

КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ

Том 9, Брой 1, 2026

- Значение на пероралната холангиоскопия в диагностиката на болестите на жлъчното дърво
- Интратекален морфин – важна стъпка към по-добър контрол на болката в модерната гръбначна хирургия
- Спектър на BRCA мутациите, детектирани чрез секвениране от следващо поколение, при пациенти с наследствена предразположеност към рак на гърдата и яйчника
- Остри реакции на свръхчувствителност, асоциирани с хемодиализните мембрани
- Фенестрирано ендопротезиране – модифицирани от хирурга ендопротези при лечение на сложни абдоминални и руптурирани аневризми. Клиничен опит от МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

CARDIOLOGY & CARDIAC SURGERY

Volume 9, Number 1, 2026

- The role of peroral cholangioscopy in the diagnostic workup of biliary tract diseases
- Intrathecal morphine – an important step towards better pain-control in modern spine surgery
- Spectrum of BRCA mutations detected by next-generation sequencing in patients with hereditary predisposition to breast and ovarian cancer
- Acute hypersensitivity reactions associated with hemodialysis membranes
- Fenestrated endovascular aortic aneurysm repair – physician modified fenestrated endografts in treatment of complex abdominal and ruptured aneurysms – clinical experience from MHAT „Heart and brain“ – Pleven

КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ

Том 9, Брой 1 • 2026

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор

Проф. д-р Наталия Чилингирова

Заместник-главен редактор

Д-р Петър Илиев

Научни секретари

Д-р Борислава Нинова

Д-р Аняута Иванова

Д-р Мартина Самарджиева

Членове

Проф. д-р Пламен Божинов (България)

Проф. д-р Николай Райнов (България)

Проф. д-р Петр Видимски (Чехия)

Проф. д-р Жан-Пиер Басан (Франция)

Проф. д-р Франческо Бедони (Италия)

Проф. д-р Збинек Страка (Чехия)

Проф. д-р Луиджи Мартинели (Италия)

Проф. д-р Ладислав Грох (Чехия)

Проф. д-р Жири Витовец (Чехия)

Проф. д-р Веселин Петров (България)

Доц. д-р Димитър Харитонов (България)

Д-р Дарко Симонов (България)

Доц. д-р Милена Енчева (България)

CARDIOLOGY & CARDIAC SURGERY

Volume 9, Number 1 • 2026

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Prof. Dr. Nataliya Chilingirova

Deputy editor

Dr. Petar Iliev

Scientific Secretaries

Dr. Borislava Ninova

Dr. Anyuta Ivanova

Dr. Martina Samardzhieva

Members

Prof. Dr. Plamen Bozhinov (Bulgaria)

Prof. Dr. Nikolay Raynov (Bulgaria)

Prof. Dr. Petr Widimsky (Czech Republic)

Prof. Dr. Jean-Pierre Bassand (France)

Prof. Dr. Francesco Bedogni (Italy)

Prof. Dr. Zbyněk Straka (Czech Republic)

Prof. Dr. Luigi Martinelli (Italy)

Prof. Dr. Ladislav Groch (Czech Republic)

Prof. Dr. Jiří Vítovec (Czech Republic)

Prof. Dr. Veselin Petrov (Bulgaria)

Assoc. Prof. Dr. Dimitar Haritonov (Bulgaria)

Dr. Darko Simonov (Bulgaria)

Assoc. Prof. Dr. Milena Encheva (Bulgaria)

Български
Кардиологичен
Институт



Bulgarian
Cardiac
Institute

www.cardiacinstitute.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

- М. Мирчев, В. Стоицов, М. Перухова.* Значение на пероралната холангиоскопия в диагностиката на болестите на жлъчното дърво 3
- Д. Харитонов, Л. Георгиев, С. Белчева.* Интратекален морфин – важна стъпка към по-добър контрол на болката в модерната гръбначна хирургия..... 13
- Н. Тодоров, Л. Димова, В. Александрова, Л. Николова-Георгиева, Т. Василев, П. Николова-Христова.* Спектър на BRCA мутациите, детектирани чрез секвениране от следващо поколение, при пациенти с наследствена предразположеност към рак на гърдата и яйчника 28

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

- А. Акишева, Г. Тодорова, В. Тодоров.* Остри реакции на свръхчувствителност, асоциирани с хемодиализните мембрани..... 46
- Т. Самарджиев, Н. Колев, В. Иванова, Ж. Александров, И. Костадинова, И. Милошовски, В. Динов.* Фенестрирано ендопротезиране – модифицирани от хирурга ендопротези при лечение на сложни абдоминални и руптурирани аневризми. Клиничен опит от МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен 65

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- M. Mirchev, V. Stoicov, M. Peruhova.* The role of peroral cholangioscopy in the diagnostic workup of biliary tract diseases 3
- D. Haritonov, L. Georgiev, S. Belcheva.* Intrathecal morphine – an important step towards better pain-control in modern spine surgery..... 13
- N. Todorov, L. Dimova, V. Alexandrova, L. Nikolova-Georgieva, T. Vasilev, P. Nikolova-Hristova.* Spectrum of BRCA mutations detected by next-generation sequencing in patients with hereditary predisposition to breast and ovarian cancer 28

CASE REPORTS

- A. Akisheva, G. Todorova, V. Todorov.* Acute hypersensitivity reactions associated with hemodialysis membranes 46
- T. Samardzhiev, N. Kolev, V. Ivanova, Zh. Aleksandrov, I. Kostadinova, I. Miloshevski, V. Dinov.* Fenestrated endovascular aortic aneurysm repair – physician modified fenestrated endografts in treatment of complex abdominal and ruptured aneurysms – clinical experience from MHAT „Heart and brain“ – Pleven..... 65

ЗНАЧЕНИЕ НА ПЕРОРАЛНАТА ХОЛАНГИОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКАТА НА БОЛЕСТИТЕ НА ЖЛЪЧНОТО ДЪРВО

М. Мирчев, В. Стоицов, М. Перухова

Отделение по гастроентерология, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Бургас

Резюме. Въведение: Най-трудни за лечение и диагностика са съответно големите (над 1,5 cm) конкременти и недетерминирани стриктури на екстрахепаталните жлъчни пътища (ЕЖП). **Цел:** Да се обобщи опитът на Центъра по отношение на холангиоскоп-асистираната диагностика и лечението на някои болести на ЕЖП. **Материал и методи:** Анализирани бяха пациентите, преминали през Клиниката за периода август-декември 2024 г. При всички бе извършена ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРПХГ) и според находката – холангиоскопия с последваща лазерна литотрипсия при наличие на холедохолитиаза или биопсия при откриване на стеноза. **Резултати:** За период от 5 месеца са извършени 6 холангиоскопии при 6 пациенти. От тях 2 (33%) са жени, средна възраст на групата $59,2 \pm 26,9$ г. Големи конкременти бяха установени при 3 (50%) пациенти, при които се приложи последваща лазерна деструкция. При 2 от тях (67%) използвахме Thulium лазер, при 1 (33%) – Holmium. Пълно отстраняване на конкрементите бе постигнато при 2 пациенти (67%). Стриктури установихме при 3 пациенти (50%) – 2 бяха доброкачествени, постоперативни, 1 – малигнена при пациент с карцином на панкреаса, чернодробни метастази и тумор на Клатски тип II по класификацията на Bismuth. При един пациент (17%) наблюдавахме усложнение – перфорация след лазерна деструкция на конкремент с Thulium лазер, овладян консервативно. **Заключение:** Пероралната холангиоскопия е полезен терапевтичен метод при трудни за лечение жлъчни камъни и за разграничаване между доброкачествени и злокачествени жлъчни стриктури с отличен профил на безопасност.

Ключови думи: пероралната холангиоскопия, екстрахепатални жлъчни пътища, конкременти, лазерна деструкция

THE ROLE OF PERORAL CHOLANGIOSCOPY IN THE DIAGNOSTIC WORKUP OF BILIARY TRACT DISEASES

M. Mirchev, V. Stoicov, M. Peruhova

Department of Gastroenterology, Heart and Brain Hospital – Burgas

Abstract. Introduction: Large common bile duct stones (> 1.5 cm) and indeterminate biliary strictures of the extrahepatic biliary tract (EBT) are the most difficult to treat and diagnose, respectively. **Aim:** To summarize our experience regarding cholangioscopy-assisted diagnostics and treatment of certain EBT diseases. **Material and methods:** Patients admitted to our clinic between August and December 2024 were analyzed. All of them underwent endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and subsequent cholangioscopy-assisted laser lithotripsy if choledocholithiasis was present or biopsy if stenosis was encountered. **Results:** For a period of 5 months 6 cholangioscopies in 6 patients were performed. Of them, 3 (67%) were female, with mean age $59,2 \pm 26,9$ years. Large biliary stones were found in 3 (67%) patients, treated by laser destruction. We used Thulium laser in 2 (67%) of them and Holmium – in 1 (33%). Complete clearance was achieved in 2 (67%). Strictures were observed in 3 patients

(50%). Two of them were benign, postoperative, and 1 (33%) – malignant, caused by pancreatic cancer, liver metastases and Klatskin tumor type II according to Bismuth classification. In one patient (17%) postprocedural perforation after Thulium laser lithotripsy was observed, managed conservatively. **Conclusion:** Peroral cholangioscopy is a very useful tool for treatment of difficult biliary stones and for differentiation between benign and malignant biliary strictures both with excellent safety profile.

Key words: oral cholangioscopy, extrahepatic bile ducts, strictures, laser destruction

ВЪВЕДЕНИЕ

Най-честите болести на екстрахепаталните жлъчни пътища (ЕЖП) са жлъчнокаменната болест и недетерминирани стриктури, които се подразделят на бенигни и малигни [1]. Наличието на конкременти в жлъчните пътища е индикация за отстраняването им с оглед превенция на усложненията, в т.ч. холангит, панкреатит и обструкция, като основният метод, доказал своята ефективност, е ендоскопската ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХПГ). По този начин, чрез последователно проникване в ЖП, папилосфинктеротомия и използване на балон или кошничка на Дормия се решават мнозинството от случаите с литиаза на ЕЖП. В определен процент от пациентите обаче се установяват т.нар. „трудни“ за лечение камъни. Те са с размер над 1,5 cm, множество, с особена форма, локализация или при променена анатомия на ЕЖП [2]. В такива ситуации се налагат дилатация на папилата с балон с голям диаметър, механична или екстракорпорална литотрипсия с ударна вълна, и дори хирургично лечение [3, 4], които невинаги са успешни, освен това са неудобни за пациентите, крият рискове от усложнения и повишават морбидитета.

По отношение на стенозите на ЕЖП е известно, че около 20% са недетерминирани, от тях 2/3 са с малигнен характер, в т.ч. предизвикани от карцином на панкреаса, хепато-/холангиоцелуларен карцином, метастази, лимфом, карцином на жлъчния мехур. Бенигнените стенози в мнозинството си са постоперативни, но могат да се дължат на възпаление, хрони-

INTRODUCTION

The most common extrahepatic bile duct (EBD) diseases are gall stones, and indeterminate strictures, the latter being subdivided into benign and malignant [1]. The presence of bile duct stones itself is an indication for removal for prevention of complications such as cholangitis, pancreatitis and obstruction. In such situations the most effective method is endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). In this way, through subsequent cannulation of the biliary tract, sphincterotomy and utility of a balloon or Dormia basket, most EBD stones are extracted. In a certain percentage of cases “difficult” bile duct stones are encountered, which are defined as having a large size (> 1.5 cm), number, unusual location, shape or altered anatomy of the EBD [2]. In such cases, large balloon papillary dilatation, mechanic or extracorporeal shock wave lithotripsy, or even surgery may be required [3, 4]. These, however, are not always effective, can be inconvenient for the patients, expose them to different complications' risks, and raise morbidity.

Regarding the EBD strictures, up to 20% are of indeterminate origin, of them 2/3 are malignant, with pancreatic cancer, hepato-/cholangiocellular carcinoma, metastases, lymphoma, gall bladder cancer being the most common etiologies. Benignant stenoses are usually postoperative, but also can be caused by inflammation, chronic pancreatitis, infections, vascular disorders, etc [5].

чен панкреатит, инфекции, съдови процеси и др. [5]. Това разнообразие от болести на ЕЖП определя необходимостта от точна диагноза с оглед избор на подходящо лечение. Данните обаче показват, че методите за диагностиката им са субоптимални. Например магнитнорезонансната холангиопанкреатография, която превъзхожда компютърната томография като неинвазивен метод, може да разграничи бенигна от малигна стеноза с диагностична точност над 92%, но не е в състояние да определи вида ѝ [6], четковата и щипковата биопсия на ЕЖП по време на ЕРПХГ достигат максимална чувствителност съответно 84% и 83% [7, 8], а ехоендоскопската биопсия има чувствителност между 81% и 91% по отношение на дисталните стриктури и едва между 25% и 89% при проксималните [1].

С развитието на съвременната ендоскопия вече е възможен ендолуменен оглед на жлъчните пътища посредством специално пригоден за целта холангиоскоп. Методът е въведен през 1970 г. и тогава е включвал т.нар. „майка-бебе“ система, т.е. въвеждане на тънък видеохолангиоскоп (бебе) през работния канал на дуоденоскоп (майка). Тази система изисква двама оператори, което ограничава маневреността на апарата. От 2007 г. е въведена холангиоскопията с един оператор, която включва холангиоскоп за еднократна употреба с висококачествени дигитални изображения, широк ъгъл на визуализация, ендоскоп с дебелина 10 Fr, дистален край с размер 3,3 mm с възможност за флексия в 4 посоки, работен канал 1,2 mm и отделен канал за иригация. Понастоящем споменатата технология в днешно време са възможни разграничаването на бенигни от малигни стенози чрез директна визуализация и биопсия, екстракция на трудни за лечение конкременти чрез лазерна или електрохидравлична литотрипсия и др. [9].

Целта на настоящата статия е да обобщи опита на Отделението по гастроентерология в холангиоскоп-асистираната диагностика и лечението на някои болести на ЕЖП.

The afore mentioned variety of EBD pathologies underscores the importance of initial proper diagnosis as a prerequisite for treatment strategy selection. Recent data analysis, however, show that the diagnostic accuracy of the available methods for differentiation among the various types of biliary tract diseases is suboptimal. For instance, magnetic resonance cholangiopancreatography which outweighs contrast-enhanced computer tomography as a non-invasive test, can differentiate between benign and malignant stricture with diagnostic accuracy of 92% but cannot define its exact origin [6], brush and forceps biopsy during ERCP reach a maximal sensitivity of 84% и 83%, respectively [7, 8], and endoscopic ultrasound possesses a 81% to 91% sensitivity for distal biliary strictures which reaches only 25% до 89% for proximal ones [1].

The development of current endoscopy allows endoluminal visualization of the bile ducts via a specially designed cholangioscope. This method has been introduced in 1970 and included the so-called `mother-baby` system, e.g. introduction of a thin videocholangioscope (baby) through the working channel of the duodenoscope (mother). However, this system requires two operators which limits the maneuverability of the instruments. In 2007 a single-operator cholangioscopy system has been developed which comprises a disposable cholangioscope for high-quality digital images, wide field of view, a 10-Fr-sized endoscope, a 3.3 mm-distal tip with four-direction deflection possibility, a 1.2 mm working channel and a separate irrigation channel. The described technology allows discrimination between benign and malignant strictures via direct visualization and biopsy, extraction of difficult biliary stones with laser or electrohydraulic lithotripsy, etc. [9].

The aim of the present study is to summarize our experience in the field of cholangioscopy-assisted diagnosis of extrahepatic biliary tract disorders.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването включва пациенти, пролежали в Отделението по гастроентерология за периода август–декември 2024 г. При всички пациенти е извършена ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография, използван е дуоденоскоп (Olympus TJF-Q190), 0,035 инчов хидрофилен водач (VisiGlide, Olympus) и папилотом (3-канален Truetome, Boston Scientific) за оглед на папила Фатери, канюлация и достъп до жлъчните пътища с контрастиране и папилосфинктеротомия. При определени случаи папилата е дилатирана чрез балонна сфинктеропластика за улесняване на достъпа и осигуряване на дренаж. Следва въвеждане на холангиоскопа (EYEMax, Microtech), достигане до обекта на интерес – конкремент или стеноза. В първия случай е извършена лазерна деструкция чрез лазерно влакно и генератор на Holmium или Thulium лазер (Sphinx), а във втория – биопсия на стриктурата чрез биопсична щипка (Microtech) през работния канал на холангиоскопа. Процедурата завършва с поставяне на 7- или 10- Fr пластмасов прав стент (Endoflex). Статистическата обработка на данните бе извършена посредством методите на дескриптивната статистика, включващи средна величина със стандартно отклонение, категорични и дихотомни променливи, характеризирани чрез честота и пропорции (%).

РЕЗУЛТАТИ

За период от 5 месеца са извършени 6 холангиоскопии при 6 пациенти. От тях 2 (33%) са жени, средна възраст на групата $59,2 \pm 26,9$ г. Обобщено данните са представени в табл. 1.

Големи конкременти, които бе невъзможно да бъдат отстранени само чрез ЕРХПГ, бяха установени при 3 (50%) пациенти – 2 жени и 1 мъж (фиг. 1). И трите случая бяха подложени на холангиоскопия с визуализация (фиг. 2) с последваща лазерна деструкция (фиг. 3). При 2 от тях (67%) използвахме Thulium лазер, при 1 (33%)

MATERIAL AND METHODS

The study includes patients admitted to our Gastroenterology department between August and December 2024. All of them have undergone ERCP using a duodenoscope (Olympus TJF-Q190), a 0,035-inch hydrophilic guidewire (VisiGlide, Olympus) and a sphincterotome (three luminal Truetome, Boston Scientific) for inspection of major papilla, cannulation and gain of access to biliary ducts with subsequent opacification and sphincterotomy. In certain cases, a papillary balloon sphincteroplasty was performed for facilitation of cholangioscope introduction and drainage. Next, cholangioscopy inspection (EYEMax, Microtech) of the desired bile duct segment was performed. If a stone was encountered during the procedure, the latter was subjected to Holmium or Thulium laser (SphinX-jr) destruction. When a stenotic area was visualized, it was biopsied with a special biopsy forceps (Microtech) through the working channel of the endoscope. The procedure ended with placement of a 7- or 10- Fr straight plastic stent (Endoflex). Descriptive statistics was used for statistical data analysis. The latter included mean and standard deviation, categorical and dichotomous variables which were described using frequencies and proportions (%).

RESULTS

During the 5-month study period, 6 cholangioscopies in 6 patients were performed. Of them 2 (33%) were female, the mean age of the study group was $59,2 \pm 26,9$ years. Baseline characteristics of the patients are summarized in Table 1.

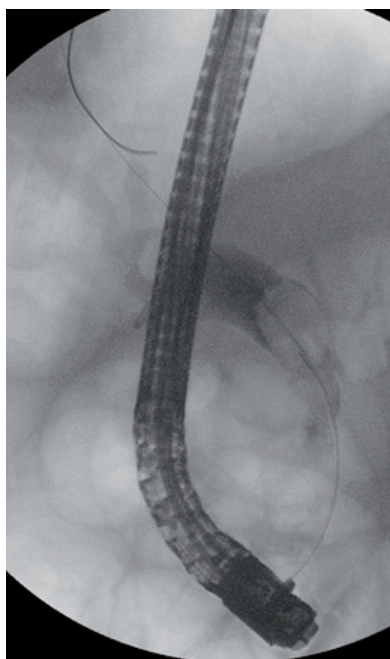
Large stones, impossible to be removed by ERCP only, were encountered in 3 (50%) patients – 2 female and 1 male (Fig. 1). All cases were subjected to cholangioscopy with visualization (Fig. 2) and subsequently to laser destruction (Fig. 3). In 2 of them (67%) Thulium laser was used, in 1

Таблица 1. Характеристики на изследваните пациенти // **Table 1.** Patients' characteristics

Характеристика	Characteristics	Брой, n (%) или средна стойност Number, n (%) or mean value
Пол	Sex	
Жени	Female	2 (33%)
Мъже	Male	4 (67%)
Средна възраст	Mean age	59,2 ± 26,9 г. // years
Диагноза	Diagnosis	
Конкремент	Stone	3 (50%)
Използван лазер:	Type of laser used:	
Thulium	Thulium	2 (67%)
Holmium	Holmium	1 (33%)
Пълно изчистване	Complete clearance	2 (67%)
Стриктурa	Stricture	3 (50%)
Бенигна	Benign	2 (67%)
Малигна	Malignant	1 (33%)
Усложнения	Complications	
Общо	All	1 (17%)
Перфорация	Perforation	1 (17%)

– Holmium. Пълно отстраняване на конкрементите бе постигнато при 2 пациенти (67%), при един (33%) – поради множество големи конкременти ще бъде проведен повторен опит.

(33%) – Holmium. Complete bile duct clearance was achieved in 2 patients (67%), in one (33%) – due to stone multiplicity a second attempt is planned.



Фиг. 1. Голям конкремент, установен при ЕРХПГ

Fig. 1. Large stone during ERCP cholangioscopy



Фиг. 2. Холаниоскопски изглед на конкремент

Fig. 2. Stone during



Фиг. 3. Лазерна деструкция

Fig. 3. Laser lithotripsy

Стриктури установихме при половината от случаите – 50%. Две от тях бяха доброкачествени, постоперативни (фиг. 4). Единият пациент бе опериран трикратно за гангренозен холецистит, поставени са 6 контактни перитонеални дрена. Посредством холангиоскопия бяха визуализирани стенозата и ходът на жлъчните пътища, след което бе въведен водач и поставен пластмасов стент. Впоследствие това позволи премахване на перитонеалните дренаже. Другият случай също бе в резултат на постоперативна стриктура в резултат на лапароскопска холецистектомия. Малигнената стриктура бе при пациент с карцином на панкреаса, чернодробни метастази и тумор на Клатски тип II по класификацията на Bismuth (фиг. 5).

Наблюдавахме усложнение при един пациент (17%) след лазерна деструкция на конкремент с Thulium лазер. Четири часа след процедурата пациентката се оплака от силна коремна болка. От проведената КАТ на корем с контраст се установи перфорация на ductus hepaticus dexter, от повторната ЕРПХГ се наблюдава изтичане на контрастна материя извън жлъчните пътища (фиг. 6). След поставяне на пластмасов стент и антибиотична терапия, състоянието бе овладяно и болната бе изписана 3 дни по-късно.

Strictures were found in half of the cases – 50%. Two of them were benign, postoperative (Fig. 4). One of the patients had undergone elective surgery three times for gangrenous cholecystitis complications with 6 peritoneal drainages left in place. Cholangioscopy allowed visualization of the stenosis and the direction of the biliary tracts. A subsequent guidewire and plastic stent placement lead to complete resolution of the bile leak with removal of the peritoneal drainages. The stenosis of the second patient was also due to laparoscopic cholecystectomy. A malignant stricture was diagnosed in one patient with pancreatic cancer, liver metastases and Klatskin tumor type II according to Bismuth classification (Fig. 5).

Complications were seen in one patient (17%) after stone lithotripsy using Thulium laser. Four hours after the procedure the patient complained of severe abdominal pain. Contrast-enhanced abdominal CT revealed perforation of the right hepatic duct, on the repeated ERCP bile leak was observed (Fig. 6). Plastic stent placement and antibiotic treatment lead to complete resolution and the patient was discharged 3 days later.



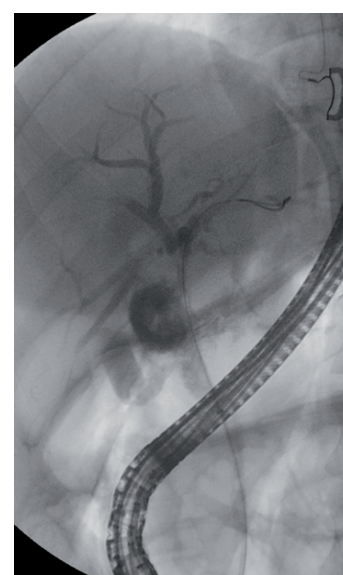
Фиг. 4. Бенигна стриктура

Fig. 4. Benign stricture



Фиг. 5. Малигна стриктура

Fig. 5. Malignant stricture



Фиг. 6. Перфорация на холедох

Fig.6. Perforation

ОБСЪЖДАНЕ

Холангиоскопията е едно от най-съвременните нововъведения в гастроинтестиналната ендоскопия. Тя позволява детайлен оглед на жлъчните пътища, с което дава възможност за точна диагноза и лечение на някои болести. В нашето проучване извършихме 6 холангиоскопии при 6 пациенти. При 3 от тях (50%) индикацията бе трудни за лечение конкременти в ЕЖП, при останалите 3 (50%) – билиарни стриктури.

Холедохолитиазата е основна индикация за ЕРПХГ, като при 85-90% от случаите екстракцията на конкрементите се извършва успешно чрез споменатата процедура. Съществуват обаче данни, че дори и при успешно отстраняване на литиазата и представени доказателства за липса на остатъчна такава чрез оклузионна холангиография, последващ оглед с холангиоскоп установява резидуални конкременти при 22,5% от случаите [10]. Авторите са използвали тънки, ултратънки и дори стандартни гастроскопи, а не цитираните по-горе холангиоскопи. В България, за съжаление, холангиоскопията не се реимбурсира от НЗОК и заплащането се извършва изцяло от пациентите, поради което методът не се прилага са доказване на остатъчна литиаза. Това бе причината и ние да я приложим при трудни за лечение камъни, при които спестяването на оперативната интервенция би оправдало нуждата от допълнителни разходи. При нашите 3-ма пациенти ние извършихме холангиоскоп-асистирана литотрипсия, като използвахме Thulium лазер при 2-ма от тях и Holmium лазер при един. Постигнахме 67% пълно изчистване на ЕЖП. Ефективността на холангиоскоп-асистираната литотрипсия е проучвана и от други автори, като цитираната честота на пълно отстраняване е между 88% и 92% [11, 12]. По-ниската честота според нашите данни вероятно се дължи на малкия брой случаи и липсата на достатъчно опит на екипа. В литературата са описани два метода за холангиоскоп-асистирана литотрипсия: електрохидравлична и лазерна, като използваният

DISCUSSION

Cholangioscopy is one of the most recent innovations in the field of gastrointestinal endoscopy. It allows a detailed visualization of the biliary mucosa which aids the diagnostic process and treatment of certain biliary disorders. In our study we performed 6 cholangioscopies in 6 patients. In three of them (50%) the indication was 'difficult' bile duct stones, and in the remaining 3 (50%) – biliary strictures.

Choledocholithiasis is the main indication for ERCP, which can remove biliary stones successfully in 85-90% of the cases. However, data from follow-up show that even after complete clearance of stones proven by occlusion cholangiography, subsequent cholangioscopy reveals residual lithiasis in 22.5% of the cases [10]. The authors used thin, ultraslim or even standard gastroscopes and not specially designed cholangioscopes. Unfortunately, cholangioscopy is not reimbursed by the health insurance system in Bulgaria and is covered by patients' expenses, hence it is not used for residual lithiasis confirmation. We, therefore, applied it only for the treatment of difficult biliary stones to avoid surgery, to shorten the hospital stay and save expenses. We used cholangioscopy-assisted Thulium laser lithotripsy in 2 patients and Holmium laser in one. We achieved complete clearance of EBD in 67% of the cases. The effectiveness of cholangioscopy-assisted lithotripsy has been investigated in other studies as well, in which the rate of complete clearance was between 88% and 92% [11, 12]. The lower rate according to our results could be attributed to the small patients' number and the lack of experience. Two variants of cholangioscopy-assisted lithotripsy have been studied so far: electro-

лазер е Holmium. Въпросът за това кой от двата метода е по-ефективен, все още е отворен. Според препоръките от 2019 г. на Европейското дружество по гастроинтестинална ендоскопия двете са с еднаква стойност [2], но се натрупват данни, че времето за извършване на процедурата е значително по-ниско със средно 24 min при лазерната [13]. Thulium лазер, който ние използвахме при двама пациенти, намира широко приложение в лечението на уретеролитиаза [14], но при жлъчна литиаза все още липсват публикации.

Билиарните стриктури представляват истинско предизвикателство за ендоскописта, тъй като се откриват по време на ERCP, но точният им произход остава неизяснен. Наблюдавахме билиарни стриктури при 3-ма от нашите 6 пациенти (50%), 2 от тях (67%) бяха доброкачествени и 1 (33%) – злокачествена. Предимството на пероралната холангиоскопия е възможността за директна визуализация на лигавицата и извършване на прицелни биопсии. Трябва да се има предвид обаче, че злокачествената лигавица изглежда с неравномерна повърхност, с лесна ранимост, абнормни съдове, язви и т.н., във връзка с което са налице различни класификации за разграничаване на доброкачествена от злокачествена лигавица. Наскоро беше предложена класификацията на Mendoza, която показва обещаващи резултати. Това се дължи на факта, че т.нар. съгласие между наблюдателите (interobserver agreement) е 0,90, а диагностичната точност – 77%. Като цяло тя е повишила тези два показателя със съответно 16% и 20% в сравнение с предишни критерии [15]. Другото предимство на холангиоскопията – вземането на прицелни биопсии, също е доказано, тъй като тяхната чувствителност и специфичност са съответно 74% и 98% [16]. Въпреки посочените данни се наблюдава интересен феномен, показващ превъзходство на визуалната диагностика в сравнение с целевите биопсии. Наречен е „парадокс на холангиоскопията“, тъй като чувствителността, специфичността и точността на визуалната диагностика за определяне

hydraulic and Holmium-laser. Which of them is more effective is still under debate. According to the European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines from 2019 both are equal [2], but recent data show that laser lithotripsy shortened procedure time with 24 min on average [13]. Thulium laser, which we applied in two patients, is widely used for ureterolithiasis [14]. Studies, regarding its use in choledocholithiasis are still lacking.

Biliary strictures represent a real challenge for the endoscopist since they are detected during ERCP, but the exact nature remains indetermined. We observed biliary strictures in 3 of our 6 patients (50%), 2 of them (67%) were benign and 1 (33%) – malignant. The advantage of peroral cholangioscopy is the possibility for direct visualization of the mucosa and for performing targeted biopsies. Of note, the malignant mucosa appears irregular, with friability, abnormal vessels, ulcerated, etc., therefore different classifications for differentiating benign from malignant mucosa have emerged. Recently, the Mendoza classification has been proposed which showed very promising results since the interobserver agreement was 0.90 and the diagnostic accuracy – 77%. Overall, it raised the interobserver agreement and accuracy rate by 16% and 20%, respectively, compared to previous criteria [15]. The other advantage of cholangioscopy – taking targeted biopsies, has also been proven to be reliable since its sensitivity and specificity are 74% and 98%, respectively [16]. Despite the above-mentioned data, an interesting phenomenon showing a superiority of the visual impression compared to targeted biopsies has been observed. This is called “cholangioscopy paradox” because the sensitivity, specificity, and accuracy for visual impressions for determining the nature of indeterminate strictures was high

произхода на неопределените стриктури е достатъчно висок, за да се използва самостоятелно: съответно 88,5%, 77,3% и 83,6%. Златният стандарт е хирургично лечение и проследяване без прогресия [11]. Ние също разчитахме на визуалната диагностика в нашите 3 случая: 2-те доброкачествени стриктури показаха липса на прогресия по време на проследяването, а злокачественият случай беше с карцином на панкреаса с чернодробни метастази.

По отношение на усложненията наблюдаваме един случай с перфорация на десния чернодробен дуктус след лазерна литотрипсия за труден за лечение конкремент. Пациентът е подложен на консервативно лечение с поставяне на пластмасов стент и антибиотично лечение. Същото нежелано събитие е докладвано от Maydeo et al. Техният процент е 10 пъти по-нисък, но броят на пациентите им е 25 пъти по-голям от нашия. Те също са наблюдавали 1 случай с панкреатит и 1 с холангит [17], които липсват в нашето проучване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нашето проучване показва, че пероралната холангиоскопия е полезен терапевтичен метод при трудни за лечение жлъчни камъни и за разграничаване между доброкачествени и злокачествени жлъчни стриктури с отличен профил на безопасност.

enough: 88.5%, 77.3%, and 83.6%, respectively. The golden standard was surgery and negative follow-up [11]. We also relied on visual impression in our 3 cases: the 2 benign strictures showed absence of disease progression during follow-up and the malignant case had pancreatic cancer with liver metastases.

In terms of complications, we observed a single case with perforation of the right hepatic duct after laser lithotripsy for difficult bile duct stone. The patient underwent conservative management with plastic stent placement and antibiotic treatment. The same adverse event was reported by Maydeo et al. Their rate was 10 times lower, but their patients' number was 25 times bigger than ours. Also, they observed 1 case with pancreatitis and 1 with cholangitis [17], which did not occur in our series.

CONCLUSION

Our study showed that peroral cholangioscopy is a very useful tool for treatment of difficult biliary stones and for differentiation between benign and malignant biliary strictures both with excellent safety profile.

БИБЛИОГРАФИЯ/REFERENCE:

1. Al-Haddad M. Endoscopic Ultrasound in Bile Duct, Gallbladder, and Ampullary Lesions. In: Endosonography, Fourth Edition. 2019: 201-236.
2. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2019;51(5):472-491.
3. Wongkanong C, Ratanachu-Ek T, Patumanond J. Comparative Success Rate and Adverse Effects of Endoscopic Sphincterotomy Versus Endoscopic Papillary Large Balloon Dilation in Large Common Bile Duct Stones Removal. A Propensity Scores Inverse Weighting Analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2024 Nov 20.
4. Suwatthanarak T, Chinswangwatanakul V, Methasate A, et al. Surgical strategies for challenging common bile duct stones in the endoscopic era: A comprehensive review of current evidence. *World J Gastrointest Endosc*. 2024; 16(6): 305-317.

5. Bowlus CL, Olson KA, Gershwin ME. Evaluation of indeterminate biliary strictures. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jan;13(1):28-37.
6. Yu XR, Huang WY, Zhang BY, et al. Differentiation of infiltrative cholangiocarcinoma from benign common bile duct stricture using three-dimensional dynamic contrast-enhanced MRI with MRCP. *Clin Radiol.* 2014 Jun;69(6):567-73.
7. Helmy A, Saad Eldien HM, Seifeldin GS, et al. Digital Image Analysis has an Additive Beneficial Role to Conventional Cytology in Diagnosing the Nature of Biliary Ducts Stricture. *J Clin Exp Hepatol.* 2021 Mar-Apr;11(2):209-218.
8. Yamamoto K, Tsuchiya T, Itoi T, et al. Evaluation of novel slim biopsy forceps for diagnosis of biliary strictures: Single-institutional study of consecutive 360 cases (with video). *World J Gastroenterol.* 2017 Sep 21;23(35):6429-6436.
9. Mauro A, Mazza S, Scalvini D, et al. The Role of Cholangioscopy in Biliary Diseases. *Diagnostics.* 2023; 13(18):2933.
10. Anderloni A, Auriemma F, Fugazza A, Troncone E, et al. Direct peroral cholangioscopy in the management of difficult biliary stones: A new tool to confirm common bile duct clearance. Results of a preliminary study. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2019, 28, 89-94.
11. Fugazza A, Gabbiadini R, Tringali A, et al. Digital single-operator cholangioscopy in diagnostic and therapeutic bilio-pancreatic diseases: A prospective, multicenter study. *Dig. Liver Dis.* 2022, 54, 1243-1249.
12. Korrapati P, Ciolino J, Wani S, et al. The efficacy of peroral cholangioscopy for difficult bile duct stones and indeterminate strictures: A systematic review and meta-analysis. *Endosc. Int. Open* 2016, 4, E263-E275.
13. Gutierrez O, Bekkali N, Raijman I, et al. Efficacy and Safety of Digital Single-Operator Cholangioscopy for Difficult Biliary Stones. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018, 16, 918-926.e11.
14. Martov AG, Ergakov DV, Guseynov M, et al. Clinical Comparison of Super Pulse Thulium Fiber Laser and High-Power Holmium Laser for Ureteral Stone Management. *J Endourol.* 2021 Jun;35(6):795-800.
15. Kahaleh M, Gaidhane M, Shahid HM, et al. Digital single-operator cholangioscopy interobserver study using a new classification: The Mendoza Classification (with video). *Gastrointest. Endosc.* 2022, 95, 319-326.
16. Wen LJ, Chen JH, Xu HJ, et al. Efficacy and Safety of Digital Single-Operator Cholangioscopy in the Diagnosis of Indeterminate Biliary Strictures by Targeted Biopsies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2020 Sep 2;10(9):666.
17. Maydeo AP, Rerknimitr R, Lau JY, et al. SpyGlass AMEA Registry Group. Cholangioscopy-guided lithotripsy for difficult bile duct stone clearance in a single session of ERCP: results from a large multinational registry demonstrate high success rates. *Endoscopy.* 2019 Oct;51(10):922-929.

✉ Автор за кореспонденция:
Доц. д-р М. Мирчев
e-mail: m.mirchev.bs@heartandbrain.bg

✉ Author for correspondence:
Assoc. Prof. Dr. M. Mirchev
e-mail: m.mirchev.bs@heartandbrain.bg

ИНТРАТЕКАЛЕН МОРФИН – ВАЖНА СТЪПКА КЪМ ПО-ДОБЪР КОНТРОЛ НА БОЛКАТА В МОДЕРНАТА ГРЪБНАЧНА ХИРУРГИЯ

Д. Харитонов^{1,2}, Л. Георгиев^{1,2}, С. Белчева²

¹Клиника по неврохирургия, МБАЛ “Сърце и мозък” – Плевен

²МБАЛ “Сърце и мозък” – Плевен

Резюме. Ефективната постоперативна аналгезия е един от фундаментите на модерната гръбначна хирургия. Неадекватният контрол на болката след средни и големи по обем гръбначни операции се отразява негативно на фактори като ранна мобилизация и болничен престой на пациентите и води до постоперативни усложнения от различно естество. Инtrateкалният морфин (ИТМ) все повече се налага в световен мащаб като надежден заместител на вече утвърдени практики за контрол на постоперативната болка. Настоящият ретроспективен анализ включва две групи пациенти със средни и големи по обем гръбначни интервенции – със и без приложен инtrateкален морфин интраоперативно. В материала проследяваме динамиката в техните VAS резултати (VAS – визуално аналогова скала) в пред- и в постоперативния период, времето до първата вертикализация, времето до изписване и необходимостта от допълнителна аналгетична терапия след операция. Резултатите показват статистически значимо по-ниски VAS стойности в групата с ИТМ през първите 3 постоперативни дни, както и по-ранна вертикализация и по-къс болничен престой за същата група пациенти. Наблюдаваха се странични ефекти и в двете групи с превес в тази с ИТМ, но всички реакции бяха транзиторни. В заключение, използването на инtrateкален морфин при средни и големи по обем и сложност гръбначни операции осигурява по-ефективен контрол на болката в ранния постоперативен период и допринася за по-бързото функционално възстановяване на пациентите.

Ключови думи: инtrateкален морфин, гръбначна хирургия, контрол на болката, опиоидни аналгетици, VAS скала, постоперативна болка

INTRATHECAL MORPHINE – AN IMPORTANT STEP TOWARDS BETTER PAIN-CONTROL IN MODERN SPINE SURGERY

D. Haritonov^{1,2}, L. Georgiev^{1,2}, S. Belcheva²

¹Department of Neurosurgery, “Heart and Brain” Hospital – Pleven

²“Heart and Brain” Hospital – Pleven

Abstract. Effective postoperative pain management is one of the pillars of modern spine surgery. The inadequate pain relief after medium- and large-volume spine surgeries leads to various postoperative complications and negatively affects important aspects like early verticalization and hospital durations. Intrathecal morphine (ITM) is proving itself more and more to be a viable alternative to already well-established postoperative pain management protocols. The current retrospective analysis includes two equal groups of patients with medium- and large-volume spine interventions – with and without ITM administered intraoperatively. It observed differences in the VAS scores (Visual Analog Scale) in the pre- and postoperative period, time to mobilization, length of stay (LOS) and the need for additional postoperative analgesia. The results point to a statistically significant lower VAS scores in the ITM group in the first 72 hours post surgery, as well a shorter time to mobilization and shorter LOS. Side effects were monitored and registered, although they were transitory in nature and easy to handle. In conclusion, using ITM in spine surgery assures better pain management in the early postoperative period and helps accelerate the functional recovery of patients.

Key words: intrathecal morphine, spine surgery, pain management, opioid analgesics, VAS scale, postoperative pain

ВЪВЕДЕНИЕ

Докато гръбначната хирургия търпи значими и фундаментални промени през последните десетилетия, протоколите за добър контрол на постоперативната болка са относително непроменени. Средните и големите по обем интервенции като гръбначни инструментации и реконструктивни операции са свързани с по-голямо ниво на тъканна увреда и следователно – с по-висока честота на остри болки в ранния постоперативен период. Неадекватната аналгезия има директно отражение върху редица клиничнозначими фактори като ранната мобилизация на пациентите, която е пряко свързана с усложнения от почти всички системи в човешкото тяло, както и с по-ниска успеваемост на извършената операция [1]. Други последици от неефективна аналгезия са и по-дългият болничен престой, по-ниската удовлетвореност на пациента и хронификацията на болковия синдром [2].

Традиционният подход към обезболяването в гръбначната хирургия обикновено включва различни комбинации от нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ), миорелаксанти, парацетамол и системни опиоиди. Макар и широко използвани, те имат добре познат профил на нежелани лекарствени реакции (НЛР) и притежават съществени ограничения.

НСПВЛ са изключително ефективни при конкретни типове болка, но приложимостта им е ограничена при пациенти с повишен риск от гастроинтестинални усложнения и/или бъбречна дисфункция. Друг техен познат недостатък е негативното им влияние върху процеса на костна фузия след гръбначни фиксации [3].

Системните опиоидни аналгетици са основен лекарствен продукт при лечението на постоперативната болка, но са и с добре познат профил на нежелани реакции като гадене, повръщане, седация, респираторна депресия и функционални нарушения на чревната перисталтика. Тези негативни ефекти ограничават ранната мобилизация, забавят възстановяване-

INTRODUCTION

While spine surgery undergoes fundamental changes in the last few decades, pain management protocols have stayed relatively constant during that same period. Medium- and large-volume procedures like spinal instrumentations and reconstructive surgeries are associated with an increased level of tissue damage and, therefore, higher occurrence of acute pain in the early postoperative period. Inadequate analgesia has a direct impact on a myriad of clinically relevant factors like early mobilization, which is directly linked to complications from almost every other organ system as well as a lower success rate of the surgical procedure itself [1]. Other outcomes of ineffective pain control are longer length of stays (LOS), lower patient satisfaction and chronification of the pain syndrome [2].

Traditionally, pain management protocols include various combinations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), myorelaxants, paracetamol, and systemic opioids. Even though these are widely used, they have well-known and well-researched adverse drug reactions (ADR) and have their own sets of drawbacks.

NSAIDs are very effective in certain types of pain but their application is limited in patients with heightened risk of gastrointestinal complications and/or kidney dysfunction. Another downside of theirs is the way they affect the process of spinal fusion [3].

Systemic opioids are an essential drug in treating postoperative pain but they also come with a well-known side effects profile which includes symptoms like nausea, vomiting, sedation, respiratory depression, and impairment of gastrointestinal peristalsis. These side effects hinder early mobilization, slow down

то и налагат допълнително болнично лечение и наблюдение на пациентите. Също така тяхната рутинна употреба все повече се подлага под въпрос на фона на нарастващите опасения относно опиоидната зависимост и опиоид-индуцираната хипералгезия [4]. Взимайки всичко това предвид, става ясно, че нуждата от алтернативни методи за аналгезия е от критично значение за подобряването на досегашните протоколи за обезболяване в ранния постоперативен период.

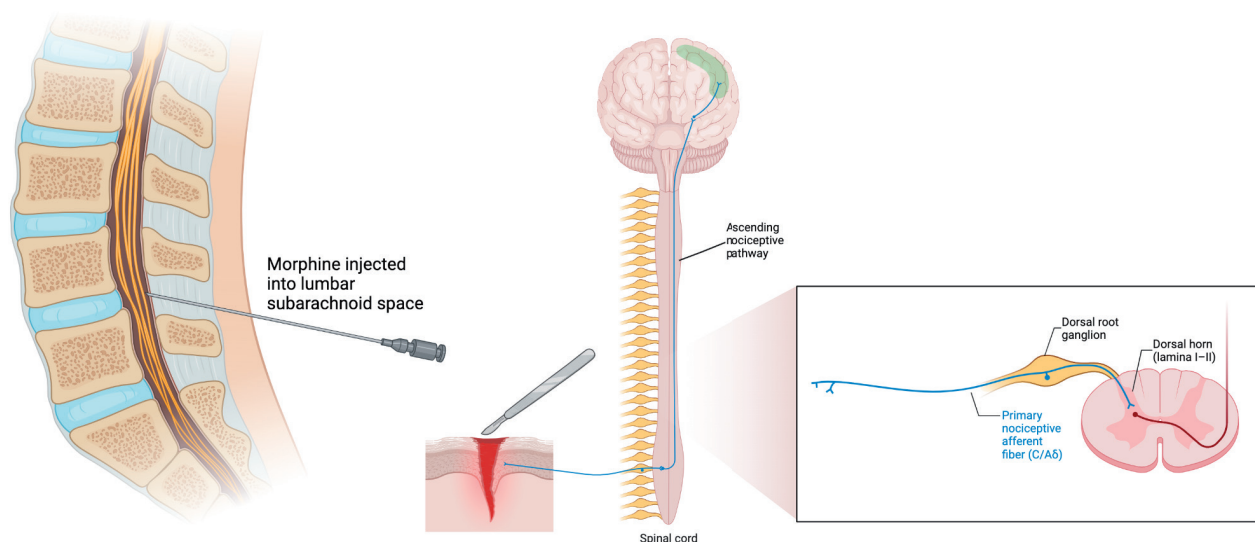
Поставянето на интратекалният морфин (ИТМ) е утвърдена техника за аналгезия при гръбначни операции, която се базира на директното приложение на ниски дози морфин в субарахноидалното пространство с цел постигане на мощен и относително дългодействащ обезболяващ ефект (фиг. 1).

Основният механизъм на действие на ИТМ е свързан с активацията на μ -опиоидните рецептори в задните рога на гръбначния мозък, където се осъществява първичната модулация на ноцицептивните сигнали (фиг. 2). Действието му на пресинаптично ниво е свързано с инхибиране на освобождаване на възбудни невротрансмитери (глутамат, substance P, CGRP) от A δ и C-влакната на аферентните (сетивни) неврони, което своеобразно намалява "входя-

recovery, and necessitate further treatment and observation of patients. Furthermore, the use of opioids is being increasingly put under scrutiny due to rising concerns of opioid dependency and opioid-associated hyperalgesia [4]. With all that in mind, having pain control alternatives is paramount to developing better protocols and improving patient care in the early postoperative period.

Applying intrathecal morphine (ITM) is a well-established pain management technique in spinal surgery where one injects low doses of morphine directly into the subarachnoid space with the aim of acquiring potent and relatively long-acting analgesic effect (Fig. 1).

The primary method of action of ITM is mediated through activation of the μ -opioid receptors in the dorsal horns of the spinal cord, where the primary modulation of nociceptive signals takes place (Fig. 2). Its presynaptic effect involves inhibition of excitatory neurotransmitter release (glutamate, substance P, CGRP), from A δ and C fibers of the afferent sen-



Фиг. 1. Въвеждане на интратекален морфин и анатомична илюстрация на ноцицептивните пътища

Fig. 1. Intrathecal morphine administration and anatomical illustration of nociceptive pathways

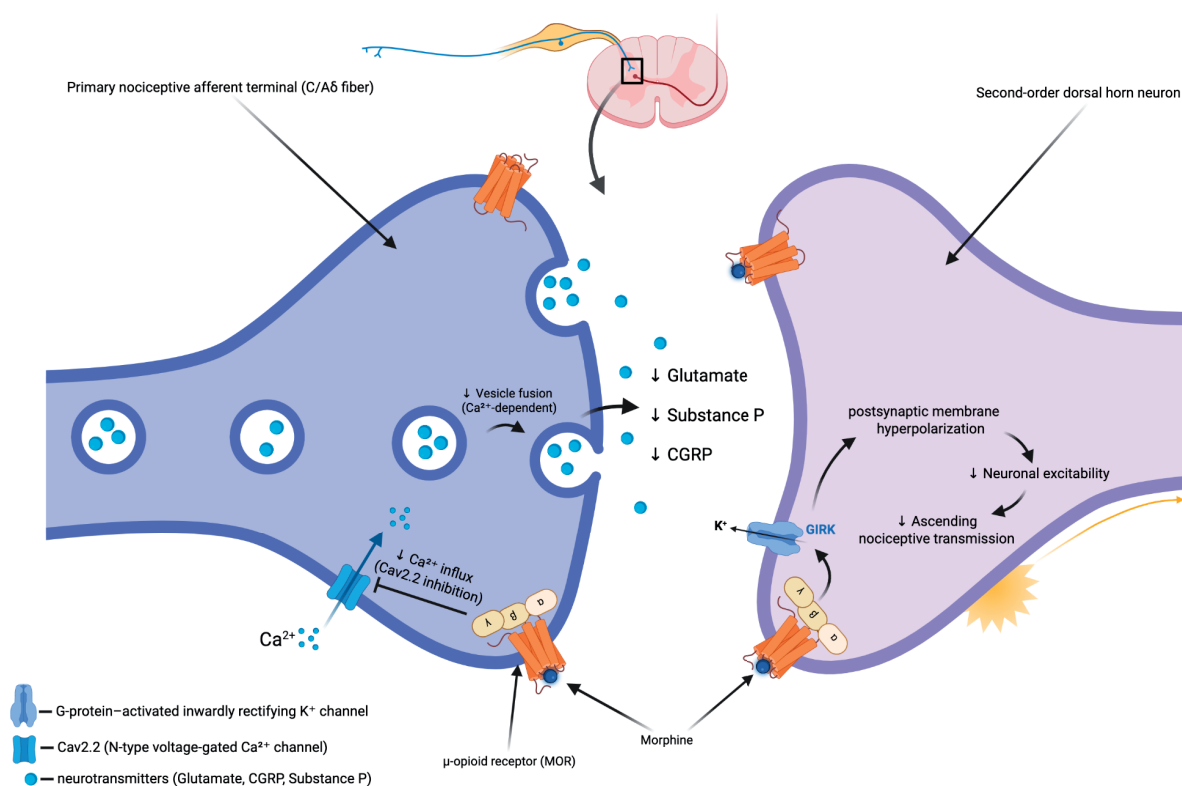
(Created in BioRender. Georgiev, L. (2025) <https://BioRender.com/rg7ucno>)

щата” болкова информация. Постсинаптичният му ефект, от друга страна, е свързан с активирането на G-протеин-свързани K^+ -канални и хиперполяризация на вторичния неврон, което води до по-малка вероятност за генериране на акционен потенциал [5]. Именно това е така наречената “първична модулация”, която се грижи болката да не се спира “на ниво мозък”, а я филтрира още на входа на централната нервна система, преди да се активират спиноталамичният тракт, таламусът и кортикалната болкова мрежа. Поради тази причина ефектът на ИТМ е толкова силен, дори и при крайно ниски дози на лекарството.

Фармакокинетичните свойства на морфина [6] също допринасят към удобството на използване на лекарството чрез инtrateкално въвеждане. Той е хидрофилен и дифундира бавно, което поддържа стабилна активация на μ -рецепторите за периоди от над 24

sory neurons effectively reducing the amount of incoming pain information. On the other side, its postsynaptic effect involves G-protein-couple K^+ channels and hyperpolarization of the secondary neuron, which in turn decreases the like likelihood of action potential generation [5]. This whole process represents the so-called “primary modulation” of pain which ensures that the pain signal doesn’t stop on level “brain” but instead it gets filtered at the entry of the central nervous system before it reaches the spinothalamic tract, the thalamus, or the cortical pain networks. This is the key reason why ITM provides such a strong analgesic effect even at extremely low doses.

The pharmacokinetic properties of morphine [6] also contribute to its convenience when it comes to intrathecal administration. It is hy-



Фиг. 2. Клетъчни и молекулярни механизми на действието на инtrateкалния морфин в синаптичната връзка в дорзалния рог

Fig. 2. Cellular and molecular mechanisms of intrathecal morphine at the dorsal horn synapse
(Created in BioRender. Georgiev, L. (2026) <https://BioRender.com/rg7ucno>)

часа. Заради тези свойства той е отличен избор за контрол на ранната постоперативна болка, като за постигането на добър ефект се използват дози, многократно по-ниски от тези при системното му приложение.

Многогодишната история на приложение на ИТМ в други хирургични области, като акушерство и ортопедична хирургия, е добре документирана. Това поставя логична основа за неговата употреба в модерната гръбначна хирургия, където контролът на болката в ранния постоперативен период е от критично значение за възстановяването на пациента.

През последното десетилетие се наблюдава отчетлив интерес към приложението на ИТМ в гръбначната хирургия, който се отразява в нарастващия брой клинични проучвания по темата. Данните от тези проучвания единодушно сочат към значително по-ниски резултати на болковите скали (VAS или NRS) в ранния постоперативен период. Извършените проучвания също сочат за силно редуцирана нужда от допълнителна аналгезия в същия период, както и за по-малък болничен престой.

Подобреният контрол на болката, подобреният комфорт на пациента и улеснената и ускорена ранна мобилизация са ключови компоненти на програми за ускорено възстановяване след операция (ERAS протоколи) [7]. В този контекст ИТМ беше избран от нашия център като потенциално ключов компонент на протоколите ни за периоперативна аналгезия на пациенти със средноголеми и големи по обем гръбначни операции.

Встрани от ползите на интратекалния морфин са известни и редица нежелани реакции, които продължават да правят употребата му тема на дискусии в световен мащаб. Най-сериозен е рискът от късна респираторна депресия, особено при използване на по-високи дози или при пациенти с придружаващи рискови фактори като затлъстяване, сънна апнея или проблеми от страна на дихателната система. Други нежелани реакции включват пруритус [8], гадене и повръщане, хипотензия

drophilic and distributes around the CNS slowly which, in turn, keeps a steady activation of the μ -receptors for periods upwards of 24 hours. Thanks to that, it is an excellent tool for early postoperative control and that also allows for much lower doses to be used compared to its venous administration.

Intrathecal morphine use in other surgical fields of medicine like orthopedics and obstetrics and gynecology has been well-documented. That lays a logical foundation for it to be used in modern spine surgery as well, since early postoperative pain control is crucial for patient recovery.

In the last decade, we notice an uptick in global interest towards ITM usage in spine surgery, which, in turn, leads to more research done on the topic resulting in a positive feedback loop that allows for deep exploration of this matter. The majority of results in these studies almost unanimously point towards reduction of pain scores (VAS and NRS) in the early post-op period. What is also observed is a significant reduction of additional analgesia needed within that same period, as well as shorter LOS of patients.

The improved pain control, improved overall comfort and the facilitated early mobilization are key components of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols [7]. In that context, ITM was chosen by our center as a potential key component of our postoperative analgesia protocols in patients with surgeries that are associated with significant pain scores.

Apart from its benefits, however, ITM comes with a few potential drawbacks which make its worldwide use heavily debated to this day. On top of that list is the risk for late respiratory depression, especially when using higher doses or when administered to patients with risk factors such as obesity, sleep apnea or other respiratory risks. Other side effects include pruritus [8],

и ретенция на урина. Макар и леки, тези реакции могат да усложнят възстановяването в ранния постоперативен период.

От голямо клинично значение е и фактът, че няма ясен консенсус относно оптималната доза ИТМ при гръбначна хирургия [9]. Също така няма и утвърдени критерии за подбор на пациентите, както и стандартизиран постоперативен мониторинг. Вземайки предвид тези въпроси, сме изградили наши критерии и норми, които да ни позволят да съпоставим пациентите, получили ИТМ, спрямо получаващите стандартен протокол за обезболяване.

ЦЕЛ

Целта на настоящия ретроспективен анализ е да се сравнят ефективността, профила на безопасност, както и основните предимства и ограничения на инtrateкалния морфин (ИТМ) спрямо стандартните протоколи за постоперативна аналгезия при пациенти, подложени на гръбначни операции със средна и висока степен на сложност и оперативен обем.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За целта на проучването сме проследили общо 30 пациенти в периода от 01.09.2025 до 01.11.2025 в Отделението по неврохирургия на МБАЛ “Сърце и мозък”, Плевен. Пациентите са разделени в две групи – група с инtrateкален морфин, приложен интраоперативно ($n = 15$), и контролна група ($n = 15$), които са получили стандартен протокол за постоперативна аналгезия, включващ венозно приложение на морфин.

Критерии за включване са възраст от 18 до 80 години, средни и големи по обем гръбначни операции и липса на прием на опиоиди в предоперативния период.

Критериите за изключване са предходна гръбначна операция, предишна употреба на опиати в рамките на 2 седмици преди интер-

postoperative nausea and vomiting (PONV), hypotension, and urinary retention. Despite being manageable, these side effects may complicate post-op rehabilitation.

It is also worth mentioning that there is no clear international consensus on ITM dosing in spine surgery [9]. There are also no patient selection protocols nor there are protocols for standardized postoperative monitoring of patients with ITM administered. With all that in mind, we have developed our own criteria, which helped us compare our ITM patient group to the patient group that received standard pain control therapy post surgery.

Aim

The aim of the present retrospective analysis is to evaluate and compare the efficacy and safety profile of intrathecal morphine (ITM) against standard postoperative analgesic protocols in patients that have undergone spine surgery with medium- and large-volume operative interventions and high complexity.

MATERIALS AND METHODS

For this study, we've analyzed a total of 30 patients for the period from 01.09.2025 to 01.11.2025 in the department of Neurosurgery of the “Heart and Brain” University Hospital – Plevan. The patients are divided into two groups – one with ITM administered intraoperatively ($n = 15$) and a control group ($n = 15$) which utilizes standard protocols for postoperative pain control, including intravenous morphine.

Inclusion criteria include ages from 18 to 80, medium- and large-volume spine surgery, and the lack of prior opioid usage in the preoperative period.

Exclusion criteria were previous spine surgery, opioid usage 2 weeks prior to the surgery, spine surgeries without any significant postop-

венцията, гръбначни операции без значителен постоперативен болков синдром (малък обем), пациенти със системни инфекции към момента на операцията, бъбречна недостатъчност, тежка сънна апнея, сърдечна недостатъчност (клас C/III или по-тежка), увреждане на гръбначния мозък, алергии към опиоиди.

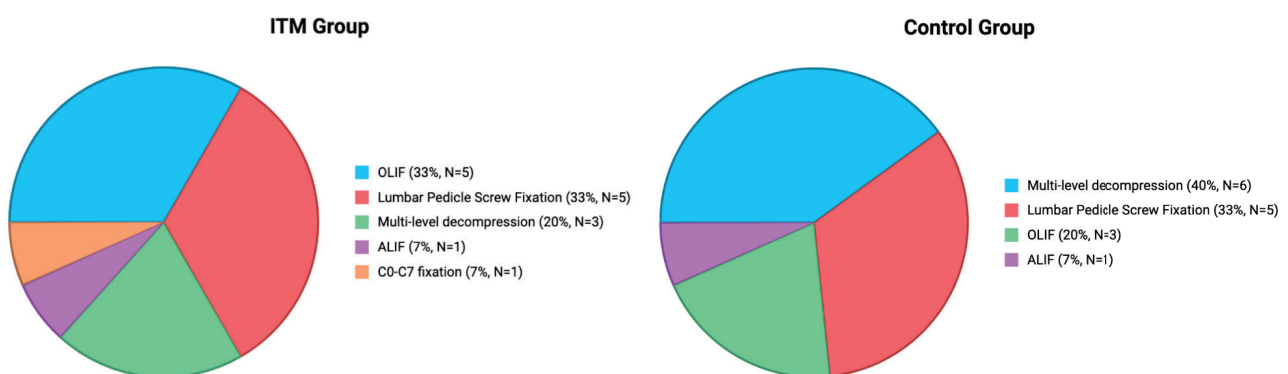
Групата с интратекален морфин получи 500 mcg морфин, инжектиран в субарахноидното пространство, интраоперативно. За въвеждането на морфина използвахме 25 G спинална игла, използвайки техника, еднаква с тази при спинална пункция, на нива L3-L4 или L4-L5, инжектирайки морфин само след потвърждение за обратен поток на цереброспинална течност. В случаите на отворена хирургия морфинът беше инжектиран в текалния сак, под директен визуален контрол. При всички пациенти от групата с ИТМ морфинът беше приложен за приблизително 30 min преди края на операцията. Към протокола на тази група се приложи и метамизол натрий (1000 mg на 8 h, и.в.) като поддържаща терапия с начало 48 h след извършената операция, както и антиеметична терапия с метоклопрамидов хидрохлорид (10 mg на 12 h) за първите 48 h. Метамизол натрий се използва и като "спасителен протокол" при неповлияваща се болка в първите 48 h.

За контролната група бе използван мултимодален протокол за обезболяване, който се

erative pain syndrome, patients with systemic infections at the time of surgery, chronic kidney disease, patients with severe sleep apnea, heart failure (Class C/III or worse), spinal cord injury, allergies to opioids.

The ITM group received 500 micrograms (mcg) of morphine injected into the subarachnoid space intraoperatively. For morphine administration, we used a 25 G spinal needle and the site of injection was L3-L4 or L4-L5 level where lumbar puncture-like technique was utilized and morphine was injected only after confirming free CSF flow from the needle hub ensuring we are in the subarachnoid space. In cases where open surgery was performed, the intrathecal morphine was injected into the thecal sac under direct visual control. ITM was given approximately 30 minutes prior to the end of surgery. In the pain control protocol of the ITM group we added metamizole sodium (1000 mg every 8 hours i.v.) starting on the 48th hour post-surgery. For the first 48 hours of the postoperative period, this group received antiemetic treatment in the form of metoclopramide hydrochloride (10 mg i.v. every 12 hours) to counter PONV as well as a "rescue protocol" in the form of metamizole sodium (1000 mg every 8 hours i.v.) for breakthrough pain in the first 48 hours.

For the control group, we used a multimodal pain management protocol which included



Фиг. 3. Разделение на вида операция при пациентите в групата с ИТМ и в контролната група

Fig. 3. Case distribution based on the surgery type in patients with ITM and in the control group

състои от метамизол натрий (1000 mg на 8 h, и.в.), прегабалин (75 mg на 12 h, п.о.) при наличие на невропатна болка, и венозно приложение на морфин в инфузионни дози от 1,2 mg/h за период от 72 h. В лечебния план на тази група присъства и петидинов хидрохлорид (25 mg, и.м., на 8 h) като допълнително средство (“спасителен протокол”) при неповлияваща се болка.

Резултатите, които бяха измерени, са ВАС стойностите на пациентите преди хирургичната интервенция, както и на 24-тия, 48-ия и 72-рия час след нея. В предоперативния период всички пациенти получават идентична обезболяваща терапия с цел да се избегнат изходни вариации във ВАС резултатите. Тази терапия включва венозно приложение на метамизол натрий (1000 mg на 8 h, и.в.), прегабалин 75 mg веднъж вечер при наличие на невропатна болка и петидинов хидрохлорид (25 mg, и.м., на 8 h). Също така бяха отчетени и времената до първа вертикализация на пациентите от двете групи, средният болничен престой и броят нежелани лекарствени реакции. Беше отчетен и броят пъти, в които е използван “спасителен протокол” за обезболяване и за двете групи пациенти.

РЕЗУЛТАТИ

В проучването ни първоначално бяха сравнени и анализирани конкретни изходни демографски и клинични характеристики с цел потвърждение на хомогенността между двете групи. Анализът на същите не установи статистически значими разлики между тях по отношение на пол, възраст, ASA клас, коморбидитет и индекс на телесна маса (таблица 1). След това сравнихме болковата динамика, времето до първа вертикализация, болничният престой на пациентите, честотата на нежелани реакции и нуждата от т.нар. “rescue” аналгезия.

Първичният фокус на проучването беше насочен върху динамиката в постоперативната болка. За да я анализираме по-добре, измерихме нивото на болка на всички (n = 30) пациенти предоперативно, за да получим изходните стойности за

metamizole sodium (1000 mg every 8 hours i.v.), pregabalin (75 mg every 12 hours p.o.) when neuropathic pain is present, and intravenous morphine (1.2 mg/h infusion dosage) for a period of 72 hours. For the “rescue protocol” of the control group’s breakthrough pain, it received pethidine hydrochloride (meperidine in the USA) in the form of 25 mg intramuscularly every 8 hours.

The results measured were the VAS scores of all 30 patients prior to surgery, as well as on the 24th, 48th, and 72nd hour post-op. In the preoperative period all patients were put on a standardized pain control regimen in order to reduce preoperative VAS scores variability across both groups. This regimen included metamizole sodium (1000 mg every 8 hours i.v.), pregabalin (75 mg every evening p.o.) for patients with neuropathic pain, and pethidine hydrochloride (25 mg i.m. every 8 hours). We also analyzed the time to first mobilization for both patient groups, as well as their length of stay, and number of adverse drug reactions (ADRs). Both groups had their “rescue protocol” occurrences noted and compared.

RESULTS

In our study, we initially compared and analyzed various baseline demographic and clinical characteristics with the goal of confirming homogeneity across both patient groups. We found no statistically significant differences in terms of sex, age, ASA class, comorbidities and body mass index (Table 1). After that, we began comparing the dynamics in their VAS results, time to first verticalization, length of stay, number of adverse drug reactions, and the number of times “rescue protocols” were needed in both groups.

Таблица 1. Демографски и клинични характеристики на пациенти в ИТМ и контролна група**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of ITM and control groups

Characteristic	ITM (n=15)	Control (n=15)	p-value
Sex			0.71
Female, n (%)	7 (46.7%)	6 (40.0%)	
Male, n (%)	8 (53.3%)	9 (60.0%)	
Age			0.74
Mean \pm SD	57.4 \pm 13.2	59.1 \pm 14.6	
ASA class			0.64
ASA I, n (%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	
ASA II, n (%)	12 (80.0%)	11 (73.3%)	
ASA III, n (%)	2 (13.3%)	3 (20.0%)	
Comorbidities			0.62
Mean \pm SD	1.5 \pm 0.7	1.7 \pm 0.8	
BMI (kg/m²)			0.82
Mean \pm SD	27.8 \pm 3.9	28.2 \pm 4.1	

пациентите от двете групи. ВАС резултатите бяха взети при липса на аналгезия през последните 6 часа. Независимо че базовото болково ниво на групата с интратекален морфин бе отчетено по-високо предоперативно, техният постоперативен резултат отчете ясен спад на 24-тия час, последван от покачване на резултатите в тази група на 2-ри и последващ спад на 3-ти постоперативен ден (фиг. 4). Това се дължи на фармакокинетиката на интратекалния морфин и значителния спад на действието му след 24-тия час. Независимо от това, ниските постоперативни болкови стойности през първите 24 часа позволяват на пациентите да се вертикализират рано, което от своя страна води до по-добър контрол на болката в останалата част на ранния постоперативен период, намалявайки липсата от допълнителна аналгезия. Тази корелация между времето до първа вертикализация и контрола на болковия

The primary focus of the study was pointed towards the dynamics in postoperative pain in both patient groups. To analyze it better, we measured baseline pain (VAS) scores of all participants (n = 30) before surgery. VAS scores were measured around the same period of the previous day, with no prior pain medication given in the last 6 hours. Despite measuring higher in the preoperative results, the ITM group marked a statistically significant drop in their pain levels on the 24th hour post-surgery, followed by an uptick in the VAS scores on the 48th hour, and another drop on the third day (Fig. 4). This is mainly due to the intrathecal pharmacokinetics of morphine and its significant decrease in action after the 24th hour. However, the lower VAS scores in the first 24 hours allow patients to be vertical-

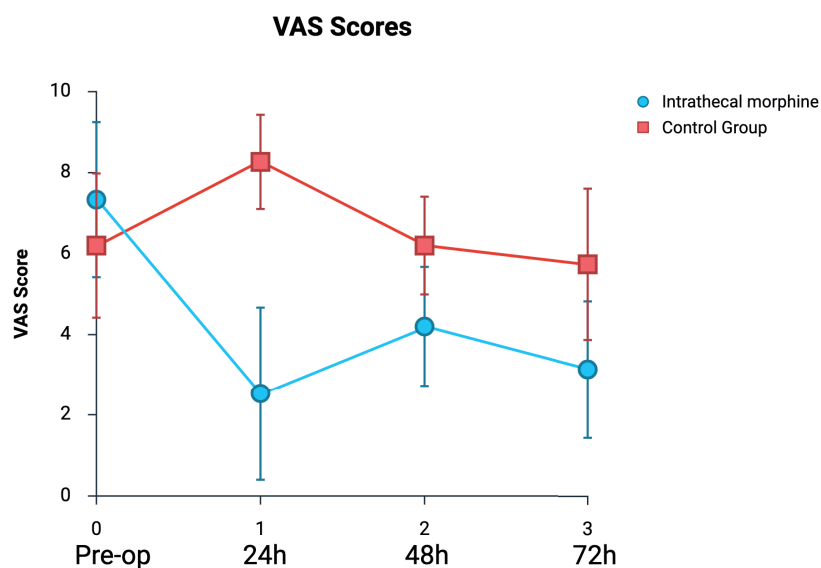
синдром е добре описана в литературата [10]. На 72-рия час наблюдавахме втори спад във ВАС резултатите при групата с ИТМ поради включването на интравенозен метамизол натрий като част от използвания протокол. Пациентите в групата без инtrateкален морфин показаха покачване на стойностите им по ВАС скалата на 24-тия час след операцията, дори на фона на венозно приложение на морфин. На 2-ри и 3-ти постоперативен ден резултатите им обаче следват ясна тенденция към овладяване на болковия синдром, дори до нива под изходните.

След анализа на болката при пациентите от двете групи, беше отчетена и разликата в периода до първа вертикализация при пациентите, получили ИТМ, и при подложените на стандартна аналгезия (фиг. 5). При пациентите с ИТМ времето до първа вертикализация е средно 3.7 часа, докато това време в контролната група е почти двойно повече – 7.2 часа. Следващият показател, по който сравнихме двете групи, е времето до изписване от болничното заведение (фиг. 5), където наблюдавахме пациентите от контролната група да се дехоспитализират средно след 5.3 дни, което е в стандартния диапазон на време до дехоспитализация за гръбначни операции със среден и голям обем в световен мащаб [11]. При групата, получила ИТМ, това време е редуцирано до 3.9 дни.

Профилът на безопасност на морфин с инtrateкално приложение е добре проучен [12].

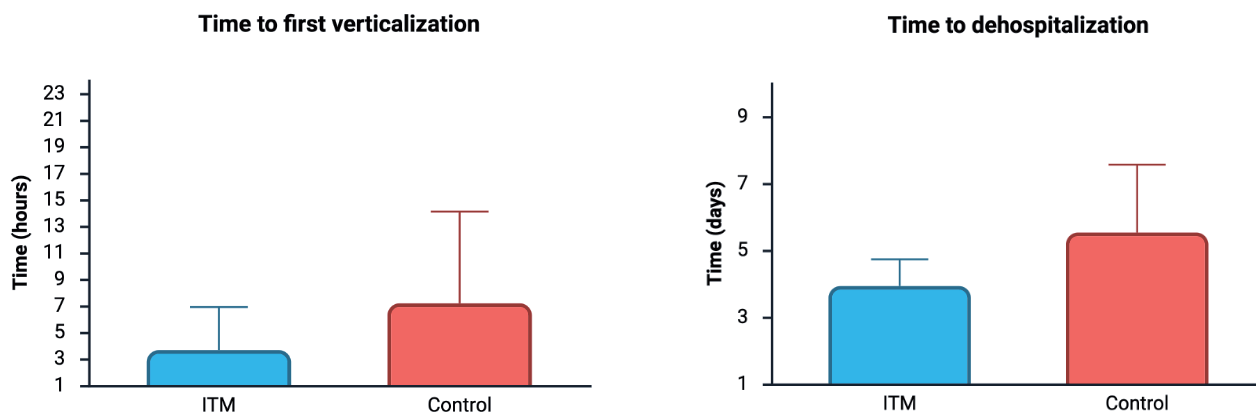
ized sooner, which, in turn, leads to better pain management in the remainder of the early postoperative period, reducing the need of further pain relief medication. This correlation between the time to first verticalization and control of the postoperative pain syndrome is well-documented in the literature [10]. The third drop on the 72nd hour post-op in the ITM group is mainly due to the inclusion of metamizole sodium as a continuation therapy for this protocol. The control group patients showed a marked increase of their pain scores postoperatively, even when put on intravenous morphine. However, their VAS scores showed a consistent downtrend over the next 48 hours, dropping even below baseline (preoperative) results.

After analyzing pain scores in both groups, we compared the time to first verticalization of all the patients in the study (Fig. 5). Within the ITM group, the time to first verticalization is, on average, 3.7 hours, while the control group marked an almost double increase of 7.2 hours. The next factor we analyzed was the time to dehospitalization (Fig. 5) where we saw patients in the control group leaving the hospital on average after 5.3 days, which is on par with LOS times of patients



Фиг. 4. ВАС резултати на пациентите в предоперативния и ранния постоперативен период

Fig. 4. VAS results from the patients in the preoperative and early postoperative period



Фиг. 5. Време до първа вертикализация на пациенти с ИТМ и контролна група (ляво);
Време до дехоспитализация на пациенти с ИТМ и контролна група (дясно)

Fig. 5. Time to first verticalization of patients with ITM and control group (left);
Time to dehospitalization of patients with ITM and control group (right)

Независимо от това, по време на проучването ни отчетохме усложнения и от двата метода на приложение. На таблица 2 представяме резултатите от отчетените нежелани лекарствени реакции в постоперативния период при двете групи и нуждата от лечение.

Макар и преходни и лесни за овладяване, броят на нежеланите реакции остава относително висок и при двата пътя на приложение на морфин. Важно уточнение е и че постоперативното гадене и повръщане (PONV – postoperative nausea and vomiting) е очакван и добре познат симптом при интратекалното приложение на морфин, дори в ниски дози [13]. Затова тази група има превантивно-добавен антиеметичен протокол, включващ венозно приложение на метоклопрамидов хидрохлорид (10 mg) сутрин и вечер. Допълнителна доза се прилага само при “breakthrough” прояви на гадене и повръщане. За разлика от групата с венозно приложение на морфин, при групата с ИТМ тези симптоми отзвучават обикновено в рамките на първите 24 h, след като действието на ИТМ започва да отслабва.

От групата с интратекален морфин 6 пациенти получиха нежелани лекарствени реакции (40%), докато при групата със стандартен аналгетичен протокол този процент беше по-нисък (26.67%) и главно свързан със симптоми на гадене и повръщане. Реакции от страна

with spine surgeries of similar volume and complexity worldwide [11]. Within the ITM group we saw lengths of stay on average of 3.9 days.

The safety profile of morphine with intrathecal administration is well-researched [12]. Despite that, during our study, we noted some complications in both methods of administering morphine (intravenous and intrathecal). In the table below (Table 2) we present the adverse drug reactions we observed in the postoperative period in both patient groups, as well as the treatment and outcomes.

Although transient and easy to manage, the number of adverse reactions remains relatively high with both routes of morphine administration. An important clarification is that postoperative nausea and vomiting (PONV) is an expected and well-known symptom with intrathecal administration of morphine, even at low doses [13]. Therefore, this group received a preventive-additional antiemetic protocol, including intravenous administration of metoclopramide hydrochloride (10 mg) in the morning and evening. An additional dose is administered only in cases of “breakthrough” episodes of nausea and vomiting. In contrast to the group receiving intravenous morphine, in the intrathecal morphine (ITM) group

Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции (НЛР) при пациенти с инtrateкално и венозно приложение на морфин

Table 2. Adverse drug reactions (ADR) in patients with intrathecal and venous morphine administration

	ITM Group n (%)	Control n (%)	Treatment	Outcome
Respiratory Depression	0 (0%)	0 (0%)	-	-
PONV	2 (13.33%)	4 (26.67%)	Metoclopramide hydrochloride 10mg (up to 3x10mg)	Controlled
Hypotension	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Pruritus	1 (6.67%)	0 (0%)	Chloropyramine hydrochloride 20mg	Controlled
Urinary Retention	3 (20%)	0 (0%)	Urinary catheterization	Controlled (transitory)

на дихателната или сърдечно-съдовата система [14] не бяха отчетени и при двете групи.

Както се вижда от табл. 2 с нежеланите лекарствени реакции, по-високата използвана доза (500 mcg) на морфин инtrateкално [15] не доведе до нежелани реакции от страна на дихателната или сърдечно-съдовата система като хипоксия, хиперкапния, късна респираторна депресия, хипотония или брадикардия. Относително малък процент от двете групи получи нежелани реакции като сърбеж, инконтиненция или гадене.

Не на последно място, е важно да се спомине, че сред групата с ИТМ бе инициран “rescue” (спасителен) протокол при 3-ма пациенти, като с цел допълнителна аналгезия в първите 48 часа бе добавен интравенозен метамизол натрий по 1000 mg на 8 h. Спасителният протокол на контролната група с 25 mg мускулно прило-

these symptoms usually resolve within the first 24 hours as the effect of ITM begins to diminish.

Out of the ITM group, 6 patients received ADRs (40%), while the patients in the control group had a lower percentage at 26.67% mainly associated with PONV. Pulmonary or cardiologic adverse side effects [14] were not monitored in both groups.

As seen on Table 2, the arguably higher dosing of intrathecal morphine [15] we used didn't lead to any adverse side effects such as hypoxia, late onset respiratory depression, hypercapnia, hypotension or bradycardia. A relatively small percentage of both groups reported ADRs like pruritus, urinary incontinence or nausea.

Out of all 30 patients, 3 of the ITM patients and 5 of the control group patients receive their corresponding “rescue protocol” drugs. The ITM group received metamizole sodium (3 x 1000 mg every 8

жение на петидинов хидрохлорид на всеки 8 часа беше използван общо 5 пъти.

ОГРАНИЧЕНИЯ НА ПРОУЧВАНЕТО

Макар и резултатите убедително да сочат към предимствата на интратекалното вместо венозното приложение на морфин, е добре да се споменат и ограниченията на проучването. Едно от тях е малкият брой пациенти в двете групи, което не ни позволява да преценим истинския процент усложнения от страна на дишателната, сърдечно-съдовата и други системи при приложението на интратекален морфин. По-голяма кохорта ще ни помогне да разберем по-добре дали някои от страничните ефекти са дозозависими, като разделим ИТМ групата на различни подгрупи с различно количество на приложения морфин интратекално.

При този относително нисък брой пациенти в ИТМ групата, нуждаещите се от допълнителна аналгезия в постоперативния период могат значително да променят динамиката на резултатите между двете групи и да направят изложената информация ненадеждна.

Друг недостатък е липсата на рандомизация между пациентите. При по-големи групи това би било задължителна стъпка за адекватното разпределение на пациентите в двете групи. Също така добавянето на допълнителни центрове, които извършват гръбначна хирургия със същия обем, би увеличило обективността на резултатите.

Времевият обем на проучването също бе предмет на дискусия, но ранният постоперативен период е от критично значение за възстановяването на пациентите. Интратекалният морфин дава своето отражение предимно на него, поради което пациентите не бяха проследявани от гледна точка на болка и нежелани реакции отвъд 72-рия час след операцията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Връзката между неефективния контрол на болката и по-дългите периоди до вертикализа-

hours i.v.) while the control group received pethidine hydrochloride (25 mg every 8 hours i.m.).

LIMITATIONS

Even with the results clearly pointing towards the benefits of using ITM instead of intravenous morphine, the potential drawbacks of this study are to be mentioned. One of them is the small patient count in both groups, which doesn't paint the full picture when it comes to cardiac and respiratory complications and the safety profile of ITM. A larger cohort will allow us to understand whether some of the ADRs are dose-dependent by further dividing the ITM group into subgroups of different intrathecal morphine doses.

With this relatively low patient count in the ITM group, patients who need further pain relief in the postoperative period ("rescue protocol" patients) could significantly distort the dynamics between both groups' results and make the extracted information unreliable.

Another clear drawback is the lack of randomization between both groups. While a mandatory step in bigger cohorts, here patients haven't been randomized, instead have been selected based on subjective facts into each group with utmost attention to keeping the homogeneity between both groups as high as possible. In terms of cooperation, adding more hospitals and spine surgery wards to our study would add a multi-centric benefit when it comes to the objectivity of the results.

The time span of the study was also heavily debated but the overall conclusion was that the early postoperative period is the one of utmost importance when it comes to patient rehabilitation. That period is exactly where intrathecal morphine works the best hence why we chose a comparative retrospective analysis of the effects it has on pain and its potential side effects in the first few days post surgery.

CONCLUSION

The correlation between the inadequate pain control and the longer times to first verticalization

ция в контролната група е сигнификантна, когато се наблюдават данните от таблица 4 и 5. Пациентите в групата, получила ИТМ, имаха много по-ниски VAS резултати в първия следоперативен ден и следователно се мобилизираха по-рано и участваха много по-активно в своя възстановителен процес. Както се вижда на фигура 5, съществува и корелация между по-бавната вертикализация и средния престой в болницата.

Друго важно наблюдение е, че относително високите инtrateкални дози морфин от 500 mcg не причиниха сериозни странични реакции и имаха силен аналгетичен ефект, което ни позволи да предположим, че дозировката е пропорционална на обема и сложността на извършената хирургична интервенция. Независимо от това, за да определим дали високите дози инtrateкален морфин имат същия профил на безопасност като по-ниските дози за сметка на по-силен аналгетичен ефект, е необходимо по-голямо проучване с последващ анализ.

Въпреки че бяха отчетени нежелани лекарствени реакции, те бяха преходни, клинично овладяеми и не наложиха допълнително наблюдение на пациентите, нито повлияха негативно на ранната рехабилитация.

В заключение, в нашето проучване инtrateкалният морфин показва ефективна и предвидима аналгезия при приложение на еднократна интраоперативна доза от 500 mcg, осигуряваща надежден контрол върху острата постоперативна болка. В сравнение с пациентите, лекувани с интравенозен морфин и стандартна мултимодална аналгезия, при пациентите с ИТМ се постигна по-ранна вертикализация, по-ниска е нуждата от допълнителни обезболяващи медикаменти в Отделението и по-кратък болничен престой.

is clearly seen when we look at Figures 4 and 5. ITM group patients had a much lower VAS score on the first day post surgery and were, therefore, much more capable of mobilizing and engaging actively in their recovery process. As seen on Figure 5, there is also a correlation between the slower mobilization of patients and their length of stay in the hospital.

Another note-worthy observation we had is that the relatively higher intrathecal morphine dose of 500 mcg didn't result in any serious side effects and had potent analgesic effect, allowing us to speculate that the dosing was proportional to the volume and complexity of the surgery. However, to determine whether higher doses have a comparable safety profile as lower ones without sacrificing potency, a much larger study is to be performed and analyzed.

Even though adverse drug reactions are observed, they are manageable, transitory in nature, and require little to no extra monitoring of these patients.

To conclude, in our study, intrathecal morphine proves itself an effective and predictable drug when administered in single doses of 500 mcg. It is a potent tool to deal with acute post-operative pain while it also improves short-term mobilization and recovery of patients who have received it as opposed to patients on intravenous morphine and standard pain medication. Patients on ITM verticalize faster, need less drugs in the ward, and are dehospitalized much sooner.

БИБЛИОГРАФИЯ/REFERENCE:

1. Burgess LC, Wainwright TW. What is the evidence for early mobilisation in elective spine surgery? A narrative review. *Healthcare (Basel)*. 2019;7(3):92.
2. Wu Q, Cui X, Guan LC, et al. Chronic pain after spine surgery: Insights into pathogenesis, new treatment, and preventive therapy. *J Orthop Translat*. 2023 Sep 30;42:147-159.

3. Sivaganesan A, Kam AC, et al. The effect of NSAIDs on spinal fusion: a cross-disciplinary review of biochemical, animal, and clinical studies. PubMed; 2017.
4. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006;104(3):570–587.
5. Pan H-L, Wu Z-Z, Zhou H-Y, et al. Modulation of pain transmission by G protein-coupled receptors. *Pharmacol Ther*. 2008;117(1):141-161.
6. Sjöström S, Tamsen A, Persson MP, Hartvig P. Pharmacokinetics of intrathecal morphine and meperidine in humans. *Anesthesiology*. 1987 Dec;67(6):889-95.
7. Naftalovich R, Singal A, Iskander AJ. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocols for spine surgery - review of literature. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2022;54(1):71-79.
8. Kumar K, Singh SI. Neuraxial opioid-induced pruritus: An update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013 Jul;29(3):303-7. doi: 10.4103/0970-9185.117045. PMID: 24106351; PMCID: PMC3788225.
9. Deer TR, Pope JE, Hayek SM, Bux A, Buchser E, Eldabe S. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines. *Neuromodulation*. 2017 Feb;20(2):96-132.
10. Burgess LC, Wainwright TW. What Is the Evidence for Early Mobilisation in Elective Spine Surgery? A Narrative Review. *Healthcare (Basel)*. 2019;7(3):92. doi: 10.3390/healthcare7030092.
11. Gruskay JA, Fu M, Bohl DD, et al. Factors affecting length of stay after elective posterior lumbar spine surgery: a multivariate analysis. *Spine J*. 2015;15(6):1188-95. doi:10.1016/j.spinee.2013.10.022.
12. Dost B, Kaya C. Intrathecal morphine for postoperative analgesia: balance of efficacy and safety. *J Perianesth Nurs*. 2025;40(1):234–235. doi:10.1016/j.jopan.2024.10.014.
13. Paul, Anisha Pauline MD, Parameswari, Aruna MD. Postoperative Nausea and Vomiting Prevention After Intrathecal Morphine — Pondering the Permutations. *Anesth Analg*. 2025; 141(1):p e15-e16.
14. El-Boghdady K, Renard Y, Rossel JB, et al. Pulmonary complications after intrathecal morphine administration: a systematic review and meta-analysis with meta-regression and trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2025 Aug;80(8):959-972.
15. Boezaart AP, Eksteen JA, Spuy GV, et al. Intrathecal Morphine: Double-Blind Evaluation of Optimal Dosage for Analgesia After Major Lumbar Spinal Surgery. *Clinical Trial, Spine* . 1999;24(11):p 1131-1137.

✉ Автор за кореспонденция:
Д-р Л. Георгиев
e-mail: l.georgiev.pn@heartandbrain.bg

✉ Author for correspondence:
Dr. L. Georgiev
e-mail: l.georgiev.pn@heartandbrain.bg

СПЕКТЪР НА BRCA МУТАЦИИТЕ, ДЕТЕКТИРАНИ ЧРЕЗ СЕКВЕНИРАНЕ ОТ СЛЕДВАЩО ПОКОЛЕНИЕ, ПРИ ПАЦИЕНТИ С НАСЛЕДСТВЕНА ПРЕДРАЗПОЛОЖЕНОСТ КЪМ РАК НА ГЪРДАТА И ЯЙЧНИКА

Н. Тодоров, Л. Димова, В. Александрова, Л. Николова-Георгиева, Т. Василев,
П. Николова-Христова

Лаборатория по медицинска генетика, Център по молекулярна патология,
Многопрофилна болница за активно лечение „Сърце и мозък“ – Плевен

Резюме. Наследствена предразположеност към рак на гърдата и яйчника най-често се причинява от мутации в гените BRCA1/BRCA2, които са отговорни за значителна част от онкологичните заболявания с ранно начало. Настоящото изследване и анализът на данните показват клиничната и фенотипна хетерогенност при 19 български пациенти – носители на патогенни и вероятно патогенни BRCA1/BRCA2 варианти, идентифицирани чрез секвениране от следващо поколение (NGS), проведено в Лабораторията по медицинска генетика на МБАЛ „Сърце и мозък“, Плевен. Най-честият установен вариант е BRCA1:c.5266dup (44% от кохортата), характерен за популациите от Източна Европа, което подкрепя хипотезата за регионална founder-мутация в България. Документираният случай на несъответствие между герминативна BRCA1 мутация и HRD-негативен туморен статус подчертава необходимостта от паралелно изследване на герминативна и туморна ДНК при планиране на PARP инхибиторна терапия. Липсата на фамилна анамнеза при 32% от пациентите подчертава ограниченията на критериите, базирани единствено на фамилна обремененост, и подкрепя необходимостта от разширяване на показанията за генетично тестване. Резултатите утвърждават значението на NGS технологиите, каскадния скрининг и мултидисциплинарния подход за персонализиране на превантивните и терапевтичните стратегии при наследствени туморни синдроми в България.

Ключови думи: BRCA1, BRCA2, founder effect, HRD статус, фенотипна хетерогенност, персонализирана медицина, NGS секвениране

SPECTRUM OF BRCA MUTATIONS DETECTED BY NEXT-GENERATION SEQUENCING IN PATIENTS WITH HEREDITARY PREDISPOSITION TO BREAST AND OVARIAN CANCER

N. Todorov, L. Dimova, V. Alexandrova, L. Nikolova-Georgieva, T. Vasilev,
P. Nikolova-Hristova

Laboratory of Medical Genetics, Center for Molecular Pathology,
University Hospital "Heart and Brain" – Pleven

Abstract. Hereditary predisposition to breast and ovarian cancer is most commonly caused by mutations in the BRCA1/BRCA2 genes, which account for a significant proportion of early-onset oncological diseases. The present study and data analysis demonstrate clinical and phenotypic heterogeneity in 19 Bulgarian patients carrying pathogenic and likely pathogenic BRCA1/BRCA2 variants, identified through next-generation sequencing (NGS) performed at the Laboratory of Medical Genetics, University Hospital "Heart and Brain", Pleven. The most frequent variant detected was BRCA1:c.5266dup (44% of the cohort), characteristic of Eastern European populations, supporting the hypothesis of a regional founder mutation in Bulgaria. A documented case of discordance between germline BRCA1 mutation and HRD-negative tumor status highlights the necessity of parallel testing of germline and tumor DNA when planning PARP inhibitor therapy. The absence of family history in a significant proportion of patients (32%) supports the need

to apply modern recommendations for expanded indications for genetic testing beyond family history-based criteria. The results confirm the importance of NGS technologies, cascade screening, and a multidisciplinary approach for the personalization of preventive and therapeutic strategies in hereditary tumor syndromes in Bulgaria.

Key words: BRCA1, BRCA2, founder mutation, HRD status, phenotypic heterogeneity, personalized medicine, NGS sequencing

ВЪВЕДЕНИЕ

Повечето злокачествени новообразувания възникват спорадично, в по-напреднала възраст, като резултат от взаимодействието между биологични фактори и влияние на факторите на околната среда. В резултат на кумулативното въздействие на увреждащи фактори в генома на отделни соматични клетки възникват соматични мутации, които могат да инициират процес на туморна трансформация.

Въпреки че спорадичните случаи доминират, приблизително 10% от злокачествените заболявания се дължат на унаследяването на патогенни герминативни варианти, предавани чрез гаметите в следващото поколение. Унаследяването на такива варианти не води директно до развитие на рак в потомството, а създава генетично обусловена предразположеност, с характерни клинични особености: фамилно натрупване на онкологични заболявания, ранна възраст на манифестация, мултифокално или билатерално засягане, както и повишен риск за множество първични тумори. Карциномът на гърдата е един от най-честите видове рак в света и в България, където честотата му достига 11,1%. Въпреки че при около 30% от случаите на рак на гърдата и/или яйчника се наблюдава известна фамилна обремененост, едва при 5-10% от тях може да бъде установена конкретна патогенна мутация, обясняваща наследствената предразположеност [1].

Първите идентифицирани гени, свързани с наследствена предразположеност към рак на гърдата и яйчника, са тумор-супресорните гени BRCA1 и BRCA2. Патогенни варианти в тези два гена са отговорни за около 20-40% от

INTRODUCTION

Most malignant neoplasms arise sporadically, at an older age, as a result of the interaction between biological factors and the influence of environmental factors. As a result of the cumulative impact of damaging factors, somatic mutations occur in the genome of individual somatic cells, which may initiate the process of tumor transformation.

Despite predominance of sporadic cases, approximately 10% of all malignant diseases are due to the inheritance of pathogenic germline variants, transmitted through the gametes to the next generation. The inheritance of such variants does not directly lead to the development of cancer in the offspring but creates a genetically determined predisposition with characteristic clinical features: familial clustering of oncological diseases, early age of manifestation, multifocal or bilateral involvement, as well as an increased risk for multiple primary tumors. Breast cancer is one of the most common types of cancer in the world and in Bulgaria, where its incidence reaches 11.1%. Despite the presence of familial aggregation in approximately 30% of breast and/or ovarian cancer cases, a definitive pathogenic mutation explaining the inherited susceptibility is detected in only 5–10% of them [1].

The first identified genes associated with hereditary predisposition to breast and ovarian cancer are the tumor-suppressor genes BRCA1 and BRCA2. Pathogenic variants in these two

фамилните случаи на рак на гърдата и яйчника и се характеризират с висока, но варираща пенетрантност [1, 2]. Двата гена кодират тумор-супресорни протеини, участващи в поправката на двуверижни разкъсвания на ДНК чрез механизма на хомоложна рекомбинация. Патогенни варианти в тях водят до загуба на функция и натрупване на генетични грешки, което компрометира геномната стабилност и предразполага към канцерогенеза. Според модела на „втория удар“ („two-hit hypothesis“) [3], за да се прояви злокачествено заболяване при носители на герминативна мутация, е необходимо допълнително соматично увреждане на втория (див тип) алел в отделна клетка, водещо до пълна загуба на функция.

При жените, носителки на мутация BRCA1 или BRCA2, кумулативният риск за развитие на рак на гърдата надвишава 60%, а за рак на яйчника варира от 40-60% при BRCA1 и до 15-30% при BRCA2 [2, 4]. Мъжете носители също са с повишен риск за рак на гърдата (особено при BRCA2), простатата и панкреаса. Характерни са фамилното натрупване на случаи, ранната възраст на проява (обикновено преди 50-годишна възраст), както и повишената честота на билатерални и мултифокални първични тумори.

В редки случаи биалелното унаследяване на патогенни варианти в мутация BRCA1 или BRCA2 води до развитието на анемия на Фанкони (подтипове FANCS/BRCA1 или FANCD1/BRCA2), тежки автозомно-рецесивни заболявания, характеризиращи се с вродени аномалии, костномозъчна недостатъчност, изоставане в растежа, дисморфични черти и значително повишен риск за развитие на хематологични и солидни малигнени заболявания още в детска възраст [5, 6]. Рискът за загубата на потомството е 25% при носителство и от двамата родители и е силно препоръчително провеждането на предрепродуктивно консултиране и генетично изследване при двойки, в които и двамата партньори са носители. Установяването на т.нар. Founder-мутации (мутации на родоначалника) в определени

genes are responsible for about 20–40% of familial cases of breast and ovarian cancer and are characterized by high but variable penetrance [1, 2]. Those two genes encode tumor-suppressor proteins involved in the repair of DNA double-strand breaks through the mechanism of homologous recombination. Pathogenic variants in those genes lead to loss of function and accumulation of genetic errors, which compromises genomic stability and predisposes to carcinogenesis. According to the “two-hit hypothesis” [3], in order for malignant disease to manifest in carriers of a germline mutation, an additional somatic alteration of the second (wild-type) allele in an individual cell is required, leading to complete loss of function.

In women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations, the cumulative risk of developing breast cancer exceeds 60%, while the risk of ovarian cancer varies from 40–60% for BRCA1 and up to 15–30% for BRCA2 [2, 4]. Male carriers also have an increased risk of breast cancer (especially with BRCA2), prostate cancer, and pancreatic cancer. Characteristic features include familial clustering of cases, early age of onset (usually before 50 years of age), as well as a higher frequency of bilateral and multifocal primary tumors.

In rare cases, biallelic inheritance of pathogenic variants in BRCA1 or BRCA2 leads to the development of Fanconi anemia (subtypes FANCS/BRCA1 or FANCD1/BRCA2), severe autosomal-recessive disorders characterized by congenital anomalies, bone marrow failure, growth retardation, dysmorphic features, and a markedly increased risk of hematologic and solid malignancies in childhood [5, 6]. The risk of affected offsprings is 25% when both parents are carriers, and prenatal counseling and genetic testing are strongly recommended for couples in which both partners are carriers.

популации има съществено значение за оптимизиране на генетичните скринингови стратегии. Founder-ефектът възниква, когато нова популация се основава от малък брой индивиди, водейки до повишена честота на специфични генетични варианти в тази популация. В популациите от Източна Европа и сред евреите ашкенази са документирани няколко, повтарящи се BRCA1/BRCA2 варианта, с висока популационна честота, което позволява използването на насочени скрининг подходи за детектирането им при рискови индивиди.

С развитието на новогенерационните технологии за секвениране (NGS) генетичното тестване става все по-достъпно и всеобхватно, позволявайки едновременен анализ на множество гени и идентифициране както на известни, така и на нови патогенни варианти. Съвременните препоръки на NCCN, ESMO и ASCO разширяват показанията за генетично тестване отвъд строгите фамилно-анамнестични критерии, препоръчвайки тестване, базирано на туморни характеристики, възраст на поставяне на диагнозата и хистологичен тип, независимо от фамилната анамнеза [7, 8, 9, 10].

В статията са анализирани клиничната и фенотипната хетерогенност при български пациенти – носители на патогенни и вероятно патогенни варианти в гените BRCA1 и BRCA2, идентифицирани чрез NGS-базирано генетично изследване. Изследването се фокусира върху идентифицирането на най-честите BRCA1/BRCA2 варианти в нашата кохорта и оценяването за наличие на founder-мутации в българската популация, както и върху анализа на клинично-патологичните характеристики на BRCA-асоциираните карциноми, включително възраст на диагностициране, туморен тип, рецепторен статус и фамилна анамнеза. Особено внимание е отделено на оценката на герминативно-туморната съгласуваност чрез сравняване на герминативните варианти с туморен HRD статус и наличието на варианта в туморната тъкан, както и на тяхното терапевтично значение. Изследването анализира

The identification of so-called “founder mutations” in specific populations is crucial for optimizing genetic screening strategies. The founder effect occurs when a new population is established by a small number of individuals, leading to an increased frequency of specific genetic variants within that population. In populations from Eastern Europe and among Ashkenazi Jews, several recurrent BRCA1/BRCA2 variants with high population frequency have been documented, which allows the use of targeted screening approaches to detect them in at-risk individuals.

With the development of next-generation sequencing (NGS) technologies, genetic testing has become increasingly accessible and comprehensive, enabling the simultaneous analysis of multiple genes and the identification of both known and novel pathogenic variants. Current recommendations from NCCN, ESMO, and ASCO expand indications for genetic testing beyond strict family history criteria, recommending testing based on tumor characteristics, age at diagnosis, and histologic type, regardless of family history [7, 8, 9, 10].

The article analyzes the clinical and phenotypic heterogeneity among Bulgarian patients who are carriers of pathogenic and likely pathogenic variants in the BRCA1 and BRCA2 genes, identified through NGS-based genetic testing. The study focuses on identifying the most frequent BRCA1/BRCA2 variants in our cohort and assessing the presence of founder mutations in the Bulgarian population, as well as analyzing the clinicopathological characteristics of BRCA-associated carcinomas, including age at diagnosis, tumor type, receptor status and family history. Particular attention is paid to evaluating germline-tumor concordance by comparing germline variants with tumor HRD status and the presence of the variant in tumor tissue, and to

фенотипната хетерогенност при носители на идентични генетични варианти, за да хвърли светлина върху факторите, влияещи върху пенетрантността и клиничната експресия, като разглежда и сложни клинични случаи, включващи двойна хетерозиготност, билатерален карцином, здрави носители и репродуктивни рискове. В България фамилната анамнеза доскоро беше единственият водещ критерий за генетично тестване, но съвременните препоръки изискват оптимизиране на генетичните скринингови стратегии с цел персонализиране на превантивните и терапевтичните подходи при носители на BRCA1/BRCA2 мутации.

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАИТЕ

Всички пациенти са преминали медико-генетична консултация в Лабораторията по медицинска генетика на МБАЛ „Сърце и мозък“, Плевен, и са подписали информирано съгласие за провеждане на молекулярно-генетичен анализ. Показанията за генетично изследване включваха ранна възраст на поставяне на диагнозата, фамилна обремененост с онкологични заболявания, специфични туморни характеристики или комбинация от тези фактори.

Изоляция на ДНК и NGS секвениране

Геномна ДНК беше изолирана от периферна венозна кръв. За молекулярно-генетичен анализ беше използван диагностичен таргетен панел BRCA Devyser AB (Sweden; CE-IVD), покриващ всички кодиращи екзони и екзон-интронни преходи на гените BRCA1 и BRCA2. Панелът позволява идентифициране на единични нуклеотидни варианти (SNVs), малки инсерции и делеции (indels до 50-60 базови двойки), като покрива и биоинформатичен анализ за откриване на големи варианти в броя копия (CNVs), обхващащи цели екзони. Секвенирането беше проведено на платформа MiSeq Dx (Illumina, USA), а биоинформатичният анализ беше извършен с помощта на софтуер Amplicon Suite v3.5.1 (SmartSeq s.r.l., Italy, CE-IVD). Получените секвенционни четения

their therapeutic significance. The study examines phenotypic heterogeneity among carriers of identical genetic variants to shed light on factors influencing penetrance and clinical expression, and addresses complex clinical cases including double heterozygosity, bilateral carcinoma, healthy carriers, and reproductive risks. In Bulgaria, family history was until recently the only leading criterion for genetic testing, but current recommendations require the optimization of genetic screening strategies in order to personalize preventive and therapeutic approaches for carriers of BRCA1/BRCA2 mutations.

DESCRIPTION OF CASES

All patients underwent medical-genetic consultation at the Laboratory of Medical Genetics, "Heart and Brain" Hospital, Pleven, and signed informed consent for molecular-genetic testing. Indications for genetic testing included early age at diagnosis, family history of cancer, specific tumor characteristics, or a combination of these factors.

DNA isolation and NGS sequencing

Genomic DNA was isolated from peripheral venous blood. For molecular-genetic analysis we used the diagnostic targeted panel BRCA Devyser AB (Sweden; CE-IVD), covering all coding exons and exon-intron boundaries of BRCA1 and BRCA2. The panel enables detection of single nucleotide variants (SNVs), small insertions and deletions (indels up to 50–60 base pairs), and includes a bioinformatic pipeline for detection of large copy-number variants (CNVs) spanning whole exons. Sequencing was performed on a MiSeq Dx platform (Illumina, USA), and bioinformatic analysis was carried out using Amplicon Suite v3.5.1 (SmartSeq s.r.l., Italy; CE-IVD). Sequencing reads were aligned to the human reference genome GRCh37/hg19. Analytical performance of

(reads) бяха картирани спрямо референтния човешки геном GRCh37/hg19. Аналитичните параметри на метода са: чувствителност 99.9%, специфичност 99.9% и точност 99.9%.

Потвърждаване с втори метод

Всички, установени патогенни и вероятно патогенни, варианти бяха потвърдени във втора, независимо получена кръвна проба от същите пациенти чрез ортогонален метод. Малките нуклеотидни варианти (SNV) бяха потвърдени със Сангер секвениране (StudioSeq Genetic Analyser, Applied Biosystems). Идентифицираните варианти в броя копия (CNVs) бяха верифицирани чрез MLPA с използване на SALSA MLPA Probemix P002 BRCA1 (MRC Holland, Netherlands).

Разширен мултигенен анализ

При пациенти с атипичен фенотип или наличие на множество различни злокачествени заболявания в семейството по преценка на генетичния консултант беше проведен разширен генетичен анализ чрез мултигенен панел за наследствени онкологични заболявания (Blueprint Genetics, Finland).

Класификация и интерпретация на вариантите

Номенклатурата за наименоване на вариантите следва препоръките на HGVS (версия 20.05). Клиничната интерпретация на идентифицираните варианти беше извършена съгласно насоките на American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) и Association for Molecular Pathology (AMP), като бяха взети предвид съвременните научни познания към момента на анализа. Всички идентифицирани варианти бяха сравнени с международни бази данни, включващи BRCA Exchange, ClinVar и Leiden Open Variation Database (LOVD), както и с достъпната рецензирана научна литература.

Туморен анализ

При налична туморна тъкан от пациентки с овариален карцином беше проведен соматичен анализ за мутации в гените BRCA1/2 и оценка на Genomic Scar Score (GSS) и HRD статус.

the method: sensitivity 99.9%, specificity 99.9%, accuracy 99.9%.

Confirmation by other method

All identified pathogenic and likely pathogenic variants were confirmed in a second, independently obtained blood sample from the same patients using a different method. Small nucleotide variants (SNVs) were confirmed by Sanger sequencing (StudioSeq Genetic Analyser, Applied Biosystems). Identified copy-number variants (CNVs) were verified by MLPA using SALSA MLPA Probemix P002 BRCA1 (MRC Holland, Netherlands).

Extended multigene analysis

For patients with atypical phenotypes or with multiple different malignancies in the family, an extended genetic analysis was performed at the discretion of the genetic counselor using a multigene hereditary cancer panel (Blueprint Genetics, Finland).

Variant nomenclature, classification and interpretation

Variant nomenclature follows HGVS recommendations (version 20.05). Clinical interpretation of identified variants was performed according to ACMG/AMP guidelines, taking into account contemporary scientific evidence at the time of analysis. All identified variants were compared with international databases including BRCA Exchange, ClinVar, and Leiden Open Variation Database (LOVD), as well as the available peer-reviewed literature.

Tumor analysis

When tumor tissue was available from patients with ovarian carcinoma, somatic analysis for BRCA1/2 mutations and assessment of Genomic Scar Score (GSS) and HRD status were performed.

Характеристики на изследваната кохорта

Генетичното изследване обхваща общо 98 пациенти, като 73 от тях са без находка, а 6 са носители на варианти с ясно клинично значение, общо 19 пациенти са носители на патогенни и вероятно патогенни варианти в BRCA1 и BRCA2 гените. Пациентите бяха групирани според открития вариант, като за всеки вариант са анализирани възрастта при диагностициране, хистологичният подтип на тумора, рецепторният статус и фамилната анамнеза (табл. 1).

Възрастовият диапазон при диагностициране варира значително – от 30 до 76 години, като средната възраст при пациенти с BRCA1 варианти е около 40 години, а при BRCA2 – около 44 години. Тази ранна възраст на диагноза потвърждава необходимостта от ранен генетичен скрининг при рискови индивиди. Онкологичният спектър включва общо 11 пациенти с рак на гърдата, 5 пациентки с рак на яйчника и един пациент с рак на простата. Фамилната анамнеза е позитивна при мнозинството пациенти (13 от 19), докато при 6 пациенти липсва документирана фамилна онкологична обремененост.

Разпределение на патогенните варианти и ефект на родоначалника (founder effect)

Най-висока честота на носителство е установена при варианта BRCA1:c.5266dup, който представлява 44% от всички идентифицирани варианти (9 от 19 пациенти). Този вариант е характерен за популациите от Източна Европа и сред евреите ашкенази, което съответства на публикуваните в научната литература данни, и се предполага, че се дължи на ефекта на родоначалника (founder effect) вследствие на феномена генетичен дрейф. Установяването на такава висока честота в изследваната кохорта подкрепя хипотезата за регионална founder-мутация в българската популация и предполага целесъобразността от въвеждане на насочен скрининг за този конкретен вариант.

Characteristics of the studied cohort

The genetic testing covered a total of 98 patients, of whom 73 had no findings and 6 were carriers of variants of uncertain clinical significance (VUS); in total 19 patients are carriers of pathogenic and likely pathogenic variants in the BRCA1 and BRCA2 genes. Patients were grouped according to the detected variant, and for each variant the age at diagnosis, histologic tumor subtype, receptor status, and family history were analyzed (Table 1).

The age range at diagnosis varied considerably – from 30 to 76 years, with the mean age for patients with BRCA1 variants being approximately 40 years, and for BRCA2 approximately 44 years. This early age at diagnosis confirms the need for early genetic screening in at-risk individuals. The oncologic spectrum includes a 11 patients with breast cancer, 5 female patients with ovarian cancer, and one patient with prostate cancer. Family history was positive in the majority of patients (13 of 19), while 6 patients had no documented family oncologic burden.

Distribution of pathogenic variants and founder effect

The highest carrier frequency was found for the variant BRCA1:c.5266dup, which represents 44% of all identified variants (9 of 19 patients). This variant is characteristic of populations from Eastern Europe and among Ashkenazi Jews, which corresponds to published data in the scientific literature and is presumed to be due to the founder effect as a result of genetic drift. The detection of such a high frequency in the studied cohort supports the hypothesis of a regional founder mutation in the Bulgarian population and suggests the advisability of implementing targeted screening for this specific variant.

Таблица 1. Клинико-патологични характеристики на пациентите, носители на патогенни и вероятно патогенни варианти в гените BRCA1(NM_007294.4) и BRCA2 (NM_000059.4)

Table 1. Clinical and Pathological Characteristics of Patients Carrying Pathogenic and Likely Pathogenic Variants in the BRCA1 (NM_007294.4) and BRCA2 (NM_000059.4) Genes

Вариант	Патогенност	Пол	Възраст на диагностиране	Хистологична диагноза	Фамилност
Variant	Pathogenicity	Sex	Age at diagnosis	Histological diagnosis	Family history
BRCA1:c.5266dup, p.(Gln1756ProfsTer74)	Pathogenic	Ж	34 г. / у.	Инвазивен карцином на гърда, NST, G3, ER(+), PR(+), HER2(2+).	Липсват анамnestични данни
		F		Invasive breast carcinoma, NST, G3, ER(+), PR(+), HER2(2+)	No anamnesis data
		Ж	47 г. / у.	Серозен карцином на яйчника High grade. Изменението е установено и в туморна тъкан.	Майка с рак на яйчника диагностирана на 57 г.
		F		High grade serous ovarian carcinoma. Variant also found in tumor tissue.	Mother – ovarian cancer diagnosed at 57 y.
		Ж	42 г. / у.	Серозен карцином на яйчника High grade Изменението е установено и в туморна тъкан. Genomic Scar Score:61.3; HRD-позитивен.	Баща с рак на простата, баба по бащина линия с рак на яйчника и панкреаса.
		F		High grade serous ovarian carcinoma. Variant also found in tumor tissue. Genomic Scar Score: 61.3; HRD-positive.	Father – prostate cancer, paternal grandmother with ovarian and pancreatic cancer.
		Ж	37 г. / у.	Инвазивен дуктален карцином на гърда ER(-), PR(-), HER2(+).	Майка с рак на гърдата.
		F		Invasive ductal breast carcinoma ER(-), PR(-), HER2(-)	Mother with breast cancer.
		Ж	31 г. / у.	Инвазивен дуктален карцином, NST, G3 ER(-), PR(-), HER2(-)	Липсват анамnestични данни.
		F		Invasive ductal breast carcinoma NST,G3, ER(-), PR(-), HER2(-)	No anamnesis data.
		Ж	76 г. / у.	Серозен карцином на яйчника High grade	Липсват анамnestични данни.
		F		High grade serous ovarian carcinoma	No anamnesis data.
		Ж	30 г. / у.	Здрав родственик	Майка с рак на гърдата, вариантът е установен първо при нея.
		F		Healthy relative	Mother with breast cancer, variant first found in her.
		Ж	43 г. / у.	Серозен карцином на яйчника High grade Изменението не е установено в туморната тъкан. Genomic Scar Score:3.1; HRD; негативен.	Фамилност: родословно дърво номер 1.
	BRCA1:c.2019del, p.(Glu673AspfsTer28)		F		High grade serous ovarian carcinoma. Variant not found in tumor tissue. Genomic Scar Score: 3.1; HRD; negative.
		M	36 г. / у.	Брат на предходния пациент. Извършил мастектомия по собствено желание след установяване на варианта при него.	Фамилност: родословно дърво номер 1.
		M		Brother of previous patient. Underwent mastectomy by personal choice after variant was found in him.	Pedigree chart 1.
Pathogenic		Ж	42 г. / у.	Серозен карцином на яйчника High grade Изменението не е установено в туморната тъкан. Genomic Scar Score: 97.3; HRD; позитивен.	Без фамилна анамнеза за онкологични заболявания.
		F		High grade serous ovarian carcinoma. Variant not found in tumor tissue. Genomic Scar Score: 97.3; HRD; positive.	No family history of oncological diseases.

Вариант	Патогенност	Пол	Възраст на диагностициране	Хистологична диагноза	Фамилност
BRCA1:c.181T>G, p.(Cys61Gly)	Pathogenic	Ж F	59 г. / у. 40 г. / у.	Дуктален карцином на гърдата, G3, ER(-), PR(-), HER2(-) Ductal breast carcinoma, G3, ER(-), PR(-), HER2(-)	Family history Майка с онкологично заболяване на ЖПС. Вуйчо – с рак на простата. Mother – oncological disease of GI tract, uncle – prostate cancer.
BRCA1:c.5212G>A, p.(Gly1738Arg)	Pathogenic	Ж F	59 г. / у.	Инвазивен дуктален карцином NOS, G3, ER(+), PR(-), HER2(-) Invasive ductal breast carcinoma NOS, G3, ER(+), PR(-), HER2(-)	Майка – с рак на гърдата. Mother with breast cancer.
BRCA2:c.9097dup, p.(Thr3033AsnfsTer11)	Pathogenic	Ж F	35 г. / у.	Със синхронен билатерален дуктален карцином на гърдата R-, ER(-), PR(-), HER2(+); L-ER(-), PR(-), HER2(-). На 62 г. е диагностицирана и с аденокарцином на бял дроб. Synchronous bilateral ductal breast carcinoma. R-, ER(-), PR(-), HER2(+); L-ER(-), PR(-), HER2(-). At 62 y. also diagnosed with lung adenocarcinoma.	No family history of oncological diseases.
	Pathogenic	Ж F	35 г. / у.	Инвазивен дуктален карцином NOS G2-G3, ER(+), PR(+), HER2(-) Invasive ductal breast carcinoma NOS, G2-G3, ER(+), PR(+), HER2(-)	Без фамилна анамнеза за онкологични заболявания. No family history of oncological diseases.
	Pathogenic	Ж F	42 г. / у.	Билатерален карцином на гърдата L – инвазивен дуктален карцином (G3), ER(+), PR(+), HER2(-); D – инвазивен дуктален карцином NST, G2ER(+), PR(+), HER2(2+), HER2(SISH(-)) Bilateral breast carcinoma. L-invasive ductal carcinoma (G3), ER(+), PR(+), HER2(-); D – invasive ductal carcinoma - NST, G2ER(+), PR(+), HER2(2+), HER2(SISH(-)).	Фамилност: родословно дърво номер 2. Pedigree chart 2.
BRCA2:c.7171dup, p.(Glu2391GlyfsTer21)	Likely Pathogenic	Ж F	52 г. / у.	Баща на предходния пациент. Аденокарцином на простата. Father of previous patient. Prostate adenocarcinoma.	Фамилност: родословно дърво номер 2. Pedigree chart 2.
	Likely Pathogenic	Ж F	52 г. / у.	Мултифокален дуктален in situ карцином на гърда G3, ER(+), PR(+), HER2(2+). Multifocal ductal in situ breast carcinoma G3, ER(+), PR(+), HER2(2+).	Сестра с рак на яйчника (49 г.) и рак на гърдата (61 г.). Майка, починала на 59 г. от рак на панкреаса. Трима първи братовчеди на майката са били диагностицирани с рак на гърдата. Sister with ovarian cancer (49 y.) and breast cancer (61 y.). Mother died at 59 y. from pancreatic cancer. Three first cousins on mother's side diagnosed with breast cancer.
BRCA2:c.5851_5854del, p.(Ser1951fs)	Pathogenic	Ж F	30 г. / у.	Мултифокален, инвазивен мамарен карцином NST, G3, ER(+), PR(+), HER2(-) Детектиран заедно с LP вариант в гена ATM, в хетерозиготно състояние. Multifocal invasive mammary carcinoma NST, G3, ER(+), PR(+), HER2(-). Detected together with LP variant in ATM gene, in heterozygous state.	Баба по бащина линия с рак на гърдата на 39 г. Чичо, починал на 17 г. от левкемия. Paternal grandmother with breast cancer at 39 y., uncle died at 17 y. from leukemia.
BRCA2:c.4769del, p.(Lys1590SerfsTer27)	Pathogenic	Ж F	51 г. / у.	Билатерален карцином на гърдата D – нискодиференциран, инвазивен дуктален карцином NST, ER(+)/PR(+)/HER2(-) L – умерено диференциран инвазивен дуктален карцином NST, G2, ER(-)/PR(+)/HER2(-). Bilateral breast carcinoma. D – poorly differentiated, invasive ductal carcinoma NST, ER(+)/PR(+)/HER2(-). L – moderately differentiated invasive ductal carcinoma, NST, G2, ER(-)/PR(+)/HER2(-).	Майка с рак на гърдата, дядо по майчина линия – с меланом. Неговата сестра е починала на 40 г. от рак на гърдата. Mother – breast cancer, maternal grandfather – melanoma, his sister died at 40 y. from breast cancer.

Останалите варианти включват: BRCA1:c.2019del (1 пациент), BRCA1:c.181T>G (2 пациенти), BRCA1:c.5212G>A (1 пациент), BRCA2:c.7171dup (1 пациент), BRCA2:c.5851_5854del (1 пациент), BRCA2:c.9097dup (3 пациенти) и BRCA2:c.4769del (1 пациент).

Клинична и фенотипна хетерогенност

При всички пациентки с рак на яйчника усътановеното изменение е в гена BRCA1, което съответства на известната силна корелация между BRCA1 мутациите и high-grade серозния овариален карцином. Интересно е, че само 4 от 11 пациенти с рак на гърдата имат класическия тройнонегативен рецепторен статус, което подчертава фенотипната хетерогенност на BRCA-асоциираните тумори и необходимостта от генетично тестване, независимо от рецепторния профил.

Вариантът BRCA1:c.5266dup демонстрира изключителна фенотипна вариабилност – от тройнонегативен карцином при жени на 31 години до хормон-позитивни тумори при по-възрастни пациентки, а също и агресивен high-grade серозен овариален карцином до напълно здрави носители.

Трима пациенти от изследваната кохорта са с билатерален карцином на гърдата (при BRCA1:c.5212G>A, BRCA2:c.9097dup и BRCA2:c.4769del), което представлява 27% от случаите с рак на гърдата и надвишава значително популационната честота на билатерално заболяване.

Герминативно-туморно несъответствие и HRD статус

При четири от пациентките със серозен овариален карцином е проведено генетично изследване на туморната тъкан с оценка на HRD статус. При три от тях герминативният вариант е потвърден и в тумора, като две от пациентките имат висок Genomic Scar Score (61.3 и 97.3) и позитивен HRD статус. Особен интерес представлява случаят на пациентка с установена герминативна мутация на BRCA1:c.5266dup, при която вариантът не е открит в туморната

The other variants include: BRCA1:c.2019del (1 patient), BRCA1:c.181T>G (2 patients), BRCA1:c.5212G>A (1 patient), BRCA2:c.7171dup (1 patient), BRCA2:c.5851_5854del (1 patient), BRCA2:c.9097dup (3 patients) and BRCA2:c.4769del (1 patient).

Clinical and phenotypic heterogeneity

In all patients with ovarian cancer the detected alteration is in the BRCA1 gene, which corresponds to the known strong correlation between BRCA1 mutations and high-grade serous ovarian carcinoma. It is interesting that only 4 of the 11 patients with breast cancer have the classic triple-negative receptor status, which underscores the phenotypic heterogeneity of BRCA-associated tumors and the need for genetic testing regardless of receptor profile.

The variant BRCA1:c.5266dup demonstrates remarkable phenotypic variability – from triple-negative carcinoma in women aged 31 to hormone-positive tumors in older patients, as well as aggressive high-grade serous ovarian carcinoma to completely healthy carriers.

Three patients from the studied cohort have bilateral breast carcinoma (with BRCA1:c.5212G>A, BRCA2:c.9097dup and BRCA2:c.4769del), which represents 27% of the breast cancer cases and significantly exceeds the population frequency of bilateral disease.

Germline-tumor discordance and HRD status

In four of the patients with serous ovarian carcinoma a genetic analysis of tumor tissue with assessment of HRD status was performed. In three of them the germline variant was confirmed in the tumor, with two patients having high Genomic Scar Scores (61.3 and 97.3) and a positive HRD status. of particular interest is the case of a patient with a detected germline mutation BRCA1:c.5266dup, in whom the variant

тъкан (негативен соматичен BRCA 1/2 статус, нисък Genomic Scar Score (3.1) и негативен HRD статус). Несъответствието между герминативния генотип и туморната проба може да се обясни с туморна хетерогенност, възможна соматична реверсия на мутацията или възстановяване на LOH (loss of heterozygosity), което има критично значение за терапевтичния избор, особено по отношение на PARP инхибиторите.

Каскаден скрининг при фамилии със специфични клинични особености

При трима от пациентите вариантите са установени чрез каскаден анализ в семейството, като двама от тях са здрави родственици без заболяване. Един от здравите мъжки родственици (брат на пациентка с овариален карцином и носителка на BRCA1:c.5266dup) с клинични данни за мастопатия, след установяване на носителство на фамилния вариант и при него взе информирано решение и осъществи профилактична мастектомия, въпреки че при мъжете тя не е стандартна препоръка според актуалните насоки. В допълнение и след предрепродуктивна генетична консултация на семейството беше проведено изследване за BRCA1/BRCA2 носителски статус и при партньорката на пациента, тъй като теоретичният риск за раждане на дете с анемия на Фанкони при двама носители е 25%. Този случай демонстрира необходимостта от генетично консултиране и индивидуализиран подход в семействата на носителите.

Дигенно унаследяване

При една пациентка (носител на BRCA2:c.5851_5854del) беше установена двойна хетерозиготност – патогенен вариант в BRCA2, комбиниран с вероятно патогенен вариант в гена ATM. Пациентката е диагностицирана на младата възраст от 30 години с мултифокален инвазивен карцином G3. Дигенното унаследяване в гени, участващи в ДНК поправящите механизми, може да обясни особено агресивния фенотип и ранната възраст на изява, което подчертава значението на мултигенните панели за по-пълна оценка на риска.

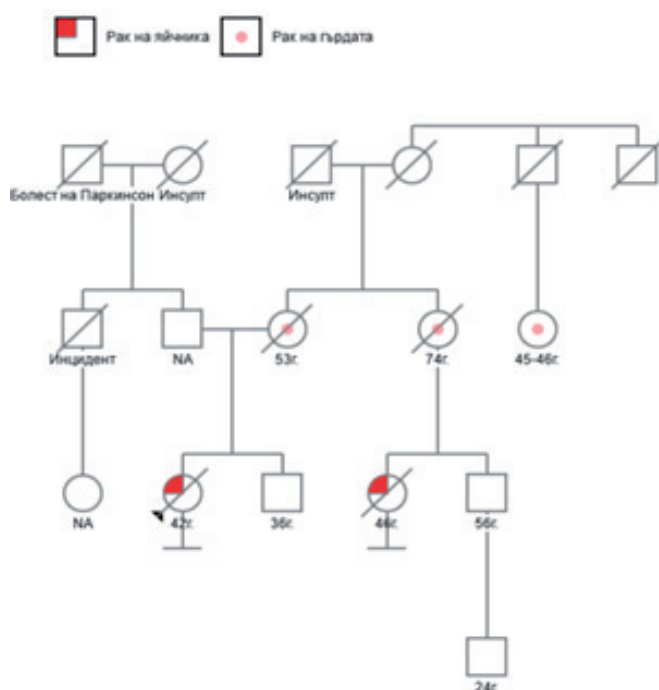
was not found in the tumor tissue (negative somatic BRCA1/2 status, low Genomic Scar Score (3.1) and negative HRD status). The discordance between the germline genotype and the tumor sample may be explained by tumor heterogeneity, possible somatic reversion of the mutation, or restoration of LOH (loss of heterozygosity), which has critical significance for therapeutic choice, especially regarding PARP inhibitors.

Cascade screening in families with specific clinical features

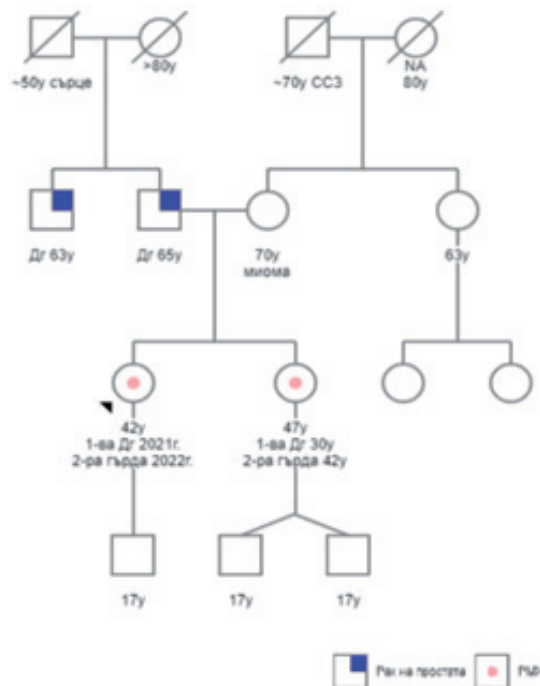
In three of the patients the variants were identified through cascade testing in the family, with two of them being healthy relatives without disease. One of the healthy male relatives (brother of a patient with ovarian carcinoma and carrier of BRCA1:c.5266dup) with clinical data for mastopathy, after the familial variant was found in him as well, made an informed decision and underwent prophylactic mastectomy, although in men this is not a standard recommendation according to current guidelines. In addition, after pre-reproductive genetic counseling of the family, testing for BRCA1/BRCA2 carrier status was performed in the patient's partner, since the theoretical risk for two carriers is 25% for giving birth to a child with Fanconi anemia. This case demonstrates the need for genetic counseling and an individualized approach in carriers' families.

Digenic inheritance

In one patient (carrier of BRCA2:c.5851_5854del) digenic heterozygosity was identified – a pathogenic variant in BRCA2 combined with a likely pathogenic variant in the ATM gene. The patient was diagnosed at the young age of 30 with multifocal invasive carcinoma G3. Digenic inheritance in genes involved in DNA repair mechanisms may explain the particularly aggressive phenotype and early age of onset, which emphasizes the importance of multigene panels for a more complete risk assessment.



Родословно дърво 1



Родословно дърво 2

Родословното дърво е изработено с програма Progeny's Free Online Pedigree Tool Application: Pedigree Builder and Draw Pedigree на Progeny Genetics LLC, достъпна на адрес <https://pedigree.progenygenetics.com/>

The pedigree was created using Progeny's Free Online Pedigree Tool Application: Pedigree Builder and Draw Pedigree by Progeny Genetics LLC, available at <https://pedigree.progenygenetics.com>

ОБСЪЖДАНЕ

Изследваните пациенти са с установени патогенни и вероятно патогенни варианти в гените BRCA1 и BRCA2, идентифицирани чрез NGS секвениране, проведено в Лабораторията по медицинска генетика на МБАЛ „Сърце и мозък“, Плевен, или чрез разширен генен панел, проведен от лаборатория Blueprint Genetics, Finland. Получените резултати показват изразена клинична хетерогенност при носителите на установените варианти и подчертават значението на индивидуалния подход при провеждането на генетична консултация.

Идентифицирането на BRCA1:c.5266dup p.(Gln1756ProfsTer74) като преобладаващ вариант в изследваната кохорта има важно значение за ежедневната клинична практика. Наблюдаваната изключителна вариабилност в

DISCUSSION

In the presented analysis, patients with identified pathogenic and likely pathogenic variants in the BRCA1 and BRCA2 genes were examined, detected either through NGS sequencing performed at the Laboratory of Medical Genetics at “Heart and Brain” University Hospital, Plevan, or via an extended gene panel conducted by “Blueprint Genetics, Finland.” The obtained results demonstrate pronounced clinical heterogeneity among carriers of the identified variants and emphasize the importance of an individualized approach in conducting genetic counseling.

The identification of BRCA1:c.5266dup p.(Gln1756ProfsTer74) as the predominant variant in the studied cohort holds significant relevance for daily clinical practice. The observed exceptional variability in penetrance

пенетрантността и клиничната експресия на този вариант предполага участието на генетични модификатори, епигенетични фактори и влияния на околната среда, които все още не са напълно изяснени [11]. Разбирането на тези модифициращи фактори би могло да подобри индивидуалната оценка на риска и персонализирането на превантивните стратегии. Установеният случай на несъответствие между герминативен BRCA1 вариант и туморен HRD-негативен статус е особено показателен за същественото значение на изследването с кръв с оглед на вземането на терапевтични решения. При пациентката не само липсва мутацията в тумора, но и функционалният HRD тест е негативен, което може да бъде обяснено с висока туморна хетерогенност, но може да се предположи и че туморът е възстановил капацитета си за хомоложна рекомбинация.

Възможните механизми, обясняващи несъответствието в двата резултата (в кръв и в туморна тъкан), включват няколко варианта. Първо, хетерогенна загуба на функция (LOH) – това е документиран феномен при приблизително 3-7% от BRCA1 овариалните карциноми [12, 13]. В такива случаи туморът запазва един функционален див тип BRCA1 алел, което поддържа частична функция за хомоложна рекомбинация и води до HRD-негативен фенотип и резистентност към PARP инхибитори. Второ, соматична реверсия на мутацията – вторичните интрагенни мутации, които възстановяват рамката на четене или функцията на BRCA протеина, са добре документиран механизъм на придобита резистентност към PARP инхибитори и платина. Такива реверсии се наблюдават при 3-18% от пациентките с BRCA мутации след експозиция на химиотерапия [14]. Реверсионните мутации често възникват чрез неправилна употреба на NHEJ (non-homologous end-joining) пътя за ДНК поправка, водещ до малки делеции с микрохомология на т.нар. junction последователностите [15]. Трето, BRCA1 промоторна хиперметилация с последваща деме- тилация – въпреки че BRCA1 промоторната

and clinical expression of this variant suggests the involvement of genetic modifiers, epigenetic factors, and environmental influences, which remain incompletely understood [11]. Understanding these modifying factors could improve individual risk assessment and the personalization of preventive strategies.

The documented case of discrepancy between a germline BRCA1 variant and a tumor HRD-negative status is particularly indicative of the critical importance of blood-based testing in guiding therapeutic decisions. In this patient, not only was the mutation absent in the tumor, but the functional HRD test was also negative, which may be explained by high tumor heterogeneity, but it may also suggest that the tumor has restored its homologous recombination capacity.

Possible mechanisms explaining the discrepancy between the two results (in blood and tumor tissue) include several scenarios. First, heterogeneous loss of heterozygosity (LOH) – this is a documented phenomenon in approximately 3–7% of BRCA1 ovarian carcinomas [12, 13]. In such cases, the tumor retains one functional wild-type BRCA1 allele, which maintains partial homologous recombination function and leads to an HRD-negative phenotype and resistance to PARP inhibitors. Second, somatic reversion of the mutation – secondary intragenic mutations that restore the reading frame or BRCA protein function are a well-documented mechanism of acquired resistance to PARP inhibitors and platinum. Such reversions are observed in 3–18% of patients with BRCA mutations after chemotherapy exposure [14]. Reversion mutations often arise through improper use of the NHEJ (non-homologous end-joining) DNA repair pathway, leading to small deletions with microhomology at the so-called junction sequences [15]. Third, BRCA1 promoter hypermethylation followed by demethylation – although BRCA1 promoter

метилация е документиран механизъм за инактивация на алела див тип, спонтанна деметилация е теоретично възможна, макар и рядка. Четвърто, хаплоинсуфициентност и експресия на хипоморфни протеини – все повече доказателства сочат, че някои BRCA1 мутации не водят до пълна загуба на функция, а до експресия на частично функционални (хипоморфни) протеинови изоформи, които могат да поддържат базисна HR функция [16].

Независимо от точния механизъм, този случай подчертава критичната необходимост от паралелно изследване на герминативна и туморна ДНК проба, както и от провеждане на функционални HRD тестове при планиране на терапия с PARP инхибитори. Герминативният генотип сам по себе си не е достатъчен за терапевтично вземане на решения – туморите с възстановена HR функция най-вероятно няма да отговорят на PARP инхибитори, въпреки наличието на герминативна BRCA мутация [12]. Съвременните препоръки на ESMO и NCCN вече признават необходимостта от туморно тестване в допълнение към герминативното при селектиране на пациенти за таргетна терапия [8, 17].

Липсата на фамилен анамнез при значителна част от пациентите (6 от 19) подкрепя съвременните препоръки за тумор-агностично тестване или тестване, базирано на туморни характеристики, независимо от фамилен анамнез. NCCN и ESMO вече имат актуализирани насоки, като препоръчват генетично изследване при всички пациентки с епителен овариален карцином и при пациентки с рак на гърдата, диагностициран до 60-годишна възраст, независимо от фамилената история [8, 9, 17, 18].

De novo мутациите, непълната пенетрантност и непълната фамилената информация могат да доведат до пропускане на носители при използване само на фамилен-анамнестични критерии. Нашите данни потвърждават нуждата от промяна в парадигмата и подчертават необходимостта от адаптиране към съвременните международни стандарти.

methylation is a documented mechanism for inactivation of the wild-type allele, spontaneous demethylation is theoretically possible, albeit rare. Fourth, haploinsufficiency and expression of hypomorphic proteins – increasing evidence suggests that some BRCA1 mutations do not lead to complete loss of function but rather to the expression of partially functional (hypomorphic) protein isoforms that can maintain basic HR function [16].

Regardless of the exact mechanism, this case highlights the critical need for parallel testing of germline and tumor DNA samples, as well as conducting functional HRD tests when planning therapy with PARP inhibitors. The germline genotype alone is not sufficient for therapeutic decision-making – tumors with restored HR function are unlikely to respond to PARP inhibitors despite the presence of a germline BRCA mutation [12]. Current ESMO and NCCN guidelines already acknowledge the need for tumor testing in addition to germline testing when selecting patients for targeted therapy [8, 17].

The absence of family history in a significant portion of patients (6 out of 19) supports current recommendations for tumor-agnostic testing or testing based on tumor characteristics, regardless of family history. NCCN and ESMO have updated guidelines recommending genetic testing for all patients with epithelial ovarian carcinoma and for patients with breast cancer diagnosed up to age 60, regardless of family history [8, 9, 17, 18].

De novo mutations, incomplete penetrance, and incomplete family information may lead to missed carriers when relying solely on family history-based criteria. Our data confirm the need for a paradigm shift and underscore the necessity of adapting to current international standards.

Случаят на младия мъж, избрал профилактична мастектомия въпреки липсата на ясни клинични препоръки, отваря дискусия за автономията на пациента в контекста на превантивната хирургия. Според актуалните данни рискът от рак на гърдата при мъже, носители на BRCA1 мутации, е 0.2-1.2% до 70-годишна възраст, а при BRCA2 носители – 1.8-7.1% [2], което обикновено не оправдава профилактична мастектомия. Необходимо е да се има предвид и индивидуалното възприемане на риска като важен фактор при вземането на решения за профилактични, риск-редуциращи хирургични интервенции. Генетичните консултанти, осигурявайки цялостна информация за рисковете и ползите от генетичните изследвания, разясняването на резултатите и значението им, трябва да подпомагат пациента във вземането на решение, като балансират между медицинските препоръки и личното информирано решение на пациента, като последното има определящо значение.

Високата честота на билатерален карцином в кохортата (27%) съответства на повишения теоретичен риск за контралатерално засягане при BRCA 1/2 носители на мутация – оценяван на около 40% кумулативен риск за 20 години след първичната диагноза. Този факт подчертава необходимостта от засилен образен мониторинг на контралатералната гърда с годишен ЯМР в допълнение към маммография, дискусия за профилактична контралатерална мастектомия като опция при подходящи пациентки и съобразяване на билатералния риск при планиране на хирургично лечение и реконструкция.

Случаят на двойна хетерозиготност (BRCA2 + ATM) повдига въпроса за дигенно наследяване и кумулативен ефект на варианти в различни гени за поправка на ДНК. ATM вариантите сами по себе си са свързани с умерено повишен риск от рак на гърдата [19], но комбинацията с BRCA2 мутация би могла да има синергичен ефект. Младата възраст при диагностициране (30 години) и агресивният фенотип (G3, мул-

The case of the young male who opted for prophylactic mastectomy despite the lack of clear clinical recommendations opens a discussion on patient autonomy in the context of preventive surgery. According to current data, the risk of breast cancer in male BRCA1 mutation carriers is 0.2–1.2% by age 70, and in BRCA2 carriers – 1.8–7.1% [2], which generally does not justify prophylactic mastectomy. It is also necessary to consider the individual perception of risk as an important factor in decision-making for prophylactic risk-reducing surgical interventions. Genetic counselors, by providing comprehensive information on the risks and benefits of genetic testing, explaining the results and their significance, should support the patient in making decisions by balancing medical recommendations with the patient's informed personal choice, which ultimately holds decisive importance.

The high frequency of bilateral carcinoma in the cohort (27%) corresponds to the increased theoretical risk of contralateral involvement in BRCA1/2 mutation carriers – estimated at approximately 40% cumulative risk over 20 years following the initial diagnosis. This fact highlights the need for enhanced imaging surveillance of the contralateral breast with annual MRI in addition to mammography, discussion of prophylactic contralateral mastectomy as an option for suitable patients, and consideration of bilateral risk when planning surgical treatment and reconstruction.

The case of double heterozygosity (BRCA2 + ATM) raises the question of digenic inheritance and the cumulative effect of variants in different DNA repair genes. ATM variants alone are associated with a moderately increased risk of breast cancer [19], but the combination with a BRCA2 mutation could have a synergistic effect. The young age at diagnosis (30 years) and aggressive

тифокален) при тази пациентка могат да отразяват такъв синергизъм. Използването на мултигенни панели, за разлика от таргетното тестване само на BRCA1/2, позволява идентифициране на подобни сложни генотипове и по-прецизна оценка на риска [20]. Съвременните панели включват множество moderate- и high-penetrance гени (PALB2, CHEK2, ATM, BARD1 и др.), като комбинираният ефект на варианти в няколко от тях започва да се признава като клинично значим.

Въвеждането на NGS технологии в рутинната клинична практика в България улеснява широкомащабния скрининг и откриването на повече носители, включително здрави индивиди, при които могат да бъдат предприети ранни превантивни мерки. Каскадният скрининг на родственици е рентабилна стратегия с висока диагностична ефективност, като позволява превенция преди развитие на заболяване. При идентифициран патогенен вариант в семейството има 50% вероятност за откриване на носители сред родствениците от първа степен, което прави каскадния анализ изключително ефективен и се препоръчва да бъде стандартна практика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изследванията потвърждават клиничната хетерогенност на заболяванията, асоциирани с гените BRCA1 и BRCA2, дори при носители на един и същ патогенен вариант. Идентифицирането на BRCA1:c.5266dup като преобладаващ вариант в нашата локална кохорта подкрепя хипотезата за регионална founder-мутация и предполага необходимостта от разработване на популационно-специфични скринингови стратегии. Случаят на несъответствие между герминативен BRCA статус и туморен HRD фенотип подчертава необходимостта от паралелно изследване на кръвна и туморна ДНК, както и от провеждане на функционални HRD тестове при планиране на терапия с PARP инхибитори. Липсата на фамилна анамнеза при

phenotype (G3, multifocal) in this patient may reflect such synergism. The use of multigene panels, as opposed to targeted testing of only BRCA1/2, allows for the identification of such complex genotypes and more precise risk assessment [20]. Modern panels include multiple moderate- and high-penetrance genes (PALB2, CHEK2, ATM, BARD1, etc.), and the combined effect of variants in several of them is increasingly recognized as clinically significant.

The introduction of NGS technologies into routine clinical practice in Bulgaria facilitates large-scale screening and the identification of more carriers, including healthy individuals, in whom early preventive measures can be undertaken. Cascade screening of relatives is a cost-effective strategy with high diagnostic efficiency, allowing prevention before disease development. When a pathogenic variant is identified in a family, there is a 50% probability of detecting carriers among first-degree relatives, making cascade analysis extremely effective and recommended as standard practice.

CONCLUSION

The conducted study confirms the clinical heterogeneity of diseases associated with the BRCA1 and BRCA2 genes, even among carriers of the same pathogenic variant. The identification of BRCA1:c.5266dup as the predominant variant in our local cohort supports the hypothesis of a regional founder mutation and suggests the need for the development of population-specific screening strategies. The case of discrepancy between germline BRCA status and tumor HRD phenotype underscores the necessity of parallel testing of blood and tumor DNA, as well as conducting functional HRD tests when planning therapy with PARP inhibitors. The absence of family history in a signif-

значителна част от пациентите потвърждава съвременните препоръки за разширено генетично тестване, базирано на туморни характеристики и възраст на поставяне на диагнозата, независимо от фамилната история. Въвеждането на тумор-агностичен подход ще позволи идентифицирането на повече носители, които иначе биха останали недиагностицирани.

Откритите случаи на двойна хетерозиготност и билатерални карциноми подчертават значението на мултигенните панели, комплексното генетично консултиране и индивидуализирания подход към всеки пациент. Генетичният консултант има ключова роля в определянето на най-подходящото изследване, интерпретацията на резултатите и формулирането на персонализиран превантивен и терапевтичен план.

Каскадният скрининг на здрави родственици е високоефективна стратегия за първична превенция, а предрепродуктивното генетично консултиране е от съществено значение за избягване на рядкото, но тежко вродено заболяване – анемия на Фанкони, дължащо се на биалелно унаследяване.

Настоящото изследване демонстрира възможностите на NGS технологиите в българската клинична практика и необходимостта от мултидисциплинарен подход при управлението на наследствения онкологичен риск, обединяващ генетични консултанти, онколози, хирурзи и репродуктивни специалисти за оптимални грижа както за пациента с онкологично заболяване, така и за неговото семейство.

significant portion of patients confirms current recommendations for expanded genetic testing based on tumor characteristics and age at diagnosis, regardless of family history. The implementation of a tumor-agnostic approach will enable the identification of more carriers who would otherwise remain undiagnosed.

The documented cases of double heterozygosity and bilateral carcinomas highlight the importance of multigene panels, comprehensive genetic counseling, and an individualized approach to each patient. The genetic counselor plays a key role in determining the most appropriate testing, interpreting results, and formulating a personalized preventive and therapeutic plan.

Cascade screening of healthy relatives represents a highly effective strategy for primary prevention, and pre-reproductive genetic counseling is essential for avoiding the rare but severe congenital disease – Fanconi anemia – resulting from biallelic inheritance.

This study demonstrates the potential of NGS technologies in Bulgarian clinical practice and the need for a multidisciplinary approach in managing hereditary oncological risk, bringing together genetic counselors, oncologists, surgeons, and reproductive specialists to ensure optimal care for both the cancer patient and their family.

БИБЛИОГРАФИЯ/REFERENCE:

1. Hu T, Chitnis N, Monos D, Dinh A. Next-generation sequencing technologies: An overview. *Hum Immunol.* 2021 Nov;82(11):801-811. doi: 10.1016/j.humimm.2021.02.012.
2. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112.
3. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971 Apr;68(4):820-3. doi: 10.1073/pnas.68.4.820.
4. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 10;25(11):1329-33. doi: 10.1200/JCO.2006.09.1066.

5. Sawyer SL, Tian L, Kähkönen M, et al. Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype. *Cancer Discov.* 2015 Feb;5(2):135-42. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-1156.
6. Domchek SM, Jhaveri K, Patil S, et al. Risk of metachronous breast cancer after BRCA mutation-associated ovarian cancer. *Cancer.* 2013 Apr 1;119(7):1344-8. doi: 10.1002/cncr.27842.
7. Daly AA, Rolph R, Cutress RI, Copson ER. A Review of Modifiable Risk Factors in Young Women for the Prevention of Breast Cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2021 Apr 13;13:241-257. doi: 10.2147/BCTT.S268401.
8. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.* 2023 Jan;34(1):33-47. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.004.
9. Konstantinopoulos PA, Lacchetti C, Annunziata CM. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline Summary. *JCO Oncol Pract.* 2020 Aug;16(8):e835-e838. doi: 10.1200/JOP.19.00773.
10. US Preventive Services Task Force; Owens DK, Davidson KW, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: Recommendation Statement. *JAMA.* 2019 Aug 20;322(7):652-665. doi: 10.1001/jama.2019.10987.
11. Pal T, Mundt E, Richardson ME, et al. Reduced penetrance BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants in clinical germline genetic testing. *NPJ Precis Oncol.* 2024 Nov 2;8(1):247. doi: 10.1038/s41698-024-00741-4.
12. Maxwell KN, Wubbenhorst B, Wenz BM, De Sloover D, Pluta J, Emery L. BRCA locus-specific loss of heterozygosity in germline BRCA1 and BRCA2 carriers. *Nat Commun.* 2017 Aug 22;8(1):319. doi: 10.1038/s41467-017-00388-9.
13. Kim H, Choi DH, Park W. Germline BRCA Mutation and Clinical Outcomes in Breast Cancer Patients. *Medicina (Kaunas).* 2020 Oct 1;56(10):514. doi: 10.3390/medicina56100514.
14. Lin KK, Harrell MI, Oza AM, et al. BRCA Reversion Mutations in Circulating Tumor DNA Predict Resistance to the PARP Inhibitor Rucaparib. *Cancer Discov.* 2019 Feb;9(2):210-219. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0715. PMID: 30425037.
15. De Oliveira Ferreira C, Carneiro VCG, Araujo Mariz C. Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 among Brazilian women with ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2024 Apr 19;24(1):499. doi: 10.1186/s12885-024-12246-1.
16. Nacson J, Di Marcantonio D, Wang Y, et al. BRCA1 Mutational Complementation Induces Synthetic Viability. *Mol Cell.* 2020 Jun 4;78(5):951-959.e6. doi: 10.1016/j.molcel.2020.04.006.
17. Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 Jan 6;19(1):77-102. doi: 10.6004/jnccn.2021.0001.
18. Yadav S, Hu C, Hart SN, et al. Evaluation of Germline Genetic Testing Criteria in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 May 1;38(13):1409-1418. doi: 10.1200/JCO.19.02190.
19. Tung N, Lin NU, Kidd J, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 May 1;34(13):1460-8. doi: 10.1200/JCO.2015.65.0747.
20. Manahan ER, Kuerer HM, Sebastian M, et al. Consensus Guidelines on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2019 Oct;26(10):3025-3031. doi: 10.1245/s10434-019-07549-8.

✉ Автор за кореспонденция:
Д-р Н. Тодоров
e-mail: n.todorova.pn@heartandbrain.bg

✉ Author for correspondence:
Dr. N. Todorov
e-mail: n.todorova.pn@heartandbrain.bg

ОСТРИ РЕАКЦИИ НА СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ, АСОЦИИРАНИ С ХЕМОДИАЛИЗНИТЕ МЕМБРАНИ

А. Акишева, Г. Тодорова, В. Тодоров

Първо диализно отделение, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

Резюме. През последното десетилетие популацията на хемодиализните пациенти в света е нараснала от около милион и половина на два милиона и половина. За лечението им годишно се използват стотици милиони диализатора, като по-голямата част от тях са с мембрана от полисулфон. Острите реакции на свръхчувствителност, развиващи се по време на хемодиализа, асоциирани с хемодиализните мембрани, са добре познати усложнения. Тези алергични реакции най-често са свързани с етиленоксидна сенсibiliзация или с мембрани с по-малка биосъвместимост като купрофановите, но са описани и при използване на диализатори с високо биосъвместими полисулфоновите мембрани. Диализно-асоцираните анафилактични и анафилactoидни реакции се развиват внезапно и бързо, като симптомите могат да бъдат леки, умерени или животозастрашаващи. Честотата на тежките реакции варира от 1 на 10 000 до 1 на 50 000 диализни процедури. Съобщаваме за трима пациенти с остра реакция на свръхчувствителност, асоциирана с хемодиализните мембрани.

Ключови думи: хемодиализа, диализни мембрани, реакция на свръхчувствителност

ACUTE HYPERSENSITIVITY REACTIONS ASSOCIATED WITH HEMODIALYSIS MEMBRANES

A. Akisheva, G. Todorova, V. Todorov

First Dialysis Unit, Hearth and Brain Hospital – Pleven, Bulgaria

Abstract. Over the last decade, the hemodialysis population worldwide has increased from over one and a half million to approximately two and a half million. Hundreds of millions of dialyzers are used annually for their treatment, most of which utilize polysulfone membranes. Acute hypersensitivity reactions that develop during hemodialysis and are associated with dialysis membranes are a well-recognized complication. These reactions are most commonly linked to ethylene oxide sensitization or to membranes with low biocompatibility, such as cuprophane membranes, but they have also been described in dialyzers using highly biocompatible polysulfone membranes. Dialysis-associated anaphylactic and anaphylactoid reactions can develop rapidly, and their clinical presentation may range from mild, moderate, or life-threatening. The incidence of severe reactions ranges from 1 in 10,000 to 1 in 50,000 dialysis procedures. We report three patients with acute hypersensitivity reactions associated with hemodialysis.

Key words: hemodialysis, membranes for dialysis, hypersensitivity reactions

ВЪВЕДЕНИЕ

С развитието на технологиите в медицината през последните три десетилетия хемодиализата бе усъвършенствана значително като метод на лечение за заместване на бъбречната функция. Важна част от цялостното техноло-

INTRODUCTION

With the development of medical technology over the last three decades, hemodialysis has significantly improved as a treatment method for renal replacement therapy. An important part of the whole technological renovation is

гично обновяване е внедряване на нови диализни мембрани, характеризиращи се с по-добри диализни параметри и биосъвместимост, които постепенно изместиха използваните през първите три десетилетия на диализната ера. Биосъвместимите мембрани по-рядко предизвикват левкопения и имат по-нисък индекс на активация на комплемента. Те са с по-добри депурационни параметри, с по-голям брой пори на единица площ и като цяло – с по-добра технологична характеристика.

Хемодиализата сама по себе си има проинфламаторен и прооксидантен потенциал. Реакциите на свръхчувствителност – както анафилактични, така и анафилактоидни, са отдавна познати усложнения, свързани с диализното лечение [7]. Тези реакции се дължат на контакта на кръвта на пациента с различните елементи на екстракорпоралното кръвообращение, като възможните алергени са елементи на диализните мембрани, различни химични съединения и полимери, които са използвани за изработване на диализаторите и на хемолините, на иглите за пункциране на артерио-венозни анастомози, съдовите катетри, както и други елементи на диализното оборудване. Не бива да се пропускат и еритропоезата стимулиращите агенти, железните препарати, прилагани венозно, етиленовият оксид, използван за стерилизация в миналото, ацетатният разтвор за диализа, замърсявания във водата преди навлизането на обратната осмоза и др. [19]. През годините тези реакции се означават с различни термини: „first-use syndrome“, „hypersensitivity reactions“, „dialyzer-associated hypersensitivity reactions“ [2, 17], „allergic reactions“ [21]. Реакциите на свръхчувствителност към диализните мембрани са резултат на бионесъвместимост, което е свързано още с активиране на каскадата на комплемента, на коагулацията и на възпалението. Използването на бионесъвместими мембрани (напр. купрофанови), стерилизацията с етиленов оксид, ацетатната диализа, приложението на мембрани, изработени от поли-

the implementation of new dialysis membranes, characterized by better dialysis parameters and biocompatibility, which gradually replaced the ones used during the first three decades of the dialysis era. Biocompatible membranes rarely provoke leukopenia and have a lower index of complement activation. They have better depuration parameters, a larger number of pores per square meter, and generally better technological characteristics.

Hemodialysis, by itself, has a proinflammatory and prooxidant potential. Hypersensitivity reactions, related to dialysis treatment, both anaphylactic and anaphylactoid, are long-known complications related to this method [7]. These reactions are due to the contact of the patient's blood with the different elements of the extracorporeal circuit, where the possible allergens are elements of the dialysis membranes, different chemical compounds and polymers, used for dialyzer and hemoline production, the needles for arterio-venous anastomosis puncture and vascular catheters, as well as other elements of the dialysis equipment. Other factors, such as erythropoiesis-stimulating agents, intravenous iron medications, ethylene oxide, used in the past for sterilization, acetate dialysis solutions, contamination of the water before implementation of reverse osmosis, etc., should not be omitted [19]. During the years these reactions were named with different terms: “first-use syndrome,” “hypersensitivity reactions,” “dialyzer-associated hypersensitivity reactions” [2, 17], and “allergic reactions” [21]. Hypersensitivity reactions to the dialysis membranes are a result of bioincompatibility, which is related to the activation of the complement cascade and coagulation and inflammation cascades. The use of biocompatible membranes (e.g., cuprophane), sterilization with ethylene oxide, acetate dialysis, and usage of membranes from

акрилнитрил (AN69), комбинирано с прием на ACE инхибитори, се считат за най-честите етиологични фактори за диализа-асоциираната свръхчувствителност [5, 17, 30]. В днешно време биосъвместимостта е подобрена значително, което се свързва с въведените различни нови материали (синтетични мембрани), преминаването към бикарбонатна диализа, промяната на методите на стерилизация. Въпреки тези иновации в диализното лечение все още се докладват реакции на свръхчувствителност [13, 17, 30].

Представяме три клинични случая на остри реакции на свръхчувствителност при лечение с хемодиализа, които са рядко явление днес. Добавяме подробна литературна справка.

Клиничен случай 1

Описва се случай с жена на 62 години с новодиагностициран микроскопски полиангиит, захарен диабет тип 2, хипертонична болест и обострена хронична бъбречна недостатъчност. Поради високостепенната азотемия е започнато хемодиализно лечение. Проведени са седем хемодиализни процедури, без съществени оплаквания на пациентката. Процедурите са извършени с диализатор FX10, Fresenius Medical Care (1,8 m² ефективна диализна повърхност, синтетична мембрана Helixone®, която е полисулфонова; стерилизация с пара). Няколко минути след началото на осмата процедура пациентката се оплака от задух и диспнея, затопляне, зачервяване на кожата, главоболие. Медикара се с methylprednisolone 125 mg и се подаде кислород. Впоследствие се развиват тахикардия, хипотония, шок и сърдечен арест. Диализната процедура се преустанови, проведе се кардиопулмонална ресусцитация, възстанови се синусовият ритъм. След настаняване в Отделението по реанимация състоянието на болната се стабилизира и е екстубирана един час след инцидента. На следващия ден хемодиализната процедура се проведе с диализатор Elisio 1.9H, Nipro (1,9 m² ефективна диализна повърхност, синтетична мембрана Polynephron®, която е полиетерсулфонова; стерилизация с

polyacrylonitrile (AN69), combined with treatment with ACE inhibitors, are referred to as the most common etiological factors for dialysis-associated hypersensitivity [5, 17, 30]. Nowadays, biocompatibility is significantly improved, which is related to the usage of different new materials (synthetic membranes), transition to bicarbonate dialysis, and changes in sterilization methods. Despite these innovations in dialysis treatment, hypersensitivity reactions are still reported [13, 17, 30].

We present three clinical cases of acute hypersensitivity reaction in hemodialysis patients, which, nowadays, is a rare event and present a detailed literature review.

Clinical case 1

A 62-year-old female with recently diagnosed microscopic polyangiitis, diabetes mellitus type 2, hypertensive disease, and advanced chronic kidney disease. Due to the high-grade azotemia, hemodialysis treatment was initiated. The patient underwent seven hemodialysis procedures without any major complaints. The procedures were performed with a dialyzer FX10, Fresenius Medical Care (1.8 m² effective dialysis surface, synthetic membrane Helixone®, which is a polysulfone membrane, undergone steam sterilization). A few minutes after the beginning of the eighth procedure, the patient started complaining of shortness of breath and dyspnea, heat, skin erythema, and headache. She was treated with 125 mg of Methylprednisolone and oxygen. After that, she developed tachycardia, hypotension, shock, and cardiac arrest. The dialysis procedure was terminated immediately, CPR was performed, sinus rhythm was recovered and the patient was transferred to the ICU, where the condition was stabilized with the patient being extubated after one hour. The following day the hemodialysis procedure was performed with dialyzer Elisio 1.9H, Nipro (1.9 m² effective dialysis surface, synthetic membrane Polynephron®, which is a polyethersulfone membrane, sterilized with gamma

гама-лъчи). Процедурата протича без прояви на свръхчувствителност. Следващите сесии се извършват само с диализатор с полиетерсулфонова мембрана. Впоследствие пациентката достигна до диализно-независими стойности на серумните азотни показатели и хемодиализното лечение беше преустановено.

Клиничен случай 2

Описва се случай с жена на 53 години с карцином на млечна жлеза, хроничен интерстициален нефрит, свързан с химиотерапията, и терминална хронична бъбречна недостатъчност. Започнато е хемодиализно лечение с диализатор FX8, Fresenius Medical Care (1,4 m² ефективна диализна повърхност, синтетична мембрана Helixone®, стерилизация с пара). Още през първите процедури пациентката се оплака за поява на задух и тежест в гърдите няколко минути след началото на процедурата, с продължителност около 15-20 min, след което оплакванията отзвучаваха спонтанно. Осъществените диагностични изследвания бяха без отклонения. След три процедури диализаторът беше сменен с Elisio 1,7H, Nipro (1,7 m² ефективна диализна повърхност, синтетична мембрана Polynephron®, стерилизация с гама-лъчи). Оплакванията отзвучаха. Към настоящия момент пациентката продължава да провежда ХД лечение без инциденти.

Клиничен случай 3

Случаят е с жена на 68 години с хроничен интерстициален нефрит, хипертонична нефропатия и терминална хронична бъбречна недостатъчност. Започнато е хемодиализно лечение с диализатор FX8, Fresenius Medical Care (1,4 m² ефективна диализна повърхност, синтетична мембрана Helixone®, която е полисулфонова; стерилизирани, стерилизация с пара). Още при първите няколко процедури пациентката се оплака за поява на задух, кашлица в първите 10 min след началото на процедурата, като кашлицата не се повлияваше от приложение на медикаменти и продължаваше с различен интензитет през цялата ХД сесия. Един час след

rays). There were no hypersensitivity reactions. The following dialysis sessions were performed only with a polyethersulfone membrane. Subsequently, the patient reached dialysis independent values of the serum markers and hemodialysis treatment was terminated.

Clinical case 2

A 53-year-old female with breast cancer and chronic interstitial nephritis, following chemotherapy and end-stage renal failure. Hemodialysis treatment was initiated with dialyzer FX8, Fresenius Medical Care (1.4 m² effective dialysis surface, synthetic membrane Helixone®, sterilized with steam). Even in the first dialysis procedures, the patient complained of shortness of breath and chest pressure several minutes after the beginning of the procedure, which continued for 15-20 minutes, after that reversed spontaneously. Diagnostic markers were within normal limits. After three procedures the dialyzer was changed to Elisio 1.7H, Nipro (1.7 m² effective dialysis surface, synthetic membrane Polynephron®, sterilized with gamma rays). The patient had no more complaints and continues dialysis treatment without incidents.

Clinical case 3

A 68-year-old female with chronic interstitial nephritis, hypertensive nephropathy, and end-stage renal disease. Hemodialysis treatment was initiated with dialyzer FX8, Fresenius Medical Care (1.4 m² effective dialysis surface, synthetic membrane Helixone®, which is a polysulfone membrane, sterilized with steam). Even in the first dialysis procedures, the patient complained of shortness of breath and cough, which began around 10 minutes after the start of the procedure, did not resolve from medication, and persisted with different intensity throughout the whole procedure. An hour after the termination of the hemodialysis pro-

приключване на ХД кашлицата отзвучаваше спонтанно. Извършените диагностични изследвания са без отклонения. След няколко процедури диализаторът беше сменен с Elisio 1,9H, Nipro (1,9 m² ефективна диализна повърхност, синтетична мембрана Polynephron®; стерилизация с гама лъчи). Оплакванията повече не се манифестираха. Към настоящия момент пациентката продължава да провежда ХД процедури без инциденти и без оплаквания.

Хемодиализното лечение е проведено с еднократно използване на диализаторите.

ОБСЪЖДАНЕ

Реакциите на свръхчувствителност са свързани с множество фактори, които може общо да се групират в няколко категории: материали, използвани за производството на капилярите, производствени процедури на мембраните, материали за производството на диализаторите, процедури за производство на диализаторите, производствен процес на консумативите, включително окончателното измиване, начин на стерилизация, процес на подготовка на диализаторите за диализната сесия, характеристика на пациентите [34].

От времето на Thomas Graham досега хемодиализата като метод е претърпяла значително развитие. Значително са променени и диализните мембрани. Понастоящем за изработването им се използват повече от 30 полимера. През 1988 г. M. Lysaght описва „родословното дърво на диализните мембрани“ с цел по-добро разбиране за тях и еволюцията им във времето. Това „дърво“ има три основни клона – мембрани от регенерирана целулоза, мембрани от модифицирана целулоза и мембрани от системни полимери. В зависимост от полимерната композиция мембрани, базирани на един и същи полимер, може да имат различна биосъвместимост, филтрационни характеристики и абсорбционни способности. Важен фактор, определящ качествата на мембраните, е методът на стерилизация, тъй като той също влияе на

cedure, patient recovered spontaneously. Diagnostic tests showed no pathological changes. After several procedures dialyzer was changed with Elisio 1,9H, Nipro (1,9 m² effective dialysis surface, synthetic membrane Polynephron®, sterilized with gamma-rays). The patient had no more complaints, and she continues hemodialysis treatment without incidents or complaints.

Hemodialysis treatment of is performed with single-use dialyzers.

DISCUSSION

Hypersensitivity reactions are related to multiple factors, which can be grouped into the following categories: materials used for the production of capillaries, production procedures of membranes, materials used for membrane production, materials used for dialyzer production, production procedures for equipment, including final washing, sterilization methods, preparation processes of the dialyzer for dialysis procedures, and patient characteristics [34].

Since the time of Thomas Graham, hemodialysis as a method has undergone significant development. Significant development has undergone the dialysis membranes, as well. Nowadays, over 30 polymers are used for the production of dialysis membranes. In 1988 M. Lysaght described the “family tree of dialysis membranes,” aiming for better understanding of their evolution in time. This “tree” has three main branches—membranes from regenerated cellulose, membranes from modified cellulose, and membranes from synthetic polymers. Depending on the polymer composition, membranes based on the same polymer can have different biocompatibility, functional characteristics, and absorption capacity. An important factor describing membrane qualities is the sterilization method,

биосъвместимостта. Много мембрани не могат да се стерилизират с пара, тъй като при съответната температура настъпва деградация на материала. Първите диализни мембрани са били от регенерирана, немодифицирана целулоза, която се получава чрез осапунване на целулозния естер и целулозен ацетат. В определен период от време тези мембрани (купрофан и хемофан) са с най-широка употреба – с такива мембрани се диализират повече от 80% от пациентите по света към 1991 г. С купрофанова мембрана са провеждани над 400 милиона процедури годишно към 1992 г. Поради високия риск от алергия и недостатъчна бионесъвместимост те постепенно се заменят с мембрани от модифицирана целулоза и синтетични полимери. Синтетичните мембрани са базирани на полисулфон, поликарбонат, полиакрилат, полиетерсулфон и др. [14].

Според някои публикации [22, 24] първото съобщение за двама пациенти, при които се проявяват анафилактични реакции при използване на капилярни диализатори, е на R. V. Cestero et al. от 1975 г. [6]. Според други [1, 10, 19, 32] първото съобщение е на J. Poothullil et al. [26] от същата година. И в двете публикации от 1975 г. се уточнява, че реакциите се дължат на етиленовия оксид, използван за стерилизация на диализаторите.

Ролята на етиленоксида се потвърждава през следващите години [16-18, 23], като се установява, че реакциите на свръхчувствителност се наблюдават само при процедура с нов диализатор и не се наблюдават при последваща употреба на вече използван диализатор, след като е престерилизиран с формалин, а също че реакциите са свързани с други елементи на диализаторите и може би с някакъв токсин [23, 24]. Установява се още, че анафилактична реакция към етиленоксид може да настъпи дори ако с него са стерилизирани само пункционните игли [2], а през 1980 г. тази реакция на свръхчувствителност е наречена “first-use syndrome” [2, 10].

Отстраняването на етиленовия окис при първата употреба на диализатора го елимини-

due to its influence on biocompatibility. Many membranes cannot be sterilized with steam, because of material degradation, caused by certain temperature. The first dialysis membranes were from regenerated, non-modified cellulose, which was produced from cellulose ester saponification and cellulose acetate. During a certain period of time, these membranes (cuprophane and hemophane) were widely used for over 80% of the dialysis patients all over the world in 1991. Cuprophane membranes were used for over 400 million procedures annually up until 1992. Due to the high allergy risk and insufficient biocompatibility, they were gradually replaced by membranes from modified cellulose and synthetic polymers. Synthetic membranes are based on polysulfone, polycarbonate, polyacrylate, polyethersulfone, etc. [14].

According to several publications [22, 24], the first report of two patients with anaphylactoid reactions related to capillary dialyzer use is from R. V. Cestero et al. In 1975 [6]. According to others [1, 10, 19, 32], the first report is from J. Poothullil et al. [26] from the same year. Both publications from 1975 report that these reactions are due to ethylene oxide, used for sterilization of dialyzers.

The role of ethylene oxide is confirmed during the following years [16-18, 23], and it is reported that hypersensitivity reactions are observed only during procedures with new dialyzers, and none were observed during continuous usage of the same dialyzer after it has been re-sterilized with formaldehyde, as well as the reactions being connected to other elements of dialyzers, possibly with some toxin [23, 24]. It has been found that anaphylactic reactions with ethylene oxide can occur even if it is used to sterilize the needles only [2], and in 1980 this hypersensitivity reaction was called “First-use syndrome” [2, 10].

Removal of ethylene oxide during the first usage of the dialyzer eliminated it as an allergen, but

ра като алерген, но за следващите му употреби трябва да се извърши запълване на двете му пространства с формалдехид. И така се създават условия за токсикална реакция към него. Първите такива реакции са описани през 1986 г. от F. Maurice et al. [20].

Резултатите от проучване в Обединеното кралство от 1987 г., в което са включени 4000 хемодиализни пациенти в 48 от всичките тогава 61 диализни центъра, сочат, че реакциите се развиват и при многократно употреба на диализаторите, макар и по-рядко, отколкото при първата употреба [24]. С промените в производството, и по-специално с промяната към парната стерилизация, реакциите на свръхчувствителност, причинени от етилен оксид, значително са намалели още преди 2010 г. [9].

Макар и рядко, алергична реакция може да настъпи и към протеините, съдържащи се в натуралната латексова гума [10]. Хепарините, използвани за тромبوпрофилактика при екстракорпоралното кръвообращение, могат да определят развитие на имуномедирана тромбоцитопения. Смята се, че нискомолекулните хепарини имат по-добър профил на безопасност в сравнение с нефракционирания хепарин [10].

През последните две десетилетия на 20-и век реакциите на свръхчувствителност са описвани при провеждане на лечение с най-често използваните тогава целулозни мембрани [8, 14].

Вторият основен клон на родословното дърво на Michael Lysaght описва синтетични полимери и е разделен на четири по-малки клона, използвани за описание на различните техники за хидрофилизация. Типичните синтетични полимери за диализни мембрани, например полисулфон (PSu), полиакрилонитрил (PAN) или полиамид (PA), обаче са хидрофобни по природа и трябва да бъдат направени хидрофилни, за да могат да се използват като филтър за кръвни токсини. Биосъвместимостта и производителността на мембраните зависят от тези процеси на хидрофилизация: активирването на комплемента, наблюдавано при полисулфоновите мембрани, зависи от опреде-

the following usages of the dialyzer require that it be filled with formaldehyde. That way, there are conditions for toxic reactions against it. Such reactions were first described in 1986 by F. Maurice et al. [20].

Results from a study performed in the United Kingdom in 1987, which included 4000 hemodialysis patients in 48 of all 61 dialysis centers, showed that reactions also develop in multiple-use dialyzers, even though it is rarer than in first use [24]. With production changes, especially the transition to steam sterilization, hypersensitivity reactions caused by ethylene oxide were significantly lower even before 2010 [9].

Although they are rare, hypersensitivity reactions can be caused by proteins, part of the composition of the natural latex rubber [10]. Heparin, used for prophylaxis of thrombosis in the extracorporeal circuit, can cause the development of immune-mediated thrombocytopenia. It is believed that low molecular heparins have a better safety profile compared to non-fractionated heparin [10].

During the last two decades of the XX century, hypersensitivity reactions were described with the most widely used back then cellulose membranes [8, 14].

The second main branch of the “family tree” of Michael Lysaght describes synthetic polymers and is divided into four smaller branches, used for describing different techniques of hydrophilization. Typical synthetic polymers for dialysis membranes, e.g., polysulfone (PSu), polyacrylonitrile (PAN), and polyamide (PD), are hydrophobic in their nature and should be made hydrophilic in order to be used as filters for blood toxins. Biocompatibility and productivity of the membranes depend on the processes of hydrophilization: complement activation, described in polysul-

лени хидрофилни добавки като поливинилпиролон (PVP) и образуването на брадикинин от PAN мембрани зависи от компонентите, използвани за неговата съполимеризация. За хидрофилизация се използват няколко техники. Полимерите или се смесват с хидрофилни компоненти като полиетиленгликол (PEG) или PVP, или се съполимеризират по време на производствения процес с хидрофилни полимери като акриламид или металилсулфонат. Диализните мембрани, произведени от акрилонитрил-метилсулфонат кополимер (AN69), са първите high-flux мембрани [14].

През последните две десетилетия все повече са съобщенията за алергия към диализни мембрани от полисулфоновата група. Полисулфонът и производното му – полиетерсулфонът, са високоефективни полимери, които са изключително устойчиви както на химическа, така и на топлинна обработка, което ги е направило широко приложими. Диализаторите, изработени от полисулфон, спадат към групата на биосъвместимите диализатори. Полисулфоновите мембрани могат да активират комплемента, но продуктите на тази активация обичайно се абсорбират и не водят до развитие на симптоми. Това обяснява защо реакциите към полисулфоновите мембрани се описват сравнително рядко. Въпреки това има описани тежки алергични реакции към полисулфоновите мембрани, като реакциите могат да се различават при различните разновидности на тези мембрани и при различните производители [17]. Така N. Ohashi et al. описват случай на алергична реакция към полисулфорова мембрана от един производител, която не се наблюдава при замяната на диализатора с полисулфонов от друг производител [25].

I. D. B. Marques et al. докладват случай на алергична реакция при пациент, диализиран с полисулфорови мембрани на различни производители [14]. M. D. Arenas et al. описват тежка животозастрашаваща реакция у пациент след девет хемодиализни сесии, провеждани с един и същ тип полисулфонов диализатор [2]. K.-H.

phone membranes, depends on hydrophilic additives, such as polyvinylpyrrolidone (PVP) and formation of bradykinins from PAN membranes, depends on components, used for its co-polymerization. Several techniques are used for hydrophilization. Polymers are mixed with hydrophilic components, like polyethylene glycol (PEG) or PVP, or are co-polymerized during the production process with hydrophilic polymers, like acrylamide or metallsulfonate. Dialysis membranes, produced from acrylonitrile-methyl sulfonate copolymer (AN69), are the first high-flux membranes [14].

Over the last two decades, more publications on allergies to dialysis membranes from the polysulfone group have emerged. Polysulfone and its derivative, polyethersulfone, are highly effective polymers and are extremely resistant to both chemical and heat processing, which makes them widely usable. Dialyzers, made from polysulfone, are in the group of biocompatible dialyzers. Polysulfone membranes can activate the complement system, but the products from this activation are usually absorbed and do not lead to the development of symptoms. This explains why reactions towards polysulfone membranes are rarely described. Despite that, there are cases of severe reactions to them, which can differ between different types of these membranes and between different manufacturers [17]. N. Ohashi et al. describe a case of allergic reaction to a polysulfone membrane from one manufacturer, which is not presented when the dialyzer is switched with the same one from a different manufacturer [25].

I.D.B. Marques et al. report a case of allergic reaction in a patient who underwent dialysis with polysulfone membranes from different manufacturers [14]. M. D. Arenas et al. describe a severe life-threatening reaction in a patient after nine hemodialysis sessions, performed with the same

Shu et al. съобщават за анафилактичен шок с епизод на клинична смърт при втората процедура с диализатор FX60, като не е имало реакция към друг полисулфонов диализатор на същия производител – F6-HPS [30].

Първите случаи на животозастрашаваща реакция на свръхчувствителност при трима пациенти, провеждащи хемодиализно лечение с диализатори с AN69 и приемащи АСЕ инхибитори, са докладвани от С. Tielemans et al. през 1990 г. [33]. Две години по-късно Р. Brunet et al. описват серия от 15 подобни анафилактични реакции при процедури на хемодиализа и хемофилтрация [5]. До 1996 г. подобни случаи са описани в девет публикации на различни авторски колективи [32]. Според Р. Simon et al. лечението с АСЕ инхибитори на пациенти, диализирани с AN69 мембрана, увеличава трикратно риска от реакция на свръхчувствителност [31]. Медиатор на тези реакции е брадикининът. Повърхността на AN69 мембраните е силно негативно заредена, което активира фактора на Hagemann и води до освобождаване на брадикинин. В същото време приемът на АСЕ инхибитори блокира разграждането на брадикинина, като нивата му в кръвта се увеличават до 20-30 пъти над нормата, предизвиквайки симптоми на анафилаксия. Тези реакции се избягват чрез покриване на мембранната повърхност с биосъвместими полимери, които намаляват отрицателния ѝ заряд [1].

Н. Klinkmann и J. Vienken отбелязват, че кръвта на пациентите със захарен диабет е различна от тази на останалите групи болни поради абнормната функция на тромбоцитите и ендотелните им клетки, което повишава тромбоцитната активност и дислипидемията. Метаболитни заболявания с хиперлипидемия също могат да повлияят на употребата на съвременни мембрани, тъй като тяхната ефективност може да бъде намалена поради адсорбцията на липидни фракции [14].

Само един от нашите пациенти е с новооткрит захарен диабет тип 2, само един приема АСЕ

type of polysulfone dialyzer [2]. K.-H. Shu et al. report a case of anaphylactic shock and clinical death in a patient dialyzed with FX60 on the second procedure, but reaction did not occur when the dialyzer was switched with another polysulfone dialyzer from the same manufacturer – F6-HPS [30].

The first cases of life-threatening hypersensitivity reactions in three patients who underwent hemodialysis with dialyzers AN69 and were treated with ACE inhibitors have been reported by С. Tielemans et al. in 1990 [33]. Two years later, Р. Brunet et al. describe a series of 15 similar anaphylactoid reactions during hemodialysis and hemofiltration procedures [5]. Until 1996, similar cases were described in nine publications from different authors [32]. According to Р. Simon et al., treatment with ACE inhibitors of patients dialyzed with AN69 membranes increases the risk of hypersensitivity reactions three times [31]. Bradykinin is a mediator of these reactions. AN69 membrane's surface has a strong negative charge, which activates the Hagemann factor and leads to bradykinin release. At the same time ACE inhibitors block the degradation of bradykinin, making its blood levels increase up to 20-30 times above the normal range, causing symptoms of anaphylaxis. These reactions are avoided by covering the membrane surface with biocompatible polymers, which decrease its negative charge [1].

Н. Klinkmann and J. Vienken state, that blood of patients with diabetes mellitus is different from other groups of patients, due to abnormal thrombocyte and endothelial cells function, which increases thrombocyte activity and dyslipidemia. Metabolic disorders with hyperlipidemia can also affect the usage of contemporary membranes, because their effectiveness can be reduced due to lipid fraction absorption [14].

Only one of our patients has newly diagnosed diabetes mellitus, and only one is treated with

инхибитор. Всички, използвани от нас, диализатори са полисулфонови, стерилизирани с пара. При нито един от нашите пациенти не са регистрирани еозинофилия, фебрилитет, ЕКГ отклонения, нито необичайни лабораторни отклонения. Навременното лечение и в трите случая е предотвратило усложнения или летален изход.

Броят на болните с хронична бъбречна недостатъчност и на тези от тях, които провеждат лечение с диализа, непрекъснато се увеличава. По данни на Световната здравна организация общият брой на лицата с хронична бъбречна недостатъчност в света към 1990 г. е приблизително 351 милиона, към 2021 г. – над 673 милиона. Към 2024 г. тази популация наброява 850 милиона, което определя относителен дял над 10% от общото народонаселение на планетата. Броят на пациентите, провеждащи бъбречно-заместваща терапия, по света към 2010 г. е 2,6 млн., към 2020 – 3,5 млн., и се очаква към 2030 година броят да бъде 5,4 млн. [12].

Липсват екзактни клинични проучвания, които да документират сигурно честотата на реакциите на свръхчувствителност, както и изхода от тях [1].

По данни на FDA през 1982 г. честотата на реакциите на свръхчувствителност е 3,5 на 100 000 продадени hollow-fiber диализатора, с регистрирани 5 смъртни случая за цялата диализна популация на САЩ [10]. Според проучване на Center for Devices and Radiological Health, проведено през 1982 г. в САЩ при използване само на нови диализатори, 51% от реакциите на свръхчувствителност са възникнали при първата процедура, 14% – по време на втората или третата процедура, 10% – при четвърта до десета процедура и 25% след няколкомесечно лечение [34].

J. Daugirdas et al. докладват 21 тежки реакции на свръхчувствителност в три диализни центъра в щата Чикаго, при проведени 260 000 ХД процедури в продължение на десет години. Авторите смятат, че тежките реакции са много повече от докладваните от FDA 3-4 реакции на 100 000 продадени диализатора по същото време [8].

ACE inhibitors. All dialyzers used in our center are polysulfone, sterilized with steam. Neither of the patients had eosinophilia, fever, ECG changes, or unusual laboratory changes. Treatment, performed on time, prevented complications and lethal outcomes in all three cases.

The number of patients with chronic kidney disease and those who undergo dialysis treatment constantly increases. Data from the World Health Organization shows that the number of patients with chronic kidney disease until 1990 was approximately 351 million and until 2021 – over 673 million. For 2024 this population is 850 million people, which defines a relative share of 10% from the planet's population. The number of patients who undergo renal replacement therapy worldwide for 2010 is 2.6 million, for 2020 – 3.5 million, and is expected by 2030 to be 5.4 million [12].

There is no exact clinical research that documents the incidence of hypersensitivity reactions and their outcome [1].

FDA data from 1992 reports an incidence of hypersensitivity reactions of 3.5 million on 100,000 sold hollow-fiber dialyzers, with 5 reported lethal exits for the whole dialysis population of the USA [10]. According to a study of the Center for Devices and Radiological Health, conducted in 1982 in the USA, with the usage of new dialyzers only, 51% of hypersensitivity reactions occurred during the first procedure, 14% occurred during the second and third procedures, and 25% occurred after several months of treatment [34].

J. Daugirdas et al. reported 21 severe hypersensitivity reactions in three dialysis centers in Chicago, with 260,000 hemodialysis procedures for a ten-year period. The authors suggest that severe reactions are more than reported at the same time by the FDA 3-4 reactions for 100,000 FDA: sold dialyzers [8].

Между 1986 и 1996 г. броят на случаите се увеличава. През 1987 г. А. Nicholls докладва, че рискът от реакция е от 1 на 1000 до 1 на 5000 хемодиализни процедури, изчислен в популация от около 3000 пациенти. Относителният дял на тежките реакции е 10%, а честотата на най-тежките реакции е съответно от 1 на 10 000 до 1 на 50 000 хемодиализи [24].

През 1996 г. P. Simon et al. докладват 33 анафилактични реакции при 21 от общо 1573 пациенти (т.е. при 1,3% от пациентите) от 30 диализни центъра, които са провели 122 694 процедури. Годишната честота може да се различава според вида на използваната мембрана – 0,17 на 1000 сесии при целулозните мембрани и 4,2 на 1000 сесии при синтетичните мембрани, разликата е повече от 20 пъти [31].

Същевременно не е намерена връзка между реакциите на свръхчувствителност и производителите. Към 1987 година реакции са регистрирани при използване на диализатори на най-големите производители в света – Asahi, Erica, Extracorporeal, Fresenius, Gambro, Hospal, Nephross, Travenol [24].

След 2000 г. са докладвани 32 случая на остри реакции към полисулфонови диализатори, което определя изключително ниската честота, въпреки че е възможно голяма част от случаите да не са докладвани. Интересно е, че 85% от тези докладвани случаи са след 2010 година, което предполага интересна тенденция. Това увеличение може да е свързано както с по-голямата информираност, така и с увеличаващата се популация на постоянно хемодиализно лечение [4].

През последните години се увеличава броят на докладваните случаи на алергия към полисулфонови диализатори. През 2014 г. R. J. Sanchez-Villanueva et al. докладват 6 случая на свръхчувствителност по време на диализни процедури, като симптомите са свързани с полисулфонови диализатори. Тази и други подобни публикации налагат промени в процеса на производство или в добавките на синтетичните полисулфонови мембрани [28].

Between 1986 and 1996, the number of cases increases. In 1987 A. Nicholls reports that the risk of a reaction is from 1 to 1000 to 1 to 5000 hemodialysis procedures, calculated for a population of about 3000 patients. The relative share of severe reactions is 10%, and the incidence of most severe reactions is from 1 to 10 000 to 1 to 50 000 hemodialysis procedures [24].

In 1996 P. Simon et al. reported 33 anaphylactoid reactions in 21 of a total of 1573 patients (i.e., in 1.3% of the patients) from 30 dialysis centers who underwent 122,694 procedures. The annual incidence can differ according to the used membrane – 0.17 to 1000 sessions with cellulose membranes and 4.2 to 1000 sessions for synthetic membranes, where the difference is more than 20 times [31].

At the same time, no connection has been found between hypersensitivity reactions and manufacturers. Until 1987 reactions are registered while using dialyzers from the biggest manufacturers in the world – Asahi, Erica, Extracorporeal, Fresenius, Gambro, Hospal, Nephross, and Travenol [24].

After 2000, 32 cases of acute reactions to polysulfone membranes are reported, which defines the exceptionally low incidence, although it is possible that most of the cases remain unreported. It is interesting that 85% of these reported cases are after 2010, which is an interesting tendency. This increase can be due to the higher informativeness, as well as to the increased hemodialysis population [4].

Over the last years, the number of allergy cases to polysulfone membranes has increased. In 2014 R. J. Sanchez-Villanueva et al. reported 6 cases of hypersensitivity during dialysis procedures performed with polysulfone dialyzers. This and other similar publications impose changes in the manufacturing process and additives for synthetic polysulfone membranes [28].

За периода 2015-2017 г. в Испания R. Esteras et al. провеждат мултицентрово проучване, което обхваща 1561 пациенти, диализирани в 9 центъра. Използвани са полисулфонови мембрани (при 893 пациенти, 57%), полинефронови мембрани (при 409 пациенти, 26%) и други мембрани (полиетерсулфонови, полиакрилнитрилни и др.). Всички диализатори са стерилизирани с гама-лъчи. Реакции на свръхчувствителност са наблюдавани при 37 пациенти. Най-много реакции са отчетени при пациенти, диализирани с мембрани от полисулфон – 23, или 62,2%, следвани от такива от полинефрон (21,6%), полиетерсулфон (2,7%) и полиакрилнитрил (2,7%). Изчислената общо честота на реакциите е 2,37%, като не се различава значимо от честотата, докладвана 20 години по-рано. Това предполага, че използването на биосъвместими синтетични мембрани не намалява честотата на реакциите на свръхчувствителност, както и че всички синтетични мембрани могат да причинят реакция [11]. Не е изчислявана обаче честотата на реакциите в групите пациенти, разпределени по вида на мембраната на използвания диализатор.

В публикация на W. H. Boer et al. през 2017 г. се докладват два собствени случая и 30 случая на остри реакции към диализните мембрани, описани в 18 съобщения през 21-ви век, като всички реакции са към мембрани от полисулфон или полиетерсулфон. Според авторите това поражда притеснения, че сред съвременните мембрани само направените от полисулфон и неговите производни предизвикват алергични реакции. Същевременно се отчита, че при 2,5 милиона хемодиализни пациенти само през 2014 година са реализирани няколкостотин милиона хемодиализни процедури, вероятно в голямата си част с полисулфонови диализатори, което прави честотата на реакциите пренебрежимо малка [4].

Няма единна класификация на реакциите на свръхчувствителност, развиващи се по време на хемодиализа. Според повечето автори реакциите се делят на два типа: тип А (реакции

For the period 2015-2017 in Spain, R. Esteras et al. conduct a multi-center study, which includes 1561 patients in 9 dialysis centers. They used polysulfone membranes (in 893 patients, 57%), polynephron membranes (in 409 patients, 26%), and other membranes (polyethersulfone, polyacrylonitrile, etc.). All dialyzers are sterilized with gamma rays. Hypersensitivity reactions are reported in 37 patients. Most reactions are reported in patients dialyzed with polysulfone membranes – 23.0% (62.2%), followed by polynephron (21.6%), polyethersulfone (2.7%) and polyacrylonitrile (2.7%). The total calculated incidence of these reactions is 2.37%, which is not different than the incidence reported 20 years earlier. This suggests that the use of biocompatible synthetic membranes does not decrease the incidence of hypersensitivity reactions and also that all synthetic membranes can cause reactions [11]. The incidence of reactions in the groups of patients, divided by type of membrane of the used dialyzer, is not calculated.

In publication from 2017, W. H. Boer et al. report two own cases and 30 cases from 18 publications from the XXI century of acute reactions to dialysis membranes, all of which are from membranes from polysulfone and polyethersulfone. According to the authors, this causes concerns that among contemporary membranes, only those made from polysulfone and its derivatives cause allergic reactions. At the same time, it is reported that in 2.5 million hemodialysis patients, only in 2014, several hundred million hemodialysis procedures were performed, most of which with polysulfone dialyzers, which makes the incidence of reactions insignificant [4].

There is no united classification of hypersensitivity reactions developed during hemodialysis. According to the majority of authors, they are divided into two types: type A (hyper-

на свръхчувствителност), тип В (неспецифични реакции), които протичат по-леко [1, 17]. Според други източници реакциите се делят на анафилактични (IgE-медиирани) и анафилактоидни [2, 10]. Честотата на реакциите от тип А е 3-5 на 100 000 диализни процедури, докато при тип В са по-чести – 3-5 на 100 диализни процедури [17].

През 1987 г. M. D. Arenas et al. докладват честотата на анафилаксията 1 на 35 000 продадени диализатора в САЩ. Рядко има смъртни случаи. Те разделят центровете на две групи – такива, използващи диализаторите еднократно, и такива, които ги използват многократно. Установява се, че в центровете, които използват диализаторите многократно, се отчитат алергични реакции при 57% от пациентите, докато тези, които ги използват еднократно, докладват 74% реакции на свръхчувствителност. Съобщава се, че от 1 на 20 до 1 на 50 пациенти са в риск от проява на реакция на свръхчувствителност. Честотата на тежките реакции на свръхчувствителност е около 10% от всички реакции на свръхчувствителност, или от 1 на 10 000 до 1 на 50 000 реакции. Честотата във Великобритания е от 1 към 1000 до 1 към 5000 хемодиализни процедури, която е много по-висока от докладваната от FDA от 3-4 на 100 000 хемодиализни процедури, отчетена в САЩ [24]. Индивидуалният риск от развитие на алергична реакция при всеки пациент е между 1/1000 и 1/5000 хемодиализни процедури [2].

Хиперсензитивните реакции тип А се развиват обичайно през първите минути след началото на ХД процедура, но може да се развият в рамките на 30 минути. Те могат да бъдат IgE-медиирани (анафилактични реакции) или да не се медиират от IgE (анафилактоидни реакции). Клинично реакциите тип А започват остро. Симптомите варират от леки (пруритус, парене и болка в областта на съдовия достъп, уртикария, кашлица, хрипове, коремна болка, болки в гърба и кръста, гадене и повръщане, треска, с избиване на студена пот) до тежки (диспнея, хипотония, ангиоедем, сърдечен арест). Реакциите тип А протичат по-тежко, на

sensitivity reactions) and type B (non-specific reactions), which have a milder clinical manifestation [1, 17]. According to other sources, reactions can be anaphylactic (IgE-mediated) and anaphylactoid [2, 10]. Type A reactions account for 3-5 in 100 000 dialysis procedures, whereas type B are more common, 3-5 in 100 dialysis procedures [17].

In 1987, M. D. Arenas et al. report an incidence of anaphylaxis 1 in 35 000 sold dialyzers in the USA. There are rarely lethal cases. They divide the centers into two groups – ones that use single-use dialyzers and others that use multiple-use dialyzers. They report that centers that use dialyzers multiple times have a rate of allergic reactions of 57%, whereas those using single-use dialyzers report a rate of 74% for hypersensitivity reactions. They also report that 1 in 20 to 1 in 50 patients are at risk of hypersensitivity reactions. The incidence of severe reactions is around 10% of all hypersensitivity reactions or 1 in 1000 to 1 in 5000 reactions. The incidence in the UK is 1 in 1000 to 1 in 5000 hemodialysis procedures, which is much higher than the reported by the FDA incidence of 3-4 in 100 000 hemodialysis procedures, reported in the USA [24]. The individual risk of development of allergic reaction in each patient is between 1 in 1000 and 1 in 5000 hemodialysis procedures [2].

Type A hypersensitivity reactions usually develop in the first few minutes after initiation of the hemodialysis procedure but can develop in up to 30 minutes. They can be IgE-mediated (anaphylactic reactions) or non-IgE-mediated (anaphylactoid reactions). Clinically, type A reactions have an acute start. Symptoms can vary from mild (pruritus, pain in the vascular access area, rash, cough, wheezing, abdominal pain, back or flank pain, nausea and vomiting, fever, and cold sweat) to severe (dyspnea, hypotension, angioedema, and cardiac arrest). Type A reactions are usually severe,

лага се медикация, както и незабавно прекъсване на ХД [1, 3]. Тежките реакции водят до диспнея, хипотония и шок, като може да завършат със сърдечен арест и внезапна смърт [35].

Реакциите тип В започват по-късно в хода на диализната процедура, обичайно поне 15 до 30 min след началото. Те са комплемент-медирирани, като с увеличаване на биосъвместимостта на мембраните тези реакции намаляват [11, 17, 21]. Реакциите тип В протичат по-леко. Симптомите включват лек задух и диспнея, прекордиална опресия, гадене, повръщане, изолирани епизоди на хипотония, които в хода на диализната процедура отзвучават и рядко налагат прекъсването ѝ [3, 36].

Реакциите тип А може да са предизвикани от етиленоксид, формалдехид, хлорхексидин, използването на AN69 диализатори при пациенти, лекувани с ACE инхибитори. Реакциите от тип В възникват при употреба на бионесъвместими диализни мембрани. Смята се, че са свързани с освобождаване на хистамин, левкотриени и брадикинин. Диализната мембрана активира фракции на комплемента и освобождаване на анафилотоксини. Активират се рецептори по повърхността на левкоцитите, което води до адхезия с ендотела на белодробните капиляри и левкостаза [9, 19].

Диагноза и диференциална диагноза

Диагнозата се поставя на база на анамnestични данни за предходни реакции, за консумативите, използвани за хемодиализното лечение, клиничната картина на реакцията и се подкрепя от лабораторни данни за еозинофилия, повишени нива на IgE и изследване на мастоцитна триптаза [17, 21]. Еозинофилия обаче не се наблюдава при всички пациенти с реакция на свръхчувствителност, а нормалните стойности на триптазата не изключват анафилактична или анафилactoидна реакция [10, 23].

Еозинофилията изобщо не е необичайно явление при диализното лечение, като според някои проучвания се наблюдава при от 15 до 35% от хемодиализната популация, а в други – от 24 до 57%, без да има данни за реакция

require medication, and immediate termination of hemodialysis [1, 3]. Severe reactions lead to dyspnea, hypotension, and shock and can lead to cardiac arrest and a lethal outcome [35].

Type B reactions begin later in the course of the hemodialysis procedure, usually around 15 to 30 minutes after its beginning. They are complement-mediated, and with an increase in membrane biocompatibility, these reactions decrease [11, 17, 21]. Type B reactions have a milder presentation. Symptoms include mild shortness of breath, dyspnea, chest pain, nausea, vomiting, and isolated episodes of hypotension, which resolve spontaneously in the course of the dialysis procedure and rarely require its termination [3, 36].

Type A reactions can be caused by ethylene oxide, formaldehyde, chlorhexidine, and usage of AN69 dialyzers in patients treated with ACE inhibitors. Type B reactions occur when biocompatible membranes are used. It is believed that they are connected to the release of histamine, leukotrienes, and bradykinin. Dialysis membrane activates complement with the release of anaphylotoxins. Receptors on the leukocyte surface are activated, which leads to adhesion with pulmonary capillary endothelium and leukostasis [9, 19].

Diagnosis and differential diagnosis

Diagnosis is based on patient history for previous reactions, equipment used for hemodialysis treatment, and clinical presentation of the reaction and is supported by laboratory data for eosinophilia, increased IgE levels, and tests for mastocyte triptase [17, 21]. Eosinophilia is not present in all patients with hypersensitivity reactions, and the normal level of mast cell tryptase does not exclude anaphylactic or anaphylactoid reactions [10, 23].

Overall, eosinophilia is not an uncommon event in dialysis treatment, and some studies show that it is present in 15 to 35% of the hemodialysis population, while others report 24 to 57%, without signs of hypersensitivity reactions.

на свръхчувствителност. Тя се описва и при болни на перитонеална диализа, както и при болни с хронична бъбречна недостатъчност преди започване на бъбречнозаместващата терапия [15, 18, 27, 29].

Клиничната картина обикновено не позволява да се направи разлика между IgE-медирана анафилаксия и не-IgE-медирана анафилактоидна реакция, която е резултат от освобождаването на медиатори като хистамин или левкотриен C4 [10].

Диференциалната диагноза на реакциите тип А и тип В включва други остри прояви по време на хемодиализа – хемолиза, въздушна емболия, диализно-асоцирана хипотония, диализно-асоцирана хипоксемия, дизеквилибриум синдром [3].

Екипът на Kai-Hsiang Shu et al. сочат, че изследването на IgE и кожни тестове биха могли да бъдат използвани за диагностика, но поради липса на стандартизирани критерии и конкретни насоки за анализ в тези ситуации те не са доказателствени, а също така могат да бъдат фалшивоположителни [30].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечението на хемодиализно-асоцираните анафилактоидни и анафилактични реакции изисква мултидисциплинарен подход и зависи от типа на реакцията и тежестта ѝ. Прекратяването на диализната процедура, без връщането на кръвта на пациента, последвано от адекватно патогенетично и симптоматично лечение са основните елементи на спешното лечение. Прилагат се адреналин (при пациенти с клинични белези на хипотония, шок, ангиоедем или затруднено дишане), антихистамини (при анафилактични и анафилактоидни реакции), кортикостероиди (за предотвратяване на късно-фазови реакции се прилагат при всички реакции на свръхчувствителност) [10].

Смята се, че промивката на диализатора с бикарбонат намалява продукцията на брадикинини [9]. Адекватното промиване на диализатора

It is described in patients on peritoneal dialysis, as well as in patients with chronic kidney disease before initiation of renal replacement therapy [15, 18, 27, 29].

The clinical presentation usually does not allow making a difference between IgE-mediated anaphylaxis and non-IgE-mediated anaphylactoid reaction, which is a result of mediator release, such as histamine and leukotriene C4 [10].

Differential diagnosis between type A and type B reactions includes other acute reactions during hemodialysis – hemolysis, air embolism, dialysis-associated hypotension, dialysis-associated hypoxemia, and dysequilibrium syndrome [3].

The team of Kai-Hsiang Shu et al. Show that the test for IgE and skin tests could be used for diagnosis, but due to the lack of standard criteria and specific directions for analysis in these situations, they are not evidentiary, as well as they can be false positive [30].

TREATMENT

The treatment of hemodialysis-associated anaphylactoid and anaphylactic reactions requires a multidisciplinary approach and depends on the type of reaction and its severity. Termination of the hemodialysis procedure, without returning the patient's blood, followed by adequate pathogenetic and symptomatic treatment are the basic elements of emergency therapy. Application of adrenaline (in patients with clinical signs of hypotension, shock, angioedema, or difficult breathing) and antihistamines (in anaphylactic and anaphylactoid reactions) and corticosteroids (they are applied in all hypersensitivity reactions for prevention of late-phase reactions) [10].

Dialyzer flushing with hydrogen carbonate is believed to reduce bradykinin production [9]. Adequate flushing of dialyzers and transition to

заторите и преминаването към стерилизация с гама-лъчи намаляват риска от развитие на такива реакции [22]. При използване на купрофанови мембрани се препоръчва промиване на диализатора преди започване на диализната процедура с най-малко два литра солеви разтвор и последваща рециркулация на разтвора в кръвните линии и диализатора най-малко за 20 min [8]. Има значение и технологията на промиването на диализатора, която трябва да стане отдолу на горе при стерилизация с етилен оксид, тъй като в диализните капилляри остават микромехурчета от него [23].

Третирането на полиакрилонитрилните мембрани с полиетиленимин се е използвало, за да се намали отрицателният електрически заряд на мембраната и да се предотврати това усложнение [4].

При реакциите от тип А навременното разпознаване и незабавното прекратяване на диализната процедура без връщане на кръвта на пациента са първостепенните терапевтични мерки, последвани от симптоматично лечение, както и прилагане на адреналин (при пациенти с хипотония, шок, ангиоедем), антихистамини, кортикостероиди, при необходимост – реанимационни мероприятия [10, 21].

Реакциите от тип В се лекуват симптоматично, като обичайно те отзвучават сами в хода на диализната процедура и не налагат нейното преустановяване. В някои случаи може да се наложи да се премине към по-биосъвместими мембрани [5].

Впоследствие е необходимо да се уточни причината за реакцията и тя да се отстрани, като се смени диализната мембрана. При свръхчувствителност към полисулфонови диализатори реакциите се предотвратяват успешно, като пациентите се трансферират към лечение с диализни мембрани с целулозен триацетат, но може да се използва и друга синтетична мембрана [3, 11, 21, 29, 36].

И в трите описани от нас случая полисулфовата мембрана бе заменена с полиетерсулфонова.

gamma ray sterilization reduce the risk of development of such reactions [22]. During the time of cuprophane membrane usage, it was recommended that the dialyzer be flushed before the initiation of the procedure with at least two liters of normal saline, followed by recirculation of the solution in the blood lines and dialyzer for at least 20 minutes [8]. The technology of dialyzer flushing was important too; it should be upwards in dialyzers sterilized with ethylene oxide due to the remaining microbubbles of it in the dialyzer capillaries [23].

Treatment of polyacrylonitrile membranes with polyethyleneimine was used to reduce the negative electric charge of the membrane and prevent this complication [4].

In type A reactions, the on-time recognition and immediate termination of the dialysis procedure without returning the blood to the patient are primary therapeutic measures, followed by symptomatic treatment as well as the application of adrenaline (in patients with hypotension, shock, or angioedema), antihistamines, corticosteroids, and intensive care treatment if needed [10, 21].

Type B reactions are treated symptomatically, as they usually resolve by themselves during the course of the dialysis procedure and do not require its termination. Some cases may require a transition to more biocompatible membranes [5].

After the acute episode, the reason for the reaction should be found and eliminated by changing the dialysis membrane. In hypersensitivity reactions from polysulfone dialyzers, reactions can be successfully prevented by transferring the patients to treatment with cellulose triacetate membranes, but other synthetic membranes can be used as well [3, 11, 21, 29, 36].

In all three described cases, a polysulfone membrane was switched with a polyethersulfone one.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки наличието на голям брой полимери за диализни мембрани и увеличената ефикасност на най-новите модели диализатори, все още не е намерен универсален материал, който да покрива всички изисквания на модерна хемодиализа.

С изключение на алергията към етиленоксида и свръхпродукцията на брадикинин при употреба на AN69 мембрана при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, механизмите на повечето реакции не са напълно изяснени.

Макар че диализно-асоциираните реакции на свръхчувствителност са по-редки през последните години, те не са останали в миналото и трябва да се мисли за тях, особено при пациенти, започващи хемодиализно лечение и в периода на адаптация към метода. Винаги трябва да се има предвид и вероятността от животозастрашаващи инциденти при тези пациенти.

Ранното диагностициране, лечението и смяната на диализатора са от важно значение, тъй като подобни усложнения нарушават адаптацията и психическата нагласа на болния, както и качеството на хемодиализното лечение.

CONCLUSION

Despite the presence of a large number of polymers for dialysis membranes and the increased efficacy of the newest dialyzer models, there is still no universal material found that can comply with all criteria of contemporary hemodialysis.

With the exclusion of the allergy to ethylene oxide and overproduction of bradykinins while using AN69 membranes in patients treated with ACE inhibitors, the mechanisms of most reactions remain unclear.

Even though dialysis-associated hypersensitivity reactions are rare these days, they have not remained a thing of the past and should be considered, especially in patients who start hemodialysis treatment and in the period of adaptation to the method. The possibility of life-threatening incidents should always be considered in these patients.

Early diagnosis, treatment, and dialyzer replacement are very important because these complications disrupt the adaptation and psychological attitude of the patient, as well as the quality of hemodialysis treatment.

БИБЛИОГРАФИЯ // REFERENCES

1. Alvarez-de Lara MA, Martín-Malo A. Hypersensitivity reactions to synthetic haemodialysis membranes: an emerging issue? *Nefrologia*. 2014;34(6):698–702.
2. Arenas MD, Niveiro E, Moledous A, et al. Fatal acute systemic hypersensitivity reaction during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(10):2966–2970.
3. Basta MN. First-use hypersensitivity reactions during hemodialysis. *Arch Med Health Sci*. 2022;10(2):282–284.
4. Boer WH, Liem Y, de Beus E, Abrahams AC. Acute reactions to polysulfone/polyethersulfone dialysers: literature review and management. *Neth J Med*. 2017;75(1):4–13.
5. Brunet P, Jaber K, Berland Y, Baz M. Anaphylactoid reactions during hemodialysis and hemofiltration: role of associating AN69 membrane and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Kidney Dis*. 1992;19(5):444–447.
6. Cestero RVM, Hoy WE, Freeman RB. Anaphylactoid reactions and eosinophilia in patients treated with hollow-fiber artificial kidneys (HFAK). In: *Proceedings of the American Society of Artificial Internal Organs*. 1975.
7. Chen DP, Flythe JE. Dialysis-associated allergic reactions during continuous renal replacement therapy and hemodialysis: a case report. *Hemodial Int*. 2020;24(1):E5–E9.

8. Daugirdas JT, Ing TS, Roxe DM, et al. Severe anaphylactoid reactions to cuprammonium cellulose hemodialyzers. *Ann Intern Med.* 1985;145(3):489–494.
9. Davenport A. Pyrexia of unknown origin in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant Plus.* 2008;1(2):109–111.
10. Ebo DJ, Bosmans JL, Couttenye MM, Stevens WJ. Haemodialysis-associated anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Allergy.* 2006;61(2):211–220.
11. Esteras R, Martín-Navarro J, Ledesma G, et al. Incidence of hypersensitivity reactions during hemodialysis. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(5):1472–1478.
12. Francis A, Harhay MN, Ong ACM, et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol.* 2024;20(7):473–485.
13. Huang WH, Lee YY, Shih LC. Delayed near-fatal anaphylactic reaction induced by the F10-HPS polysulphone haemodialyser. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(1):423–424.
14. Klinkmann H, Vienken J. Membranes for dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(Suppl 3):39–45.
15. Kojima K, Oda K, Homma H, et al. Effect of vitamin E-bonded dialyzer on eosinophilia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(9):1932–1935.
16. Lemke H, Heidland A, Schafer R. Hypersensitivity reactions during hemodialysis: role of complement fragments and ethylene oxide antibodies. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5(4):264–269.
17. Marques IDB, Pinheiro KF, do Carmo LPF, et al. Anaphylactic reaction induced by a polysulfone/polyvinylpyrrolidone membrane in the 10th session of hemodialysis with the same dialyzer. *Hemodial Int.* 2011;15(3):399–403.
18. Marshall TC, Pearson FC, Sagona M, et al. Reactions during hemodialysis caused by allergy to ethylene oxide gas sterilisation. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;75(5):563–587.
19. Martín-Navarro J, Esteras R, Castillo E, et al. Reactions to synthetic membrane dialyzers: is there an increase in incidence? *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(5):907–914.
20. Maurice F, Rivory JP, Larsson PH, et al. Anaphylactic shock caused by formaldehyde in a patient undergoing long-term hemodialysis. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;77(4):594–597.
21. Mukaya JE, Jacobson MS, Esprit D, Ajayi T. Allergic reaction to polysulphone membrane dialyser masquerading as infection. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2014208591.
22. Nicholls AJ. Ethylene oxide and anaphylaxis during haemodialysis. *BMJ.* 1986;292(6530):1221–1222.
23. Nicholls AJ, Platts MM. Anaphylactoid reactions due to haemodialysis, haemofiltration, or membrane plasma separation. *BMJ.* 1982;285(6355):1607–1609.
24. Nicholls AJ. Hypersensitivity to hemodialysis: the United Kingdom experience. *Artif Organs.* 1987;11(2):87–89.
25. Ohashi N, Yonemura K, Goto T, et al. Anaphylactoid shock induced by the BS polysulfone hemodialyzer but not by the F8-HPS polysulfone hemodialyzer. *Clin Nephrol.* 2003;60(3):214–217.
26. Poothullil J, Shimizu A, Day RP, Dolovich J. Anaphylaxis from the products of ethylene oxide gas. *Ann Intern Med.* 1975;82(1):58–60.
27. Röckel A, Klink B, Hertel J, et al. Allergy to dialysis materials. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4(7):646–652.
28. Sánchez-Villanueva RJ, González E, Quirce S, et al. Hypersensitivity reactions to synthetic haemodialysis membranes. *Nefrologia.* 2014;34(4):520–525.
29. Sayeed K, Murdakes C, Spec A, Gashti C. Anaphylactic shock at the beginning of hemodialysis. *Semin Dial.* 2016;29(1):81–84.
30. Shu KH, Kao TW, Chiang WC, Wu VC. Anaphylactic shock induced by FX60 polysulfone hemodialyzer but not F6-HPS polysulfone hemodialyzer. *Hemodial Int.* 2014;18(4):835–845.
31. Simon P, Potier J, Thebaud HE. Risk factors for acute hypersensitivity reactions in hemodialysis. *Nephrologie.* 1996;17(3):163–170.

32. Tielemans C, Gastaldello K, Goldman M, Vanherweghem JL. Acute haemodialysis membrane-associated reactions. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(Suppl 2):112–115.
33. Tielemans C, Madhoun P, Lenaers M, et al. Anaphylactoid reactions during hemodialysis on AN69 membranes in patients receiving ACE inhibitors. *Kidney Int*. 1990;38(5):982–984.
34. Villarroel F. Incidence of hypersensitivity in hemodialysis. *Artif Organs*. 1984;8(3):278–280.
35. Wenzel-Seifert K, Sharma AM, Keller F. Repeated dialysis anaphylaxia. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5(9):821–824.
36. Zaman MA, Miller T, Korani W, Jilani M. Fever of unknown origin in a dialysis patient: a case report of dialyzer membrane allergy. *Clin Immunol Commun*. 2025;7:34–38.

✉ Автор за кореспонденция:
Д-р А. Акишева
e-mail: a.akisheva.pn@heartandbrain.bg

✉ Author for correspondence:
Dr. A. Akisheva
e-mail: a.akisheva.pn@heartandbrain.bg

ФЕНЕСТРИРАНО ЕНДОПРОТЕЗИРАНЕ – МОДИФИЦИРАНИ ОТ ХИРУРГА ЕНДОПРОТЕЗИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА СЛОЖНИ АБДОМИНАЛНИ И РУПТУРИРАЛИ АНЕВРИЗМИ. КЛИНИЧЕН ОПИТ ОТ МБАЛ „СЪРЦЕ И МОЗЪК“ – ПЛЕВЕН

*Т. Самарджиев¹, Н. Колев², В. Иванова¹, Ж. Александров¹, И. Костадинова¹,
И. Милошовски¹, В. Динов¹*

¹МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен, ²Военномедицинска академия – София

Резюме. FEVAR–PMEGs (Fenestrated endovascular aortic aneurysm repair–physician modified endografts) е иновативна, минимално инвазивна техника, позволяваща лечение и възстановяване на нормалния кръвен поток при торакоабдоминални и/или сложни абдоминални аневризми, обхващащи висцерални артерии (артерии, хранещи коремните органи). Такъв тип интервенции се извършват в 3 болнични центъра в България. Клиниката по съдова хирургия „Сърце и мозък“ – Плевен, е сред лидерите в страната в областта на ендovasкулярното лечение при руптури и симптоматични комплексни аортни аневризми. Такъв тип аневризми са едни от най-предизвикателните случаи в областта на съдовата хирургия в световен мащаб. При процедурата се използват специално проектирани от съдовия хирург стент-графт системи с фенестри (отвори), които позволяват на кръвотока да преминава към коремните органи, като същевременно изолират аневризмата. При такива заболявания атеросклеротичните промени и съответно разширението на аортата обхващат и висцералните артерии, снабдяващи с кръв жизненоважни коремни органи. Такива състояния са изключително динамично развиващи се. При тях традиционната отворена хирургия, както и класическата интервенционална техника са неефективни. Много често пациентите не са запознати със заболяването и прибегват до лекарска помощ след поява на оплаквания при руптура (спукване) на аневризмения сак. FEVAR–PMEGs се доказва като техника на избор при около 30-40% от пациентите с аневризма на абдоминална аорта и 100% избор при пациенти с комплексна аневризма на абдоминална аорта. Методът се характеризира с висока успеваемост при планови и спешни клинични случаи. Бързото възстановяване и намаленият риск от краткосрочни и дългосрочни усложнения го правят приложим избор при голям контингент от пациенти. В статията представяме техниката, преимуществата и недостатъците на метода, клиничните резултати при група от пациенти в Клиниката. За 2024 година в Клиниката по съдова хирургия в МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен, са извършени 12 такива процедури. В настоящата статия се разглежда извадка за пациенти, оперирани през първото полугодие на 2024 година.

Ключови думи: FEVAR, PMEGs, аортна аневризма, ендопротеза, модифицирани стент-графти

FENESTRATED ENDOVASCULAR AORTIC ANEURYSM REPAIR – PHYSICIAN MODIFIED FENESTRATED ENDOGRAFTS IN TREATMENT OF COMPLEX ABDOMINAL AND RUPTURED ANEURYSMS – CLINICAL EXPERIENCE FROM MHAT „HEART AND BRAIN“ – PLEVEN

T. Samardzhiev¹, N. Kolev², V. Ivanova¹, Zh. Aleksandrov¹, I. Kostadinova¹, I. Miloshevski¹, V. Dinov¹

¹"Heart and Brain" Hospital – Pleven, ²Military Medical Academy – Sofia

Abstract. FEVAR–PMSGs (Fenestrated endovascular aortic aneurysm repair – physician modified endografts) – is an innovative minimally invasive technique that allows treatment and restoration of normal blood flow in thoraco-abdominal and/or complex abdominal aneurysms involving visceral arteries (arteries supplying the abdominal organs). Such type of interventions is performed in

3 hospital centers in Bulgaria. Clinic of Vascular Surgery „Heart and Brain“ – Pleven, is among the leaders in the country in the field of endovascular treatment of ruptured and symptomatic complex aortic aneurysms. Such type of aneurysms is one of the most challenging cases in the field of vascular surgery worldwide. The procedure uses stent-graft systems with fenestrae (openings) specially designed by the vascular surgeon, which allow blood flow to pass to the abdominal organs while isolating the aneurysm. In such diseases of the aorta, atherosclerotic changes and, accordingly, its expansion also involve the visceral arteries supplying vital abdominal organs with blood. Such conditions are extremely dynamically developing in which traditional open surgery as well as classical interventional techniques are ineffective. Very often patients are not familiar with the disease and seek medical help after complaints of rupture (bursting) of the aneurysmal sac. FEVAR–PMEGs is proven to be the technique of choice in about 30-40% of patients with abdominal aortic aneurysm and 100% choice in patients with complex abdominal aortic aneurysm. The method is characterized by a high success rate in planned and emergency clinical cases. The rapid recovery and reduced risk of short-term and long-term complications make it a viable choice for a large contingent of patients. With the following article, we present the technique, advantages and disadvantages of the method, clinical results in a group of patients in the clinic. For 2024, 12 such procedures were performed in Vascular Surgery „Heart and Brain“ – Pleven. This article will examine a sample of patients operated on during the first half of 2024.

Key words: FEVAR, PMEGs, aortic aneurysm, endoprosthesis, physician modified endografts

ВЪВЕДЕНИЕ

Аневризма на коремната аорта се дефинира като патологично разширяване на диаметъра ѝ повече от 50%, или диаметър над 3 сантиметра за абдоминалния сегмент. Рискови фактори при заболяването са възраст над 60 години, пол, генетична предразположеност, артериална хипертония, атеросклероза, диабет, тютюнопушене, големи количества алкохол. Диагнозата аневризъмална болест на коремна аорта по клинични данни засяга между 2 и 8,8% от населението, като този процент нараства с възрастта. Това състояние води до трайно понижаване на качеството на живот, но и много често до смърт при нелекувани и недиагностицирани навреме пациенти [1, 2]. Рискови са комплексните, или т.нар. сложни абдоминални аневризми, обхващащи клонове на аортата, снабдяващи с кръв големи коремни органи, аневризми на илиачна артерия, твърде къса/липсваща шийка на аневризмата или неблагоприятен ъгъл на аневризмата. Това силно ограничава лечението поради факта, че в реконструкцията трябва да бъдат включени висцералните съдове, отговарящи за храненето на всички коремни органи.

INTRODUCTION

Aortic aneurysm is defined as its pathological expansion of the diameter by more than 50% or a diameter of more than 3 centimeters for the abdominal segment. Risk factors for the disease are age over 60 years, gender, genetic predisposition, arterial hypertension, atherosclerosis, diabetes, smoking, large amounts of alcohol. The diagnosis of abdominal aortic aneurysmal disease according to clinical data affects between 2 and 8.8% of the population, and this percentage increases with age. This condition leads to a permanent decrease in the quality of life, but also very often death in untreated and undiagnosed patients [1, 2]. Complex or so-called complex abdominal aneurysms – involving branches of the aorta supplying blood to large abdominal organs, aneurysms of the iliac artery, too short/missing aneurysm neck or unfavorable aneurysm angle. This greatly limits the treatment because the reconstruction must include the visceral vessels responsible for the nutrition of all abdominal organs. In aneurysms

При аневризми от такъв тип стандартните ендоваскуларни техники не са приложими [3, 4]. Тук се включва лечението чрез модифициране на стандартните ендопротези от хирурзите: оформят се фенестри – отвори и разклонения – крачета, които посредством имплантация на покрити стентове свързват основната протеза с прицелните коремни съдове. Те позволяват перфузията (захранването) на съответните органи и системи, като същевременно се постига напълно изключване на аневризмата с ендоваскуларен метод. Тази алтернатива предлага минимално инвазивен подход с дългосрочни резултати в съхраняването на живота на пациента и подобряване на неговото качество.

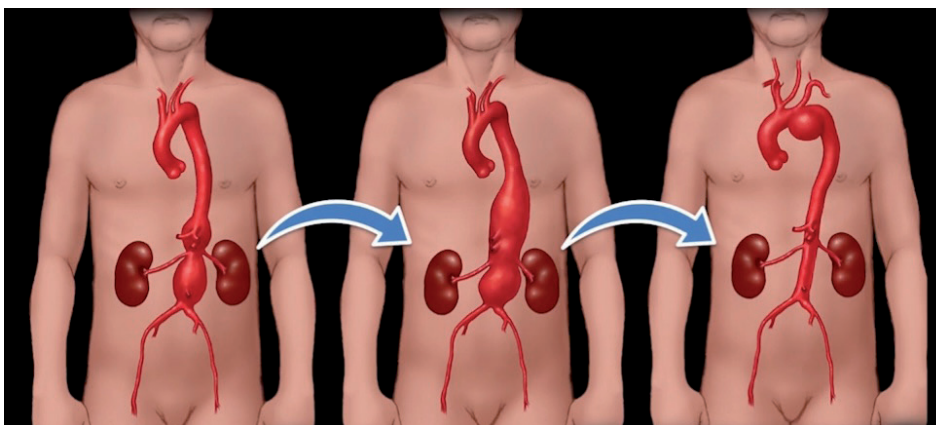
НАШИЯТ ОПИТ

През последните години ендоваскуларното лечение при заболявания на аортата се усъвършенства значимо както по света, така и в България. FEVAR позволява множеството пациенти с аневризмална болест на аортата, непозволяваща отворена хирургия или класическата процедура EVAR, да бъдат лекувани чрез иновативни техники и стент-графт системи [5, 6]. Тъй като заболяването се среща най-често при възрастни и увредени пациенти, минимално инвазивната ендоваскуларна хирургия предоставя възможност за по-бързо възстановяване, захранване и раздвижване,

of this type, standard endovascular techniques are not applicable [3, 4] This includes treatment by modifying standard endoprotheses by surgeons – fenestrae – openings and branches – legs are formed, which, through the implantation of covered stents, connect the main prosthesis with the target abdominal vessels. They allow perfusion (supply) of the relevant organs and systems, while at the same time achieving complete exclusion of the aneurysm with an endovascular method. This alternative offers us a minimally invasive approach with long-term results in preserving the patient’s life and improving its quality.

OUR EXPERIENCE

Endovascular treatment of aortic diseases has improved a lot in the world and in Bulgaria. FEVAR allows many patients with aneurysmal aortic disease that does not allow open surgery or the classic EVAR procedure to be treated using innovative techniques and stent graft systems [5, 6]. Since the disease occurs most often in elderly injured patients, minimally invasive endovascular surgery provides an opportunity for faster recovery, nutrition and movement, which are key in this group



Фиг. 1. Видове комплексни аортни аневризми // Fig. 1. Types of complex aortic aneurysms

Източник: Mayo Clinic Educational Resources, адаптирано от видео “Fenestrated Endovascular Aortic Aneurysm Repair – Mayo Clinic”, YouTube чрез Bing Videos

Source: Mayo Clinic Educational Resources, adapted from the video “Fenestrated Endovascular Aortic Aneurysm Repair – Mayo Clinic”, YouTube via Bing Videos

които са ключови при този кръг от пациенти. FEVAR е иновативна техника, чиято цел е не само изолиране на аневризмалния участък от аортата, но и стентирание на основните артерии, кръвоснабдяващи коремните органи. В България не се изработват фенестрирани присадки за лечение на сложни аортни аневризми, а за производството на такива в други страни са нужни 10-12 седмици. Благодарение на мултидисциплинарния подход в многопрофилната материална база в МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен, тази изработка се извършва за часове след осигуряването на периферна ангиография, спрямо която се извършват нужните изчисления за направата на фенестрите.

Процедурата е подходяща за извършване както при по-млади, така и възрастни полиморбидни пациенти, поради минимално инвазивния подход: не се използват техники, блокиращи кръвоснабдяването на бъбреците и червата, както при отворената хирургия, достатъчен е 1 сантиметър разрез за достъп до бедрените артерии, пациентът бързо възстановява физическата си активност – може да се раздвижва на първия следоперативен ден, по-кратък е болничният престой, по-нисък е рискът за усложнения в ранния и късния постоперативен период.

of patients. FEVAR is an innovative technique whose goal is not only to isolate the aneurysmal section of the aorta, but also to stent the main arteries supplying blood to the abdominal organs. In Bulgaria, fenestrated grafts are not manufactured for the treatment of complex aortic aneurysms, and in other countries, 10-12 weeks are needed for their production. Thanks to the multidisciplinary approach in the multi-profile material base at the "Heart and Brain" Hospital – Pleven, this production is performed within hours after providing peripheral angiography, against which the necessary calculations for the manufacture of the fenestrae are performed.

The procedure is suitable for both younger and older polymorbid patients due to the minimally invasive approach: no techniques are used that block the blood supply to the kidneys and intestines as in open surgery, a 1 centimeter incision for access to the femoral arteries, rapid recovery of the patient's physical activity, who can move on the first postoperative day, shorter hospital stay, lower risk of complications in the early and late postoperative period.

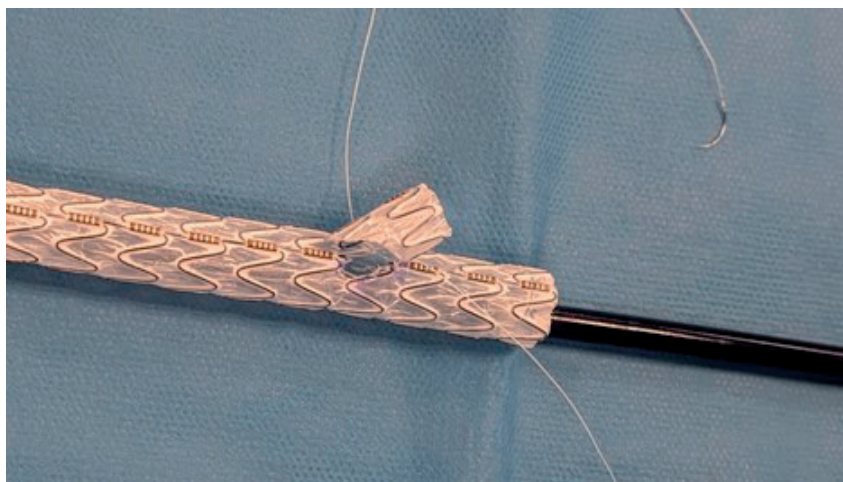


Източник: Авторски архив на Клиниката по съдова хирургия, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

Source: Author's archive of Vascular Surgery Clinic, "Heart and Brain" Hospital – Pleven

Фиг. 2. Фенестрирана ендопротеза с отвори за артерия мезентерика супериор и трункус целиакус

Fig. 2. Fenestrated endoprosthesis with openings for the superior mesenteric artery and celiac trunk



Фиг. 3. Пришиване на бранш за вътрешна илиачна артерия при изолиране на илиачни аневризми

Fig. 3. Suturing a branch of the internal iliac artery in the isolation of iliac aneurysms

Източник: Авторски архив на Клиниката по съдова хирургия, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

Source: Author's archive of Vascular Surgery Clinic, "Heart and Brain" Hospital – Pleven

Етапи на процедурата при планова операция:

I. Прием на пациента и извършване на КТ ангиография. Чрез нея се прави 3D модел на аневризмалния участък. Този етап е свързан с изчисления къде точно трябва да бъдат фенестрациите или браншовете.

II. Предоперативна подготовка. Постъпване на пациента в интензивно отделение. На този етап реанимационният екип стабилизира болния. Вземат се необходимите лабораторни изследвания, на базата на които се преценява дали е подходящ за използване на контрастна материя по време на процедурата. При пациенти с хронична или остра бъбречна недостатъчност се използва техника с CO₂, която не утежнява бъбречната функция. По време на стабилизирането на пациента и подготовката му за операционни мероприятия екипът от съдови хирурзи извършва необходимите изчисления за локализация на протезата и фенестрите спрямо вече извършената ангиография.

III. Достъп при интервенцията. Процедурата се извършва под обща анестезия.

Двустранно се осъществяват отворени достъпи до бедрената артерия чрез латерален бедрен достъп. Прилага се пункционен достъп

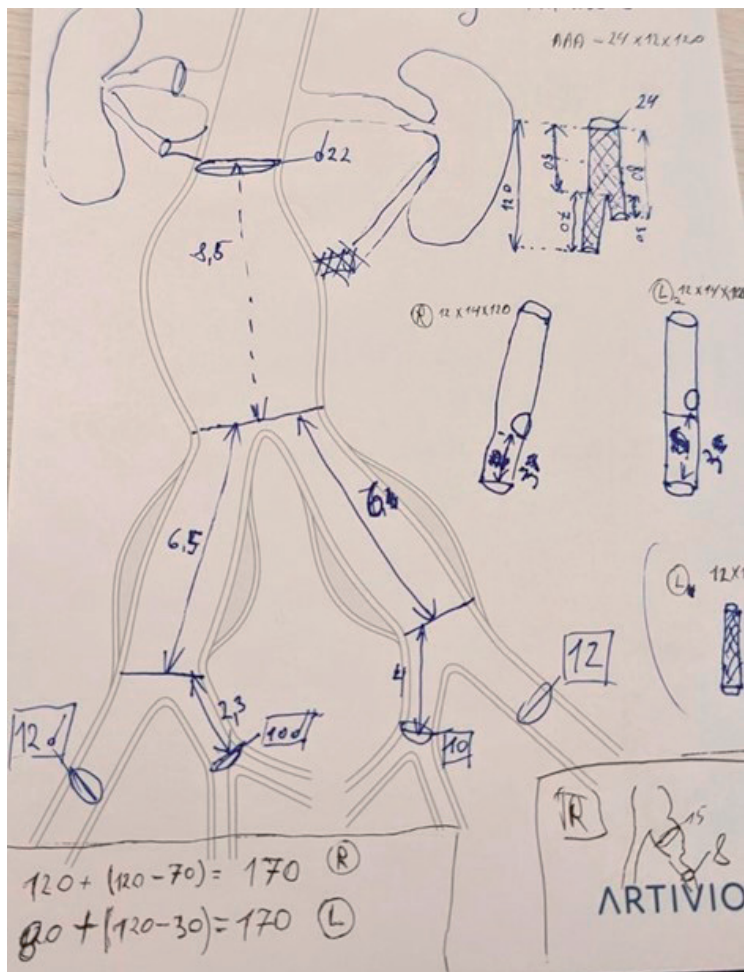
Stages of the procedure for elective surgery:

I. Upon admission, the patient is subjected to CT angiography. Through which a 3D model of the aneurysmal area is made. At this stage, calculations are made as to exactly where the fenestrations or branches should be.

II. Preoperative preparation. Admission of the patient to the intensive care unit. At this stage, the resuscitation team stabilizes the patient. The necessary laboratory tests are taken. Based on which we assess whether it is suitable for the use of contrast material during the procedure. In patients with chronic or acute renal failure, a CO₂ technique is used that does not aggravate renal function. During the stabilization of the patient and his preparation for surgical procedures, the team of vascular surgeons performs the necessary calculations for the localization of the prosthesis and fenestra in relation to the already performed angiography.

III. Access during the intervention. The procedure is performed under general anesthesia.

Open accesses to the femoral artery are performed bilaterally through lateral femoral access. Puncture access through the brachial artery, if



Източник: Авторски архив на Клиниката по съдова хирургия, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

Source: Author's archive of Vascular Surgery Clinic, "Heart and Brain" Hospital – Pleven

Фиг. 4. План за изработване на фенестрирана ендопротеза с бранш към вътрешна илиачна артерия при пациент с аневризми на абдоминална аорта и илиачни артерии

Fig. 4. Plan for the fabrication of a fenestrated endoprosthesis with a branch to the internal iliac artery in a patient with aneurysms of the abdominal aorta and iliac arteries

през брахиална артерия, при нужда могат да бъдат използвани и двете брахиални артерии.

По време на този етап други двама хирурзи изготвят фенестрациите и браншовете в основната ендопротеза.

IV. Имплантиция на стент-графт системата. Започва се с пласирането на водач за маркиране на артериите, за които са предназначени отворите в основната протеза, като най-често това са бъбречните и мезентериалните. При аневризма на илиачни артерии водачът маркира вътрешна илиачна артерия, където попада пришитото към протезата краче, след което основното бифуркационно тяло се позиционира спрямо тях така, че отворите да попаднат на техния остеум (отвор). През тези отвори се поставят водачи до артериите, носещи кръв към коремните органи. По водачите се пласират покрити стентове,

necessary, both brachial arteries can be used. During this stage, two other surgeons prepare the fenestrations and branches in the main endoprosthesis.

IV. Implantation of the stent-graft system. It begins with the placement of a guide to mark the arteries for which the holes in the main prosthesis are intended, most often these are the renal and mesenteric arteries. In the case of an iliac artery aneurysm, the guide marks the internal iliac artery, where the leg sewn to the prosthesis falls.

Then the main bifurcation body is positioned relative to them so that the holes fall on their ostium (opening). Through these holes, guides are placed to the arteries carrying blood to the abdominal organs. Covered stents are placed along

създаващи мост между основното бифуркационно тяло и артериите на коремните органи. Стентовете възстановяват нормалния кръвоток към съответните органи.

Така подреденият алгоритъм отнема минимално технологично време за извършване на оперативната интервенция.

Индикации за процедурата

FEVAR е опция на избор при:

– Пациенти с аневризма или дисекация, обхващаща торакална и/или абдоминална аорта.

these guides, creating a bridge between the main bifurcation body and the arteries of the abdominal organs. The stents restore normal blood flow to the corresponding organs.

The algorithm arranged in this way takes minimal technological time to perform the surgical intervention.

Indications for the procedure

FEVAR is an option of choice for:

– Patients with aneurysm or dissection involving the thoracic and/or abdominal aorta.



Източник: Авторски архив на Клиниката по съдова хирургия, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

Source: Author's archive of Vascular Surgery Clinic, "Heart and Brain" Hospital – Pleven

Фиг. 5. Интраоперативна ангиография след извършен EVAR-IBD (двустранно бранш за артерия илиака интерна, напълно изолирана аневризма на абдоминална аорта и аневризми на илиачни артерии, без ендолейк)

Fig. 5. Intraoperative angiography after EVAR-IBD (bilateral internal iliac artery branch, completely isolated abdominal aortic aneurysm and iliac artery aneurysms, without endoleak)

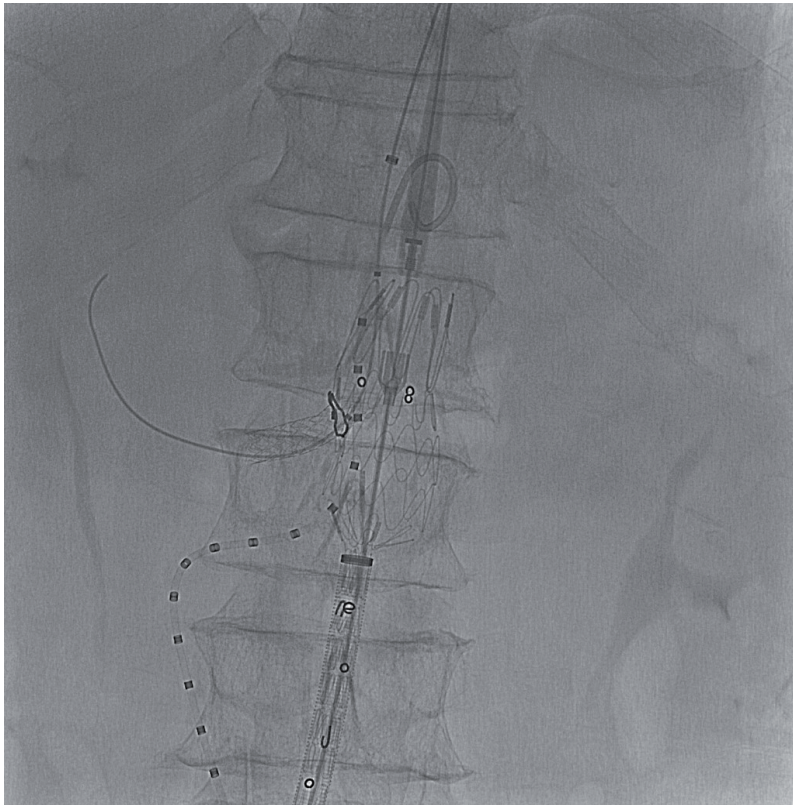


Източник: Авторски архив на Клиниката по съдова хирургия, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

Source: Author's archive of Vascular Surgery Clinic, "Heart and Brain" Hospital – Pleven

Фиг. 6. Маркиране при фенестрация за дясна ренална артерия

Fig. 6. Marking for fenestration for the right renal artery



Източник: Авторски архив на Клиниката по съдова хирургия, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

Source: Author's archive of Vascular Surgery Clinic, "Heart and Brain" Hospital – Pleven

Фиг. 7. Стентирана дясна ренална артерия при FEVAR (Fenestrated Endovascular Aortic Repair)

Fig. 7. Stented right renal artery in FEVAR (Fenestrated Endovascular Aortic Repair)

Източник: Авторски архив на Клиниката по съдова хирургия, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

Source: Author's archive of Vascular Surgery Clinic, "Heart and Brain" Hospital – Pleven



Фиг. 8. Контролна ангиография при FEVAR, след имплантация на покрит стент в артерия реналис вдясно

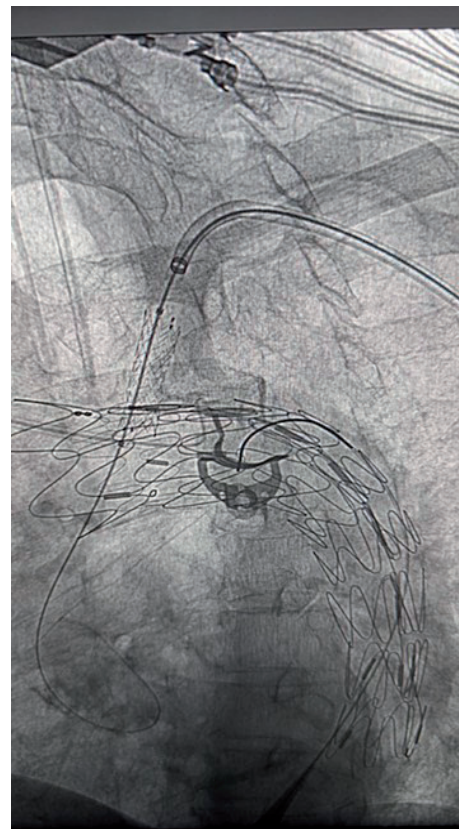
Fig. 8. Control angiography in FEVAR, after implantation of a covered stent in the right renal artery

Източник: Авторски архив на Клиниката по съдова хирургия, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

Source: Author's archive of Vascular Surgery Clinic, "Heart and Brain" Hospital – Pleven

Фиг. 9. In situ фенестрация за артерия субклавия синистра при аневризма на аортна дъга

Fig. 9. In situ fenestration for the left subclavian artery in aortic arch aneurysm



– Торакални аневризми на аортната дъга и десцендентна аорта.

– Сложни аневризми на абдоминална аорта с къса/липсваща шийка, т.е. неблагоприятна лендинг зона (мястото на захващане на основното тяло – юкстаренални абдоминални аортни аневризми).

– Комплексни аневризми, обхващащи ренални и мезентериални артерии – параренални (на нивото на реналните артерии), супраренални (над нивото на реналните артерии) абдоминални аортни аневризми.

Технологичният успех при процедурата FEVAR се дължи на обединението между две взаимно изключващи се понятия, а именно:

1. Универсалност – възможност за използване на сложни конфигурации от ендопротези. Използваната бифуркационна стент-графт система позволява необходимото удължаване до постигане на оптималната дължина спрямо анатомията на аневризмата до пълното изолване на аневризмалния участък.

– Thoracic aneurysms of the aortic arch and descending aorta.

– Complex abdominal aortic aneurysms with a short/missing neck, i.e. unfavorable landing zone (the site of attachment of the main body – juxtarenal abdominal aortic aneurysms).

– Complex aneurysms involving renal and mesenteric arteries – pararenal (at the level of the renal arteries), suprarenal (above the level of the renal arteries) abdominal aortic aneurysms.

The technological success of the FEVAR procedure is due to the union of two mutually exclusive concepts, namely:

1. Versatility – Possibility of using complex endoprosthesis configurations. The bifurcation stent-graft system used allows the necessary extension to achieve the optimal length according to the anatomy of the aneurysm until the aneurysmal section is completely isolated.

2. Индивидуалност – строго индивидуалният подход позволява третиране на сложни аневризми с изработка на специфични фенестрирани чрез модификация от хирурга ендопротези, специфични за съответният клиничен случай.

Предимства за пациента

1. Бързо възстановяване и връщане към нормалния ритъм на живот и възможност за извършване на нормална физическа активност.

2. Кратък болничен престой: още на трети постоперативен ден може да бъде дехоспитализиран, по този начин се избягва моментът на дисоциация на пациента от семейната среда.

3. Минимален риск от усложнения, свързани с постоперативно кървене, залежаване и развитие на декубитални рани.

4. Терапия: за дома се изписва схема от два антиагреганта, препарати, които са достъпни в аптечната мрежа и не обременяват финансово пациентите.

Ограничения

1. Хронична бъбречна недостатъчност.

2. Остра бъбречна недостатъчност.

3. Алергии към контрастни вещества.

Заболяванията не толерират използването на контрастни материи, което ограничава диагностиката и лечението. При такъв тип пациенти ангиография и процедура се извършват чрез специален инжектор на въглероден диоксид. Напълно безвреден за пациента метод, изисква се единствено средна скорост на гломерулна филтрация (eGFR измерена в mL/min 1.73 m²)

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

На база на 6 клинични случая на пациенти с юкстаренални (на нивото на реналните артерии) и параренални (обхващащи отделянето на реналните артерии) аневризми, диагностицирани и оперирани в условията на планова и спешна хирургия в Клиниката по съдова хирургия на МБАЛ "Сърце и мозък" – Плевен, оценяваме безопасността, ефективността, краткосрочните резултати, усложненията и преживяемостта при използването на процедурата FEVAR.

2. Individuality – A strictly individual approach allows for the treatment of complex aneurysms with the fabrication of specific fenestrated endoprostheses, modified by the surgeon, specific to the respective clinical case.

Benefits for the patient

1. Quick recovery and return to the normal rhythm of life and the ability to perform normal physical activity.

2. Short hospital stay: the patient can be discharged on the third postoperative day, thus avoiding the moment of dissociation of the patient from the family environment.

3. Minimal risk of complications related to postoperative bleeding, pressure sores and the development of decubitus ulcers.

4. Therapy: a regimen of two antiplatelet agents is prescribed for home use, preparations that are available in the pharmacy chain and do not burden patients financially.

Restrictions

1. Chronic renal failure.

2. Acute renal failure.

3. Allergies to contrast agents.

The diseases do not tolerate the use of contrast agents, which limits diagnosis and treatment. In such patients, angiography and the procedure are performed using a special carbon dioxide injector. A completely harmless method for the patient, only an average glomerular filtration rate (eGFR measured in mL/min 1.73 m²) is required.

CLINICAL CASES

Based on 6 clinical cases of patients with juxtarenal (at the level of the renal arteries) and pararenal (encompassing the separation of the renal arteries) aneurysms, diagnosed and operated on in the conditions of planned and emergency surgery at the Vascular Surgery Clinic of the "Heart and Brain" Hospital – Plevен, we evaluate the safety, effectiveness, short-term results, complications and survival when using the FEVAR procedure.

Основните цели на проучването са:

- Анализ на демографските и клиничните данни на пациентите.
- Оценка на техническото изпълнение на процедурата.
- Оценка на краткосрочните клинични резултати.
- Изследване на постоперативната преживяемост.
- Представяне на възникналите усложнения.

Демографски и клинични данни на пациентите

В проучването участват шестима пациенти от мъжки пол във възрастов диапазон между 60 и 74 години. Двама от пациентите са диагностицирани с аневризма на коремната аорта от параренален тип. Четирима от пациентите са с юкстаренален тип на аневризмата. Двама от тях са с руптура на аневризмата.

Клиничните данни включват оплаквания от постоянна болка в корема и гърба, пулсираща формация вляво от пъпа, запек, загуба на апетит, гадене и повръщане, обща отпадналост. Двама от пациентите са без симптоми. Трима от пациентите са с драматична клинична картина – гадене с повръщане, пронизващи коремни болки, срив в кръвното налягане и загуба на съзнание.

The main objectives of the study are:

- Analysis of patient demographic and clinical data.
- Evaluation of the technical implementation of the procedure.
- Evaluation of short-term clinical outcomes.
- Postoperative survival study.
- Presentation of the complications that occurred.

Demographic and clinical data of patients

The study involved six male patients between the ages of 60 and 74. Two of the patients were diagnosed with pararenal abdominal aortic aneurysm. Four of the patients had a juxtarenal aneurysm. Two of them had a ruptured aneurysm.

Clinical data include complaints of constant pain in the abdomen and back, a pulsating formation to the left of the navel, constipation, loss of appetite, nausea and vomiting, general weakness. Two of the patients are asymptomatic. Three of the patients have a dramatic clinical picture – nausea with vomiting, piercing abdominal pain, collapse in blood pressure and loss of consciousness.

Таблица 1. Демографски и клинични данни на пациентите

Table 1. Demographic and clinical data of patients

Номер на пациент	Възраст	Диагноза	Придружаващи заболявания	Клинични симптоми
Patient number	Age	Diagnosis	Accompanying diseases	Clinical symptoms
1	70	Руптура на AAA	Мозъчносъдова болест, артериална хипертония	RR 60/40 mmHg, загуба на съзнание, коремна болка, изпускане на тазовите резервоари
		AAA rupture	Cerebrovascular disease, arterial hypertension	RR 60/40mmHg, loss of consciousness, abdominal pain, pelvic reservoir leakage
2	74	Руптура на AAA	Артериална хипертония, исхемична болест на сърцето	Коремна болка, гадене, повръщане
		AAA rupture	Arterial hypertension, ischemic heart disease	Abdominal pain, nausea, vomiting
3	60	Руптура на AAA	АХ, аортодуоденална фистула	RR 70/50 mmHg, загуба на съзнанието, коремна болка, мелена
		AAA rupture	Ah, aortho-duodenal fistula	RR 70/50 mmHg, loss of consciousness, abdominal pain, melena

Номер на пациент	Възраст	Диагноза	Придружаващи заболявания	Клинични симптоми
Patient number	Age	Diagnosis	Accompanying diseases	Clinical symptoms
4	71	Предруптурно състояние	Артериална хипертония	RR 160/90 mmHg, коремна болка, запек
		Pre-rupture state	Arterial hypertension	RR 160/90 mmHg, abdominal pain, constipation
5	72	Без руптура	Артериална хипертония, карцином на пикочен мехур	Без клинични симптоми
		No rupture	Arterial hypertension, bladder carcinoma	No clinical symptoms
6	71	Без руптура	Артериална хипертония, простатна хиперплазия	Без клинични симптоми
		No rupture	Arterial hypertension, prostatic hyperplasia	No clinical symptoms

Оперативна техника и използвани импланти

Всеки от пациентите е опериран с FEVAR метод. Модифицираните от хирурга покрити бифуркационни стент-графт системи са строго индивидуални спрямо анатомията на всеки от пациентите. Осъществен е бедрен достъп – двустранно. Използва се и пункционен достъп през артерия брахиалис – за маркиране на реналните артерии преди поставяне на основното тяло на ендопротезата. Използват се различни по размер протези според диаметъра и дължината на аортата.

Surgical technique and implants used

Each patient was operated on with the FEVAR method. The surgeon-modified covered bifurcation stent-graft systems are strictly individual to the anatomy of each patient. Access to both femoral arteries is achieved with a bilateral femoral access. Puncture access through the brachial artery is also used – to mark the renal arteries before placing the main body of the endoprosthesis. Different sized prostheses are used according to the diameter and length of the aorta.

Клинични резултати

Clinical results

Таблица 2. Постоперативни резултати, преживяемост и усложнения

Table 2. Postoperative outcomes, survival and complications

Номер на пациент	Възраст	Оценка на техническо изпълнение на процедурата	Продължителност на процедурата	Подобрене след процедурата	Преживяемост първи месец след процедурата	Усложнения след процедурата	Болничен престой
Patient number	Age	Assessment of technical implementation of the procedure	Duration of procedure	Improvement after the procedure	Survival rate first month after the procedure	Complications after the procedure	Hospital stay
1	70	Успешна	120 минути	Да	Да	Остра бъбречна недостатъчност, аспирационна пневмония	5 дни
		Successful	120 min	Yes	Yes	Acute renal failure, aspiration pneumonia	5 days
2	74	Успешна	110 минути	Да	Да	Няма	3 дни
		Successful	110 min	Yes	Yes	None	3 days
3	60	Успешна	160 минути	Да	Не	Нов епизод на мелена	5 дни
		Successful	160 min	Yes	No	New episode of melena	5 days

Номер на пациент	Възраст	Оценка на техническо изпълнение на процедурата	Продължителност на процедурата	Подобрение след процедурата	Преживяемост първи месец след процедурата	Усложнения след процедурата	Болничен престой
Patient number	Age	Assessment of technical implementation of the procedure	Duration of procedure	Improvement after the procedure	Survival rate first month after the procedure	Complications after the procedure	Hospital stay
4	71	Успешна	115 минути	Да	Да	Няма	3 дни
		Successful	115 min	Yes	Yes	None	3 days
5	72	Успешна	135 минути	Да	Да	Няма	3 дни
		Successful	135 min	Yes	Yes	None	3 days
6	71	Успешна	120 минути	Да	Да	Няма	3 дни
		Successful	120 min	Yes	Yes	None	3 days

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от настоящото проучване съответстват на данните, публикувани в съвременната литература, относно използването на фенестрирани и модифицирани от хирурга ендопротези (PMEGs) при лечението на комплексни абдоминални аортни аневризми. Постигнатият 100% технически успех и липсата на интраоперативни усложнения са в съзвучие с публикуваните серии на Spanos и сътр. (2020) и Tenorio и сътр. (2022), където техническият успех варира между 95–100%, а ранната смъртност остава свързана предимно със спешността на случаите и съпътстващите заболявания.

В нашата кохорта 30-дневната смъртност беше 16,7%, което е сравнимо с резултатите от международни серии при пациенти с руптурирани или предруптурни аневризми. Според публикувани от Canaud и сътр. (2016) и Kölbel и сътр. (2021) данни смъртността достига до 20–25% в контекста на спешна интервенция.

Наблюдаваните постоперативни усложнения – остра бъбречна недостатъчност, аспирационна пневмония и гастроинтестинално кървене – са аналогични на описаните в други ретроспективни серии на Oderich и сътр. (2017) и Ullery и сътр. (2019). Не бяха отчетени ранни ендолейкове или оклузии на реконструирани висцерални артерии, което потвърждава техническата надеждност на приложената техника при внимателен подбор на пациентите.

DISCUSSION

The results of the present study are consistent with the data published in the contemporary literature on the use of fenestrated, surgeon-modified endoprostheses (PMEGs) in the treatment of complex abdominal aortic aneurysms. The achieved 100% technical success and the absence of intraoperative complications are in line with the published series of Spanos et al. (2020) and Tenorio et al. (2022), where technical success ranges between 95–100% and early mortality remains mainly related to the urgency of the cases and comorbidities.

In our cohort, the 30-day mortality was 16.7%, which is comparable to the results of international series in patients with ruptured or pre-ruptured aneurysms published by Canaud et al. (2016) and Kölbel et al. (2021), where mortality reaches 20–25% in the context of emergency intervention.

The observed postoperative complications – acute renal failure, aspiration pneumonia and gastrointestinal bleeding – are similar to those described in other retrospective series by Oderich et al. (2017) and Ullery et al. (2019). No early endoleaks or occlusions of the reconstructed visceral arteries were reported, confirming the technical reliability of the applied technique with careful patient selection.

По отношение на показанията за използване на FEVAR–PMEG, резултатите ни подкрепят препоръките на ESVS 2024 (Wanhainen и сътр.) и SVS 2018 (Chaikof и сътр.), според които тези техники са подходящи при пациенти с юкстаренални и параренални аневризми, когато стандартен EVAR не е технически възможен, а отворената хирургия носи висок риск.

Настоящото изследване потвърждава, че PMEG е безопасна и ефективна опция, особено при спешни случаи и в условия на липса на off-the-shelf фенестрирани системи. Въпреки това малкият брой пациенти и краткият период на проследяване са ограничения, които не позволяват дългосрочни изводи относно издръжливостта на имплантите. Необходими са по-мощни мултицентрови проучвания с продължително проследяване, каквито вече са инициирани от Tenorio, Spanos и сътр.

Представените случаи са извадка за оперираните през първото полугодие на 2024 година в Клиниката по съдова хирургия на МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен. Въпреки тежестта на заболяването и бързото разгръщане на клиничната картина се наблюдава 100% успеваемост на FEVAR процедурата, както и 83,34% успеваемост при проследяване през първия месец след операцията. Проучването потвърждава ефективността при минимално инвазивната техника за лечение при комплексни аортни аневризми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящото проучване представя първоначалния опит на нашия екип с използването на фенестрирани и модифицирани от хирурга ендопротези (PMEGs) при лечение на юкстаренални и параренални аневризми на абдоминалната аорта. Получените резултати показват висок технически успех (100%), приемлив профил на ранните усложнения и 30-дневна смъртност 16,7%, което е съпоставимо с публикуваните международни серии при пациенти с подобна тежест и спешност на състоянието. Модифи-

Regarding the indications for the use of FEVAR/PMEG, our results support the recommendations of ESVS 2024 (Wanhainen et al.) and SVS 2018 (Chaikof et al.), according to which these techniques are appropriate in patients with juxtarenal and pararenal aneurysms, when standard EVAR is not technically possible and open surgery carries a high risk.

The present study confirms that PMEG is a safe and effective option, especially in emergency cases and in conditions of lack of off-the-shelf fenestrated systems. However, the small number of patients and the short follow-up period are a limitation that does not allow long-term conclusions about the durability of the implants. Larger multicenter studies with long-term follow-up are needed, as already initiated by Tenorio, Spanos et al.

The presented cases are a sample for the period of the first half of 2024. Operated in the Vascular Surgery Clinic of the MHAT „Heart and Brain“ – Pleven. Despite the severity of the disease and the rapid development of the clinical picture, a 100% success rate of the FEVAR procedure was observed. 83.34% success rate at follow-up in the first month after surgery. The study confirms the effectiveness of the minimally invasive technique for the treatment of complex aortic aneurysms.

CONCLUSION

The present study presents the initial experience of our team with the use of fenestrated and surgeon-modified endoprostheses (PMEGs) in the treatment of juxtarenal and pararenal abdominal aortic aneurysms. The results obtained show a high technical success rate (100%), an acceptable early complication profile and a 30-day mortality rate of 16.7%, which is comparable to published international series in patients with similar severity and

цирането на ендопротези чрез фенестриране и бранчинг е изключително сложен технически процес, изискващ щателно планиране и обширен опит с FEVAR процедури. Проучването показва висок технически прогрес, с отлични краткосрочни и с потенциал за дългосрочни резултати, клинично и лабораторно подобрение при всеки от пациентите. Настоящите резултати демонстрират, че модифицирането на ендопротези от хирурга при спешна нужда от възстановяване на кръвотока при аневризми на коремната аорта е осъществима и безопасна алтернатива на конвенционалното хирургично лечение на абдоминални аортни аневризми. Все още е необходимо дългосрочно проследяване на пациентите поради навлизането на метода в ендоваскуларната хирургия в България. FEVAR е ефективен иновативен начин за лечение на комплексни абдоминални аневризми. Благодарение на минимално инвазивния характер на метода са налице голям брой предимства за пациентите. Техниката изисква високотехнологично болнично заведение, със специализирано оборудване и квалифициран медицински персонал, подготвен за условия на спешност. След набиране на клинични данни в дългосрочен период, техниката FEVAR-PMEGs има потенциал да се превърне в основен метод на избор при комплексни аневризми на аортната стена, като дава възможност за лечение и запазване на живота при пациенти, които до скоро са били смятани за обречени след поставянето на такъв тип диагноза.

urgency of the condition. Endoprosthesis modification by fenestration and branching is an extremely complex technical process, requiring meticulous planning and extensive experience with FEVAR procedures. The study demonstrates high technical progress with excellent short-term results and potential for long-term, clinical and laboratory improvement in each of the patients. The present results demonstrate that the modification of endoprostheses by the surgeon in the urgent need to restore blood flow in abdominal aortic aneurysms is a feasible and safe alternative to the conventional surgical treatment of abdominal aortic aneurysms. Long-term follow-up of patients is still necessary, due to the fact that the method has only just entered endovascular surgery in Bulgaria. FEVAR represents an effective innovative way to treat complex abdominal aneurysms. Due to the minimally invasive nature of the method, a large number of advantages are offered to patients. The technique requires a high-tech hospital with specialized equipment and qualified medical staff, prepared for emergency conditions. After collecting clinical data over a long period, the FEVAR-PMEGs technique has the potential to become the main method of choice for complex aortic wall aneurysms, allowing for the treatment and preservation of life in patients who, until some time ago, were considered doomed after making such a diagnosis.

БИБЛИОГРАФИЯ/REFERENCE:

1. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, et al. ESVS 2024 clinical practice guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2024 Feb;67(2):192–331.
2. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2018 Jan;67(1):2–77.e2.
3. Spanos K, Kölbel T, Torsello G, et al. Early and mid-term durability of surgeon-modified and custom-made fenestrated devices for the treatment of complex aortic pathology. *Ann Vasc Surg.* 2022 Jul;83:212–221.
4. Kölbel T, Tsilimparis N, Carpenter SW, et al. Use of physician-modified endografts for urgent aortic pathologies. *J Endovasc Ther.* 2021 Oct;28(5):650–658.

5. Oderich GS, Ribeiro M, Hofer J, et al. Fenestrated and branched endografts for juxtarenal aneurysms. *J Vasc Surg.* 2017 Feb;65(2 Suppl):S77–S88.e1.
6. Tenorio ER, Oderich GS, Ribeiro M, et al. Outcomes of physician-modified endografts for complex aneurysms. *J Vasc Surg.* 2022 Apr;75(4):1172–1183.e2.
7. Eagleton MJ. Fenestrated and branched stent grafts for complex aortic aneurysms. *Semin Vasc Surg.* 2012 Sep;25(3):151–156.
8. Canaud L, Ozdemir BA, Patterson BO, et al. Emergency use of physician-modified endografts for aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016 Jan;51(1):56–63.
9. Maurel B, Sobocinski J, Perini P, et al. Outcomes of off-the-shelf fenestrated endografts. *Ann Surg.* 2015 Aug;262(2):303–310.
10. Ullery BW, Chandra V, Dalman RL, et al. Patient-specific physician-modified endografts. *J Vasc Surg.* 2019 Mar;69(3):e1–e8.
11. Mirza AK, Oderich GS, Tenorio ER, et al. Long-term results with surgeon-modified endografts. *Ann Vasc Surg.* 2020 Jun;65:106–115.
12. Lachat M, Veith FJ, Pfammatter T, et al. In situ fenestration of aortic stent grafts: feasibility and midterm results. *J Endovasc Ther.* 2013 Dec;20(6):696–702.

☒ Автор за кореспонденция:
Д-р В. Иванова
e-mail: viktorigivanovapn97@abv.bg

☒ Author for correspondence:
Dr. V. Ivanova
e-mail: viktorigivanovapn97@abv.bg

ИНСТРУКЦИИ 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 описанията в тях изследвания следва да съответстват на утвърдените етични стандарти относно провеждането на клинични и/или експериментални проучвания с хора (декларацията 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. Статията се подава и преведена на английски език, като английският превод е след българския текст в един общ файл. 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.

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

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

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

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

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.“). Настоятелно се препоръчва цитирането (познаването) и на български източници.

Материалите се изпращат през сайта: <https://cardiojournal.eu/index.php/journal>

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The following genre types are accepted for publishing: original articles, re-views, clinical case reports, reference papers, book reviews, short communication papers (letters to the editor, etc.). The first three genres are subject to peer review (with standardized forms), and the rest are submitted to expert evaluation on behalf of the editorship.

Corresponding author shows contact data (e-mail, optionally – postal address and telephone) and declares that the material has not been published previously, except in the form of an abstract for a scientific event, and has not been submitted to other journal. Authors assume the responsibility for the contents of their publications. Presented papers and the studies described in them should comply with the established ethical standards on performance of the clinical and/or experimental studies on human subjects (the Helsinki Declaration) and experimental animals. Patients must not be referred by names and initials, and images on which they can be identified must not be presented. Authors must warrant that they submit for publication their own studies and in case different author's data and/or text are used, these are specified by citations. Strict adherence to copyright issues is maintained – texts including more than 10% of literal replication of different publication are returned for reprocessing.

Volume (approximately) of submitted papers:

Type of publication	Word count in the main text	Word count in the abstract	Number of references
Original article	2500-5000	200-300	30
Review	3000-6000	100-200	50
Clinical case report	1000-3000	100-200	20
Short communication, reference paper, review	500-1000	-	10

MS Word files are acceptable. No specific requirements on the font size and type, spacing, margins and other formatting are defined.

An article starts with the title (without abbreviations), the names of authors (without academic or other titles), their workplaces designated by numeric indices, abstract, key words. Title of a scientific paper, irrespective of its genre determination, should attract the attention, be understandable, short, and exact – it represents the study object. A subtitle can be prepared for extended informativeness. The article also must be submitted translated into English, as the English translation is after the Bulgarian text (in a common file). Abstract contains the specific features of the study in a concise manner – aim/subject matter, methods used, main results and findings. It is distributed also through secondary informational titles (data bases), i.e. it should include the main elements of the scientific contribution. It should not contain either citation or illustrative material, or abbreviations, which can be precluded. Key words are used for topical categorization of a paper in data bases (and other secondary titles) and related search in inquiries. The objective of the author is to propose the most significant concepts of his work in a synthetic manner. Key words to any kind of publication range between 3 and 8; they can be single words or short word-groups, which are commonly accepted in the specific area of knowledge.

The list of literature references at the end of the work has to embrace only the publications virtually used and required to delineate the basis, on which the study is designed. Avoid presenting abundant references at the account of their up-to-dateness. Minimize self-citation. Citing (familiarity with) Bulgarian sources is strongly recommended, too.

Citation of bibliographic references within the text is designated by numbers in square brackets following the order of appearance. Bibliography is arranged following the order of appearance of the sources within the text. Each source is written in a new line, with an Arabic number. Sources are structured in the following manner:

– *Articles*: Author(s). The article title. Journal title (abbreviated under the Index Medicus), year, volume, number (issue) in round brackets, papers (from-to). *Example: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– *Papers from an edited book*: Author(s). Title. In: The edited book title. Edition number, editors. Place of publication (city), publishing house, year of publication, pages (from-to). *Example: Wilkinson AH. Evaluation of the*