0.809
Бедрен блок	1 (1.8%)	0 (0%)	10 (18.2%)	1 (1.8%)	NS
Сърдечна честота	91.6±13	85.4±26.9	86.4±27.7	82.1±22.1	0.800
ЛКФИ	60±14.3	51.4±8.5	52.2±13	54.8±12.8	0.445
L-стрейн	-14.3±5.6	-13.6±3.7	-11.9±4.6	-12.9±3.3	NS
C-стрейн	-24.2±8.7	-20.8±10	-15.9±4.2	-18.9±10.8	NS
Миокардна маса	97.1±10.2	169.1±49.3	181.9±48.4	75.2±20.2	<0.0001**
Индекс на телесна маса	25.9±6.3	28.9±5.5	27.6±5.2	23.9±3.9	0.120
Имплантируеми сърдечни електронни устройства	1 (1%)	2 (3.6%)	5 (8.9%)	2 (3.6%)	NS
Прокалцитонин	0.65±0.25	1.86±3.2	2.1±3.3	2±3.1	0.831
C-реактивен протеин	23.2±24.8	34.9±12.9	17.3±17.1	27.8±25.3	0.243
Алдостерон	129±48	311.3±263.4	448.7±692.5	683.8±949.4	0.437

се увеличава, когато серумният натрий намалее до 132 mmol/l. Не се наблюдава допълнително увеличение на смъртността при по-ниски концентрации [6]. Рискът от смърт остава повишен с 40% през следващите години след влошаване на заболяването, което е наложило първоначалната хоспитализация [6]. Изследвания показват по-силна връзка между хипонатриемията и смъртността, ако пациентите са били диагностицирани със сърдечно-съдови заболявания [7] и когато нивата на натрий са били необичайно ниски при постъпване в болница в сравнение с придобитата в болницата диснатриемия [8]. Получените резултати потвърждават тези наблюдения. Патофизиологията на органното увреждане при хипонатриемия включва повишено отделяне на вазопресин, в резултат на активация на барорецептори, което води директно до намалено отделяне на вода. В същото време допълнително намаляват дисталният бъбречен тубулен поток и гломерулната филтрация поради артериална бъбречна вазоконстрикция. Резултатите от проучването EVEREST са показали, че повишаването на серумните нива на натрий не е еквивалент на по-добра клинична прогноза при болни със заболявания, водещи до труден за контрол съдов застой. В контекста на цитираните данни и получените при настоящото наблюдение резултати, хипонатриемията е по-скоро характеристика на напреднала, необратима органна дисфункция (сърце, бъбреци, черен дроб), отколкото самостоятелен фактор, допринасящ за смъртността [9]. В предходни проучвания е наблюдавана разлика в артериалната нерастежимост (увеличен индекс на артериално съпротивление), която е в обратнопропорционална зависимост от бъбречната функция, т.е. нараства при намаление в скорстта на гломерулна филтрация [10]. Освен това диастолната дисфункция е независимо свързана със стадия на хронично бъбречно заболяване [11]. Напреднало бъбречно заболяване се открива при малък брой от наблюдаваните от нас пациенти, но леката хронична бъбречна болест е честа в представената кохорта с алкохолна чернодробна болест. Калциеви отлагания в сърцето и артериите започват да се наблюдават значимо, когато произведението на плазмените калций и фосфор (Ca x P) надвишава 5.7. Средните стойности на Ca x P при проследените пациенти са под тези стойности. Въпреки това, поради честотата на ХБЗ стадий III и високата честота на левокамерна хипертрофия, може да се очаква намалена артериална еластичност.

Хипонатриемията при случаи на рефрактерен периферен оток е признак на тежка сърдечна и чернодробна недостатъчност. Реналната перфузия и функция зависят критично от систолната функция и симпатикусовата хиперактивност при пациенти с рефрактерен асцит. Бета-блокадата трябва да се използва внимателно или дори да се избягва при пациенти с рефрактерен асцит [12] поради потискането на симпатикусовата хиперактивност, намаляване на сърдечния дебит, понижаване на перфузионното налягане на бъбреците.

Повишаването на риска от камерни аритмии и внезапна сърдечна смърт е свързано и с консумацията на големи количества алкохол (>26 питиета седмично) [15]. Субклинична механична сърдечна дисфункция настъпва бързо след алкохолна злоупотреба [16]. Механизмът на миокардната дисфункция включва потискане на функцията на кардиомиоцитите от ацеталдехидите (междинни продукти на етанола) [17]. Последвалото намаляване на контрактилитета и сърдечния дебит води до увеличено увреждане на черния дроб и бъбреците и по-продължително излагане на по-високи нива на ацеталдехид [17]. Добре известно е, че пациентите с остро натсъпила левокамерна систолна дисфункция са изложени на риск от нестабилна хемодинамика и шок при употреба на медикаменти с отрицателен инотропен ефект. Установените при настоящото наблюдение ехокардиографски находки потвърждават тази зависимост.

Въпреки това β-блокерите остават основна терапия за ритъмни нарушения. Приложението на β-блокери с друга основна индикация – миокардна исхемия, утежнена от злоупотреба с алкохол, е обект на дискусия при недооценено хиподебитно състояние или периферен застой. Съществуват литературни данни, че епизодите на акохолна злоупотреба увеличават честотата на асимптомните епизоди на миокардна исхемия [18, 19].

Промените в структурата на камерите и предсърдията са често срещани при пациентите с алкохолна болест [20]. Силна линейна зависимост с честотата на животозастрашаващи аритмии обаче е установена само по отношение на големината на фиброзно променен миокард (установен чрез магнитен резонанс). Тази зависимост е налице дори при умерен прием на алкохол [20].

Ясно обяснение за връзката между смъртността и миокардната фиброза при алкохолна болест няма. Няколко проучвания извеждат като маркер за риск от смърт показатели за автономна нервна дисфункция. В настоящото наблюдение не се установява значима статистическа връзка на някой от показателите, която да е достатъчна за извеждането на категоричен извод.

Заключение

В настоящия едноцентров анализ рискът от смърт при пациенти, хоспитализирани с декомпенсирана алкохолна чернодробна болест показва връзка с наличието на миокардна хипертрофия и най-вече с наличието на левокамерна дилатация. Този риск корелира с тежестта на чернодробната дисфункция. Непосредствен лабораторно установим маркер за висок риск от смърт при хоспитализирани болни с декомпенсирана алкохолна чернодробна болест е хипонатриемията, която може да се тълкува като потенциален показател с лоша прогностична стойност. Представените резултати очертават необходимостта от провеждането на по-големи по обем клинични проучвания върху изведените зависимости.

Библиография

1. Hietanen S, Herajärvi J, Junttila J, et al. Characteristics of subjects with alcoholic cardiomyopathy and sudden cardiac death. Heart 2020; 106: 686–690
2. Piano MR. Alcoholic Cardiomyopathy: Incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. Chest. 2002; 121: 1638–1650. doi: 10.1378/chest.121.5.1638
3. Mirijello A, Sestito L, Lauria C, et al. Echocardiographic markers of early alcoholic cardiomyopathy: Six-month longitudinal study in heavy drinking patients. Eur J Intern Med 2022; 101: 76-85. doi: 10.1016/j.ejim.2022.04.005
4. Newman J, Liebo M, Lowes BD, et al. The effect of donor alcohol abuse on outcomes following heart transplantation. Clin Transplant. 2019; 33(2): e13461. doi: 10.1111/ctr.13461.
5. Emilova N, Dineva D, Moneva-Sakelarieva M, et al. C-reactive protein and cardiac repolarization in cirrhosis. Bulg Soc Med Sci J 2026;8:e154296. doi: 10.3897/bsms.8.154296
6. Holland-Bill L, Christiansen CF, Ulrichsen SP, et al. Hyponatremia as a prognostic factor for 30-day and 1-year mortality in patients acutely admitted to departments of internal medicine. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2015 Jul 16;23(Suppl 1): A18. doi: 10.1186/1757-7241-23-S1-A18.
7. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. Am J Med. 2009 Sep;122(9):857-65. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.01.027.
8. Sakr Y, Rother S, Ferreira AM, et al. Fluctuations in serum sodium level are associated with an increased risk of death in surgical ICU patients. Crit Care Med. 2013 Jan;41(1):133-42. doi: 10.1097/CCM.0b013e318265f576.
9. Lu D, Cheng H, Cheng Y, et al. Hyponatremia and worsening sodium levels are associated with long-term outcome in patients hospitalized for acute heart failure. J Am Heart Assoc. 2016 Mar 23;5(3):e002668. doi: 10.1161/JAHA.115.002668
10. Kundurdjiev A. Gencheva RN, Kundurzhiev T. Target organ damage in chronic kidney disease and its relationship with calcium-phosphotus exchange. Proc Bul Acad Sci 2015; 68(5):669-676.
11. Gancheva RN, Kundurjiev AI, Ivanova MG, et al. Ultrasonographic measurement of carotid artery resistive index and diastolic function of the heart in gout patients. Rheumatol Int 2015; 35(8):1369-75 doi: 10.1007/s00296-015-3280-7.
12. Téllez L, Ibáñez-Samaniego L, Del Villar CP, et al. Non-selective beta-blockers impair global circulatory homeostasis and renal function in cirrhotic patients with refractory ascites. J Hepatol. 2020, 73, 1404–1414.
13. Jia Y, Liu L, Zhou Y, et al. Prognostic Implications of Cardiac Geometry in Cirrhosis: Findings From a Large Cohort. Liver Int. 2025, 45, e16230. doi:10.1111/liv.16230
14. Li S, Zhuang B, Francone M, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in men with alcoholic cardiomyopathy: insights from cardiac MRI. Eur Radiol. 2025;35(9):5594-5603. doi: 10.1007/s00330-025-11428-0
15. Tu SJ, Gallagher C, Elliott AD, et al. Alcohol consumption and risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death: An observational study of 408,712 individuals. Heart Rhythm 2022;19(2):177–184
16. Voskoboinik A, McDonald C, Chieng D, et al. Acute electrical, autonomic and structural effects of binge drinking: Insights into the 'holiday heart syndrome'. Int J Cardiol 2021; 331: 100-105
17. Setshedi M, Wands JR, la Monte SM. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease Oxid Med Cell Longevity. 2010 May-Jun;3(3):178-85. doi: 10.4161/oxim.3.3.12288
18. Rossinen J, Partanen J, Koskinen P, et al. Acute heavy alcohol intake increases silent myocardial ischaemia in patients with stable angina pectoris. Heart. 1996;75(6):563-7. doi: 10.1136/hrt.75.6.563
19. Julian TH, Syeed R, Glascow N, Zis P. Alcohol-induced autonomic dysfunction: a systematic review. Clin Auton Res. 2020;30(1):29-41. doi: 10.1007/s10286-019-00618-8
20. Li S, Zhuang B, Francone M, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in men with alcoholic cardiomyopathy: insights from cardiac MRI. Eur Radiol. 2025;35(9):5594-5603. doi: 10.1007/s00330-025-11428-0

✉ *Адрес за кореспонденция:*
д-р Ния Емилова Семерджиева д.м.
e-mail: niya.semerdzhieva@pirogov.bg

ХЕПАТОТОКСИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ: МЕХАНИЗМИ, КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ, ДИАГНОЗА И ПОВЕДЕНИЕ

К. Данов

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

Резюме

Медикаментозно индуцираното чернодробно увреждане (DILI) е основна причина за остър токсичен хепатит и остра чернодробна недостатъчност в много страни. То е свързано със значима заболяемост, използване на здравни ресурси и ограничения в разработването и употребата на фармакологични субстанции. Тъй като DILI може да имитира други чернодробни заболявания и липсва единен дефинитивен диагностичен биомаркер, навременното разпознаване е от съществено значение. Хепатотоксичност може да възникне в резултат от предписани медикаменти, свободно продавани препарати, билкови продукти и хранителни добавки. Често въвлечените агенти включват антимикробни средства, противотуберкулозни лекарства, антиепилептични медикаменти, нестероидни противовъзпалителни средства, антинеопластични агенти и ацетаминофен/парацетамол. Увреждането може да е дозозависимо и предвидимо или идиосинкратично, с променлив латентен период и клинична изява. Диагнозата се базира на история на медикаментозен прием, биохимичен модел на увреждане, изключване на други етиологии и структурирана оценка на причинно-следствената връзка. Лечението включва бързо спиране на подозирания агент, поддържащи грижи, както и специфична антидотна или имуномодулираща терапия при определени обстоятелства. Тежките случаи изискват ранно насочване към специалист, включително и обсъждане на чернодробна трансплантация. Разпознаването на фармакологични субстанции с висок риск, систематичната оценка на подозирано DILI и подходящото мониториране са от ключово значение за предотвратяване прогресията към тежко чернодробно увреждане. Индивидуализираната оценка на риска и лекарствената безопасност остават в основата на по-безопасното предписване на терапия.

Ключови думи: медикаментозно индуцирано чернодробно увреждане; хепатотоксичност; фармакологични субстанции; остра чернодробна недостатъчност

HEPATOTOXIC MEDICATION: MECHANISMS, CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSIS, AND MANAGEMENT

K. Danov

Gastroenterology Department, University Hospital “N. I. Pirogov”, Sofia, Bulgaria

Abstract

Drug-induced liver injury (DILI) is a major cause of acute toxic hepatitis and acute liver failure in many countries. It is associated with substantial morbidity, healthcare utilization, and limitations on the development and use of pharmaceutical agents. Because DILI may mimic other hepatic disorders and lacks a single definitive diagnostic biomarker, timely recognition is essential. Hepatotoxicity may result from prescription medications, over-the-counter preparations, herbal products, and dietary supplements. Commonly implicated agents include antimicrobials, antituberculosis drugs, antiepileptic medications, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antineoplastic agents, and acetaminophen. Injury may be dose-dependent and predictable or idiosyncratic, with variable latency and clinical presentation. Diagnosis relies on medication history, biochemical injury patterns, exclusion of competing etiologies, and structured causality assessment. Management principally involves prompt withdrawal of the suspected agent, supportive care, and specific

antidotal or immunomodulatory treatment in selected circumstances. Severe cases require early specialist referral and even consideration of liver transplantation. Recognition of high-risk pharmaceutical agents, systematic assessment of suspected DILI, and appropriate monitoring are essential for preventing progression to severe hepatic injury. Individualized risk assessment and pharmacovigilance remain central to safer prescribing.

Key words: drug-induced liver injury; hepatotoxicity; pharmaceutical agents; acute liver failure

Въведение

Лекарствено индуцираното чернодробно увреждане (DILI) обхваща увреждания на черния дроб, причинени от предписани лекарства, лекарства без рецепта, биологични терапии и други фармакологично активни вещества. То представлява важна диагностична и терапевтична трудност, тъй като клиничните прояви варират от асимптомно повишение на аминотрансферазите до остра чернодробна недостатъчност, хроничен хепатит и персистираща холестаза. DILI е също водеща причина за остра чернодробна недостатъчност в Съединените щати и важен фактор за регулаторни ограничения и изтегляне на фармацевтични продукти [1-3].

Черният дроб е особено уязвим към лекарствена токсичност поради централната си роля в метаболизма, транспорта и елиминирането на лекарства. Чернодробните ензими на цитохром P450, пътищата на конюгация, митохондриалната функция и жлъчните транспортни системи могат да генерират токсични метаболити или да бъдат нарушени от изходните съединения. Възприемчивостта варира според дозата, продължителността на лечението, генетичните фактори, възрастта, съпътстващите заболявания, съпътстващата медикация и имуномедиираните реакции [4-6].

Диагнозата често е на принципа на изключването. Не съществува универсално валидиран биомаркер, който надеждно да установи причинно-следствената връзка във всички случаи, и трябва да се вземат предвид конкуриращи се състояния, включително вирусен хепатит, автоимунен хепатит, исхемично увреждане, обструкция на жлъчните пътища и метаболитни чернодробни заболявания.

Патофизиология и класификация

DILI обикновено се разделя на директна токсичност и идиосинкратична форма. Директното увреждане е относително предсказуемо, дозозависимо и възпроизводимо в чувствителни експериментални системи. Токсичността на ацетаминофена (парацетамол) е класическият пример. Идиосинкратично DILI възниква непредсказуемо при малка част от изложените индивиди, често е независимо от предписаната доза в рамките на терапевтичните граници и може да включва метаболитна податливост, имунна активация или и двете [4, 5, 7].

Механизмите включват образуване на реактивни метаболити, изчерпване на вътреклетъчния глутатион, митохондриална дисфункция, оксидативен стрес, нарушен транспорт на жлъчни киселини и адаптивни или вродени имунни отговори. Реактивните метаболити могат да се свързват с клетъчни протеини, да предизвикват оксидативни увреждания и да инициират смърт на хепатоцитите. Митохондриалното увреждане нарушава продукцията на аденозинтрифосфат и може да засили оксидативния стрес, докато инхибирането на пътищата за експорт на жлъчни соли може да причини холестатично увреждане [5, 8, 9].

Факторите на гостоприемника модифицират податливостта. Генетичната вариация в ензимите, метаболизиращи лекарства, транспортърните белтъци и имунносвързаните локуси са асоциирани с определени форми на DILI. Например специфични алели на човешкия левкоцитен антиген са асоциирани с увреждане, причинено от избрани антимикробни средства и други агенти. Тези асоциации обаче обичайно не подкрепят универсален генетичен скрининг преди рутинно изписване [6, 10].

Основни хепатотоксични лекарствени средства

Аналгетици и противовъзпалителни медикаменти

Ацетаминофен/парацетамол е водеща причина за дозозависимо остро чернодробно увреждане и остра чернодробна недостатъчност. При прекомерни дози увеличеното производство на

реактивния метаболит N-ацетил-р-бензохинонимин надвишава детоксикационния капацитет на глутатиона, което води до хепатоцелуларна некроза. Токсичността може да настъпи след еднократно предозиране, повтарящ се супратерапевтичен прием или неволна употреба на няколко продукта, съдържащи парацетамол [11,12].

Нестероидните противовъзпалителни средства (NSAIDs) могат да причинят хепатоцелуларно, холестатично или смесено увреждане, въпреки че клинично значимите случаи са редки. Диклофенак е добре установена причина за идиосинкратична хепатотоксичност. Други NSAIDs имат различни рискови профили, а наличието на неспецифично повишени аминотрансферази не е задължително показателно за клинично значимо чернодробно увреждане [13].

Антимикробни и антитуберкулозни средства

Амоксицилин-клавуланат е сред най-често посочваните причини за идиосинкратична DILI според различни източници. Увреждането му често има холестатичен или смесен модел, може да започне след края на лечението и понякога да персистира месеци [14,15]. Изониазид може да причини хепатоцелуларно увреждане – от асимптомно покачване на ензими до тежък хепатит. Рискът нараства с възрастта и определени клинични или медикаментозни фактори. Пиразинамид и рифампин също могат да допринесат за индуцираното от антитуберкулозни лекарства чернодробно увреждане, което налага оценка на режима, когато се прилагат няколко средства едновременно [16, 17].

Други релевантни антимикробни средства включват флуклоксацилин, нитрофурантоин, триметоприм-сулфаметоксазол и избрани макролиди. Нитрофурантоин може да причини остро или хронично увреждане с хепатитоподобна картина, понякога с автоимунни белези. Клиничната оценка трябва да вземе предвид продължителността на лечението, предходно излагане, латентен период и системни прояви на свръхчувствителност [7, 14, 18].

Антиепилептични и психотропни лекарства

Валпроат може да предизвика митохондриална токсичност, микровезикуларна стеатоза и рядко, тежка чернодробна недостатъчност. Рискът е особено обезпокоителен при малки деца със специфични метаболитни нарушения и при пациенти, приемащи определени комбинации от антиепилептични медикаменти. Валпроат-асоциираната хепатотоксичност може да настъпи и при терапевтични серумни концентрации [19]. Фенитоин, карбамазепин и ламотригин могат да причинят идиосинкратично чернодробно увреждане, понякога придружено от повишена температура, обрив, еозинофилия или други прояви на лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми. Такива прояви налагат незабавно спиране и оценка за системно засягане [20].

Антидепресантите и антипсихотиците са порядка причина за клинично значима DILI, но остават релевантни при пациенти на полифармация. Хлорпромазинът е класически асоцииран с холестатично увреждане, докато други психотропни лекарства могат да причинят хепатоцелуларни или смесени биохимични отклонения [7, 21].

Антинеопластични и имуномодулиращи средства

Терапиите за рак разшириха спектъра на свързаните с лечението чернодробни увреждания. Methotrexate може да причини хронично чернодробно увреждане и фиброза, особено при кумулативна експозиция и съпътстващи метаболитни рискови фактори. Тиопуриновата група средства, включително azathioprine, могат да предизвикат хепатоцелуларно увреждане, холестаза или съдовосвързани увреждания. Някои тирозин киназни инхибитори и други таргетни средства причиняват повишения на аминотрансферазите или клинично значим DILI [22-24]. Имуночекпойнт инхибиторите, включително средства, насочени към programmed cell death protein 1, неговия лиганд или cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, могат да предизвикат имуномедииран хепатит. Проявата варира от асимптомни повишения на ензимите до тежък хепатит. Диагнозата изисква преценка на конкурентни причини, а лечението зависи от тежестта, антираковия режим и отговора на имуносупресия [25, 26].

Кардиоваскуларни и други средства

Amiodarone може да причини асимптомни повишения на аминотрансферазите и по-рядко, клинично значимо чернодробно увреждане. Продължителното излагане може да бъде асоциирано със стеатохепатитоподобни промени и фиброза. Статините също могат да повишават аминотрансферазите, но сериозните чернодробни увежда-

ния са редки. Рутинното спиране при леки изолирани повишения обикновено не е необходимо без допълнителни доказателства за клинично значимо увреждане [27, 28].

Други свързани средства включват анаболни стероиди, естрогенни съединения и избрани антимикотични лекарства. Анаболните стероиди са често свързани с продължителна лека холестаза. Билковите и диетичните добавки също допринасят съществено за обогатяване на спектъра от чернодробни увреждания, независимо че съставът на съответния продукт и евентуалната контаминация могат да усложнят разпознаването на конкретния токсичен агент [29, 30].

Клинична картина и диагностична оценка

DILI може да се прояви с умора, анорексия, гадене, абдоминален дискомфорт, пруритус, тъмна урина, иктер, или, в тежки случаи – енцефалопатия и коагулопатия. Някои пациенти остават асимптомни до установяването на лабораторни отклонения. Биохимичният профил обичайно се категоризира като хепатоцелуларен, холестатичен или смесен, използвайки R-коефициента:

R=(ALAT/ALAT ULN)/(ALP/ALP ULN),

където ALAT ULN е горната референтна граница на локалната лаборатория за аланин аминотрансфераза, а ALP ULN е горната референтна граница на локалната лаборатория за алкална фосфатаза.

Съотношение R от 5 или повече показва хепатоцелуларен модел, 2 или по-малко показва холестатичен модел, а стойности между 2 и 5 индикират смесен модел [1, 2].

Клинично значимата DILI обикновено се подозира, когато аланин аминотрансферазата (ALT) или аспартат аминотрансферазата надвишават 5 пъти горната граница на нормата, алкалната фосфатаза надвишава 2 пъти горната граница на нормата, или когато ензимното увеличение се съчетава с повишение на билирубина или чернодробни симптоми. Тези прагове подпомагат идентифицирането на случаите, но не установяват самостоятелно причинна връзка с лекарствен продукт [1, 2].

Оценката трябва да включва подробна анамнеза за предписаните медикаменти, скорошни курсове на антибиотици, безрецептурни аналгетици, добавки, рекреационни вещества, промени в дозировката и прекратяване на лечение. Лабораторната оценка обикновено включва ALAT, аспартат аминотрансфераза, алкална фосфатаза, билирубин, международно нормализирано съотношение, албумин и пълна кръвна картина. Изследване за вирусен хепатит, автоимунно чернодробно заболяване и други възможни диагнози се провежда спрямо клиничната картина. Ултрасонографията е полезна при съмнение за билиарна обструкция или паренхимно заболяване [1, 2, 31].

Методът за оценка на причинно-следствена връзка Roussel Uclaf (RUCAM) предоставя структуриран подход за оценка на времевата зависимост, биохимичния ход след прекратяване на лекарството, рискови фактори, съпътстващи агенти, алтернативни диагнози и предходни данни за хепатотоксичност. Експертната оценка и структурираните електронни методи могат да допълват клиничната преценка, въпреки че нито един инструмент за оценка на причинността не елиминира напълно несигурността за конкретния хепатотоксичен агент [32, 33].

Законът на Ну определя модел за оценка на тежестта, при който хепатоцелуларното увреждане, обикновено ALAT над 3 пъти горната граница на нормата, се съчетава с общ билирубин над 2 пъти горната граница на нормата без значимо холестатично обяснение или по-добра алтернативна диагноза. Тази комбинация сигнализира за повишен риск от тежки изходи и изисква спешна оценка [34].

Лечение и превенция

Основният момент при лечението е незабавното спиране на предполагаемия причиняващ агент, когато има съмнение за клинично значима DILI. Решенията трябва да отчитат показанията на лекарството, тежестта на увреждането, наличието на алтернативи и последствията от прекратяването на приема. Повторното започване на лечение с предполагаем хепатотоксичен агент обикновено трябва да се избягва, освен ако терапевтичната полза не е убедителна и решението се взема под подходящ специализиран надзор [1, 2].

Лечението е предимно поддържащо, включително хидратация, контрол на симптомите, хранителна подкрепа и серийно наблюдение на чернодробната биохимия и коагулация. Отравянето с

парацетамол изисква своевременно приложение на N-ацетилцистеин, като лечението се ръководи от историята на експозицията, серумната концентрация на парацетамол, когато е интерпретируема, и клиничните обстоятелства. N-ацетилцистеин може да се обмисли и при избрани пациенти с ранен стадий на остра чернодробна недостатъчност, несвързана с парацетамол [11, 35].

Кортикостероидите не са рутинно показани за всички идиосинкратични DILI. Те могат да бъдат подходящи в избрани случаи с автоимунноподобна хистология, тежки синдроми на свръхчувствителност или хепатит, свързан с имунни checkpoint инхибитори, след като са оценени конкурентните причини. Тежка коагулопатия, енцефалопатия, бързо повишаващ се билирубин или други доказателства за остра чернодробна недостатъчност налагат спешно насочване към специализирано отделение и ранно обсъждане с трансплантационен център [1, 2, 25].

Превенцията изисква рационална терапия, съгласуване на лекарствата, обучение на пациента, подходящо лабораторно наблюдение за известни високорискови лекарства и избягване на ненужна полипрагмазия. Клиницистите трябва да изискат информация специално за добавки, продукти за отслабване, препарати за бодибилдинг и билкови лекарства, тъй като пациентите може да не считат тези продукти за лекарства. Подозрителните реакции трябва да бъдат документирани и докладвани чрез съответната система за фармакологична бдителност.

На таблица 1 са представени основните хепатотоксични фармакологични средства, моделите на чернодробно увреждане и клинични характеристики.

Таблица 1. Основни фармакологични средства, свързани с лекарствено индуцирано чернодробно увреждане

Лекарство или лекарствен клас	Типичен модел на чернодробно увреждане	Основни клинични характеристики
Парацетамол	Хепатоцелуларен	Дозозависима хепатоцитна некроза; възможна остра чернодробна недостатъчност
Амоксицилин/клавуланова киселина	Холестатичен или смесен	Увреждането може да се прояви след приключване на лечението
Изониазид	Хепатоцелуларен	Възможен тежък хепатит по време на лечението
Нитрофурантоин	Хепатоцелуларен или смесен	Остро или хронично увреждане; възможни автоимуноподобни прояви
Диклофенак	Хепатоцелуларен или смесен	Идиосинкратично чернодробно увреждане
Валпроат	Хепатоцелуларен, митохондриално обусловен	Микровезикуларна стеатоза; рядко тежка чернодробна недостатъчност
Карбамазепин, фенитоин, ламотригин	Смесен или вариабилен	Може да се съпровожда от кожен обрив, фебрилитет или системна реакция на свръхчувствителност
Метотрексат	Хронично хепатоцелуларно увреждане или фиброза	Рискът се влияе от кумулативната експозиция и съпътстващите заболявания
Checkpoint инхибитори	Хепатоцелуларен, понякога смесен	Имунномедииран хепатит
Амиодарон	Хепатоцелуларен или тип, наподобяващ стеатохепатит	Продължителната експозиция може да доведе до фиброза
Анаболни стероиди	Преимуществено холестатичен	Възможен продължителен иктер
Някои билкови продукти и хранителни добавки	Вариабилен	Съставът, примесите и замърсяването могат да затруднят установяването на причината

Посочените модели са типични, но не са изключителни. При отделните пациенти могат да се наблюдават различни биохимични и хистологични характеристики. Източници: [1, 2, 7, 11, 13–30].

Заключение

Хепатотоксичните фармакологични агенти представляват хетерогенна група от експозиции, способни да причинят преходни биохимични аномалии, персистиращо чернодробно заболяване или животозастрашаваща остра чернодробна недостатъчност. Точната диагноза изисква внимателна оценка на експозицията, разпознаване на модели на биохимично увреждане и изключване на алтернативни причини. Ранното спиране на предполагаемия агент, подходящото използване на специфични терапии и навременното насочване при тежко заболяване са основите на лечението. Подобрената фармакологична бдителност, обучението на пациентите и адаптираното към риска наблюдение остават от съществено значение за намаляване на предотвратимите чернодробни увреждания, свързани с лекарствена токсичност.

Библиография

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. Journal of Hepatology. 2019;70(6):1222-1261. doi:10.1016/j.jhep.2019.02.014.
2. Fontana RJ, Liou I, Reuben A, et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement–induced liver injury. Hepatology. 2023;77(3):1036-1065. doi:10.1002/hep.32689.
3. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, et al. Drug-induced liver injury. Nature Reviews Disease Primers. 2019;5:58. doi:10.1038/s41572-019-0105-0.
4. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. Nature Reviews Drug Discovery. 2005;4(6):489-499. doi:10.1038/nrd1750.
5. Chen M, Suzuki A, Borlak J, et al. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors. Journal of Hepatology. 2015;63(2):503-514. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.016.
6. Daly AK. Pharmacogenomics of adverse drug reactions. Genome Medicine. 2013;5(1):5. doi:10.1186/gm407.
7. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. The American Journal of Gastroenterology. 2014;109(7):950-966. doi:10.1038/ajg.2014.131.
8. Pessayre D, Fromenty B, Berson A, et al. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury. Drug Metabolism Reviews. 2012;44(1):34-87. doi:10.3109/03602532.2011.604086.
9. Jaeschke H, McGill MR, Ramachandran A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. Drug Metabolism Reviews. 2012;44(1):88-106. doi:10.3109/03602532.2011.602688.
10. Urban TJ, Goldstein DB, Watkins PB. Genetic basis of susceptibility to drug-induced liver injury: what have we learned and where do we go from here? Pharmacogenomics. 2012;13(7):735-738. doi:10.2217/pgs.12.57.
11. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. Hepatology. 2005;42(6):1364-1372. doi:10.1002/hep.20948.
12. Lee WM. Acetaminophen and the United States acute liver failure study group: lowering the incidence of acute liver failure. Hepatology. 2004;40(1):6-9. doi:10.1002/hep.20293.
13. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: what is the actual risk of liver damage? World Journal of Gastroenterology. 2010;16(45):5651-5661. doi:10.3748/wjg.v16.i45.5651.
14. DeLemos AS, Ghabril M, Rockey DC, et al. Amoxicillin-clavulanate-induced liver injury. Digestive Diseases and Sciences. 2016;61(8):2406-2416. doi:10.1007/s10620-016-4121-6.
15. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology. 2005;129(2):512-521. doi:10.1016/j.gastro.2005.05.006.
16. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. Chest. 1991;99(2):465-471. doi:10.1378/chest.99.2.465.
17. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2006;174(8):935-952. doi:10.1164/rccm.200510-1666ST.
18. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. Gastroenterology. 2008;135(6):1924-1934.e4. doi:10.1053/j.gastro.2008.09.011.
19. Zimmerman HJ, Ishak KG. Valproate-induced hepatic injury: analyses of 23 fatal cases. Hepatology. 1982;2(5):591-597. doi:10.1002/hep.1840020513.
20. Björnsson ES. Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents. International Journal of Molecular Sciences. 2016;17(2):224. doi:10.3390/ijms17020224.
21. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. Hepatology. 2006;44(6):1581-1588. doi:10.1002/hep.21424.
22. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. The Oncologist. 2001;6(2):162-176. doi:10.1634/theoncologist.6-2-162.
23. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–2026. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/.

24. Chabner BA, Roberts TG Jr. Chemotherapy and the war on cancer. Nature Reviews Cancer. 2005;5(1):65-72. doi:10.1038/nrc1529.
25. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2017;28(suppl 4):iv119-iv142. doi:10.1093/annonc/mdx225.
26. De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. French Network for Liver Injury Induced by Cancer Immunotherapy. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. Journal of Hepatology. 2018;68(6):1181-1190. doi:10.1016/j.jhep.2018.01.033.
27. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Hepatology. 2007;46(5):1453-1463. doi:10.1002/hep.21848.
28. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. JAMA. 2007;298(11):1312-1322. doi:10.1001/jama.298.11.1312.
29. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. Hepatology. 2014;60(4):1399-1408. doi:10.1002/hep.27317.
30. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. Gastroenterology. 2015;148(7):1340-1352.e7. doi:10.1053/j.gastro.2015.03.006.
31. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. The American Journal of Gastroenterology. 2017;112(1):18-35. doi:10.1038/ajg.2016.517.
32. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs – I: a novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. Journal of Clinical Epidemiology. 1993;46(11):1323-1330. doi:10.1016/0895-4356(93)90101-6.
33. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs – II: an original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. Journal of Clinical Epidemiology. 1993;46(11):1331-1336. doi:10.1016/0895-4356(93)90102-7.
34. Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2006;15(4):241-243. doi:10.1002/pds.1211.
35. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al.; Acute Liver Failure Study Group. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. Gastroenterology. 2009;137(3):856-864.e1. doi:10.1053/j.gastro.2009.06.006.

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

ВРОДЕНИ АНОМАЛИИ НА ДИХАТЕЛНАТА СИСТЕМА – ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРИ ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО

Г. Григоров[1], Б. Младенов[2]

[1]Отделение по анестезиология и интензивно лечение, Клиника по неврохирургия, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“
[2]Клиника по детска анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“

Резюме
Вродените аномалии на дихателната система са от интерес за педиатрите, анестезиолог-реаниматорите, общопрактикуващите лекари, хирурзите и УНГ специалистите. Те макар и „встрани от прожекторите“ са в диференциалнодиагностичния план при деца с рецидивиращи инфекции и прогресиране на оплаквания, в някои случаи достигащи до хронична дихателна недостатъчност. В настоящия обзор ще обобщим основните типове аномалии, диагностичното им уточняване, клинична картина и лечение.

Ключови думи: редицивиращи инфекции, хирургична корекция, обструкция, кашлица, вродени аномалии

CONGENITAL ANOMALIES OF THE RESPIRATORY SYSTEM – CHALLENGE FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT

G. Grigorov[1], B. Mladenov[2]

[1]anesthesiology and Intensive Care Department, Neurosurgery Clinic, University Hospital “N. I. Pirogov”
[2]Child Anesthesiology and Intensive Care Clinic, University Hospital “N. I. Pirogov”

Abstract
Congenital anomalies of the respiratory system are of interest to pediatricians, anesthesiologists and intensivists, general practitioners, surgeons, and ENT specialists. Although often "out of the spotlight," they figure in the differential diagnosis for children presenting with recurrent infections and progressive symptoms – conditions that, in some cases, can lead to chronic respiratory failure. This review summarizes the main types of anomalies, the diagnostic workup, the clinical presentation, and the treatment options.

Key words: recurrent infections, surgical correction, obstruction, cough, congenital anomalies

Въведение

Вродените аномалии на бронхопулмоналната система заемат челните места по честота, като представляват между 5 и 18,7% от всички вродени аномалии [1]. Те се срещат при 1:1000-2000 живородени. Представляват особен интерес още от XVIII век, когато са описани за първи път от Моргани. Вродените аномалии на дихателната система са пряко отражение на нарушения в ембриогенезата на белодробния зародиш. Основните етапи на ембрионалното развитие са представени на табл. 1.

Таблица 1. Основни етапи в ембрионалното развитие на белия дроб

	Гестационни седмици	Основни характеристики
Ембрионален стадий	4-6	Трахеалният дивертикул се удължава и разклонява, образувайки левия и десния клон от бифуркацията на трахеята
Жлезист стадий	6-16	Настъпва прогресивно разклоняване на белодробните зачатъци, при което се образуват лява и дясна белодробна пъпка.
Каникуларен стадий	16-28	Продължава разклоняването на бронхиалното дърво, но основната характеристика е васкуларизацията на терминалните дихателни пътища. Около 24-тата седмица започват да се появяват пневмоцити от тип II и дишането става възможно.
Стадий оформяне на сак	26-термин	Терминалните дихателни пространства, наречени сакули, се развиват бързо, а пневмоцитите от тип II секретират все по-големи количества сърфактант.
Ембрионален стадий	4-6	Трахеалният дивертикул се удължава и разклонява, образувайки левия и десния клон от бифуркацията на трахеята

Етиология и класификация

Етиологията е неизвестна, като съществуват няколко теории – обструктивни изменения, нарушена диференциация и генетични мутации, като типът аномалия зависи от гестационната възраст, при която възниква. В подкрепа на това предположение е и честото съчетание на белодробните малформации с такива от близки системи, комбинирани с аномалии на стомашно-чревния тракт, на отделителната, сърдечно-съдовата система [1, 2].

Съществуват няколко класификации, като историческо значение имат тези на Протопопов [3]; на Шнайдер и др. Към момента е актуална класификацията на Monaldi, изразяваща се в 4 степени:

1. Агенезия на белия дроб, пълна липса на бронхопулмонален комплекс едностранно;
2. Аплазия – рудиментарно развитие;
3. Хипоплазия;
4. Недоразвитие на малките бронхи [2].

Диагноза и терапия

Със съвременните методи за пренатална диагностика все повече от вродените аномалии на белите дробове биват диагностицирани пре- или антенатално. Неоспорим факт е, че при чести рецидивиращи инфекции трябва да бъдат в диференциалнодиагностичния план, но когато останат асимптомни, често са случайна находка при вече възрастни пациенти. В западната литература като основополагащ метод за ранна, пренатална диагностика остава УЗД изследване при бременни. При суспектни пациентки в определени случаи може да бъде извършен ЯМР (по препоръки между 20-24 г.с.) [4]. При суспектните за вродена малформация на дихателните пътища (CPAM) се предлага повторно образно изследване (ЯМР) 4 седмици след първоначалното за преоценка на малформацията и оптимално лечение след раждане.

Последващото поведение зависи от консилиум между АГ специалисти, неонатолози, педиатри, детски пулмолози и детски хирурзи, в тясна колаборация със специалисти по образна диагностика. Едно ретроспективно проучване от САЩ прави съпоставка между всички изброени методи и тяхната прецизност (табл. 2). При него всички диагностицирани пациенти са подложени на КАТ след раждане.

Таблица 2. Корелация между пренаталната и постнаталната образна диагностика при деца с вродени аномалии на дихателната система

Диагноза, патологично изследване и брой		**Корелация с патологични находки**		
		Постнатален CT	Пренатален MRI	Пренетален US
CCAM	18	17/17	10/15	17/18
Бронхогенна киста	5	3/5	3/5	3/5
Пулмонална секвестрация	9	7/9	5/9	4/9
Хибридна лезия	6	4/5	3/6	2/6
Бронхиална атрезия	1	1/1	0/1	0/1
Общо	39	32/37	21/36	26/39

CCAM – вродени кистични аденоматодни малформации; CT – компютърна томография;
MRI – ядрено-магнитен резонанс; US – ултразвук

На база показаните данни става ясно, че при бронхогенните кисти нито един от използваните образни методи не е дефинитивен за поставяне на диагнозата. Въпреки това образните методи са необходими за оценка влиянието на лезията върху останалата част от паренхима. При суспектни CPAM пациенти консенсусът да бъдат употребени и трите метода е най-прецизно диагностично поведение.

При секвестрацията на белия дроб нито един от употребените методи не е с висока чувствителност и аберантни артерии могат да бъдат открити често при хирургичната експлорация, когато е удачно и тяхното целенасочено търсене. Експлорацията е изключително ценна при долнолобарни малформации, където честотата на аберантни съдове е най-висока.

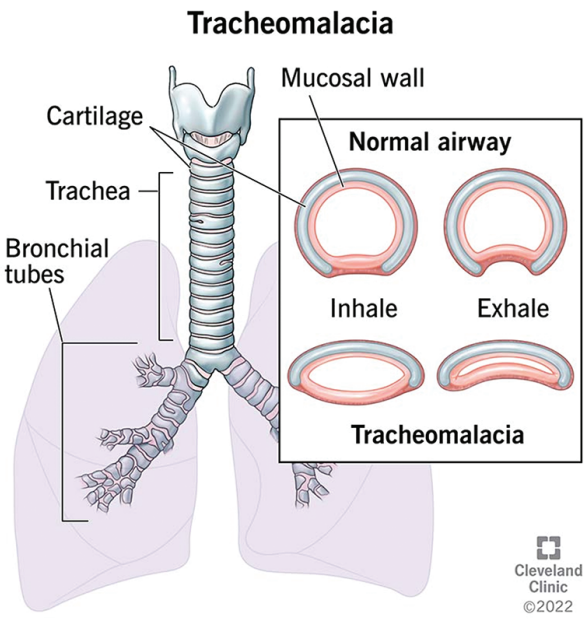
Вродената трахеобронхомегалия е от редките аномалии на дихателната система. Описана е за пръв път през 1932 г. и се характеризира с множествени трахеобронхиални дивертикули. Заболяването има известна корелация с Ehlers-Danlos syndrome и други бронхобелодробни изменения. Счита се, че се унаследява автозомно-рецесивно и засяга предимно афроамериканци. При заболяването има нарушен дренаж на бронхиалните секрети, което може да доведе до рецидивиращи инфекции, бронхиектазии, белодробна фиброза и емфизем. Клиничната картина се характеризира с повтарящи се пневмонии, дрезгав глас, гнойна експекторация. Симптоматиката може да е минимална, но прогресира и води до хронична дихателна недостатъчност. Диагнозата е с фибробронхоскопия (ФБС) и рентгенологична – широка трахея и бронхи, с вълнообразни и на места назъбени контури. В най-тежките случаи може да възникне стеснение на просвета на трахея и бронхи, респективно да се развият емфизем и хроничен възпалителен процес. Цитологията на бронхоалвеоларния лаваж определя тежестта на възпалителните промени. В диференциалната диагноза на вродената трахеобронхомегалия са: муковисцидоза, саркоидоза, аспергилоза и интерстициална пневмония. Лечението е насочено към рецидивиращите инфекции, като своето място намират бронхиалният лаваж и кинезитерапията. Съществуват и методи на хирургична корекция [2].

Известни са три вида трахеална стеноза – локално стеснение, предимно в горната 1/3 (50%), генерализирана (30%), с форма на фуния (20%) [1, 2].

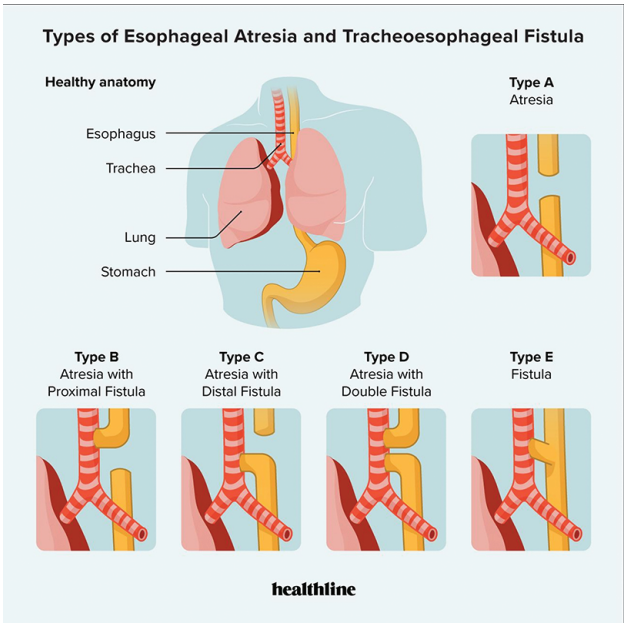
Като водещи симптоми се отбелязват стридорът, перioралната цианоза, епизоди на апнея, рекурентни инфекции. В диагностичен план място заемат КАТ и ЯМР, но с най-голяма точност са бронхоскопията и микроларингоскопията, с която трахеалната стеноза се отдиференцира от други малформации.

При пациенти с по-изразени оплаквания е възможно да се прибегне до балонна дилатация или хирургична интервенция за корекция на дефекта. При по-леките форми обичайното поведение е изчаквателно.

Трахеобронхомалацията клинично се изявява в ранна детска възраст с кашлица, стридор, диспнея, перорална цианоза и „свиркане“. При деца с рецидивиращи пневмонии и бронхити не трябва да се изключва значението на трахеобронхомалацията в диференциалнодиагностичен план. Характерно за нея е, че при издишване луменът на трахеята се стеснява и заема различна форма – звездовидна, сърповидна (фиг. 1). В училищна възраст при функционално изследване на дишането се наблюдава обструктивен тип вентилаторен дефект [1, 2, 3]



Фиг. 1. Форма на трахеята в норма и при трахеомалация в двете фази на дишането (https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24504-tracheomalacia)



Фиг. 2. Видове езофагелна атрезия и трахеоезофагеална фистула

(https://www.healthline.com/health/tracheoesophageal-fistula#types)

Трахеоезофагеалната фистула е комуникация между трахеята и хранопровода. Бива 4 типа (фиг. 2).

Тип А – атрезия на горната част на хранопровода, а долната е свързана с трахеята (90% от случаите);

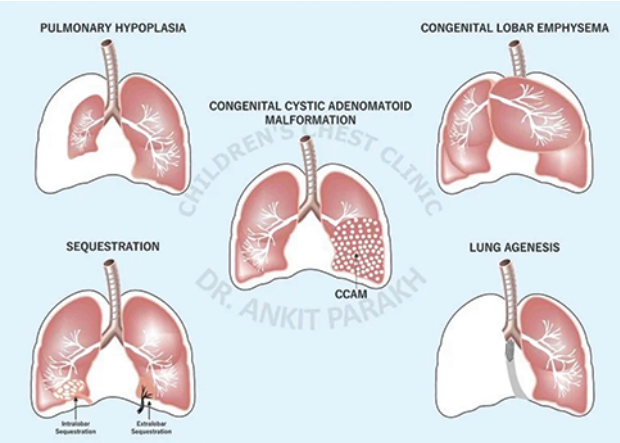
Тип В – изолирана езофагеална атрезия (4% от случаите)

Тип С – Н-вид фистула (около 4% от случаите)

Другите варианти (**тип D** и **тип Е**) са много редки (под 1% от случаите) [5].

Сред основните симптоми са кашлица при хранене, обилна саливация, перioрална цианоза. Диагностично значение има рентгенографията, която може да покаже наличието на въздух в коремната кухина (пневмоперитонеум), бронхоскопия, УЗД. Лечението е оперативна корекция, като изключително важно е да не се прибързва с въвеждането на храна per os, докато не е завършил процесът на постоперативно възстановяване. Прогнозите зависят от типа на аномалията, евентуалната ѝ корелация с други малформативни изменения, ранната диагностика и обучен хирургичен екип. Като постоперативни усложнения основно се разглеждат leakage от анастомозите, стриктури и ГЕР.

Към групата на кистичните белодробни малформации се включват бронхогенни кисти, вродена малформация на дихателните пътища (CCAM), вродено лобарно свръхраздуване (известно в миналото като емфизем) и белодробна секвестрация (фиг. 3). Пренатално диагнозата може да бъде поставена най-рано между 15 и 20-а г.с. [1, 2, 7, 9, 10).



Фиг. 3. Вродени белодробни малформации (https://ankitparakh.com/conditions-treated/congenital-lung-diseases/)

Белодробната секвестрация, която се среща при 7% от всички деца с белодробни аномалии, е автономен, патологично променен и нефункциониращ белодробен участък, без връзка с бронхиалната система и имащ самостоятелно кръвоснабдяване от аберантни артерии.

Патологоанатомично аномалията се изразява в мека ателектатична маса, заета с разнокалибрени и различни по брой кисти и кистоподобни образувания. Най-консенсусното обяснение на аномалията е дадено от Pryce (1946 г.) с неговата тракционна теория, приемаща, че аномалните артерии „теглят“ част от белия дроб, отделяйки го от останалия бял дроб. Аномалията се разделя на 2 основни типа – екстрапулмонална секвестрация (разположена предимно вляво паракардиално) и интрапулмонална (предимно базално), като съотношението е 60:40. Диагностично значение имат рентгенографията, КТ, ЯМР; инвазивните изследвания като бронхография и ангиография не предоставят по-добра информативност и се избягват. Ехографията и доплер-ехографията са достатъчно информативни. Клиничната картина при заболяването се владее от остри и рецидивиращи инфекции с една и съща локализация. Усложненията на белодробната секвестрация са: кръвоизливи, злокачествена дегенерация, аспергилом. Лечението е хирургично, като може да бъде извършено и под видеоторакоскопски контрол [2].

Заключение

Вродените аномалии на дихателната система са от интерес за педиатрите, анестезиолог-реаниматорите, общопрактикуващите лекари, хирурзите и УНГ специалистите. Те макар и „встрани от прожекторите“ са в диференциалнодиагностичния план при деца с рецидивиращи инфекции и прогресиране на оплаквания, в някои случаи достигащи до хронична дихателна недостатъчност. Вродените аномалии на бронхопулмоналната система заемат челните места по честота, като представляват 5-18,7% от всички вродени аномалии [1]. Те се срещат при 1:1000-2000 живородени. Етиологията е неизвестна, като съществуват няколко теории – обструктивни изменения, нарушена диференциация и генетични мутации и др. Основни методи за изследване на вродените аномалии са рентгенографията, ехографията, доплер-ехографията, КАТ, ЯМР, както и инвазивните методи на изследване – бронхография, фибробронхоскопия. Лечението на вродените аномалии на дихателната система най-често е хирургично, като от значение е размерът на вродената аномалия и усложненията, до които води. Най-често това са рецидивиращи инфекции на дихателните пътища и функционални изменения като диспнея, стридор, периорална цианоза. Ако аномалията е малка и не води до съществени промени в дихателната функция, по-щадящото поведение е изчаквателното, при по-големи аномалии, засягащи дихателната функция, подходяща стратегия за лечение е оперативна интервенция.

Библиография

1. Учебник по педиатрия. Второ актуализирано и допълнено издание. Под ред. на Литвиненко И, Авджиева-Тзавелла Д, 2023, 255-258.
2. Учебник по клинична пулмология в Детската възраст. Под ред. на Шмилевр Т, 2017, 291-305.
3. Клинична педиатрия. Под ред. на Братанов Б, 382-386.
4. Alamo L, Gudinchet F. Prenatal diagnosis of congenital lung malformations. Springer-Verlag 2012.
5. Переновска П, Вродени аномалии на белия дроб. GP News. 12/2021.
6. Fainardi V. Congenital malformations potentially affecting respiratory function: multidisciplinaryapproach and follow-up. Acta Biomed 2021; vol.92

7. Kanavi JV, Thangaraj J, Thomas A, et al. Congenital cystic adenomatois malformation (CCAM): antenatal and postnatal management. Int J Repord Contracept Obstet Gynecol, 2017, 6(6), 2447-2451.
8. Kersten CM. Congenital Lung Abnormalities: Towards optimal management for every child, 2023.
9. Stocker JT. Congenital pulmonary airway malformation: a new name and expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Histopathology, 2002
10. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al. Fetal cystic adenomatois malformations& prenatal diagnosis and natutal history. Journal Of Pediatric Surgery, 1985.
11. https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24504-tracheomalacia
12. https://www.healthline.com/health/tracheoesophageal-fistula#types
13. https://ankitparakh.com/conditions-treated/congenital-lung-diseases

КЪСНО ВЪЗНИКНАЛ ДВУСТРАНЕН ПАРОТИТ ПРИ ПАЦИЕНТКА С ТЕЖКА ЧЕРЕПНОМОЗЪЧНА ТРАВМА И ПРОДЪЛЖИТЕЛНА ИНВАЗИВНА МЕХАНИЧНА ВЕНТИЛАЦИЯ: КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Г. Назлиева, А. Александров, М. Вапирева

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

Резюме

Въведение: Острото увеличение на паротидните жлези е рядко усложнение, описано в периоперативния период и при приложение на неинвазивна вентилация. Представяме случай на късно възникнало двустранно паротидно засягане в хода на продължително интензивно лечение и инвазивна механична вентилация. **Клиничен случай:** 53-годишна пациентка с тежка черепномозъчна травма и масивен десностранен остър субдурален хематом е подложена на спешна краниотомия, последвана от продължителна инвазивна механична вентилация и трахеостомия. В края на първия месец от хоспитализацията се развива изразено двустранно увеличение на паротидните жлези с изразен лицево-шиен оток. Ултразвуковото изследване установява увеличение и едемни промени на паротидните жлези с усилен кръвоток при доплерово изследване, както и изразен оток на околните меки тъкани, без данни за ограничени течни колекции. Установено е повишение на общата α-амилаза до 579 U/L. Паротидното засягане се развива на фона на тежко системно състояние с Klebsiella pneumoniae бактериемия, изразена тромбоцитопения, хипоалбуминемия и прогресираща органна дисфункция. Проведени са антибиотична терапия, съобразена с микробиологичните резултати, и комплексно интензивно лечение. Паротидният и лицево-шийният оток персистират в хода на последващото клинично протичане, на фона на прогресираща полиорганна дисфункция и кардиоциркулаторна недостатъчност. **Заключение:** Случаят представя необичаен времеви и клиничен профил на двустранно паротидно засягане с късно начало и персистиращо протичане при критично болен пациент на продължителна инвазивна механична вентилация. Клиничните, лабораторните и ехографските данни потвърждават паротидно засягане, но не позволяват установяване на единна етиология. Вероятна е многофакторна генеза, което налага широка диференциална диагноза и предпазливост при автоматичното определяне на подобни случаи като anesthesia mumps.

Ключови думи: двустранен паротит; черепномозъчна травма; интензивно лечение; механична вентилация; ехография

LATE-ONSET BILATERAL PAROTITIS IN A PATIENT WITH SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY AND PROLONGED INVASIVE MECHANICAL VENTILATION: A CASE REPORT

G. Nazlieva, A. Aleksandrov, M. Vapireva

Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Clinic of Neurosurgery,
University Multiprofile Hospital for Active Treatment and Emergency Medicine “N. I. Pirogov”

Abstract

Introduction: Acute parotid gland enlargement is a rare complication described in the perioperative setting and during non-invasive ventilation. We present a case of late-onset bilateral parotid involvement occurring during prolonged intensive care and invasive mechanical ventilation. **Case presentation:** A 53-year-old woman with severe traumatic brain injury and a massive right-sided acute subdural hematoma underwent

emergency craniotomy, followed by prolonged invasive mechanical ventilation and tracheostomy. At the end of the first month of hospitalization, she developed marked bilateral enlargement of the parotid glands accompanied by pronounced facial and cervical edema. Ultrasonography demonstrated enlarged, edematous parotid glands with increased blood flow on Doppler examination, together with extensive edema of the surrounding soft tissues, without evidence of localized fluid collections. Total α-amylase was elevated to 579 U/L. The parotid involvement developed in the setting of severe systemic illness, including Klebsiella pneumoniae bacteremia, marked thrombocytopenia, hypoalbuminemia, and progressive organ dysfunction. Antibiotic therapy guided by microbiological findings and comprehensive intensive care management were provided. The parotid and facial-cervical edema persisted throughout the subsequent clinical course, alongside progressive multiorgan dysfunction and cardiocirculatory failure. **Conclusion:** This case demonstrates an unusual timing and clinical pattern of bilateral parotid involvement, characterized by late onset and a persistent course in a critically ill patient receiving prolonged invasive mechanical ventilation. Clinical, laboratory, and ultrasonographic findings confirmed parotid gland involvement but did not allow a single etiology to be established. A multifactorial pathogenesis appears likely, highlighting the need for a broad differential diagnosis and caution against automatically classifying such cases as anesthesia mumps.

Key words: bilateral parotitis; traumatic brain injury; intensive care; mechanical ventilation; ultrasonography

Въведение

Острото увеличение на паротидните жлези е рядко усложнение, описвано в периоперативния период и при различни форми на респираторна поддръжка с положително налягане. В литературата се използват термините acute transient sialadenitis, anesthesia mumps, pneumoparotid/pneumoparotitis и паротит, асоцииран с неинвазивна вентилация, които отразяват различни, частично припокриващи се клинични и патофизиологични състояния [1, 2].

Повечето публикувани случаи на anesthesia mumps възникват интраоперативно или в ранния следоперативен период, проявяват се с едностранно или двустранно увеличение на паротидните жлези и обикновено имат доброкачествено и самоограничаващо се протичане [1, 2]. Патогенезата не е напълно изяснена и се приема за многофакторна. Обсъжданите механизми включват дехидратация, намалена слюнчена секреция и повишен вискозитет на слюнката, нарушен дренаж през стеноновия канал, продължително позициониране и локална компресия, нарушения във венозния и лимфния дренаж, както и медикаментозно обусловени промени в автономната регулация на слюнчените жлези [1, 2]. Липсата на единен механизъм се подкрепя и от описаните случаи след спинална и епидурална анестезия [3, 4], както и след електроконвулсивна терапия под краткотрайна анестезия [5]. Отделна група представляват случаите на паротидно увеличение, свързани с неинвазивна вентилация. При тях се обсъждат повишеното орофарингеално налягане, нарушаването на слюнчения отток и в определени случаи ретроградното проникване на въздух през стеноновия канал [6–10]. Описани са случаи след BiPAP [6], при продължителна неинвазивна вентилация [7], както и двустранен паротит при пациент в интензивно отделение, асоцииран с неинвазивна вентилация [8].

Значително по-ограничени са данните за късно възникнало двустранно паротидно засягане при продължително лекувани критично болни пациенти на инвазивна механична вентилация. Представяме случай на късно възникнал двустранен паротит при пациентка с тежка черепномозъчна травма, продължителна инвазивна механична вентилация и трахеостомия, с клиничен и времеви профил, различаващ се от типично описвания anesthesia mumps.

Клиничен случай

Пациентка на 53 години е приета в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ след падане в дома и травма на главата, последвани от загуба на съзнание. При постъпването е с Glasgow Coma Scale (GCS) 5 точки и анизокория с по-широка дясна зеница. Анамнестично е известно оперативно лечение по повод на мозъчна аневризма с кръвоизлив през 2002 г. и ендоваскуларно лечение на две мозъчни аневризми през 2019 г. Поради тежкото нарушение на съзнанието и невъзможност за поддържане на проходими дихателни пътища се пристъпва към спешна ендотрахеална интубация и инвазивна механична вентилация.

Компютърна томография на глава установява масивен десностранен субдурален хематом с максимална ширина до 50 mm, изместване на срединните структури с около 19 mm и субфалцинно и начално транстенториално херниране. Извършена е спешна десностранна фронтотемпоропариетална краниотомия с евакуация на хематома и дренаж. Следоперативно пациентката постъпва в ОАИЛ интубирана, на инвазивна механична вентилация и вазопресорна поддръжка. Персистира тежък неврологичен дефицит, с последващи оценки до GCS 7. Поради необходимост от продължителна респираторна поддръжка на 10-и ден от болничния престой е извършена планова отворена трахеостомия.

В края на първия месец от хоспитализацията се установява двустранен оток на паротидните зони, обхващащ букалните и субмандибуларните области и шията. Отокът нараства значително и впоследствие персистира без видима регресия до края на наблюдението. Нарушеното съзнание не позволява оценка на болка, напрежение или сухота в устата. Клиничният вид на лицево-шийния оток е представен на фиг. 1.

Проведена е консултация с лицево-челюстен хирург, при която е установено двустранно дифузно увеличение на паротидните жлези без гнойна секреция в устната кухина и без клинични данни за остър гноен възпалителен процес. Находката е интерпретирана като клинично суспектна за двустранен вирусен паротит. Последвалата вирусологична диагностика не потвърждава вирусна генеза.

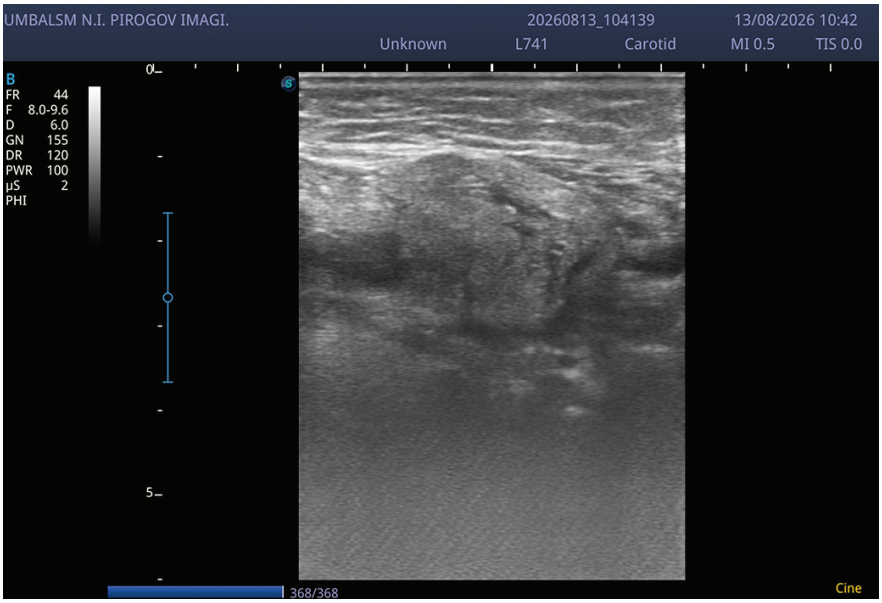
Ехографското изследване показа уголемена дясна паротидна жлеза с хиперехогенна едемна структура, усилен доплеров кръвоток и интрапаренхимни лимфни възли до около 4 mm по късата ос. Лявата паротидна жлеза е визуализирана частично поради превръзки, като в достъпната част са установени сходни промени. Подкожните тъкани в букалната и шийната област са изразено едематозни, на места разслоени, без ограничени течни колекции в достъпните за изследване области. Представителни B-mode срезове са показани на фиг. 2 и 3.



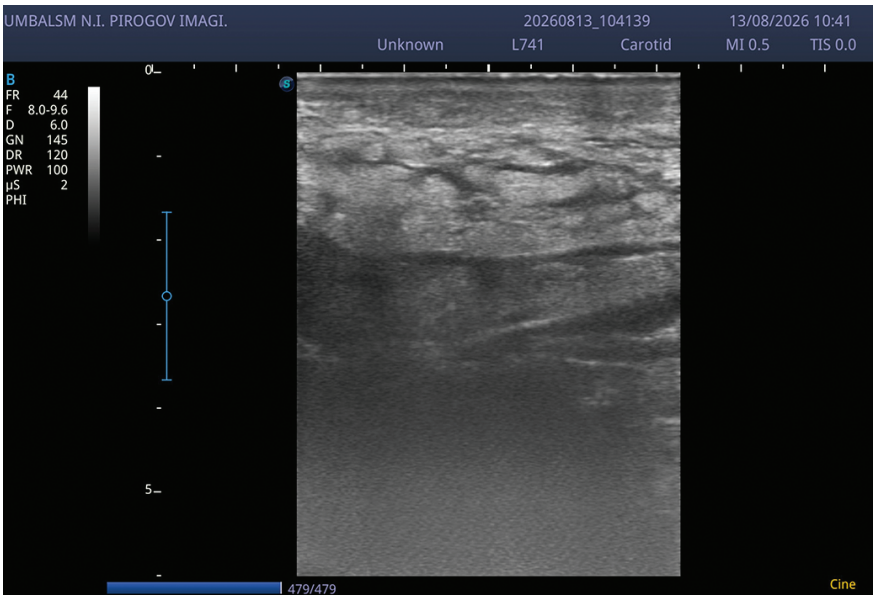
Фиг. 1 А–Б. Фронтални изгледи с изразен двустранен лицево-шиен оток;
В–Г. Странични изгледи, показващи обхвата на отока в паротидните, субмандибуларните и шийните области

Паротидното засягане се развива на фона на септично състояние с хемодинамична нестабилност и изразени системни нарушения. Прокалцитонинът се повишава от 0,33 ng/mL на 27-ия ден от болничния престой до 56,43 ng/mL на 30-ия ден, когато са установени тромбоцити 34 × 10^9/L и албумин 17 g/L. При постъпването общата α-амилаза е 76 U/L, а на 34-ия ден, в периода на изразено паротидно засягане, достига 579 U/L. Същия ден са отчетени левкоцити 33,8 × 10^9/L, тромбоцити 6 × 10^9/L и албумин 22 g/L.

Повишението на общата α-амилаза във времева връзка с паротидното увеличение подкрепя наличието на засягане на слюнчените жлези, без да е специфично за неговата етиология. Изразената хипоалбуминемия вероятно е допринасяла за генерализирания и лицево-шийния мекотъканен оток, но сама по себе си не обяснява ехографските промени и увеличението на паротидните жлези. Основните лабораторни показатели са представени в табл. 1.



Фиг. 2. B-mode срез от ехографското изследване на паротидната област



Фиг. 3. B-mode срез с хипоехогенни ивици между повърхностните тъкани, съответстващи на описаното едемно разслояване

Страната не е означена в предоставените кадри. Данните за двустранното засягане и усиления кръвоток са от ехографския протокол.

Таблица 1. Лабораторни показатели в периода на паротидното засягане

Показател	34-и ден	35-и ден
Левкоцити, × 10^9/L	33,8	23,1
Тромбоцити, × 10^9/L	6	31
CRP, mg/L	277,5	198,5
Прокалцитонин, ng/mL	64,66	70,62
Обща α-амилаза, U/L	579	374
Албумин, g/L	22	22
Креатинин, μmol/L	101	109
Общ билирубин, μmol/L	25,3	44,5

CRP е изразен в mg/L след преобразуване от mg/dL.
Посочена е общата α-амилаза.

Хемокултурата установява мултирезистентен щам на Klebsiella pneumoniae, ESBL-продуциращ, металобеталактамаза-положителен и карбапенем-резистентен, с отчетена чувствителност към колистин. Локална микробиологична проба от паротиден секрет или стеноновия канал не е изследвана, поради което не може да се установи етиологична връзка между бактериемията и паротидното засягане.

Проведено е антибиотично лечение, съобразено с микробиологичните резултати, и комплексно интензивно лечение, включващо вазопресорна поддръжка и трансфузионна терапия с еритроцитен концентрат, прясно замразена плазма и тромбоцитен концентрат. При специализираната консултация не е препоръчано специфично лечение на паротидното засягане. Въпреки провежданата терапия паротидният и лицево-шийният оток персистират без видима клинична регресия до края на периода на наблюдение.

Клиничните, лабораторните и ехографските находки потвърждават двустранно паротидно засягане, без да позволяват определяне на конкретна етиология.

Обсъждане

Паротидното засягане възниква късно в хода на интензивното лечение, повече от месец след краниотомията. Това го отличава от т.нар. anesthesia mumps, който обикновено се проявява в непосредствения периоперативен период и най-често има преходен характер [1–5]. При нашата пациентка отокът нараства и персистира без видима клинична регресия до края на наблюдението. Проследяването обаче е ограничено от настъпилия летален изход, поради което не може да бъде определена естествената продължителност на локалния процес.

Паротидната находка се развива при критично болна пациентка на фона на септично състояние, хемодинамична нестабилност и изразени системни нарушения. В този контекст локалните промени и лабораторните отклонения се припокриват с проявите на системното заболяване, което затруднява определянето на единен етиологичен механизъм. При консултацията с лицево-челюстен хирург е обсъдена вирусна етиология, която не е потвърдена лабораторно. Двустранното засягане, липсата на гнойна секреция и отсъствието на ограничени течни колекции не са етиологично специфични и сами по себе си не изключват бактериален възпалителен процес без абсцедиране.

Бактериемията с мултирезистентна Klebsiella pneumoniae и рязкото повишение на прокалцитонина предхождат установяването на изразеното паротидно засягане. Тези находки отразяват системния инфекциозен процес, но не могат да бъдат разглеждани като специфични за възпаление на паротидните жлези. Липсата на локална микробиологична проба от паротиден секрет или стеноновия канал не позволява доказване на паротидните жлези като източник на бактериемията или установяване на конкретен бактериален причинител на локалния процес. Персистирането на отока по време на антибиотичното лечение също не е достатъчно основание за изключване на бактериална етиология.

Нарушеният слюнчен дренаж представлява друг възможен механизъм. Ограниченият прием през устата, намалената физиологична стимулация на слюноотделянето, повишеният вискозитет на слюнката и медикаментите с антихолинергично действие могат да благоприятстват слюнчения застой и развитието на сиалоаденит [1–5]. При пациентката тежкото нарушение на съзнанието и продължителното интензивно лечение създават клинични условия, при които нарушеният слюнчен дренаж би могъл да има допринасяща роля. Този механизъм остава предполагаем, тъй като не

е установена механична обструкция на стеноновия канал или конкретна медикаментозна причина.

Положително налягане и слюнчен отток

При маскова неинвазивна вентилация положителното налягане се предава към устната кухина и може да наруши оттичането през стеноновия канал. Martinez и Dicpinigaitis описват остър паротит след осем часа BiPAP, с последваща регресия след прекратяване на неинвазивната вентилация и провеждане на поддържащи мерки [6]. Авторите обсъждат взаимодействие между локалния ефект на положителното налягане и фактори, благоприятстващи слюнчения застой.

Друг описан механизъм е ретроградното проникване на въздух през стеноновия канал с развитие на пневмопаротид, който може да бъде съпроводен и от възпаление. Goates и сътр. описват подобно усложнение при продължителна ороназална CPAP терапия, с образно потвърждение чрез КТ или сиалография [10]. В настоящия случай липсват образни данни за въздух в паротидните жлези или каналите, поради което пневмопаротид не е установен.

Приложимостта на тези механизми зависи от начина на вентилация. При инвазивна механична вентилация през трахеостома с ефективно уплътнен маншет положителното налягане се прилага дистално от горните дихателни пътища и не се предава към устната кухина по начина, характерен за ороназалната маска. Поради това механизмите, описани при неинвазивна вентилация, не могат да бъдат директно екстраполирани към настоящия случай. По-релевантни биха могли да бъдат косвените ефекти на продължителната механична вентилация върху венозния и лимфния дренаж.

Венозен и лимфен дренаж

Възможен непряк ефект на вентилацията с положително налягане е повлияването на венозния и лимфния дренаж. Повишеното интраторакално налягане може да увеличи централното венозно налягане и да намали градиента за оттичане на лимфата към венозната система. В проучване при 21 пациенти Thorup и сътр. установяват намалена честота на периферните лимфни контракции по време на обща анестезия и механична вентилация [11]. Измерванията са извършени на долен крайник при хирургични пациенти, поради което резултатите не доказват нарушение на паротидния лимфен дренаж и не позволяват самостоятелно разграничаване на ефекта на механичната вентилация от този на общата анестезия.

В настоящия случай подобен механизъм би могъл да допринесе за лицево-шийния оток, особено в комбинация с хемодинамичната нестабилност и системните оточни промени. Самостоятелният принос на механичната вентилация обаче не може да бъде определен и тя следва да се разглежда като възможен съпътстващ фактор, а не като доказана причина за паротидното засягане.

Локална компресия и системни оточни промени

Продължителното позициониране на главата и локалната компресия са описани като възможни фактори за нарушение на слюнчения, венозния и лимфния дренаж [1, 4]. В настоящия случай късното начало на паротидното увеличение не подкрепя непосредствен ефект от позиционирането по време на краниотомията. Въпреки това продължителното обездвижване и позициониране в хода на интензивното лечение биха могли да имат допринасяща роля, без такава причинно-следствена връзка да може да бъде доказана.

Изразената хипоалбуминемия също вероятно е допринасяла за генерализирания и лицево-шийния мекотъканен оток. Намаленото плазмено онкотично налягане, в комбинация с повишената капилярна пропускливост при сепсис, създава условия за интерстициално натрупване на течност. Тези системни фактори могат да обяснят част от изразения оток на околните меки тъкани, но сами по себе си не обясняват увеличението на паротидните жлези, структурните им промени и усиления доплеров кръвоток. Поради това системният оток по-скоро може да се разглежда като фактор, усилващ локалната клинична изява.

Повишението на общата α-амилаза от 76 U/L при постъпването до 579 U/L в периода на изразеното паротидно засягане е съвместимо със засягане на слюнчените жлези, но не е етиологично специфично. Не е извършено определяне на амилазни изоензими, поради което слюнченият произход на хиперамилаземията не може да бъде ка-

тегорично доказан. Последващото понижение на α-амилазата до 374 U/L не е съпроводено с видима регресия на паротидния и лицево-шийния оток, което показва, че динамиката на ензимната активност и клиничната изява не протичат успоредно.

Съвкупността от клиничните, лабораторните и ехографските находки подкрепя многофакторна генеза на паротидното засягане, при която системният инфекциозен процес, възможното нарушение на слюнчения и тъканния дренаж и системните фактори, благоприятстващи отока, могат да имат различен относителен принос. Необичайно късното начало, двустранността, изразеният лицево-шиен оток и персистиращото протичане отличават настоящото наблюдение от типичните описания на anesthesia mumps и подчертават необходимостта от широка диференциална диагноза при нововъзникнало паротидно увеличение при критично болни пациенти. Тежестта на основното заболяване и ограниченият период на проследяване не позволяват да бъде определен естественият ход на жлезния процес. Не е установена причинно-следствена връзка между паротидното засягане и леталния изход.

Заключение

Случаят представя късно възникнал двустранен паротит при пациентка с продължително критично заболяване и инвазивна механична вентилация. Ехографското изследване потвърждава двустранното паротидно и околното мекотъканно засягане, без данни за ограничени течни колекции. Етиологията остава неизяснена, като най-вероятна е многофакторна генеза с възможно участие на инфекциозни фактори, нарушен слюнчен и тъканен дренаж и системни фактори, благоприятстващи отока. Късното начало прави пряката връзка с проведената анестезия малко вероятна и подчертава необходимостта от широка диференциална диагноза при нововъзникнало паротидно увеличение при критично болни пациенти.

Библиография

1. Jan R, Alshuaibi KM, Rehman IU, Bithal PK. Acute transient sialadenitis – “anesthesia mumps”: case report and review of literature. Anesth Essays Res. 2020;14(2):352–354. doi:10.4103/aer.AER_80_20.
2. Abraham R, Nagaraj C, Yoong W. Anaesthesia mumps: much to do about nothing. BMJ Case Rep. 2019;12(11). doi:10.1136/bcr-2019-232284.
3. Günaydın B, Bağcaz S, İnan G, et al. Postoperative acute parotitis after cesarean delivery under spinal anaesthesia. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2021;49(2):159–162. doi:10.5152/TJAR.2020.405.
4. Rosique MJF, Rosique RG, Costa IR, et al. Parotitis after epidural anesthesia in plastic surgery: report of three cases. Aesthetic Plast Surg. 2013;37(4):838–842. doi:10.1007/s00266-013-0112-6.
5. Akçaboy EY, Akçaboy ZN, Alkan H, Gogus N. “Anesthesia mumps” after electroconvulsive therapy anesthesia. J ECT. 2011;27(1):e21–e22. doi:10.1097/YCT.0b013e3181df4ed0.
6. Martinez E, Dicpinigaitis PV. Development of acute parotitis after non-invasive ventilation. J Thorac Dis. 2017;9(7):E605–E608. doi:10.21037/jtd.2017.06.86.
7. Alaya S, Mofredj A, Tassaioust K, et al. Acute parotitis as a complication of noninvasive ventilation. J Intensive Care Med. 2016;31(8):561–563. doi:10.1177/0885066616636021.
8. Oudrhiri Safiani M, Bennasser A, Doumiri M, Amor M. Bilateral parotitis: a rare complication associated with non-invasive ventilation. BMJ Case Rep. 2025;18(4). doi:10.1136/bcr-2024-263670.
9. Gazia F, Freni F, Galletti C, et al. Pneumoparotid and pneumoparotitis: a literary review. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(11):3936. doi:10.3390/ijerph17113936.
10. Goates AJ, Lee DJ, Maley JE, et al. Pneumoparotitis as a complication of long-term oronasal positive airway pressure for sleep apnea. Head Neck. 2018;40(1):E5–E8. doi:10.1002/hed.25003.
11. Thorup L, Dehn AM, Heiberg J, et al. Reduced lymphatic activity during positive pressure ventilation and general anesthesia – a cause of postoperative edema? Acta Anaesthesiol Scand. 2025;69(6):e70066. doi:10.1111/aas.70066.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
д-р Гергана Назлиева
e-mail: gerganaazlieva@gmail.com

СЪЩЕСТВУВА ЛИ ХЕПАТОПРОТЕКЦИЯ И КАКВО Е НЕЙНОТО КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ?

К. Данов

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

Резюме

Терминът хепатопротекция се използва широко за описание на интервенции, насочени към предотвратяване на чернодробни увреждания, намаляване на хепатоцелуларните поражения или подобряване на възстановяването на черния дроб. Въпреки това клиничните доказателства в подкрепа на отделните хепатопротективни средства варират значително, а много продукти, предлагани за защита на черния дроб, не разполагат с убедителни доказателства за клинично значима полза. Настоящият наративен обзор има за цел да синтезира установени концепции в патофизиологията на черния дроб, клиничната фармакология, медикаментозно индуцираното чернодробно увреждане, хроничните чернодробни заболявания и съответните клинични насоки. Хепатопротекцията е биологично обоснована терапевтична цел, но не представлява единна, универсално валидирана категория на лечение. N-ацетилцистеин е утвърден антидот при токсичност с парацетамол и включително може да подобри преживяемостта без трансплантация при подбрани пациенти с ранна неацетаминофенова остра чернодробна недостатъчност. Урсодеоксихолевата киселина е ефективна при първичен билиарен холангит, докато ползите ѝ при други чернодробни заболявания са ограничени или недоказани. Кортикостероидите могат да подобрят краткосрочните резултати при подбрани пациенти с тежък алкохолен хепатит. Данните за силимарин, есенциални фосфолипиди, адеметионин, антиоксиданти и други предполагаеми хепатопротективни продукти са разнородни и по принцип недостатъчни, за да се твърди, че водят до намаляване на чернодробната смъртност или прогресията на заболяването. Хепатопротективната терапия съществува, когато е дефинирана чрез специфични механизми, показания и доказани клинични резултати. Въпреки това няма универсално хепатопротективно лекарство, което да е доказано ефективно за предотвратяване или намаляване на чернодробното увреждане независимо от етиологията. Ефективното лечение изисква идентифициране на основната причина, основана на доказателства терапия, насочена към конкретното заболяване, избягване на хепатотоксични експозиции и внимателна оценка на безопасността и ефикасността на предлаганите защитни средства.

Ключови думи: хепатопротекция; медикаментозно индуцирано чернодробно увреждане; чернодробно заболяване; N-ацетилцистеин

DO HEPATOPROTECTIVE THERAPIES EXIST? HEPATOPROTECTIVE AGENTS AND THEIR CLINICAL USE

K. Danov

Gastroenterology Department, University Hospital “N. I. Pirogov”, Sofia, Bulgaria

Abstract

The term hepatoprotection is widely used to describe interventions intended to prevent liver injury, reduce hepatocellular damage, or improve hepatic recovery. However, the clinical evidence supporting individual hepatoprotective agents varies considerably, and many products marketed for liver protection lack convincing evidence of clinically meaningful benefit. This narrative review synthesizes established concepts in liver

pathophysiology, clinical pharmacology, drug-induced liver injury, chronic liver disease, and relevant clinical guidelines and trials. Hepatoprotection is a biologically plausible therapeutic objective but not a single, uniformly validated treatment category. N-acetylcysteine is an established antidote for acetaminophen toxicity and may improve transplant-free survival in selected patients with early-stage non-acetaminophen acute liver failure. Ursodeoxycholic acid is effective in primary biliary cholangitis, whereas its benefits in other liver diseases are limited or unproven. Corticosteroids may improve short-term outcomes in selected patients with severe alcohol-associated hepatitis. Evidence for silymarin, essential phospholipids, ademetionine, antioxidants, and other purported hepatoprotective products is heterogeneous and generally insufficient to establish reductions in liver-related mortality or disease progression. **Conclusions:** Hepatoprotective therapy exists when defined by specific mechanisms, indications, and demonstrated clinical outcomes. However, no universal hepatoprotective drug has been shown to prevent or reverse liver injury across etiologies. Effective treatment requires identification of the underlying cause, evidence-based disease-specific therapy, avoidance of hepatotoxic exposures, and careful evaluation of the safety and efficacy of proposed protective agents.

Key words: hepatoprotection; drug-induced liver injury; liver disease; N-acetylcysteine

Въведение

Черният дроб е от съществено значение за междинния метаболизъм, синтеза на протеини, продукцията на жлъчен сок, детоксикацията и имунната регулация. Неговата експозиция на лекарства, химикали от околната среда, алкохол, инфекциозни агенти и метаболитен стрес го прави особено податлив на увреждане. Терминът хепатопротективен агент обхваща вещества, предназначени да предотвратят увреждането на хепатоцитите, да запазят клетъчната цялост, да намалят оксидативния стрес, да модулират възпалението или да подпомогнат възстановяването на тъканите. Въпреки широкото клинично и търговско използване на тази терминология хепатопротекцията остава неясно дефинирана терапевтична концепция. За разлика от установени терапевтични категории като антивирусна терапия или имуносупресия, хепатопротекцията не определя единен механизъм, валидиран клиничен краен резултат или общоприета лекарствена класа. Биохимичните подобрения, включително намаляване на концентрациите на аминотрансферази, не водят непременно до по-добра преживяемост, намалена фиброза или предотвратяване на чернодробна декомпенсация [1-3].

Поради тези обстоятелства е необходимо ясно разграничение между биологична хепатопротективна активност и клинично доказана хепатопротекция. Първата може да бъде установена в експериментални модели, докато втората изисква доказателства, че интервенцията подобрява значими резултати в определена пациентска популация.

Патофизиологична основа на хепатопротекцията

Хепатоцелуларното увреждане възниква чрез няколко припокриващи се механизъма. Реактивните кислородни радикали, митохондриалната дисфункция, възпалителната сигнализация, стресът на ендоплазмения ретикулум, нарушената хомеостаза на жлъчните киселини, имуномедиираната цитотоксичност и метаболитната липотоксичност могат да допринесат за клетъчната дисфункция и апоптоза [1, 2]. Относителната значимост на тези механизми зависи от подлежащото заболяване.

При лекарствено индуцирано чернодробно увреждане (DILI) реактивни метаболити се свързват с клетъчни протеини, водейки до изчерпване на глутатиона, нарушение в митохондриалната функция или да инициират адаптивни и вродени имунни отговори. Токсичността на парацетамола (ацетаминофен) е добре характеризирана, като прекомерната продукция на реактивния метаболит N-ацетил-р-бензохинон имин изчерпва глутатиона и стимулира митохондриалното оксидативно увреждане [4, 5].

При чернодробно заболяване, асоциирано с метаболитна дисфункция и стеатоза (MASLD), инсулиновата резистентност, прекомерното натрупване на липиди, липотоксичността и възпалителните пътища допринасят за хепатоцелуларно увреждане и фиброгенеза. При хроничен вирусен хепатит персистиращата вирусна репликация и имуномедиираното увреждане са основни механизми, докато при чернодробно заболяване, свързано с алкохол, основни причини са токсичността

на ацеталдехида, оксидативният стрес, променената чревна пропускливост и възпалителните отговори и инфламаторни сигнални пътища [2, 6].

Потенциалните хепатопротективни стратегии съответно включват:

– Премахване или неутрализиране на причиняващия токсин;
– Инхибиране на образуването на токсични метаболити или възстановяване на антиоксидантния капацитет;
– Модулиране на възпалението и имуномедиираното увреждане;
– Подобряване на метаболизма на жлъчните киселини и намаляване на холестатичното увреждане;
– Лечение на подлежащото вирусно, метаболитно, автоимунно или алкохолно свързано заболяване;
– Предотвратяване на допълнително увреждане и подпомагане на регенерацията на черния дроб.

Тези механизми не са взаимозаменяеми. Антиоксидантите могат да намалят оксидативния стрес, без да повлияват основния причинител на дадено заболяване. По същия начин агент, който подобрява жлъчния ток, може да е от полза при холестатично заболяване, но неефективен при хепатоцелуларна некроза.

Основни хепатопротективни средства и тяхната клинична значимост

N-ацетилцистеин

N-ацетилцистеин (NAC) е сред най-добре установените фармакологични агенти, използвани при остра хепатотоксичност. Неговата ефективност при отравяне с ацетаминофен е подкрепена от обширен клиничен опит и емпирични данни. NAC възстановява хепаталния глутатион, подпомага детоксикацията на реактивни метаболити и може да подобри митохондриалната функция и тъканната оксигенация [4, 5, 7].

Ранното приложение е особено ефективно за предотвратяване на тежко чернодробно увреждане след предозиране с парацетамол. NAC остава показан дори при развила се остра чернодробна недостатъчност, индуцирана от парацетамол, при положение че лечението се започне своевременно след разпознаване на диагнозата. Той не бива да се възприема като универсална хранителна добавка или терапия за черния дроб: ползата му е тясно свързана с токсикологичния контекст.

При неацетаминофенова остра чернодробна недостатъчност доказателствата са по-малко категорични. Едно рандомизирано проучване отчита по-добра преживяемост без трансплантация сред възрастни с ранен стадий на чернодробна енцефалопатия, независимо че като цяло преживяемостта не е била значително подобрена [8]. Последващи систематични обзори подчертават несигурността поради хетерогенност на популациите и ограничени рандомизирани данни [9]. Насоките на American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) от 2023 г. препоръчват да се обмисли венозен NAC при хоспитализирани възрастни с остра чернодробна недостатъчност, свързана с лекарствено увреждане на черния дроб, особено при ранна енцефалопатия [3]. NAC трябва да допълва, а не да забавя, интензивната поддържаща терапия и спешната оценка за чернодробна трансплантация.

Урсодезоксихолева киселина

Урсодезоксихолевата киселина (UDCA) е хидрофилна жлъчна киселина с холеретични, цитопротективни и имуномодулиращи свойства. Най-силното ѝ показание е първичен билиарен холангит (PBC), при който подобрява биохимичните маркери и забавя прогресията на заболяването при много пациенти [10, 11]. Дългосрочни обсервационни данни подкрепят по-добра преживяемост без трансплантация при адекватно лекувани пациенти [12].

Въпреки това UDCA не е универсален хепатопротективен агент. Клиничните проучвания не са установили последователна полза при първичен склерозиращ холангит, а рутинната употреба при метаболитен стеатохепатит или неспецифични повишения на аминотрансферазите не е оправдана [13, 14]. При DILI може да облекчи холестатичния пруритус, но доказателствата, че променя основната клинична прогноза, остават недостатъчни [3].

Силимарин и бял трън

Силимарин, смес от флавонолигнани, извлечени от бял трън (Silybum marianum), се предлага широко за защита на черния дроб. Предлаганите механизми включват антиоксидантна активност, модулация на възпалителни пътища и стабили-

зиране на клетъчните мембрани. Въпреки това бионаличността варира значително между отделните формулировки, а фармакологичната активност в експериментални системи не установява клинична ефективност.

Клиничните проучвания при хроничен хепатит С и други хронични чернодробни заболявания не са показали достатъчно последователна полза, за да подкрепят силимарина като модифициращ болестта терапевтичен агент [15, 16]. Преглед на Cochrane установява, че доказателствата за бял трън при алкохолни и вирусни чернодробни заболявания са неубедителни, като има ограничения по отношение на качеството на проучванията и отчитането на резултатите [17]. Натрупаните данни водят до извод, че силимарин следва да се разглежда като интервенция с несигурна клинична полза, а не като установено лечение за хронична чернодробна болест.

Съществено изключение от посочените изводи е терапията при гъбно отравяне. Силибинин, компонент на комплекса силимарин, се използва в някои специализирани протоколи при подозирано отравяне с аматоксини, често заедно с други подходи. Тази токсикологична употреба не трябва да се екстраполира към рутинно суплементиране при хронични чернодробни заболявания [3, 18].

Есенциални фосфолипиди и адеметионин

Есенциалните фосфолипидни препарати се рекламират като средства, които възстановяват хепатоцитните мембрани и нормализират липидния метаболизъм. Клиничните доказателства, демонстриращи подобрения при фиброза, декомпенсация, трансплантация или смъртност, обаче са ограничени. Промените в нивата на аминотрансферазите или субективните симптоми са недостатъчни, за да се установи клинично значима хепатопротекция [2, 19].

Адеметионин, известен също като S-аденозил-L-метионин (SAMe), участва в реакциите на метилиране, синтеза на глутатион и клетъчната редокс регулация. Дефицитите в чернодробния метаболизъм на SAMe предоставят биологична обосновка за добавянето му към рутинната терапия. Въпреки това, клиничните проучвания при свързани с алкохола чернодробни заболявания и холестатични нарушения са дали противоречиви резултати и липсват убедителни доказателства за намалена смъртност или прогресия на заболяването [20, 21]. Нито есенциалните фосфолипиди, нито SAMe трябва да заместват лечението, насочено към причината за увреждането на черния дроб.

Антиоксиданти и микронутриенти

Оксидативният стрес е от основно значение за няколко чернодробни заболявания, което налага изследване на действието на витамин Е, селен, витамин С и други антиоксидантни съединения. Витамин Е е показал хистологични ползи при избрани възрастни без диабет с потвърден чрез биопсия стеатохепатит, но тези открития не установяват универсална хепатопротекция или последователна превенция на цироза и смърт [22, 23]. Потенциалните дългосрочни рискове също трябва да се вземат предвид при предписване на добавки във високи дози.

Селенът и витамин С не са показали достатъчно убедителни доказателства, за да оправдаят рутинната им употреба като хепатопротективни лекарства при непрецизирани пациенти. Корекцията на документираните хранителни дефицити е подходяща, но използването им извън физиологичните изисквания може да бъде неефективно или вредно.

Специфични за заболяването лечения като хепатопротекция

Най-ефективната форма на хепатопротекция често е лечението на основното заболяване, а не прилагането на неспецифичен защитен агент. Директно действащите антивирусни средства могат да постигнат устойчив вирусологичен отговор при хепатит С, намалявайки последващите чернодробни усложнения [24]. Ефективната терапия с нуклеозидни(тидни) аналози потиска репликацията на вируса на хепатит В и намалява риска от цироза и хепатоцелуларен карцином [25].

При хепатит, свързан с алкохол, кортикостероидите могат да подобрят краткосрочната преживяемост при подходящо подбрани пациенти с тежко заболяване, въпреки че дългосрочната полза е по-малко сигурна и трябва да се вземе предвид рискът от инфекция [26, 27]. При автоимунен хепатит имуносупресивната терапия е насочена към основното имуномедиирано увреждане [28]. При MASLD, устойчивата загуба на тегло, физическата активност, лечението на диабета и сърдечно-съдовите рискови фактори, както и специфичната за заболяването фармакотерапия, когато е показана, са по-доказателствено базирани,

отколкото неспецифичните хепатопротективни добавки [29, 30].

Тези интервенции могат да се считат за хепатопротективни в широкия смисъл, предотвратявайки продължаващото увреждане или намалявайки риска от прогресия на заболяването. Техните ефекти обаче зависят от механизма на заболяването и клиничните показания.

Най-често използваните хепатопротективни средства и значимостта на клиничната ефективност са представени схематично на таблица 1.

Клинични ограничения и съображения за безопасност

Лекарствено индуцирано чернодробно увреждане и риск от увреждане, свързани с добавките

Лечението на предполагаемо DILI илюстрира защо терминът хепатопротекция трябва да се прилага внимателно. Първият приоритет е идентифицирането и спирането на причинителя,

Таблица 1. Често използвани хепатопротективни средства и степен на клинична значимост

Хепатопротективно средство	Основен механизъм на действие	Доказателства и клинично приложение
N-ацетилцистеин (NAC)	Възстановяване на глутатионовите запаси; детоксикация на реактивни метаболити	Утвърдено лечение при отравяне с парацетамол; може да подобри преживяемостта без чернодробна трансплантация при подбрани възрастни пациенти с остра чернодробна недостатъчност в ранен стадий, която не е причинена от парацетамол
Урсодезоксихолева киселина (UDCA)	Хидрофилна жлъчна киселина; холеретично действие и цитопротективни ефекти	Утвърдена терапия от първа линия при първичен билиарен холангит; не е универсално средство за лечение на всички чернодробни заболявания
Силимарин	Антиоксидантно и противовъзпалително действие	Недостатъчно доказателства за рутинно приложение с цел модифициране на хода на заболяването; възможна специализирана употреба при определени токсикологични състояния (гъбни отравяния)
Есенциални фосфолипиди	Предполагаемо стабилизиране и възстановяване на клетъчните мембрани	Недостатъчно доказателства за подобряване на основните клинични крайни показатели
Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAMe)	Участие в реакциите на метилиране и метаболизма на глутатиона	Противоречиви доказателства; не е утвърдено универсално средство за хепатопротекция
Витамин Е	Антиоксидантно действие	Възможна полза при определени пациенти със стеатохепатит; необходимо е индивидуално съотношение полза/риск
Антивирусна терапия	Потискане или елиминиране на хепатотропните вируси	Утвърдено заболяване-модифициращо лечение при хепатит В и хепатит С
Кортикостероиди	Потискане на имуномедиираното възпаление	Прилагат се при подбрани пациенти с тежък алкохолен хепатит и при автоимунен хепатит съгласно специфичните критерии за съответното заболяване
Редукция на телесното тегло и контрол на метаболитните рискови фактори	Намаляване на стеатозата, липотоксичността и метаболитното възпаление	Основен подход при метаболитно асоциирана стеатозна чернодробна болест (MASLD); ефектът зависи от устойчивостта на интервенцията и стадия на заболяването

Съкращения: MASLD — метаболитно асоциирана стеатозна чернодробна болест; NAC — N-ацетилцистеин; PBC — първичен билиарен холангит; SAMe — S-аденозил-L-метионин; UDCA — урсодезоксихолева киселина.

когато е клинично подходящо. Повторното излагане на предполагаемо хепатотоксично лекарство обикновено трябва да се избягва, освен ако очакваната полза не надвишава риска [3, 31].

Билковите и хранителните добавки не са изначално безопасни. Продуктите с много съставки могат да съдържат хепатотоксични растителни съединения, замърсители, недекларирани фармацевтични продукти или променливи концентрации на активни съставки. Индуцираното от билкови и хранителни добавки чернодробно увреждане е все по-разпознаваем клиничен проблем и някои случаи прогресират до остра чернодробна недостатъчност [32, 33].

Следователно предписването на добавка за защита на черния дроб, докато продължава предотвратимото хепатотоксично въздействие, може да бъде неефективно и потенциално опасно. Клиницистите трябва да получат подробна анамнеза за лекарства с рецепта, лекарства без рецепта, билкови продукти, хранителни добавки, консумация на алкохол и вещества, използвани за развлечение.

Биохимично подобрение спрямо клинично значима полза

Намаляването на аминотрансферазата често се използва за насърчаване на хепатопротективни продукти. Въпреки че тези измервания помагат да се оцени хепатоцелуларното увреждане, те не установяват самостоятелно възстановяване на чернодробната функция. Аминотрансферазите могат да намалеят по време на възстановяването, но те също могат да спаднат при напреднала чернодробна недостатъчност, когато жизнеспособната маса на хепатоцитите е значително намалена.

По-значимите резултати включват чернодробна синтетична функция, повлияване на жълтеницата, избягване на остра чернодробна недостатъчност, предотвратяване на прогресия на фиброзата, намалена портална хипертония и декомпенсация, преживяемост без трансплантация и обща смъртност [1, 3]. Следователно изпитванията на предполагаеми хепатопротективни агенти трябва да дават приоритет на валидирани клинични крайни точки и достатъчно дълго проследяване.

Практически подход към хепатопротективната терапия

Рационалният клиничен подход започва с определяне на причината и тежестта на чернодробното увреждане, а не с избор на продукт, предлаган на пазара за защита на черния дроб. Оценката трябва да включва експозиция на лекарства и добавки, употреба на алкохол, изследване на вирусен хепатит, метаболитни рискови фактори, чернодробна биохимия, билирубин, параметри на коагулация и оценка за алтернативни диагнози.

Лечението трябва да следва три принципа. Първо, премахване или лечение на причината, когато е възможно. Второ, използване на средство с доказателства в подкрепа на специфичното показание, като NAC за токсичност на ацетаминофен или UDCA за PBC. Трето, наблюдение на клиничните резултати и нежеланите реакции, вместо да се разчита изключително на промени в аминотрансферазите [3, 31, 34, 35].

Пациенти с енцефалопатия, коагулопатия, бързо влошаваща се жълтеница, хипогликемия или предполагаема остра чернодробна недостатъчност се нуждаят от спешна специализирана оценка и когато е показано, прехвърляне в център за чернодробна трансплантация. Емпиричното добавяне на нови терапевтични агенти не трябва да забавя окончателното лечение.

Заключение

Хепатопротективна терапия съществува, но няма универсално хепатопротективно лекарство. Най-убедителните доказателства подкрепят интервенции, насочени към специфични механизми или заболявания, включително NAC за отравяне с ацетаминофен, UDCA за PBC и подходящи антивирусни, имуносупресивни или метаболитни лечения за избрани чернодробни заболявания.

За разлика от това, доказателствата в подкрепа на рутинната употреба на силимарин, есенциални фосфолипиди, адеметионин и много антиоксидантни добавки остават недостатъчни, за да демонстрират последователни подобрения в основните клинични резултати. Предложените от тях механизми и ефекти върху лабораторните измервания не трябва да се отъждествяват с до-

казана превенция на цироза, чернодробна недостатъчност или смърт.

Научно защитимата концепция за хепатопротекция следователно не е един клас лекарства, а специфична за причината стратегия за предотвратяване на увреждане, лечение на основното заболяване, запазване на функционалната чернодробна тъкан и подобряване на резултатите, ориентирани към пациента.

Библиография

1. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. Current Biology. 2017 Nov 6;27(21):R1147-R1151. doi: 10.1016/j.cub.2017.09.019.
2. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. Nature Medicine. 2018 Jul;24(7):908-922. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.
3. Fontana RJ, Liou I, Reuben A, et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. Hepatology. 2023 Mar 1;77(3):1036-1065. doi: 10.1002/hep.32689.
4. Nelson SD. Molecular mechanisms of the hepatotoxicity caused by acetaminophen. Seminars in Liver Disease. 1990 Nov;10(4):267-278. doi: 10.1055/s-2008-1040482.
5. Jaeschke H, McGill MR, Ramachandran A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. Drug Metabolism Reviews. 2012 Feb;44(1):88-106. doi: 10.3109/03602532.2011.602688.
6. Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2015 Apr;12(4):231-242. doi: 10.1038/nrgastro.2015.35.
7. Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. New England Journal of Medicine. 2008 Jul 17;359(3):285-292. doi: 10.1056/NEJMct0708278.
8. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. Gastroenterology. 2009 Sep;137(3):856-864, 864.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.006.
9. Siu JTP, Nguyen T, Turgeon RD. N-acetylcysteine for non-paracetamol (acetaminophen)-related acute liver failure. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020 Dec 23;12(12):CD012123. doi: 10.1002/14651858.CD012123.pub2.
10. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology. 1997 Sep;113(3):884-890. doi: 10.1016/s0010-8545(97)00244-6.
11. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145.
12. Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. Journal of Hepatology. 2019 Aug;71(2):357-365. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.001.
13. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG Clinical Guideline: primary sclerosing cholangitis. American Journal of Gastroenterology. 2015 May;110(5):646-659. doi: 10.1038/ajg.2015.112.
14. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis. New England Journal of Medicine. 1997 Mar 6;336(10):691-695. doi: 10.1056/NEJM199703063361003.
15. Fried MW, Navarro VJ, Afdhal N, et al. Effect of silymarin on liver disease in patients with chronic hepatitis C unsuccessfully treated with interferon therapy: a randomized controlled trial. JAMA. 2012 Jul 18;308(3):274-282. doi: 10.1001/jama.2012.8265.
16. Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. Drugs. 2001 Dec;61(14):2035-2063. doi: 10.2165/00003495-200161140-00004.
17. Rambaldi A, Jacobs BP, Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007 Oct 17;(4):CD003620. doi: 10.1002/14651858.CD003620.pub3.
18. Enjalbert F, Rapior S, Nouguier-Soulé J, et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. Journal of Toxicology: Clinical Toxicology. 2002 Oct;40(6):715-757. doi: 10.1081/clt-120015833.
19. Gundermann KJ, Gundermann S, Drozdzik M, Mohan Prasad VG. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. Clinical and Experimental Gastroenterology. 2016 May 5;9:105-117. doi: 10.2147/CEG.S96362.
20. Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. Journal of Hepatology. 1999 Jun;30(6):1081-1089. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80162-x.
21. Rambaldi A, Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006 Apr 19;(2):CD002235. doi: 10.1002/14651858.CD002235.pub2.
22. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. New England Journal of Medicine. 2010 May 6;362(18):1675-1685. doi: 10.1056/NEJMoa0907929.
23. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA. 2011 Oct 12;306(14):1549-1556. doi: 10.1001/jama.2011.1437.
24. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. Journal of Hepatology. 2020 Nov;73(5):1170-1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
25. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of

hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology. 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
26. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL Jr, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: individual data analysis of the last three randomized placebo-controlled double-blind trials. Gut. 2011 Feb;60(2):255-260. doi: 10.1136/gut.2010.224097.
27. Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. New England Journal of Medicine. 2015 Apr 23;372(17):1619-1628. doi: 10.1056/NEJMoa1412278.
28. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020 Aug;72(2):671-722. doi: 10.1002/hep.31065.
29. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023 Dec 1;78(6):1966-1986. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
30. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018 Jan;67(1):328-357. doi: 10.1002/hep.29367.
31. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury. Journal of Hepatology. 2019 Jun;70(6):1222-1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
32. Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, et al. Liver injury from herbal and dietary supplements. Hepatology. 2017 Jan;65(1):363-373. doi: 10.1002/hep.28813.
33. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. Gastroenterology. 2015 Jun;148(7):1340-1352.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
34. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of alcohol-related liver disease. Journal of Hepatology. 2018 Jul;69(1):154-181. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018.
35. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. Journal of Hepatology. 2019 Jan;70(1):172-193. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.

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