

**РЕЗЮМЕТА  
НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ НА  
ДОЦ. Д-Р ВАЛЕРИЯ ИГНАТОВА КАЛЕВА, ДМ,  
представени за участие в конкурс за заемане на АД “професор”  
в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт,  
професионално направление 7.1. Медицина, специалност Педиатрия**

Представените резюмета на научни трудове са **общо 189**, групирани в две части:

**I. Включени в справка по образец, доказваща изпълнение на минималните изисквания за заемане на АД “професор”, съгласно ЗРАСРБ от 2018 г. – общо 28 броя**

Критерий В

ПОКАЗАТЕЛ 4. Еквивалент на хабилитационен труд: научни публикации в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация – 10 броя

Критерий Г

ПОКАЗАТЕЛ 7. Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация:

- пълнотекстови публикации – 9 броя
- публикувани резюмета – 4 броя

ПОКАЗАТЕЛ 8. Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове:

- пълнотекстови публикации – 5 броя

**II. Извън участващите в доказателствения материал за покриване на минималните изисквания за заемане на АД “професор” – общо 161 броя**

- колективни монографии, учебници, ръководства – 14 броя
- пълнотекстови публикации в български списания – 33 броя
- пълнотекстови публикации в чуждестранни списания – 1 брой
- публикувани резюмета в български списания – 16 броя
- публикувани резюмета в чуждестранни списания – 1 брой
- участие в български научни форуми с публикувани резюмета/доклади в сборници – 63 броя
- участие в чуждестранни научни форуми с публикувани резюмета/доклади в сборници – 33 броя



**I. Включени в справка по образец, доказваща изпълнение на минималните изисквания за заемане на АД “професор”, съгласно ЗРАСРБ от 2018 г. – общо 28 броя**

Критерий В

**ПОКАЗАТЕЛ 4. Еквивалент на хабилитационен труд: научни публикации в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация**

В-1. Петков Г., П. Чакърва, Д. Стоянова, М. Рангелова, **В. Калева**, А. Стоянова, Ю. Маринова, К. Пеева, Б. Парашкевова, Ж. Здравкова, Г. Йорданов, Д. Лазаров, Т. Радевска. Мултицентрично проучване на качеството на лечение на болни от бета-таласемия в България. *Педиатрия* 2008; 2: 41-45

*Резюме*

Целта на това многоцентрово проучване е да се оцени качеството на лечение на пациентите с бета-таласемия в България и тяхната преживяемост. Изследването включва 167 случая на бета-таласемия от болници в София, Варна, Пловдив и Стара Загора. Медицинските документи на пациентите бяха използвани като източник на информация, както и експертната оценка на екипа, ръководещ това лечение. Прилагани са подходящи методи за статистически анализ и по-специално анализ за преживяемост. Хемотрансфузионната терапия сред повечето проучвани случаи е провеждана редовно, но прилагането на заместително и хелатиращо лечение е недостатъчно. Средната преживяемост на изследваните пациенти е 34.5 години и съществува пряка връзка с експертната оценка. Авторите правят заключение, че нивото на медицинските услуги все още не е оптимално и слабостите, особено от субективен характер, са причина за пропуски в заместителното лечение и хелатирането. Резултатите от проучването са сравнени с подобни проучвания, водени от изтъкнати изследователи в целия свят. Предлага се създаване на национална програма за подобряване на лечението и профилактиката на бета-таласемията в България.

*Abstract: Multicenter Study of the Quality of the b-Thalassemia Treatment for Bulgaria Patients.*

The aim of this multicenter study was to assess the treatment quality of the b-thalassemia patients and their survival. The study includes 167 b-thalassemia cases from hospitals in Sofia, Varna, Plovdiv and Stara Zagora. Patients' medical records from hospitals pointed above were used as a source of information as well as expert assessment of the team led this treatment. Appropriate methods of statistical analyses were applied and especially survival analysis. The haemotransfusion therapy among most of the cases studied was received regularly but receiving substitutive and chelation therapy were insufficient. Survival rate among studied cases was 34.5 years and there was a direct relation with the shown expert assessment. The level of medical services had been not optimal yet. The weaknesses especially from subjective

nature were considered as a main reason for the presented situation with substitutive and chelation therapy. The study results were compared with such from similar studies led by distinguished research workers world-wide. The need to initiate the National Program for improvement of treatment and prevention of the b-thalassemia in Bulgaria was obvious.

В-2. Велев М., И. Христозова, И. Щърбанов, Др. Бобев, Ст. Кюркчиева, Л. Маринова, М. Белчева, **В. Калева**, М. Спасова, А. Стоянова. Българският 10-годишен опит в лечението на нефробластом. *Педиатрия* 2010; 2: 46-48

*Резюме:*

За период от 10 години (1997-2007) са проучени 63 деца с тумор на *Wilms*, които са лекувани и проследявани в Клиниките по детска онкохематология в София, Пловдив и Варна. От тях 51 деца са преживели заболяването (81%), а 12 са починали (19%). Установена е статистическа зависимост между преживяемостта и клиничния стадий, хистологичния тип и възрастта на пациентите ( $p < 0.001$ ). Резултатите от лечението съответстват на резултатите, съобщавани от водещите онкологични центрове.

*Abstract: Bulgarian 10 Years Treatment Experience of Nephroblastoma.*

For a period of 10 years (1997 - 2007), 63 children with Wilms' Tumor are treated complexly and followed up in Children's Oncohaematological Hospitals in Sofia, Plovdiv and Varna. From 63 children survived 51 pts – 81 % and 12 pts – 19 % died. There is a statistical significance for the survival according to clinical stage, histological type and patient' age ( $p < 0.001$ ). There is no statistical significance according to sex and localisation ( $p > 0.05$ ). Our treatment results correspond with the results, reported from the leading oncological centers.

В-3. Tzoukeva A., А. Kaprelyan, **V. Kaleva**, Ch. Bachvarov, R. Georgiev, E. Peteva. Abducens nerve palsy and thrombosis of the cerebral veins and sinuses - a diagnostic pitfall. *Journal of IMAV* 2012; 18 (3): 349-352

*Резюме: Парализа на n. abducens и тромбоза на церебралните вени и синуси - диагностичен капан.*

Тромбозата на церебралните вени и синуси е рядко срещано цереброваскуларно разстройство. Тъй като клиничните симптоми не са специфични, ключова роля за диагнозата имат съвременните образни изследвания на централната нервна система. При тези пациенти парализата на *n. abducens*, като огнищен неврологичен дефицит, е рядка клинична проява. Представят се два случая с внезапно начало на диплопия и главоболие.

Случай 1: 3-годишно момиче с В-клетъчна лимфобластна левкемия е развило двустранен дефицит на *n. abducens* и двустранен оток на зрителния нерв след лечение с *l-asparaginase*. Чрез магнитен резонанс (MRI) и магнитно-резонансна венография (MRV) е визуализирана тромбоза на дясна югуларна вена, сагитален и десен сигмоиден синуси. Симптомите постепенно са отстранени след лечение с *epocharin*. Контролната MRV демонстрира реканализация.

Случай 2: 75-годишна жена с анамнеза за артериална хипертония, представена с главоболие и внезапен дефицит на *n. abducens* в ляво. Компютърната томография (КТ) е нормална, но чрез MRI и MRV се установява нарушаване на венозния поток в лявата вътрешна югуларна вена, силно подозрителен за налична тромбоза. Чрез екстракраниална цветна дуплексна сонография и КТ-ангиография е доказан хемодинамичен еквивалент на тромбоза на лявата вътрешна югуларна вена, дължаща се на склеротична патология на аортната арка.

Първият случай илюстрира ролята на усъвършенстваните невровизуални техники като най-добър метод за диагностициране на тромбоза на церебрални вени и синуси, представени чрез парализа на *n. abducens*. Във втория случай се обсъждат потенциалните невровизуални клопки относно точната диагноза на цереброваскуларните нарушения с невро-офтальмологично проявление.

*Abstract:*

Thrombosis of the cerebral veins and sinuses is an infrequent cerebrovascular disorder. Because the highly variable symptoms, recent neuroimaging plays a key role in the diagnosis. Abducens nerve palsy as a focal neurological deficit is a rare clinical manifestation in these patients. We present two cases with sudden onset of diplopia and headache.

Case 1: A 3-year old girl with B cell lymphoblastic leukemia developed bilateral abducens deficit and bilateral optic disc edema after treatment including *L-asparaginase*. Thrombosis of the right jugular vein, sagittal and right sigmoid sinuses was visualized on magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance venography (MRV). Symptoms gradually resolved after treatment with *enoxaparin* and MRV demonstrated recanalization.

Case 2: A 75-year old female with medical history of arterial hypertension presented with headache and sudden left abduction deficit. Computerized tomography (CT) scan was normal. MRI and MRV revealed aging brain and disruption of venous flow at the left internal jugular vein, suspecting thrombosis. Extracranial colour duplex sonography and CT angiography proved haemodynamic equivalent of left internal jugular vein thrombosis due to sclerotic pathology of aortic arch.

Our first case illustrates the role of improved neuroimaging techniques as the best method for diagnosis of cerebral veins and sinuses thrombosis, presenting with abducens nerve palsy. With second case the potential neuroimaging pitfalls concerning the accurate diagnosis of these cerebrovascular disorders with neuro-ophthalmologic manifestation are discussed.

В-4. Белчева М., И. Христозова, О. Бранков, Др. Бобев, Н. Ушева, Л. Маринова, И. Щърбанов, М. Велев, В. Калева, Хр. Христозова, А. Стоянова, М. Спасова, И. Мумджиев. Клинична характеристика, терапевтично поведение и преживяемост при пациенти с невробластом (обобщени данни от центровете по детска онкология и хематология в България за периода 1997-2008 г.).

*Педиатрия* 2013; 53 (3): 26-32

*Резюме:*

Проучването представя за първи път обобщени данни за пациентите с невробластом, лекувани в България за 12-годишен период, включващи клиничната характеристика на заболяването, методите на лечение и резултатите от комплексната конвенционална терапия, ориентирана на базата на клинични фактори на прогнозата.

*Abstract: Clinical characteristics, therapeutic behavior and survival in patients with neuroblastoma (summary data from pediatric oncohematology centers in Bulgaria for the period 1997-2008)*

This study presents for the first time summarized data for patients with neuroblastoma treated in Bulgaria for a 12-year history of clinical disease characteristics, treatment modalities, and outcomes of complex conventional therapy based on clinical prognosis factors.

В-5. Белчева М., **В. Калева**, Хр. Христозова, И. Рачева, Л. Маринова, Н. Ушева. Клинична характеристика, терапевтичен подход и лечебни резултати при деца с Хочкинов лимфом. *Педиатрия* 2013; 53 (4): 54-58

*Резюме:*

Проучването представя клиничната характеристика и постигнатите терапевтични резултати при децата с лимфом на *Hodgkin*, диагностицирани и лекувани в Клиниката по детска онкохематология, Варна през последните 20 години.

*Abstract: Clinical characteristics, therapeutic approach and therapeutic results in children with Hodgkin's lymphoma*

This study presents the clinical features and the achieved therapeutic results in children with Hodgkin' lymphoma diagnosed and treated at the Clinic of Pediatric Oncohematology, Varna in the last 20 years.

В-6. Банчев А., Д. Стоянова, Б. Аврамова, М. Йорданова, И. Щърбанов, А. Стоянова, К. Сапунарова, М. Спасова, **В. Калева**, И. Игнатова, Д. Константинов. Вроден дефицит на фактор XIII в България – клинични и терапевтични предизвикателства. *Педиатрия* 2015; 1: 50-52

*Резюме:*

Цел: Настоящият доклад обхваща всички случаи с дефицит на фактор XIII, които са били лекувани през последните 10 години (2004-2014) в трите центъра по детска онкохематология в България.

Методи: Проведен е ретроспективен анализ на 4 случая. Променливите включват възраст, пол, първи симптоми, РТ, аРТТ, тромбоцитен брой.

Окончателната диагноза е поставяна чрез количествен анализ на нивото на фактор XIII в плазмата. При два от случаите е осъществен генетичен анализ на семейството.

Резултати: 3 пациента са от женски пол (две от тях сестри) и един от мъжки. Средната възраст на поставяне на диагнозата е 7.15 години. Дебютните симптоми са интракраниални хематоми (3 случая), оток и болка в тазобедрената става. Други клинични прояви са кожни и мекотъканни кръвоизливи – екхимози и хематоми, кървене от пъпния остатък, интраперитонеален кръвоизлив, кефалхематом, псоас хематом. Глобалните хемостазеологични тестове по време на диагнозата са били в норма. Средното ниво на фактор XIII е 12.5%. Генетичното изследване на сестрите в кохортата доказва мутация в F13A-гена. Един пациент е на терапия „при нужда“, трима са на профилактична терапия с плазмен фактор XIII. Един от пациентите почина кратко след започване на профилактичната терапия след неврохирургична операция по повод на интракраниален кръвоизлив.

*Abstract: Congenital Factor XIII Deficiency in Bulgaria – Clinical and Therapeutic Challenges*

Objective: The current report comprises the all cases of factor XIII deficiency that have been treated in the last 10 years (2004–2014) in the three centers for pediatric hematology in Bulgaria.

Methods: The retrospective analysis consists of 4 cases. Data variables include age, sex, clinical presentation, PT, aPTT, platelet count. The final diagnosis was made by factor XIII quantitative test. In 2 of the patients genetical testing of the family has been performed.

Results: 3 patients are females (2 of them sisters) and 1 male. Median age of diagnosis is 7.15 years. Onset symptoms were intracranial hematomas (3 cases) and swelling and pain in the hip. Other clinical features included skin and soft tissues ecchymoses and hematomas, umbilical stump bleeding, intraperitoneal bleeding, cephalhematoma, psoas hematoma. Global hemostatic tests by time of diagnosis were within normal ranges. Estimated median level of FXIII is 12.5 %. Genetical testing of two sisters shows mutation in F13A-Gene. Two of the patients are on “on demand” therapy and three on prophylaxis with fibrogammin. One patient died after neurosurgery due to intracerebral hemorrhage, shortly after beginning of prophylaxis.

В-7. Калева В. Придържане към лекарствено лечение. *Педиатрия* 2015; 2: 68-69

*Резюме:*

Придържането към лекарственото лечение обикновено се определя като степен, в която пациентите приемат лекарства както са предписани от техните лекари. Непридържането към схемите на лечение е често срещано явление, което води до значително влошаване на заболяванията и смъртта, както и до увеличаване на разходите за здравеопазване.

Тази статия представя основните аспекти на проблема с придържането, включително дефиниции, причини за възникване и методи за оценка.

Специално внимание се обръща на методите за подобряване на придържането

чрез образованието на пациентите, оптимизиране на режимите на лечение и подобряване на комуникацията между лекарите и пациентите.

*Abstract: Adherence to medication*

Adherence to (or compliance with) a medication regimen is generally defined as the extent to which patients take medications as prescribed by their health care providers. Poor adherence to medication regimens is common, contributing to substantial worsening of disease, death, and increased health care costs.

This article presents the main aspects of adherence problem, including definitions, causes of occurrence and assessment methods. Special attention is paid to methods improving adherence regarding to patient education, treatment regimens optimization and improving communications between physicians and patients.

В-8. Симова Г., И. Игнатова, **В. Калева**. Рационално хранене при пациенти с бета-таласемия. *Педиатрия* 2015; 2: 70-72

*Резюме:*

Хранителният дефицит е често срещан при пациенти с бета-таласемия майор. Пациентите трябва да се оценяват ежегодно от диетолог относно адекватен хранителен прием на калций, витамин D, фолати, микроелементи (мед, цинк и селен) и антиоксидантни витамини (E и C). Ежегодните лабораторни изследвания трябва да включват албумин, 25-хидрокси витамин D, глюкоза на гладно, плазмен цинк на гладно, серумна мед, церулоплазмин, серумен селен, алфа- и гама-токоферол, плазмен аскорбат и серумен фолат. В тази статия са представени съвременните аспекти на рационалното хранене при деца и възрастни с трансфузионно зависима таласемия и препоръки за допълнителен внос към храната на специфични витамини и микроелементи.

Авторите правят заключението, че съветите за правилно хранене са част от комплексната грижа за пациентите с таласемия и че рационалното хранене допринася за подобряване на здравословното състояние и качеството на живот.

*Abstract: Rational nutrition in patients with beta-thalassemia*

Nutritional deficiencies are common in beta-thalassemia, due to hemolytic anemia, increased nutritional requirements, and morbidities such as iron overload, diabetes, and chelator use. Patients should be evaluated annually by a registered dietitian regarding adequate dietary intake of calcium, vitamin D, folate, trace minerals (copper, zinc, and selenium) and antioxidant vitamins (E and C). Annual nutritional laboratory testing should include albumin, 25-hydroxy vitamin D, fasting glucose, fasting plasma zinc, serum copper, ceruloplasmin, serum selenium, alpha and gamma tocopherol, plasma ascorbate, and serum folate. The present review outlines the modern aspects of healthy nutrition in children and adults with transfusion dependent thalassemia and recommendations for food supplementation with vitamins and microelements. The authors conclude that the proper diet must be part of comprehensive care for patients with thalassemia and that the rational nutrition contributes improving of health and quality of life.

B-9. Burnusuzov H.A., M.I. Spasova, M.A. Murdjeva, A.A. Stoyanova, I.N. Mumdziev, V.I. Kaleva, M.I. Belcheva, M.N. Bosheva. Immunophenotypic Modulation of the Blast Cells in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Minimal Residual Disease Detection. *Folia Medica* 2016; 58 (1): 28-35

*Резюме: Имунофенотипна модулация на бластните клетки при минимална резидуална болест при детска остра лимфобластна левкемия*

Ранният клирънс на левкемичните клетки по време на индукционна терапия на детска остра лимфобластна левкемия (ALL) е основа за оптимизиране на лечението. Понастоящем най-широко използваните методи за откриване на остатъчни злокачествени клетки в костния мозък и/или периферна кръв, минимална резидуална болест (MRD), са PCR и поточна цитометрия (FCM). Имунофенотипната модулация (IM) е добре известен фактор, който може да попречи на точния FCM-анализ.

Цел: Да се изследва IM чрез 8-цветна FCM по време на BFM-индукция на ремисия в 24 последователни MRD-положителни проби на деца с B-клетъчна прекурсорна ALL и възможностите за откриване на MRD.

Пациенти и методи: Между 2010 и 2012 г. са проследени проспективно MRD на 15-и и 33-и ден от индукционно лечение в проби от костен мозък (BM) и на 8-и ден – в проби от периферна кръв (PB). IM е оценявана чрез сравнителни анализи на промените в средната интензивност на флуоресценцията на 7 високо релевантни антигена, експресирани от левкемичните клетки и нормалните B-лимфоцити.

Резултати: IM се установява в различни екстенции при всички проби от BM на 15-и ден и при повечето BM проби от 33-ти ден. Наблюдавани са статистически значими промени в нивата на MFI на четири CD, експресирани от левкемичните клетки: понижаване на CD10, CD19 и CD34 и свръхрегулация на CD20. Не се забелязват промени в експресията на CD38, CD58 и CD45.

Изводи: Измерването на MRD чрез стандартизирана 8-цветна флуоресцентна цитометрия помага за подобряване на мониторинга на заболяването, което води до по-добри терапевтични резултати. Въпреки това, IM на различните антигени, изразени от левкемичните бласти, трябва да бъдат взети под внимание и внимателно анализирани.

*Abstract:* Early clearance of leukemic cells during induction therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a basis for treatment optimization. Currently, the most widely used methods for the detection of minute residual malignant cells in the bone marrow and/or peripheral blood, minimal residual disease (MRD), are PCR and flow cytometry (FCM). Immunophenotypic modulation (IM) is a well known factor that can hamper the accurate FCM analysis.

*Aim:* To report the IM detected by 8-color FCM during the BFM-type remission induction in 24 consecutive MRD-positive samples of children with B-cell precursor ALL and the possible implications for MRD detection.



Patients and methods: Between 2010 and 2012 we prospectively followed up the MRD on days 15 and 33 of induction treatment in bone marrow (BM) samples and on day 8 in peripheral blood (PB). The IM was assessed by comparative analyses of the changes in the mean fluorescence intensity of 7 highly relevant antigens expressed by the leukemic cells and normal B-lymphocytes.

Results: IM occurred, to different extents, in all analyzed day 15 BM and in most day 33 BM samples. Statistically significant changes in the MFI-levels of four CDs expressed by the leukemic blasts were observed: downmodulation of CD10, CD19 and CD34 and upmodulation of CD20. No changes in the expression of CD38, CD58 and CD45 were noticed.

Conclusions: Measuring the MRD by standardized 8-color flow cytometry helps improve the monitoring of the disease, leading to better therapeutic results. However, the IM of the different antigens expressed by the leukemic blasts should be taken into consideration and cautiously analyzed.

**В-10. Калева В., К. Петрова, М. Димова.** Трансфузионно-независима таласемия. *Педиатрия* 2017; 57(1): 21-27

*Резюме:*

Статията разглежда в детайли епидемиологията, патофизиологията, клиничните характеристики и усложненията, методите за диагностика и лечение на пациентите с нетрансфузионно зависима таласемия. Понятието нетрансфузионно зависима таласемия (НТЗТ) е въведено от скоро и се използва за описание на таласемични фенотипове, които не изискват прилагане на редовни хемотрансфузии, необходими за поддържане на живота или за изпълнение на ежедневни дейности. Пациентите развиват уникална комбинация от клинични усложнения, които се дължат на хронична анемия, неефективна еритропоеза и повишена абсорбция на желязо през ГИТ. Навременната диагноза може значително да подобри преживяемостта, да отложи във времето или да намали тежестта на съпътстващите усложнения, поради което е необходимо при всички пациенти с анемия да бъдат провеждани лабораторни изследвания, включващи и натривка от периферна кръв. Диагностицирането на микроцитна хипохромна анемия изисква допълнителни изследвания, включващи анализ на хемоглобина, ДНК-анализ, за да се определи конкретната таласемична категория, особено в случаи на алфа-таласемични синдроми. Терапевтичните подходи могат да включват интермитентни хемотрансфузии, прилагане на хидрокси-урея, желязо-хелираща терапия.

*Abstract: Non-transfusion dependent thalassemia*

The article makes a review in details about the epidemiology, pathophysiology, clinical presentation and complications, diagnostic methods and treatment of patients with non-transfusion dependent thalassemia. The name "non-transfusion dependent thalassemia" is recently introduced in the medical literature and serves to define thalassemic phenotypes that do not need regular haemotransfusions necessary for life or daily activities. With time patients develop unique combination of clinical

complications due to chronic anemia, non-effective erythropoiesis and increased iron absorption. Early diagnosis can improve prognosis, to delay and diminish complications which makes it necessary every patient with anemia to be examined in depth and to perform a peripheral blood smear test. The exact diagnosis of microcytic hypochromic anemia needs additional tests including hemoglobin electrophoresis, DNA-analysis for defining the type of thalassemia, and especially in cases of  $\alpha$ -thalassemia. Therapeutic approaches could include intermittent hemotransfusions, hydroksiurea, iron-chelation therapy.

### Критерий Г

#### **ПОКАЗАТЕЛ 7. Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация**

##### *ПЪЛНОТЕКСТОВИ ПУБЛИКАЦИИ*

Г-11. Burnusuzov H., M. Yordanova, B. Avramova, N. Yurukova, K. Bachvarov, A. Muchinova, I. Vlahova, A. Stoyanova, I. Mumdzhev, L. Ivanova, N. Spasov, E. Peteva, M. Belcheva, H. Hristozova, M. Spasova, **V. Kaleva**, D. Bobev, D. Konstantinov. Treatment of Childhood Acute Myeloid Leukemia in Bulgaria. *Folia Medica* 2018; 60 (2): 234-240

*Резюме: Лечение на остра миелобластна левкемия при деца в България*

През последните четири десетилетия прогнозата за детската остра миелоидна левкемия (AML) е значително подобрена поради увеличаване на относителния дял на пълната ремисия (CR), преживяемостта без събития (EFS) и намаляване на ранната смъртност. Рецидивиращата AML все още остава терапевтично предизвикателство.

Цел: Да се проучат резултатите от лечението на AML в българските педиатрични онкохематологични центрове.

Материали и методи: Направен е ретроспективен анализ на резултатите от лечението на деца и юноши (възраст от 0 до 20 години) с първична AML, провеждащи лечение по унифициран протокол AML BFM.

Резултати: В проучването са включени 97 новодиагностицирани пациенти (44 момичета и 53 момчета) с AML в България между 2003 и 2016 г. Средната възраст при диагнозата е 10.2 години. Най-честият FAB-морфологичен подтип е M2, последван от M4. Първата пълна ремисия (CR1) е постигната при 83 пациенти (85.6%). 13-годишният EFS е 49%, докато общата преживяемост (OS) е 54.6%. Двадесет и седем (27.8%) пациенти са рецидивирали, като само 5 от тях са все още живи към края на периода на изследване.

Заключение: EFS и OS за децата с AML в България са сравними с тези, докладвани от други европейски групи. Прогнозата за рецидив на AML остава все още неблагоприятна за последните 13 години.

*Abstract:* During the last four decades the prognosis of childhood acute myeloid

leukemia (AML) has been substantially improved due to an increase in complete remission (CR) rates, event-free survival (EFS) and reduced early mortality. The relapsed AML still remains a therapeutic challenge.

Aim: To report the AML treatment results of the Bulgarian pediatric oncohematological centers.

Materials and methods: Retrospective analysis of the treatment results of children and adolescents (age from 0 to 20 years) with primary AML. Unified AML BFM-backbone type treatment protocol is used.

Results: This study included 97 newly diagnosed patients (44 girls and 53 boys) with AML in Bulgaria between 2003 and 2016. The median age at diagnosis was 10.2 years. The most frequent FAB-morphologic subtype was M2 followed by M4. First complete remission (CR1) was achieved in 83 patients (85.6 %). The 13-year EFS was 49 %, while the overall survival (OS) was 54.6 %. Twenty seven (27.8 %) patients relapsed, with only 5 of them being still alive towards the end of the study period.

Conclusion: The EFS and OS for the children with AML in Bulgaria are comparable with those reported by other European groups. The prognosis of relapsed AML remains still unfavorable for the past 13 years.

Г-12. Белчева М., Н. Ушева, Х. Христозова, В. Калева, В. Йотова. Метаболитен синдром след завършено лечение по повод остра лимфобластна левкемия в детска възраст: резултати от един клиничен център в България. *Педиатрия* 2019; 1: 37-41

*Резюме:*

Това проучване анализира честотата и характеристиките на метаболитния синдром (MS) сред 47 оцелели деца с остра лимфобластна левкемия (ALL), лекувани в един център. Средната възраст при оценката е 20.6 години (диапазон 9-32), а средната продължителност на проследяването е 13.2 години (диапазон 5-25). Контролната група включва 35 доброволци, отговарящи на възрастта и пола. Измерени са ауксологични (височина, тегло, BMI и обиколка на талията (WC) и физиологични параметри (артериално налягане). Биохимичните тестове включват серумна глюкоза и липиден профил. MS се определя в съответствие с консенсуса на Международната федерация за диабет.

MS е по-често сред дългосрочно преживели деца с ALL в сравнение със здрави контроли – 14.9% срещу 0% ( $p < 0.007$ ). Преживелите мъже над и под 18 години са по-склонни да се представят с MS, отколкото мъжки контроли от същите възрастови групи (24% срещу 0%,  $p < 0.007$  и 17% срещу 0%,  $p < 0.02$ ) съответно. Най-разпространените компоненти на MS както при оцелели, така и при контроли са WC (31.9% срещу 5.7%,  $p < 0.001$ ) и (53.25% срещу 14.3%,  $p < 0.001$ ). Честотата на WC и HDL-холестерол също е значително по-висока сред по-младите (под 18) и по-възрастните (над 18) оцелели в сравнение с контролите. Оцелелите имат един, два или три признака на MS по-често, отколкото контролите (съответно 34% срещу 14.3%, 17% срещу 8.6% и 12.8% срещу 0%). Има слаба положителна несъществена връзка между краниалната

лъчетерапия и MS ( $p = 0.097$ ) при мъжете.

MS е по-чест сред всички оцелели пациенти, особено сред мъжете и тези над 18 години. MS признаците се появяват скоро след лечението, обикновено като абдоминално затлъстяване и нарушения в липидния профил. Рутинното проследяване на пациенти в дългосрочна ремисия след ALL в детска възраст трябва да включва оценка на метаболитния риск.

*Abstract: Metabolic Syndrome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: results from a Single Center in Bulgaria*

This study analyzes the frequency and characteristics of metabolic syndrome (MS) among 47 survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated at a single center. Mean age at evaluation was 20.6 years (range 9-32) and mean follow-up duration was 13.2 years (range 5-25). The control group included 35 age- and sex-matched healthy volunteers. Auxologic (height, weight, BMI and waist circumference (WC) and physiological parameters (arterial pressure) were measured. Biochemical tests included serum glucose and lipid profile. The MS was defined according to the International Diabetes Federation's consensus.

MS was more frequent among long-term ALL survivors as compared with healthy controls – 14.9 % vs 0% ( $p < 0.007$ ). Male survivors above and under 18 years of age were more likely to present with MS than male controls of the same age groups (24% vs 0%,  $p < 0.007$  and 17% vs 0%,  $p < 0.02$ ) respectively. Most prevalent components of MS in both survivors and controls were WC (31.9% vs 5.7%,  $p < 0.001$ ) and (53.25% vs 14.3%,  $p < 0.001$ ). The frequency rates of WC and HDL-cholesterol were also significantly higher among younger (under 18) and older (above 18) survivors as compared to controls. Survivors presented with one, two, or three MS signs frequently than controls (34% vs 14.3%, 17% vs 8.6% and 12.8% vs 0%, respectively). There was a weak positive nonsignificant relationship between cranial radiotherapy and MS ( $p = 0.097$ ) in males.

MS is more frequent among childhood ALL survivors, especially among men and those above 18 years of age. MS signs appear shortly after treatment, usually through abdominal obesity and lipid profile abnormalities. Routine follow-up of childhood ALL patients in long-term remission should include an assessment of metabolic risk.

Г-13. Raynova I., V. Kaleva. Report on clinical manifestations and treatment difficulties of toxocara infection in six children in Bulgaria. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 2010; 5: 111-113

*Резюме: Клинични прояви и трудности при лечението на токсокара инфекция при шест деца в България*

Токсокариазата обикновено се проявява като висцерална ларва мигранс и е рядко съобщавано заболяване в различните страни по света. В този доклад се описват шест случая на деца, които са хоспитализирани поради желязодефицитна анемия. В хода на тяхната хоспитализация е открита висока еозинофилна плеоцитоза в периферната кръв и последващите серологични

изследвания за токсокариаза разкриват положителни резултати. Проведени са лабораторни тестове при всички 6 пациенти с два метода – ензимно свързан имуносорбентен тест IgG и Western blot. Подобряване на клиничните и лабораторни резултати е постигнато с помощта на два курса с *albendazole*, антианемични лекарства и витамини. По отношение на този въпрос считаме, че в диференциалната диагноза на тежка анемия с еозинофилия при деца трябва да се включи и токсокариаза.

*Abstract:* Toxocariasis is usually manifested as a visceral larva migrans and is a rarely reported disease in many countries worldwide. In this report, we describe six cases of children, who were hospitalized due to iron deficiency anemia. In the course of their hospitalization, high eosinophilic pleocytosis in peripheral blood was detected and subsequent serological testing for toxocariasis revealed positive results. Laboratory tests were carried out for all 6 patients with two methods-enzyme-linked immunosorbent assay IgG and Western blot. Improvement in the clinical and laboratory results was achieved using two courses of albendazole, anti-anemic drugs and vitamins. Regarding this issue, we consider that in the differential diagnosis of severe anemia in children toxocariasis should be included.

Г-14. Balatzenko G., M. Guenova, I. Kalinova, M. Belcheva, H. Hristozova, V. Kaleva. Simultaneous occurrence of ETV6-RUNX1 and BCR-ABL1 (e1a2) transcripts in a child with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genetics*, 2013; 206 (3): 97-101. doi: 10.1016/j.cancergen.2013.01.004 (IF 2.417)

*Резюме:* Едновременно поява на ETV6-RUNX1 и BCR-ABL1 (e1a2) фузионни транскрипти при дете с В-клетъчна остра лимфобластна левкемия

Представен е рядък случай на 3-годишно момче с В-клетъчна остра лимфобластна левкемия (В-ALL), който се характеризира едновременно с два различни фузионни транскрипти: ETV6-RUNX1 Q2 и BCR-ABL1 (e1a2). Пациентът е с висока температура, диария, нормални стойности на белите кръвни клетки от  $5.9 \times 10^9/L$ , без абнормни клетки, анемия и тромбоцитопения, както и увеличен черен дроб без спленомегалия. Костният мозък е подчертано хиперцелуларен с тотална инфилтрация на агрануларни лимфоидни бластни клетки с В-II (пре-В) лимфобластен фенотип: cyCD79a (+), CD19 (+), sCD22 (+), CD10 (+), CD20 (-), CD34 (+) и sIgM (-), с неясна аберантна коекспресия на миелоидно-асоциираните маркери CD13 (+) и CD33 (+). Конвенционалният цитогенетичен анализ е неуспешен. Въпреки това, молекулярният анализ разкрива BCR-ABL1 (p190) и ETV6-RUNX1 транскрипти. Поставена е диагноза BCR-ABL1 (p190) положителна и ETV6-RUNX1-положителна В-ALL и лечението е започнало съгласно Q3 AIEOP-BFM-ALL2000 протокол. Пълна ремисия е постигната след първия индукционен курс на химиотерапия. Дванадесет месеца след поставянето на диагнозата детето е живо с нива на остатъчно заболяване  $< 0.05\%$ , оценени както чрез 8-цветна поточна цитометрия, така и с PCR.

*Abstract:* We report on a rare case of a 3-year-old boy with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), which was characterized simultaneously with two different fusion transcripts: ETV6-RUNX1 Q2 and BCR-ABL1 (e1a2). The patient presented with fever, diarrhea, normal white blood cell counts of  $5.9 \times 10^9/L$  without circulating abnormal cells, anemia, and thrombocytopenia, as well as an enlarged liver without splenomegaly. The bone marrow was markedly hypercellular with a total infiltration of agranular lymphoid blast cells with a B-II (pre-B) lymphoblastic phenotype: cyCD79a(+), CD19(+), sCD22(+), CD10(+), CD20(-), CD34(+), and sIgM(-), with dim aberrant co-expression of the myeloid-associated markers CD13(+) and CD33(+). Conventional cytogenetic analysis was unsuccessful; however, molecular analysis revealed the BCR-ABL1 (p190) and ETV6-RUNX1 transcripts. A diagnosis of BCR-ABL1 (p190)-positive and ETV6-RUNX1-positive B-ALL was made, and treatment was initiated according to the Q3 AIEOP-BFM-ALL2000 protocol. A complete remission was achieved after the first induction course of chemotherapy. Twelve months after the diagnosis, the child is alive with levels of residual disease of  $< 0.05\%$  estimated both by 8-color flow cytometry and real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction.

Г-15. Carpenter JP, RM. Pennell, T. He, P. Kirk, L. Anderson, J. Porter, J. Walker, R. Galanello, F. Danjou, G. Forni, A. Kattamis, V. Ladis, M. Drossou, D. Vini, A. Michos, V. Perifanis, T. Hazirolan, A. Almeida, Y. Aydinok, S. Bayraktaroglu, M. Rangelova, D. Stoyanova, V. Kaleva, G. Tonev, A. El-Beshlawy, M. Elalfy, I. Al-Nasser, W-Y Au, S-Y Ha, Ch-K Li, W. Chu, L. Chan, M-Y Lu, L. Wahidiyat, M. Merelles-Pulcini, J. de Lara Fernandes, F. Kay, P.J. Ho, J. Hankins, M. Cappellini, S. Daar, J. Sathar, A. Taher, G. Kontoghiorges, K. Belhoul, A. Thompson, J. Kwiatkowski, Ru-San Tan, I. Thuret, C. Badens. International survey of T2\* cardiovascular magnetic resonance in Beta-thalassaemia major. *Haematologica*, 2013; 98 (9): 1368-1374 (IF 5.868)

*Резюме:* Международно изследване на T2\* сърдечно-съдов магнитен резонанс при б-таласемия майор

Натрупването на миокардно желязо е причина за сърдечна недостатъчност и ранна смърт при повечето пациенти с трансфузионно-зависима таласемия. T2\* сърдечно-съдов магнитен резонанс (T2\*) осигурява калибрирани, възпроизводими измервания на миокардното желязо. Въпреки това, има малко данни относно натрупаното желязо в миокарда и връзката му с резултатите в целия свят. Съобщава се за проучване на 3095 пациенти в 27 центъра в света, използващи T2\*. Анализирани са изходното ниво на T2\* и броя на пациенти със симптоми на сърдечна недостатъчност при първо сканиране (дефинирани като симптоми и признаци на сърдечна недостатъчност с обективни доказателства за дисфункция на лявата камера) заедно с по-подробна информация за тези пациенти, които впоследствие са развили сърдечна недостатъчност или са починали. В тази световна кохорта от пациенти с таласемия майор над 43% са имали умерено/тежко натоваарване на миокарда с желязо със значителни географски разлики, а стойностите на T2\* по-малко от

10 ms са силно свързани със сърдечна недостатъчност и смърт.

*Abstract:* Accumulation of myocardial iron is the cause of heart failure and early death in most transfused thalassemia major patients. T2\* cardiovascular magnetic resonance provides calibrated, reproducible measurements of myocardial iron. However, there are few data regarding myocardial iron loading and its relation to outcome across the world. A survey is reported of 3,095 patients in 27 worldwide centers using T2\* cardiovascular magnetic resonance. Data on baseline T2\* and numbers of patients with symptoms of heart failure at first scan (defined as symptoms and signs of heart failure with objective evidence of left ventricular dysfunction) were requested together with more detailed information about patients who subsequently developed heart failure or died. In this worldwide cohort of thalassemia major patients, over 43% had moderate/severe myocardial iron loading with significant geographical differences, and myocardial T2\* values less than 10 ms were strongly associated with heart failure and death.

Г-16. Ljung R., G. Kenet, M.E. Mancuso, V. Kaleva, L. Rusen, D. Tseneklidou-Stoeter, L.A. Michaels, A. Shah, W. Hong, M. Maas Enriquez. BAY 81-8973 safety and efficacy for prophylaxis and treatment of bleeds in previously treated children with severe haemophilia A: results of the LEOPOLD Kids Trial. *Haemophilia* 2016; 22 (3): 354-360 (IF 3.569)

*Резюме:* Безопасност и ефикасност на BAY 81-8973 за профилактика и лечение на кръвоизливи при по-рано лекувани деца с тежка хемофилия А: резултати от LEOPOLD Kids Trial

BAY 81-8973, немодифициран, пълноверижен, рекомбинантен фактор VIII (FVIII), разработен за лечение на хемофилия А, има същата първична аминокиселинна последователност като захароза-формулирания рекомбинантен FVIII, но се произвежда с по-модерни производствени технологии.

Цел: Да се демонстрира безопасност и ефикасност на BAY 81-8973 за профилактика и лечение на кръвоизливи при лекувани деца с хемофилия.

Методи: В тази фаза III, многоцентрово, открито, нерандомизирано проучване момчета на възраст  $\leq 12$  години с тежка хемофилия А и  $\geq 50$  дни на експозиция (ЕД) на продукти с FVIII са получили профилактика с BAY 81 8973 25–50 IU  $\text{kg}^{-1} \geq 2$  пъти седмично за  $\geq 50$  EDs. Крайната точка на ефикасност е годишен брой на кръвоизливи. Оценени са нежеланите събития (AEs) и имуногенността.

Изводи: Профилактиката с BAY 81-8973 с помощта на индивидуализирани схеми за профилактика от 2 x на седмица, 3 x на седмица и през ден е ефикасна за профилактика и лечение на кръвоизливи при деца с тежка хемофилия А. Лечението с BAY 81-8973 се понася добре.

*Abstract:* BAY 81-8973, a full-length, unmodified, recombinant factor VIII (FVIII) in development for treatment of haemophilia A, has the same primary amino acid sequence as Bayer's sucrose-formulated recombinant FVIII but is produced with more advanced manufacturing technologies. Aim: To demonstrate safety and efficacy

of BAY 81-8973 for prophylaxis and treatment of bleeds in previously treated children. Methods: In this phase III, multicentre, open-label, nonrandomized study, boys aged  $\leq 12$  years with severe haemophilia A and  $\geq 50$  exposure days (EDs) to FVIII products received prophylaxis with BAY 81 8973 25–50 IU kg<sup>-1</sup>  $\geq 2$  times weekly for  $\geq 50$  EDs. The efficacy endpoint was annualized number of total bleeds. Adverse events (AEs) and immunogenicity were assessed. No drug-related serious AEs or inhibitors were reported. Conclusions: Prophylaxis with BAY 81-8973 using individualized prophylaxis regimens of 2 x per week, 3 x per week and every other-day infusions was efficacious in prevention and treatment of bleeds in children with severe haemophilia A. Treatment with BAY 81-8973 was well tolerated.

Г-17. De Sanctis V., Soliman AT., Canatan D., Elsedfy H., Karimi M., Daar S., Rimawi H., Christou S., Skordis N., Tzoulis P., Sobti P., Kakkar S., Kilinc Y., Khater D., Alyaarubi SA., Kaleva V., Lum SH., Yassin MA., Saki F., Obiedat M., Anastasi S., Galati MC., Raiola G., Campisi S., Soliman N., Elshinawy M., Jaouni SA., Di Maio S., Wali Y., Elhakim IZ., Kattamis C. An ICET-A survey on Hypoparathyroidism in Patients with Thalassaemia Major and Intermedia: A preliminary report. *Acta Biomed* 2017; 88 (4): 435-444. doi: 10.23750/abm.v88i4.6837

*Резюме: ICET – проучване за хипопаратиреоидизъм при пациенти с таласемия майор и интермедия*

Хипопаратиреоидизмът (НРТ) е рядко заболяване с водещи симптоми на хипокалцемиа, свързано с високи нива на серумен фосфор и отсъстващи или много ниски нива на паратиреоиден хормон (PTH). При пациенти с таласемия НРТ се обяснява главно с трансфузионното претоварване с желязо и неоптимална желязо-хелатираща терапия. Основните цели на това проучване са да се предоставят данни за разпространението, демографските и клиничните особености на НРТ при пациенти с таласемия майор (ТМ) и интермедия (ТИ), живеещи в различни страни, и да се оцени въздействието му в клиничната медицинска практика. В проучването са включени 18 центъра, лекуващи общо 3023 пациенти с ТМ, и 739 – с ТИ. НРТ е съобщено при 206 (6.8%) пациенти с ТМ и 33 (4.4%) пациенти с ТИ. Въпреки че ендокринните усложнения са по-чести при пациенти с ТМ, нетрансфузирани или рядко трансфузирани пациенти с ТИ претърпяват подобен спектър от усложнения, но с по-ниска честота в сравнение с редовно трансфузираните пациенти. В заключение, въпреки че голям международен регистър би помогнал за по-доброто определяне на разпространението, съпътстващите заболявания и най-доброто лечение на НРТ, чрез резултатите от това проучване авторите се надяват да дадат по-ясно разбиране на тежестта на това заболяване и неговите неудовлетворени нужди.

*Abstract:* Hypoparathyroidism (HPT) is a rare disease with leading symptoms of hypocalcemia, associated with high serum phosphorus levels and absent or inappropriately low levels of parathyroid hormone (PTH). In patients with thalassaemias it is mainly attributed to transfusional iron overload, and suboptimal



iron chelation therapy. The main objectives of this survey were to provide data on the prevalence, demographic and clinical features of HPT in thalassemia major (TM) and intermedia (TI) patients living in different countries, and to assess its impact in clinical medical practice. Seventeen centers, treating a total of 3023 TM and 739 TI patients, participated to the study. HPT was reported in 206 (6.8%) TM patients and 33 (4.4%) TI patients. Although endocrine complications were more common in patients with TM, non transfused or infrequently transfused patients with TI suffered a similar spectrum of complications but at a lower rate than their regularly transfused counterparts. In conclusion, although a large international registry would help to better define the prevalence, comorbidities and best treatment of HPT, through the result of this survey we hope to give a clearer understanding of the burden of this disease and its unmet needs.

Г-18. Banchev A., D. Stoyanova, D. Konstantinov, I. Ignatova, E. Peteva, **V. Kaleva**, S. Kostova, N. Petkova, A. Dineva, A. Pavlova. Beyond the bleeding rates – HEAD-US joint assessment in patients treated by late prophylaxis. *Haemophilia* 2019; 25 (00): 1-4 (**IF 2.768**)

*Резюме: HEAD-US оценка на ставния апарат при пациенти с хемофилия, лекувани с късна профилактика*

Първичната профилактика се счита за "златен стандарт" за лечение на пациенти с хемофилия А (НА). Въпреки това, късната профилактика остава широко използвана методика за лечение на деца и млади възрастни в много страни.

Цели: Да се оценят промените в ставите чрез ултразвук при паралелен анализ на съобщената честота на кървене в кохорта, получаващи вторична/късна профилактика.

Методи: Многоцентрово проучване, включващо 42 пациенти на 6–28 години с НА. Глезенните, коленните и лакетните стави са оценени с помощта на ултразвуков протокол HEAD-US и ретроспективно събрана информация за средна честота на кървене (jBR) в съответните стави за 3-годишен период. Резултати: Оценени са 252 стави на 38 деца и млади възрастни с тежка НА и 4 деца с умерена ХА. Средната jBR за 3 години е 17.6 ( $\pm 16.4$ ). Ултразвукът открива аномалии в 54.7% от глезенните стави (mean HEAD US 2.2  $\pm$  2.4), 47.8% от коленете (mean HEAD US 0.96  $\pm$  1) и 19.5% от изследваните лакетни (mean HEAD US 0.73  $\pm$  1.6). Установени са умерени до силни корелации между резултата на HEAD US в различните стави и jBR.

Заклучение: Резултатът на HEAD US ефективно оценява артропатичните отклонения при пациенти, провеждащи късна профилактика. Добрата корелация на откритията с jBR дава очевидно обяснение за връзката между отклоненията и подлежащото нарушение на коагулацията.

*Abstract: Primary prophylaxis is considered "gold standard" for the treatment of patients with Haemophilia A (HA). Nevertheless, prophylaxis, initiated late in life remains widely utilised treatment modality for children and young adults in many countries. Objectives: To assess the joint changes through ultrasound in parallel*

analysis with the bleeding rates reported in a cohort receiving secondary/late prophylaxis. **Methods:** Multi-centre study involving 42 patients aged 6–28 years with a HA. Ankles, knees and elbows were evaluated using HEAD-US ultrasound protocol and 3-year-joint bleeding rates (jBR) for the respected joints retrospectively collected. **Results:** Assessed were 252 joints of 38 children and young adults with severe HA and 4 children with moderate HA. The mean jBR for 3 years was 17.6 ( $\pm 16.4$ ). In 183 no bleeding was reported. Ultrasound detected abnormalities in 54.7% of the ankles (mean HEAD US of  $2.2 \pm 2.4$ ), 47.8% of the knees (mean HEAD US of  $0.96 \pm 1$ ) and 19.5% of the elbows (mean HEAD US  $0.73 \pm 1.6$ ) examined. Moderate to strong correlations were found between HEAD US score in different joints and jBR. **Conclusion:** HEAD US score effectively evaluates arthropathic abnormalities in patients on late prophylaxis. The good correlation of the findings with the jBR grants obvious explanation for the link between the abnormalities and the underlying coagulation disorder.

G-19. De Sanctis V., Soliman A., El-Hakim I., Christou S., Mariannis D., Karimi M., Ladis V., Kattamis A., Daar S., Yassin M., Canatan D., Galati MC., Raiola G., Campisi S., Kakkar S., **Kaleva V.**, Saki F., Ellinides A., Pikis G., Di Maio S., Theodoridis C., Elsedfy H., Kattamis H. Marital status and Paternity in Patients with Transfusion-Dependent Thalassemia (TDT) and Non Transfusion-Dependent Thalassemia (NTDT): An CET-A multicenter survey in different countries. *Acta Biomed* 2019; 90 (3): 000-000. doi: 10.23750/abm.v90i3.8586

*Резюме: Семейно положение и бащинство при пациенти с трансфузионно-зависима таласемия (TDT) и нетрансфузионно-зависима таласемия (NTDT): ICET Проучване в различни страни.*

**Резюме.** Подобрената преживяемост при таласемия майор (ТМ) доведе до нарастващ брой възрастни, които се нуждаят от специализирани грижи и консултации за конкретни житейски събития, като сексуална зрялост и създаване на семейство.

**Цели на изследването:** Основната цел е да се представят резултатите от проучване, което изследва семейното положение и състоянието на бащинство при голяма популация от възрастни мъже с TDT и NTDT, живеещи в страни с високо разпространение на таласемия, и преглед на настоящата литература, използваща систематично търсене на публикувани изследвания.

**Резултати:** Обхванати са общо 966 пациенти от 10 центъра по таласемия от мъжки пол, над 18 години с  $\beta$ -таласемии (738 TDT и 228 NTDT). От тях 240 (24.8%) са били женени или са живели с партньори, а 726 (75.2%) са неомъжени. От 240 пациенти 184 (76.6%) са имали деца в рамките на първите две години от брака. Средният брой деца е  $1.32 \pm 0.06$  ( $1.27 \pm 0.07$  при пациенти с TDT и  $1.47 \pm 0.15$  при пациенти с NTDT;  $p > 0.05$ ). От 184 пациенти 150 (81.5%) имат естествено зачеване, 23 (12.5%) изискват индукция на сперматогенеза с гонадотропини (hCG и hMG), 8 (4.3%) се нуждаят от интрацитоплазмена инжекция на сперма (ICSI), а 3 имат осиновено дете. 39 пациенти с TDT и NTDT са поискали медицинска помощ, тъй като не са били в

състояние да баща по естествен начин.

Изводи: Нашето изследване предоставя подробна информация в нова област, където има малко съвременни данни. Разбирането на аспектите на мъжкото репродуктивно здраве е важно за лекарите, ангажирани с грижите за мъже с таласемии, да предадат посланието, че перспективите за бащинство са потенциално добри поради прогресивните подобрения в схемите на лечение и поддържащите грижи.

*Abstract:* Improved survival has led to a growing number of adults requiring specialised care and counselling for specific life events, such as sexual maturity and acquisition of a family. Aims of the study: The main aim is to present the results of a survey that investigated the marital and paternity status in a large population of adult males with TDT and NTDT living in countries with a high prevalence of thalassemia and to review of current literature using a systematic search for published studies. Results: Ten out of 16 Thalassaemia Centres (62.5%) of the ICET-A Network, treating a total of 966 male patients, aged above 18 years with  $\beta$ -thalassemias (738 TDT and 228 NTDT), participated in the study. Of the 966 patients, 240 (24.8%) were married or lived with partners, and 726 (75.2%) unmarried. The mean age at marriage was  $29.7 \pm 0.3$  years. Of 240 patients, 184 (76.6%) had children within the first two years of marriage ( $2.1 \pm 0.1$  years, median 2 years, range 1.8 - 2.3 years). The average number of children was  $1.32 \pm 0.06$  ( $1.27 \pm 0.07$  in TDT patients and  $1.47 \pm 0.15$  in NTDT patients;  $p > 0.05$ ). Of 184 patients, 150 (81.5%) had natural conception, 23 (12.5%) required induction of spermatogenesis with gonadotropins (hCG and hMG), 8 (4.3 %) needed intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and 3 adopted a child. 39 patients with TDT and NTDT asked for medical help as they were unable to father naturally: Conclusions: Our study provides detailed information in a novel area where there are few contemporary data. Understanding the aspects of male reproductive health is important for physicians involved in the care of men with thalassemsias to convey the message that prospects for fatherhood are potentially good due to progressive improvements in treatment regimens and supportive care.

#### *ПУБЛИКУВАНИ РЕЗЮМЕТА*

Г-20. Ljung R., G. Kenet, E. Santagostino, V. Kaleva, L. Rusen, D. Tseneklidou-Stoeter, LA. Michaels, A. Shah, W. Hong. Safety and Efficacy of BAY 81-8973 for Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously Treated Children With Severe Hemophilia A: Results of the LEOPOLD Kids Study, Part A. P-T-016, WFH 2014 World Congress, 11-15 May 2014 Melbourne, Australia. *Haemophilia* 2014; 20 (Suppl. 3): 22 (IF 2.603)

*Резюме: Безопасност и ефикасност на BAY 81-8973 за профилактика и лечение на кръвоизливи при по-рано лекувани деца с тежка хемофилия А: резултати от проучването LEOPOLD Kids, част А*

Въведение и цели: BAY 81-8973 е нов рекомбинантен фактор VIII (FVIII) за лечение на хемофилия А. Целта на това проучване е да покаже безопасността и

ефикасността на BAY 81 8973 за профилактика и лечение на кръвене и по време на операции при деца с тежка хемофилия А.

Материали и методи: Тази фаза III, многоцентрово, отворено, нерандомизирано проучване е част от програмата за клинично изпитване LEOPOLD. Част А от това двуетапно проучване включва момчета на възраст  $\leq 12$  години с тежка хемофилия А с  $\geq 50$  дни на експозиция (EDs) на продукти на FVIII без анамнеза за инхибитори. Пациентите получават BAY 81-8973 профилактика 25-50 IU/kg  $\geq 2$  пъти седмично. Проучването продължава до достигане на  $\geq 50$  ЕД на пациент (приблизително 6-8 месеца) и наблюдение за  $\geq 100$  ЕД. Записването на пациентите е поетапно, като се започва с пациенти на възраст 6-12 години, последвани от пациенти на възраст  $< 6$  години. Основната крайна точка на ефикасност е среден годишен брой на ставни кръвоизливи, възникнали в рамките на 48 часа след предишната инжекция за профилактика.

Резултати: Средният годишен брой на кръвоизливите в рамките на 48 часа от предишната инжекция за профилактика е 1.88 (0-3.97) за групата на възраст  $< 6$  години, 0 (0-1.96) за групата на възраст 6-12 години и 0 (0-3.95) за комбинираните възрастови групи. Средният (IQR) годишен брой на съвместни кръвоизливи и спонтанни кръвоизливи в рамките на 48-часов период са 0 (0-0) за комбинираните възрастови групи. Средният (IQR) годишен брой кръвоизливи за комбинираните възрастови групи е 1.90 (0-6.02) за общи кръвоизливи, 0 (0-2.01) за ставни кръвоизливи и 0 (0 0) за спонтанни кръвоизливи. Не се съобщава за свързани с лечението сериозни АЕ или инхибитори.

Изводи: Установено е, че профилактичното лечение с BAY 81-8973 е ефикасно за профилактика и лечение на кръвоизливи при деца с тежка хемофилия А. BAY 81-8973 също показва добра поносимост.

*Abstract:* Introduction and Objectives: BAY 81-8973 is a new full-length recombinant factor VIII (FVIII) product in development for treatment of hemophilia A. The aim of this study was to demonstrate the safety and efficacy of BAY 81 8973 for prophylaxis and treatment of bleeds and during surgeries in children with severe hemophilia A.

Materials and Methods: This phase 3, multicentre, open-label, nonrandomized study was part of the LEOPOLD clinical trial program. Part A of this 2-part study included boys aged  $\leq 12$  years with severe hemophilia A with  $\geq 50$  exposure days (EDs) to any FVIII product and no history of FVIII inhibitors. Patients received BAY 81-8973 prophylaxis 25–50 IU/kg  $\geq 2$  times weekly. The primary efficacy endpoint was the annualized number of total bleeds that occurred within 48 hours of the previous prophylaxis injection. Additional efficacy variables included the annualized number of total bleeds, joint bleeds, and spontaneous bleeds. Safety endpoints included adverse events (AEs) and immunogenicity. The main study results from part A are presented here.

Results: The median (interquartile range [IQR]) annualized number of total bleeds within 48 hours of the previous prophylaxis injection was 1.88 (0–3.97) for the group

aged < 6 years, 0 (0–1.96) for the group aged 6–12 years, and 0 (0–3.95) for the combined age groups. The median (IQR) annualized numbers of joint bleeds and spontaneous bleeds within the 48-hour period were both 0 (0–0) for the combined age groups. Median (IQR) annualized number of bleeds for the combined age groups was 1.90 (0–6.02) for total bleeds, 0 (0–2.01) for joint bleeds, and 0 (0–0) for spontaneous bleeds. No treatment-related serious AEs or inhibitors were reported.

Conclusions: Prophylactic treatment with BAY 81-8973 was found to be efficacious in prevention and treatment of bleeds in children with severe hemophilia A. BAY 81-8973 also exhibited good tolerability.

Г-21. Dimova M., B. Kanazirev, **V. Kaleva**, S. Gercheva, L. Gercheva, K. Petrova, V. Zlateva. NT-proBNP correlates with LAVi and LVMMi in patients with  $\beta$ -thalassemia major. *European Congress of Heart Failure, 2017 Paris 29.04.-02.05.2017, P2267.*

*European Journal of Heart Failure* 2017; 19 (Suppl. S1): 585-585 (IF 10.683)

*Резюме: NT-proBNP корелира с LAVi и LVMMi при пациенти с  $\beta$ -таласемия майор*

Въведение: Основната причина за смърт при пациенти с  $\beta$ -таласемия майор (ТМ) са рано настъпващи сърдечни усложнения и особено сърдечна недостатъчност, които се дължат на вторично засягане на сърцето, следствие от претоварване с желязо.

Цел: да се разграничи високодебитното състояние от високодебитната сърдечна недостатъчност при пациенти с бета-ТМ чрез биомаркери за сърдечна недостатъчност – NT-proBNP и ехокардиографски параметри.

Методи: При 32 пациенти (18-62 години) с  $\beta$ -таласемия са изследвани NT-proBNP и ехокардиографски параметри за диагностициране на сърдечна недостатъчност. Използвана е и контролна група от 28 здрави индивиди, сравнени с пациенти с увеличен NT-proBNP (9 пациенти с ТМ NT-pro-BNP+), и с нормален NT-pro-BNP (ТМ с NT-pro-BNP–).

Резултати: Индексираната левокамерна мускулна маса (LVMi), индексираният обем на лявото предсърдие (LAVi) и относителната дебелина на стената (RWT) на пациентите с ТМ са по-големи в сравнение с контролите и LAVi е значително по-голям в групата на ТМ NT-proBNP+. Корелациите бяха както следва: NT-pro-BNP с LAVi 0.672 и 0.399 с LVMMi. Стрейн, систолната скорост на миокарда (Sm) и крайният диастоличен диаметър (EDD) се увеличават значително в сравнение с контролите, но не и между ТМ NT-pro-BNP– и ТМ NT-pro-BNP+ групите. NT-proBNP корелира лошо с MRI натоварване на желязо T2\* - 0.199.

Изводи: Хипертрофия на лявата камера и структурно ремоделиране на лявото предсърдие са най-значимите разлики между здрави контроли и пациенти с ТМ. Стрейна и систолната миокардна скорост са също намалени. Единствената значима разлика между пациентите с ТМ NT-pro-BNP– и ТМ NT-pro-BNP+ е обемът на LA.

*Abstract:* Background: The main cause of death of  $\beta$ -thalassemia major patients is early cardiac complications and especially heart failure that have been attributed to secondary iron overload despite optimal chelation.

Purpose: To discriminate high output state from high output failure in patients with  $\beta$ -thalassemia major by means of heart failure biomarkers – NT-proBNP and echocardiographic parameters.

Methods: In 32 treated adult patients (18-62 years) with  $\beta$ -thalassemia major NT-proBNP was investigated together with echocardiographic parameters to diagnose presence of heart failure. A control group of 28 healthy individuals was also used to compare with patients with both increased (9 patients) (TM NT-pro-BNP+) and normal NT-pro-BNP (TM NT-pro-BNP-).

Results: Left ventricular mass index (LVMI) and left atrial volume index (LAVi) and relative wall thickness (RWT) of TM patients were bigger compared to controls and, and LAVi was significantly greater in TM NT-proBNP+ group. Correlations were as follow: NT-pro-BNP with LAVi- 0.672 and 0.399 with LVMMi. Strain, Systolic myocardial velocity (Sm) and end-diastolic diameter (EDD) were increased significantly compared to controls, but not between TM NT pro-BNP- and TM NT pro-BNP+ groups. NT-proBNP correlated poorly with MRI iron loading T2\*- 0.199.

Conclusions: Left ventricular hypertrophy, structural remodeling and LA volumes were the most significant differences between healthy controls and TM patients. Strain and systolic myocardial velocity were also diminished. The only significant difference between TM NT-proBNP- and TM NT-proBNP+ patients were LA volumes.

Г-22. Banchev A., D. Stoyanova, D. Konstantinov, I. Ignatova, E. Peteva, **V. Kaleva**, S. Kostova, A. Pavlova. Correlating Joint Bleeding Rates and HEAD US score in Haemophilia A patients treated by late/secondary prophylaxis. P034, 12<sup>th</sup> Annual Congress of EAHAD, 6-8 February 2019, Prague, Czech Republic. *Haemophilia* 2019; 25 (Suppl. 1): 52-53 (IF 2.768)

*Резюме:* Корелация между честотата на ставни кръвоизливи и HEAD US score при лекувани пациенти с хемофилия А чрез късна/вторична профилактика

Цел: Да се оцени ставното здраве с помощта на ултразвуково изследване и анализ на докладвани кръвоизливи в кохорта, получаващи късна/вторична профилактика.

Методи: Изследването включва 42 пациенти с хемофилия А (НА) (6-28 години), лекувани в 3 центъра за хемофилия в България. Глезенните, коленните и лакетните стави се оценяват с помощта на ултразвуков протокол HEAD-US и предхождащи ставни кръвоизливи (jBR) за 3-годишен период.

Резултати: Оценени са 252 стави на 38 деца и млади възрастни с тежка НА и 4 деца с умерена НА. Ултразвукът идентифицира дефекти в 54.7% глезенни стави, 47.8% коленни стави и 19.5% лакетни стави. Установени са умерени до силни корелации между резултата на HEAD US в различни стави и jBR.

Заключение: Резултатът на HEAD US ефективно оценява артропатичните отклонения при пациенти, провеждащи късна/вторична профилактика.

**Abstract:** Aim: To evaluate the joint health using ultrasound examination along with analysis of the reported bleeding events in a cohort receiving late/secondary prophylaxis.

Methods: The study comprises 42 patients with Haemophilia A (HA) (6-28 years old) treated in 3 haemophilia centres in Bulgaria. Ankles, knees and elbows were evaluated using HEAD-US ultrasound protocol and 3-year-joint bleeding rates (jBR) for the respected joints retrospectively collected.

Results: Assessed were 252 joints of 38 children and young adults with severe HA and 4 children with moderate HA. Ultrasound identified defects in 54.7% ankles, 47.8% knees and 19.5% elbows. Moderate to strong correlations were found between HEAD US score in different joints and jBR.

Conclusion: HEAD US score effectively evaluates arthropathic abnormalities in patients on late/secondary prophylaxis.

Г-23. Dimova M., B. Kanazirev, **V. Kaleva**, K. Petrova, V. Zlateva, Y. Bocheva, S. Nikolova. Iron deposition in the heart does not completely predict cardiac structural or functional impairment in patients with beta-thalassemia major. *European Congress of Heart Failure, 2018 Vienna 26.05.-29.05.2018, P1028. European Journal of Heart Failure* 2018; 20: 250-250 (IF 10.683)

**Резюме:** Отлагането на желязо в сърцето не прогнозира напълно сърдечното структурно или функционално увреждане при пациенти с бета-таласемия. Сърдечносъдовите усложнения и особено сърдечната недостатъчност са водещата причина за заболяемост и смъртност при трансфузионно зависима таласемия майор (ТМ). Основният патофизиологичен механизъм се счита отлагането на желязо в миокарда.

Цел: Да се проучи влиянието на желязното натоварване при трансфузионно зависима ТМ върху структурни и функционални сърдечни параметри като ранни признаци на сърдечна недостатъчност.

Пациенти и методи: Изследвахме 37 пациенти с ТМ, средна възраст  $32.35 \pm 10.93$  години, 54% жени, с ехокардиография, CMR (T2\*) и NT-proBNP.

Резултати: Средната стойност на T2\* е  $24.7 \pm 11.8$ , като 6 пациента имат T2\* < 10, 3 пациента – 10-20 и 24 пациента > 20. Съществува корелация между отлагането на желязо и съотношението E/e': стойността на T2\* намалява в горния терцил на E/e', докато максималният му е в средния диапазон. При многофакторния линеен регресионен анализ с поетапно подбиране на променливите се установява, че единственият важен ехокардиографски предиктор за миокарден железен товар е E/e'. Увеличаването на E/e' с 1 единица е свързано с намаляване на стойността на T2\* с 3.46 (95% CI -6.45-0.465,  $p = 0.026$ ), след коригиране за пол, lnBNP, възраст, ФИ, LAVi, LVMMi, TDISm, стрейн и средно АН. Не откриваме други значими корелации между T2\* и други сърдечни и хемодинамични параметри.

Изводи: Връзката между отлагането на желязо и E/e' показва ранно влошаване на диастолната функция. Претоварването с желязо на миокарда не е

единствената причина за сърдечни усложнения, а фиброзата и хроничното исхемично състояние също са важни патогенетични фактори за развитието на сърдечна недостатъчност при ТМ.

*Abstract:* Cardiovascular complications and especially the heart failure are the leading cause of morbidity and mortality in transfusion dependent Thalassemia Major (TM). The main pathophysiological mechanism is considered to be iron deposition in the myocardium.

*Aim:* To investigate the impact of cardiac iron load in transfusion dependent TM on structural and functional cardiac parameters as early signs of heart failure.

*Patients and methods:* We studied 37 TM patients, mean age  $32.35 \pm 10.93$  yrs, 54% female, with echocardiography, CMR (T2\*) and NT-proBNP.

*Results:* Mean value of T2\* is  $24.7 \pm 11.8$ , median 27.17; 6 pts have T2\* < 10, 3 pts 10-20, and 24 pts > 20. There is a correlation between iron deposition and E/e' ratio: T2\* value decreases in the upper tertile of E/e' while its maximum is in the middle range. In multifactor linear regression analysis with stepwise selection of the variables we find that the only significant echocardiographic predictor of myocardial iron load is E/e'. Increase of E/e' with 1 unit is related to decrease of the value of T2\* with 3.46 (95% CI= -6.45-0.465,  $p = 0.026$ ), after adjusting for sex, lnBNP, age, EF, LAVi, LVMMi, TDISm, strain, and mean SBP. We find no other significant correlations between T2\* and other cardiac and hemodynamic parameters.

*Conclusions:* The relation between iron deposition and E/e' shows early deterioration of diastolic function. Myocardial iron overload is not the only cause of cardiac complication and fibrosis and chronic ischemic condition are also important pathogenetic factors for the development of heart failure in TM.

**ПОКАЗАТЕЛ 8. Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни токове**

#### *ПЪЛНОТЕКСТОВИ ПУБЛИКАЦИИ*

Г-24. Калева В. Характеристика на инфекциозните усложнения при фебрилна неутропения у деца със злокачествени заболявания. *Инфектология* 2006; 2: 11-13

#### *Резюме:*

Усъвършенстването на антитуморната химиотерапия (АТХТ), свързаните с нея имunosупресия и фебрилна неутропения (ФН) създават нова и тежкопротичаща инфекциозна патология.

Цел на този обзор е да анализира съвременните клинични представи за злокачествените заболявания и ФН при деца, като риск за сериозни инфекциозни усложнения (ИУ).

Цитират се и се дискутират категориите ИУ според класификацията на Европейската организация за изследване и лечение на рака (EORTC).

Анализират се доминиращите места на инфекции при малигнени хемопатии



(МХ) и солидни тумори (СТ). Специално се разглеждат съвременните проучвания върху честота, класификация и прогноза на бактериемия и се дискутира целият нозологичен спектър от ИУ.

В заключение се формулират изводи за клиничен подход и прогноза при инфекции, свързани с ФН при онкологично болни деца.

*Abstract: Characterization of infectious complications by febrile neutropenia in children with malignant diseases*

Improvement of antitumour chemotherapy, associated immunosuppression and febrile neutropenia (FN) provide the opportunity for new and serious infections. The aim of this article is to analyze contemporary clinical concepts for malignant diseases and FN in children as a risk factor for serious infectious complications (IC). Categories IC according to the classifications of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) are cited and discussed. Dominating sites of infection in malignant hemopathies and solid tumours are analyzed. Special considerations about present-day studies on the frequency, classification and prognosis of bacteriemia are included. There is a discussion of the whole nosological specter of IC. Conclusions at the end concern a clinical approach and prognosis in FN associated infections in children with malignant diseases.

Г-25. Калева В., М. Белчева, Х. Христовова, И. Рачева, Ст. Кертикова.

Структура на инфекциозните усложнения при фебрилна неутропения у деца с малигнен хемопатии и солидни тумори. *Инфектология* 2006; 2: 14-18

*Резюме:*

Онкологично болните деца с фебрилна неутропения (ФН) в хода на антитуморна химиотерапия (АТХТ) често се представят с инфекциозни усложнения (ИУ).

Цел на проучването е да се анализира честотата и нозологичната структура на ИУ при ФН у деца с малигнен хемопатии (МХ) и солидни тумори (СТ).

Изследването включва 382 епизода на ФН, регистрирани при 174 деца (132 с МХ и 42 със СТ). Проучваният период е разделен на два подпериода (1990-94 и 1995-2003 г.), а ИУ са класифицирани в три категории: микробиологично-документирана инфекция (МДИ), клинично-документирана инфекция (КДИ) и фебрилитет с неясен произход (ФНП). Най-чест е относителният дял на епизодите с МДИ (42%), следван от епизодите с КДИ (31%) и ФНП (27%). В групата със СТ сигнификантно доминират епизоди с ФНП пред такива с КДИ (42% срещу 23%). Най-често се регистрира орален мукозит (24.8%), следван от пневмония и ентероколит (по 10.6%), инфекции на горни дихателни пътища (ИГДП) (9.9%), сепсис (9.1%), инфекция на пикочните пътища (ИПП) и езофагит (по 5.9%), инфекция на кожа и меки тъкани (5.3%), инфекция на траен венозен път (4.3%) и др. За разлика от групата със СТ, при деца с МХ сигнификантно по-чести са езофагит и инфекции, свързани с траен венозен път и по-редки – ИПП и ИГДП. През по-късния период на проучване

сигнификантно се снижава честотата на инфекциите на кожа и меки тъкани, а делът на езофагит и ИПП нараства.

В заключение се формулират следните изводи: (i) от всички ИУ най-чест е относителният дял на епизодите с МДИ; (ii) при деца със СТ сигнификантно доминират случаи с ФНП; (iii) от всички инфекции най-чест е оралният мукозит; (iv) сепсисът е сигнификантно по-чест при МХ; (v) при МХ нараства честотата на езофагит и ИПП.

*Abstract: Structure of infectious complications by febrile neutropenia in children with malignant hemopathies and solid tumours*

Children with malignant diseases and febrile neutropenia (FN) present frequently with infectious complications (IC) in the course of chemotherapy (HT). The aim of the study is to analyze the frequency and nosological structure of IC by FN in children with malignant hemopathies (MH) and solid tumours (ST). The study includes 382 episodes of FN, which were registered in 174 children (132 with MH and 42 with ST). The investigated period was divided into two subperiods (1990-94 and 1995-2003). IC are classified in three categories: microbiologically documented infections (MDI), clinically documented infections (CDI) and fever of unknown origin (FUO). The biggest part of episodes with IC are these of MDI (42%), followed by CDI (31%) and FUO (27%). In the group of patients with ST, FUO significantly dominates over CDI (42% and 23% respectively). Oral mucositis is most frequently encountered (24.8%), followed by pneumonia and enterocolitis (10.6% each of them), upper respiratory tract infections (URTI) (9.9%), sepsis (9.1%), urinary tract infections (UI) and esophagitis (5.9% each), skin and soft tissue infections (5.3%), intravenous line infections (4.3%) and others. In contrast to the group of patients with ST, children with MH suffer significantly more often from esophagitis and intravenous line infections and less often from UI and URTI. There is a significant reduction of the rate of skin and soft tissue infections during the later subperiod of the study. In the same time esophagitis and UI are becoming more frequent. The following conclusions are made at the end: (i) among all IC episodes with MDI are the biggest part; (ii) patients with FUO are significantly more among children with ST; (iii) most frequent infection is oral mucositis; (iv) sepsis is significantly more frequent in MH; (v) frequency of esophagitis and UI in MH is growing.

Г-26. **Калева В.** Начални семиотични модели при най-често срещаните злокачествени заболявания в детската възраст. *Практическа педиатрия* 2006; 4: 6-13

*Резюме:*

През последните 20 години преживяемостта на онкологично болните деца е сигнификантно подобрена благодарение на усъвършенствания диагностичен подход и приложението на комбинирани терапевтични режими, включващи хирургия, лъчелечение и високодозна химиотерапия. Днес се приема, че над 70% от детските неоплазии са лечими и този процент зависи както от биологичния вид, така и от клиничния стадий на заболяването по време на

неговото диагностициране. Относително ниската честота на детските злокачествени заболявания и фактът, че началните им признаци са неспецифични, са причина за нисък индекс на подозрение от страна на родители и лекари в доболничната практика. Всичко това води до късно поставена диагноза и е една от основните причини за дисеминиране на малигнения процес и влошаване на терапевтичните резултати. Представят се началните семиотични модели на най-често срещаните малигнени заболявания в детска възраст и някои генетични синдроми, изискващи повишено внимание за развитие на неоплазми.

*Abstract: Initial semiotic patterns in the most common childhood malignancies*

In the last 20 years, the survival rate of cancer patients has been significantly improved thanks to an advanced diagnostic approach and the use of combination therapies including surgery, radiation and high-dose chemotherapy. Today it is assumed that over 70% of childhood neoplasias are treatable and this percentage depends on both the biological type and the clinical stage of the disease at the time of its diagnosis. The relatively low incidence of childhood malignancies and the fact that their initial signs are nonspecific are the reason for the low index of suspicion on the part of parents and doctors in pre-hospital practice. All this leads to a late diagnosis and is one of the main causes of dissemination of the malignancy process and worsening of therapeutic results. The initial semiotic models of the most common childhood malignancies and some genetic syndromes requiring caution for the development of neoplasms are presented.

Г-27. **Калева В.** Инфекциозни усложнения при деца със злокачествени заболявания и фебрилна неутропения. *Списание на Българско онкологично дружество* 2008; 1: 2-9

*Резюме:*

Инфекциозните усложнения (ИУ) са едни от най-честите причини за болестност и смъртност при деца със злокачествени заболявания. Цел на този обзор е да представи клиничната и микробиологична характеристика на ИУ при онкологично болни деца с фебрилна неутропения. Цитират се и се дискутират категориите ИУ и доминиращите места на инфекции при малигнени хемопатии (МХ) и солидни тумори (СТ). Специално се разглеждат съвременните проучвания върху честота, класификация и прогноза на бактериемия. Подробно се представя микробиологичният спектър на ИУ, дискутират се последните тенденции за промяната му, свързани с географското местоположение и локалната специфика на различните медицински центрове. Описват се характерните особености на различните места на инфекция и най-честите инфекциозни причинители в тях.

*Abstract: Infectious complications in children with malignant diseases and febrile neutropenia*

Infections often worsen the course and treatment of malignant diseases especially in cases with febrile neutropenia (FN). The aim of this review is to analyze the

contemporary models and epidemiology and microbiology of infectious complications in the course of malignant hemopathies and solid tumors in adults and children. The microbiological spectrum of malignant diseases and FN are analyzed in details and the up-to-date tendencies are discussed, regarding their changes connected with the geographic location and local specificity of the different medical centres. The peculiar differences of the different places of infection and the most frequent infectious agents are described. Conclusions are made about the clinical evaluation of different agents of local infectious and sepsis in patients with malignant diseases and FN.

Г-28. **Калева В.** Начална клинична оценка на деца със злокачествени заболявания и фебрилна неутропения. *Списание на Българско онкологично дружество* 2008; 1: 10-12

*Резюме:*

Фебрилна неутропения (ФН) е едно от най-честите усложнения при деца със злокачествени заболявания. Появата на фебрилитет по време на неутропения се приема като критичен маркер за възможна бактериална или фунгиална инфекция и всеки пациент се подлага на клиничен преглед и изследвания, преследващи нейното клинично и микробиологично потвърждение. В настоящия литературен обзор са представени съвременните препоръки за провеждане на начална клинична оценка при деца с ФН. При всички пациенти се провежда задължителен физикален преглед и различни образни, микробиологични и серологични изследвания в зависимост от вида и тежестта на клиничната манифестация.

*Abstract: Initial clinical evaluation in children with malignant diseases and febrile neutropenia*

One of the most frequent complications in children with malignant diseases is the febrile neutropenia (FN). The appearance of febrile status during neutropenia has been accepted as a critical marker for a possible bacterial and fungal infection and every patient has to pass clinical and other examinations, monitoring its clinical and microbiological verification.

The up-to-date recommendations for the fulfillment of the initial clinical evaluation in children with FN have been presented in this literary review. Mandatory clinical examination and different imaging, microbiological and serological examinations depending on the type and grade of the clinical manifestation are conducted to every patient.

**II. Извън участващите в доказателствения материал за покриване на минималните изисквания за заемане на АД “професор” – общо 161 броя**

*КОЛЕКТИВНИ МОНОГРАФИИ, УЧЕБНИЦИ, РЪКОВОДСТВА*

1. **Калева В., А. Стоянова, М. Рангелова, Д. Стоянова.** Обременяване на организма с желязо и желязо-хелатираща терапия. *Наръчник за клинично поведение при бета таласемия.* БНДКТХ, 2007; 39-50

*Резюме:*

Текстът на този наръчник представлява съвременен литературен обзор на най-актуални диагностични, терапевтични и профилактични програми при таласемия от началото на ХХІ век. Съставен е от работна група на Българско медицинско сдружение по хематология, включваща национални специалисти с различни профили и направления – хематолози, педиатри, кардиолози, ендокринолози, гастроентеролози, психолози, генетици и др. Целите му са да очертае разнообразни модели за грижи и да дефинира някои алгоритми за поведение при болни от таласемия. Обременяването на организма с желязо е най-значимото усложнение при таласемия майор (ТМ) и ако не се профилактира и лекува адекватно, то определя фаталния изход при пациентите. Авторите са представили най-честите органни локализации на железен свръхтовар (черен дроб, сърце, кости и ендокринни жлези), алгоритъма за неговата периодична оценка и свързания с това избор на моно- или комбинирана желязо-хелатираща терапия, включваща медикаментите *desferrioxamine, deferiprone* и *deferasirox*.

*Abstract: Iron overload and iron-chelation therapy*

The text of this guide is a contemporary literary overview of the most current diagnostic, therapeutic and prophylactic programs in thalassemia since the beginning of the 21st century. It is composed of a working group of the Bulgarian Association for Hematology, comprising national specialists with different profiles and fields - hematologists, pediatricians, cardiologists, endocrinologists, gastroenterologists, psychologists, geneticists and others. Its goals are to outline a variety of care models and to define some behavior algorithms for patients with thalassemia.

Burdening the body with iron is the most significant complication in thalassemia major (ТМ) and if not properly prevented and treated, share the fatal outcome in patients. The authors presented the most common organ localization of iron overload (liver, heart, bones, and endocrine glands), the algorithm for its periodic evaluation, and the associated choice of mono- or combination iron-chelating therapy, including *desferrioxamine, deferiprone* and *deferasirox*.

2. **Калева В.** Спленектомия при таласемия майор. *Наръчник за клинично поведение при бета таласемия.* БНДКТХ, 2007; 68-70

*Резюме:*

Текстът на този наръчник представлява съвременен литературен обзор на най-актуални диагностични, терапевтични и профилактични програми при таласемия от началото на ХХІ век. Съставен е от работна група на БМДКТХ, включваща национални специалисти с различни профили и направления – хематолози, педиатри, кардиолози, ендокринолози, гастроентеролози, психолози, генетици и др. Целите му са да очертае разнообразни модели за

грижи и да дефинира някои алгоритми за поведение при болни от таласемия. При пациенти, получаващи редовни хемотрансфузии и желязо-хелатираща терапия, слезката е таргетен орган за деструкция на увредени еритроцити, желязна редистрибуция и складиране на освободено желязо в потенциално нетоксични депа. Масивна спленомегалия с хиперспленизъм, изразяващ се с левкопения, тромбоцитопения и необходимост от по-чести хемотрансфузии се регистрира обикновено при пациенти с неадекватен трансфузионен режим и изисква провеждането на спленектомия. По тази тема авторите представят абсолютните и относителни индикации за спленектомия, предпочитаната възраст за нейното осъществяване, възможните усложнения, свързани със спленектомия, и тяхната превенция чрез прилагане на имуно- и химиопрофилактика.

*Abstract: Splenectomy in thalassemia major*

The text of this guide is a contemporary literary review of the most current diagnostic, therapeutic and prophylactic programs in thalassemia since the beginning of the 21st century. It is composed of a working group of Bulgarian Association for Hematology, comprising national specialists with different profiles and fields - hematologists, pediatricians, cardiologists, endocrinologists, gastroenterologists, psychologists, geneticists and others. Its goals are to outline a variety of care models and to define some behavior algorithms for patients with thalassemia. In patients receiving regular haemotransfusions and iron chelation therapy, the spleen is a target organ for the destruction of damaged erythrocytes, iron redistribution, and storage of released iron in potentially non-toxic depots. Massive splenomegaly with hypersplenism, expressed with leukopenia, thrombocytopenia and the need for more frequent haemotransfusions, is usually recorded in patients with inadequate transfusion regimens and requires splenectomy. On this topic, the authors presented the absolute and relative indications for splenectomy, the preferred age for its implementation, the possible complications associated with splenectomy and their prevention through the use of immuno- and chemoprophylaxis.

3. **Калева В.**, в авторски колектив. Медицински стандарти за системно лекарствено лечение на солидни злокачествени тумори. *Списание на Българско онкологично дружество* 2009; 1:1

*Резюме:*

Системното лекарствено лечение на солидни злокачествени тумори е утвърден прием наред с другите два основни метода (хирургия, лъчелечение). На съвременния етап от развитие на клиничната онкология лекарственото лечение търпи най-бързо развитие, като възможностите му непрекъснато се обогатяват с нови фармакологични и биологични средства, водещи до подобряване на терапевтичните резултати. С това расте и отговорността на химиотерапевтите (медицински онколози) за избор на лечение с най-висока ефективност и с по-малка токсичност.

Използването на медицински стандарти за системно лекарствено лечение е

необходимо, за да се осигури ефективна и унифицирана терапия на всички ракови болни в България, независимо в кое специализирано онкологично лечебно заведение се лекуват. Изработването на тези стандарти е основано на указания на Европейското общество по медицинска онкология (ESMO), Националната онкологична мрежа на САЩ (NCCN) и Американското общество за клинична онкология (ASCO). Разликите в отделните страни са в зависимост от икономическото им състояние и бюджета на здравноосигурителните системи. В България стандартите се актуализират ежегодно. Това се осъществява по инициатива на Българското онкологично дружество (БОД). Настоящият медицински стандарт е изготвен по Шесто издание на TNM класификацията на СЗО.

*Abstract: Medical standards for systemic drug treatment of solid malignancies*  
Systemic drug treatment for solid malignancies is a well-established admission along with the other two main methods (surgery, radiation). At the present stage of the development of clinical oncology, drug therapy is rapidly developing, with its capabilities constantly being enhanced with new pharmacological and biological agents leading to improved therapeutic results. With this, the responsibility of chemotherapists (medical oncologists) for choosing the most effective and less toxic treatment is growing.

The use of medical standards for systemic drug treatment is necessary to ensure effective and uniform treatment of all cancer patients in Bulgaria, regardless of which specialized oncology facility they are treating. The development of these standards is based on guidelines from the European Society of Medical Oncology (ESMO), the US National Oncology Network (NCCN) and the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Differences between countries depend on their economic status and the budget of health insurance systems. In Bulgaria, standards are updated annually. This is done at the initiative of the Bulgarian Oncology Society (BOD). This medical standard is based on the Sixth Edition of the WHO TNM Classification.

4. Петков Г., Ст. Кертикова, **В. Калева**, Ив. Чакъров. Заболявания на кръвта и кръвотворната система. *Практически наръчник по педиатрия*. Издателство Кота. Ст. Загора, 2010; 472-548

*Резюме:*

*Наръчникът по Педиатрия* е учебно помагало за студенти по медицина, педиатри и общопрактикуващи лекари по всички направления на детските болести. Съставен е от мащабен колектив, включващ специалисти с различни профили и направления в педиатрията – педиатри, кардиолози, пулмолози, ендокринолози, гастроентеролози, хематолози и др. Разделът *Заболявания на кръвта и кръвотворната система* е изготвен от четирима специалисти по детска онкохематология, като частта Онкохематология е написана от доц. Валерия Калева. В нея авторката е представила съвременните познания и клиничен опит, свързани с епидемиологията, етиологията, патогенезата, клиничната картина, диагнозата, диференциалната диагноза и лечение на по-

често срещаните злокачествени болести при децата – остри левкемии, болест на *Hodgkin* и неходжкинови лимфоми, тумори на ЦНС, невробластом, нефробластом, саркоми на меки тъкани и кости, ретинобластом, герминативно-клетъчни тумори и *Langerhans*-клетъчна хистиоцитоза. Допълнително са представени проблемите, свързани със страничните ефекти на антитуморната химиотерапия и фебрилна неутропения.

*Abstract: Blood and hematopoietic diseases*

*The Pediatrics Handbook* is a teaching tool for medical students, pediatricians and general practitioners in all areas of childhood diseases. It is composed of a large team of specialists with different profiles and fields in pediatrics – pediatricians, cardiologists, pulmonologists, endocrinologists, gastroenterologists, hematologists and others. The section *Diseases of the blood and the blood-forming system* was prepared by four specialists in pediatric oncohematology, with the section *Oncohematology* written by Assoc. Prof. Valeria Kaleva. In it the author presented the current knowledge and clinical experience related to the epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, differential diagnosis and treatment of more common malignancies in children - acute leukemia, Hochkin's disease and non-Hucchino lymphomas, CNS, neuroblastoma, nephroblastoma, soft tissue and bone sarcomas, retinoblastoma, germ cell tumors and *Langerhans*-cell histiocytosis. In addition, problems related to the side effects of antitumor chemotherapy and febrile neutropenia are presented.

5. **Калева В.**, в авторски колектив. Медицински стандарти за системно лекарствено лечение на злокачествени солидни тумори. *Списание на Българско онкологично дружество* 2010; 1:1

*Резюме:*

Ракът се приема за системна болест, която ултимативно поставя необходимостта от системно лекарствено лечение. На съвременния етап от развитие на клиничната онкология лекарственото лечение търпи най-бързо развитие, като възможностите му непрекъснато се обогатяват с нови фармакологични и биологични средства, водещи до подобряване на терапевтичните резултати. С това расте и отговорността на химиотерапевтите (медицински онколози) за избор на лечение с най-висока ефективност и с по-малка токсичност. Използването на медицински стандарти за системно лекарствено лечение е необходимо, за да се осигури ефективна и унифицирана терапия на всички ракови болни в България. Те са задължителни за всички специалисти, прилагащи химиотерапия. Изработването на тези стандарти е основано на указания на Европейското общество по медицинска онкология (ESMO), Националната онкологична мрежа на САЩ (NCCN) и Американското общество за клинична онкология (ASCO). Разликите в отделните страни са в зависимост от икономическото им състояние и бюджета на здравноосигурителните системи. В България стандартите се актуализират ежегодно. Това се осъществява по инициатива на Българското онкологично



дружество (БОД). Настоящият медицински стандарт е изготвен по Седма редакци на TNM стадиращата система на Международния съюз против рака (IUAC).

*Abstract: Medical standards for systemic drug treatment of malignant solid tumors*  
Cancer is considered a systemic disease that ultimately puts the need for systemic drug treatment. At the present stage of the development of clinical oncology, drug therapy is rapidly developing, with its capabilities constantly being enhanced with new pharmacological and biological agents leading to improved therapeutic results. With this, the responsibility of chemotherapists (medical oncologists) for choosing the most effective and less toxic treatment is growing. The use of medical standards for systemic drug treatment is necessary to ensure effective and uniform treatment of all cancer patients in Bulgaria. They are mandatory for all chemotherapy professionals. The development of these standards is based on guidelines from the European Society of Medical Oncology (ESMO), the US National Oncology Network (NCCN) and the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Differences between countries depend on their economic status and the budget of health insurance systems. In Bulgaria, standards are updated annually. This is done at the initiative of the Bulgarian Oncology Society (BOD). This medical standard is based on the Seventh Edition of the International Union Against Cancer (IUAC) TNM staging system.

6. **Калева В.**, в авторски колектив. Методични указания за диагностициране, лечение и проследяване на пациенти със заболявания на кръвта и кръвотворните органи. *Българско научно дружество по клинична и трансфузионна хематология*, 2011: 1

*Резюме:*

Настоящото *Методично указание* се утвърждава от Министъра на здравеопазването за срок от 1 година, като неотменна част от стандарта по Клинична хематология, и подлежи на корекции през 12 месеца при необходимост от въвеждане на нови диагностични процедури, лечебни методи и/или лекарствени продукти. Методичното указание е изградено на базата на най-новите теоретични познания за биологията на патологичния процес при отделните нозологични единици, съвременните диагностични възможности и терапевтични подходи, методологията на реномираните европейски и световни ръководства по хематология и е съобразено с особеностите на нашата система на здравеопазване. В подобен аспект Методичното указание има теоретично-информационен и препоръчителен характер.

*Abstract: Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with diseases of the blood and blood-forming organs*

This Guideline is approved by the Minister of Health for a period of one year as an integral part of the standard in Clinical Hematology, and is subject to correction every 12 months as necessary to introduce new diagnostic procedures, therapeutic methods

and / or medicinal products. The methodological instruction is based on the latest theoretical knowledge about the biology of the pathological process in the individual nosological units, the modern diagnostic possibilities and therapeutic approaches, the methodology of the renowned European and world hematology guidelines and is in accordance with the peculiarities of our health care system. In this aspect, the Methodological Guidelines are theoretical, informative and advisory.

7. **Калева В.**, в авторски колектив. Методични насоки за диагностика и лечение на хематологични заболявания. *Хематология* 2015; 3-4: 1

*Резюме:*

Настоящото *Методично указание* е актуализиран вариант на *Методичното указание* от 2011 г. и е изградено на базата на съвременните теоретични познания за биологията на патологичния процес при отделните нозологични единици, диагностични възможности и терапевтични подходи. То е съобразено с особеностите на нашата система на здравеопазване и има теоретично-информационен и препоръчителен характер.

*Abstract: Guidelines for the diagnosis and treatment of hematological diseases*

This Guideline is an updated version of the Guideline since 2011 and is based on current theoretical knowledge of the biology of the pathological process in individual nosological units, diagnostic options and therapeutic approaches. It is tailored to the specificities of our healthcare system and has theoretical, informational and advisory character.

8. **Калева В.** Вродени хематологични заболявания. *Редки генетични болести*, под редакцията на проф. Драга Тончева. Издателска къща *Симелпрес*, София, 2014; 873-881

*Резюме:* Редките болести са животозастрашаващи или хронични инвалидизиращи заболявания със слабо разпространение и висока степен на сложност. Над 80% от тях имат генетична етиология, определена от моногенни дефекти, полигенни фактори или хромозомни аномалии. Вродените хематологични заболявания заемат значителна част от нозологичната структура на доброкачествените кръвни болести и се представят предимно от количествени или качествени нарушения на клетките на еритроцитната редица и на кръвосъсирващите фактори. В раздела *Вродени хематологични заболявания* авторката представя подробно съвременните концепции относно разпространението, клиничното представяне и лечението на таласемичните синдроми с акцент върху молекулярно-генетичния анализ и пренаталната диагностика.

*Abstract: Congenital hematologic diseases*

Rare diseases are life-threatening or chronic disabling conditions with low prevalence and high complexity. Over 80% of them have a genetic etiology, determined by monogenic defects, polygenic factors, or chromosomal abnormalities. Congenital

hematologic diseases occupy a significant part of the nosological structure of benign blood diseases and are predominantly represented by quantitative or qualitative disorders of the erythrocyte cell series and of blood clotting factors. In the section on Congenital Hematological Diseases, the author presents in detail the modern concepts regarding the spread, clinical presentation and treatment of thalassemic syndromes with an emphasis on molecular genetic analysis and prenatal diagnosis.

9. Христозова И., В. Калева. Оценка на общо състояние (пърформанс статус). *Клинично поведение при невробластом у деца – ръководство, основано на доказателства*. Варна, Арт Трейсър ООД, 2015; 72-74

*Резюме:*

Нуждата от национално ръководство за поведение при невробластом у деца е обусловена от клиничната му актуалност за световната и българската педиатрична онкология. Честотата на тумора е около 7% от всички злокачествени болести на възраст от 0 до 14 години и е на трето място след малигнените хемопатии и злокачествените неоплазми на централна нервна система. Цел на ръководството е да представи съвременни алгоритми за клинично поведение при невробластом в есенциална форма, адаптирана за медицинската практика в България. Ръководството е предназначено за всички медицински специалности в България, които се занимават с различни направления на поведение при невробластом: детски онкохирурзи, детски онкохематолози, патолози, радиолози, нуклеарни медици, медицински генетици, лъчетерапевти, общопрактикуващи лекари, фармацевти и медицински сестри. Ръководството за клинично поведение при невробластом у деца е основано на доказателства и е структурирано в осем раздела. Всеки от тях е съставен най-малко от двама експерти, съдържа резюмиран литературен обзор върху съответния проблем и изцяло се позовава на медицина, основана на доказателства. В края на всеки раздел са дефинирани препоръки, описани с четири степени на препоръчителност (А, В, С и D) според Оксфордския център за медицина, основана на доказателства (CEBM), и към тях са добавени акценти за добра практика. Доц. Валерия Калева е един от двамата експерти, участвали в написването на раздела *Оценка на общо състояние (пърформанс статус)*.

*Abstract: Performance status*

The need for a national guide to the behavior of neuroblastoma in children is conditioned by its clinical relevance for world and Bulgarian pediatric oncology. The incidence of tumors is about 7% of all malignancies between the ages of 0 and 14 years and is third after malignant haemopathies and malignant neoplasms of the central nervous system. The purpose of the guide is to present modern algorithms for clinical behavior in neuroblastoma in essential form, adapted for medical practice in Bulgaria. The guide is intended for all medical specialties in Bulgaria, dealing with different areas of behavior in neuroblastoma: pediatric oncologists, pediatric onco-hematologists, pathologists, radiologists, nuclear medicine, medical geneticists, radiotherapists, general practitioners, pharmacists and nurses. The guideline for

clinical behavior in neuroblastoma in children is evidence-based and structured into eight sections. Each is composed of at least two experts, contains a summary of the literature on the problem and fully relies on evidence-based medicine. At the end of each section, recommendations outlined in four levels of recommendation (A, B, C, and D) by the Oxford Center for Evidence-Based Medicine (CEBM) are defined and good practice highlights are added. Assoc. Prof. Valery Kaleva is one of the two experts who participated in the writing of the General Assessment (Performance Status) section.

10. Калева В., М. Спасова. Контрол на симптоми. *Клинично поведение при невробластом у деца – ръководство, основано на доказателства*. Варна, Арт Трейсър ООД, 2015; 133-138

*Резюме:*

Цел на ръководството е да представи съвременни алгоритми за клинично поведение при невробластом в есенциална форма, адаптирана за медицинската практика в България. Ръководството е предназначено за всички медицински специалности в България, които се занимават с различни направления на поведение при невробластом: детски онкохирурзи, детски онкохематолози, патолози, радиолози, нуклеарни медици, медицински генетици, лъчетерапевти, общопрактикуващи лекари, фармацевти и медицински сестри. Ръководството за клинично поведение при невробластом у деца е основано на доказателства и е структурирано в осем раздела. Всеки от тях е съставен най-малко от двама експерта, съдържа резюмиран литературен обзор върху съответния проблем и изцяло се позовава на медицина, основана на доказателства. В края на всеки раздел са дефинирани препоръки, описани с четири степени на препоръчителност (А, В, С и D) според Оксфордския център за медицина, основана на доказателства (CEBM), и към тях са добавени акценти за добра практика. Доц. Валерия Калева е един от двамата експерти, участвали в написването на раздела *Контрол на симптоми*.

*Abstract: Symptoms control*

The purpose of the guide is to present modern algorithms for clinical behavior in neuroblastoma in essential form, adapted for medical practice in Bulgaria. The guide is intended for all medical specialties in Bulgaria, dealing with different areas of behavior in neuroblastoma: pediatric oncologists, pediatric onco-hematologists, pathologists, radiologists, nuclear medicine, medical geneticists, radiotherapists, general practitioners, pharmacists and nurses. The guideline for clinical behavior in neuroblastoma in children is evidence-based and structured into eight sections. Each is composed of at least two experts, contains a summary of the literature on the problem and fully relies on evidence-based medicine. At the end of each section, recommendations outlined in four levels of recommendation (A, B, C, and D) by the Oxford Center for Evidence-Based Medicine (CEBM) are defined and good practice highlights are added. Assoc. Valeria Kaleva is one of the two experts involved in writing the Symptom Control section.

11. **Калева В., М. Спасова.** Контрол на фебрилна неутропения. *Клинично поведение при невробластом у деца – ръководство, основано на доказателства.* Варна, Арт трейсър ООД, 2015; 139-145

*Резюме:*

Цел на ръководството е да представи съвременни алгоритми за клинично поведение при невробластом в есенциална форма, адаптирана за медицинската практика в България. Ръководството е предназначено за всички медицински специалности в България, които се занимават с различни направления на поведение при невробластом: детски онкохирурзи, детски онкохематолози, патолози, радиолози, нуклеарни медици, медицински генетици, лъчетерапевти, общопрактикуващи лекари, фармацевти и медицински сестри. Ръководството за клинично поведение при невробластом у деца е основано на доказателства и е структурирано в осем раздела. Всеки от тях е съставен най-малко от двама експерти, съдържа резюмиран литературен обзор върху съответния проблем и изцяло се позовава на медицина, основана на доказателства. В края на всеки раздел са дефинирани препоръки, описани с четири степени на препоръчителност (А, В, С и D) според Оксфордския център за медицина, основана на доказателства (СЕВМ), и към тях са добавени акценти за добра практика. Доц. Валерия Калева е един от двамата експерти, участвали в написването на раздела *Контрол на фебрилна неутропения.*

*Abstract: Control of Febrile neutropenia*

The purpose of the guide is to present modern algorithms for clinical behavior in neuroblastoma in essential form, adapted for medical practice in Bulgaria. The guide is intended for all medical specialties in Bulgaria, dealing with different areas of behavior in neuroblastoma: pediatric oncologists, pediatric onco-hematologists, pathologists, radiologists, nuclear medicine, medical geneticists, radiotherapists, general practitioners, pharmacists and nurses. The guideline for clinical behavior in neuroblastoma in children is evidence-based and structured into eight sections. Each is composed of at least two experts, contains a summary of the literature on the problem and fully relies on evidence-based medicine. At the end of each section, recommendations outlined in four levels of recommendation (A, B, C, and D) by the Oxford Center for Evidence-Based Medicine (CEBM) are defined and good practice highlights are added. Assoc. Prof. Valeria Kaleva is one of the two experts who participated in the writing of the Control of Febrile Neutropenia section.

12. **В. Калева.** Редки вродени нарушения на кръвосъсирване. *Справочник за клинично поведение.* БМСХ, Варна, Арт Трейсър ООД, 2018

*Резюме:*

Редките вродени нарушения на кръвосъсирване (РВНК) включват състояния, които се дължат на вродена непълноценност или дефицит на коагулационните фактори V (FV), VII (FVII), X (FX), XI (FXI), XIII (FXIII), фибриноген (фактор I, FI), протромбин (фактор II, FII), комбиниран дефицит на FV и FVIII

(FV+FVIII) и дефицит на витамин К-зависимите фактори (ВКЗФ). В справочника са представени основните биологични и генетични характеристики на посочените коагулационни фактори, както и обобщена информация за тяхното клинично представяне, лабораторна диагноза и терапевтични опции в състояние на дефицит. Книгата е предназначена за студенти, специализанти и специалисти по педиатрия, вътрешни болести и клинична/детска клинична хематология.

*Abstract: Rare congenital coagulation disorders*

Rare congenital coagulation disorders (RVNA) include conditions due to congenital deficiency or deficiency of coagulation factors V (FV), VII (FVII), X (FX), XI (FXI), XIII (FXIII), fibrinogen (factor I, FI), prothrombin (factor II, FII), combined deficiency of FV and FVIII (FV + FVIII), and deficiency of vitamin K-dependent factors (HCVF). The guide presents the basic biological and genetic characteristics of these coagulation factors, as well as a summary of their clinical presentation, laboratory diagnosis and therapeutic options in a deficient state. The book is intended for students, postgraduate students and specialists in pediatrics, internal diseases and clinical/pediatric clinical hematology.

13. **Калева В.**, в авторски колектив. *Ръководство за диагностика и лечение на хематологични заболявания*. Под редакцията на М. Генова, Ж. Грудева-Попова, Л. Герчева, **В. Калева**, Г. Балаценко, Ст. Горанов, Ю. Райнов. БМСХ, Варна, *Арт Трейсър* ООД, 2018: 13-156

*Резюме:*

Фармакотерапевтичното ръководство по хематология е изработено на базата на най-новите теоретични познания за биологията на патологичния процес при отделните нозологични единици, съвременните диагностични възможности и терапевтични подходи. Подготвено е от Управителния съвет на Българското медицинско сдружение по хематология и работните групи към сдружението, в които участват специалисти от цялата страна. Включените препоръки и алгоритми са приети с консенсус и отразяват значими доказателства от публикувани в специализираната медицинска литература системни обзори, клинични проучвания и практически опит, като съответстват на утвърдените в Европа и света ръководства, в това число Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (eds) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition, Volume 2, IARC, ISBN-13 9789283244943; ESMO Clinical Practice Guidelines: Haematological Malignancies; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®); BSH Guidelines и ASBMT Practice Guidelines. Цел на ръководството е да представи осъвременени алгоритми за клинично поведение при хематологични заболявания, адаптирани за медицинската практика в България. Ръководството има теоретично-информационен и препоръчителен характер, като подлежи на редовно осъвременяване, основано

на нови познания, въвеждане на нови методи и средства на лечение с високо ниво на доказателственост.

*Abstract: A guide to the diagnosis and treatment of hematological diseases*

The pharmacotherapeutic guide to hematology has been developed on the basis of the most recent theoretical knowledge of the biology of the pathological process in the individual nosological units, modern diagnostic options and therapeutic approaches. It was prepared by the Board of Directors of the Bulgarian Medical Association for Hematology and the working groups of the Association, which include specialists from all over the country. The recommendations and algorithms included are consensually accepted and reflect significant evidence from systematic reviews, clinical studies and practical experience published in the specialist medical literature, in line with established guidelines in Europe and worldwide, including: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (eds) WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumors, Revised 4th Edition, Volume 2, IARC, ISBN-13 9789283244943; ESMO Clinical Practice Guidelines: Haematological Malignancies; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®); BSH Guidelines and ASBMT Practice Guidelines.

The purpose of the guide is to present up-to-date algorithms for clinical behavior in haematological diseases adapted to medical practice in Bulgaria. The manual is theoretical, informative and advisory in nature, subject to regular updating based on new knowledge, introduction of new methods and treatments with high level of evidence.

14. Калев Д., В. Калева. Подходът GRADE – универсален ли е за оценка на доказателства и за изработване на ръководства? *Учебна книга – текстове за продължаващо медицинско обучение*. Варна, Арт Трейсър ООД, 2019

*Резюме:*

Статията е литературен обзор за подхода GRADE, като система за оценка на качество на доказателства и за степенуване на препоръки в клинични ръководства. Подробно се проследява структурата на метода, регламентиращ четири стъпки за разработване на препоръки: (1) рамкиране на клинични въпроси (PICO) и систематичен анализ на доказателства; (2) оценка на качество (сигурност) на доказателствата; (3) степенуване на препоръчителност по сила и (4) представяне на препоръки с определена сигнификантност (категорична или условна). Анализирани са предимствата и недостатъците на подхода. Разгледана е модификацията му, предложена от експертния борд на *MOPE 2019*. Формулирани са изводи за актуалността на GRADE в българската клинична онкология.

*Abstract: The GRADE Approach - Is it versatile for evaluating evidence and developing guidance*

The article is a literary review of the GRADE approach as a system for evaluating the quality of evidence and for grading recommendations in clinical guidelines. The structure of the four-step method for developing recommendations is thoroughly monitored: (1) clinical questions framework (PICO) and systematic analysis of evidence; (2) quality assessment (security) of evidence; (3) grading the advisability by force and (4) presenting recommendations with definite significance (categorical or conditional). The advantages and disadvantages of the approach are analyzed. The modification proposed by the expert board of the SEA 2019. The conclusions about the relevance of GRADE in the Bulgarian clinical oncology are formulated.

### *ПЪЛНОТЕКСТОВИ ПУБЛИКАЦИИ В БЪЛГАРСКИ СПИСАНИЯ*

15. Недев П., В. Калева. Хемофилия В и аденотонзилектомия. Литературен обзор и представяне на случай. *Оториноларингология* 2008; 1: 43-45

*Резюме:*

Постоперативното кървене след аденотонзилектомия е компликация, която се среща в 0.6% след електрокаутерна и до 7.6% от случаите след класическа операция. Представяме случай на дете на 9 години и 11 месеца с хемофилия В, при което е извършена аденотонзилектомия с последваща тежка хеморагия. Внимателен преглед на литературата показва с известна условност, че хирургията може да бъде безопасно извършена при пациенти с хемофилия.

*Abstract: Hemophilia B and adenotonsillectomy*

Postoperative bleeding after adenotonsillectomy is a complication that occurs in 0.6% after electrocautery and in 7.6% of cases after classic surgery. We present a case of a child of 9 years and 11 months with hemophilia B, in which adenotonsillectomy was performed with subsequent severe hemorrhage. A careful review of the literature showed with some convention that surgery can be safely performed in patients with haemophilia.

16. Калева В., Д. Калев. Плеврални изливи при малигнени хемопатии. *Списание на българско онкологично дружество* 2011; 2: 52-56

*Резюме:*

При клинична манифестация на почти всички малигнени хемопатии може да бъде регистриран плеврален излив (ПИ). Настоящият литературен обзор разглежда честотата, протичането, специфичните лабораторни и морфологични признаци на плеврално въвличане при малигнени лимфоми, остри и хронични левкемии, мултиплен миелом и болест на *Castleman*. Подробно се описват патогенезата и клиничните прояви на ПИ, свързани с лъчетерапия и костно-мозъчна трансплантация. Обсъждат се съвременните представи за някои редки лимфопролиферативни нарушения на плеврата, като първичен плеврален лимфом и лимфом, свързан с пиоторакс. За лечението на ПИ при всяка отделна малигнена хемопатия се посочват специфични лечебни подходи и се дискутира терапевтичната им ефективност.



*Abstract: Pleural effusions in hematologic malignancies*

Pleural effusion (PE) could be observed at clinical presentation of almost all hematologic malignancies. The aim of the following article is to describe the frequency, clinical course, specific laboratory and morphologic signs of pleural involvement in malignant lymphomas, acute and chronic leukemia, multiple myeloma and *Castleman* disease. Pathogenesis and clinical manifestations of PE associated with radiotherapy and bone marrow transplantation are thoroughly described. Contemporary concepts for some rare lymphoproliferative pleural disturbances like primary pleural lymphoma and lymphoma associated pyothorax are discussed. After each separate malignant hemopathy there are treatment options with specific therapeutic approaches and discussion about their effectiveness.

17. **Калева В., Г. Седова.** Програма за подобряване на придържането към желязо-хелатиращо лечение при пациенти с таласемия майор в България. *Практическа педиатрия* 2012; 11: 7-8

*Резюме:*

Придържането на пациентите към предписаното лекарствено лечение е актуален маркер за качество на живот. За болни с таласемия майор (ТМ) непридържането към желязо-хелатираща терапия (ЖХТ) достоверно повишава риска за болестност и смъртност. В статията са анализирани основните причини за непридържане и са посочени специфичните за България субективни и обективни бариери за това. Представени са подходите и методите за подобряване и са предложени конкретни мероприятия за оптимизиране в рамките на Национална програма.

*Abstract: A program to improve adherence to iron chelation therapy in patients with thalassemia major in Bulgaria*

Patient adherence to prescribed medication is a current marker of quality of life. For patients with thalassemia major (TM), failure to adhere to iron chelation therapy (HRT) significantly increases the risk of morbidity and mortality. The main reasons for non-adherence are analyzed in the article and the specific for Bulgaria subjective and objective barriers are stated. Improvement approaches and methods are presented and specific optimization activities are proposed within the National Program.

18. Tzoukeva A., A. Kaprelyan, **V. Kaleva**, D. Georgiev, D.D. Georgiev. Optic nerve infiltration as an initial manifestation of T-cell Lymphoma's relapse. *Scripta Scientifica Medica* 2012; 44 (2): 93-95

*Резюме: Инфилтрация на оптичния нерв като първоначална проява на рецидив на Т-клетъчен лимфом*

Директната инвазия в орбитата на неопластични клетки от системен Т-клетъчен неходжкинов лимфом е често срещано явление, но въвличането на зрителния нерв, като първоначална проява на рецидивиращо заболяване, е сравнително рядко. Представя се 13-годишно момче с постигната ремисия на Т-клетъчен

неходжкинов лимфом, което се оплаква от прогресивна зрителна загуба в лявото око. Офталмоскопията открива оток на левия оптичен диск и венозно помътняване на ретината. Магнитният резонанс показва данни за инфилтрация на левия оптичен нерв. Оптичната кохерентна томография показва оток на левия оптичен нерв. Поставена е диагноза на едностранна инфилтрация на зрителния нерв, като първоначално изолирано представяне на рецидив на Т-клетъчен неходжкинов лимфом. Проведена е системна химиотерапия и мозъчна лъчетерапия, включително и на двете орбити. Отчетено е непълно възстановяване на зрителната острота на лявото око. За съжаление, детето почива от системен рецидив на основното заболяване 5 месеца по-късно. Инфилтрацията на оптичния нерв, като първоначална проява на рецидив на Т-клетъчния лимфом, е рядка и изисква спешно изследване и лечение.

*Abstract:*

Direct invasion of the orbit by the neoplastic cells from systemic T-cell Non-Hodgkin's lymphoma is common, but the involvement of the optic nerve as an initial manifestation of relapsed disease is relatively rare. A 13-year old boy with systemic T-cell Non-Hodgkin's lymphoma, stage IV in remission complained of progressive visual loss in his left eye. Ophthalmoscopy detected left optic disk edema and retinal venous tortuosity. Magnetic resonance imaging showed evidence of left optic nerve head infiltration. Optical coherence tomography indicated swollen left optic nerve head. A diagnosis of unilateral optic nerve infiltration as an initial isolated presentation of T-cell Non Hodgkin's lymphoma relapse was made. Systemic chemotherapy and whole brain radiotherapy including both orbits were performed. Incomplete recovery of his left eye visual acuity was reported. Unfortunately the child died of systemic relapse 5 months later. Optic nerve infiltration as an initial manifestation of T-cell lymphoma's relapse is rare and requires urgent investigation, and treatment.

19. **Калева В.** Хемофилия и училищно здравеопазване. *Health* 2013; 7: 54-55

*Резюме:*

Хемофилията е рядко заболяване с много митове и погрешни схващания, които продължават да се разпространяват сред хората. Подобно на повечето подобни погрешни схващания, те могат да направят живота много по-труден както за човека с хемофилия, така и за хората около него, отколкото състоянието изисква. Тази статия е да помогне на учителите и учениците, като даде необходимата информация, за да се гарантира, че детето с хемофилия може да се радва и да получава толкова от училище, колкото всяко друго дете. Децата с хемофилия трябва да бъдат третирани в училище като всички останали здрави деца. Просто учителите и възпитателите трябва да бъдат малко по-бдителни и да знаят как да разпознават появата на кръвоизливи.

*Abstract: Hemophilia and school health*

Haemophilia is a rare condition. Largely because it is so rare, there are a lot of myths and misconceptions about haemophilia firmly lodged in many people's minds. Like most such misconceptions, these can make life much more difficult, for both the person with haemophilia and for those around him (or her), than the condition warrants. This article is to help the teacher and pupils, by giving the information you require to ensure that the child with haemophilia enjoys and gains as much from school as any other child. Children with haemophilia should be treated just like any other child. Just the teachers and educators need be a little extra vigilant so you can learn to recognise bleeds.

20. Белчева М., Д. Близнакова, **В. Калева**. Yolk sac тумор с атипична локализация. *Практическа педиатрия* 2013;11:14

*Резюме:*

Герминативно-клетъчните тумори са разнородни в биологично, морфологично и клинично отношение неоплазми. При децата те са относително редки и представляват около 3 % от всички злокачествени заболявания, наблюдавани в този възрастов период. Сред тях Yolk sac туморът (YST, тумор на Teilum, тумор на ендодермалния синус) се среща с най-висока честота, характерен е за ранното детство и обичайно изхожда от мъжките гонади. Представяме случай с рядка първична тазова локализация при дете от женски пол.

*Abstract: Yolk sac tumor with atypical localization*

Germ cell tumors are heterogeneously biologically, morphologically and clinically neoplasms. In children, they are relatively rare and represent about 3% of all malignancies seen during this age range. Among these, the Yolk sac tumor (YST, Teilum tumor, endodermal sinus tumor) occurs at the highest frequency, is characteristic of early childhood and is usually derived from male gonads. We present a case with a rare primary pelvic localization in a female child.

21. **Калева В.** Център за комплексно лечение на таласемия и хемофилия в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. *Практическа педиатрия* 2015; 10: 4-7

*Резюме:*

Хемофилията и таласемията са едни от най-често срещаните редки вродени заболявания, които в европейски и световен мащаб са доказали предимството да бъдат лекувани и проследявани в специализирани центрове. С амбицията да се направи модел за център за комплексно лечение на пациенти с вродени анемии и коагулопатии в България през 2012 г. в МУ – Варна и УМБАЛ “Св. Марина” стартира проект за Пилотен център за таласемия и хемофилия, който е завършен една година по-късно и разкрит през м. октомври 2013 г. В статията се описва подробно структурата на центъра, възможностите за диагностика и лечение и интердисциплинарния подход при обгрижването на пациентите с таласемия и хемофилия.

*Abstract: Comprehensive centre for treatment of thalassemia and hemophilia in*

*UMHAT "St. Marina" – Varna*

Hemophilia and thalassemia are one of the most frequently met rare inherited diseases, which in Europe and worldwide have proven their priority to be treated and followed in comprehensive centers. With the ambition to make a model for a Comprehensive center for treatment of patients with congenital anemias and coagulopathies in Bulgaria, in 2012 in MU – Varna and UMHAT "St. Marina", has started a project for a pilot center for thalassemia and hemophilia, which has been opened in October 2013. The article describes in detail the structure of the center, the diagnostic and treatment options and the interdisciplinary approach in the care of patients with thalassemia and hemophilia.

22. **Калева В.,** М. Белчева, И. Игнатова, Е. Петева, К. Петрова. Хемофилия А и В. *Практическа педиатрия* 2015; 10: 7-10

*Резюме:*

В статията са представени съвременните познания относно епидемиологията, пре- и постнаталната диагноза, клиничните особености, усложненията и лечението на хемофилия А и хемофилия В.

*Abstract: Haemophilia A and Haemophilia B*

The article presents current knowledge of the epidemiology, pre- and postnatal diagnosis, clinical features, complications and treatment of hemophilia A and hemophilia B.

23. **Калева В.,** Е. Петева, И. Игнатова, К. Петрова. Болест на *Willebrand* в детска възраст. *Практическа педиатрия* 2015; 10: 10-14

*Резюме:*

В статията са представени съвременните познания относно епидемиологията, патогенезата, класификацията, диагнозата, клиничните особености и лечението на болестта на *Willebrand*.

*Abstract: Von Willebrand Disease in Children*

The article presents current knowledge of the epidemiology, pathogenesis, classification, diagnosis, clinical features and treatment of von *Willebrand* disease.

24. **Калева В.,** Х. Христозова, И. Игнатова, К. Петрова. Бета-таласемия. *Практическа педиатрия* 2015; 10: 14-20

*Резюме:*

В статията са представени съвременните познания относно епидемиологията, патогенезата, пре- и постнаталната диагноза, клиничните особености и лечението на бета-таласемичните синдроми.

*Abstract: Beta-thalassaemia*

The article presents current knowledge of epidemiology, pathogenesis, pre- and postnatal diagnosis, clinical features and treatment of beta-thalassemic syndromes.

25. Петрова К., И. Игнатова, И. Рачева, **В. Калева**. Желязодефицитна анемия при деца. *Практическа педиатрия* 2015; 10: 20-22

*Резюме:*

Желязодефицитната анемия при деца е сериозен здравен проблем и при определени популации рискът за поява е много висок. Тя е свързана със сериозни последствия в развитието на децата, които не са проучени добре и са обект на многостранни изследвания. Статията е структурирана под формата на най-често задавани въпроси и отговори, базирани върху съвременен литературен обзор.

*Abstract: Iron deficiency anemia in children*

Iron deficiency anemia in children is a serious health problem and in certain populations the risk of developing it is very high. It has serious implications for the development of children, which have not been well studied and are the subject of multifaceted research. The article is structured in the form of frequently asked questions and answers based on a contemporary literature review.

26. **Калева В.**, Х. Христозова, М. Белчева, И. Игнатова, Е. Петева. Поведение при деца с кървене. *Практическа педиатрия* 2015; 10: 22-25

*Резюме:*

Кръвоизливите при деца са сравнително често срещано състояние, с които педиатрите се срещат във всекидневната практика. Причините за кървене могат да бъдат тривиални, свързани с първично нарушение на кръвосъсирване или със сериозно системно заболяване. Въз основа на етиологията те могат да бъдат категоризирани в нарушения, засягащи тромбоцитите или коагулационната каскада, и се разделят на наследствени и придобити. Систематичният подход със съответната клинична анамнеза, физикално изследване и подходящи лабораторни тестове помагат за бързото диагностициране. В статията е представен подхода към дете с кръвоизлив, като се обсъждат практически въпроси, свързани с анамнезата, физикалното изследване, началната лабораторна оценка и критериите за консултация с детски онкохематолог.

*Abstract: Approach to a Child with Bleeding*

A child with bleeding is a relatively common hematological emergency encountered by pediatricians in every day practice. Causes of bleeding could be trivial or secondary to an underlying bleeding disorder or a potentially serious systemic illness. Based on etiology, they can be categorized into disorders affecting platelets or the coagulation cascade and can be inherited or acquired. A systematic approach with relevant clinical history and examination along with appropriate laboratory investigations aid in reaching the diagnosis promptly. The review outlines the approach to a bleeding child. Practical points in history, examination, investigations and management are discussed.

27. **Калева В.**, М. Белчева, Х. Христозова, И. Игнатова, И. Рачева. Поведение при деца с анемия. *Практическа педиатрия* 2015; 10: 25-28

*Резюме:*

В статията е представен практическият подход в доболничната помощ при дете с анемичен синдром, като се обсъждат въпроси, свързани с анамнезата, физикалния преглед и началната лабораторна оценка.

*Abstract: The approach to anemia in the pediatric patient*

The article presents a practical approach to pre-hospital care for a child with anemic syndrome, discussing issues related to history, physical examination and initial laboratory evaluation.

28. Желева Е., **В. Калева**, В. Платиканов. Катетър-свързана централна венозна тромбоза в детска възраст. *Анестезиология и интензивно лечение* 2016; 4: 17-20

*Резюме:*

Централният венозен катетър е най-честата причина за развитие на венозна тромбоза в детска възраст. Настъпилото ятрогенно усложнение се определя като катетър-свързана централна венозна тромбоза (КСЦВТ) и е с честота до 80% в периода на новороденото и 50% при по-големи деца. Нарастващото приложение на централните венозни катетри при педиатрични пациенти и развитието на късни усложнения като КСЦВТ ще определя в голяма степен продължителността и изхода на основното заболяване. Познаването на патогенезата и етиологията на процеса, особеностите на хемостазата в детска възраст дава възможност за превенция на КСЦВТ и последвалите усложнения.

*Abstract: The central venous catheter is the most common cause of venous thrombosis during childhood*

The occurrence of iatrogenic complication is defined as catheter-related central venous thrombosis (CRCVT), and has a frequency of 80% during the neonatal period and 50% in older children. The increased use of central venous catheters in pediatric patients and the related development of later complications such as CRCVT will, by and large, determine the duration and outcome of the disease. The understanding of the pathogenesis and etiology of the process and the characteristics of the hemostasis in children allows preventing CRCVT and subsequent complications.

29. Димова М., Б. Каназирев, В. Златева, **В. Калева**, С. Герчева, К. Петрова. Епидемиология и патофизиология на сърдечно-съдово засягане при пациенти с бата-таласемия майор. *Наука кардиология* 2017; 2 (102): 82-87

*Резюме:*

Сърдечносъдовите увреждания при пациентите с таласемия майор настъпват рано и в голяма степен са определящи за качеството и продължителността на живота на пациентите. С въвеждането на редовните хемотрансфузии и хелатиращото лечение прогнозата на пациентите с таласемия се подобри

драматично. И докато в средата на шейсетте години на ХХ век са умирали в рамките на една година от появата на симптоми на сърдечна недостатъчност, 40 години по-късно преживяемостта 5 години след диагностициране на СН е 48%. Таласемична кардиомиопатия се развива при болшинството болни и се счита, че е следствие от натрупването на свободно несвързано желязо в кардиомиоцитите. Има обаче и данни, че сърдечните увреждания при таласемици прогресират и без отлагане на желязо, като резултат от разрастване на фиброзна тъкан, следствие от хроничната хипоксия. Допълнителни патогенетични механизми за сърдечно увреждане са и ендотелна дисфункция, миокардити, наличие на свободни кислородни радикали. Всичко това налага своевременно и рано диагностициране на сърдечните увреждания с помощта на образни методики, за да се започне навременно патогенетично лечение на развиващата се сърдечна недостатъчност.

*Abstract: Epidemiology and pathophysiology of cardiovascular impairment in patients with Beta-thalassemia major*

Cardiovascular impairment in patients with thalassemia major occurs early and is largely determining the quality and life expectancy of the patients. With the application of regular haemotransfusions and chelation treatment, the prognosis of patients with thalassemia has improved dramatically. And by the time they died within one year of the onset of symptoms of heart failure in the mid-sixties, 40 years later, the 5-year survival rate after diagnosis of heart failure is 48%. Thalassemic cardiomyopathy develops in the majority of patients and is thought to be due to the accumulation of free, unbound iron ions in cardiomyocytes. However, there is also evidence that cardiac injury in thalasseemics progresses without iron deposition and is a result of fibrous tissue following chronic hypoxia. Additional pathogenetic mechanisms for cardiac damage include endothelial dysfunction, myocarditis, the presence of free oxygen radicals. All of this requires timely and early diagnosis of heart damage using imaging techniques in order to begin pathogenetic treatment of developing heart failure.

30. Димова М., Б. Каназирев, В. Златева, **В. Калева**, С. Герчева, К. Петрова. Бета-таласемия и маркери за рано сърдечно-съдово засягане. *Наука кардиология* 2017; 37: 112-116

*Резюме:*

Понастоящем основната причина за заболяемост и смъртност сред пациентите с таласемия майор (ТМ) е развитието на сърдечна недостатъчност, което налага стриктно проследяване на пациентите по отношение на сърдечно-съдовите показатели и навременно диагностициране на ранни отклонения и нарушения на сърдечната дейност. Компенсаторното високодебитно състояние, причинено от хроничната анемия, с клинични прояви на задух и умора, тахипнея и тахикардия преминава неусетно във високодебитна сърдечна недостатъчност с появата на конгестия като късно проявление. Използването на сърдечните натриуретични пептиди се налага в

практиката за установяване на сърдечни поражения при болни с ТМ. NT-pro-BNP е по-чувствителен от BNP за диагностициране на сърдечно увреждане, особено в ерата на навлизане на нови медикаментозни средства за лечение на СН като ARNI. Фракцията на изтласкване не е добър ранен предиктор на СН, тъй като хипердебитното състояние при лица с ТМ променя хемодинамиката, фалшиво я увеличава и така маскира развиващата се сърдечна недостатъчност. Субклиничната систолна дисфункция може да се установи посредством лонгитудинални миокардни скорости на тъканен доплер и тя е по-важна от установяването на диастолна дисфункция, която също може да се маскира от хипердебитното състояние; установяването на диастолна дисфункция често е от рестриктивен тип. Биомаркерите, и най-вече NT-pro-BNP, трябва да се използват при редовното проследяване на пациентите с ТМ с оглед на ранно диагностициране на развиваща се сърдечна недостатъчност. Това ще помогне за своевременно започване на медикаментозно лечение за подобряване на прогнозата на болните с ТМ.

*Abstract: Beta-thalassemia and markers for early cardiovascular damage*

Currently, the main cause of morbidity and mortality among patients with TM is the development of heart failure, which requires strict monitoring of patients with regard to cardiovascular parameters and timely diagnosis of early cardiac abnormalities. The compensatory high-output state caused by chronic anemia, with clinical manifestations of shortness of breath and fatigue, tachypnea and tachycardia goes undetectably into high-output heart failure with congestion as a late manifestation. The use of cardiac natriuretic peptides is required in the practice of detecting cardiac lesions in patients with TM. NT-pro-BNP is more sensitive than BNP to diagnose cardiac damage, especially in the era of the entry of new drug treatments for heart failure, such as ARNI. The ejection fraction is not a good early predictor of heart failure, since the high-output state in patients with TM alters the hemodynamics, falsely increasing it, and thus masking developing heart failure. Subclinical systolic dysfunction can be detected by longitudinal myocardial velocities of tissue Doppler, and it is more important than the establishment of diastolic dysfunction, which can also be masked by the high-output state; the detection of diastolic dysfunction is often of a restrictive type. Biomarkers, and in particular NT-pro-BNP, should be used in the regular monitoring of patients with TM with a view to early diagnosis of developing heart failure. This will help in the timely initiation of drug treatment to improve the prognosis of patients with TM.

31. Димова М., Б. Каназирев, В. Златева, **В. Калева**, С. Герчева, К. Петрова, С. Николова. Ранна диагноза на левокамерна дисфункция при пациенти с бета-таласемия майор чрез тъканен доплер, стрейн и стрейн рейт. *Наука кардиология* 2017; 3: 159-162

*Резюме:*

Ранната диагноза на сърдечните нарушения при пациенти с бета-таласемия майор (ТМ) е ключов момент при определяне на интензивността на хелиращата



терапия. Това предотвратява по-нататъшни увреждания и подобрява прогнозата при пациенти с таласемия майор (ТМ)

Цел: Да се оцени левокамерната функция ехокардиографски чрез използване на деформационните техники – тъканен доплер, стрейн и стрейн рейт, при пациенти с ТМ без изявена сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване.

Методи: Общо 36 пациенти с бета-ТМ на средна възраст  $32.35 \pm 10.93$  години и 36 здрави контроли на възраст  $31.06 \pm 8.46$  години бяха включени в проследяването. Проведено бе ехокардиографско изследване, включващо стандартно измерване на сърдечните обеми и размери, доплерографско изследване, тъканен доплер, лонгитудинален стрейн и стрейн рейт на междукамерния септум и на латералната стена на лявата камера.

Резултати: Не се установява разлика между фракцията на изтласкване между пациентската и контролната група ( $60 \pm 7.4$  срещу  $62 \pm 5.9$ ,  $p = 0.158$ ).

Наблюдава се обаче достоверно намаляване на систолната миокардна скорост в групата с ТМ ( $10.54 \pm 1.51$  срещу  $11.28 \pm 1.75$ ,  $p = 0.055$ ), лонгитудиналният стрейн ( $32 \pm 9$  срещу  $37 \pm 9$ ,  $p = 0.031$ ) и стрейн рейт ( $1.82 \pm 0.76$  срещу  $2.43 \pm 0.86$ ,  $p = 0.004$ ).

Изводи: При безсимптомни пациенти с ТМ, провеждащи редовни хемотрансфузии и хелиращо лечение, се наблюдава нарушение в миокардната функция и това е възможно да бъде навременно установено посредством използването на тъканен доплер и стрейн.

*Abstract: Early diagnosis of left ventricular dysfunction in patients with beta-thalassemia major via tissue Doppler, Strain and Strain rate*

The early diagnosis of cardiac disorders in patients with beta-thalassemia major (TM) is a key point in determining the intensity of chelation therapy. This prevents further damage and improves prognosis in patients with thalassemia major (TM).

Aim: To evaluate left ventricular echocardiographic function using deformation techniques - tissue Doppler, Strain and Strain rate, in patients with TM without manifested heart failure and persistent ejection fraction.

Methods: A total of 36 beta-TM patients with a mean age of  $32.35 \pm 10.93$  years and 36 healthy controls at  $31.06 \pm 8.46$  years were included in the follow-up. An echocardiographic study was performed, including standard measurement of cardiac volumes and dimensions, Doppler ultrasound, tissue Doppler, Longitudinal Strain, and Strain Rate of the interventricular septum and the lateral wall of the left ventricle.

Results: No difference was found between the ejection fraction between the patient and the control group ( $60 \pm 7.4$  vs.  $62 \pm 5.9$ ,  $p = 0.158$ ). However, there was a significant decrease in systolic myocardial velocity in the TM group ( $10.54 \pm 1.51$  vs.  $11.28 \pm 1.75$ ,  $p = 0.055$ ), the longitudinal stretch ( $32 \pm 9$  vs.  $37 \pm 9$ ,  $p = 0.031$ ), and the stress rating ( $1.82 \pm 0.76$  vs  $2.43 \pm 0.86$ ,  $p = 0.004$ ).

Conclusion: Asymptomatic patients with TM undergoing regular haemotransfusion and chelation treatment have abnormalities in myocardial function and this may be timely detected by tissue Doppler and strain.

32. Димова М., Калева В., Кашлов Я. Лечение на пациенти с таласемия майор и сърдечна недостатъчност. *Сърце-бял дроб* 2017; 23: 19-31

*Резюме:*

Съвременното лечение на сърдечната недостатъчност при пациентите с таласемия започва с профилактиката на сърдечните увреждания. Кардиомиопатията в резултат от натрупване на желязо е най-тежкото и животозастрашаващо усложнение на трансфузионно зависимата таласемия майор (ТМ), но поради връзката му с отлагането на желязо е обратима. Съществуват три основни хелатиращи медикамента, които имат своите показания и противопоказания при съответни пациенти, могат да се използват и в комбинация. Лечението се провежда с хелатори, както и с конвенционални лекарства за сърдечна недостатъчност. Тежко декомпенсирани форми се лекуват в специализирани центрове от обучен екип.

*Abstract: Treatment of patients with thalassemia major and heart failure*

The modern treatment of heart failure (HF) in patients with thalassemia is based on the prevention of cardiac impairment. Iron overload cardiomyopathy is the most serious and life-threatening complication of transfusion-dependent thalassemia, but due to its association with iron deposition it is reversible. There are three main chelators that have specific indications and contraindications in different patients, they can be used in combination. Treatment includes chelation therapy and conventional medication for HF. Severely decompensated cases are treated in specialized centers.

33. Трифонова Г., В. Калева, Е. Петева. Изменения в оралната лигавица при деца със злокачествени заболявания. *Известия на Съюза на учените – Варна* 2017; 22 (2): 47-52

*Резюме:*

Системната химиотерапия при децата със злокачествени заболявания предизвиква тежки и трудно лечими увреждания на оралната лигавица. Целта на настоящата статия е да се съпоставят измененията на гингивалната и букална лигавица при деца с онкологични заболявания и да се сравнят с контролна група от клинично здрави деца.

Проведен е клиничен преглед на 15 деца на възраст между 7 и 15 години с остра левкемия и солидни тумори, хоспитализирани в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна през 2017 г. и на 16 клинично здрави деца. Отчетени са стойностите на плаковия индекс на *Silness-Loe* и на гингивалния индекс на *Loe-Silness*. Средния плаков индекс на *Silness-Loe* при болните деца е средно  $1.57 \pm 0.90$  срещу  $1.82 \pm 0.67$  при здравите деца ( $t = 0.87$ ;  $p > 0.10$ ), докато средния гингивален индекс е средно  $1.02 \pm 1.16$  срещу  $0.5 \pm 0.90$  при здравите деца ( $t = 1.39$ ;  $p > 0.10$ ).

Авторите препоръчват редовен щателен контрол на статуса на оралната лигавица при децата с онкологични заболявания, подложени на химиотерапия.

*Abstract: Oral mucosal alterations in children with oncological diseases*

Systemic chemotherapy in children with malignancies causes severe and difficult to treat damage to the oral mucosa. The purpose of this article is to compare gingival and buccal mucosal changes in children with cancer and to compare them with a control group of clinically healthy children.

Clinical examination of 15 children aged between 7 and 15 years with acute leukemia and solid tumors hospitalized at the University Hospital "St. Marina in Varna in 2017 and 16 clinically irritating children. The values of the *Silness-Loe* plaque index and the *Loe-Silness* gingival index are reported. The mean plaque index of Silness-Loe in sick children averaged  $1.57 \pm 0.90$  versus  $1.82 \pm 0.67$  in healthy children ( $t = 0.87$ ;  $p > 0.10$ ), while the mean gingival index averaged  $1.02 \pm 1.16$  versus  $0.5 \pm 0.90$  in healthy children ( $t = 1.39$ ;  $p > 0.10$ ). Careful monitoring of oral mucosal status in children with cancer undergoing chemotherapy is needed.

34. Трифонова Г., В. Калева, Е. Петева. Дентален статус при деца с онкологични заболявания. *Известия на съюза на учените – Варна* 2017; 22 (2): 53-58

*Резюме:*

Онкологичните заболявания в детската възраст предизвикват сериозни патологични изменения в редица органи и системи. Те са особено силно изразени вследствие на прилаганата системна химиотерапия. Целта на настоящото съобщение е да се анализират патологичните находки на зъбния статус при деца със злокачествени заболявания при сравняване с клинично здрави деца. Проучен е денталният статус на 15 деца с онкологични заболявания и на 16 клинично здрави деца.

Между един и седем кариесни, липсващи или obtурирани зъби са диагностицирани при 14 деца със злокачествени заболявания и между един и осем увредени зъби – при 9 клинично здрави деца. Разликата относно средните стойности на индексите на DMF-T/dmf-t между пациентите и контролите не е статистически значима ( $t = 1.59$ ;  $p > 0.10$ ). Авторите правят извода, че е необходимо редовно наблюдение на денталния статус при деца с онкологични заболявания, подложени на антинеопластична химиотерапия.

*Abstract: Dental status in children with oncological diseases*

Childhood cancer causes serious pathological changes in many organs and systems. They are particularly pronounced due to the use of systemic chemotherapy. The purpose of this Communication is to analyze the pathological findings of dental status in children with malignancies when compared with clinically healthy children. The dental status of 15 children with cancer and 16 clinically healthy children was studied. Between one and seven decayed missing or filled teeth were diagnosed in 14 children with malignant diseases but between one and eight lesioned teeth – in 9 clinically healthy children. The difference concerning the mean values of DMF-T/dmf-t indexes between the patients and controls was not statistically significant ( $t = 1.59$ ;  $p > 0.10$ ). To necessity to monitor the dental status in the children with oncological diseases who undergo antineoplastic chemotherapy was emphasized.

35. Bozhkova M., T. Stoeva, B. Marinska, **V. Kaleva**, D. Dzhenkov, I. Resnik. Cutaneous aspergillosis in a boy with acute leukemia: the lessons from a "simple" case. *Scripta Scientifica Medica* 2018; 50 (2): 42-46

*Резюме: Кожна аспергилоза при момче с остра левкемия: уроците от "единичен" случай*

Гъбичните инфекции са сред най-сериозните инфекциозни усложнения при имunosупресирани пациенти. Първичната кожна аспергилоза е сравнително рядка проява и обикновено се описва при пациенти със злокачествени хематологични заболявания, СПИН, алогенна трансплантация на стволови клетки, трансплантация на органи и др. Представя се клиничен случай на 12-годишно момче с остра лимфобластна левкемия с диагностицирана първоначално първична кожна аспергилоза, причинена от *Aspergillus flavus*. Ретроспективният анализ показва, че единичен малък белодробен нодул може да бъде възможна входна врата за дисеминиране на инфекция. Това означава, че бихме могли да разгледаме болестта като инвазивна аспергилоза в ранен стадий, която е излекувана успешно с *voriconazole*.

*Abstract:*

Fungal infections are among the most serious infectious complications in immunosuppressed patients. Primary cutaneous aspergillosis is a relatively rare manifestation and is usually described in patients with underlying malignant hematological diseases, AIDS, allogenic stem cell transplantation, solid organ transplantation, etc. We present a clinical case of a 12-year-old boy with acute lymphoblastic leukemia initially diagnosed as primary cutaneous aspergillosis caused by *Aspergillus flavus*. The retrospective analysis demonstrates that a small solitary pulmonary nodule could be a possible portal of entry. This means that we could consider the disease as an early stage invasive aspergillosis, which is successfully treated with *voriconazole*.

36. Димова М., Б. Каназирев, **В. Калева**, Св. Герчева, К. Петрова, В. Златева, Я. Бочева, С. Николова. Показатели на диастолна функция и биохимични показатели – сравнение на пациенти с таласемия майор и здрави контроли.

*Българска кардиология* 2018; 1: 40

*Резюме:*

Сърдечносъдовите усложнения при пациентите с бета-таласемия майор (ТМ) са водеща причина за заболяемост и смъртност при тези пациенти.

Целта на проследяването е да се установят рано настъпващите сърдечносъдови изменения при пациенти с ТМ, лекувани в Центъра за коагулопатии и редки анемии към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, като се оценят показателите на диастолната функция и стойностите на NT-proBNP при пациенти с ТМ със запазена фракция на изтласкване и се сравнят с показателите на здрави контроли.

Материал и методи: На 38 пациенти с ТМ ( $32.35 \pm 10.93$  години) и 50 здрави контроли ( $31.06 \pm 8.4$  години) са оценени диастолната функция, обемът и фракцията на изтласкване на лявото предсърдие, взети са кръвни проби за определяне стойността на NT-proBNP.

Резултати: Пациентите с ТМ със запазена фракция на изтласкване имат по-високи нива на NT-proBNP, по-голям индексирен левопредсърден обем, намалена фракция на изтласкване на ЛП и тенденция към диастолна дисфункция.

Извод: При пациенти с ТМ без симптоми на сърдечно-съдово засягане и със запазена фракция на изтласкване се установяват изменения в ЛП обеми, тенденция към диастолна дисфункция и повишаване на NT-proBNP в сравнение с контроли.

*Abstract: Diastolic function and biochemical parameters – comparison of patients with thalassemia major and healthy controls*

The leading cause for morbidity and mortality among patient with beta-thalassemia are the cardiovascular complications.

Aim: To find early cardiovascular impairment in patients with beta-thalassemia by evaluating the diastolic function and the values of NT-proBNP in beta-thalassemia patients and compare them with age and gender matched healthy controls.

Material and Methods: We included in the study 38 patients with beta-thalassemia major, mean age  $32.35 \pm 10.93$ , attending the Center of rare anemias and coagulopathy at the University Hospital "St. Marina" Varna and 50 healthy controls, mean age  $31.06 \pm 8.4$ . All patients and controls were examined with echocardiography-diastolic function indexed left atrial volume and left atrial emptying fraction, blood samples for evaluation of NT-proBNP.

Results: Patients with beta-thalassemia with preserved ejection fraction have increased left atrial volume, diminished left atrial emptying fraction and changes in the diastolic function consistent with decreased compliance of the left ventricle

37. Димова М., Бр. Каназирев, **В. Калева**, Св. Герчева, Кр. Петрова, В. Златева, Я. Бочева, С. Николова. Хемодинамични и ехокардиографски показатели на систолна функция при пациенти с таласемия майор в сравнение с контроли.

*Българска кардиология* 2018;1:45

*Резюме:*

Сърдечносъдовото засягане при бета-таласемия майор (ТМ) е основна причина за заболяемост и смъртност при тази група пациенти.

Цел: Да се установят рано настъпващите сърдечносъдови изменения при пациенти с ТМ, насочени към Центъра за коагулопатии и редки анемии към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, като се оценят хемодинамичните показатели, морфологичните ехокардиографски показатели и показателите на систолна функция и се сравнят с тези на полово и възрастово съответстващи здрави контроли.

Материали и методи: 38 пациенти с ТМ ( $32.35 \pm 10.93$  години) и 50 здрави контроли ( $31.06 \pm 8.4$  години) бяха изследвани ехокардиографски.  
Резултати: Пациентите с ТМ със запазена фракция на изтласкване имат по-висока сърдечна честота, по-голям минутен обем и по-висок сърдечен индекс, по-голяма левокамерна мускулна маса, по-голям индексиран теледиастолен и телесистолен обем на лявата камера, намалени миокардни скорости и по-ниски стойности на стрейн и стрейн рейт в сравнение с контролите.  
Изводи: При пациенти с ТМ, които са без симптоми на сърдечносъдово засягане и са със запазена фракция на изтласкване, се установяват ранни ехокардиографски изменения в систолната ЛК функция при сравнение със здрави контроли.

*Abstract: Hemodynamic and echocardiographic indicators of systolic function in patients with thalassemia major compared with controls*

Cardiovascular complications in beta-thalassemia patients are the leading cause for morbidity and mortality among this specific group of patients.

Aim: The aim of the study is to find early cardiovascular impairment in patients with beta-thalassemia by evaluating the hemodynamic and echocardiographic parameters of the patients and compare them with age- and gender-matched healthy controls.

Material and methods: We included in the study 38 patients with beta-thalassemia major, mean age  $32.35 \pm 10.93$ , attending the Center of rare anemias and coagulopathy at the University Hospital "St. Marina" – Varna and 50 healthy controls, mean age  $31.06 \pm 8.4$  years. All patients and controls underwent echocardiographic examination of the size and volumes of the left ventricle, parameters of systolic function, TDI, strain and strain rate. Blood pressure and heart rate measurements were performed.

Results: Patients with beta-thalassemia with preserved ejection fraction have higher heart rate, cardiac output and cardiac index, increased left ventricular muscle mass indexed, increased telesystolic and telediastolic volumes of the left ventricle, diminished myocardial velocity, diminished strain and strain rate when compared to healthy controls.

38. Стоянова Л., Св. Стайкова, В. Калева, М. Димова, Е. Маринова. Нови уринни биомаркери за установяване на ранно бъбречно увреждане при болни с бета-таласемия майор. *Нефрология, диализа и трансплантация* 2018; 24 (2): 22-28

*Резюме:*

Таласемиите са група от генетични заболявания, които са резултат на разстройства в синтезата на полипептидните вериги на хемоглобина. Те се характеризират с количествени промени в съотношението на полипептидните вериги без да се наблюдават структурни аномалии и промени в аминокиселинния състав. Основно патологично нарушение е костномозъчната и вътресъдова хемолитична анемия. Скъсеният живот на еритроцитите и нуждата от редовни хемотрансфузии водят до отлагане на

излишно желязо в тъканите и развитие на вторична хемосидероза и тъканна хипоксия. Увреждат се черен дроб, слезка, лимфни възли, миокард, ендокринни жлези и бъбреци.

В статията се разглежда необходимостта от въвеждане в клиничната практика на новите уринни биомаркери при болни с таласемия майор. Една от възможните им функции е да служат за скрининг на пациентите с тубулна дисфункция. Те също така могат да се прилагат и при мониторинга на хелираща терапия и за превенция на хронични бъбречни болести.

*Abstract: New urine biomarkers for the detection of early renal impairment in patients with beta-thalassemia major*

Thalassemias are group of genetic diseases which result from disorders of the synthesis of polypeptide chains of haemoglobin. They are characterized with quantity changes of the ratio of the polypeptide chains while no structural abnormalities and changes in their aminoacid structure are identified. The main pathophysiological impairment is bone marrow and intravascular haemolytic anaemia. The shortened red cell life span and the need for regular haemotransfusion lead to deposition of iron in parenchymal organs and the development of secondary haemosiderosis of the liver, spleen, lymph nodes, cardiac muscle, endocrine glands, and kidneys.

The article reviews the use of early urinary biomarkers in the cases of patients with thalassaemia major. These markers can be used to screen patients with tubular dysfunction. They can also be applied in monitoring of chelation therapy in beta-thalassaemia major as well as for the prevention of CKD.

39. Цветкова Т., К. Стоянова, Ц. Паунов, В. Калева. Рецидив на токсокароза при дете с геофагия. *Наука Инфектология/Паразитология* 2018; 1: 45-47

*Резюме:*

Токсокарозата е геохелминтна зооноза, характерна за децата поради неоформените хигиенни навици. В тази възраст някои патологични симптоми, като геофагията, също могат да са причина за настъпване на заразяване.

Целта на настоящото проучване е да представим клиничен случай на рецидив на токсокароза при дете на 2.5 години и мониторирането на ефекта от лечението с *Albendazole*.

Материали и методи: Пациентът е проследен анамнестично, епидемиологично, клинично, лабораторно и терапевтично за период от 8 месеца. В допълнение, със санитарно-паразитологичен метод са изследвани и проби от околната среда за яйца на *Toxocara spp.*

Резултати и обсъждане: След поставянето на диагнозата „токсокароза“ проведохме 14-дневен терапевтичен курс с *Albendazole*, след който регистрирахме лабораторно и клинично подобрене. През 7 месец от проследяването на ефекта от лечението установихме обостряне на клиничната симптоматика, анамнестично разкрихме епизоди на геофагия, а клинично-лабораторните и серологичните резултати потвърдиха реинвазия с *Toxocara spp.* В една от изследваните почвени проби открихме и яйца на паразита.

Последващото повторно лечение с *Albendazole* доведе до клинично и лабораторно подобрение в състоянието на пациента.

Заключение: Описаният клиничен случай демонстрира, че геофагията е важен рисков фактор, а информираността на родителите и приучаването на децата към хигиенни навици са основни механизми за предотвратяване на инвазията и реинвазията с геохелминти, включително и *Toxocara spp.*

*Abstract: Recurrence of Toxocariasis in a Child with Geophagia*

Introduction: Toxocariasis is a geohelminthic zoonosis more common in children due to their underdeveloped hygienic habits. Some pathological symptoms such as geophagia may also lead to infestation.

The aim is to present a clinical case of recurrent toxocariasis in a 2.5-year-old child and monitoring of the treatment effect of *Albendazole*.

Materials and Methods: Medical and epidemiological history, clinical presentation, laboratory results and treatment outcome of the patient have been studied for a period of 8 months. In addition, several environmental samples were tested for eggs of *Toxocara spp.*

Results and Discussion: After the initial diagnosis of toxocariasis, a 14-day course of *Albendazole* was administered with recorded laboratory and clinical improvement. On the 7-th month of the follow-up we discovered an exacerbation of clinical symptomatology and remitting history of geophagia episodes. The laboratory and serology results confirmed reinfection with *Toxocara spp.* Eggs of the parasite were observed in one of the studied environmental soil samples. The patient's condition improved after subsequent re-treatment with *Albendazole*.

Conclusion: The reported clinical case demonstrates that geophagia is an important risk factor, and parenting awareness and teaching children about hygiene are key mechanisms to prevent invasion and re-invasion with geohelminths including *Toxocara spp.*

40. Хаджиев Е., М. Генова, Ж. Грудева-Попова, Ю. Райнов, Ст. Горанов, Л. Герчева, **В. Калева**. Алгоритъм за диагностика и лечение на болест на *Gaucher*. *Редки болести и лекарства сираци* 2018; 1: 40-45

*Резюме:*

Болестта на *Gaucher* е рядка генетична болест, част от т.нар. болести на натрупването, при които липсата или намалената активност на ензима глюкоцереброзидаза води до натрупването на неразграден субстрат в лизозомите на клетките. Диагнозата на болестта се поставя на базата на редица клинични, лабораторни, генетични и образни изследвания. Златен стандарт в лечението на болестта на *Gaucher* е ензим-заместващата терапия с *Imiglucerase*. Нова възможност за лечение представлява субстрат-редуциращата терапия с *Eliglustat*. Тъй като болестта на *Gaucher* засяга различни органи и системи е необходимо пациентите да бъдат проследявани периодично от мултидисциплинарен екип от специалисти, с опит в наблюдението и терапията на заболяването.



*Abstract: Algorithm for the diagnosis and treatment of Gaucher disease*

Gaucher disease is a rare genetic disease, part of the so-called storage diseases in which the absence or reduced activity of the enzyme glucocerebrosidase, results in the accumulation of undigested substrate in the lysosomes of the cells. Diagnosis of the disease is based on a number of clinical, laboratory, genetic and imaging examinations. The gold standard in the treatment of Gaucher disease is the enzyme-replacement therapy with Imiglucerase. Substrate-reducing therapy with Eliglustat is a new therapeutic option. Since Gaucher disease affects different organs and systems, patients need to be monitored periodically by a multidisciplinary team of specialists, with experience in monitoring and therapy of the disease.

41. Маринова Е., **В. Калева**. Сърдечносъдово засягане при пациенти с таласемия майор – желязното отлагане ли е единственият фактор? Сравнително разглеждане на два клинични случая. *Варненски медицински форум* 2019; 8 (1): 44-49

*Резюме:*

Бета-таласемията е рядко срещано генетично заболяване, което се характеризира с хемолитична анемия, изискваща провеждане на доживотна редовна хемотрансфузия. Пациентите с таласемия развиват особен тип сърдечно увреждане – таласемична кардиомиопатия, което е определящо за прогнозата на заболяването. Представяме два случая на пациенти с таласемия майор, при които има установено сърдечно засягане. В първия случай това се дължи на отлагането на желязо в миокарда, което е най-честата причина за сърдечно увреждане, а втория случай е на пациент, при който не се установява повишено отлагане на желязо в миокарда при редовното магнитно резонансно изследване с T2\* технология.

*Abstract: Cardiovascular impairment in patients with thalassemia major – is iron deposition the only factor? Comparative review of two clinical cases*

Beta thalassemia is a rare hereditary disease characterized by hemolytic anemia treated with regular, monthly hemotransfusions. Patients with thalassemia develop a specific type of cardiomyopathy, which is a crucial determinant of the morbidity and mortality of the patients. Here we present two cases of patients with thalassemia major with cardiac impairment. The first case is an 18-year-old boy with severe myocardial iron deposition - the most common cause for heart failure in thalassemic patients and the second case is that of a patient with no iron deposition, normal T2\* and yet with cardiac dysfunction.

42. Петрова К., **В. Калева**, Е. Петева. Таласемия интермедия – най-чести усложнения и лечение. *Варненски медицински форум* 2019; 8 (1): 50-55

*Резюме:*

Бета-таласемия интермедия (ТИ) е заболяване с разнообразен клиничен фенотип, което може да варира между таласемия майор (ТМ) и таласемия

минор. Възможно е и клинично припокриване между тези три състояния. Случаи на ТИ са описани за първи път през 1955 г. като „твърде тежки, за да бъдат наречени минорни форми, и твърде леки, за да се причислят към таласемия майор“ от *Riatti-Greppi-Micheli*. Пациентите могат да бъдат напълно асимптоматични до късна възраст, проявявайки само лека анемия и поддържайки самостоятелно хемоглобинови нива около 70-100 g/L. В извънредни случаи се прилагат хемотрансфузии. От друга страна, пациентите с по-тежки форми на ТИ се презентират в по-ранна възраст (2-6 години) и също могат да преживеят без редовни трансфузии, но това ще доведе до изоставане в растежа и физическото развитие на тези деца. Разнообразната клинична изява на ТИ изисква индивидуален терапевтичен подход към всеки пациент. Въпреки наличието на разнообразни препоръки, лечението все още представлява предизвикателство за всеки хематолог.

*Abstract: Thalassaemia intermedia – the most common complications and treatment*

The clinical phenotype of thalassaemia intermedia (TI) lies between those of thalassaemia minor and major, although a clinical overlap between the three conditions is also possible. TI was first described in 1955 by *Riatti-Greppi-Micheli*, who explained that those patients are “too haematologically severe to be called minor, but too mild to be called major”. TI has a wide clinical spectrum. Some of the patients could be completely asymptomatic until adult life, manifesting only mild anaemia and managing to maintain haemoglobin (Hb) levels between 7–10g/dL. At some point they could require only occasional blood transfusions. The more severe cases of TI usually present between 2 and 6 years. They are also able to survive without regular transfusion therapy, but the growth and development of those children would be delayed. The broad clinical spectrum of TI requires an individualised treatment approach to those patients. Regardless of the fact that multiple treatment options are possible, the treatment of TI is still a challenging task for every haematologist.

43. Димова М., В. Калева, К. Ненова, Е. Маринова. Патологични механизми, честота и терапия на ритъмните нарушения при пациенти с бета-таласемия. *Наука Кардиология* 2019; 1: 32-36

*Резюме:*

Сърдечносъдовите заболявания са главна причина за болестност и детерминанти на прогнозата при пациенти с хемоглобинопатии. Главната причина за сърдечни усложнения при пациентите с таласемия е отлагането на желязо в миокарда, което предизвиква оксидативен стрес и повлиява клетъчната и митохондриалната функция. Статията разглежда честотата, патологичните механизми на възникване на ритъмни нарушения при пациенти с бета-таласемия, а също така и лечението. По механизъм на възникване аритмиите са обикновено тригерираны и риентри. Анатомичен субстрат за надкамерни и камерни риентри тахикардии и мъждене е хроничното обемно обременяване, което предизвиква удължено провеждане на импулса и

дисперсия на реполяризацията. Честотата на предсърдното мъждене варира в границите 10-33%, но се очаква тя да нараства с подобряване на преживяемостта на пациентите с таласемия. Особеното в лечението на пациентите с таласемия и ритъмни нарушения е в това, че обикновено тези нарушения са обратими и лечението на желязното обременяване е ключово за успеха на терапията. Антиаритмичните медикаменти обикновено се използват за кратък период, препоръчителни са и антикоагуланти при предсърдно мъждене, като има малък опит с новите антикоагуланти – *rivaroxaban*.

*Abstract: Pathophysiological mechanisms, frequency and therapy of rhythmic disorders in patients with beta-thalassemia*

Cardiovascular complications are the most important cause for morbidity and determinants of the prognosis of the patients with hemoglobinopathies. The main pathophysiological role for cardiac involvement is the deposition of iron in the myocardium, which causes oxidative stress and influence the cell and mitochondrial function. The article presents the incidence, pathophysiological mechanisms of triggering of the rhythm disorders and the appropriate treatment in patients with beta-thalassemia. The mechanisms of arrhythmias are either re-entry or triggering. Anatomical basis for supraventricular and ventricular re-entry tachycardias and fibrillation is the chronic volume overload which causes prolonged conducting of the impulse and dispersion of the repolarization. The incidence of atrial fibrillation varies between 10-33%, but it is expected to grow with improved survival of patients with thalassemia. What is particular about the treatment of patients with thalassemia and rhythm disorders is that these disorders are usually reversible, the treatment of iron burden is key to the success of therapy. Antiarrhythmic drugs are usually used for a short period of time, anticoagulants are also recommended in atrial fibrillation and there is a small experience with one of the new anticoagulants – *rivaroxaban*.

44. Димова М., В. Калева, К. Ненова, Л. Стоянова. Честота, диагноза и лечение на пулмоналната хепертония при пациенти с бета-таласемия. *Наука Кардиология* 2019; 2: 55-62

*Резюме:*

Честотата на пулмоналната хипертония (ПХ) при хемоглинопатиите варира в зависимост от състоянията и използваните методи на изследване. При таласемия интермедия (ТИ), наричана още нетрансфузионно-зависима таласемия, както е обозначавана и в ръководствата и която е около 20-25% от случаите на таласемия, пулмоналната хипертония се приема като най-тежката проява на сърдечносъдово засягане и е основната причина за сърдечна недостатъчност. Бета-таласемията, най-често срещаното моногенно заболяване, спада към групата на хемоглинопатиите, като тук дефектът е количествен – намален синтез или пълна липса на бета-верига. Статията разглежда в детайли епидемиологията, рисковите фактори, етиологията и патофизиологията на ПХ при пациенти с бета-таласемия, както и последните данни за приложение на специфично лечение. развитието на ПХ при таласемия е сложен,

мултифакторен процес, включваща комплексно взаимодействие между тромбоцити, еритроцити, коагулационни фактори, ендотелни клетки и фактори на възпалението, както и наличие на съдови увреждания. Ето защо правилното разбиране и оценяване първо на наличието, а след това и на причината за ПХ при тази специфична група пациенти, са от изключително значение при избора на подходяща терапия.

*Abstract: Frequency, diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in patients with beta-thalassemia*

The incidence of pulmonary hypertension (PH) in hemoglobinopathies varies depending on the specific type of the disease and the diagnostic methods. In thalassemia intermedia (TI), also called non-transfusion-dependent thalassemia, as is indicated in the guidelines and which is about 20-25 % of all cases of thalassemia, pulmonary hypertension is considered as the most severe manifestation of cardiovascular involvement and the cause for heart failure. Beta-thalassemia, the most common monogenic disorder, belongs to the group of hemoglobinopathies. The defect is quantitative-reduced synthesis or complete lack of beta-chain. The article presents in detail the epidemiology, risk factors, etiology and pathophysiology of pulmonary hypertension in patients with beta-thalassemia, as well as the latest data on the use of specific treatment. The development of pulmonary hypertension in thalassemia is a complex, multifactorial process involving interactions between platelets, erythrocytes, coagulation factors, endothelial cells and inflammatory factors, in the presence of vascular lesions. Therefore, proper understanding and assessment of the etiology of PH in this particular patient group is of paramount importance in the choice of appropriate therapy.

45. Димова М., В. Калева, К. Ненова, Я. Кашлов, М. Костуркова. Честота, диагноза и лечение на пулмонална хипертония при сърповидноклетъчна анемия. *Хематология* 2019; 1 (под печат)

*Резюме:*

Сърповидноклетъчната анемия (СКА) е рядко срещано вродено състояние, при което сърдечносъдовите усложнения са чести и определящи качеството и продължителността на живот на пациентите. Честотата на пулмонална хипертония (ПХ) при пациенти със СКА, оценена ехокардиографски със скорост на кръвотока през трикуспидалната клапа  $\geq 2.5$  m/s, е около 20-30% и се асоциира с повишен риск от смъртност. Механизмите на развитие и формите на ПХ при пациентите със СКА са сложни и многообразни и спада към 5-та група в подробната клинична класификация на ПХ в Препоръките на ESC/ERS от 2015 г. за диагностика и лечение на ПХ.

*Abstract: Frequency, diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell anemia*

Sickle-cell anemia is a rare congenital condition with common cardiovascular complications which determine the quality of life and life expectancy of the patients.

The incidence of pulmonary hypertension in patients with sickle cell anemia evaluated by the velocity of the regurgitant jet of the tricuspid valve above 2.5 m/s is approximately 20-30% and is associated with an increased risk of mortality.

Mechanisms of Pulmonary Hypertension (PH) in patients with sickle cell anemia are complex and multifactorial and this form of PH is placed in group 5 in the detailed clinical classification of pulmonary hypertension in the European Society of Cardiology / European Respiratory Society Recommendations (ESC/ERS) 2015 for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.

46. Димова М., В. Калева, К. Ненова, Я. Кашлов. Диастолна функция и кардиомиопатия при сърповидноклетъчна анемия. *Хематология* 2019; 1 (под печат)

*Резюме:*

Наследствените нарушения в синтеза на хемоглобина, наричани хемоглобинопатии, са най-честите моногенни заболявания, водещи до хемолитични анемии. Сърдечносъдовите усложнения са главна причина за болестност и детерминанти на прогнозата при пациенти със сърповидноклетъчна анемия. Това са пациенти, които се нуждаят от медицинска грижа, започваща с раждането и продължаваща през целия им живот, изискващ голям медицински и социален ресурс. Нарушение в диастолната левокамерна функция се среща много по-често от систолна дисфункция при пациенти със сърповидноклетъчна анемия и е оценено като независим рисков фактор за смърт. Кардиомиопатията при сърповидноклетъчната анемия е рестриктивна, характеризираща се с диастолна дисфункция и левопредсърдна дилатация в съчетание с хипердинамично състояние и дилатация на лявата камера със запазена систолна функция.

*Abstract: Diastolic function and cardiomyopathy in sickle cell anemia*

Hereditary disorders in hemoglobin synthesis - hemoglobinopathies, are the most common monogenic diseases causing haemolytic anemias. Cardiovascular complications are the major cause of morbidity and determinants the prognosis patients with sickle-cell anemia. These patients need permanent health care from very beginning of their life, and they consume great medical and social resources. The diastolic dysfunction of the left ventricle is much more common than systolic dysfunction in patients with sickle-cell anemia and is considered to be an independent factor for mortality in these patients. Cardiomyopathy of sickle cell anemia is a restrictive cardiomyopathy characterized by diastolic dysfunction and left atrial dilation in combination with hyperdynamic state and left ventricular dilatation.

47. Стоянова Л., Св. Стайкова, В. Калева, М. Димова. Ренална дисфункция при болни с  $\beta$ -таласемия майор. *Хематология* 2019; 1 (под печат)

*Резюме:*

Таласемия майор е наследствено генетично заболяване, което протича с вътресъдова и интрамедуларна хемолитиза, скелетни дефекти и анемия, налагаща

редовни хемотрансфузии от ранна детска възраст. В резултат от ексцесивното натрупване на желязо в организма и развиващата се вторична хемосидероза се развиват органични увреди, част от които са и бъбречните нарушения. Статията разглежда механизмите на бъбречните увреждания при болните с  $\beta$ -таласемия майор и необходимостта от въвеждането в клиничната практика на нови и неинвазивни биохимични маркери за ренална дисфункция.

*Abstract: Renal dysfunction in patients with  $\beta$ -thalassemia major*

Thalassemia major is a hereditary genetic disease that presents with intramedullary and intravascular haemolysis, skeletal defects and anemia, requiring need of regulary performed haemotransfusions since early childhood. Excessive iron deposition in the tissues is the cause of organ dysfunctions including renal impairment. The article reviews the mechanisms, clinical presentation and the use of novel biochemical markers of renal dysfunction in patients with  $\beta$ -thalassemia major.

#### *ПЪЛНОТЕКСТОВИ ПУБЛИКАЦИИ В ЧУЖДЕСТРАННИ СПИСАНИЯ*

48. Kanazirev B., M. Dimova., V. Kaleva, S. Gercheva, K. Petrova, V. Zlateva, Y. Bocheva, S. Nikolova, K. Hadjolyan. Early identification of heart failure in patients with thalassemia major by NT-pro-BNP examination. Correlation with echocardiographic parameters of morphology and function. *International Journal of Medical and Health Research* 2017; 3 (12): 22-29

*Резюме: Ранна идентификация на сърдечна недостатъчност при пациенти с таласемия майор чрез NT-pro-BNP изследване. Корелация с ехокардиографски параметри на морфология и функция*

Цели: Да се идентифицира ранната сърдечна недостатъчност при пациенти с таласемия майор (ТМ) чрез изследване на NT-pro BNP и да се съпоставят ехокардиографските параметри.

Материали и методи: Оценени са 37 последователни пациенти с хомозиготна  $\beta$ -таласемия и 50 здрави контроли, съобразени с възрастта, чрез нивата на NT-pro-BNP и ехокардиографията.

Резултати: Нивата на NT-pro-BNP са значимо по-високи в ТМ кохорта в сравнение със здрави контроли  $169.3 \pm 166.3$  срещу  $33 \pm 19.5$  pg/ml. ( $p < 0.001$ ). Има 11 (29.7%) пациенти с повишен NT-pro-BNP. Ултразвукът и ЯМР LAVi ( $\text{ml}/\text{m}^2$ ) са значително увеличени с гранична депресия на фракцията за изпразване на ляво предсърдие. При ТМ NT-proBNP+ има значително по-голям индекс на обем на лявото предсърдие LAVi ( $p = 0.025$ ) в сравнение с ТМ NT-proBNP-, но всички останали индекси не се различават. Има умерена, но съществена корелация между NT-pro-BNP и LAVi –  $r = 0.44$ ,  $p = 0.009$  и между LVMMi и LAVi –  $r = 0.480$ ,  $p = 0.004$ .

Заключение: Единствената значима разлика между двете ТМ групи – NT-proBNP-положителен и NT-proBNP-отрицателен – е индексът на предсърдното обемно LAVi.

*Abstract:*

**Aims:** To identify early heart failure in patients with thalassemia major by examining NT-pro BNP and to correlate echocardiographic parameters.

**Materials and methods:** We evaluated 37 consecutive patients with homozygous  $\beta$  thalassemia and 50 age-matched healthy controls by NT-pro-BNP levels and echocardiography.

**Results:** NT-proBNP levels were significantly higher in TM cohort compared to healthy controls  $169.3 \pm 166.3$  versus  $33 \pm 19.5$  pg/ml ( $p < 0.001$ ). There were 11 (29.7%) patients with elevated NT-pro-BNP. Ultrasound and MRI LAVi (ml/m<sup>2</sup>) were significantly enlarged with borderline depression of left atrial emptying fraction. TM NT-proBNP+) had significantly larger left atrial volume index LAVi ( $p = 0.025$ ) compared to TM NT-proBNP-, but all other indices were no different. There was a moderate yet significant correlation between NT-pro-BNP and LAVi –  $r = 0.44$ ,  $p = 0.009$  and between LVMMi and LAVi –  $r = 0.480$ ,  $p = 0.004$ .

**Conclusions:** The only significant difference between the two TM groups – NT-proBNP positive and NT-proBNP negative – was left atrial volume index LAVi.

*ПУБЛИКУВАНИ РЕЗЮМЕТА В БЪЛГАРСКИ СПИСАНИЯ*

49. Петева Е., К. Байнова, **В. Калева**. Клинико-лабораторна характеристика на острата лимфобластна левкемия в детската възраст. *Юбилейна научна сесия „45 години Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна, Варна, 12-15.10.2006. Scr Scient Med 2006; 38 (Suppl. 1): 61*

*Резюме:*

Целта на настоящото изследване е да се анализират началните клинични и лабораторни показатели на ОЛЛ в детска възраст. В изследването са включени 43 деца с ОЛЛ, хоспитализирани в Клиниката по детска онкохематология на УМБАЛ "Св. Марина" – Варна за периода януари 2002 – юни 2006 г. При всички пациенти са проучени началните клинични симптоми и хематологични показатели. С най-голяма честота заболяването се среща във възрастта между 1 – 10 години (31 деца, 73%) и е сигнификантно по-често при мъжкия пол – 28 момчета (65%). Анамнестично водещи клинични прояви са анемичен синдром (70%), кожно-лигавична хеморагична диатеза (51%) или фебрилитет (30%). Хепатоспленомегалия е регистрирана при всички деца (100%), периферна аденомегалия – при 36 деца (84%). Анемичен синдром (Hb под 110 g/l) е установен при 30 деца (70%), тромбоцитопения – при 36 деца (84%), хиперлевкоцитоза над  $50 \times 10^9$  – при 13 деца. Флоуцитометрично при 37 деца (86.1%) е доказана прекурсорна В-клетъчна левкемия с повърхностни маркери CD19, CD20, CD24, CD22, CD21 или CD79.

**Заклучение:** ОЛЛ се среща по-често във възрастта между 1 и 10 години и при мъжкия пол. Водещи клинични симптоми са хепатоспленомегалия, лимфаденомегалия, анемия и тромбоцитопения. Познаването на симптомите на заболяването и характерната лабораторна констелация са предпоставка за ранно диагностициране и своевременно започване на лечение.

*Abstract: The aim of this study is to analyze the initial clinical and laboratory parameters of ALL in childhood.*

In the study are included 43 children with ALL, hospitalised in the Clinic of pediatric oncohematology in UMHAT "St. Marina" Varna, from January 2002 till June 2006. In all the patients are studied the initial clinical symptoms and hematological results. With highest frequency the disease occurred between 1 and 10 years (31 children, 73%) and is significantly more frequently in male sex – 28 boys (65%). From the medical history leading clinical manifestations are anemic syndrome (70%), skin-mucosal hemoragic diathesis (51%) and fever (30%). Hepatosplenomegaly is registered in all children (100%), peripheral adenomegaly – on 36 children (84%). Anemic syndrome (Hb < 110 g/l) is registered in 30 children (70%), thrombocytopenia – in 36 children (84%), hyperleucocytosis over  $50 \times 10^9$  – in 13 children. The flowcytometry in 37 children (86.1%) proved B-cell leukemia with markers CD19, CD20, CD24, CD22, CD21 and CD79.

Conclusion: ALL is found more frequently at the ages between 1 and 10 and in males. The leading symptoms are hepatosplenomegaly, lymphadenomegaly, anemia and thrombocytopenia. The recognition of the symptoms of the disease and the characteristic laboratory constellation are prerequisite for early diagnostics and on time start of treatment.

50. Панчева Р., В. Калева, И. Рачева, М. Белчева, Х. Христовова, М. Георгиева, Ст. Кертикова, В. Цанева. Възможности за пробиотична профилактика на оралния и гастроинтестиналния мукозит при деца на възраст от 0 до 7 години с малигнени заболявания. *Конгрес по гастроентерология*, София, 2006.

*Българска хепатогastroентерология* 2006; 2: 103

*Резюме:*

Цел на проучването е да се оцени профилактичния ефект на пробиотика *Bifidobacterium bifidum* по отношение на развитието на мукозит при деца с ОЛЛ, лекувани по протокол ALL-BFM 2000. Включени са 25 пациенти на възраст от 0 до 7 години. Пробиотикът е прилаган в доза  $3 \times 10^{10}$  в продължение на 7 дни при 8/25, а останалите 17/25 не са го получавали като допълнение към основната терапия. В първата група орален мукозит е наблюдаван при 2/7, гастроинтестинален – при 1/7, докато във втората тези усложнения са съответно 12/18 и 3/18. В първата група всички мукозити са категоризирани в първа степен, докато във втората група над 50% са били втора група.

Заклучението е, че приемът на пробиотици има протективен ефект върху мукозата на гастроинтестиналния тракт и може да помогне за профилактика на оралния и гастроинтестинален мукозит.

*Abstract: Possibilities for probiotic prophylaxis of oral and gastrointestinal mucositis in children aged 0 to 7 years with malignant diseases*

The aim of the study was to evaluate the prophylactic effect of the probiotic *Bifidobacterium bifidum* on the development of mucositis in ALL patients treated



with ALL-BFM 2000 protocol. 25 patients aged 0 to 7 years were enrolled. The probiotic was administered at a dose of  $3 \times 10^{10}$  for 7 days at 8/25 and the other 17/25 were not received in addition to the main therapy. In the first group oral mucositis was observed at 2/7, gastrointestinal at 1/7, while in the second these complications were 12/18 and 3/18, respectively. In the first group all mucositis were categorized in the first degree, while in the second group over 50% were in the second group. The conclusion is that probiotic intake has a protective effect on the gastrointestinal mucosa and may help to prevent oral and gastrointestinal mucositis.

51. **Калева В.,** И. Рачева, М. Белчева, Х. Христовова, Е. Петева. Успешно лечение с *Octreotide* на *L-asparaginase* индуциран некротичен панкреатит при дете с остра лимфобластна левкемия. *VIII Национална конференция по хематология и IV Балкански хематологични дни*, София, 18-20.09.2009.

*Клинична и трансфузионна хематология* 2009; 1-2: 79

*Резюме:*

Представя се случай с некротичен панкреатит, индуциран от *L-aspa* по време на индукционна фаза на протокол BFM-ALL 95 при дете на 12 години с остра лимфобластна левкемия. Диагнозата “некротичен панкреатит” е поставена по клинични, биохимични и образни изследвания, включващи коремна болка, повръщане, десеткратно завишени стойности на серумни амилаза и липаза, сонографски и КТ-критерии за увеличени размери на панкреасната жлеза, асоциирани с некротични промени, и разположена в съседство псевдокистозна формация, асцит и рентгенологични данни за левостранен плеврален излив. Лечението е провеждано с глюкозо-електролитни разтвори, назогастрална аспирация, парентерално хранене, обезболяващи медикаменти широкоспектърни антибиотици, дренаж на кистозната формация и *Octreotide*. В резултат на провежданото лечение е постигнато пълно възстановяване на документираните усложнения. Химиотерапията е продължена по същия протокол и е постигната пълна клинично-хематологична ремисия, която продължава и до настоящия момент – четири години след приключване на цитостатичното лечение.

*Abstract: Successful treatment with Octreotide of L-asparaginase-induced necrotic pancreatitis in a child with acute lymphoblastic leukemia*

The present is a case of necrotic pancreatitis induced by *L-aspa* during the induction phase of BFM-ALL 95 protocol in a 12-year-old child with acute lymphoblastic leukemia. The diagnosis of necrotic pancreatitis was made by clinical, biochemical and imaging studies, including abdominal pain, vomiting, tenfold elevation of serum amylase and lipase, sonographic and CT criteria for increased size of pancreatic gland, associated with necrotherapy ascites and radiographic data for left sided pleural effusion. Treatment was performed with glucose-electrolyte solutions, nasogastric aspiration, parenteral nutrition, pain medication, broad-spectrum antibiotics, cystic drainage, and *Octreotide*. As a result of the treatment, complete recovery of the documented complications was achieved. Chemotherapy was

continued according to the same protocol and complete clinical-hematologic remission was achieved, which is still ongoing – four years after the end of cytostatic treatment.

52. Chivganova S., V. **Kaleva**. Art-therapy for children with chronic and malignant diseases. *Anniversary scientific conference 50 years of the Department of pediatrics and medical genetics*, November 6-9, 2013. *Varna Medical Forum* 2013; 2 (Suppl. 5): 7-8

*Резюме: Арт-терапия за деца с хронични и малигнени болести*

Целта на настоящото изследване е да определи ефекта на арт-терапевтична сесия върху болката и други симптоми при деца със злокачествени и хронични кръвни заболявания и да провокира създаването на методология и стандартизирани програми за провеждане на арт-терапия в болнични условия и у нас.

Обект на изследването са 63 деца със злокачествени и хронични хематологични заболявания на възраст от 5 до 18 години, лекувани в Клиника по детска хематология и онкология към УМБАЛ „Св. Марина” – Варна. В нашата клинична практика арт-терапията включва творчески занимания на пациентите с изобразително изкуство, моделиране с глина, апликация, декорация, музика. За оценка на резултатите преди и след арт-сесиите са използвани The Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) и The Spielberger State-Trait Anxiety Index (STAI-S).

В заключение се очертава становището, че арт-терапията е възможният алтернативен модел на релаксираща терапия, провокираща креативността, заложена у всеки човек, способна да го укрепи както емоционално, така и физически. В ситуация на застрашаваща живота болест арт-терапията се явява формата, носеща успокоение, умиротворение, пречистване и мобилизация за справяне.

*Abstract:*

The aim of the recent study is to determine the efficacy of art-therapy sessions over pain and other symptoms in children with malignant and chronic blood diseases and to provoke the development of methodology and standardized programs for conduction of art-therapy in hospital conditions in the country.

The subject of the study are 63 children with malignant and chronic hematological diseases at the ages from 5 to 18 years, who have been treated in the Clinic of pediatric hematology and oncology, UMHAT “St. Marina” – Varna. In our clinic art-therapy includes creative activities of patients with arts, clay modeling, inlay, decoration, music.

For assessment of the results before and after the art-sessions are used The Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) and The Spielberger State-Trait Anxiety Index (STAI-S).

In conclusion emerges the standpoint, that art-therapy is the possible alternative model of relaxing therapy, provoking the creativity set into every man and ability to

strengthen him emotionally, as well as physically. In situation of life-threatening disease, art-therapy appears to be the form, carrying relief, peace, purification and mobilization for handling.

53. **Kaleva V., E. Peteva, G. Semova, M. Belcheva, H. Hristozova.** Comprehensive Centre for Treatment of Thalassaemia and Hemophilia in UMHAT "St. Marina" – Varna a. *Anniversary scientific conference 50 years of the Department of pediatrics and medical genetics*, November 6-9, 2013. *Varna Medical Forum* 2013; 2 (Suppl. 5): 18-19

*Резюме: Център за комплексно лечение на таласемия и хемофилия в УМБАЛ „Св. Марина” – Варна*

Хемофилията и таласемията са едни от най-често срещаните редки вродени заболявания, които в европейски и световен мащаб са доказали предимството да бъдат лекувани и проследявани в специализирани центрове. С амбицията да се направи модел за Център за комплексно лечение на пациенти с вродени анемии и коагулопатии през 2012 г. в МУ – Варна и УМБАЛ “Св. Марина” – Варна стартира проект за Пилотен център за таласемия и хемофилия, който беше открит през м. октомври 2013 г. Центърът е построен със собствени средства и напълно отговаря на критериите на Европейския комитет на експертите по редки болести (EUCERD) за качество на експертни центрове по редки болести и на изискванията на Световната федерация по хемофилия и Международната федерация по таласемия за комплексно обслужване на пациенти с таласемия и хемофилия. Той е структуриран към Специализираната детска клиника по клинична хематология и онкология. Основният екип се състои от специалисти или специализиращи лекари по хематология и медицински сестри с квалификация в областта на вродените анемии и коагулопатии. Към него е сформирани мултидисциплинарен екип. Центърът предоставя пълен набор от изследвания за диагностициране и проследяване на пациенти с вродени анемии и коагулопатии и координира всички здравни услуги в болнични и извънболнични условия. Осигурява спешна помощ 24 часа в денонощие. Провежда експертни консултации на пациенти и здравни професионалисти. Поддържа научни и методологични контакти с национални и чуждестранни центрове по таласемия и хемофилия и организира научни и образователни форуми за професионалисти.

*Abstract:*

Hemophilia and thalassaemia are one of the most frequently met rare inherited diseases, which in Europe and worldwide have proven their priority to be treated and followed in comprehensive centers. With the ambition to make a model for a Comprehensive center for treatment of patients with congenital anemias and coagulopathies, in 2012 in MU – Varna and UMHAT "St. Marina", has started a project for a pilot center for thalassaemia and hemophilia, which has been opened in October 2013. The center is build with own funds and fully meets the criteria of the European committee of experts for rare diseases (EUCERD) for quality of expert

centers for rare diseases and the requirements of the World Federation of Hemophilia and Thalassemia International Federation for comprehensive care for patients with thalassemia and hemophilia. It is structured as a part of the Specialized clinic of pediatric clinical hematology and oncology. The main team consists of specialists and specializing doctors in hematology and nurses with a qualification in the field of congenital anemias and coagulopathies. Additionally there is also formed a multidisciplinary team. The center provides a full number of tests for diagnosis and follow up of patients with congenital anemias and coagulopathias and coordinates all health services for these patients in in-hospital and out-hospital conditions. It assures emergency help 24 hours a day. It performs expert consultations for patients and health professionals. It maintains scientific and methodological contacts with national and foreign centers for thalassemia and hemophilia and organizes scientific and educational forums for professionals and patients. It maintains a specialized electronic register and database for the followed patients.

54. Peteva E., V. Kaleva, M. Belcheva, H. Hristosova, I. Ratcheva, G. Semova. Clinical and epidemiologic characteristic of children with congenital coagulopathies from North-East and South-East Bulgaria. *Anniversary scientific conference 50 years of the Department of pediatrics and medical genetics*, November 6-9, 2013. *Varna Medical Forum* 2013; 2 (Suppl. 5): 23-24

*Резюме: Клинична и епидемиологична характеристика на деца с вродени коагулопатии от Североизточна и Югоизточна България*

Цел: Да се проучи нозологичната структура, клиничния статус и терапевтичното поведение при деца с вродени коагулопатии от Североизточна и Югоизточна България и резултатите да се сравнят с литературни данни, актуални за епидемиологичната ситуация в Европа.

Материали и методи: За периода 2011-2013 г. в Специализирана детска клиника по клинична хематология и онкология, УМБАЛ „Св. Марина” – Варна, са проследени 33 деца с вродени коагулопатии на възраст от 7 месеца до 18 години. При всички пациенти са анализирани следните показатели: диагноза, пол, възраст, фамилна обремененост, възраст при диагностициране, начална клинична изява, тежест на заболяването, таргетни стави, наличие на инхибиторни антитела и терапевтичен режим.

Резултати: От проучената популация 24 (72%) деца са с хемофилия А, едно (3%) дете – с хемофилия Б, 5 (15%) – с болест на *Willebrand*, едно (3%) – с дефицит на фактор VII и две (6%) – с вродена афибриногенемия. При 3 (12.5%) от децата с хемофилия А са установени инхибиторни антитела.

Разпределението по пол включва 29 момчета и 4 момичета. Фамилна обремененост е установена при 13 (39%) деца, а генетично изследване е проведено при 25 (75%). При 14 (42%) от случаите диагнозата е поставена в кърмаческа възраст, а при 6 (18%) – по повод на продължително следоперативно кървене. С тежка форма на хемофилия са 17 (51%) деца и 6 (18%) са преживели животозастрашаващи кръвоизливи. Таргетни коленни и лакетни стави се установяват при 11 (33%) деца. Петнадесет от пациентите с

хемофилия А (63%) провеждат профилактично лечение: 11 – с рекомбинантен фактор VIII и 4 – с плазмен. Едно дете с инхибиторна хемофилия А е с успешно приключен режим за индукция на имунен толеранс.

Заклучение: Получените резултати са сравними с европейски публикации, с изключение на съобщавана по-висока честота на деца с инхибиторна хемофилия. Регионалният и епизодичен характер на данните определя нужда от бъдещо мащабно клиничко-епидемиологично проучване на деца с вродени коагулопатии в България.

*Abstract:*

**Aim:** To study the nosological structure, clinical status and therapeutic approach in children with congenital coagulopathies from North-East and South – East Bulgaria and to compare the results with data from the literature, relevant to the epidemiologic situation in Europe.

**Materials and methods:** For the period 2011-2013 г. in the Specialized pediatric clinic of clinical hematology and oncology, UMHAT „St. Marina” – Varna, are monitored 33 children with congenital coagulopathies at the ages from 7 months to 18 years. For all children are analyzed the following indexes: diagnosis, gender, age, familial history, age of diagnosis, initial clinical manifestation, severity of disease, target joints, presence of inhibitor antibodies and therapeutic regime.

**Results:** From the studied population 24 (72%) children are with hemophilia A, one (3%) child – with hemophilia B, 5 (15%) – with Willebrand disease, one (3%) – with deficiency of factor VII and two (6%) – with congenital afibrinogenemia. In 3 (12.5%) of the children are registered inhibitor antibodies. The sex distribution includes 29 boys and 4 girls. A familial history is found in 13 (39%) children, and genetic testing is performed in 18 (55%). In 14 (42%) of the cases diagnose is set during infancy and in 6 (18%) – because of continuous post-operative bleeding. With severe form of hemophilia are 17 (51%) children and 6 (18%) have survived a life-threatening hemorrhage. Target knee and elbow joints are found in 11 (33%) children. Fifteen of the patients with hemophilia A (63%) perform prophylactic treatment: 11 – with recombinant factor VIII and 4 – with plasma derived. One child with inhibitor hemophilia is with a successfully ended regime of induction of immune tolerance.

**Conclusion:** The received results are comparable with the European publications, except the reported higher frequency of children with inhibitor hemophilia. The regional and episodic character of the data, determine the need for a future extensive clinical-epidemiologic survey of children with congenital coagulopathies in Bulgaria.

55. **Калева В.** Експертен център за коагулопатии и редки анемии, УМБАЛ “Св. Марина” – Варна. *VII Национална конференция за редки болести и лекарства сираци*. Пловдив, 9-10 септември 2016. *Редки болести и лекарства сираци* 2016; 3 (Suppl.): 5

*Резюме:*

През ноември 2013 г. към Клиниката по детска хематология и онкология в УМБАЛ “Св. Марина” – Варна е разкрит Център за коагулопатии и редки анемии, който през февруари 2016 г. е обозначен от МЗ като първи Експертен център за редки болести в България. Понастоящем в центъра се диагностицират и лекуват общо 163 деца и възрастни, от които 107 с коагулопатии и 56 с редки анемии. Заедно с Центъра по хемофилия в Бон, Германия, е включен в Twinning programme на Световната федерация по хемофилия и е носител на приза *Twins of the Year 2015*. През април 2014 г. центърът е сертифициран от Европейската мрежа по хемофилия като Център за комплексно лечение на хемофилия. През юни 2016 г. е номиниран за включване в Европейската мрежа по редки хематологични заболявания.

*Abstract: Expert Center for Coagulopathies and Rare Anemia at the University Hospital “St. Marina” – Varna*

In November 2013 at the Clinic of Pediatric Hematology and Oncology at the University Hospital “St. Marina” – Varna is opened the Center for Coagulopathies and Rare Anemia, which in February 2016 was designated by the Ministry of Health as the first Expert Center for Rare Diseases in Bulgaria. A total of 163 children and adults are currently being diagnosed and treated at the center, of which 107 are with coagulopathies and 56 with rare anemia. Together with the Haemophilia Center in Bonn, Germany is part of the World Hemophilia Federation Twinning Program and is the recipient of the Twins of the Year 2015. In April 2014, the center was certified by the European Hemophilia Network as a Center for Complex Hemophilia Treatment. In June 2016, he was nominated for inclusion in the European Network for Rare Haematological Diseases.

56. Игнатова И., К. Петрова, Б. Маринска, М. Белчева, **В. Калева**. Мозъчен кръвоизлив като повод за поставяне на диагноза хемофилия А при дете на 1-годишна възраст. ПЗ1. *VII Национална конференция за редки болести и лекарства сираци*. Пловдив, 9-10 септември 2016. *Редки болести и лекарства сираци* 2016; 3 (Suppl.): 27

*Резюме:*

Мозъчният кръвоизлив е необичайна проява при пациенти с хемофилия през първата година от живота и в повечето случаи е провокиран от травма. Ние представяме момче на възраст една година, при което по повод на посттравматичен мозъчен кръвоизлив е поставена диагноза хемофилия А. Осъществена е успешна операция, но в хода на интензивното заместително лечение с коагулационен фактор VIII са установени инхибиторни антитела и в момента пациентът провежда профилактично байпас лечение с FEIBA. Детето е второ момче в семейство на клинично здрави родители и по-голям брат. По повод лесна поява на синини и продължително кървене след убощдане са предприемани неколкократно консултации с лекар, но до инцидента с мозъчния кръвоизлив не са провеждани лабораторни изследвания, уточняващи коагулационния статус.

*Abstract: Cerebral hemorrhage as a cause for the diagnosis of hemophilia in child of 1 year old*

Cerebral hemorrhage is an uncommon occurrence in patients with hemophilia in the first year of life and in most cases is triggered by trauma. We present a one-year-old boy with Haemophilia A diagnosed with post-traumatic cerebral haemorrhage. Successful surgery was performed, but inhibitory antibodies were detected during intensive coagulation factor VIII replacement therapy and the patient is currently undergoing prophylactic treatment with FEIBA.

The child is the second boy in a family of clinically healthy parents and an older brother. On the occasion of the onset of bruising and prolonged bleeding after stabbing, several consultations with a doctor were undertaken, but no laboratory tests were performed to clarify the coagulation status until the incident of the cerebral hemorrhage.

57. Нухова С., Е. Петева, Х. Христозова, **В. Калева**. Два случая на деца с дифузна кожна мастоцитоза. П32. *VII Национална конференция за редки болести и лекарства сираци*. Пловдив, 9-10 септември 2016. *Редки болести и лекарства сираци* 2016; 3 (Suppl.): 27

*Резюме:*

Представяме два случая на кожна мастоцитоза при деца от мъжки пол, на възраст съответно 13 и 7 месеца. В първия случай проявите на заболяването започват на 2-месечна възраст и се характеризират с рецидивиращ еритемопапулозен обрив и були по тялото, лицето и капилициума, отзвучаващи бавно с дълго задържаща се пигментация на мястото на лезиите. При втория случай детето се ражда с хиперпигментна булозна лезия на ляво коляно, която в рамките на два месеца е последвана от подобни обривни единици по цялото тяло и капилициума. И при двете деца липсва фамилна обремененост и се установява тенденция за булозно-хеморагична трансформация и разпространяване на обривните единици в хода на инфекциозен процес, при приемане на нова храна или след престой на пряка слънчева светлина.

Диагнозата "кожна мастоцитоза" и при двете деца е поставена на базата на клиничните симптоми и е потвърдена имунохистохимично чрез изследване на кожна биопсия. Разпространеността на кожните лезии с обхващане на цялото тяло, лицето и капилициума ни дава основание да приемем, че се касае за дифузна форма на кожна мастоцитоза.

*Abstract: Two cases of children with diffuse cutaneous mastocytosis*

We present two cases of cutaneous mastocytosis in male children, 13 and 7 months of age, respectively. In the first case, the onset of the disease begins at 2 months of age and is characterized by recurrent erythema-papular rash and bulges on the body, face and capillary, which resolve slowly with long-lasting pigmentation at the site of the lesions. In the second case, the child is born with a hyperpigmentary bullous lesion on the left knee, which is followed by similar rash units throughout the body and

capillary within two months. Both children lack a family burden and a tendency for bullous-hemorrhagic transformation and spread of the rash units during the course of an infectious process, when receiving new food or after exposure to direct sunlight. The diagnosis of cutaneous mastocytosis in both children was made on the basis of clinical symptoms and confirmed immunohistochemically by examination of skin biopsy. The prevalence of skin lesions encompassing the entire body, face and capillary gives us reason to believe that it is a diffuse form of cutaneous mastocytosis.

58. Димова М., Б. Каназирев, Св. Герчева, Л. Герчева, К. Христов, В. Калева. Сравнителна неинвазивна оценка на сърдечносъдовия статус на пациентите с бета таласемия майор спрямо пациенти с хипертиреозидизъм. *Постер II-VI, XV Национален конгрес по кардиология, 2016. Българска кардиология 2016; 6: 75*

*Резюме:*

Цел: За да се оцени ефектът на анемията и желязното натрупване в миокарда при пациенти с таласемия майор, като хипердебитно състояние без клинични данни за сърдечна недостатъчност, сравнихме левокамерната систолна функция и системното съдово съпротивление с това на пациенти с щитовидна дисфункция и здрави контроли.

Материал и методи: Ехокардиографски изследвахме 121 пациенти: 19 с таласемия майор (ТМ) с непатологично T2\* от магнитния резонанс и нормален кардиоторакален индекс, 39 с хипертиреозидизъм (ХиперТ) спрямо 24 пациенти с хипотиреозидизъм (ХипоТ) и 40 здрави като контроли за сърдечна честота (СЧ), фракция на изтласкване (ФИ %), теледиастолен, телесистолен размер (ТДР, ТСР), време на изтласкване (ВИ), индексирана левокамерна мускулна маса (иЛММ), сърдечен индекс (СИ) и периферно съдово съпротивление (ПСС).

Резултати: СЧ при пациентите с ТМ е значително по-висока в сравнение с тази при здравите, но по-ниска в сравнение с хипертиреозидните пациенти.

Сърдечният индекс при пациентите с ТМ е несигнификантно по-висок спрямо контролите, но значително по-нисък спрямо пациенти с хипертиреозидизъм.

Периферното съдово съпротивление в групата с ТМ е несигнификантно по-ниско от това на контролите, но значително по-високо при хипертиреозидизъм.

Най-важното, ФИ при ТМ е значително по-ниска и ТСР по-голям в сравнение със здрави контроли и хипертиреозидни пациенти. Индексираната ЛММ е по-голяма във всички изследвани групи в сравнение със здравите лица.

Изводи: Състоянието на висок сърдечен дебит при пациенти с ТМ без клинични данни за сърдечна недостатъчност се характеризира с несигнификантно увеличение на СИ, като резултат от значимо увеличената сърдечна честота, несигнификантно намаление на периферното съдово съпротивление, но със значително увеличение на ТСР и намалена ФИ в сравнение с контроли и хипертиреозидни пациенти. Най-вероятната причина е субклиничната миокардна увреда вследствие на желязно натрупване в миокарда.



*Abstract: Comparative non-invasive evaluation of cardiovascular status of patients with beta-thalassemia major versus patients with hyperthyroidism.*

**Aim:** To evaluate the effect of anemia and iron accumulation in the myocardium in patients with thalassemia major as a high out-put state without clinical signs of heart failure, we compared left ventricular systolic function and systemic vascular resistance with patients with thyroid dysfunction and healthy controls.

**Material and Methods:** Echocardiographically examined 121 patients: 19 with thalassemia major (TM) with non-pathological T2 \* magnetic resonance imaging and normal cardiothoracic index, 39 with hyperthyroidism (HyperT) versus 24 patients with hypothyroidism (HypoT) and 40 healthy controls for heart rate (HR), ejection fraction (EF), telediastolic, telesystolic diameter (TDD, TSD), ejection time (ET), ventricular muscle mass index (LMMi), cardiac index (CI) and peripheral vascular resistance (PVR).

**Results:** HR in TM patients was significantly higher than in healthy subjects but lower in hyperthyroid patients. Cardiac index in patients with TM is not significantly higher than controls, but significantly lower than patients with hyperthyroidism. The peripheral vascular resistance in the TM group was nonsignificantly lower than controls but significantly higher in hyperthyroidism. Most importantly, the EF in TM is significantly lower and TSD higher than healthy controls and hypertensive patients. Indexed LMM is higher in all study groups compared to healthy subjects.

**Conclusions:** The condition of high cardiac output in patients with TM without clinical signs of heart failure is characterized by an uncharacteristic increase in CI, as a result of a significantly increased heart rate, a non-significant decrease in peripheral vascular resistance, but with a significant increase in TSD and reduced EF compared to controls and hyperthyroid patients. The most likely cause is subclinical myocardial injury due to iron accumulation in the myocardium.

59. Димова М., Б. Каназирев, **В. Калева**, Св. Герчева, Кр. Петрова, В. Златева, Я. Бочева, С. Николова. Корелация между NT-проBNP и обем на лявото предсърдие при пациенти с бета-таласемия майор за ранна диагноза на сърдечна недостатъчност. *Национална конференция по хематология "Малигнени хемопатии – контраверсии"*. Слънчев бряг, 05-08 октомври 2017. *Хематология* 2017; 3-4: 26-27

*Резюме:*

**Цел:** Да се съпоставят ехокардиографските показатели при пациенти с таласемия майор (ТМ) със здрави контроли и да се съпоставят тези показатели с нива на биомаркер за сърдечна недостатъчност NT-про-BNP за ранно идентифициране на субекти с данни за сърдечна недостатъчност с цел оптимизиране на лечението.

**Материали и методи:** Ние оценихме 37 пациенти с хомозиготна бета-таласемия и 50 здрави контроли, съответстващи на възрастта, чрез ехокардиографско изследване – 2Д, М-мод, пулсов Доплер, тъканен доплер, стрейн, стрейн рейд и нива на NT-про-BNP.

Резултати: Стойността на индексиранията левокамерна мускулна маса (LVMMi ( $\text{g}/\text{m}^2$ )) и относителната дебелина на стената (RWT) са увеличени при пациентите с ТМ в сравнение с контролите. Съотношението на скоростите на трансмитралния кръвоток E/A, миокардната тъканна скорост (Sm), както и деформационните показатели – стрейн и стрейн рейд – са сигнификантно по-ниски в сравнение с контролната група; индексираният обем на лявото предсърдие ( $\text{ml}/\text{m}^2$ ) е увеличен, а лявопредсърдната фракция на изтласкване е намалена. Нивата на NT-proBNP ( $\text{pg}/\text{ml}$ ) са значимо по-високи в кохортата с ТМ 80.4 (38.57-189.25) в сравнение със здрави контроли – 23 (20-32.80) ( $p < 0.0001$ ). В групата на пациенти с ТМ имаше 11 (29.7%) пациенти с NT-pro-BNP биомаркер над горната референтна граница от  $> 125 \text{ pg}/\text{ml}$ , отговарящи на критериите за диагностициране на сърдечна недостатъчност съгласно указанията на Европейската кардиологична асоциация от 2016 г. При сравнение на ехокардиографските показатели между двете подгрупи в пациентската кохорта – тази с нормална (ТМ NT-proBNP-) и тази с повишени стойности на NT-proBNP (ТМ NT-proBNP+) – единствената значима разлика между двете групи беше индексираният обем на лявото предсърдие (LAVi) ( $p = 0.025$ ). Имаше и значима корелация между NT-pro-BNP и LAVi –  $r = 0.44$ ,  $p = 0.009$  и между LVMMi и LAVi –  $r = 0.480$ ,  $p = 0.004$ .

Изводи: Единствената значима разлика между групата с неповишена стойност и групата с повишена стойност на NT-proBNP е LAVi, който може да се използва за рутинно ехокардиографско проследяване при пациенти с ТМ.

*Abstract: Correlation between NT-proBNP and left atrial volume in patients with beta-thalassemia major for early diagnosis of heart failure*

**Aims:** To correlate echocardiographic parameters of morphology and function in patients with thalassemia major in comparison to healthy controls with NT-pro-BNP levels to identify subjects with heart failure in order to optimize treatment and to prevent future morbidity.

**Materials and methods:** We evaluated 37 consecutive patients with homozygous  $\beta$ -thalassemia and 50 age-matched healthy controls by echocardiography and NT-pro-BNP levels.

**Results:** LVMMi ( $\text{g}/\text{m}^2$ ) and relative wall thickness (RWT) were increased compared to controls. Diastolic transmitral E/A velocities ratio and systolic myocardial velocities-Sm ( $\text{cm}/\text{s}$ ) and deformations indices - strain and strain rate ( $1/\text{sec}$ ) were also significantly lower. Left ventricular EF was however normal and E/E' was also not different compared to controls. Left atrial indices showed enlarged LAVi ( $\text{ml}/\text{m}^2$ ) and borderline depression of left atrial ejection fraction (LAEF %). NT-proBNP ( $\text{pg}/\text{ml}$ ) levels were significantly higher in TM cohort 80.4 (38.57-189.25) compared to healthy controls – 23 (20-32.80)  $\text{pg}/\text{ml}$  ( $p < 0.0001$ ). There were 11 (29.7%) patients with NT-pro-BNP biomarker above upper reference limit of  $> 125 \text{ pg}/\text{ml}$  fulfilling criteria for diagnosis of heart failure according to the ESC Guidelines. Patients with TM were then divided into two groups – TM patients with elevated NT-proBNP (ТМ NT-proBNP+) and TM patients with normal NT-proBNP (ТМ NT-proBNP-) and the

two groups were then compared. The only significant difference between the two groups was left atrial volume index LAVi ( $p = 0.025$ ) and all other indices were no different. There was a moderate yet significant correlation between NT-pro-BNP and LAVi –  $r = 0.44$ ,  $p = 0.009$  and between LVMMi and LAVi –  $r = 0.480$ ,  $p = 0.004$ . Conclusions: The only significant difference between the two TM groups – NT-proBNP positive and NT-proBNP negative – was left atrial volume index LAVi, which may be used for routine follow-up in these patients.

60. **Kaleva V.** Non-transfusion-dependent thalassaemia. *8th National Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs & 12th Balkan Congress of Human Genetics*. September 8-10, 2017, Plovdiv, Bulgaria. *Редки болести и лекарства сираци* 2017; 2 (Suppl.): 9

*Резюме: Трансфузионно независима таласемия*

Трансфузионно независима таласемия (ТНТ) е термин, който се използва за дефиниране на пациенти с таласемия, които не се нуждаят от редовни хемотрансфузии, но могат да имат нужда от епизодични или по-чести трансфузии при определени клинични ситуации или на по-късен етап от техния живот. Те имат генетичен дефект или комбинация от дефекти, които в сравнение с трансфузионно зависимата таласемия влияят по-слабо върху синтеза на хемоглобина и включват три клинични форми –  $\beta$ -таласемия интермедия, HbE/ $\beta$ -таласемия и  $\alpha$ -таласемия интермедия (HbH болест). Честотата на носителство на гени за ТНТ е висока (до 80% в някои части на света), като разпространението на симптоматичните пациенти варира в зависимост от географското разположение от 1 на 100 000 до 1 на 100. Клиничната изява е разнообразна, която включва лека до тежка анемия, сплено-/хепатомегалия, скелетни деформации, забавяне на растежа, повишен серумен феритин и желязно свръхнатрупване. Факторите, които допринасят за развитието на болестта, са неефективна еритропоеза и повишена хемолиза, която води до хронична анемия. Поради наличието на постоянно активирана еритропоеза често се наблюдават прояви на екстрамедуларна хемопоеза. Диагнозата на ТНТ е до голяма степен клинична и може да бъде потвърдена чрез електрофореза на хемоглобина и генетичен анализ. Поведението при ТНТ зависи от водещите симптоми и може да включва кръвопреливане, лечение с хидроксидурей, желязо-хелатираща терапия и понякога спленектомия. Прогнозата за добре лекуваните пациенти е добра, като повечето от тях водят нормален живот. Особено важно е пациентите да се идентифицират и диагностицират рано с цел предотвратяване на усложнения.

*Abstract:* Non-transfusion-dependent thalassemyias (NTDT) is a term used to label patients who do not require lifelong regular transfusions for survival, although they may require occasional or even frequent transfusions in certain clinical settings or at later in their life. They have a genetic defect or combination of defects that, compared to transfusion-dependent thalassaemia, affect less hemoglobin synthesis and encompasses three clinically distinct forms:  $\beta$ -thalassaemia intermedia, HbE/ $\beta$ -

thalassemia and  $\alpha$ -thalassemia intermedia (HbH disease). The carrier frequency of NTDT is high (up to 80 % in some parts of the world) but the prevalence of symptomatic patients varies with geography and is estimated to be from 1 in 100,000 to 1 in 100. NTDT has a variable presentation that may include mild to severe anaemia, enlarged spleen and/or liver, skeletal deformities, growth retardation, elevated serum ferritin and iron overload. The contributing factors to disease progression are ineffective erythropoiesis and increased haemolysis, which lead to chronic anaemia. Due to the constantly activated erythropoiesis, extramedullary haematopoiesis is often observed. Diagnosis of NTDT is largely clinical but can be confirmed by Hb electrophoresis and genetic sequencing. Management of NTDT is based on managing symptoms, and includes blood transfusions, hydroxyurea treatment, iron chelation and sometimes splenectomy. Prognosis for well managed patients is good, with most patients living a normal life. It is particularly important to identify and diagnose patients early, thereby preventing complications.

61. **Kaleva V.** New opportunities for personalized prophylaxis in patients with hemophilia A. *8th National Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs & 12th Balkan Congress of Human Genetics*. September 8-10, 2017, Plovdiv, Bulgaria.

*Редки болести и лекарства сираци* 2017; 2 (Suppl.): 41

*Резюме: Нови възможности за персонализирана профилактика при пациенти с хемофилия А с Advate®*

Профилактиката с коагулационен фактор VIII е с доказана ефективност за снижаване на честотата на кървене при пациенти с хемофилия А, но въпреки това по-голяма част от тях продължават да получават кръвоизливи. Прилаганите понастоящем стандартни профилактични режими са базирани на килограм телесна маса и не отговарят на реалните нужди и очаквания на пациента. Презентацията е обзор на персонализирания подход към съвременната профилактика, включващ оценка на комплекс от параметри (възраст, фенотип на кървене, индивидуална фармакокинетика (ФК), ставно здраве, съпътстващи заболявания и придържане към терапията). Представени са възможностите за повишаване на ефективността чрез електронното медицинско устройство на Shire – муPKFIT. Анализирани са резултати от единственото засега рандомизирано проучване за оценка на ефективността и безопасността на ФК-индивидуализирана профилактика при пациенти с тежка хемофилия А с рекомбинантен коагулационен фактор VIII (rFVIII) Advate®. Дискутира се превъзходството на персонализирания подход и софтуерната му версия, като клинична алтернатива на стандартния профилактичен режим.

*Abstract:* Coagulation factor VIII prophylaxis has been shown to be effective in reducing the incidence of bleeding in patients with haemophilia A, however, most of them continue to experience bleeding. The current standard prophylactic regimens currently applied are based on kilograms of body weight and do not meet the real needs and expectations of the patient.

The presentation is an overview of the personalized approach to modern prevention, including assessment of a complex of parameters (age, bleeding phenotype, individual pharmacokinetics (PK), joint health, comorbidities and adherence to therapy). The possibilities for increasing the efficiency through the Shire electronic medical device – myPKFIT are presented. The results of the only randomized trial to evaluate the efficacy and safety of PK-individualized prophylaxis in patients with severe hemophilia A with recombinant coagulation factor VIII (rFVIII) *Advate*® have been analyzed. The superiority of the personalized approach and its software version as a clinical alternative to the standard prophylactic regimen are discussed.

62. Popov Ts., P. Ivanova, S. Nuhova, V. Kaleva. Hyperbilirubinemia in patient with  $\beta$ -thalassemia intermedia combined with Gilbert's syndrome – case report. *Black Sea Symposium for Young Scientists in Biomedicine*, 12-15 April 2018, Varna, Bulgaria. *Scripta Scientifica Vox Studentium* 2018; 2 (1): 112

*Резюме: Хипербилирубинемия при пациент с  $\beta$ -таласемия интермедия, комбинирана със синдрома на Gilbert*

**Материали и методи:** Представя се случай на 9-годишно момче с  $\beta$ -таласемия интермедия, родено през 2007 г. През 2011 г. при пациента се установява нарастваща спленомегалия и персистираща неконюгирана хипербилирубинемия.

**Резултати:** Имайки предвид клиничния профил на пациента и лабораторните изследвания, с акцент върху непропорционалната хипербилирубинемия (120  $\mu\text{mol/l}$ ), беше обсъдена възможността за кохерентна генетична мутация.

Генетичното изследване доказва хомозиготност за (Т [тимин] А [аденин]) 7-уридин 5'-дифосфо-глюкурозилтрансфераза (UGT) 1A1\*28, което потвърждава синдрома на *Gilbert* – хронична лека форма на неконюгирана хипербилирубинемия.

**Заклучение:** Представеният случай показва, че генотипът (ТА) 7/(ТА) 7 при пациенти със синдром на *Gilbert* е в състояние да модифицира клиничния фенотип на  $\beta$ -таласемия интермедия, което прави степента на жълтеница по-тежка.

**Abstract:** Materials and methods: A case report of a 9-year-old male, born in 2007, is discussed. Upon physical examination in 2011, the patient presented with splenomegaly and persisting unconjugated hyperbilirubinemia.

**Results:** Considering the patient's clinical profile and laboratory tests, with an emphasis on the disproportionate hyperbilirubinemia (120  $\mu\text{mol/l}$ ), the possibility of a coherent genetic mutation was discussed. The genetic testing came back positive for homozygosity for (T [Thymine] A [Adenine])7-uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1\*28, which confirms *Gilbert's* syndrome – a chronic mild form of unconjugated hyperbilirubinemia, caused by a decreased enzymatic activity of UGT, containing a two base-pair addition in the TATA element of the promoter, giving rise to seven [A(TA)7TAA] rather than the more usual six repeats [A(TA)6TAA]. The presence of this expanded element has been shown to

decrease the expression of the UGT-1A gene and has been recently identified as one of the co-factors determining the increase in bilirubin levels in patients with  $\beta$ -thalassemia.

Conclusion: The case presented shows that the (TA)7/(TA)7 genotype in patients with *Gilbert's syndrome*, is capable of modifying the clinical phenotype of  $\beta$ -thalassemia intermedia making the degree of jaundice more severe.

63. Димова М., Б. Каназирев, В. Калева, В. Златева, К. Петрова, Я. Бочева, С. Николова. Сърдечносъдово засягане при пациенти с таласемия майор – биохимични и ехокардиографски показатели. *Постер на Национален конгрес по кардиология 2018. Българска кардиология 2019; Издание с резюмета на XVI Национален кардиологичен конгрес: 70*

*Резюме:*

Въведение: Основната причина за заболяемост и смъртност сред пациентите с таласемия майор (ТМ), въпреки значимия напредък в грижата за тях, си остава сърдечносъдовото засягане. Два са основните патофизиологични механизма на миокардно увреждане – миокардна сидероза и повишено колагеново отлагане в интерстициума с развитие на левокамерна хипертрофия в резултат на хроничното хипоксично състояние. Целта е да се установи наличието на миокардна дисфункция и/или сърдечна недостатъчност при пациенти с ТМ, провеждащи редовно хемотрансфузии и хелатиращо лечение в Центъра по тромбоцитопении и редки анемии към УМБАЛ “Св. Марина” – Варна.

Материали и методи: Изследвани са 37 пациенти с ТМ на възраст  $32.35 \pm 10.93$  (54% жени) и 50 здрави контроли, съответстващи им по възраст и пол, чрез двуразмерна ехокардиография, стрейн, стрейнрейт, МРТ, NT-proBNP и съпоставихме тези образни и биохимични показатели.

Резултати: Пациентите с ТМ имат повишена левокамерна мускулна маса, увеличени индексирани обем на лявото предсърдие, намалена систолна миокардна скорост и по-ниски стойности на стрейн и стрейн рейт в сравнение с контролите. Положителна корелация се установява между индексирания левокамерна мускулна маса и индексирания обем на лявото предсърдие, т.е. с увеличението на левокамерната мускулна маса се увеличава и обемът на лявото предсърдие,  $r = 0.480$ ,  $p = 0.004$ . Отрицателна корелация се установява между индексирания левокамерна мускулна маса и систолната миокардна скорост, т.е. с увеличението на мускулната маса намалява систолната скорост на миокарда, измерена чрез тъканен доплер,  $r = 0.566$ ,  $p = 0.0001$ . Не се установи корелация между стойността на T2\* и стрейн,  $r = 0.164$ ,  $p = 0.386$ . Не се установи и корелация между T2\* и NT-pro-BNP,  $r = 0.032$ ,  $p = 0.863$ . Не бе констатирана положителна корелация между стойността на T2\* и ФИ,  $r = 0.171$ ,  $p = 0.350$ .

Заключение: При пациентите с ТМ се наблюдават трайно настъпващи промени в сърдечната структура и функция като резултат и по двата описани патофизиологични механизма. Желязното миокардно обременяване, оценено

чрез стойността на T2\* при МРТ, не корелира с ехокардиографските показатели – фракция на изтласкване и стрейн, нито със стойността на NT-proBNP.

*Abstract: Cardiovascular involvement in patients with Thalassemia Major - biochemical and echocardiographic parameters*

**Introduction:** The main cause of morbidity and mortality among thalassemia major (TM) patients, despite significant advances in care, remains cardiovascular involvement. There are two major pathophysiological mechanisms of myocardial injury-myocardial siderosis and increased collagen deposition in the interstitium with the development of left ventricular hypertrophy as a result of the chronic hypoxic condition. The aim of the study is to determine the presence of myocardial dysfunction and/or heart failure in patients with TM who undergo regular hemotransfusions and chelation treatment at the Center for Thrombocytopenia and Rare Anemias at the University Hospital "St. Marina" – Varna.

**Materials and methods:** We examined 37 TM patients aged  $32.35 \pm 10.93$  (54% female) and 50 age- and sex-matched healthy controls using two-dimensional echocardiography, strain, strain rate, MRI, NT-proBNP, and compared these imaging and biochemical parameters.

**Results:** Patients with TM have increased left ventricular muscle mass, increased left atrial volume, lower systolic myocardial velocity, and lower strain and strain rate compared to controls. A positive correlation was found between the indexed left ventricular muscle mass and the index volume of the left atrium, i.e. as the left ventricular muscle mass increases, the volume of the left atrium also increases,  $r = 0.480$ ,  $p = 0.004$ ; A negative correlation was found between the indexed left ventricular muscle mass and systolic myocardial velocity, i.e. as muscle mass increases, myocardial systolic velocity measured by tissue Doppler decreases,  $r = 0.566$ ,  $p = 0.0001$ . No correlation was found between T2\* and strain,  $r = 0.032$ ,  $p = 0.863$ . No positive correlation was found between T2\* and EF values,  $r = 0.171$ ,  $p = 0.350$ .

**Conclusion:** In patients with TM, there are long-lasting changes in cardiac structure and function, as a result of both pathophysiological mechanisms described. Iron myocardial loading assessed by T2\* value on MRI does not correlate with echocardiographic indices - ejection fraction and strain, nor with the value of NT-proBNP.

*ПУБЛИКУВАНИ РЕЗЮМЕТА В ЧУЖДЕСТРАННИ СПИСАНИЯ*

64. Genova M, A. Michova, T. Dikov, Y. Georgieva, B. Spassov, K. Pisadachka, V. Kaleva, G. Balacenko. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms – unusual presentations and unfavourable outcomes. *Haematologica* 2017; 102: 682-682

*Резюме: Бластна неоплазия на плазмоцитоидни дендритни клетки – необичайно представяне с неблагоприятен изход*

Бластната плазмоцитоидна дендритна клетъчна неоплазия (BPDCN) е рядко хематологично злокачествено заболяване с агресивен клиничен ход. Повечето

пациенти с BPDCN имат кожни лезии и засягане на периферната кръв, костния мозък и лимфните възли. Описани са много малко случаи с липса на прояви от страна на кожата и/или костния мозък по време на поставяне на диагнозата.

Цели: Да се характеризират клиничното представяне и клиничните резултати на група пациенти с рядка бластна плазмоцитоидна дендритна неоплазия в една институция.

Методи: Пациентите с диагноза BPDCN в Националната хематологична болница между 2010 и 2016 г. са извлечени от базата данни. Диагнозата е потвърдена морфологично и имунофенотипно чрез проточна цитометрия и/или имунохистохимия, съгласно Класификацията на хематопоеичните новообразувания на СЗО от 2008 г. Анализирани са и съответните клиникопатологични характеристики.

Резултати: Идентифицирани са 8 възрастни пациенти на средна възраст от 70 години (диапазон: 37-84 години) със съотношение мъже:жени 6:2 (75%:25%) и само едно дете. Средните стойности на броя на кръвните клетки са следните: WBC  $5.10^9/L$ ; хемоглобин 99 g/L; тромбоцити  $116.10^9/L$ . LDH обикновено е повишена със средна стойност 962.8 U/L. При диагностициране кожата е била ангажирана при 5/9 пациенти. Пет пациенти развиват левкемично представяне с 40-95% бластна инфилтрация на костния мозък. Интересно е, че при 4 пациента (50% от възрастните) първоначалното представяне засяга други тъкани и органи като тестис, бронхиална стена, стомах и периорбиталните меки тъкани, но само последният случай се представя с левкемична картина. Биопсиите разкриват дифузен, мономорфен инфилтрат от средни по размер бластни клетки с неправилни ядра, фин хроматин с  $\geq 1$  нуклеоли, оскъдна и агрануларна цитоплазма, без ангиоинвазия или коагулационна некроза. Имунофенотипът обикновено демонстрира CD45+, CD4+, CD56+, CD123+. Не са приложени стандартни терапии. Пациентите получават терапия с CHOP, Hyper-CVAD или AML-индукция. Въпреки това, нивата на отговор при възрастните пациенти са ниски и средната ОС е била 2.6 месеца (варираща от ранни смъртни случаи преди да се започне лечение до 10 месеца).

Заклучение: BPDCN е рядко агресивно заболяване, което обикновено засяга пациенти в напреднала възраст. Най-често засегнатият нехематопоеичен орган е кожата, но всеки друг орган или тъкани също могат да участват. Реакцията на терапията, ако има сравнително кратка и дългосрочна прогноза, е лоша, въпреки мястото на представяне. Оправдани са по-големи мащабни изследвания, за да се разбере патофизиологията на заболяването и да се намери оптимално управление.

*Abstract:* Background: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) is a rare hematological malignancy with an aggressive clinical course. Most patients (pts) with BPDCN have skin lesions and involvement of the peripheral blood, bone marrow, and lymph nodes. Very few cases have been described with lack of skin and or bone marrow manifestations at the time of diagnosis.



**Aims:** To characterise the clinical presentation and clinical outcomes of a cohort of consecutive patients with a rare blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in a single institution.

**Methods:** Patients diagnosed with BPDCN at the National Hematology Hospital between 2010 and 2016 were retrieved from the database. The diagnosis was confirmed by morphology and immunophenotyping by flow cytometry and/or immunohistochemistry, according to 2008 WHO Classification of Hematopoietic Neoplasms. The relevant clinicopathologic features were reviewed.

**Results:** We identified 8 adult patients at a median age of 70 years (range: 37-84 years) with a male:female ratio of 6:2 (75%:25%) and only 1 child. Mean values of blood cell counts were as follows: WBC  $5.10^9/L$ ; hemoglobin 99 g/L; platelets  $116.10^9/L$ . LDH was generally elevated with a mean of 962.8 U/L. At diagnosis the skin was involved in 5/9 patients. Five patients developed leukemic presentation with 40-95% of bone marrow infiltration. Interestingly, in 4 pts (50% of adult pts) the initial presentation affected other tissues and organs such as testis, bronchial wall, stomach and periorbital soft tissues, however, only the latter one case presented with a leukemic picture. Biopsies revealed diffuse, monomorphous infiltrate of medium-sized blast cells with irregular nuclei, fine chromatin with  $\geq 1$  nucleoli, scant and agranular cytoplasm, without angioinvasion or coagulation necrosis.

Immunophenotype generally demonstrated CD45+, CD4+, CD56+, CD123+. No standard therapies were applied. Patients received CHOP or HyperCVAD or AML-induction therapy. However, response rates in adult patients were low and the mean OS was 2.6 months (ranging from early deaths before any treatment could be initiated to 10 months).

**Conclusion:** BPDCN is a rare aggressive disease that typically affects elderly patients. The most commonly affected non-hematopoietic organ is the skin, however any other organ or tissues can also be involved. Response to therapy if any is relatively short and long-term prognosis is poor despite of the site of presentation. Larger scale studies are warranted to understand the pathophysiology of the disease and to find optimal management.

65. Boyadzhiev V., S. Flanagan, V. Mladenov, G. Semova, **V. Kaleva**, S. Ellard, A. Hattersley, V. Iotova. Should the diagnosis of rare types of monogenic diabetes be actively pursued? *38<sup>th</sup> Annual Meeting of ISPAD*, 10-13 October 2012, Istanbul, Turkey. *Pediatric Diabetes* 2012; 13 (17): P-427-216 (**IF 2.077**)

*Резюме: Трябва ли да се преследва упорито диагнозата на редките видове моногенен диабет*

**Цели:** Представяме 3-годишно момиче с рядък моногенен тип диабет.

**Методи:** Детето е родено от нормално протекла бременност и раждане при млади родители без родствена връзка. На възраст 3.5 години е диагностициран инсулинозависим захарен диабет (IDDM) след тежка кетоацидоза и BGL от 32 mmol/l. Две седмици по-късно детето разви панцитопения (Hb 74 g/l, Leu  $1.1 \times 10^9/l$ , Thr  $6 \times 10^9/l$ ) и са осъществени няколко кръвопреливания.

Биохимията, скрининговите тестове за автоантитела, поточната цитометрия и

цитогенетичните изследвания също са нормални. Хистологията на костния мозък установява запазена хемопоеза, но в солидна част от червените кръвни клетки се наблюдават мегалобластни промени като почти 50% от еритробластите са сидеробласти. Междувременно се доказва и тежка сензорно-нервна загуба на слуха.

*Abstract:* Objectives: We present a 3 year old girl with a rare monogenic type of diabetes.

Methods: The child was born after an uneventful pregnancy and normal delivery to young parents without consanguinity. At the age of 3.5 years she was diagnosed with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) after a severe ketoacidosis and BGL of 32 mmol/l. Two weeks later the child developed pancytopenia (Hb 74 g/l, Leu  $1.1 \cdot 10^9/l$ , Thr  $6.10^9/l$ ) and several blood transfusions were done. The biochemistry, autoantibody screening tests and a flow cytometry didn't detect any abnormalities. Cytogenetic studies were normal, too. Bone marrow histology found all three cell lines well preserved but a solid part of the red blood cells showed megaloblastic changes and almost 50 % of the erythroblasts were ring-sideroblasts. Meanwhile brain stem auditory evoked potentials revealed a severe sensoryneural hearing loss.

#### *УЧАСТИЕ В БЪЛГАРСКИ НАУЧНИ ФОРУМИ С ПУБЛИКУВАНИ РЕЗЮМЕТА/ДОКЛАДИ В СБОРНИЦИ*

*(резюметата са само на български език)*

66. Калева В., М. Белчева, Хр. Христозова, И. Рачева, Ст. Кертикова. Хепатоспленална кандидоза при дете с остра миелобластна левкемия. VII Национална конференция по клинична хематология „Миелоидни неоплазии”. Плевен, 12-14.10. 2006

*Резюме:*

Хепатоспленалната кандидоза (ХСК) е форма на дисеминирана фунгиална инфекция, при която са засегнати черния дроб, слезката и понякога бъбреците. През 1982 г. тя е приета като отделна форма на инвазивна фунгиална инфекция при пациенти с остра левкемия (ОЛ).

За дефинирането на ХСК са достатъчни установяването на периферно разположени абсцеси върху черния дроб и/или слезката и увеличени нива на серумната алкална фосфатаза (АФ). Ранната диагноза е затруднена поради обичайно ниския процент на позитивни хемокултури при инвазивна кандидоза (под 50%), риск от допълнителна морбидност при чернодробна биопсия по време на документирана фунгемия поради факта, че паренхимните лезии се установяват рентгенологично късно след възстановяване на неутрофилния брой.

Представя се случай на момче с ранен рециив на остра миелобластна левкемия с кандидозен сепсис и множествени лезии в черния дроб и слезката, интерпретирани като микотични и потвърдени чрез компютър-томография и гама-камера с белязани гранулоцити.

67. **Калева В.** Клинични аспекти на имуносупресията при деца със злокачествени заболявания. *IV Национална педиатрична конференция „Имунни и автоимунни заболявания в детската възраст”*. Пловдив, 14.04. 2007

*Резюме:*

Злокачествените заболявания се демонстрират с различни прояви на имуносупресия и произтичащ от нея риск за сериозни и фатални инфекции. Цел на обзора е да се представят съвременните разбирания относно защитните механизми на организма срещу инфекции и техните нарушения при онкологично болни деца. Разглежда се патофизиологията на имунния дефицит при малигнени хемопатии и солидни тумори, свързан с увреждане на различни компоненти на естествената защита. Представят се клетъчните и молекулярни основи на имунологичните дефекти, предизвикани от подлежащото малигнено заболяване, антитуморната химиотерапия и други ятрогенни въздействия. Анализира се рискът от инфекциозни усложнения и се посочват възможности за клинична превенция на инфекции при имуносупресия, свързана с малигнитет.

68. **Калева В., М. Белчева, Хр. Христовозова, И. Рачева, Ст. Кертикова.** Фебрилна неутропения и инфекциозни усложнения при деца със злокачествени заболявания, провеждащи химиотерапия. *IV Национална педиатрична конференция „Имунни и автоимунни заболявания в детската възраст”*. Пловдив, 14.04. 2007

*Резюме:*

Цел на проучването е да се анализира честотата и нозологичната структура на инфекциозните усложнения (ИУ) при фебрилна неутропения (ФН) у деца с малигнени хемопатии (МХ) и солидни тумори (СТ). Изследването включва 304 епизода на ФН, регистрирани при 128 деца (96 с МХ и 32 със СТ). Инфекциозните усложнения са класифицирани в три категории: микробиологично-документирана инфекция (МДИ), клинично-документирана инфекция (КДИ) и фебрилитет с неясен произход (ФНП). Най-чест е относителният дял на епизодите с МДИ (44%), следван от епизодите с КДИ (30%) и ФНП (26%). Относителният дял на епизодите с ФНП е сигнификантно по-голям при пациентите със СТ (40% срещу 23% при МХ). Най-често се регистрира орален мукозит (24.9%), следван от инфекции на горни дихателни пътища (ИГДП) (11%), ентероколит (10.7%), пневмония (9.7%), сепсис (8.2%), инфекция на пикочните пътища (ИПП) и езофагит (по 7.0%), инфекция на траен венозен път (4.4%), инфекция на кожа и меки тъкани (3.8%), и др. За разлика от групата със СТ, при деца с МХ сигнификантно по-чести са сепсис и езофагит и по-редки – ИПП.

69. **Христовозова Хр., В. Калева, М. Белчева, И. Рачева.** Варицела пневмония при деца с остра левкемия. *IV Национална педиатрична конференция „Имунни и автоимунни заболявания в детската възраст”*. Пловдив, 14.04. 2007

*Резюме:*

Децата с остра левкемия имат висок риск за развитие на тежки усложнения при инфекция с вируса на варицела зостер (VZV). Представят се три случая на варицела пневмония при деца с остра лимфобластна левкемия, провеждащи химиотерапия по протокол ALL BFM 95. В хронологичен ред са анализирани началните клинични прояви, диференциално-диагностичното и терапевтично поведение. При трите деца е провеждано лечение с *acyclovir* и е отчетено благоприятно повлияване.

70. Вълчева Е., И. Рачева, **В. Калева**. Един неразпознат случай на синдром на *Wiskott-Aldrich*. *IV Национална педиатрична конференция „Имунни и аутоимунни заболявания в детската възраст“*. Пловдив, 14.04.2007

*Резюме:*

Синдромът на *Wiskott-Aldrich* (WAS) е X-рецесивен първичен имуноен дефицит с характерна клинична триада. Представя се случай на осеммесечно момче от българска народност с неразпознат WAS, независимо от активното му проследяване от педиатри в две европейски държави. Посочват се типичните симптоми в хронологичен ред и се анализират допуснатите пропуски и успехи в провежданото лечение до поставянето на окончателната диагноза в Great Ormond Street Hospital for Children, NHS Trust-London. Познаването на седемдесет годишната история на WAS дава възможност на авторите да обсъждат перспективите в проследяването и лечението на детето в колаборация с английския екип.

71. **Kaleva V.** Development of Chelation therapy – from Desferal (deferroxamine) to Exjade (deferasirox). *3th Eastern European conference on Rare Diseases and Orphan Drugs “Rare diseases – prevention, diagnosis, treatment”*. Plovdiv, Bulgaria, March 1-2, 2008

*Резюме: Развитие на хелатиращата терапия - от Desferal (deferroxamine) до Exjade (deferasirox)*

В доклада е представена историята на желязо-хелатиращата терапия, принципите на действие на желязните хелатори, предимствата на пероралните форми и свързаните с тях сигнификантно подобряване на преживяемостта и качеството на живот на пациентите с таласемия.

72. **Калева В.** Абдоминални туморни маси в детска възраст – начална оценка и диагностичен подход. *II Национален конгрес по детска хирургия с международно участие*. Хисаря, 23-25.10.2008

*Резюме:*

Палпирането на абдоминални туморни маси може да бъде първи клиничен сигнал на някои локализирани или системни заболявания в детска възраст. Това изисква незабавна начална оценка и бърз старт на диагностични процедури поради голяма вероятност за малигнен процес и поради потенциален риск от руптура или компресия на витални органи.

В настоящия обзор се представят най-честите причини за развитие на абдоминални маси в неонатална, кърмаческа и по-голяма детска възраст, както и основните принципи за провеждане на начална клинична оценка и специфичен диагностичен подход при поставяне на окончателната диагноза.

73. Белчева М., **В. Калева**, Хр. Христозова, И. Рачева, Е. Петева. Абдоминални нехочкинови лимфоми при деца. *II Национален конгрес по детска хирургия с международно участие*. Хисаря, 23-25.10.2008

*Резюме:*

Цел: Да се анализират началните прояви, клиничното представяне и диагностичните проблеми при деца с абдоминална локализация на нехочкинов лимфом (НХЛ).

Пациенти и методи: За периода януари 1999 – юни 2008 г. в Клиниката по детска онкохематология, УМБАЛ „Св. Марина” – Варна, са лекувани 7 деца с абдоминална локализация на НХЛ, хоспитализирани по повод палпиране на абдоминални туморни маси. Разпределението по пол и възраст е 4 момчета и 3 момичета на възраст от 3 до 12 години. При всички деца са анализирани началните клинични прояви, диагностичният подход, локализацията, хистологичният вариант и клиничният стадий на лимфома, приложеното лечение и изходът на заболяването. Антитуморна химиотерапия (АТХТ) е провеждана по протокол LMB 96 или NHL-BFM-95.

Резултати: Началните прояви на заболяването са представени с увеличаване размерите на корема при 3 деца; коремна болка – при 6; повръщане и диария – при 2; температура и затруднена микция – при 1 дете. Четири от децата са хоспитализирани в клиниката по повод палпиращи се абдоминални маси, 1 – в клиника по детска гастроентерология по повод коремна болка и 2 – в хирургична клиника за операция на ингвинална херния. Диагнозата НХЛ е поставена след лапаротомия по повод остър корем при 3 деца, чрез диагностична лапаротомия – при 2 деца и чрез цитологично изследване на плеврален и коремен пунктат – при 2 деца. При 5 от пациентите е доказан *Burkitt* лимфом и при 2 – лимфобластен лимфом, стадиран в III или IV клиничен стадий. Оперативно лечение не е провеждано. При 5 от децата АТХТ е приключена успешно и при едно се провежда в момента. Смъртен случай е регистриран при един пациент.

Заклучение: За диагностичното и терапевтично поведение при деца с палпиращи се абдоминални маси е необходим интердисциплинарен екип, включващ детски хематолог-онколог, детски хирург и лъчетерапевт.

74. Генчева М., П. Иванова, Хр. Христозова, **В. Калева**, В. Платиканов. *Случай на варицела пневмония при дете с остра лимфобластна левкемия*. *II Национален конгрес по детска хирургия с международно участие*. Хисаря, 23-25.10.2008

*Резюме:*

Въведение: Инфектите от *Varicella Zoster virus* при деца с кръвни заболявания, провеждащи антигуморна химиотерапия (АТХТ), протичат с висока честота на усложнения и смъртност.

Материал и методи: Представя се случай на 7-годишно дете с остра лимфобластна левкемия, фебрилна неутропения и варицела пневмония, развила се в края на индукционното лечение по протокол ALLBFM 2000. Дигнозата варицела пневмония е поставена по физикални и рентгенологични данни за двустранни белодробни инфилтративни засенчвания и появата на типичен везикулозен обрив по тялото, скалпа и гениталиите. По повод на драматично влошаване в общото състояние и прогресираща дихателна недостатъчност лечението е провеждано в КАИЛ с приложение на изкуствена белодробна вентилация в продължение на 27 дни, продължителен прием на антибактериални медикаменти и *acyclovir*, имуномодулатори, тотално парентерално и последващо ентерално сондово хранене, интензивни грижи и рехабилитация. По време на интензивното лечение е преустановено приложението на АТХТ.

Резултати: Лечението на дихателната недостатъчност и на пневмонията е приключено успешно и след прекъсване от 45 дни АТХТ е продължена по същия протокол. Понастоящем детето е в пълна клинична и хематологична ремисия и провежда поддържащо лечение.

Заклучение: Независимо че инфекциозните усложнения са една от основните причини за смърт при деца с малигнени хемопатии, провеждащи АТХТ, тяхната фатална прогноза може да бъде променена благоприятно с прилагането на своевременно и комплексно интензивно лечение.

75. Константинов Д., Д. Бобев, М. Сърбинова, Б. Аврамова, М. Йорданова, Н. Юркова, А. Мучинова, К. Бъчваров, С. Годоров, Ст. Димитров, Г. Михайлов, **В. Калева**, М. Белчева, Х. Христовова, И. Калинова, Е. Вълчева, Ст. Кертикова, М. Спасова, А. Стоянова, И. Мумджиев, Й. Мършавелова, К. Сапунарова. Терапевтични резултати за периода 2000-2009 година в Р. България при лечението на ОЛЛ в детската възраст по единен национален протокол. *XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Пловдив, 16-18.10.2009

*Резюме:*

Лечението на острата лимфобластна левкемия (ОЛЛ) е модел за успешна терапевтична стратегия при лечението на злокачествените заболявания при човека. Едно от важните условия за утвърждаване и издигане нивото на грижите за онкоболните деца в България е въвеждането в практиката на международно утвърдени лечебни протоколи. За първи път се представят обобщени данни по единен за страната протокол (BFM) за значителен детски контингент (над 300 пациента) в трите основни центъра по детска онкохематология. Разгледани са особености в структурата на заболеваемостта, изборът на терапевтична схема и е анализирана преживяемостта по общоприети прогностични критерии. Съпоставен е миналият национален опит, както и са

представени международните тенденции в тази област. Набелязани са бъдещи планове и насоки при лечението на ОЛЛ у нас.

76. Спасова М., Х. Бурнусузов, И. Мумджиев, А. Стоянова, Л. Иванова, М. Велев, И. Христозова, Д. Бобев, Х. Христозова, М. Белчева, **В. Калева**, Ст. Кертикова. Тумори на централната нервна система в детската възраст. *XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Пловдив, 16-18.10.2009

*Резюме:*

Цел: Да се анализира 10-годишния опит от лечението и проследяването на деца с мозъчни тумори в национален мащаб от трите онкохематологични центъра за лечение на деца в България.

Материал и методи: За периода 1999-2009 г. в трите центъра са диагностицирани и лекувани 78 деца (51 момчета и 27 момичета) с тумори на централна нервна система на средна възраст  $8.2 \pm 0.5$  години (1-19 години). Разпределението по хистологични диагнози е съответно: медулобластом – 38.3%, астроцитом – 20.5%, глиобластом – 11.6%, епендимом – 10.3%, герминативно-клетъчни тумори – 3.8% и други тумори – 15.5%. При 35 (44.9%) от децата е било възможно тотално оперативно отстраняване на тумора, 44 (56.4%) от пациентите са получили лъчелечение, а 62 (78.5%) – различни по брой химиотерапевтични блокове.

Резултати: Анализира се преживяемостта на децата с мозъчни тумори според хистологичната диагноза, като е най-добра при герминативно-клетъчни тумори, следвана от епендимомите. Безрецидивната преживяемост е  $55.9 \pm 9.3\%$  при медулобластома,  $41.2 \pm 13.6\%$  при астроцитома и  $22.2 \pm 13.8\%$  при глиобластома. Разглеждат се най-често прилаганите терапевтични подходи в проучената група. Проучват се прогностичните фактори за безрецидивна преживяемост.

77. Мумджиев И., М. Спасова, А. Стоянова, Х. Бурнусузов, Д. Бобев, М. Велев, И. Христозова, Х. Христозова, М. Белчева, С. Кертикова, **В. Калева**, Т. Соколов. Остеогенен сарком в детско-юношеската възраст. *XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Пловдив, 16-18.10.2009

*Резюме:*

Цел: Да се анализира 10-годишния опит от лечението и проследяването на пациенти с остеогенен сарком в национален мащаб от трите онкохематологични центъра за лечение на деца в България.

Материал и методи: За периода 1999-2009 г. в трите центъра са диагностицирани и лекувани 48 деца (24 момчета и 24 момичета) с това заболяване на средна възраст  $14.1 \pm 0.42$  години (5-19 години). Разпределението според локализацията на тумора е: фемур 21 – 43.8%, тибия 18 – 37.5%, хумерус 6 – 12.5%, други 3 – 6.2%. При всички е проведено оперативно и химиотерапевтично лечение. При 28 (58.3%) от децата е проведена органосъхраняваща операция.

Резултати: Анализира се преживяемостта според оперативния подход, локализацията на тумора и пола. Общата преживяемост на цялата група е  $58.9 \pm 8.2\%$ , съответно при момчета  $49.1 \pm 11.1\%$  и  $68.5 \pm 9.5\%$  при момичета. При пациенти с органосохраняваща операция общата преживяемост е  $73.4 \pm 9.9\%$ . Проведен е анализ и на подгрупата пациенти без първични метастази, лекувани по протокол COSS-96, като се установява  $67.4 \pm 9.9\%$  преживяемост. Обсъдени са основните прогностични критерии.

78. Велев М., И. Христозова, Ст. Кюркчиева, И. Щърбанов, Д. Бобев, Л. Маринова, М. Белчева, С. Кертикова, **В. Калева**, М. Спасова, А. Стоянова. Нефробластом – клинична характеристика и терапевтични резултати. *XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Пловдив, 16-18.10.2009

*Резюме:*

За 10-годишен период (1997-2007 г.) се проследяват 51 деца с тумор на *Wilms*, които са лекувани и проследявани в клиниките по детска онкохематология в София и Варна. От тях 42 деца са преживели заболяването (84.7%), а 8 са починали (15.3%). Резултатите се съпоставят с предишни проучвания и се установява повишение на преживяемостта с 10% в сравнение с периода 1981-1996 г. Установена е статистическа зависимост между преживяемостта и клиничния стадий, хистологичния вариант (благоприятен, неблагоприятен) и възрастта на пациента ( $p < 0.001$ ). Нашите резултати съответстват на резултатите, съобщавани от водещите онкологични центрове.

79. Христозова Хр., **В. Калева**, М. Белчева, Е. Петева. Малигнени абдоминални туморни маси при деца – нозологична структура и клинично представяне. *XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Пловдив, 16-18.10.2009

*Резюме:*

Цел: Да се проучи нозологичната структура и клиничното представяне на малигнени абдоминални тумори при деца.

Пациенти и методи: За периода януари 1999 – юли 2008 г. ретроспективно са анализирани 102 деца, хоспитализирани по повод солидни тумори в Детска онкохематологична клиника, УМБАЛ „Св. Марина” – Варна. Всички злокачествени заболявания са проучени според пол и възраст на пациентите, анатомо-топографско разположение, биологичен вид и клиничен стадий. Пациентите с палпиращи се абдоминални тумори са анализирани допълнително в зависимост от началните прояви на заболяването, време за поставяне на окончателна диагноза, нозологична структура, локализация, клинична характеристика, терапевтично поведение и изход.

Резултати: За проучвания период в клиниката са хоспитализирани 33 деца с палпиращи се абдоминални туморни маси – 18 момчета и 15 момичета на възраст от 8 месеца до 16 години. С най-голяма честота е представен невробластом – при 14 деца, тумор на *Wilms* – 11, хепатоцелуларен карцином –



3, герминативно-клетъчни тумори – 4 и липосарком при едно дете. Девет от децата са стадираны във II клиничен стадий и по 12 в III и IV. Най-честите начални клинични прояви са коремна болка – при 15 деца, следвани от намален апетит – 14, отслабване на тегло – 13, фебрилитет – 10, лесна умора – 8, костни болки – 7 и подуване на корема – 5. При 12 от децата първият преглед е осъществен от личния лекар, при 7 – от детски хирург, при 3 – от педиатър-хематолог и в останалите случаи – от специалист педиатър, акушер-гинеколог, ортопед и др. При 5 от децата окончателна диагноза е поставена със закъснение от 3 до 9 седмици след първичния лекарски преглед. Антитуморна химиотерапия (АТХТ) е провеждана при всички деца – неоадювантна при 15, адювантна – при 12. При 6 от децата не е провеждано оперативно лечение. Фатален изход е наблюдаван при 16 деца – 10 с прогресия на заболяването и 6 по време на рецидив.

Заклучение: В детската възраст абдоминалните неоплазми заемат една трета от солидните злокачествени заболявания. Три четвърти от тях се диагностицират в напреднал клиничен стадий. Независимо от различния си произход те имат сходна клинична изява и могат да се установят палпаторно. При подозрение за малигнено заболяване е необходим незабавен консулт с детски онколог-хематолог и задължителен мултидисциплинарен подход при определяне на диагностично-терапевтичното поведение.

80. **Калева В.,** М. Белчева, Х. Христозова, И. Рачева, Е. Вълчева, Е. Петева, Г. Семова. Диагностично забавяне при деца със злокачествени болести. *XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие.* Пловдив, 16-18.10.2009

*Резюме:*

Ранната диагноза е фундаментална цел на детския онколог поради възможността за своевременно лечение, подобряване на прогнозата и снижение на лекарствените странични ефекти.

Цел на настоящия доклад е да се представят съвременните проблеми на диагностично забавяне (ДЗ) при деца с онкологични болести и свързаните с това субективни и обективни фактори. Използвани са данни от 23 публикувани проучвания, собствени резултати и описание на два клинични случая.

Литературният обзор представя и дискутира три категории причини за ДЗ: пациенти/родители, болест и здравна система. Основните фактори, свързани с ДЗ, са видът и анатомичната локализация на неоплазмата, специфичността на началните симптоми, възрастта на пациента, възрастта и образованието на родителите и устройството на здравната система.

Собственото проучване включва 278 деца със солидни тумори и лимфоми за периода 1999-2009 г. Интервалът от поява на първи симптоми до поставяне на дефинитивна диагноза е анализиран в три категории: до 1 месец, между 1 и 6 месеца и над 6 месеца. В 29% дефинитивната диагноза е поставена до 1-ви месец, в 57% – между 1-ви и 6-и месец и в 14 % – след 6-я месец. Най-късо е ДЗ

при деца до 2-годишна възраст. Описват се два клинични случая на ДЗ при дете с хепатобластом и болест на *Hodgkin*.

Авторите правят заключение, че диагностичното закъснение в педиатричната практика може да бъде съкратено чрез повишаване индекса на подозрение за злокачествено заболяване от медицинските специалисти.

81. **Калева В.** Неутропения в педиатричната практика. *XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Пловдив, 16-18.10.2009

*Резюме:*

Многозначителността на понятието *неутропения* и свързаните с нея инфекциозни и други усложнения са причина по-голямата част от неутропеничните деца да бъдат хоспитализирани или консултирани с педиатър-хематолог. В контекста на това поведение и на съвременната представа за етиология, патофизиологични механизми, клинични особености и терапевтични алгоритми при неутропения авторите излагат и дискутират съвременните препоръки за поведение в амбулаторната педиатрична практика.

82. Белчева М., **В. Калева**, Х. Христозова. Изолирана хемихиперплазия и нефробластом: клиничен случай. *XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Пловдив, 16-18.10.2009

*Резюме:*

Въведение: Хемихиперплазията е вродена аномалия, която се проявява с асиметрично развитие на една или няколко части на тялото. Тя може да бъде изолирана или част от добре дефинирани клинични синдроми, например *Beckwith-Wiedemann* синдром. Изолираната хемихиперплазия е свързана с повишен риск от развитие на ембрионални неоплазми, в частност тумор на *Wilms* и хепатобластом.

Описание на случая: Представяме случай на дете с изолирана хемихиперплазия на десния крак, проследявана от неонаталния период, при което на 10-месечна възраст е диагностициран тумор на *Wilms*.

Заключение: Рискът от развитие на злокачествени заболявания при индивидите с изолирана хемихиперплазия е около 5%. Туморен скрининг, базиран на абдоминална ехография през 3-месечни интервали до 5-годишна възраст, след което – ежегодно до завършване на растежа, е част от стандартния протокол за проследяване на тези индивиди.

83. Белчева М., **В. Калева**, Х. Христозова, С. Кертикова. Бъбречни тумори в детска възраст – клинична характеристика и терапевтични резултати. *XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Пловдив, 16-18.10.2009

*Резюме:*

Цел: Проучване на клиничната характеристика и резултатите от лечението на пациентите с бъбречни тумори, лекувани в ДОХК – Варна.

Методи: Ретроспективно са проучени клиничните досиета на 26 пациенти с бъбречни тумори, диагностицирани и лекувани в клиниката за периода 1990-2009 г. Анализирани са демографските характеристики, първоначалните клинични прояви, хистологичния резултат, проведеното лечение и изхода от заболяването.

Резултати: За периода 1990-2009 г. в клиниката са лекувани 26 деца с бъбречни тумори на средна възраст 3 години и 4 месеца (6 месеца – 11 години). 11.5% от пациентите са в I клиничен стадий, 38.5% – във II, 23% – в III, 23% – в IV и 4% – в V. Благоприятен хистологичен вариант е установен при 23-ма болни (88.4%). Най-честите начални клинични прояви са абдоминална туморна маса и коремна болка. При 13 болни е осъществена първоначална нефректомия, при 13 – хирургичното лечение е след предоперативна химиотерапия. Лъчетерапия е проведена при 10 болни. 17 от пациентите са в продължителна ремисия, 9 са завършили летално.

Заключение: Лечението на бъбречните тумори е комплексно. Основните фактори, определящи прогнозата, са хистологичният вариант и клиничният стадий.

84. Христозова Х., М. Белчева, И. Рачева, Е. Вълчева, **В. Калева**, Г. Седова, Е. Петева. Лумбална болка като начална клинична изява при деца с остра лимфобластна левкемия. *XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Пловдив, 16-18.10.2009

*Резюме:*

Лумбалната болка е необичаен симптом за детската възраст. Етиологията ѝ може да бъде инфекциозна, възпалителна, травматична, болести на развитието, патология на дисковете или злокачествени заболявания.

Представят се три деца, хоспитализирани в три различни специализирани клиники по повод изолирана лумбална болка и рентгенологично доказани компресионни фрактури на лумбални прешлени. При две от децата е провеждано противовъзпалително лечение и при едно е обсъждана неврохирургична интервенция. Поради липса на ефект от провежданото лечение пациентите са консултирани с детски онкохематолог и е поставена диагнозата остра лимфобластна левкемия. След започване на химиотерапевтичното лечение болката отзвучава и е постигната пълна клиничко-хематологична ремисия.

85. Седова Г., **В. Калева**, М. Белчева, Е. Петева, Е. Вълчева, Хр. Христозова, И. Рачева. Два случая на фамилна дисеритропоетична анемия. *Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Пловдив, 16-18.10.2009

*Резюме:*

Вродените дисеритропоетични анемии са хетерогенна група от редки заболявания, характеризиращи се с неефективна еритропоеза. Основно се класифицират в три типа с добре дефинирани морфологични особености на

еритроцитната редица. Фамилните случаи на вродената дисеритропоетична анемия са изключително редки.

Представят се двама братя на възраст 3 и 6 години с данни за персистиращ трансфузионно независим анемичен синдром, иктер и спленомегалия.

Диагнозата “вродена дисеритропоетична анемия тип II” е поставена въз основа на типичната лабораторна констелация за хронична хемолитична анемия и цитологични критерии за диспластични промени, които са най-отчетливи в зрелите еритробласти.

С настоящото проучване авторите потвърждават заключението, че диагнозата често се отлага, въпреки съществуващите от много години симптоми.

86. Чивгънова С., М. Белчева, **В. Калева**. Концепции за смърт на деца в терминален стадий. Комуникативни интервенции при палиативни грижи. *XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Пловдив, 16-18.10.2009

*Резюме:*

Психологичните преживявания на пациентите с онкологични заболявания са усложнени от множество соматични симптоми и предизвикателства към личността за оцеляване. Чувството за застрашеност и риск от смърт са съпровождащи усещания за тези пациенти. Спецификата на възрастта, индивидуалните личностови характеристики и семейната среда определят естествените различия в концепциите за смърт.

Настоящото изследване има за цел да проучи динамичното развитие на представата за застрашаващо заболяване и концепции за смърт при онкологично болни деца и да предложи модел за кризисна интервенция в общуването при терминална фаза на болестта.

Изследвани са 24 деца в терминален стадий на малигнено заболяване на възраст от 5 до 18 години, провеждащи лечение в Клиниката по детска хематология и онкология, УМБАЛ „Св. Марина” – Варна, за периода 2006-2009 г. Използвани са личностов въпросник на Н. J. Eysenck (E.P.Q.-D) и избрани картини от Тематично-аперцептивен тест (ТАТ).

Всички деца от проучването, независимо от възраст, пол, социална или етническа принадлежност, в терминална фаза на болестта изразяват директно или индиректно своите страхове от смъртта и необходимостта от адекватна на нуждите им открита комуникация.

В заключение авторите правят препоръка за изработване и прилагане на нов модел на комуникативно поведение от страна на лекуващия екип в условията на палиативни грижи при деца с онкологични болести.

87. Петева Е., **В. Калева**, И. Рачева, М. Белчева, Х. Христозова, Е. Вълчева, Г. Семова. Диагностициране на хемофилия по повод продължително кървене при хирургически интервенции. *XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Пловдив, 16-18.10.2009

*Резюме:*

Хеморагичните прояви на хемофилия А и Б не се различават клинично и зависят от концентрацията на дефицитния коагулационен фактор. При децата с лека форма на хемофилия диагнозата обикновено се поставя след голяма травма или по време на хирургични интервенции.

Представят се три случая на лека форма на хемофилия, диагностицирана по повод продължително кървене след циркумцизио при едно дете и аденотонзилектомия при две деца.

При трите деца оперативните интервенции са осъществявани амбулаторно.

Предоперативни изследвания са провеждани само при един пациент и са доказани нормални стойности на хемостаза. По повод животозастрашаващи кръвоизливи в ранния постоперативен период и при трите момчета е осъществена спешна хоспитализация в Клиниката по детска хематология и онкология при УМБАЛ „Св. Марина” – Варна, където в единия случай е поставена диагноза хемофилия Б, а при останалите два – хемофилия А.

Лечението е включвало многократни трансфузии на еритроцитна маса, парентерална хидратация и хранене, антибиотици, други симптоматични и плазмени коагулационни фактори. При детето с хемофилия Б допълнително е проведено лечение с *NovoSeven* и петкратни хирургични ревизии, включващи лигиране на всички разположени в съседство кръвоносни съдове. При всички деца лечението е завършило благоприятно.

Авторите правят заключението, че лабораторният хемостазиологичен скрининг, заедно с фамилната и лична анамнеза на развитие, трябва да бъдат задължителен елемент от предоперативната подготовка при всеки пациент.

88. Вълчева Е., В. Калева. Случай на възпалителен миофибробластен псевдотумор на черен дроб и слезка. *XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Пловдив, 16-18.10.2009

*Резюме:*

Възпалителният миофибробластен псевдотумор е рядък бенигнен тумор при деца и млади възрастни. В литературата се обсъжда като проява на различни възпалителни процеси с неясна етиология. Среща се с еднаква честота при двата пола с различна локализация и вариабилна симптоматика. Лечението е хирургично с добра прогноза.

Представя се момиче на 13 години с анамнеза за чести белодробни инфекции, анемия, астения, субфебрилна температура, хепатоспленомегалия, шийна и ингвинална аденомегалия с давност три месеца преди хоспитализацията в Клиниката по детска хематология и онкология на УМБАЛ „Св. Марина” – Варна. Осем години по-рано е проведено лечение за сепсис.

В диагностичен план са проведени хематологични, биохимични, имунологични, вирусологични, образни и цитологични изследвания на аспират от тънкоиглена биопсия на черен дроб и абдоминални лимфни възли. Диагнозата е поставена хистологично след отворена биопсия на черен дроб и спленектомия. Трета година след оперативното лечение детето е без субективни оплаквания, със стабилни хематологични показатели и ехографски критерии за трайна ремисия.

В заключение, авторите препоръчват в случаите на неясна хепатоспленомегалия с клинични и лабораторни критерии за възпалителен процес в диференциално-диагностичен план да се обсъжда и възможността за миофибробластен псевдотумор.

89. **Калева В.,** Е. Петева, Е. Вълчева, И. Рачева, Г. Симова. Успешно лечение на стомашен кръвоизлив с *NovoSeven* при дете с хемофилия А. *XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Пловдив, 16-18.10.2009

*Резюме:*

Гастроинтестиналните кръвоизливи са животозастрашаващи усложнения при пациенти с хемофилия. Обикновено лечението е комбинирано и включва приложението на дефицитния коагулационен фактор и локална консервативна и хирургична хемостаза. Представя се дете на 7 години с лека форма на хемофилия А и животозастрашаващ стомашен кръвоизлив, при който е проведено успешно лечение с рекомбинантен активиран фактор на кръвосъсирване *NovoSeven*<sup>®</sup>.

90. Христовозова Х., **В. Калева,** М. Белчева. Ендодермален синусов тумор при дете със синдром на *Sotos*. *XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Пловдив, 16-18.10.2009

*Резюме:*

Синдромът на *Sotos* (церебрален гигантизъм) е генетично заболяване и се характеризира с висок ръст, изпреварващ костна възраст, специфичен лицев дисморфизъм и ментална ретардация. Обикновено се среща спорадично с неизвестна честота. В 2-4% е асоцииран с неопластични заболявания – ембрионални тумори, невробластом, нефробластом и хепатобластом. Представя се момиче на 2 години и 1 месец със синдром на *Sotos* и ендодермален синусов тумор в сакрококцигеалната област. Диагнозата синдром на *Sotos* е поставена късно в хода на антитуморното лечение поради неразпознаване на фенотипната му изява.

91. Вълчева Е., **В. Калева,** И. Рачева, Д. Стоянова, Х. Желев, М. Георгиева. Лечение на желязно свръхнатоварване и хепатит С след алогенна трансплантация на периферни стволови клетки при дете с таласемия майор. *XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Пловдив, 16-18.10.2009

*Резюме:*

Представено е в динамика лечението на дете с таласемия майор и хроничен хепатит С след извършване на алогенна трансплантация на периферни стволови клетки. Лечението на желязното свръхнатоварване е лекувано с *desferal* и редовни флеботомии, а по повод хепатита е прилагано антивирусно лечение с *interferon*. Комбинираният терапевтичен режим е прилаган за първи път в България с отчитане на пълен терапевтичен успех по отношение на вирусния

хепатит и сигнификантно редуциране на желязния свърхтовар, верифициран чрез 2.6 пъти намаляване на стойностите на серумния феритин.

92. Петков Г., Г. Ефремов, П. Чакърва, Ю. Маринова, К. Пеева, С. Димитрова, И. Чакърва, Б. Парашкевова, Г. Йорданов, В. Маринов, Ж. Здравкова, Т. Радевска, С. Кертикова, **В. Калева**, А. Стоянова, С. Кирилова. Молекулярни основи на бета-таласемия и други хемоглобинопатии в България. *XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Пловдив, 16-18.10.2009

*Резюме:*

Бета-таласемията е относително често срещано наследствено заболяване в българската популация. Носителството на това моногенно заболяване е 2-5%. Разпространението в страната не е напълно изяснено, но най-висока честота се установява в районите, които граничат с Гърция и Европейска Турция. Авторите представят резултати от генетични изследвания на пациенти с таласемия в България и ги анализират по отношение на тяхната относителна честота и географско райониране.

93. Маринов Л., П. Шивачев, М. Белчева, Е. Петева, **В. Калева**. Сърдечни усложнения при деца с остра лимфобластна левкемия. *XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Пловдив, 16-18.10.2009

*Резюме:*

Цел на настоящата работа е да се установят настъпилите усложнения от страна на сърдечносъдовата система (ССС) в хода на лечение на злокачественото заболяване и оценка на промените в сърдечната функция.

За 5-годишен период (2004-2009 г.) в Клиниката по детска онкохематология са хоспитализирани 66 деца с малигнен хемопатии на възраст от 1 до 17 години. При 60 деца се провежда лечение по протокол ALL-BFM 2000, при останалите – по протокол Dana Farber, като при рецидив лечението е провеждано по протокол ALL REZ BFM 96.

Наблюдаваните усложнения са от страна на СССР са хипертония при 7 деца, перикардни изливи при 5 и сърдечна недостатъчност при 10 деца. Летален изход е регистриран при 9 деца, като непосредствена причина беше резистентна на лечение сърдечна недостатъчност на фона на критично нарушен левокамерен контрактилитет.

94. **Калева В.**, П. Чакърва, М. Рангелова, Д. Стоянова, А. Стоянова, С. Костова. Работна група по таласемии. *Първа национална конференция за редки болести*. Пловдив, 28-30.05.2010

*Резюме:*

През последното десетилетие целта на грижите за пациентите с таласемия не се ограничава само в удължаване на тяхната преживяемост, а обезпечаване на пълноценен живот, с професионална реализация, създаване на собствени семейства и здраво собствено поколение. При голяма част от българските

пациенти с таласемия тази действителност все още не е факт, като причините за това са свързани с невъзможността при всички да се осигуряват адекватни на състоянието им хемотрансфузионни режими, липсата на възможност за съвременно мониториране на ЖСН и обективните и субективни проблеми, свързани с провеждането на оптимално желязо-хелатиращо лечение. В търсене на оптимални проекти за решаване на тези проблеми на 29.09.2007 г. в рамките на своя VIII Национален конгрес Българското научно дружество по клинична и трансфузионна хематология организира работна среща, посветена на медико-социалната организация на грижите за пациентите с таласемия в България и избра Работна група за координиране и подпомагане на дейността, свързана с медико-социалната организация на грижите за пациентите с таласемия в България. В настоящата презентация авторите представят дейността на работната група и постигнатите успехи по отношение на медицинското обслужване и качеството на живот на пациентите с таласемия в България.

95. Белчева М., Х. Христозова, **В. Калева**, И. Рачева, Е. Вълчева.

Злокачествени заболявания при деца в кърмаческа възраст. *Първа национална конференция за редки болести*. Пловдив, 28-30.05.2010

*Резюме:*

Злокачествените заболявания при децата в кърмаческа възраст представляват около 10% от всички детски неоплазми и са проблем от особен интерес.

Техните уникални генетични, епидемиологични и клинични характеристики предопределят значението им за развитието на съвременното познание за онкогенезата. Трудностите, съпътстващи диагностиката и лечението им, изискват опит и са предизвикателство пред детския онколог.

Ретроспективно са проучени клиничните досиета на пациентите с диагностицирани през първата година от живота злокачествени заболявания, които са лекувани в клиниката за десетгодишен период (2000-2009 г.).

Анализирани са следните демографски и клинични характеристики: възраст при диагноза, симптомен интервал, тип на неоплазмите, съпътстващи аномалии, вид на проведеното лечение, регистрирани усложнения и обща преживяемост.

96. Семова Г., Е. Вълчева, **В. Калева**, М. Белчева, Х. Христозова, Д. Балева, К. Божкова. *Yersinia enterocolitica* мезентериален аденит при дете с хомозиготна бета-таласемия. *Първа национална конференция за редки болести*. Пловдив, 28-30.05.2010

*Резюме:*

Анаеробният кокобактерий *Yersinia enterocolitica* предизвиква най-често самоограничаващи се ентероколити и мезентериални лимфаденити. При пациенти с трансфузионно зависими анемии, провеждащи хелатиращо лечение с *Deferoxamine*, инфекциозните усложнения се характеризират с широк спектър клинични прояви, вариращи от преходни кожни обриви до фатална за живота бактериемия.



Представя се момче на 4 години с хомозиготна бета-таласемия и хелатиращо лечение с *Deferoxamine* като рядък случай на йерсиниоза, протичаща с картината на псевдоапендицит и КТ доказан мезентериален аденит с централни некротични промени. Авторите описват алгоритъм на диагностичния и терапевтичен процес при детето и дискутират връзката между степента на желязния свръхтовар, вида на желязните хелатори и тежестта на инфекциозните усложнения, предизвикани от *Yersinia enterocolitica*.

97. Митева Ц., Р. Стефанов, **В. Калева**, М. Рангелова, Д. Стоянова, К. Мануилова, А. Стоянова, Д. Костова, С. Костова, И. Чакъров, Р. Георгиева, Д. Рибов. Национален регистър на пациенти с таласемия в България (НРПТБ) – резултати от първоначално епидемиологично проучване, проведено през периода януари-април 2010 г. *Първа национална конференция за редки болести*. Пловдив, 28-30.05.2010

*Резюме:*

През месец август 2008 г. в Пловдив под прякото ръководство на Информационния център за редки болести (ИЦРБ) стартира проект на Българската асоциация за промоция на образование и наука (БАПОН) за Национален регистър на пациентите с таласемия в България. Идеята на проекта е идентифицирането и редовното проследяване на новопоявилите се и вече диагностицирани пациенти с таласемия в България с цел събиране и предоставяне на епидемиологична информация за заболяемостта и болестността от таласемия в България. Авторите представят за първи път в България актуални и обективни епидемиологични данни за бета-таласемия в България.

98. **Калева В.** Бета-таласемия – клинично представяне и лечение. *Втора национална конференция за редки болести*. Пловдив, 9-11.09.2011

*Резюме:*

Бета-таласемия е вродено заболяване, което се дължи на намалена или липсваща синтеза на бета-глобинови вериги на хемоглобина и включва три основни форми – таласемия майор, таласемия интермедия и таласемия минор. Основните клинични синдроми на таласемия майор са трансфузионно зависима хемолитична анемия и хепатоспленомегалия, които се регистрират през първата година от живота. При нетрансфузираните или недостатъчно трансфузираните пациенти клиничната картина се характеризира с бледост, иктер, изоставане в растежа, хепатоспленомегалия и скелетни промени. Редовните хемотрансфузии водят до усложнения, свързани с желязно натрупване – изоставане в растежа и половото развитие, диабет, хипопаратиреоидизъм, хипотиреоидизъм, сърдечни увреждания, чернодробна фиброза и цироза. Лечението включва редовни трансфузии на еритроцитна маса, желязни хелатори и лечение на вторично настъпилите усложнения от желязното натрупване. Спленектомията е избор на лечение при наличие на определени клинични показания. Понастоящем алогенната трансплантация на периферни стволови клетки е единствения метод

за дефинитивно лечение. През последните 20 години прогнозата при пациентите с таласемия майор е подобрена значително благодарение на развитието и прилагането на оптимални трансфузионни, хелатиращи и трансплантационни режими. Основната причина за смърт остават сърдечните усложнения, свързани с желязно натрупване.

99. **Калева В.** Профилактично лечение при хемофилия. *Втора национална конференция за редки болести.* Пловдив, 9-11.09.2011

*Резюме:*

Хемофилия А и хемофилия В са наследствено предаващи се X-свързани заболявания, причинени от дефицит съответно на плазмените фактори VIII и IX. Началото и тежестта на клиничното представяне зависи от степента на плазмения дефицит и най-често се представя с кървене в големите стави – лакетни, коленни и глезенни. При рецидивиращо ставно кървене се развива хронична артропатия, увреждане на ставната функция и последваща анкилоза. Тези усложнения могат да бъдат предотвратени чрез прилагане на терапевтични профилактични режими в ранна детска възраст при пациенти с тежка хемофилия.

Профилактика на деца с тежка хемофилия се препоръчва като подходящ първи избор на лечение от СЗО и Световната федерация по хемофилия. Основната цел е да намали броя на ставните кръвоизливи от ранна детска възраст чрез трансформиране на заболяването от тежка в по-лека форма, да предпази или да редуцира мускулно-скелетното увреждане от хемофилна артропатия и да подобри качеството на живот и социалното благополучие на пациентите. Профилактиката се разделя на първична и вторична. За първична се приема профилактика, която започва преди или след първи ставен кръвоизлив при дете под 2-годишна възраст, а за вторична – след навършване на 2 години или след два или повече ставни кръвоизлива. Понастоящем съществуват няколко режима за профилактика с доказана клинична ефективност и икономическа целесъобразност. Дозировките и честотата на приложение на коагулационните фактори варират между 20 до 40 IU/kg от един до три пъти седмично с ескалиране на дозата или честотата при клинични показания.

100. Петева Е., И. Рачева, **В. Калева**, Х. Христозова, М. Белчева, Г. Седова. Случай на дете с ювенилна миеломоноцитна левкемия и неврофиброматоза. *Втора национална конференция за редки болести.* Пловдив, 9-11.09.2011

*Резюме:*

Миелодиспластичните и миелопролиферативни заболявания са редки в детската възраст. Съвременната класификация включва три основни групи: миелодиспластичен синдром (МДС), ювенилна миеломоноцитна левкемия (ЮММЛ) и миелоидна левкемия при синдром на *Down*. ЮММЛ е педиатричен еквивалент на хроничната миеломоноцитна левкемия от FAB класификацията. Преди съвременната класификация е била реферирана като ювенилна хронична

миеломоноцитна левкемия, ювенилна хронична миелоидна левкемия и синдром на инфантилна монозомия.

ЮММЛ е клонално миелопролиферативно заболяване и заема под 2% от всички левкемии в детска възраст. В 10% от случаите се диагностицира преди 3-месечна възраст и се приема за вродено заболяване. В 80% от случаите се наблюдават генетични аномалии, най-честите от които са неврофиброматоза тип I (15-20%), ювенилна ксантоматоза, синдром на *Noonan* и др.

Представя се случай на дете с ЮММЛ и неврофиброматоза, хоспитализирано на 3-месечна възраст по повод прогресивно нарастване на корема, неспокойствие и затруднено дишане. При клиничния преглед и от лабораторните изследвания се установяват анемия (Hb 67 g/l), левкоцитоза (Leu  $133.9 \cdot 10^9/l$ ), тромбоцитопения (Thr  $23 \cdot 10^9/l$ ), хепатоспленомегалия (черен дроб и слезка на 5 cm под ребрена дъга), кожен обрив, хемангиом на главата вдясно окципитално и кафеникави петна в областта на ляво бедро и лява илиачна криста. Диагнозата ЮММЛ е поставена чрез цитоморфологично и флоуцитометрично изследване на костен мозък. Започнато е лечение със *Cytosar* и *6-mercaptopurine*, което продължава и в момента. Периодът на наблюдение е над една година, през който се отчита много добро общо състояние, редукция на хепатоспленомегалията, нормални стойности на хемоглобин и тромбоцити, левкоцити на горна граница за възрастта, 20-30% атипични моноцити в периферната кръв, 30% абнормна моноцитно-промоноцитна популация в костния мозък и 10% миелобласти. Не са наблюдавани инфекциозни усложнения с изключение на рецидивиращ, временно повлияващ се от перорално антихистаминово лечение, кожен обрив.

101. Петева Е., В. Калева, М. Белчева, Х. Христозова, И. Рачева, Г. Семова. Рецидивиращ псоас-хематом при дете с инхибиторна хемофилия А. *Втора национална конференция за редки болести*. Пловдив, 9-11.09.2011

*Резюме:*

Кръвоизливите в m. iliopsoas при пациенти с хемофилия са животозастрашаващи усложнения и са асоциирани със сигнификантна морбидност. Изборът на медикаменти и дозов режим са различни и зависят от тежестта на заболяването, големината на кръвоизлива, продължителността на кървене и наличието на инхибитори. При пациенти с инхибиторна хемофилия терапевтичното поведение зависи допълнително от титъра на инхибиторните антитела и включва байпас продукти и/или високодозиран фактор VIII. Представя се момче на 16 години с тежка форма на хемофилия А и анамнеза на рецидивиращи хемартрози, кръвоизлив от гастроинтестинален тракт, хемоперитонеум, хемоторакс, хемоперикард и нискотитърни инхибиторни антитела. На 15-годишна възраст по повод коремна болка и КТ-изследване е поставена диагнозата хематом на ляв m. iliopsoas. Лечението е провеждано ежедневно с плазмен коагулационен фактор VIII *Octanate* в продължение на 5 месеца. Дозовият режим и продължителността на лечение са определяни в зависимост от лабораторния статус на плазмените нива на фактор VIII и

инхибиторни антитела, резултатите от контролните ехографски, КТ- и МРТ-изследвания и клиничното състояние на пациента. След края на петия месец лечението е продължено в профилактичен план през ден x 50 E/kg. За периода на последвалото десетмесечно профилактично лечение, което продължава и в момента, стойностите на инхибиторните антитела са в границата между 5 и 0.8 BE и са наблюдавани само два епизода на посттравматично ставно кървене.

102. Митева Ц., **В. Калева**, М. Рангелова, Д. Стоянова, К. Маноилова, А. Стоянова, Д. Костова, С. Костова, И. Чакъров, Р. Георгиева, Н. Катранджиев, Р. Стефанов. Национален регистър на пациенти с таласемия в България – резултати, отчетени към юни 2011 г. *Втора национална конференция за редки болести*. Пловдив, 9-11.09.2011

*Резюме:*

Представени са резултатите от третото поредно проучване за разпространението на таласемия майор в България, проведено в периода април – юни 2011 г. То е част от проекта “Национален регистър на пациенти с таласемия в България”, стартиран през август 2008 г. с подкрепата на експертна група по таласемия към БМСХ.

103. **Калева В.** Роля на профилактичните режими за превенция на артропатия и качество на живот при пациенти с хемофилия. *IX Национален конгрес по хематология*. Плевен, 27- 30.10. 2011

*Резюме:*

Авторът представя пред хематологичната общност за първи път в България основните принципи на профилактичното лечение при хемофилия, съществуващите профилактични режими и тяхното значение за превенцията на хемофилната артропатия.

104. **Калева В.** Перспективи за продължителност и качество на живот при пациенти с хемофилия. *XII Национален педиатричен конгрес с международно участие*. Пловдив, 31 май- 2 юни, 2012

*Резюме:*

Авторите представят актуален преглед на основните фактори, свързани с перспективите за подобряване на продължителността и качеството на живот при пациенти с хемофилия – нови коагулационни препарати и терапевтични подходи при лечение на хемофилия, лечение на инхибиторна хемофилия и изграждане на центрове за комплексно лечение на хемофилия.

105. Петева Е., **В. Калева**, И. Рачева, М. Белчева, Хр. Христовозова, И. Паскалева, А. Цукева. Случай на дете с остра лимфобластна левкемия и тромбоза на дурални венозни синуси. *Национален педиатричен конгрес с международно участие*. Пловдив, 32 май-2 юни, 2012

*Резюме:*

Венозният тромбоемболизъм (ВТЕ) е рядко заболяване в детската възраст и

най-често се представя като вторично усложнение при сепсис, неоплазми, вродени сърдечни заболявания и др. При деца с остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) честотата варира от 0% до 36% в зависимост от прилагания химиотерапевтичен протокол, наличието на клинични прояви или радиологично регистриране на съдов инцидент.

Механизмът на възникване на ВТЕ е свързан пряко с използването на *L-asparaginase*, самостоятелно или в комбинация с *Vincristine* и кортикостероид, наличието на централен венозен катетър (ЦВК) или вродена тромбофилия. Представя се момиче на 3 години с В-клетъчна ОЛЛ, провеждащо лечение по протокол ВФМ 2000. В края на първата индукционна фаза е документиран конвергентен страбизъм и диплопия. При направените изследвания са установени офталмоскопски, КТ- и МРТ-данни за повишено вътречерепно налягане и тромбоза на вътрешна югуларна вена и дуралните венозни синуси. Не са установени данни за вродена тромбофилия.

106. Белчева М., В. Калева, Хр. Христозова, И. Рачева, Г. Седова, Е. Петева. Анемия на *Fanconi* – клинично представяне и поведение веднъж детски онкологичен център. *Национален педиатричен конгрес с международно участие*. Пловдив, 31 май- 2 юни, 2012

*Резюме:*

Ретроспективно са проучени клиничните прояви, хематологичните показатели, лечението и клиничната еволюция при пациентите с анемия на *Fanconi*, регистрирани в клиниката за 10-годишен период (януари 2001 – декември 2010 г.). Анемия на *Fanconi* е диагностицирана при 4 болни (2 момчета и 2 момичета). При трима от пациентите са налице вродени аномалии. Тромбоцитопения е най-честото и тежко проявено отклонение в инициалните хематологични показатели. Лечението включва кортикостероидна терапия при всички болни, андрогени – при трима, G-CSF – при един и поддържаща терапия – при всички пациенти. Нито един от болните не е подложен на костномозъчна трансплантация (липса на геноидентичен донор (n = 1) и отказ от страна на родителите (n = 1)). Средният период на наблюдение е 26 месеца (19-94 месеца). При един от пациентите е наблюдавана бърза прогресия на медуларната инсуфициенция и летален изход вследствие инфекция.

107. Балаценко Г., М. Генова, И. Калинова, М. Белчева, Х. Христозова, В. Калева. Коекспресия на *ETV6-RUNX1* и *BCR-ABL (ela2)* генетични аберации при деца с В-клетъчна остра лимфобластна левкемия. *Национален педиатричен конгрес с международно участие*. Пловдив, 31 май- 2 юни, 2012

*Резюме:*

Представен е рядък случай на едновременна поява на *ETV6-RUNX1* и *BCR-ABL* транскрипти при дете с В-клетъчна остра лимфобластна левкемия (В-ALL). Това е първият случай, докладван в достъпната литература, за едновременно присъствие на *BCR-ABL*-(p190) и *ETV6-RUNX1* при дете с В-ALL, който допринася доказателства за хетерогенността на прекурсорите на

лимфобластните неоплазии. Той не демонстрира никакви специфични клинични, морфологични или имунофенотипични характеристики. Прилаганият комбиниран химиотерапевтичен подход с *imatinib* се оказва ефективен за постигане на ремисия.

108. **Калева В.** Европейско ръководство за сертифициране на центрове по хемофилия. *4-та Национална конференция по редки болести и лекарства сираци*. Пловдив, 13-14 септември, 2013

*Резюме:*

Представено е първото европейско ръководство за сертифициране на Центрове по хемофилия. Ръководството е изготвено след консултации със заинтересовани професионални организации, като Европейската асоциация по проблемите на хемофилията и други свързани нарушения (European Association for Haemophilia and Allied Disorders, EAHAD), Европейския консорциум по хемофилия (European Haemophilia Consortium, EHC) и партньорски национални пациентски организации в Европа, включително и от България. Този документ се отнася до лечението и цялостните грижи за пациентите с наследствени нарушения на кръвосъсирването, включително хемофилия А и В (в това число носители от женски пол), редки вродени дефицити на други коагулационни фактори (като фибриноген и фактори II, V, VII, X, XI и XIII), болест на *von Willebrand* и наследствени тромбоцитни дефекти.

109. Близнакова Д., М. Белчева, **В. Калева.** Yolk-sac тумор с атипична клинична проява. *4-та Национална конференция по редки болести и лекарства сираци*. Пловдив, 13-14 септември, 2013

*Резюме:*

Yolk sac туморът (YST, тумор на *Teillum*, тумор на ендодермалния синус) е характерен за ранното детство и обичайно изхожда от мъжките гонади. Представяме случай с рядка първична тазова локализация при момиче на 11-месечна възраст с анамнеза за вагинално кръвотечение, гноен колпит и инфламаторен синдром. При абдоминална ехография се установява голяма добре ограничена формация, разположена в малкия таз, краниално достигаща до пъпна хоризонтала. МРТ обективизира тумор, изхождащ от проксималната част на влагалището и шийката на матката с инфилтрация на фундуса. Находката е потвърдена интраоперативно. Инициалните нива на алфа-фетопротеин са 14500 ng/ml. Хистологичният резултат е Yolk sac тумор.

110. **Калева В.** *Ferriprox* подобрява преживяемостта при таласемия майор. *X конференция по клинична хематология*. Варна, 3-6 октомври, 2013

*Резюме:*

Направен е подробен анализ на хелатиращото лечение в исторически аспект и чрез резултати от рандомизирани клинични проучвания е доказана сигнификантно подобрената преживяемост след въвеждане на пероралните форми и комбинирани хелатиращи режими.

111. **Калева В.** Индукция на имунен толеранс при хемофилия А: препоръки и алгоритъм. *X конференция по клинична хематология*. Варна, 3-6 октомври, 2013

*Резюме:*

Развитието на инхибиторни антитела е най-сериозното усложнение при прилагане на заместително лечение при пациенти с хемофилия. Единственият начин за тяхното неутрализиране е методът на индукция на имунен толеранс (ИИТ), който води до около 75% успешна ерадикация. Представени са различните видове протоколи и подробен алгоритъм за тяхното приложение в клиничната практика.

112. **Калева В.** Първи случай на индукция на имунен толеранс при инхибиторна хемофилия в България. *X конференция по клинична хематология*. Варна, 3-6 октомври, 2013

*Резюме:*

Най-сериозното усложнение, свързано с лечението на хемофилия, е развитието на инхибиторни антитела, които неутрализират функцията на фактор VIII или фактор IX. Единствената клинично доказана стратегия за постигане на антиген специфична толерантност към коагулационните фактори е индукция на имунен толеранс (ИИТ).

Авторите представят първи клиничен случай с ИИТ в България. Описва се 17-годишно дете с инхибиторна хемофилия А, манифестираща се с рецидивиращи ретроперитонеални кръвоизливи, рецидивиращи хемартрози и хемофилна артропатия, независимо от провежданото лечение с байпас продукти. На четвъртата година от инхибиторното състояние е започнато лечение в нискодозов режим на ИИТ по *Протокол Бон*. На 6-и месец от началото на протокола е регистрирана ерадикация на инхибиторните антитела и лечението е продължено в профилактичен режим с коагулационен фактор VIII. По време на ИИТ и до настоящия момент не са документирани епизоди на кървене.

113. **Калева В.** Център за комплексно лечение на таласемия и хемофилия. *Първа научно-практическа конференция на БЛС 2014*. Несебър, 01-02.11.2014

*Резюме:*

Хемофилията и таласемията са едни от най-често срещаните редки вродени заболявания, които в европейски и световен мащаб са доказали предимството да бъдат лекувани и проследявани в специализирани центрове. По задание на МЗ през 2012 г. в МУ – Варна и УМБАЛ “Св. Марина” – Варна стартира проект за изграждане на Център по таласемия и хемофилия, който приключи успешно през м. ноември 2013 г. Центърът е построен със собствени средства и напълно отговаря на критериите на Европейския комитет на експертите по редки болести (EUCERD) за качество на експертни центрове по редки болести и на изискванията на Световната федерация по хемофилия и Международната федерация по таласемия за комплексно обслужване на пациенти с таласемия и хемофилия. Той е структуриран към Специализираната детска клиника по

клинична хематология и онкология. Основният екип се състои от специалисти по хематология, координатор и медицински сестри с квалификация в областта на вродените анемии и коагулопатии. Към него е сформиран мултидисциплинарен екип от 13 специалисти в различни области на медицината. Центърът предоставя пълен набор от изследвания за диагностициране, лечение и проследяване на пациенти с вродени анемии и коагулопатии и координира всички здравни услуги за тези пациенти в болнични и извънболнични условия. Осигурява спешна помощ 24 часа в денонощие. Провежда експертни консултации на пациенти и здравни професионалисти. Поддържа научни и методологични контакти с национални и чуждестранни центрове по таласемия и хемофилия и организира научни и образователни форуми за професионалисти и пациенти. Поддържа специализиран електронен регистър и база-данни за обслужваните пациенти.

114. Белчева М., И. Игнатова, Х. Христозова, **В. Калева**. Случай на дете с таласемия и синдром на *Gilbert*. *XIII Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Несебър, 28-31.05.2015

*Резюме:*

Представен е пациент с таласемия при подлежащ синдром на *Gilbert*. На 6-месечна възраст по повод средно тежка микроцитна хипохромна анемия, субиктер и спленомегалия чрез генетичен анализ при детето е доказано компаунд хетерозиготно носителство IVS 1-110/IVS 1-6. През първите две години след диагностициране на таласемичния синдром хемоглобинът е в стойности 85-90 g/l. Впоследствие е регистрирано задълбочаване на анемията, наложило заместително трансфузионно лечение успоредно с хелатиращ режим. При проследяване персистира индиректна хипербилирубинемия със стойности на общ билирубин до 145  $\mu\text{mol/l}$ . Не е установявана холелитиаза. Двукратно са наблюдавани кризи по типа на холецистит, последната съпътствана от хипербилирубинемия от смесен тип при изразени лабораторни белези на цитолиза и холестаза. Проведеният молекулярно-генетичен анализ обективизира синдром на *Gilbert* с хомозиготно носителство на (TA)<sup>7</sup> – UGT1A1\*28. Обсъждат се проблемите, рисковете и поведението, които тази клинична ситуация налага.

115. Петева Е., И. Игнатова, М. Белчева, Х. Христозова, И. Рачева, К. Петрова, **В. Калева**. Профилактично лечение на деца с тежка хемофилия. *XIII Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Несебър, 28-31.05.2015

*Резюме:*

Цел: Да се представи терапевтичното поведение при деца с тежка хемофилия А, диагностицирани и проследявани в Клиниката по детска хематология и онкология, Варна.

Материали и методи: За периода 2011-2014 г. в Клиника по детска хематология и онкология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, са проследени 33 деца с вродени



коагулопатии на възраст от 7 месеца до 18 години. При всички пациенти са анализирани следните показатели: диагноза, пол, възраст, фамилна обремененост, възраст при диагностициране, начална клинична изява, тежест на заболяването, таргетни стави, наличие на инхибиторни антитела и терапевтичен режим.

Резултати: От проследените пациенти 26 (78%) деца са с хемофилия А, едно (3%) дете – с хемофилия Б, 5 (15%) – с болест на *Willebrand*, едно (3%) – с дефицит на фактор VII и две (6%) – с вродена афибриногенемия. С тежка форма на хемофилия са 19 (57%) деца. Седемнадесет от пациентите с хемофилия А (65%) провеждат профилактично лечение: 11 – с рекомбинантен фактор VIII и 6 – с плазмен. При 2 от децата са установени транзиторни инхибиторни антитела, а при 4 – постоянни инхибиторни антитела. При един от проследените пациенти с инхибиторна хемофилия А е приключен успешно режим за индукция на имуноен толеранс.

Заклучение: Пациентите с хемофилия А, провеждащи редовен профилактичен режим, са с много добър ставен статус и значителна редукция в тежестта и броя на кръвоизливите.

116. Христозова Х., И. Рачева, К. Петрова, Е. Петева, М. Белчева, **В. Калева**.  
Случай на дете с хемофагоцитна лимфохистиоцитоза. *XIII Национален конгрес по педиатрия с международно участие*. Несебър, 28-31.05.2015

*Резюме:*

Хемофагоцитната лимфохистиоцитоза (HLH) е рядко заболяване с честота 1.2 на 1 милион детско население. Вследствие на генетичен дефект или вторично при инфекция, имунизация или малигнено заболяване се наблюдава свръхпродукция и активация на хистиоцитите и Т-лимфоцитите и подтискане на функцията на НК-клетките. Без лечение HLH е бързопрогресиращо заболяване с фатален край.

Представя се случай на хемофагоцитна лимфохистиоцитоза при кърмаче от мъжки пол. Заболяването дебютира на 5-месечна възраст, две седмици след планова имунизация, с фебрилитет, бледост и отоци. От обективното състояние и лабораторните изследвания се установява хепатоспленомегалия, бицитопения (анемия с висок ретикулоцитен брой и тромбоцитопения), увредена протеин-синтетична функция на черния дроб. Морфологично в костния мозък се откриват повишен брой макрофаги с прояви на хемофагоцитоза. При детето е проведено лечение съгласно протокол HLH-2004 и е постигната парциална ремисия.

117. Стоянова Д., **В. Калева**, М. Рангелова, А. Стоянова, П. Чакърлова, С. Костова. Съвременна диагноза на усложненията при таласемия майор. *XIII Конгрес по педиатрия*, Несебър, 28-31.05.2015

*Резюме:*

Таласемичните синдроми се характеризират с мултиорганни усложнения, чиято превенция и лечение определят продължителността и качеството на живот на пациентите.

Причини за усложненията са анемията, желязния свръхтовар, токсичността на хелатиращите медикаменти и съпътстващите трансмисивни инфекции.

Съвременните методи на диагностициране на тези усложнения са лабораторни, инвазивни хирургични и образни изследвания, включващи сонография, МРТ, ферискан, фиброскан и остеодензитометрия. Тези методи дават възможност за правилна оценка на степента на увреждане и на ефекта от провежданото лечение.

България разполага с всички възможности за съвременна оценка на желязния свръхтовар и съответно комплексно лечение. Направена е оценка на клиничния статус на българските пациенти към декември 2014 г. и са посочени бъдещите насоки в комплексните грижи за пациентите с таласемия.

**118. В. Калева.** Болест на *Willebrand* при деца. *XVI Национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие*. Плевен, 09-11.10.2015

*Резюме:*

Болестта на *Willebrand* (БВ) е най-честото наследствено нарушение на кръвосъсирването, което засяга около 1% от населението на света. Дължи се на генетично детерминирано количествено намаляване или дефектна структура на фактора на *Willebrand* (ФВ). В зависимост от степента на дефицитния фактор и вида на функционалната непълноценност се класифицира на три типа – тип 1, тип 2 и тип 3. Фенотипът на кръвене е различен, като за типични прояви се приемат кожно-лигавичните кръвоизливи (епистаксис, кръвене от венците, екхимози) и менорагия при жените. При тип 3 клиничната картина може да наподобява хемофилия.

В доклада са представени особеностите в клиничната изява и алгоритъма на диагностично и терапевтично поведение при БВ. Обзорната част е подкрепена с 6 случая на деца с БВ, провеждащи лечение в Центъра за комплексно лечение на хемофилия и таласемия в УМБАЛ “Св. Марина” – Варна.

**119. Мичева И., И. Рачева, В. Калева.** Първичен назален миелоиден сарком: педиатричен клиничен случай. *10-и Национален конгрес по хематология, 10-и Балкански хематологични дни*. Плевен, 22-25.10.2015

*Резюме:*

Миелодният сарком (МС) е рядък екстремедуларен злокачествен тумор, състоящ се от незрели миелоидни клетки с най-разнообразна локализация – кости, кожа, лимфни възли и меки тъкани. МС обикновено е асоцииран с остра миелоидна левкемия или хронични миелопролиферативни неоплазии. Появата на МС в носната кухина и синусите е изключително рядка. Диагнозата МС е трудна и често се бърка с лимфом или слабо диференцирани тумори. Настоящият случай е на 14-годишно момиче представило се с подуване на дясно крило на носа. Проведената компютарна томография установява

формация, ангажираща максиларен синус и назални меки тъкани. След биопсия е поставена диагноза рабдомиосарком. Два месеца по-късно след ревизия и имунохистохимия е приета диагноза МС. Костномозъчните изследвания показват, че се касае за остра миелоидна левкемия. Проведена е химиотерапия по протокол AML BFM. Случаят показва сложността в диагнозата на подобни лезии и необходимостта от внимателно интерпретиране на всички клинични, рентгенологични, хистопатологични и имунохистохимични резултати.

120. **Калева В.** Редки болести в България – списък, регистър, експертни центрове, референтни мрежи. *XVII Национална конференция за ОПЛ и педиатри*. Слънчев бряг, 21-23 май 2016

*Резюме:*

След кратка въвеждаща епидемиологична информация за редките болести в България и представяне на най-редките нозологични единици в света авторът прави обзор на достиженията в областта на редките болести в нашата страна по отношение изграждането на национален регистър, експертни центрове и национални референтни мрежи.

121. **Калева В.** Инхибиторна хемофилия. Клинично и терапевтично поведение. *VII Национална конференция за редки болести и лекарства сираци*. Пловдив, 9-10 септември 2016

*Резюме:*

Развитието на инхибитори срещу FVIII или FIX при пациенти с хемофилия е едно от най-сериозните усложнения и има големи клинични и икономически последици. Авторът представя съвременните концепции относно стратегиите за редуциране на риска от тяхната поява и препоръки за клинично и терапевтично поведение.

122. **Игнатова И., В. Калева.** Случай на дете с инхибиторна хемофилия А и негативиране на инхибиторните антитела след профилактично приложение на aPCC (*FEIBA*). *VII Национална конференция за редки болести и лекарства сираци*. Пловдив, 9-10 септември 2016

*Резюме:*

Представя се случай на 3-годишно дете с инхибиторна хемофилия А, при което е постигнато негативиране на инхибиторните антитела след профилактично приложение на aPCC (*FEIBA*). В момента профилактиката с *FEIBA* продължава без регистриране на епизоди на кръвене.

123. **Христозова Х., М. Белчева, Е. Петева, Б. Маринска, К. Петрова, С. Нухова, Е. Широкова, В. Калева.** Инсипиден диабет, като начална изява на *Langerhans*-клетъчна хистиоцитоза – два случая за период от една година. *14-и национален конгрес по педиатрия с международно участие*, Боровец, 27-30 септември 2018

*Резюме:*

*Langerhans*-клетъчната хистиоцитоза е рядко заболяване в детската възраст. В

малка част от случаите тя може да дебютира с прояви на централен инсипиден диабет.

Етиологична диагноза при изолиран централен инсипиден диабет се поставя трудно – след биопсия на визуализирана лезия при магнитно-резонансна томография (МРТ) в хипоталамо-хипофизарната област или отложено във времето при проява на лезии в други органи и системи.

Представяме два случая на деца с изолиран централен инсипиден диабет, като начална клинична проява на *Langerhans*-клетъчна хистиоцитоза. И при двете деца *Langerhans*-клетъчна хистиоцитоза е заподозряна клинично едва след добавяне на нови симптоми (кожен обрив и хепатоспленомегалия при едното дете и остеолитични лезии при другото дете). Диагнозата е верифицирана след биопсия съответно от кожна и от костна лезия. Започнато е лечение съгласно препоръките на протокол LCH IV с кортикостероиди и химиотерапевтици. Проявите на инсипиден диабет не се повлияха от провежданото лечение и полидипсо-полиуричният синдром се контролира чрез прием на *desmopresin acetate*. Останалите клинични симптоми претърпяха обратно развитие след проведеното лечение. При едното дете се регистрира ранен рецидив с ангажиране на лимфни възли и бял дроб.

Проследяването на деца с изолиран централен инсипиден диабет включва периодично изследване на хипоталамо-хипофизната област чрез МРТ и внимателно наблюдение за поява на нови симптоми характерни за *Langerhans*-клетъчна хистиоцитоза от страна на костите, кожата и белия дроб.

124. Петева Е., С. Нухова, М. Белчева, Х. Христозова, Б. Маринска, К. Петрова, К. Широкова, **В. Калева**. Хемангиоми в кърмаческа възраст: 7-годишен опит на клиниката по детска онкохематология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. 14-и национален конгрес по педиатрия с международно участие, Боровец, 27-30 септември 2018

*Резюме:*

Хемангиомите са доброкачествени новообразувания от съдов произход с честота 4-10% в кърмаческа възраст. Хипоксията по време на интраутеринното развитие се обсъжда като основен тригер за възникването им. Около 10% от хемангиомите в кърмаческа възраст подлежат на лечение, но поради големите си размери и специфична локализация са с потенциална възможност от деформации, улцерации и инфектиране. От 2008 г. медикамент на първи избор е *propranolol*, чиято ефективност е установена от *Leaute-Labreze*.

В Детска клиника по клинична хематология и онкология към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна в периода 2011-2018 г. са регистрирани 64 деца с хемангиоми в кърмаческа възраст. Честотата им превалява с 2:1 в женския пол. Средната възраст при диагнозата е 6 месеца. Едно от децата е в режим на наблюдение без активно лечение поради данни за автоимунен тиреоидит, а при друго се осъществи оперативна манипулация с цел отстраняване на новообразуванието. На терапия с *propranolol* с постепенно повишаване на дозата и непосредствен мониторинг са включени 61 деца. При две от децата терапията е прекратена:

при едното – по желание на родителите, а при второто – поради екзацербация на подлежаща бронхиална астма. При 3 от децата се регистрираха странични ефекти от медикамента при титриране на дозата съответно с прояви на брадикардия, хипогликемия и артериална хипотензия. Останалите пациенти са с добър толеранс към медикамента и задоволителен отговор към лечението при спирането му.

125. **Калева, В.** Болест на *Willebrand*. Редки нарушения на кръвосъсирване. *14-и Национален конгрес по педиатрия с международно участие*, Боровец, 27-30 септември, 2018

*Резюме:*

Авторът представя съвременен обзор върху патогенезата и фенотипната изява на болест на *Willebrand* и редките нарушения на кръвосъсирване и актуалните диагностични и терапевтични алгоритми за клинично поведение.

126. Влахова И., Б. Аврамова, Т. Христова, М. Йорданова, **В. Калева**, М. Спасова, М. Белчева, Н. Спасов, К. Бъчваров, Н. Юркова, А. Мучинова, А. Банчев, Д. Стоянова, Д. Константинов. Особенности на съвременното лечение на ходжкиновия лимфом в детска възраст. Резултати от прилагането на EURO NET-PHL-C1 терапевтичен протокол в България. *14-и Национален конгрес по педиатрия с международно участие*, Боровец, 27-30 септември 2018

*Резюме:*

Ходжкиновият лимфом е едно от най-успешно лечимите злокачествени заболявания при деца и юноши. Поради високия процент на пациенти с дълготрайна преживяемост модерните терапевтични стратегии се фокусират върху намаляване на късните усложнения от лечението и осигуряване на високо качество на живота. Това се постига чрез риск-адаптирана комплексна терапия. Euro Net-PHL-C1 протокол е първото интернационално терапевтично проучване за класически лимфом на *Hodgkin* при деца и възрастни, включващ първа и втора линия на терапия и опит за редукция на острата и дълготрайна токсичност на химио- и лъчелечението чрез намаляване на терапевтичния обем при пациентите, които понастоящем са свръхлекувани.

Българските педиатрични онкохематологични центрове се включиха в междинна форма преди официалното включване в проучването от мес. ноември 2016 г.

127. Банчев А., Д. Стоянова, И. Игнатова, Е. Петева, **В. Калева**, С. Костова, А. Павлова, Й. Олденбург, А. Динева, Д. Константинов. Честота на ставно кървене, клиничен и ехографски ставен статус при пациенти с хемофилия – сравнение между две големи пациентски кохорти в България и Германия. *14-и Национален конгрес по педиатрия с международно участие*, Боровец, 27-30 септември 2018

*Резюме:*

Въведение: Хемартрозите представляват типична изява на хемофилията. Въпреки напредъка в терапията, 90% от пациентите с тежка форма на болестта

и 43% със средно тежка показват ставни изменения в сравнително ранна възраст.

Цел: Да се оцени разликата в ставното здраве при пациенти, лекувани с високодозов профилактичен режим, започнат рано в живота на индивида, в сравнение с пациенти, лекувани с ниско- до среднодозов профилактичен режим, започнат по-късно в живота на пациента.

Методи: Извършено е срезово, проспективно проучване върху произволна извадка пациенти от мъжки пол със среднотежка и тежка по форма на хемофилия А и В, лекувани и проследявани в три български клиники и един немски хемофиличен център. Българската и немска кохорта пациенти са сравнени според честотата на ставно кървене, резултатите от клиничния ставен статус (Gilbert score) и ехографски ставен статус (HEAD-US score).

Резултати: Обхванати са 166 пациента от мъжки пол на средна възраст 18 години (медиана). Немските пациенти, лекувани с първична профилактика, показват 13 пъти по-ниска честота на ставно кървене, по-добър клиничен ставен статус (3 пъти по-ниски стойности в скалата на Gilbert) и по-добър ехографски ставен статус (1.5 пъти по-ниски стойности в скалата HEAD US) на ниво пациент с установени ставни изменения.

Изводи: Проведеното проучване доказва, че първичната високодозова профилактична терапия е от основно значение за запазването на ставното здраве при пациенти с хемофилия.

128. **Калева В.** Диагностичен подход при деца с кървене. *XX Юбилейна национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие.* Слънчев бряг, 23-26 май 2019

*Резюме:*

Кръвоизливите при деца са сериозно клинично предизвикателство, изискващо бърза и точна диагноза. Причините за кървене могат да бъдат тривиални, да се дължат на първично нарушение на кръвосъсирването или да са свързани с потенциално сериозни системни заболявания. Въз основа на етиологията те се категоризират в нарушения, засягащи съдовата стена, тромбоцити или коагулационна каскада и могат да бъдат наследствени или придобити. В представения обзор е предложен систематичен диагностичен подход, базиран на общи и специфични анамнестични данни, обективно изследване и фенотип на кървене със скриниращи и специфични лабораторни изследвания.

*УЧАСТИЕ В ЧУЖДЕСТРАННИ НАУЧНИ ФОРУМИ С ПУБЛИКУВАНИ РЕЗЮМЕТА/ДОКЛАДИ В СБОРНИЦИ*

*(Резюметата са на английски и български език)*

129. Pancheva-Dimitrova R., **V. Kaleva**, I. Racheva, M. Belcheva, H. Hristozova, M. Georgieva, S. Kertikova, V. Tsaneva. Possibilities for prophylaxis of oral and gastrointestinal mucositis in children aged 0-7 years with malignant diseases with the

help of probiotics. *14-th UEGW*, Berlin, 2006; A 327. *Gut Endoscopy* 2006; Suppl. II; 38

*Резюме: Възможности за профилактика на орален и стомашночревен мукозит при деца на възраст 0-7 години със злокачествени заболявания с помощта на пробиотици*

Цел на проучването е да се оцени профилактичният ефект на пробиотика *Bifidobacterium bifidum* по отношение на развитието на мукозит при деца с ОЛЛ, лекувани по протокол ALL-BFM 2000. Включени са 25 пациента на възраст от 0 до 7 години. Пробиотика е прилаган в доза  $3 \times 10^{10}$  в продължение на 7 дни при 8/25, а останалите 17/25 не са получавали като допълнение към основната терапия. Заключение е, че приемът на пробиотици има протективен ефект върху мукозата на гастроинтестиналния тракт и може да помогне за профилактика на оралния и гастроинтестинален мукозит.

*Abstract:* The aim of the study was to evaluate the prophylactic effect of the probiotic *Bifidobacterium bifidum* on the development of mucositis in ALL patients treated with ALL-BFM 2000 protocol. 25 patients aged 0 to 7 years were enrolled. The probiotic was administered at a dose of  $3 \times 10^{10}$  for 7 days at 8/25 and the other 17/25 were not received in addition to the main therapy. The conclusion is that probiotic intake has a protective effect on the gastrointestinal mucosa and may help to prevent oral and gastrointestinal mucositis.

130. Peteva E., V. Kaleva, M. Beltcheva, H. Hristosova, I. Ratcheva. Toxic hepatitis during chemotherapy of children with acute lymphoblastic leukemia. *ESPGHAN Young Investigator Forum*. Spitzingsee, Germany, June 12-15, 2008

*Резюме: Токсичен хепатит по време на химиотерапия на деца с остра лимфобластна левкемия*

Целта на проучването е да се анализира честотата и клинично-лабораторното представяне на цитостатично индуцираната хепатотоксичност при деца с остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ), провеждащи лечение по протокол ALL BFM 2000.

Пациенти и методи: За периода 2001-2007 г. е проучена трансаминазната и холостатична активност при 60 деца с ОЛЛ, провеждащи лечение по протокол ALL BFM 2000 в Клиниката по детска онкохематология на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. За токсичен хепатит е приета лабораторната констелация от четирикратно повишени стойности на ГОТ и ГПТ и двукратно на ГТП, АФ и билирубин. При всички пациенти с токсичен хепатит са проучени и серумните маркери за хепатит С, хепатит В, CMV и EBV-инфекции. Анализирани са клинично-лабораторната изява и честотата на токсичен хепатит в зависимост от фазите на цитостатичния протокол, вида на прилаганите медикаменти, наличието на HBsAg и серумни антитела срещу вируса на хепатит С, CMV и EBV. При всички пациенти е проведено хепатопротективно лечение и са анализирани получените резултати.

Резултати: Токсичен хепатит е регистриран при 23 деца (38%) в 79 случая. При 17 (74%) от тях е доказан в хода на редовни изследвания, изисквани от протокола, а при 6 (26%) – по повод клинични прояви. При 6 случая (10%) е доказана положителна серология за хепатит С и при 1 (6%) – положителен HBsAg. Антитела срещу CMV и EBV са документирани при 24 (40%) пациенти – 1 (6%) с IgM-CMV, 14 (94%) с IgG-CMV, 9 (100%) с IgG-EBV. С най-голяма честота токсичен хепатит е документиран във фаза на поддържащо лечение (42%), следвана от фаза на консолидация (36%) и индукция (26%). В хода на хепатопротективна терапия цитостатичното лечение е прекъсвано при 7 (30%) деца за период не по-дълъг от 2 седмици.

Заклучение: Токсичният хепатит е често усложнение при деца с ОЛЛ, провеждащи лечение с протокол ALL BFM 2000 и предполага по-чест контрол на чернодробната функция с оглед прилагане на своевременно хепатопротективно лечение.

*Abstract:* The purpose of the study was to analyze the incidence and clinical presentation of cytostatic-induced hepatotoxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) undergoing ALL BFM 2000 protocol.

*Patients and methods:* For the period 2001-2007, the transaminase and holostatic activity of 60 children with ALL were examined under the ALL BFM 2000 protocol at the Clinic of Pediatric Oncohematology of the University Hospital "St. Marina" - Varna. Laboratory constellation of four-fold elevated GOT and GTP and two-fold GTP, AF, and bilirubin was considered toxic to hepatitis. Serum markers for hepatitis C, hepatitis B, CMV and EBV infections have also been studied in all patients with toxic hepatitis. Clinical laboratory expression and frequency of toxic hepatitis were analyzed depending on the phases of the cytostatic protocol, the type of medication administered, the presence of HBsAg and serum antibodies against hepatitis C virus, CMV and EBV. Hepatoprotective treatment was performed in all patients and the results were analyzed.

*Results:* Toxic hepatitis was reported in 23 children (38 %) in 79 cases. In 17 (74%) of them, it was demonstrated in the regular studies required by the protocol, and in 6 (26%) it was due to clinical manifestations. Positive serology for hepatitis C was demonstrated in 6 cases (10%) and HBsAg positive in 1 (6%). Antibodies against CMV and EBV have been documented in 24 (40%) patients – 1 (6%) with IgM-CMV, 14 (94%) with IgG-CMV, 9 (100%) with IgG-EBV. The highest frequency of toxic hepatitis was documented in the maintenance phase (42%), followed by the consolidation phase (36%) and induction (26%). During hepatoprotective therapy, cytostatic treatment was interrupted in 7 (30%) children in this case for no longer than 2 weeks.

*Conclusion:* Toxic hepatitis is a common complication in ALL patients undergoing ALL BFM 2000 protocol and suggests more frequent control of liver function with a view to timely hepatoprotective treatment.



131. Georgieva M., E. Valtcheva, I. Ratcheva, M. Belcheva, V. Kaleva. Experience: Gastrointestinal Problems in children with Thalassaemia major. LTC10. *International Thalassaemia Conference*, Singapore 8-11.10.2008

*Резюме: Гастроинтестинални усложнения при пациенти с таласемия майор*  
Гастроинтестиналните усложнения и в частност – чернодробните увреждания при деца с таласемия майор (ТМ) са чести прояви в хода на провежданото трансфузионно лечение и създават сериозни клинични и терапевтични проблеми.

Цел: Да се проучи честотата, клиничното представяне и лечението на чернодробните усложнения при деца с ТМ.

Материал и методи: За периода 1987-2007 г. са изследвани ретроспективно 51 деца с ТМ – 24 момичета и 27 момчета на възраст от 11 месеца до 25 години. Проучени са клиничната картина на чернодробните заболявания и техните биохимични показатели, серологичните маркери за В и С хепатит, данните от абдоминалното ултрасонографско изследване, проведеното лечение и клиничното развитие на хепаталните усложнения.

Резултати: При 39 (76.47%) от изследваните деца са регистрирани чернодробни усложнения. Най-честите клинични прояви са адинамия, загуба на тегло, иктер и хепатомегалия (100%), фебрилитет (44%), асцит (13%), палмарен/плантарен еритем (8%) и оточен синдром (5%). Лабораторните изследвания показват абнормни стойности на серумни трансминази (100%), ГГТП (79%), протромбиново време (31%), серумен албумин (15%), холестерол (10%), холинестераза (8%) и фибриноген (5%). Позитивни HBsAg- и anti-HCV-антитела са документирани съответно при 2 (5%) и 9 (23%) деца. С най-голяма честота при ултрасонографското изследване са намерени чернодробна хиперехогенност (100%), увеличен черен дроб (95%) и асцит (13%). В терапевтичния алгоритъм са включени хелатиращи медикаменти, поливитамины, хепатопротектори, плазма, хуманалбумин и диуретици. Не е провеждано лечение с противовирусни медикаменти. От хепаторенален синдром е починал един пациент.

Изводи: Гастроинтестиналните усложнения при пациенти с ТМ се представят най-често с картината на тежко протичащи чернодробни заболявания, които, независимо от другите увреждания, могат да определят лоша прогноза.

Лечението на тези болни е продължително и трудно и изискват съвременни схеми на противовирусна терапия.

*Abstract: Gastrointestinal complications, and in particular liver damage in children with Thalassaemia major (TM), are frequent manifestations of transfusion therapy and pose serious clinical and therapeutic problems.*

*Aim: To study the frequency, clinical presentation and treatment of liver complications in children with TM.*

*Material and Methods: For the period 1987-2007, 51 children with TM were examined retrospectively – 24 girls and 27 boys aged 11 months to 25 years. The clinical picture of liver diseases and their biochemical parameters, serological*

markers for B and C hepatitis, the data from abdominal ultrasonographic examination, the performed treatment and the clinical development of hepatic complications were studied.

Results: In 39 (76.47%) of the children tested, liver complications were reported. The most common clinical manifestations are adynamia, weight loss, icter and hepatomegaly (100%), fever (44%), ascites (13%), palmar/plantar erythema (8%) and edema (5%). Laboratory tests showed abnormal values of serum transaminases (100%), GGTP (79%), prothrombin time (31%), serum albumin (15%), cholesterol (10%), cholinesterase (8%) and fibrinogen (5%). Positive HBsAg and anti-HCV antibodies were documented in 2 (5%) and 9 (23%) children, respectively. Liver hyperechogenicity (100%), enlarged liver (95%) and ascites (13%) were found with the highest frequency in the ultrasonographic examination. The therapeutic algorithm includes chelating agents, multivitamins, hepatoprotectors, plasma, humanalbumin and diuretics. No treatment with antiviral medicines has been performed. 1 patient died of hepatorenal syndrome.

Conclusions: Gastrointestinal complications in patients with TM are most commonly presented with a picture of severe liver disease that, despite other disorders, can determine prognosis pessima. The treatment of these patients is long and difficult and requires modern regimens of antiviral therapy.

132. Bozukov H., I. Katreva, E. Valtcheva, H. Hristozova, M. Belcheva, V. Kaleva. Evaluation of oral changes in children suffering from T. M. 2007-2008. LTC13. *International Thalassaemia Conference, Singapore 8-11.10.2008*

*Резюме: Орални промени при деца с таласемия майор*

Таласемия майор (ТМ) е наследствена хемолитична анемия, която се характеризира с увеличена еритропоеза и свързани с нея костно-скелетни деформации. Промените в лицево-челюстната област са типични и водят до различни по вид и тежест дентални и други орални проблеми.

Целна изследването е да се проучат оралните промени при деца с ТМ.

Материали и методи: В проучването са включени 12 деца с ТМ на възраст от 18 месеца до 17 години, провеждащи лечение в Клиниката по детска онкохематология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. При всички пациенти са проведени системни дентални прегледи, включващи зъбен, пародонтален и ортодонтски статус, и са анализирани получените резултати.

Резултати: При 10 (84%) от децата са регистрирани ортодонтски аномалии.

Най-често е наблюдавана експанзия на горната челюст с протрузия или прогнатия (6/12), трети и диастеми в горната челюст (6/12), отворена захапка (4/12), понякога комбинирана с кръстосана захапка в страничните участъци (2/12), дълбока и дистална захапка (4/12) и зъби с ротации и инклинации (6/12).

При три от децата се открива дисплазия на емайла във временно съзъбие, появила се до втората година от зъбния пробив. При всички пациенти цветът на емайла е жълтеникаво-кафяв, а венците и лигавиците – бледи. Не е установена ксеростомия. При 9 деца нивото на орална хигиена е ниско, а честотата на зъбен кариес – висока.

Заклучение: Основното заболяване и съпътстващите го сериозни усложнения изместват оралното здраве на децата с ТМ на заден план. Периодичните дентални прегледи и ортодонтско лечение, профилактиката и лечението на зъбния кариес и повишаване нивото на оралната хигиена са едни от най-важните фактори за намаляване на оралните промени при тези болни. Това зависи още от социалния статус на семейството и съвместната работа на хематолози, лекари по дентална медицина, родители и пациенти.

*Abstract:* Thalassaemia major (TM) is inheritable hemolytic anaemia characterized by increased erythropoesys leading to bone-skeletal deformations. Different dental and oral problems appear as a result of the changes in the oro-facial region.

*Objective:* The purpose of the research is to study the oral features of children who suffer from thalassaemia major.

*Material and Methods:* The quarter research is performed with 12 children with TM at the age between 1.5-17, patients of the Clinic of pediatric hematology, University Hospital "St. Marina" - Varna. All of the patients passed through dental examinations including dental, periodontal and orthodontic status. The received data was analysed.

*Results:* 10 (84%) of the examined patients have orthodontic abnormalities. Mostly upper jaw expansion, dental-alveolar protrusion or maxillary prognatism (6/12); spacing and diastema between upper teeth (6/12); open bite (4/12) sometimes combined with lateral cross-bite (2/12); deep and distal occlusion (4/12); teeth with rotation and inclination (6/12). Three of the children are with enamel dysplasia of the milk teeth appeared till the second year of teething. All of them have yellow-brown discoloration of the enamel, pale gums and mucosa. Objectively no xerostomia as anomaly is found out. 9 of the little patients have low hygiene level and high rate of dental decay.

*Conclusions:* The main disease and its hard complications throw children oral health into the background. Periodical dental examinations and orthodontic treatment, prophylaxis and dental decay treatment are the most efficient way to decrease the oral pathology. This also depends on the social status of the family and the collaboration between hematologists, dentists, parents and patients.

133. Miteva T., V. Kaleva, R. Stefanov. National registry of patients with Thalassaemia in Bulgaria. *4th Eastern European Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs "Together for integrative approach to rare diseases"*. Plovdiv, Bulgaria, June 13-14, 2009

*Резюме:* Национален регистър на пациентите с таласемия в България  
Представени са целите и моделът на създаване на национален регистър на пациентите с таласемия в България.

*Abstract:* The goals and the model of creating a national register of thalassaemia patients in Bulgaria are presented.

134. **Kaleva V.** Integrative approach to thalassaemia in Bulgaria. *4th Eastern European Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs "Together for integrative approach to rare diseases"*. Plovdiv, Bulgaria, June 13-14, 2009

*Резюме: Интегративен подход към таласемията в България*

От името на Работната група за таласемия към БМСХ са представени основните задачи с 8 основни стъпки за подобряване на грижите за пациентите с таласемия в България, включващи: гаранция за оптимално трансфузионно лечение, гаранция за оптимално и приспособено към нуждите на всеки пациент хелатираща терапия, гаранция за оптимална и адаптирана към нуждите на всеки пациент терапия с желязо, създаване на центрове за таласемия и интердисциплинарни медицински екипи, създаване на стандарти за клинично поведение за пациенти с таласемия, създаване на национална програма за профилактика, сътрудничество с пациентските организации и съдействие на пациентите за тяхната социална адаптация и реализация, одобрение на експертна (работна) група за координация и подпомагане на дейността, свързана с медикосоциалната организация на грижите за пациентите с таласемия в България.

*Abstract:* On behalf of the Working group at the BMSH, the main tasks with 8 basic steps for improving the care of thalassaemia patients in Bulgaria are presented, including: warranty of optimal transfusion treatment, warranty of optimal and adapted to the needs of every patient iron chelation therapy, creation of thalassaemia centers and interdisciplinary medical teams, creation of standards for clinical behavior for patients with thalassaemia, creation of a national prophylaxis program, cooperation with patients organizations and assistance of patients for their social adaptation and realization, approval of an expert (work) group for coordination and assistance of the activity, connected with the medical organization of the cares for the patient ents with thalassaemia in Bulgaria.

135. **Belcheva M., V. Kaleva, H. Hristozova.** Synchronous bilateral *Wilms'* tumor: a case report. *4th Eastern European Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs "Together for integrative approach to rare diseases"*. Plovdiv, Bulgaria, June 13-14, 2009

*Резюме: Синхронен билатерален тумор на Wilms*

Нефробластомът (НФ, тумор на *Wilms*) е един от най-често срещаните солидни тумори при деца. Билатералната локализация е рядка и се среща около 4% до 7% от всички пациенти. Синхронния билатерален НФ представлява специално предизвикателство за постигане на локален контрол върху заболяването и запазване на бъбречната функция.

Представя се 1-годишно дете с голяма туморна формация в горен абдомен, без клинични белези за генетичен синдром. Чрез КТ е документирана голяма туморна формация без дисеминирани метастази с нормална бъбречна функция. На базата на типичната образна находка е приета диагнозата синхронно протичащ билатерален НФ и е започната предоперативна химиотерапия по

протокол SIOP Nephroblastoms 2001. Лечението е продължено 28 седмици. След редуциране на размера на туморната формация е осъществена парциална билатерална емболизация, последвана от оперативна интервенция и постоперативна химиотерапия. При детето е постигната пълна ремисия със запазване на бъбречната функция.

*Abstract:* Nephroblastoma (NF, *Wilms'* tumor) is one of the most common solid tumors in children. Bilateral localization is rare and occurs in about 4 to 7% of all patients. Synchronous bilateral NF is a particular challenge to achieve local control and preserve renal function.

A 1-year-old child with a large tumor formation in the upper abdomen without clinical signs of genetic syndrome is presented. A large tumor formation without disseminated metastases with normal renal function has been documented by CT. On the basis of the typical imaging finding, the diagnosis of synchronous bilateral NF was accepted and preoperative chemotherapy was initiated under SIOP Nephroblastoms 2001. Treatment continued for 28 weeks. After reduction of the size of the tumor formation, partial bilateral embolization was performed, followed by surgery and postoperative chemotherapy. A complete remission has been achieved with the preservation of renal function.

136. Belcheva M., H. Hristoova, V. Kaleva. Lung metastases in neuroblastoma at initial diagnosis: a case report. *4th Eastern European Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs "Together for integrative approach to rare diseases"*. Plovdiv, Bulgaria, June 13-14, 2009

*Резюме:*

Невробластомът е най-често срещаният екстракраниален детски тумор. Около 60% от пациентите имат метастатична болест при диагнозата. Костите и костния мозък са обичайните места за метастазиране. Белодробните метастази са необичайни и обикновено се установяват при напреднало заболяване. Инициалните белодробни метастази са изключително рядко (0.7% до 3.6% при пациенти в IV стадий).

Представя се 16-месечно момиче с температура, кашлица, затруднено дишане, загуба на тегло и анемия, с рентгенологично установени двустранни инфилтрати в белия дроб, преценени като пневмония. Чрез последвало КТ-изследване се установяват множествени белодробни лезии от 5 до 25 mm в диаметър, разположени предимно базално, и голяма ретроперитонеално разположена абдоминална туморна маса, разположена в горния полкос на левия бъбрек. Приета е диагнозата тумор на *Wilms* и е започната предоперативна химиотерапия. Поради липса на ефект по отношение на големината на туморната формация и невъзможност за оперативна интервенция, химиотерапията е продължена. Девет месеца по-късно е осъществена трукът костномозъчна биопсия, при които се доказва неблагоприятен хистологичен вариант на невробластом с костномозъчна дисеминация.

*Abstract:* Neuroblastoma is the most common extracranial childhood tumor. About 60% of patients have metastatic disease at diagnosis. Bone and bone marrow are common metastasis sites. Pulmonary metastases are uncommon and are usually found in advanced disease. Initial pulmonary metastases are extremely rare (0.7 to 3.6% in stage IV patients).

It presents a 16-month-old girl with fever, coughing, difficulty breathing, weight loss and anemia with radiographically established bilateral infiltrates in the lung, considered as pneumonia. Subsequent CT examination revealed multiple pulmonary lesions of 5 to 25 mm in diameter, mainly located in the basal and large retroperitoneally located abdominal tumor mass, located in the upper pole of the left kidney. The diagnosis of *Wilm's* tumor was accepted and preoperative chemotherapy was initiated. Due to the lack of effect on the size of the tumor formation and the inability to undergo surgery, chemotherapy was continued. Nine months later, a Tru-cut bone marrow biopsy was performed, demonstrating an unfavorable histologic variant of neuroblastoma with bone marrow dissemination.

137. Peteva E, **V. Kaleva**, M. Belcheva, Hr. Hristozova, I. Racheva, E. Valcheva, G. Semova. Multiple serous, muscular and subcutaneous hemorrhages in a patient with hemophilia A. *Hematology Conference "Lighting the torch"*, Athens, Greece, 30.09. – 02.10.2010

*Резюме:* Множество серозни, мускулни и подкожни кръвоизливи при пациент с хемофилия А

Хемофилията е вродена X-свързана болест, възникваща поради недостиг на коагулационен фактор VIII. Обикновено клиничното проявление е с хемартрози и мускулноставни хематоми. В литературата се съобщават единични случаи на масивни кръвоизливи в серозни кухини.

Представяме случай на дете с умерен тип хемофилия А с клинични и образни данни за хемоторакс, хемоперикард, хемоперитонеум, множество мускулни хематоми и хемартроза на левия лакът и дясната тазобедрена става в резултат на леки травми в корема. Лечението се провежда с интравенозни инфузии на плазмен фактор VIII с висока доза, заместващо лечението с еритроцитен концентрат и водносолеви разтвори, антибиотици и кортикостероиди. След лечение в продължение на 3 седмици пациентът е дехоспитализиран в добро общо състояние и пълно възстановяване на клиничните и образни данни за хеморагичен синдром. На пациента е предложено да започне редовно профилактично лечение.

*Abstract:* Hemophilia is a congenital X-linked disease, occurring because of deficiency of coagulation factor VIII. Usually the clinical manifestation is with hemarthrosis and muscle-joint hematomas. In literature are reported single cases of massive hemorrhages in serous cavities.

We present a case of a child with moderate type of Hemophilia A with clinical and image data for hemothorax, hemopericard, hemoperitoneum, multiple muscle hematomas and hemarthrosis of left elbow and right hip joint, as a result of minor

trauma in the abdomen. The treatment was held with intravenous infusions of high dose plasma factor VIII, substituting treatment with erythrocyte concentrate and water-salt solutions, antibiotics and corticosteroids. After treatment for 3 weeks, the patient was dismissed in good general condition and full recovery of the clinical and image data of hemorrhagic syndrome. To the patient was suggested the start of a regular prophylactic regimen.

138. Peteva E., V. Kaleva, M. Belcheva, Hr. Hristozova, I. Racheva. Clinical characteristic of children with congenital coagulation disorders from North-East Bulgaria. *Hematology Conference "Lighting the torch"*, Athens, Greece, 30.09. – 02.10.2010

*Резюме: Клинична характеристика на деца с вродени нарушения на коагулацията от Североизточна България*

Целта на този преглед е да се проучи клиничната проява на деца с вродени коагулопатии от Североизточна България, които се лекуват в Клиниката по детска хематология и онкология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна.

Материали и методи: За периода 2008-2009 г. се изследват 25 деца с вродени коагулопатии на възраст от 10 месеца до 15 години. За всички деца се анализират следните показатели: диагноза, пол, фамилна анамнеза, възраст на диагнозата, начална клинична проява, тежест на заболяването, целеви места на кръвоизливи.

Резултати: От изследваните 25 деца 18 (72%) са с хемофилия А, 1 (4%) – с хемофилия В, 4 (16%) – с болест на *Willebrand* и 2 (8%) – с вродена афибриногенемия. Разпределението по пол включва 2 момичета и 23 момчета. Данни за фамилна анамнеза са открити в 9 (36%) случаи. При 14 (56%) от децата диагнозата се поставя в ранна детска възраст. При 10 (40%) пациенти първоначалните клинични прояви са посттравматични суфузии, а при 6 (24%) – след хирургично кървене. С тежка форма на коагулопатии са 17 (68%) деца. 6 деца са преживели животозастрашаващи кръвоизливи. При 11 (61%) от децата с хемофилия А целевите места за кървене са ставите на коляното и лакътя. 9 (50%) от пациентите с хемофилия А са на профилактично лечение с фактор на коагулация VIII – 5 (28%) с рекомбинантно FVIII и 4 (22%) с плазмена FVIII. **Заключение:** Представените резултати характеризират нозологичната структура и клиничното състояние на пациенти с вродени коагулопатии, които са лекувани в Клиниката по детска хематология и онкология, Варна, в периода 2008-2009 г. Амбицията на авторите е да поставят началото на клинично-епидемиологично проучване на деца с вродени коагулопатии в България и да участва в разработването на национален регистър на вродените нарушения на коагулацията.

*Abstract:* The aim of this review is to study the clinical manifestation of children with congenital coagulopathies from North-East Bulgaria, who are treated in the Clinic of Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital "St. Marina" – Varna.

Materials and methods: For the period 2008-2009 are studied 25 children with congenital coagulopathies at the ages from 10 months to 15 years. For all children are analyzed the following indexes: diagnosis, gender, familial history, age of diagnosis, initial clinical manifestation, severity of disease, target places of hemorrhages.

Results: From the studied 25 children, 18 (72%) are with Hemophilia A, 1 (4%) with Hemophilia B, 4 (16%) with *von Willebrand's* disease and 2 (8%) with congenital afibrinogenemia. The gender distribution includes 2 girls and 23 boys. Data for familial history is found in 9 (36%) cases. In 14 (56%) of the children the diagnose is set during infancy. In 10 (40%) patients the initial clinical manifestations are post-traumatic suffusions and in 6 (24%) – post surgical bleeding. With severe form of coagulopathies are 17 (68%) children. 6 children survived life-threatening hemorrhages. In 11 (61%) of the children with Hemophilia A, the target bleeding places are knee and elbow joints. 9 (50%) of the patients with hemophilia A are on prophylactic treatment with coagulation Factor VIII – 5 (28%) with recombinant FVIII and 4 (22%) with plasma derived FVIII.

Conclusion: The presented results characterize the nosological structure and clinical status of patients with congenital coagulopathies, who have been treated in the Clinic of Pediatric Hematology and Oncology, Varna, in the period 2008-2009. The ambition of the authors is to set the beginning of a clinic-epidemiological study of children with congenital coagulopathies in Bulgaria, and to participate in the development of a national registry of congenital coagulation disorders.

139. **Kaleva V., R. Stefanov, G. Semova, Ts. Miteva.** National registry of patients with thalassemia in Bulgaria – results of thesecond survey made in october 2010. National expert group on Thalassemia, Bulgaria. PP-249. *12th International Conference on Thalassaemia and Other Haemoglobinopathies, 14th TIF Conference for Patients and Parents, May 11-14, 2011, Antalya*

*Резюме: Национален регистър на пациенти с таласемия в България – резултати от второто проучване, направено през октомври 2010 г.*

*Национална експертна група по таласемия, България*

Епидемиологичната информация за таласемия е от решаващо значение по много причини – проучване на естествената история на заболяването, оптимизиране на протоколите за лечение, планиране на здравето, оценка на здравните нужди на пациентите и генериране на изследвания в различни области. Добавената стойност на регистрите е широко оценена от експертната група по редки заболявания на Комисията по здравеопазване към Европейския парламент и енергично подкрепя препоръката на на съвета. Проектът „Национален регистър на пациентите с таласемия в България“ стартира през 2008 г. и целта му е да се създаде национален регистър на хората с таласемия в България и да се проследи медицинската история на всеки пациент.

Представяме последните обновени данни по резултатите от второто проучване, направено през октомври 2008 г.

Регистърът помага на лекари, учени и здравни власти да определят качеството на живот и дългосрочните резултати на българските пациенти с таласемия. Те



също така ще могат да сравняват цялостното управление на пациентите с таласемия в България с други страни.

*Abstract:* Epidemiological information for thalassemia is crucial for many reasons – study the natural history of disease, research, optimization of treatment protocols, health planning, etc. Best information on rare diseases, including thalassemia, could be obtained by well-functioning epidemiological registries as they are an effective way to evaluate the patients` health needs and to generate research in various fields. The added value of the registries is widely appreciated by the Expert group on rare diseases of the Health Commission of the European Parliament and vigorously supported the recommendation of the Council. The project "National registry of patients with thalassemia in Bulgaria" started in 2008 and its aim is to establish a national registry of people with thalassemia in Bulgaria and to follow up the medical history of each patient. We represent the last renewed data upon the results of the second survey made in October 2008.

The registry helps doctors, scientists and health authorities to determine the quality of life and long-term outcome of Bulgarian patients with thalassemia. They will also be able to compare overall management of thalassemia patients in Bulgaria with other countries.

140. Belchema M., V. Kaleva, H. Hristozova, B. Avramova, M. Yordanova, D. Stoyanova, K. Bachvarov, A. Stoyanova, M. Spasova, P. Chakarova. *Fanconi anemia in Bulgaria: clinical presentation and management. 6<sup>th</sup> Regional Central-Eastern/South-eastern European Pediatric Oncology meeting*] 14<sup>th</sup> Romanian-Hungarian Pediatric Oncology Meeting CELG Meeting, Oradea, September 30<sup>th</sup> – October 2<sup>th</sup>, 2011

*Резюме:* Анемия на *Fanconi* в България: клинично представяне и поведение  
Ретроспективно са проучени клиничните прояви, хематологичните показатели, лечението и еволюцията на заболяването при пациентите с анемия на *Fanconi*, диагностицирани, лекувани и проследявани в централите по детска хематология в България за 10-годишен период (януари 2001 – декември 2011 г.). Анемия на *Fanconi* е диагностицирана при осем пациенти – 5 момчета и 3 момичета. При петима от болните са налице вродени аномалии. Най-честото първоначално отклонение в хематологичните показатели е тромбоцитопения ( $n = 5$ ). Лечението включва основно андрогенна терапия в комбинация със стероиди при 7 деца; стероиди, антитимоцитен глобулин и гранулоцитен растежен фактор – при 1 дете; подкрепяща терапия са получили всичките осем болни. Трансплантация на хемопоетични стволови клетки не е проведена при нито един от пациентите (липса на подходящ донор при два от случаите). Средният период на проследяване е 45 месеца (8 до 160 месеца). Седем от болните са със стабилни хематологични показатели; един пациент е развил чернодробен тумор и е починал от инфекция.

*Abstract:* The clinical manifestations, hematological parameters, treatment and evolution of the disease in *Fanconi* Anemia patients were retrospectively studied, diagnosed, treated and monitored at pediatric hematology centers in Bulgaria for a 10-year period (January 2001 – December 2011). *Fanconi's* anemia was diagnosed in eight patients – 5 boys and 3 girls. Five patients have congenital anomalies. Thrombocytopenia (n = 5) was the most common initial deviation in haematological parameters. Treatment includes mainly androgen therapy in combination with steroids – in 7 children; steroids, antimocyte globulin and granulocyte growth factor in 1 child; all eight patients received supportive care. Haematopoietic stem cell transplantation was not performed in any of the patients (lack of a suitable donor in two cases). The average follow-up period is 45 months (8 to 160 months). Seven of the patients had stable hematologic parameters; one patient developed a liver tumor and died of infection.

141. **Kaleva V.** Medico-social organization of the cares for the patients with thalassaemia in Bulgaria. Steps needed to move forward. *4<sup>th</sup> European Symposium on Rare Anaemias*. Sofia, 19-20.11.2011

*Резюме:* Медикосоциална организация на грижите за пациентите с таласемия в България. Необходими стъпки за придвижване напред.

Презентацията е подготвена от председателя на Работната група по таласемия, доц. Валерия Калева и председателя на Организацията на таласемиците в България Иван Иванов. В нея е направен ретроспективен анализ на съвместната дейност на медицински специалисти и пациентската организация по отношение решаването на основните проблеми, свързани с медикосоциалната грижа за пациентите в България. Очертани са предстоящите задачи.

*Abstract:* The presentation was prepared by the chairman of the Thalassaemia Working Group, Assoc. Prof. Valery Kaleva and the chairman of the Thalasseemics Organization in Bulgaria Ivan Ivanov. It provides a retrospective analysis of the joint work of medical professionals and the patient organization regarding the solution of the main problems related to the medico-social care for patients in Bulgaria. The upcoming tasks are outlined.

142. Semova G., I. Racheva, **V. Kaleva**, M. Belcheva, H. Hristozova, E. Peteva, V. Boyadjiev. A case of sideroblastic anemia. *4<sup>th</sup> European Symposium on Rare Anaemias*. Sofia, 19-20.11.2011

*Резюме:* Случай на дете със сидеробластна анемия

Сидеробластната анемия, включваща редки придобити и вродени форми, е хетерогенна група нарушения, характеризиращи се с присъствието на пръстеновидни сидеробласти в костния мозък.

Представя се 3-годишно момиче, което развива захарен диабет и персистираща панцитопения след грипна вирусна инфекция. Хематологичните изследвания показват хипопластична макроцитна анемия с изобилие на сидероцити (повече от 50% от еритроидни предшественици) от изследването на костния мозък.

След кратък курс на кортикостероиди е постигнат нормален брой тромбоцити и променлива левкопения, но трансфузионно зависима анемия. Допълнително е диагностицирана лека екзокринна дисфункция на панкреаса, пигментна ретинопатия и глухота, които са част от симптомите, характерни за синдрома на *Pearson* – рядка мултисистемна митохондриална цитопатия, която води до изключително тежка прогноза.

*Abstract:* Sideroblastic anemia, comprising of rare acquired and congenital forms, is a heterogeneous group of disorders characterized by the presence of ring sideroblasts in the bone marrow.

We described a 3 years old girl who reveals a diabetes mellitus and persistent pancytopenia after a influenza viral infection. Investigation showed hypoplastic macrocytic anemia, and bone marrow examination showed abundant sideroblasts (more than 50% of whole erythroid precursors) when the Perl's blue stained was performed. After a short course of corticosteroids we noticed a normal count of thrombocytes, variable leukopenia but transfusion-dependent anemia. We diagnosed also a slight exocrine pancreatic dysfunction, pigmentary retinopathy and deafness which are some of the features of *Pearson* syndrome – a rare multisystemic mitochondrial cytopathy which results in an extremely grave prognosis for the patient.

143. Tzoukeva A., A. Kaprelyan, V. Kaleva, D. Georgiev, D. Georgiev. Optic nerve infiltration as the initial manifestation of T-cell lymphoma's relapse. *The 3th World Congress on Controversies in Ophthalmology*. Istanbul, Turkey, 22-25 March, 2012  
*Резюме: Инфилтрация на n. opticus като начална проява на рецидив при Т-клетъчен лимфом.*

Директната инвазия на орбитата от неопластични клетки от Т-клетъчен неходжкинов лимфом е често срещано явление, но инфилтрацията на зрителния нерв, като първоначална проява на рецидивиращо заболяване, е сравнително рядко. 13-годишно момче в ремисия след лечение на IV степен Т-клетъчен неходжкинов лимфом се оплаква от прогресивна зрителна загуба в ляво око. Офталмоскопия открива оток на левия оптичен диск и венозно помътняване на ретината. Магнитният резонанс показва данни за инфилтрация на левия оптичен нерв, а оптичната кохерентна томография – оток на левия оптичен нерв. Поставена е диагноза на едностранна инфилтрация на зрителния нерв като първоначално изолирано представяне на рецидив на Т-клетъчен неходжкинов лимфом. Проведена е системна химиотерапия и краниална лъчетерапия, включително и на двете орбити. Отчетено е непълно възстановяване на зрителната острота на лявото око. За съжаление, детето почива от системен рецидив 5 месеца по-късно. Инфилтрацията на оптичния нерв, като първоначална проява на рецидив на Т-клетъчния лимфом, е рядка и изисква спешно изследване и лечение.

*Abstract:* Direct invasion of the orbit by the neoplastic cells from systemic T cell Non-Hodgkin's lymphoma is common, but the involvement of the optic nerve as an initial manifestation of relapsed disease is relatively rare. A 13-year old boy with systemic T-cell Non-Hodgkin's lymphoma, stage IV in remission complained of progressive visual loss in his left eye. Ophthalmoscopy detected left optic disk edema and retinal venous tortuosity. Magnetic resonance imaging showed evidence of left optic nerve head infiltration. Optical coherence tomography indicated swollen left optic nerve head. A diagnosis of unilateral optic nerve infiltration as an initial isolated presentation of T-cell Non Hodgkin's lymphoma relapse was made. Systemic chemotherapy and whole brain radiotherapy including both orbits were performed. Incomplete recovery of his left eye visual acuity was reported. Unfortunately the child died of systemic relapse 5 months later. Optic nerve infiltration as an initial manifestation of T-cell lymphoma's relapse is rare and requires urgent investigation, and treatment.

144. Konstantinov D., A. Muchinova, M. Yordanova, B. Avramova, A. Stojanova, N. Yurukova, K. Bachvarov, M. Belcheva, H. Hristozova, H. Burnusuzov, I. Mumdzhiiev, L. Ivanova, S. Dimitrov, **V. Kaleva**, M. Spasova, Dr. Bobev. Relapses in ALL – experience of the Bulgarian oncohematology group. *7<sup>th</sup> Regional Central-Eastern/South-Eastern European Pediatric Oncohematology Meeting and 15<sup>th</sup> Romanian-Hungarian Pediatric Oncology Meeting and 3<sup>rd</sup> Pediatric CELG Meeting.* Varna, 20-22 September, 2012

*Резюме: Рецидив на остра лимфобластна левкемия при деца – опит на българската група по онкохематология.*

От 2002 г. установеният консенсус между трите специализирани детски онкохематологични центрове в България направи възможно протоколите на BFM да станат национален стандарт както за новодиагностицираните, така и за рецидивите на остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) при деца.

Между 2002 и 2012 г. в София, Варна и Пловдив са диагностицирани и лекувани 460 пациенти с ОЛЛ. Сред тях 80 (17%) пациенти са с регистрирани рецидиви (хематологични, изолирани, комбинирани и др.). Тази презентация е фокусирана върху честотата на рецидивите, анализа на рисковите групи и терапевтичните резултати. Посочени са дискусии за сътрудничество между центрoвете, възможностите за терапия на първа и втора линия и алтернативни подходи за намиране на най-добро решение при ограничена финансова ситуация, пред която е изправена страната в този период от време.

*Abstract:* In 2002, the protocols of the BFM group were adopted by consensus in the three onco-haematological clinics in Bulgaria to become the standard for the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children - newly diagnosed and relapsed. Between 2002 and 2012, 460 children with ALL were diagnosed and treated in Sofia, Varna and Plovdiv. 80 (17%) of them had a recurrence. The study focused on recurrence rates, risk groups and therapeutic outcomes.

145. Belcheva M., V. Kaleva, B. Avramova, M. Yordanova, A. Muchinova, L. Ivanova, M. Spasova, A. Stoyanova<sup>3</sup>, Hr. Hristozova. Pediatric Non Hodgkin's lymphomas – a 10-year experience in Bulgaria. *7<sup>th</sup> Regional Central-Eastern/South-Eastern European Pediatric Oncohematology Meeting and 15<sup>th</sup> Romanian-Hungarian Pediatric Oncology Meeting and 3<sup>rd</sup> Pediatric CELG Meeting*. Varna, 20-22 September, 2012

*Резюме: Нехочкинов лимфом при деца – 10-годишен опит в България.*

Ретроспективно са проучени първоначалното клинично представяне, диагностичните процедури, методите на лечение и резултата при пациенти с неходжкинов лимфом (НХЛ), лекувани в педиатричните онкологични центрове в България през 10-годишен период (януари 2000 – декември 2009 г.). Общо 68 пациенти (47 момчета, 21 момичета) са диагностицирани с НХЛ. Средната възраст при диагнозата е 10.2 години (диапазон 3-19 години). По-голямата част от децата са представени с В-клетъчен лимфом – 36 (53%), 19 (28%) имат Т-лимфобластен лимфом, 9 (13.2 %) – голямклетъчен анапластичен лимфом и 4 (5.8 %) – недиференциран лимфом. Разпределението по стадии е както следва: стадий I – 10.3%, стадий II – 16.2%, стадий III – 63.2%, стадий IV – 10.3%. Пациентите са лекувани съгласно протоколи NHL-BFM 90, NHL-BFM 95, NHL-BFM 2002, LMT 89, LMB 96, ALCL 99. Пет пациенти са подложени на трансплантация на хематопоеични стволови клетки. Петдесет и три от 68 пациенти са оцелели от болестта си, петнадесет са починали: 13 пациенти с рецидивираща или рефрактерна болест, 1 с вторичен MDS, 1 дете е починало в индукция.

*Abstract: We retrospectively reviewed the initial clinical presentation, diagnostic procedures, treatment modalities and outcome in patients with Non Hodgkin Lymphoma (NHL), treated at the pediatric oncology centers in Bulgaria during a 10-year period (January 2000 – December 2009). A total of 68 patients (47 boys, 21 girls) were diagnosed with NHL. The median age at diagnosis was 10.2 years (range: 3-19 years). The majority of children presented with B-cell lymphoma – 36 (53%), 19 (28%) had T-Lymphoblastic lymphoma, 9 (13.2%) – Large Cell Anaplastic lymphoma, and 4 (5.8%) – undifferentiated lymphoma. Stage distribution was as follows: stage I – 10.3%, stage II – 16.2%, stage III – 63.2%, stage IV – 10.3%. Patients were treated according to protocols NHL-BFM 90, NHL-BFM 95, NHL-BFM 2002, LMT 89, LMB 96, ALCL 99. Five patients underwent a hematopoietic stem cell transplantation. Fifty three out of 68 patients survived their disease, fifteen died: 13 patients with relapsed or refractory disease, 1 with secondary MDS, 1 child died in induction.*

146. Burnusuzov H., A. Stoyanova, I. Mumdzhiiev, L. Ivanova, D. Konstantinov, M. Yordanova, B. Avramova, S. Dimitrov, N. Urukova, K. Batchvarov, A. Muchinova, S. Todorov, I. Kalinova, M. Belcheva, H. Hristozova, M. Spasova, V. Kaleva, Dr. Bobev. Treatment results of relapsed childhood acute myeloblastic leukemia – a ten-years' experience. *7<sup>th</sup> Regional Central-Eastern/South-Eastern European Pediatric*

*Oncohematology Meeting and 15<sup>th</sup> Romanian-Hungarian Pediatric Oncology Meeting and 3<sup>rd</sup> Pediatric CELG Meeting. Varna, 20-22 September, 2012*

*Резюме: Терапевтични резултати при рецидив на остра миелобластна левкемия – 10-годишен опит в България*

През последните десетилетия прогнозата за остра миелобластна левкемия (AML) в детска възраст е значително подобрена поради увеличаване на процента на пълна ремисия (CR), преживяемост без събития (EFS) и намалена ранна смъртност. В резултат на това европейските насоки препоръчват извършването на трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки (PBPCs) при първа CR само за високорискови пациенти. Рецидивите при AML все още остават терапевтично предизвикателство.

Цел: Да се отчетат резултатите от лечението в българските педиатрични онкохематологични центрове при деца и юноши с рецидивиращи AML.

Материали и методи: Авторите правят ретроспективен анализ на лечебните подходи и резултати при деца и юноши (възраст от 0 до 20 години) с рецидивна AML. Използва се SPSS база данни. EFS се изчислява по метода на Kaplan-Meier.

Резултати: Новодиагностицираните пациенти с AML в България за периода 2002-2012 г. са 74:34 момичета (45.9%) и 40 момчета (54.1%). Средната възраст при диагнозата е 7.9 години (от 2 месеца до 20 години). Най-честият FAB-морфологичен подтип е M2, следван от M4. При всички пациенти с *de novo* AML терапията на първа линия се провежда съгласно протокола AML BFM-98. Двадесет и четири (32.4%) пациенти са получили рецидив. Най-често проведеното конвенционално химиотерапевтично поведение в рецидивиращата група е приложение на протокола FLAG. Пет (20.8%) рецидивирали деца са трансплантирани: 4 с PBPC (3 – от нефамилен донор и едно – автоложна трансплантация, последвана от втора алогенна в Израел) и 1 – с костен мозък, добит от съвместим донор във Франция. Трима от рецидивираните пациенти (12.5%) са живи – един след конвенционална химиотерапия, а другите двама – след трансплантация.

Заклучение: Постигнатата EFS при новодиагностицирана AML в детска възраст в България е съвместима с тези, докладвани от други европейски групи. Прогнозата за рецидив на AML остава все още неблагоприятна за последните 10 години. Вероятната причина е ниската активност за трансплантация, главно поради липса на съвпадащи донори и недостатъчно развит регистър на донорите.

*Abstract:* During the last decades the prognosis of acute myeloblastic leukemia (AML) in childhood has been substantially improved due to an increase in complete remission (CR) rate, event-free survival (EFS) and reduced early mortality. As a result the European guidelines recommend performing peripheral blood progenitor cells' (PBPCs) transplantation in first CR only for high-risk patients. The relapsed AML still remains a therapeutic challenge.

**Objective:** To report the treatment results of the Bulgarian pediatric oncohematological centres in children and adolescents with relapsed AML.

**Materials and methods:** The authors analysed retrospectively the treatment approaches and results for children and adolescents (age from 0 to 20 years) with relapsed de novo AML. SPSS database was used. EFS was calculated by Kaplan-Meier method.

**Results:** The newly diagnosed patients with AML in Bulgaria for the period 2002-2012 were 74:34 girls (45.9%) and 40 boys (54.1%). The median age at the diagnosis was 7.9 years (from 2 months to 20 years). The most frequent FAB-morphologic subtype was M2, followed by M4. In all patients with de novo AML first-line therapy was conducted according to the AML BFM-98 protocol. Twenty four (32.4%) patients have relapsed. The most frequently conducted conventional chemotherapy salvage in the relapsed group was FLAG. Five (20.8%) relapsed children have been transplanted: 4 with PBPCs (3 – from unrelated donor and 1 - autologous, followed by second allogeneic transplantation in Israel) and 1 with bone marrow harvested from a matched related donor in France. Three of the relapsed patients (12.5%) are alive – one after conventional chemotherapy and the other 2 after transplantation.

**Conclusion:** The achieved EFS for the newly diagnosed childhood AML in Bulgaria are compatible with those reported by other European groups. The prognosis of relapsed AML remains still unfavorable for the past 10 years. The probable cause is the low transplantation activity, mainly due to lack of matched donors and underdeveloped donor registry.

147. Ljung R., K. Gili, E. Santagostino, V. Kaleva, L. Rusen, D. Tseneklidou-Stoeter, LA Michaels, A. Shah, W. Hong. Safety and Efficacy of BAY 81-8973 for Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously Treated Children With Severe Hemophilia A: Results of the LEOPOLD Kids Study, Part A. *2014 World Congress of World Federation of Hemophilia*, Melbourne, Australia, May 11–15, 2014

*Резюме: Безопасност и ефикасност на BAY 81-8973 за профилактика и лечение на кръвоизливи при по-рано лекувани деца с тежка хемофилия А: резултати от LEOPOLD Kids Trial*

**Цел:** Да се демонстрира безопасност и ефикасност на BAY 81-8973 за профилактика и лечение на кръвоизливи при лекувани деца с хемофилия.

**Методи:** В тази фаза III, многоцентрово, открито, нерандомизирано проучване, момчета на възраст  $\leq 12$  години с тежка хемофилия А и  $\geq 50$  дни на експозиция (ЕД) на продукти с FVIII са получили профилактика с BAY 81 8973 25-50 IU kg<sup>-1</sup>  $\geq 2$  пъти седмично за  $\geq 50$  EDs. Крайната точка на ефикасност е годишен брой на кръвоизливи. Нежеланите събития (AEs) и имуногенността са оценени.

**Изводи:** Профилактиката с BAY 81-8973 е ефективна за превенция на кръвене. Не са установени наличие на инхибиторни антитела. Лечението с BAY 81-8973 се понася добре.

**Abstract:** Aim: To demonstrate safety and efficacy of BAY 81-8973 for prophylaxis and treatment of bleeds in previously treated children. Methods: In this phase III,

multicentre, open-label, nonrandomized study, boys aged  $\leq 12$  years with severe haemophilia A and  $\geq 50$  exposure days (EDs) to FVIII products received prophylaxis with BAY 81 8973 25–50 IU kg<sup>-1</sup>  $\geq 2$  times weekly for  $\geq 50$  EDs. The efficacy endpoint was annualized number of total bleeds. Adverse events (AEs) and immunogenicity were assessed.

Conclusions: Prophylaxis with BAY 81-8973 was found to be efficacious in prevention of bleeds. No development of FVIII inhibitors was reported. Treatment with BAY 81-8973 was well tolerated.

148. Banchev A., D. Stoyanova, B. Avramova, M. Yordanova, I. Starbanov, V. Kaleva, M. Spassova, A. Stoyanova, D. Konstantinov. Factor XIII deficiency in Bulgaria – report of four cases. *9<sup>th</sup> Regional Central-Eastern/South-Eastern European Pediatric Oncohematology Meeting and 17<sup>th</sup> Romanian-Hungarian Pediatric Oncology Meeting 5<sup>rd</sup> Pediatric CELG Meeting and CEPOETA Closed Workshop*. Hungary, 9-11 October, 2012

*Резюме: Дефицит на фактор XIII в България – представяне на 4 случая*

Цел: Настоящият доклад представя всички случаи на дефицит на фактор XIII, които са били диагностицирани и лекувани през последните 10 години (2004 - 2014 г.) в трите центъра по детска онкохематология в България.

Материал и методи: Ретроспективният анализ включва 4 случая. Променливите са възраст, пол, произход, клинично представяне, PT, aPTT, брой на тромбоцитите. Крайната диагноза се потвърждава с количествен тест на фактор XIII. При 2 пациенти е извършено семейно генетично изследване.

Резултати: Трима пациенти са жени (2 от тях братя и сестри), един е мъж.

Средната възраст при диагнозата е 7.15 години. Един пациент е имал фамилна анамнеза за кръвоизливи (сестра). Симптомите на появата са: вътречерепни кръвоизливи (2 случая), оток на бедрата и болка, посттравматични хематоми на ръцете. Други клинични характеристики включват екхимози и хематоми на кожата и меките тъкани, кръвоизливи от пълния остатък, интраперитонеално кървене, цефалхематома и хематом на m. psoas. Глобалните хемостатични тестове към момента на поставяне на диагнозата са в нормални граници. Средно ниво на FXIII е 12.5%. Генетичното тестване на две сестри показва мутация в ген *F13A*.

Двама пациенти са на терапия „при поискване“ и двама на профилактика с *Fibrogammin*. Един пациент умира след неврохирургия по повод пореден интрацеребрален кръвоизлив.

Заклучение: Дефицитът на фактор XIII е рядко нарушение на кръвосъсирването и се характеризира с константни лабораторни резултати. Ранната диагностика и профилактичното лечение могат да повишат качеството на живот и дългосрочната преживяемост.

*Abstract:* Objective: The current report comprises all cases of factor XIII deficiency that have been diagnosed and treated over the last 10 years (2004-2014) in all three centers for pediatric hematology in Bulgaria.



Material and methods: The retrospective analysis includes 4 cases. Data variables are age, sex, origin, clinical presentation, PT, aPTT, platelet count. The final diagnosis was confirmed by factor XIII quantitative test. In 2 patients family genetic testing has been performed.

Results: Three patients are females (2 of them siblings), 1 is male. Median age at diagnosis is 7.15 years. One patient had family history of hemorrhages (sister). Onset symptoms were: intracranial hemorrhages (2 cases), hip swelling and pain, traumatic hand hematomas. Other clinical features included skin and soft tissues ecchymoses and hematomas, umbilical stump bleeding, intraperitoneal bleeding, cephalhematoma, and hematoma m.psoas. Global hemostatic tests at the time of diagnosis were within normal ranges. Estimated median level of FXIII is 12.5%. Genetical testing of two sisters shows mutation in F13A-Gene.

Two patients are on "on demand" therapy and two on prophylaxis with *Fibrogammin*. One patient died after neurosurgery due to consecutive intracerebral hemorrhage. Conclusion: Factor XIII deficiency is a rare bleeding disorder. Still it is characterized by consistent laboratory findings. Early diagnosis and prophylactic treatment may increase quality of life and long-term survival.

149. Chakarov I., B. Avramova, M. Yordanova, K. Bachvarov, V. Kaleva, M. Spassova, A. Stoyanova, I. Starbanov, N. Yurukova, A. Muchinova, D. Konstantinov. How we treat childhood CML currently – ten years Bulgarian experience. 9<sup>th</sup> Regional Central-Eastern/South-Eastern European Pediatric Oncohematology Meeting and 17<sup>th</sup> Romanian-Hungarian Pediatric Oncology Meeting 5<sup>th</sup> Pediatric CELG Meeting and CEPOETA Closed Workshop. Hungary, 9-11 October, 2012  
*Резюме: Как лекуваме в днешно време хроничната миелогенна левкемия при деца – 10-годишен опит в България*

Хроничната миелоидна левкемия е сравнително рядка форма при деца и млади хора (2-3%) с тенденция на повишена честота с възрастта. Значителният напредък в прицелната терапия с инхибитори на тирозин-киназа (TKI) през последните години и способността да се наблюдава минимално остатъчно заболяване измести управлението от задължителната ранна трансплантация на стволови клетки (HSCT) към индивидуализирана дългосрочна TKI терапия. Целта на това проучване е да се оценят характеристиките при презентация и резултатите от лечението при деца и юноши с ХМЛ в България през последните 10 години.

Между януари 2004 г. и август 2014 г. в трите български детски онкохематологични центрове са лекувани 11 пациенти с ХМЛ. Медианата на проследяване е 62.6 месеца (диапазон от 14 до 108 месеца).

Диагнозата се основава на констатации на периферна кръв и костен мозък и идентифициране на Филадельфийска хромозома чрез конвенционално цитогенетично изследване и флуоресцентна *in situ* хибридизация. Нивото на транскрипт на гена за синтез на BCR-ABL беше изследвано, използвайки количествена верижна реакция на полимераза в реално време (qRT-PCR).

Фазата на акцелерация (АР) или бластната криза (BC), ако има такива, е определяна съгласно критериите на СЗО.

При всички пациенти в хронична фаза лечението е започнато с *imatinib*. По време на проследяването и според резултатите от PCR терапията динамично се променя с промяна към второ поколение TKI или към HSCT, ако е посочено. Всички пациенти са живи.

Нашето наблюдение и практика са в съответствие с настоящата терапевтична стратегия при ХМЛ. TKI като начална терапия за деца с ХМЛ в хронична фаза е ефективна и безопасна. Allo-HSCT остава алтернативен вариант на лечение в случаи на рефрактерни или неконтролирани с TKI заболявания.

*Abstract:* Chronic myeloid leukaemia is relatively rare form in children and young people (2-3%) with tendency of increased incidence with age. Significant advances in targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKI) in the last years and the ability to monitor the minimal residual disease has shifted the management from obligatory early stem cell transplantation (HSCT) to individualized long-term TKI therapy. The aim of this study is to evaluate the characteristics at presentation and the treatment results in children and adolescent with CML in Bulgaria in the past 10 years.

Between January 2004 and August 2014 in the three Bulgarian pediatric oncohematology centers eleven patients with CML were treated. The median follow-up is 62.6 months (range 14 to 108 months).

Diagnosis was based on peripheral blood and bone marrow findings and identification of Philadelphia chromosome through conventional cytogenetic study and fluorescent in situ hybridization. BCR-ABL fusion gene transcript level was followed using quantitative real time-polymerase chain reaction (qRT-PCR).

Accelerated phase (AP) or blast crisis (BC), if any, were defined according to WHO criteria.

In all patients in chronic phase treatment was initiated with imatinib. During the follow-up and according to PCR results, the therapy dynamically was modified with change to 2-nd generation TKI or to HSCT, if indicated. All patients are alive.

Our observation and practice are in line with current therapeutic strategy in CML. TKI as frontline therapy for children with CML in chronic phase is effective and safe. Allo-HSCT remains an alternative treatment option in cases of TKI refractory or uncontrolled diseases.

150. Ljung R., Kenet G., M.E. Mancuso, V. Kaleva, L. Rusen, D. Tseneclidou-Stoeter, L.A. Michaels, A. Shah, W. Hong, M. Enriquez. Safety and Efficacy of BAY 81-8973 for Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously Treated Children with Severe Hemophilia A: Results of the LEOPOLD Kids Study, Part A.P31. *Congress on Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH)*, Berlin, Germany, Oct 30-Nov 1, 2014

*Резюме: Безопасност и ефикасност на BAY 81-8973 за профилактика и лечение на кръвоизливи при лекувани по-рано деца с тежка хемофилия А: Резултати от детското проучване LEOPOLD, част А*

Изложение на проблема: BAY 81-8973 е нов продукт с рекомбинантен фактор VIII (FVIII) с пълна дължина, разработен за лечение на хемофилия А. Целта на това проучване беше да се демонстрира безопасността и ефикасността на BAY 81-8973 за профилактика и лечение на кръвене и по време на операции при деца с тежка хемофилия А.

Метод: Фаза III, многоцентрово, открито, нерандомизирано проучване беше част от програмата за клинично изпитване LEOPOLD. Част А от това двуетапно проучване включва момчета на възраст  $\leq 12$  години с тежка хемофилия А с  $\geq 50$  дни на експозиция (EDs) с FVIII продукт и без анамнеза за FVIII инхибитори.

Пациентите получават BAY 81-8973 профилактика 25-50 IU/kg  $\geq 2$  пъти седмично. Проучването продължава, докато не бъдат достигнати  $\geq 50$  ЕД на пациент (приблизително 6-8 месеца) с факултативна фаза на удължаване, която да позволи наблюдения за  $\geq 100$  ЕД. Включването на пациентите е поетапно, като се започва с пациенти на възраст 6-12 години, последвани от пациенти на възраст  $< 6$  години. Основната крайна точка на ефикасност е годишният брой кръвоизливи, възникнали в рамките на 48 часа след предишната инжекция за профилактика. Допълнителните променливи за ефективност включват годишен брой кръвоизливи, ставни кръвоизливи и спонтанни кръвоизливи. Крайните точки за безопасност включват нежелани събития (АЕ) и имуногенност.

Резултати: От 51 лекувани пациенти 25 са били на възраст  $< 6$  години и 26 са били на възраст 6-12 години. Общо 134 инжекции на BAY 81-8973 са приложени за лечение на 97 кръвоизливи. Медианата (квартил 1 [Q1]; кватил 3 [Q3]) на годишен брой на кръвоизливи в рамките на 48 часа от предишната инжекция за профилактика е 1.88 (0; 3.97) за групата на възраст  $< 6$  години, 0 (0; 1.96) за групата на възраст 6-12 години и 0 (0; 3.95) за комбинираната възрастова група. Средният (Q1; Q3) годишен брой на ставни кръвоизливи и спонтанни кръвоизливи в рамките на 48-часов период са 0 (0; 0) за комбинираната възрастова група. Средният (Q1; Q3) годишен брой кръвоизливи за комбинираната възрастова група е 1.90 (0; 6.02) за общо кръвене, 0 (0; 2.01) за ставни кръвоизливи и 0 (0; 0) за спонтанни кръвоизливи. Не се съобщава за свързани с лечението сериозни АЕ или инхибитори.

Заклучение: Установено е, че профилактичното лечение с BAY 81-8973 е ефикасно за профилактика и лечение на кръвоизливи при деца с тежка хемофилия А. BAY 81-8973 също показва добра поносимост.

*Abstract: Problem statement: BAY 81-8973 is a new full-length recombinant factor VIII (FVIII) product in development for treatment of hemophilia A. The aim of this study was to demonstrate the safety and efficacy of BAY 81-8973 for prophylaxis and treatment of bleeds and during surgeries in children with severe hemophilia A. Method: This phase III, multicenter, open-label, nonrandomized study was part of the LEOPOLD clinical trial program. Part A of this 2-part study included boys aged  $\leq 12$*

years with severe hemophilia A with  $\geq 50$  exposure days (EDs) to any FVIII product and no history of FVIII inhibitors. Patients received BAY 81-8973 prophylaxis 25-50 IU/kg  $\geq 2$  times weekly. The study continued until  $\geq 50$  EDs were achieved per patient (approximately 6-8 months), with an optional extension phase to allow observations for  $\geq 100$  EDs. Enrollment of patients was staggered, beginning with patients aged 6-12 years followed by patients aged  $< 6$  years. The primary efficacy endpoint was the annualized number of total bleeds that occurred within 48 hours of the previous prophylaxis injection. Additional efficacy variables included the annualized number of total bleeds, joint bleeds, and spontaneous bleeds. Safety endpoints included adverse events (AEs) and immunogenicity. Study part B in previously untreated patients is ongoing. The main study results from part A are presented here.

Results: Of 51 treated patients, 25 were aged  $< 6$  years and 26 were aged 6-12 years. A total of 134 injections of BAY 81-8973 were administered for treatment of 97 bleeds. The median (quartile 1 [Q1]; quartile 3 [Q3]) annualized number of total bleeds within 48 hours of the previous prophylaxis injection was 1.88 (0; 3.97) for the group aged  $< 6$  years, 0 (0; 1.96) for the group aged 6-12 years, and 0 (0; 3.95) for the combined age groups. The median (Q1; Q3) annualized numbers of joint bleeds and spontaneous bleeds within the 48-hour period were both 0 (0; 0) for the combined age groups. Median (Q1; Q3) annualized number of bleeds for the combined age groups was 1.90 (0; 6.02) for total bleeds, 0 (0; 2.01) for joint bleeds, and 0 (0; 0) for spontaneous bleeds. No treatment-related serious AEs or inhibitors were reported. Conclusion: Prophylactic treatment with BAY 81-8973 was found to be efficacious in prevention and treatment of bleeds in children with severe hemophilia A. BAY 81-8973 also exhibited good tolerability.

151. Ljung R., K. Gili, M. E. Mancuso, V. Kaleva, L. Rusen, D. Tseneklidou-Stoeter, L.A. Michaels, A. Shah, W. Hong, M. M. Enriquez. Prophylaxis and Treatment of Bleeds Using BAY 81-8973 in Previously Treated Children With Severe Hemophilia A: Safety and Efficacy Results of the LEOPOLD Kids Study. *59<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Haemostasis Research Congress (GTH)*, Düsseldorf, Germany, February 24–27, 2015

*Резюме: Профилактика и лечение с BAY 81-8973 на кръвоизливи при лекувани по-рано деца с тежка хемофилия А: Резултати за безопасност и ефикасност на детското проучване LEOPOLD.*

Цели: Да се оцени безопасността и ефикасността на BAY 81-8973, нов рекомбинантен фактор VIII с пълна дължина (FVIII), за профилактика и лечение на кръвоизливи при деца, лекувани преди това с тежка хемофилия А. Методи: Това фаза III, многоцентрово, открито, нерандомизирано проучване включва момчета на възраст  $\leq 12$  години с тежка хемофилия А,  $\geq 50$  дни на експозиция (EDs) до FVIII и няма инхибитори. Пациентите получават BAY 81-8973 25-50 IU/kg  $\geq 2$  пъти седмично в продължение на 6 месеца и  $\geq 50$  ED. Крайната точка на ефикасност е годишен брой на общите кръвоизливи. Други променливи на ефективността включват годишен брой ставни и спонтанни

кръвоизливи и фармакокинетика (ПК). Крайните точки за безопасност включват нежелани събития (АЕ) и имуногенност.

Резултати: лекувани са 51 пациенти на възраст < 6 (n = 25) или 6-12 години (n = 26); честотата на дозиране е била два пъти седмично в 41.2%, 3 пъти седмично в 41.2%, а всеки следващ ден в 15.7%. 45.1% не са имали кръвоизливи. Общо 134 инжекции BAY 81-8973 са били приложени за лечение на 97 кръвоизливи (свързани с травма, 72.8%). Медиана (квартил 1; чертила 3 [Q1; Q3]) за годишен брой на общите, ставни и спонтанни кръвоизливи за комбинираните възрастови групи е 1.90 (0; 6.02), 0 (0; 2.01) и 0 (0; 0) съответно. Средният (Q1; Q3) годишен брой на общите кръвоизливи е 2.03 (0; 6.02) за пациенти на възраст < 6 години и 0.93 (0; 5.77) за пациенти на възраст 6-12 години. Средна (диапазон) обща доза BAY 81-8973 годишно за всички инжекции в комбинираните възрастови групи е 4551.0 (2217-9474) IU/kg/y (възраст < 6 години, 5127.5 [2217-8964] IU/kg/y; възраст 6-12 години, 4139.4 [2546-9474] IU/kg/y). Не се съобщава за свързани с лечението сериозни АЕ или инхибитори. РК оценката, извършена при 15 деца, показва среден  $\pm$  полуразпад на SD  $12.1 \pm 2.4$  часа за BAY 81-8973.

Изводи: Профилаксиката с BAY 81-8973, варираща от два пъти седмично до всеки друг ден, е ефикасна и се понася добре при предотвратяване и лечение на кръвоизливи при деца с тежка хемофилия А.

*Abstract:* Aims: To evaluate safety and efficacy of BAY 81-8973, a new full-length recombinant factor VIII (FVIII), for prophylaxis and treatment of bleeds in previously treated children with severe hemophilia A.

Methods: This phase III, multicenter, open-label, nonrandomized study included boys aged  $\leq 12$  years with severe hemophilia A,  $\geq 50$  exposure days (EDs) to FVIII, and no inhibitors. Patients received BAY 81-8973 25-50 IU/kg  $\geq 2$  times weekly for 6 months and  $\geq 50$  EDs. The efficacy endpoint was annualized number of total bleeds. Other efficacy variables included annualized number of joint and spontaneous bleeds and pharmacokinetics (PK). Safety endpoints included adverse events (AEs) and immunogenicity.

Results: 51 patients aged < 6 (n = 25) or 6-12 years (n = 26) were treated; dosing frequency was twice weekly in 41.2%, 3 times weekly in 41.2%, and every other day in 15.7%. 45.1% had no bleeds. A total of 134 BAY 81-8973 injections were administered to treat 97 bleeds (trauma-related, 72.8%). Median (quartile 1; quartile 3 [Q1; Q3]) annualized number of total, joint, and spontaneous bleeds for the combined age groups was 1.90 (0; 6.02), 0 (0; 2.01), and 0 (0; 0) respectively. Median (Q1; Q3) annualized number of total bleeds was 2.03 (0; 6.02) for patients aged < 6 years and 0.93 (0; 5.77) for patients aged 6-12 years. Median (range) total BAY 81-8973 dose per year for all injections in the combined age groups was 4551.0 (2217-9474) IU/kg/y (age < 6 years, 5127.5 [2217-8964] IU/kg/y; age 6-12 years, 4139.4 [2546-9474] IU/kg/y). No treatment-related serious AEs or inhibitors were reported. PK assessment performed in 15 children revealed a mean  $\pm$  SD half-life of  $12.1 \pm 2.4$  hours for BAY 81-8973.

Conclusions: BAY 81-8973 prophylaxis ranging from twice weekly to every other day was efficacious and well tolerated in preventing and treating bleeds in children with severe hemophilia A.

152. Stoyanova D., V. Kaleva, E. Ilieva, D. Konstantinov. Combination of deferasirox (DFX) and deferiprone (DFP) in salvage therapy for iron overload and hepatic impairment in  $\beta$ -thalassaemia patient after allogeneic SCT. *New Challenges in the Management of Iron Overload*. Milano, Italy, 02.03.2018

*Резюме: Комбинирано приложение на deferasirox (DFX) и deferiprone (DFP) при спасяващо лечение на желязен свръхтовар и чернодробно увреждане при пациент с  $\beta$ -таласемия след алогенна ТХСК.*

Пациентите с бета-таласемия ( $\beta$ -ТМ) с високо съдържание на чернодробно желязо (LIC) са свързани с функционални нарушения, прогресия на чернодробна фиброза или по-лоша прогноза. Адекватният контрол на LIC намалява съществено риска от тотално или допълнително чернодробно увреждане. Комбинираната употреба на два перорални хелатора на желязо изглежда надежден начин за постигане на по-добър контрол върху серумния феритин (SF), но все още липсват научни данни за подобна практика.

Цели: Да се оцени ефикасността на два комбинирани перорални хелатора на желязо при  $\beta$ -ТМ пациент с прекомерно претоварване с желязо.

Метод: Съобщава се за случай на 13-годишна пациентка с  $\beta$ -ТМ на комбинирана терапия с *Deferasirox* (DFX) и *Deferiprone* (DFP) с неадекватно контролиран SF. Ефективността на комбинираното хелиране се оценява чрез измерване на нивата на SF, LIC и чернодробните ензими.

Медицинска история и резултати: Пациентката е на хелатотерапия от 2004 г. През 2005 г. преминала неуспешна алогенна SCT. Проследяваният период разкрива недостатъчен контрол върху SF (6000 ng/ml), тежък LIC, значително покачване на чернодробните ензими и изразена хепатоспленомегалия.

Чернодробната биопсия през януари 2008 г. регистрира тежка чернодробна фиброза. Поради алергичен шок, свързан с употребата на *Desferal*, през март 2008 г. хелатиращата терапия е преминала към DFX. Въпреки намаляването на SF, IMR (април 2013 г.) показва тежка LIC (чернодробна T2\* -1.39 ms) и сърдечно желязо претоварване (миокарден T2\* -15.09 ms), и двете поддържани с времето. FerriScan през януари 2014 г. открива LIC > 43.0 mg/суха тъкан (> 770 mmol/ug суха тъкан). Резултат от Fibroscan разкрива фиброза на черния дроб (Fo -1; 6,1), биохимични тестове: ASAT – 48 U/L, ALAT – 75U/L, Ferritin – 3268 ng/ml.

Като се има предвид липсата на контролирано претоварване с желязо и прогресивното чернодробно увреждане, през май 2015 г. е въведен алтернативен подход за преодоляване на прекомерното претоварване с желязо чрез комбинация от DFX 30 mg/kg и DFP 75 mg/kg дневно.

Заключение: Комбинацията от перорални хелатори на желязо *Deferasirox* и *Deferiprone*, като спасителна терапия, се оказва ефективна за намаляване на

претоварването на желязо и увреждане на черния дроб, без допълнителни странични ефекти. Подобни резултати са докладвани и от други автори

*Abstract:* Beta-thalassaemia major ( $\beta$ -TM) patients sustained high liver iron content (LIC) has been linked to functional abnormalities, progression of liver fibrosis or worse prognosis. Adequate control of LIC reduces substantially the risk of intra or extra hepatic damage. Combined use of two oral iron chelators seems to be a reliable way of achieving better control on serum ferritin (SF) but scientific data on such practice are still missing.

*Objectives:* To assess the efficacy of two combined oral iron chelators in a  $\beta$ -TM patient with excessive iron overload.

*Method:* We report on a case of 13 years old female  $\beta$ -TM patient on combined therapy with Deferasirox (DFX) and Deferiprone (DFP) with inadequately controlled SF. The efficacy of combined chelation was evaluated measuring SF, LIC and hepatic enzymes levels.

*Medical history & results:* Patient has been on chelation therapy since 2004. In 2005 she has undergone unsuccessful allogeneic MRD SCT. The follow-up period revealed inadequate control on SF (6000 ng/ml), heavy LIC, significant rise of hepatic enzymes and marked hepatosplenomegaly. A hepatic biopsy in January 2008 registered severe hepatic fibrosis. Because of allergic shock associated with Desferal use in March 2008 chelating therapy was switched to DFX. Despite the decrease of SF, IMR (April 2013) proved heavy LIC – (hepatic T2\*-1.39 ms) and heart iron overload (Myocardial T2\*-15.09 ms), both sustained with the time. A FerriScan in January 2014 detected LIC > 43.0 mg/dry tissue (>770 mmol/ug dry tissue). Result from Fibroscan revealed liver fibrosis (Fo-1; 6,1), biochemical tests: ASAT – 48 U/L, ALAT – 75U/L, Ferritin – 3268 ng/ml.

Considering the lack of controlled of iron overload and the progressive hepatic impairment, in May 2015 an alternative approach to overcome the excessive iron overload was started by combination of DFX 30 mg/kg and DFP 75 mg/kg daily.

*Conclusio:* The combination of oral iron chelators Deferasirox and Deferiprone as salvage therapy proved to be effective in reducing iron overload and hepatic impairment, without additional side effects. Similar results have been reported by other autors.

153. Ignatova I., E. Peteva, S. Dobrilov, M. Belcheva, **V. Kaleva**. Compartment syndrome of the upper limb in a patient with haemophilia A with inhibitors: case report. *13<sup>th</sup> Novo Nordisk symposium on haemostasis management*. Berlin, Germany, 2-4 November, 2016

*Резюме:* Компартмент синдром на горен крайник при пациент с хемофилия А и инхибитори: клиничен случай.

Компартмент синдром при лица с хемофилия е рядко усложнение и остава значително предизвикателство за хематолога и ортопеда. Тридесет и четири доклада (16 статии) съществуват в литературата. Компартмент синдром в областта на горен крайник е описан само в един случай.

Цел: Представяме случай на 20-годишен пациент с дефицит на фактор VIII, който развива компартмент синдром в областта на лявата ръка и отказва хирургично лечение.

Методи: Лечението започна с pdFVIII концентрат и продължи като профилактичен режим до 15-и ден. Инхибиторните антитела са регистрирани по това време. Една седмица по-късно пациентът разви нов хематом в същия регион и отказва хирургическа интервенция. Поради тази причина е прилагано консервативно лечение с rFVIIa.

Резултати: През следващите 2 месеца пациентът е без кървене в засегнатия регион. В медиалната част на m. biceps brachii sin. се наблюдава остатъчен неактивен хематом с компресионно увреждане на периферните нерви и контрактура на лакътната става. Пациентът е провеждал нередовно лечение с ацетилхолинестеразни инхибитори и витамини от група B и отказва рехабилитация.

Заклучение: Компартмент синдром при пациенти с хемофилия е сериозно състояние и ако се лекува неправилно, може да доведе до трайно увреждане на мускулите и нервите. В случаите с развитие на инхибиторни антитела и рецидиви на кървене прилагането на rFVIIa е подходящ терапевтичен вариант за спиране на остро кървене и намаляване на риска от допълнително увреждане на мускулите и нервите.

*Abstract:* Compartment syndrome in persons with haemophilia is a rare complication and remains a significant challenge for the haematologist and the orthopaedic surgeon. Thirty-four reports (in 16 articles) exist in the literature. Compartment syndrome in the arm, however, has been reported in only one case.

*Objective:* We present the case of a 20-year-old Factor VIII-deficient patient, who developed compartment syndrome of the left arm and refused surgical treatment.

*Methods:* The treatment started with a pdFVIII concentrate and continued as a prophylactic regimen until day 15. Inhibitor antibodies were registered at that time. One week later the patient developed a new haematoma in the same region. The patient refused surgical intervention and hence conservative treatment was applied with rFVIIa.

*Results:* In the next 2 months there was no bleeding in the affected region. In the medial part of m. biceps brachii sinistra there was a residual inactive haematoma, post-compression damage of the peripheral nerves of the left hand and contracture of the elbow joint. The patient received irregular treatment with acetylcholinesterase inhibitors and B vitamins. He refused rehabilitation.

*Conclusion:* Compartment syndrome in patients with haemophilia is a serious condition which, if treated inappropriately, may lead to permanent muscle and nerve damage. In cases of compartment syndrome with inhibitor antibody development and bleeding relapse, the administration of rFVIIa is a relevant therapeutic option for stopping acute bleeding and lowering the risk of additional damage to muscles and nerves.



154. Petrova K., M. Dimova, **V. Kaleva**, B. Kanazirev. Multidisciplinary care for patients with Thalassaemia major in North-East and East region of Bulgaria. *14th International Conference on Thalassaemia and Other Haemoglobinopathies & 16th TIF Conference for Patients and Parents*. Greece, Thessaloniki, 17-19 November 2017

*Резюме: Мултидисциплинарна грижа за пациенти с таласемия майор в Североизточен и Източен регион на България.*

Пациентите с таласемия майор (ТМ) в Североизточна и Източна България са следени в амбулаторни условия, обозначени като Център за коагулопатии и редки анемии, който е създаден през 2013 г. в УМБАЛ "Света Марина" – Варна. Мултидисциплинарният екип от медицински експерти оказва пълна медицинска, психологическа и социална подкрепа на пациенти с вродени хематологични заболявания, вкл. редки анемии. Лекарите са от различни специалности – хематология, кардиология, ендокринология, гастроентерология, психология, генетични заболявания, стоматология, акушерство и гинекология и социален работник. Пациентите имат денонощна възможност за телефонен контакт с лекар от центъра.

В центъра се лекуват и проследяват 30 деца и 38 пациенти над 18 години. Всички пациенти посещават центъра редовно на всеки 2-5 седмици. Те получават редовно кръвопреливане, за да поддържат нивото на хемоглобина си над 95 g/l. Всеки пациент има индивидуална клинична и лабораторна програма, както и схема на лечение въз основа на регистрираните или очакваните усложнения и резултати от хелатиращата терапия.

Кардиомиопатията все още остава водеща причина за заболяемост и смъртност сред пациенти с трансфузионно зависима ТМ, въпреки постигнатия напредък в терапевтичното отношение. Миокардното желязно претоварване с повишеното сърдечно съпротивление се считат за основните причини за сърдечни усложнения, особено за развитието на сърдечна недостатъчност. Това прави грижата за сърдечносъдовата система с особено значение за пациентите с ТМ.

Всички пациенти се наблюдават от кардиолог поне веднъж годишно и винаги, когато има оплаквания от задух или сърцебиене; ЕКГ и ехокардиография се извършват всяка година; Сърдечна ЯМР се извършва на всеки две години или по-често в зависимост от резултата от T2\*. Всички пациенти получават и годишен мониторинг за признаци и симптоми на ендокринни усложнения. Пациентите с ТМ в Североизточна България стриктно се следват от специализиран мултидисциплинарен екип. Относно специализираните кардиологични грижи е налично цялото необходимо оборудване и има организиран бърз и лесен подход към специалист-кардиолог. По този начин всички пациенти с явна сърдечна недостатъчност или признаци и симптоми на сърдечни усложнения се разпознават и лекуват веднага след тяхното диагностициране.

*Abstract:* Patients with thalassemia major in North-East and East part of Bulgaria are followed in an outpatient clinic, called Center for coagulopathies and rare anemias which was established in 2013 in the University Hospital St. Marina in Varna. The multidisciplinary team of medical experts gives a full medical, psychological and social support to patients with inborn hematological diseases and rare anemias. The physicians are from different specialties – Hematology, Cardiology, Endocrinology, Gastroenterology, Psychology, Genetic diseases, a Dentist, Obstetrics and Gynecology and Social worker. Patients have a 24-hour opportunity for a telephone contact with a doctor from the center.

There are 38 patients above and 30 patients below 18 years of age. All patients visit the center regularly – every 2-5 weeks. They receive regular blood transfusions in order to maintain their hemoglobin level above 95 g/l. Each patient has an individual clinical, laboratory and treatment schedule based on his/her registered or expected complications and results of the chelating therapy.

Thalassemia cardiomyopathy still remains the leading cause of morbidity and mortality among patients with transfusion-dependent Thalassemia Major (TM) despite recent advances in the therapeutic management. Myocardial iron overload together with increased cardiac output are considered the principal causes of cardiac complications especially for the development of heart failure, although patients are regularly transfused and at optimal chelation therapy. This makes the cardiac care of especial importance for the patients with TM.

All patients are seen by a cardiologist at least once per year and whenever there are complaints of dyspnea or palpitations; ECG and Echocardiography is performed each year; Cardiac MRI is performed every two years or more often depending on the result of the T2\*. All patients receive also an annual monitoring for signs and symptoms of endocrine complications.

Patients with TM in North-East part of Bulgaria are all strictly followed by a dedicated Thalassemia team. As per their cardiac care, we have supplied all necessary equipment and we have organized quick and easy approach to a specialist. Thus, there are no patients with overt heart failure, all subtle signs and symptoms of heart complications are recognized and treated as soon as diagnosed.

155. Dimova M., B. Kanazirev, **V. Kaleva**, S. Gercheva, K. Petrova, V. Zlateva, Y. Bocheva, S. Nikolova. NT-pro-BNP levels in Correlation with Left Atrial Volumes in Beta-Thalassemia Patients for Early Detections of Heart Failure. *14th International Conference on Thalassaemia and Other Haemoglobinopathies & 16th TIF Conference for Patients and Parents*. Greece, Thessaloniki, 17-19 November, 2017  
*Резюме:* Корелация на нивата на NT-pro-BNP с левия предсърден обем при пациенти с бета-таласемия за ранно откриване на сърдечна недостатъчност.

*Цели:* Да се съпоставят ехокардиографските параметри на морфологията и функцията при пациенти с таласемия майор (ТМ) в сравнение със здрави контроли с нива на NT-pro-BNP за идентифициране на субекти със сърдечна недостатъчност с цел оптимизиране на лечението и предотвратяване на бъдещата заболеваемост.

Материали и методи: Ние оценихме 37 последователни пациенти с хомозиготна  $\beta$ -ТМ и 50 здрави контроли, съответстващи на възрастта, чрез ехокардиография и нива на NT-pro-BNP.

Резултати: LVMMi ( $\text{g}/\text{m}^2$ ) и относителната дебелина на стената (RWT) са увеличени в сравнение с контролите. Съотношението на скоростите на диастоличната трансмитрална E/A и систолните скорости на миокарда – Sm ( $\text{cm}/\text{s}$ ) и индексите на деформации – напрежение и скорост на деформация (1/сек) също бяха значимо по-ниски. EF на лявата камера обаче беше нормален и E/E също не се различаваше в сравнение с контролите. Индексите на предсърдното предсърдие показват увеличен LAVi ( $\text{ml}/\text{m}$ ) и гранична депресия на фракцията на изтласкване на лявото предсърдие (LAEF %). Нивата на NT-proBNP ( $\text{pg}/\text{ml}$ ) са значимо по-високи в ТМ кохорта – 80.4 (38.57-189.25) в сравнение със здрави контроли – 23 (20-32.80)  $\text{pg}/\text{ml}$  ( $p < 0.0001$ ). Имаше 11 (29.7 %) пациенти с NT-pro-BNP биомаркер над горната референтна граница от  $> 125 \text{ pg}/\text{ml}$ , отговарящи на критериите за диагностициране на сърдечна недостатъчност съгласно указанията на ESC. След това пациентите с ТМ бяха разделени в две групи – ТМ пациенти с повишен NT-proBNP (ТМ NT-proBNP+) и ТМ пациенти с нормален NT-proBNP (ТМ NT-proBNP-) и двете групи бяха сравнени. Единствената значима разлика между двете групи беше индексът на левия предсърден обем LAVi ( $p = 0.025$ ) и всички останали индекси не се различаваха. Имаше умерена, но съществена корелация между NT-pro-BNP и LAVi –  $r = 0.44$ ,  $p = 0.009$  и между LVMMi и LAVi –  $r = 0.480$ ,  $p = 0.004$ . Изводи: Единствената значителна разлика между двете групи на ТМ – NT-proBNP-положителна и NT-proBNP-отрицателна – е предсърдният индекс LAVi, който може да се използва за рутинно проследяване при тези пациенти.

*Abstract:* Aims: To correlate echocardiographic parameters of morphology and function in patients with thalassemia major in comparison to healthy controls with NT-pro-BNP levels to identify subjects with heart failure in order to optimize treatment and to prevent future morbidity.

Materials and methods: We evaluated 37 consecutive patients with homozygous  $\beta$ -thalassemia and 50 age-matched healthy controls by echocardiography and NT-pro-BNP levels.

Results: LVMMi ( $\text{g}/\text{m}^2$ ) and relative wall thickness (RWT) were increased compared to controls. Diastolic transmitral E/A velocities ratio and systolic myocardial velocities – Sm ( $\text{cm}/\text{s}$ ) and deformations indices – strain and strain rate (1/sec) were also significantly lower. Left ventricular EF was however normal and E/E' was also not different compared to controls. Left atrial indices showed enlarged LAVi ( $\text{ml}/\text{m}$ ) and borderline depression of left atrial ejection fraction (LAEF %). NT-proBNP ( $\text{pg}/\text{ml}$ ) levels were significantly higher in TM cohort 80.4 (38.57-189.25) compared to healthy controls – 23 (20-32.80)  $\text{pg}/\text{ml}$  ( $p < 0.0001$ ). There were 11 (29.7%) patients with NT-pro-BNP biomarker above upper reference limit of  $> 125 \text{ pg}/\text{ml}$  fulfilling criteria for diagnosis of heart failure according to the ESC Guidelines. Patients with TM were then divided into two groups – TM patients with elevated NT-

proBNP (TM NT-proBNP+) and TM patients with normal NT-proBNP (TM NT-proBNP-) – in the two groups were then compared. The only significant difference between the two groups was left atrial volume index LAVi ( $p = 0.025$ ) and all other indices were no different. There was a moderate yet significant correlation between NT-pro-BNP and LAVi –  $r = 0.44$ ,  $p = 0.009$  and between LVMMi and LAVi –  $r = 0.480$ ,  $p = 0.004$ .

Conclusions: The only significant difference between the two TM groups – NT-proBNP positive and NT-proBNP negative – was left atrial volume index LAVi, which may be used for routine follow-up in these patients.

156. M. Dimova, B. Kanazirev, **V. Kaleva**, K. Nenova, K. Petrova, V. Zlateva. Significant improvement of ejection fraction with low-dose beta-blocker in an 18-year old patient with transfusion dependent Thalassaemia. *14th International Conference on Thalassaemia and Other Haemoglobinopathies & 16th TIF Conference for Patients and Parents*. Greece, Thessaloniki, 17-19 November, 2017  
*Резюме: Значително подобряване на фракцията на изтласкване чрез приложение на бета-блоккер с ниски дози при 18-годишен пациент с трансфузионно-зависима таласемия.*

18-годишен пациент с редовно извършване на хемотрансфузии от ранна детска възраст и тежко претоварване с желязо на миокарда – T2\* 7.02 от 01.2017 г. се представя при редовен преглед със симптоми на слабост и задух. ЕКГ – синусов ритъм, HR – 95 след хемотрансфузия. Ехокардиография: намалена EF – 45.6%, намалени скорости на миокарда, изследвани с доплеров образ на тъкан.  
Лечение: *bisoprolol* 2.5 mg o.d. Последваща ехокардиография след месец и половина – значително подобрение на контрактилната функция, EF – 58.5%, HR – 73 b.p.m.

Бета-блоккерите са стандартно лечение при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване. Приложението им при пациенти с таласемия обаче трябва да бъде предпазливо, тъй като тези пациенти обикновено имат ниско кръвно налягане. При нашия пациент с тежка миокардна сидероза и ниска миокардна контрактилна функция на лявата камера постигнахме значително подобрение след започване на лечение с бета-блоккер.

*Abstract:* An 18-year-old patient with regular hemotransfusions from infancy and severe myocardial iron overload – T2 \* 7.02 from 01.2017 presented with regular examination with symptoms of weakness and shortness of breath. ECG – sinus rhythm, HR – 95 after chemotransfusion. Echocardiography: decreased EF – 45.6%, decreased myocardial velocities examined with tissue Doppler. Treatment: *bisoprolol* 2.5 mg o.d. Subsequent echocardiography after a 1.5 month – significant improvement in contractile function, EF – 58.5%, HR – 73 b.p.m.

Beta-blockers are standard treatment in patients with heart failure with a reduced ejection fraction. However, caution should be exercised when administering them to patients with thalassemia, as these patients usually have low blood pressure. In our

patient with severe myocardial siderosis and low left ventricular contractile function, we achieved significant improvement after initiation of beta-blocker therapy.

157. Peteva E., B. Marinska, Y. Bocheva, **V. Kaleva**. Acquired Hypofibrinogenemia Combined with Factor VIII and Factor IX Inhibitors in 11 Years Old Girl – a Case Report. *12<sup>th</sup> Regional Central-Eastern/South-Eastern European Pediatric Oncohematology Meeting & 20<sup>th</sup> Romanian-Hungarian Pediatric Oncology Meeting*. Cluj-Napoca, Romania, 28-30 September, 2017

*Резюме: Придобита хипофибриногенемия, комбинирана с инхибитори срещу фактор VIII и фактор IX при момиче на 11 години – клиничен случай.*

Представя се 11-годишно момиче с необременена фамилна анамнеза за кървене, което е хоспитализирано в регионална болница по повод епистаксис и хематурия. От лабораторните резултати са установени хипофибриногенемия и удължено АРТТ. Детето е преведено в Клиниката по детска онкохематология във Варна, където са доказани ниски нива на фактор VIII и фактор IX. Лечението е стартирало с *methylprednisolone* за 5 седмици, след което е продължено още 7 седмици с комбинация от *methylprednisolone* и *cyclophosphamide*. В резултат на лечението всички лабораторни показатели са се нормализирали.

*Abstract: An 11-year-old girl with an unburdened family history of bleeding is presented, who has been hospitalized at a regional hospital for epistaxis and hematuria. The laboratory results revealed hypofibrinogenemia and prolonged ART. The child was transferred to the Clinic of Pediatric Oncohematology in Varna, where low levels of factor VIII and factor IX were demonstrated.*

*Treatment was started with methylprednisolone for 5 weeks, followed by a further 7 weeks with a combination of methylprednisolone and cyclophosphamide. As a result of treatment, all laboratory parameters have returned to normal.*

158. Spasov N., I. Chakarov, B. Avramova, M. Iordanova, M. Spasova, D. Konstantinov, I. Shtarbanov, **V. Kaleva**, A.A. Stoyanova, M. Belcheva, I. Christozova, I.N. Mumdjiev, H. Burnusuzov, L. Ivanova. Therapeutic results of high-risk neuroblastoma in childhood by SIOPEN Rapid Cojec protocol – current issues and caveats in Bulgaria. *12<sup>th</sup> Regional Central-Eastern/South-Eastern European Pediatric Oncohematology Meeting & 20<sup>th</sup> Romanian-Hungarian Pediatric Oncology Meeting*. Cluj-Napoca, Romania, 28-30 September, 2017

*Резюме: Терапевтични резултати от приложение на протокол SIOPEN Rapid Cojec при високорисков невробластом в детска възраст – актуални проблеми и ограничения в България.*

Цел: Да се оцени ретроспективно стратификацията на риска, клиничната характеристика и изхода при деца с високорисков невробластом чрез SIOPEN Rapid Cojec Protocol с цел да се уточнят някои проблеми и противоречия при диагностиката и лечението на това заболяване в България.

Направен е анализ за 5-годишен период на опита в България по отношение на диагностиката, стадирането и стратификацията на риска при деца с невробластом. Допълнително са дефинирани преживяемостта на малка група от пациенти, които са оценени като висок риск и са лекувани съобразно официалния протокол SIOPEN Rapid Cojec.

Установени са невъзможност за прилагане на целия диагностичен алгоритъм за рисковата стратификация, хетерогенност на прилагането на терапевтичния протокол и хирургическия подход към високорискови пациенти с метастатичен невробластом, липса на възможност за провеждане на КМТ във всички детски онкохематологични клиници в България, липса на МИБГ терапия и имунотерапия. Локалните терапевтични алгоритми не са адаптирани от 2015 г. Авторите правят заключението, че има нужда от по-екзактна стратификация на риска при деца с невробластом, на хирургичния подход и на възможността за терапевтични опции за рецидивираш/рефрактерен невробластом.

*Abstract:* Objective: To evaluate retrospectively the risk stratification, clinical features and outcome in children with high-risk neuroblastoma using the SIOPEN Rapid Cojec Protocol in order to identify some problems and contradictions in the diagnosis and treatment of this disease in Bulgaria.

An analysis was made for a 5-year period of experience in Bulgaria regarding the diagnosis, staging and stratification of risk in children with neuroblastoma. The survival of a small group of patients who were assessed as at high risk and treated according to the official SIOPEN Rapid Cojec protocol was further defined.

The impossibility to apply the whole diagnostic algorithm for risk stratification, heterogeneity with regard to the application of the therapeutic protocol and the surgical approach to high-risk patients with metastatic neuroblastoma, lack of the possibility of conducting CMT in all pediatric onco-haematological clinics in Bulgaria MIBG therapy and immunotherapy. Local therapeutic algorithms have not been adapted since 2015.

The authors conclude that there is a need for more stratified risk stratification in children with neuroblastoma, the surgical approach, and the possibility of therapeutic options for recurrent/refractory neuroblastoma.

159. Avramova B., I. Vlahova, T. Hristova, M. Yordanova, V. Kaleva, M. Spasova, M. Belcheva, N. Spasov, K. Bachvarov, N. Yurukova, A. Muchinova, D.

Konstantinov (Sofia, Bulgaria): Treatment of children and adolescent with Hodgkin lymphoma according to the Euro Net-PHL-C1 study. *21st Romanian – Hungarian Pediatric Oncology Meeting & 13th Regional Central-Eastern/South-Eastern European Pediatric Oncohematology Meeting*, Corvin Hotel Budapest 4–6 Sept, 2018

*Резюме:* Лечение на деца и юноши с лимфом на Hodgkin според протокола на проучването Euro Net-PHL-C1.

Изследването Euro Net-PHL-C1 е първото международно междугрупово проучване за класически лимфом на Hodgkin при деца и юноши, включително

лечение на първа и втора линия, и опит за намаляване на острата и дългосрочна токсичност на химиотерапията и лъчетерапия чрез намаляване на количеството лечение при онези деца, които в момента са свръхлекувани.

Българските педиатрични онкохематологични центрове се присъединиха под формата на междинно представяне на пациенти без проучване преди официалното участие в проучването от ноември 2016 г. Оттогава лекувахме в продължение на 18 месеца в трите центъра 16 пациенти съгласно този протокол след първоначалната дискусия с Ходжкин Суди Централата в Гисен, Германия. Представяме данните на тези пациенти и първите резултати от лечението според протокола.

*Abstract:* The Euro Net-PHL-C1 study is the first international Inter-Group Study for classical *Hodgkin`s* Lymphoma in children and adolescents including first and second line treatment of these patients and the attempt for reduction of acute and long-term toxicity of the chemotherapy and radiotherapy as a reduction of the amount of treatment in those children who are currently over-treated.

The bulgarian pediatric oncohematology centers have joined in the form of interim non study patients presentation before official participation in the study from November 2016. Since than we treated for 18 months in the three centers 16 patients according to this protocol after the initial discussion with Hodgkin Sudy Headquarters in Giessen, Germany.

We present the data of these patients and the first results of the treatment according to the protocol.

160. Hristosova H., H. Burnusuzov, K. Bachvarov, M. Belcheva, E. Peteva, V. Kaleva, N. Spasov, M. Spasova, B. Avramova, M. Jordanova, D. Konstantinov. *Langerhans* cell histiocytosis in children: A 10-year experience in Bulgaria. *21st Romanian – Hungarian Pediatric Oncology Meeting & 13th Regional Central-Eastern/South-Eastern European Pediatric Oncohematology Meeting*, Corvin Hotel Budapest 4–6 Sept, 2018

*Резюме:* *Langerhans*-клетъчна хистиоцитоза при деца – 10-годишен опит в България.

*Langerhans*-клетъчната хистиоцитоза (LCH) е заболяване на имунната система с неизвестен произход. В детска възраст се среща сравнително рядко.

Цели: Целта на това проучване е да се анализира диагностичният подход, клиничния курс и резултатите от лечението на LCH при деца в България за 10-годишен период.

Методи: Ретроспективен анализ на данни за 28 деца с LCH, диагностицирани, лекувани и проследявани в трите педиатрични онкохематологични центрове в България – София, Пловдив и Варна за период от 10 години.

Резултати: Между януари 2008 г. и декември 2017 г. в трите педиатрични онкохематологични центрове са лекувани и проследявани 28 деца. Възрастта при диагнозата варира от 6 месеца до 16 години (средна възраст: 5 години); съотношението мъже:жени е 2.1:1. Дванадесет деца са имали моносистемна

LCH, а 16 – мултисистемно заболяване към момента на диагнозата. Двама пациенти са били лекувани чрез операция и локално облъчване без химиотерапия. Двадесет и шест деца са получили химиотерапия. Шест деца са имали рецидив със средно 2 години и 8 месеца след първата диагноза. Двама пациенти са починали поради прогресиране на болестта. При пациенти с мултисистемна LCH инсипидният диабет е най-честото усложнение. Заключение: Клиничната проява на LCH при диагнозата и клиничния ход варират в голяма степен. В детска възраст болестта е лечима сравнително добре и има добра прогноза. Поради високата честота на рецидивите на LCH е необходимо внимателно наблюдение на пациентите за ранно откриване на рецидив.

*Abstract: Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a disease of the immune system with unknown origin. It is relatively rare in childhood.*

*Objectives: The aim of this study was to analyze the diagnostic approach, clinical course and treatment results of LCH in children in Bulgaria for a 10-year period.*

*Methods: Retrospective analysis of data on 28 children with LCH, diagnosed, treated and followed-up in the three pediatric oncohematological centers in Bulgaria - Sofia, Plovdiv and Varna for a period of 10 years.*

*Results: Between January 2008 and December 2017, 28 children were treated and followed-up in the three pediatric oncohematological centres. The age at diagnosis ranged from 6 months to 16 years (median age: 5 years); the male-female ratio was 2.1:1. Twelve children had single-system LCH and sixteen had multisystem disease at the time of diagnosis. Two patients were treated by surgery and local irradiation without chemotherapy. Twenty six children received chemotherapy. Six children have had a relapse with a mean of 2 years 8 months after a first diagnosis. Two patients died due to progression of the disease. In patients with multi-system LCH, diabetes insipidus was the most common sequela.*

*Conclusion: The clinical manifestation of LCH at diagnosis and the clinical course vary widely. In childhood the disease is well treatable and have a good prognosis. Because of the high relapse rate of LCH, it is necessary closely monitoring of the patients for early detection of reactivation of disease.*

161. Spasov N., I. Chakarov, M. Belcheva, I. Boronsuzov, M. Iordanova, I. Mumdjiev, M. Spasova, A. Stoyanova, I. Christozova, **V. Kaleva**, B. Avramova, I. Vlahova, D. Konstantinov. Treatment results and survival rates of *Ewing* sarcoma in Bulgaria – national experience. *21st Romanian – Hungarian Pediatric Oncology Meeting & 13th Regional Central-Eastern/South-Eastern European Pediatric Oncohematology Meeting*, Corvin Hotel Budapest 4–6 Sept, 2018

*Резюме: Терапевтични резултати и преживяемост на деца със сарком на Ewing в България – национален опит.*

Подходът за мултимодално лечение на саркома на *Ewing* (EWS) значително е подобрен през последните десетилетия. Въпреки това, високорисковата подгрупа пациенти все още остава предизвикателство за детските



онкохематолози.

Цел: Да се анализира ретроспективно стратификацията на риск, клиничната характеристика и 5-годишната преживяемост без събития при деца и юноши със EWS от цялата страна.

Материал и методи: Проучени са 28 пациенти с EWS на средна възраст от 11 години при диагностициране, 17 момчета и 11 момичета. Пациентите са лекувани по единен протокол: Euro EWING 99. Преживяемостта без събития се изчислява чрез анализа на Kaplan-Meier. Описва се стратификацията на риска и методите за локорегионален контрол.

Резултати: Настоящата кохорта представлява доста висок процент метастатични, тазови и аксиални локализации на EWS. Петгодишната вероятност за оцеляване за цялата група е била 43.6%. Като текущи проблеми са определени непълните диагностични методи за стратификация на риска и лечебният подход за високорискови пациенти с метастатични EWS.

Заключение: Има нужда от по-точно стратифициране на риска, хирургичен подход при трудни места на засягане и наличие на възможности за лечение на рецидивиращи/рефрактерни и метастатични EWS.

*Abstract:* The multimodality treatment approach for Ewing sarcoma (EWS) has substantially improved in the last decades. However, the high risk subgroup of patients still remain a challenging disease.

*Objective:* To analyze retrospectively the risk stratification, clinical characteristic and 5-year event-free survival nationwide for children and adolescents with all stages of EWS.

*Material and methods:* We evaluated 28 patients with EWS at median age of 11 years at presentation, 17 boys and 11 girls. The patients were treated according to a uniform protocol: Euro EWING 99. The event free survival was calculated by the Kaplan-Meier analysis. We describe the risk stratification and methods of locoregional control.

*Results:* The current cohort represents quite a high percentage of metastatic, pelvic and axial localizations of EWS. The 5-year survival probability for the whole group was 43.6%. We have identified as current issues incomplete diagnostic methods for risk stratification; the treatment approach for high-risk patients with metastatic EWS.

*Conclusion:* We need more exact risk stratification, surgical approach for difficult sites of involvement and availability of treatment options for relapsed/refractory and metastatic EWS.

