

# Доц.д-р Яна Бочева, дМ

Началник Централна клинична лаборатория МБАЛ“Света Марина“-Варна  
Ръководител катедра Клинична лаборатория Медицински университет-  
Варна

## Резюме на научните трудове по конкурс за придобиване на АД „Професор“

[Дисертационен труд](#)

[Публикации по критерий В4](#)

[Публикации по критерий Г7](#)

[Публикации по критерий Г8](#)

[Допълнителни публикации](#)

[Списък на публикациите с индексирание и индивидуално точкуване](#)

Външни препратки

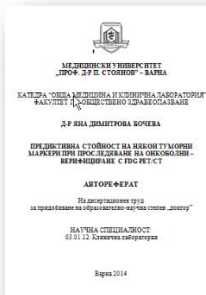
[Профил в Google Scholar](#)

[Резюме на научни трудове за заемане на АД „Доцент“](#)

# Дисертационен труд

**Я.Бочева**

## ПРЕДИКТИВНА СТОЙНОСТ НА НЯКОИ ТУМОРНИ МАРКЕРИ ПРИ ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ОНКОБОЛНИ – ВЕРИФИЦИРАНЕ С FDG PET/CT



### Резюме:

[EN] Cancer is the second common reason for mortality in the industrial countries. In Bulgaria according to the National Oncoregister it is detected an arise of 48% of the incidence and 8% of the mortality of cancer reasons for the last 20 years. In this work we chose the most common tumor markers used in following up of cancer patients: CEA and Ca 19-9 for colorectal cancer, SCC for cervical cancer, Ca 125 for ovarian cancer and Ca 15-3 for Ca gl. mammae. The aim of the study is to determine the positive predictive value (PPV) of high levels of CEA and Ca 19-9, SCC, Ca 125, Ca 15-3 for detecting tumor recurrence in following up of patients, having colorectal cancer, cervical cancer, ovarian cancer and Ca gl. mammae and being negative on conventional imaging. 158 patients have been selected according to the including criteria. They have been divided in 5 groups according to the tumor marker. All the patients have negative conventional imaging examinations and the tumor marker is over the reference range. All of them are verified by FDG PET/CT, following up and histology. The tumor markers are determined by direct and CLIA, ECLIA and CMIA. The results show PPV of CEA and Ca 19-9, SCC, Ca 125, Ca 15-3 in this clinical situation respectively 81%, 85%, 80%, 96% and 70%. For CEA it is determined that there is a statistically significant difference in the prevalence of recurrence of the disease over and under the cut off value of 10 microgr/l. Risk profiles for recurrence for the patients with Ca gl. mammae are determined according to values of Ca 15-3 and the clinical stage. The study gives 9 contributions - 3 of them original.

[BG] В развитите индустриални страни ракът заема второ място като причина за смъртност. За България според Националния Онкорегистър, повишението на заболяемостта и смъртността от злокачествени заболявания за последните 20 години е съответно с 48% и 8%. В контекста на настоящата работа сме подбрали най-честите локализации на злокачествени заболявания, които се проследяват и мониторира с помощта на туморни маркери: колоректален рак - CEA, Ca 19-9; рак на гърдата - Ca 15-3; рак на маточната шийка - SCC; рак на яйчника - Ca 125. Целта на работата е да определи положителната прогностична стойност (PPV) на повишените нива на CEA и Ca 19-9, SCC, Ca 125, Ca 15-3 по отношение на диагностициране на туморни рецидиви, при проследяването на пациенти съответно с колоректален карцином, карцином на шийката на матката, овариален карцином и рак на гърдата, при които конвенционалните образни и инструментални методи не локализируют рецидив. Включени са 158 пациента, разпределени в 5 групи според проследявания туморен маркер. Всички пациенти са с негативни конвенционални образни изследвания и повишен туморен маркер. Всички са верифицирани с FDG PET/CT, проследяване и хистология. За определяне на маркерите в серум са използвани директна и електрохемилюминесценция и хемилуминесценция с магнитни микрочастици. Резултатите показват PPV на CEA и Ca 19-9, SCC, Ca 125, Ca 15-3 в контекста на описаната клинична ситуация

съответно 81%, 85%, 80%, 96% и 70%. По отношение на СЕА е изведена отрязваща стойност от 10микрогр/л, под и над която разликата в честотата на рецидивите е значима. Изведени са рискови за рецидив профили на пациентите с рак на млечната жлеза, съобразно нивата на мониториращия маркер и клиничните данни. Работата извежда 9 приноса, от които 3 интердисциплинарни и 3 оригинални

## Публикации по критерии B4

1. G Valchev, R Popova, S El Shemer, **Y Bocheva**, N Usheva, S Galcheva, et al. Applications of Routine Cardiac MRI Pulse Sequences-A Contemporary Review, Journal of IMAB–Annual Proceeding Scientific Papers 25 (4), 2718-2722, 2019

### Резюме:

Сърдечният магнитен резонанс е сравнително нов метод, който напоследък значително разшири своите приложения и полезност. Това е нейонизиращ метод, с много малко противопоказания, позволяващ характеризиране на пълния спектър от сърдечни заболявания. Това се прави чрез извършване на множество специално пригодени импулсни последователности, всяка от които изобразява различни аспекти на морфологията и патологията. Когато обединява всички данни, получени от отделните последователности, опитен рентгенолог може да предостави цялостна и проникателна интерпретация с голяма клинична полза. Има морфологични, функционални, количествени и базирани на контраст образни последователности, но не всички от тях се извършват на всеки пациент – поради времеви ограничения всеки протокол за изображения е индивидуално калибриран, за да отговаря на съответното клинично запитване.

### Abstract :

Cardiac magnetic resonance imaging is a relatively novel method, which has recently vastly expanded its applications and usefulness. It is a non-ionizing method, with very few contraindications, allowing for characterization of the full spectrum of cardiac diseases. This is done by means of performing a multitude of specially-tailored pulse sequences, each of which images different aspects of morphology and pathology. When putting together all the data, acquired from the separate sequences, a skilled radiologist can provide a comprehensive and insightful interpretation to great clinical benefit. There are morphological, functional, quantitative, and contrast-based imaging sequences, but not all of them are performed on every patient – due to time constraints every imaging protocol is individually calibrated to suit the corresponding clinical query.

## 2. R Pancheva, D Zhelyazkova, F Ahmed, M Gillon-Keren, N Usheva, Y.Bocheva et al. Dietary Intake and Adherence to the Recommendations for Healthy Eating in Patients With Type 1 Diabetes: A Narrative Review, *Frontiers in Nutrition* 8, 2021

### Резюме:

**Въведение:** Медицинската хранителна терапия е от съществено значение за всички хора с диабет, от всякакъв тип или тежест. Спазването на препоръчаното хранене е неразделна част от лечението на диабет тип 1 (ЗД тип 1). Остава неясно до каква степен диетичният прием на пациентите с диабет тип 1 отговаря на препоръките за здравословно хранене.

**Цел:** Основната цел на нашето проучване е да съберем и анализираме публикувани статии за храненето на пациенти с ЗД тип 1 в сравнение с общата популация и препоръки.

**Стратегия и методи на изследване:** Проведено е търсене на литературата за статии, публикувани между януари 2006 г. и юли 2021 г., с помощта на електронни бази данни (PubMed и Google Scholar) за всички налични публикации на английски и български език. Процесът на подбор на изследване, идентифициране, скрининг, допустимост и включване следваше препоръките на PRISMA (Предпочитани отчетни елементи за систематични обзори и мета-анализи) за блок-схема. Въз основа на търсенето по ключови думи бяха извлечени 425 заглавия, от които 27 бяха избрани въз основа на заглавие и резюме. Всички документи бяха прегледани и оценени от 3 независими рецензенти. В резултат на това 19 заглавия бяха преценени като допустими и отговаряха на критериите за включване за по-нататъшна оценка.

**Резултати:** Енергийният прием има тенденция да бъде по-нисък при пациенти с ЗД тип 1 или сравним с контролите и в повечето случаи в рамките на общите препоръки.

Процентът калории от протеини е в рамките на препоръките за деца, юноши и възрастни. Само две проучвания показват, че пациентите с ЗД тип 1 консумират значително по-малко от препоръката за общ прием на мазнини (<35%). Средният прием на въглехидрати е в долния край на препоръчителните 45 до 60%. Средният прием на диетични фибри, коригиран спрямо общата енергия, е твърде нисък за пациенти с T1D и за населението като цяло.

**Заклучение:** Резултатите от проучването предполагат липса на знания или неразбиране на диетичното управление на диабета. Пациентите с T1D, които се консултират с диетолог като част от техния план за лечение, може да имат по-добро съответствие с препоръчаната им диета и в резултат на това е вероятно да имат по-добри здравни резултати. Хранителната терапия трябва да се фокусира не само върху гликемичния контрол и преброяването на чистите въглехидрати, но и върху здравословното хранене и предотвратяването на усложнения.

### Abstract:

Background: Medical nutrition therapy is essential for all people with diabetes, of any type or severity. Compliance with the recommended nutrition is an integral part of the treatment of type 1 diabetes (T1D). It remains unclear to what extent the dietary intake of patients with type 1 diabetes adheres to the recommendations for healthy eating.

Objective: The primary aim of our study is to collect and analyze published articles on the nutrition of T1D patients in comparison with the general population and recommendations.

Research Strategy and Methods: A literature search for articles, published between January 2006 and July 2021 was conducted, using electronic databases (PubMed and Google Scholar) for all available publications in English and Bulgarian. The process of study selection, identification, screening, eligibility and inclusion followed the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) recommendations for a flowchart. Based on the keywords search, 425 titles were retrieved, of which 27 were selected based on title and abstract. All papers were crosschecked and reviewed for selection by 3 independent reviewers. As a result, 19 titles were eligible and met inclusion criteria for a full review.

Results: Energy intake tends to be lower in T1D patients or comparable to controls and in most cases within the general recommendations. The percentage of calories from protein is within the recommendations for children, adolescents and adults. Only two studies showed that T1D patients consume significantly less than the recommendation for total fat intake (<35E%). The median intake of carbohydrates is in the lower end of the recommended 45 to 60E%. The median intake of dietary fiber adjusted for total energy is too low for T1D patients and the general population.

Conclusion: Study findings suggested a lack of knowledge or misunderstanding of diabetes dietary management. Patients with T1D, who are being consulted with a dietician as a part of their treatment plan may have better compliance to their recommended diet and as a result, are likely to have better health outcomes. Nutritional therapy should focus not only on glycemic control and pure carbohydrate counting but also on healthy eating and complication prevention.



Current  
Diabetes  
Reviews

3. T Chalakova, Y Yotov, K Tzotchev, S Galcheva, B Balev, Y Bocheva, . et al. Type 1 diabetes mellitus-risk factor for cardiovascular disease morbidity and mortality, Current Diabetes Reviews 17 (1), 37-54, 2021

 Резюме:

Захарният диабет тип 1 (ЗД тип 1) е хронично заболяване, което започва в ранна възраст и често води до микро- и макросъдови усложнения. Честотата на заболяването е по-ниска от тази на ЗД тип 2 и варира в различните страни и етнически групи, а етиологичните и патогенетичните фактори са различни от ЗД2. Целта на този преглед е да се проучи ефектът на ЗД тип 1 върху общата смъртност и заболеваемостта и смъртността от ССЗ. През последните десетилетия лечението на ЗД тип 1 подобри прогнозата на пациентите. Все пак нивата на смъртност са по-високи от тези на общото население със съвпадение по възраст и пол. С удължената преживяемост,

макровакуларните усложнения и сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) се явяват основни здравословни проблеми при лечението на пациенти с ЗД тип 1. Проучванията върху заболяемостта и смъртността от ССЗ при тази група заболявания са оскъдни, но разкриват, че ЗД тип 1 е свързан с най-малко 30% по-висока смъртност. В сравнение със здрави хора, ССЗ са по-чести при пациенти със ЗД1 и се появяват по-рано в живота. Освен това те са основна причина за смърт и влошено качество на живот при пациенти с ЗД1. Корелацията между контрола на диабета и продължителността на ЗД тип 1 не винаги е налице или е незначителна. Въпреки това ранното откриване на предклиничните стадии на заболяванията и рисковите фактори за тяхното развитие е важно; по същия начин, усилията за подобряване на гликемичния и метаболитен контрол са от първостепенно значение.

#### Abstract :

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a chronic disease that starts early in life and often leads to micro- and macrovascular complications. The incidence of the disease is lower than that of type 2 DM and varies in different countries and ethnic groups, and the etiological and pathogenetic factors are different from T2DM. The aim of this overview is to investigate the effect of T1DM on all-cause mortality and CVD morbidity and mortality. During the last decades, the treatment of T1DM has improved the prognosis of the patients. Still, the mortality rates are higher than those of the age- and sex-matched general population. With the prolonged survival, the macrovascular complications and cardiovascular diseases (CVD) appear as major health problems in the management of patients with T1DM. The studies on the CVD morbidity and mortality in this disease group are sparse, but they reveal that T1DM is associated with at least 30% higher mortality. In comparison to healthy people, CVDs are more common in T1DM patients and they occur earlier in life. Furthermore, they are a major cause for death and impaired quality of life in T1DM patients. The correlation between diabetic control and the duration of T1DM is not always present or is insignificant. Nevertheless, the early detection of the preclinical stages of the diseases and the risk factors for their development is important; similarly, the efforts to improve glycemic and metabolic control are of paramount importance.

4. Тошева, Гергана М., Сидерова, Мира В., Христовов, Кирил Х., Бояджиева, Мила Б., Бочева, Яна Д., Костова, Мила Г. Липиден профил при пациенти с аутоимунен тиреоидит на Хашимото, Ендокринология 2016 (3) 119-133.

#### Резюме:

Целта на това ретроспективно проучване е оценка на липидните нарушения при аутоимунен тиреоидит на Хашимото.

Материали и методи: Участваха 1380 пациента, хоспитализирани в Клиника по Ендокринология към УМБАЛ “Св. Марина”, гр. Варна за периода 2004-2015г. След изключване на повлияващи липидната обмяна състояния останаха 771 пациента, от които 36 мъже и 735 жени на средна възраст  $49,81 \pm 13,98$  г. Пациентите са разделени на три групи според стойностите на ТСХ – група А (0,4-4 mU/l), група Б (4,0-10 mU/l), група В (10,01 mU/l).

Група Б допълнително е разделена на две подгрупи – Б1 с негативни тиреопероксидазни антитела (ТПО АТ) и Б2 с ТПО позитивни антитела. Анализи – рани са ултразвукови (УЗ) данни и следните лабораторни изследвания: ТСХ, свободен Т3 (СТ3), свободен Т4 (СТ4), ТПО АТ, общ холестерол (ОХ), триглицериди (ТГ), LDL- и HDL-холестерол.

Резултати: С повишаване на серумния ТСХ се установи увеличение в нивото на триглицеридите (група А – ТГ 1,34 mmol/l; група Б – ТГ 1,44 mmol/l; група В – ТГ 1,69 mmol/l), както и на LDL-холестерола (съответно група А – 3,41 mmol/l; група Б – 3,53 mmol/l; група В – 4,19 mmol/l). Сравнението на двете подгрупи Б1 и Б2 отчете нарастване на стойностите на ОХ, ТГ, LDL-холестерол и понижение на HDL-холестерола. Сигнификантна разлика в стойностите на ТГ се отчете между група А и В ( $p=0,001$ ) и в LDL-холестерол между група А и В ( $p=0,000$ ), група Б и В ( $p=0,000$ ), както и между група Б2 и пациентите с явен хипотиреозидизъм (група В) ( $p=0,001$ ). 16,9% от пациентите от група Б и 17,1% от група В имат реализирано сърдечно-съдово заболяване – коронарна болест и/или мозъчно-съдова болест.

Изводи: Автоимунният тиреоидит като една от най-честите причини за хипотиреозидизъм се свързва с липидни нарушения и повишен кардио-васкуларен риск, които са по-изразени при явния, отколкото при субклиничния хипотиреозидизъм.

 **Abstract :**

The aim of this retrospective study was to assess the lipid disturbances in patients with autoimmune thyroiditis. Methods: 1380 patients with autoimmune thyroiditis, hospitalized in Endocrinology department of "St. Marina" Hospital, Varna for the period of 2004-2015 year, participated in the study. After excluding conditions influencing lipid profile, 771 patients remained for analysis (36 men and 735 women, mean age  $49,81 \pm 13,98$  years). They were divided in three groups according to TSH values – group > 0,4- 4 mU/l, group B (4,01-10 mU/l), group C (>10,01 mU/l). Group B was divided into two subgroups: B1 – patients with negative thyroperoxidase antibodies (TPO Ab) and B2 – patients with positive TPO Ab. We evaluated thyroid ultrasound data, TSH, free T3 (FT3), free T4 (FT4), TPO-Ab, total cholesterol (TC), triglycerides (TG), LDL – and HDL-c levels. Results: With the increase of TSH value, we observed elevation in serum TG (Group A – 1,34 mmol/l, Group B – 1,44 mmol/l, Group C – 1,69 mmol/l); as well as in LDL-c values (Group A – 3,41 mmol/l; Group B – 3,53 mmol/l; Group C – 4,19 mmol/l). The comparison of the two subgroups B1 and B2 found out an increase in TC, TG, LDL-c levels and a decrease in HDL-c levels. A significant difference in TG between patients in Group A and Group C was observed ( $p=0,001$ ). Significant differences in LDL-c levels were found between Group A and Group C ( $p<0,000$ ), Group B and Group C ( $p<0,000$ ), Group B2 and Group C ( $p=0,001$ ). 16,9% of the patients in group B and 17,1% in group C were diagnosed with coronary heart disease and/or cerebrovascular disease.

Conclusions: Autoimmune thyroiditis as one of the main reasons for hypothyroidism is associated with lipid abnormalities and increased cardiovascular risk, taht are more pronounced in overt than in subclinical hypothyroidism.

5. P Peneva, S Nikolova, Y Bocheva. Delta neutrophil index: in search of an early indicator of sepsis, Folia Medica 63 (4), 496-501, 2021

 Резюме:

**Въведение:** Сепсисът е значима причина за заболяемост и смъртност в световен мащаб. В съвременната клинична практика обаче липсват надеждни диагностични показатели за него и неговата прогноза.

**Цел:** Настоящото проучване има за цел да изследва ефикасността на делта неутрофилния индекс (DNI), който отразява дела на циркулиращите незрели гранулоцити, при прогнозиране на инфекции и сепсис.

**Материали и методи:** Проспективно неинтервенционално едноцентрово клинично проследяващо проучване беше проведено в българско интензивно отделение между 1 януари 2017 г. и 31 май 2018 г. Анализирахме възрастни пациенти: 45 пациенти отговарят на критериите за сепсис, както е определено в SEPSIS -3, докато 37 са заразени пациенти, които не отговарят на критерии за сепсис. Логистичната регресия и анализът на Roc-кривата бяха използвани за оценка на тежестта и прогностичната стойност на DNI като маркер за прогнозиране при критично болни септични пациенти.

**Резултати:** Резултатите показват, че при стойности на DNI от 1,4 има 73% чувствителност и 87% специфичност (AUC 0,764, 95% CI 0,650–0,878,  $p=0,0001$ ), за да се приеме наличието на сепсис. Освен това DNI е значително свързан с тежестта на състоянието на пациентите, органната дисфункция и IL-8 маркера.

**Заклучения:** DNI може да служи като полезен маркер за ранна диагностика на сепсис и може да подпомогне процеса на вземане на решение относно лечението му в ранен стадий на развитие на заболяването.

 **Abstract :**

**Introduction:** Sepsis is a significant cause of morbidity and mortality worldwide. Current clinical practice, however, lacks reliable diagnostic indicators for it and its prognosis.

**Aim:** The present study aimed to investigate the efficacy of delta neutrophil index (DNI), which reflects the proportion of circulating immature granulocytes, in predicting infections and sepsis.

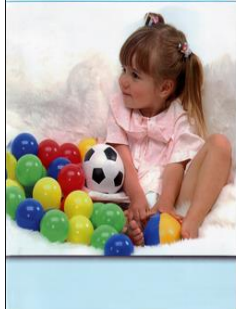
**Materials and methods:** A prospective non-interventional single-center clinical follow-up study was performed in a Bulgarian ICU between January 1, 2017 and May 31, 2018. We analyzed adult patients: 45 patients met the sepsis criteria, as defined in SEPSIS-3, whereas 37 were infected patients fulfilling no criteria of sepsis. Logistic regression and Roc-curve analysis were used to evaluate the severity and prognostic value of DNI as a prediction marker in critically ill septic patients.



	<p>Results: The results have shown that at DNI values of 1.4 there is 73% sensitivity and 87% specificity (AUC 0.764, 95% CI 0.650–0.878, p=0.0001) to assume the presence of sepsis. Additionally, DNI was significantly associated with the severity of the condition of patients, the organ dysfunction and the IL-8 marker.</p> <p>Conclusions: DNI may serve as a useful marker for early diagnosis of sepsis and could support decision making process regarding its treatment at an early stage of a disease development.</p>
	<p><b>6. К. Ранкова, В. Йотова, С. Галчева, В. Младенов, В. Бояджиев, И. Халваджиян, Ю. Баздарска, Н. Йорданова, Я. Бочева, М. Новакова. Резултати от промяната в терапевтичния подход при пациенти с дефицит на растежен хормон през първата година от започване на лечението в един експертен център. Педиатрия, 2021, 61(2), pp. 16–20</b></p> <p> <b>Резюме:</b></p> <p>Заместителното лечение с рекомбинантен човешки растежен хормон (РЧРХ) при деца с нисък ръст, свързан с дефицит на хормона, се прилага повече от 60 години. Скоростта на растеж през първата година от началото на лечението е в пряка зависимост от началната доза на РЧРХ и същевременно основен прогностичен фактор за последващия растеж.</p> <p>Целта на настоящото проучване е да се сравни ефекта от лечението с РЧРХ при две групи пациенти, при които е използвана различна терапевтична схема - първата в периода 2011-2016 г., втората 2017-2019 г. Включени са 69 деца на възраст 2 - 16,5 г., от които 68,1% момчета, при които е доказано наличието на изолиран дефицит на растежен хормон (РХ) или множествен хипофизарен дефицит. Всички пациенти са лекувани в периода 2011-2019 г. в Първа детска клиника към УМБАЛ "Света Марина", гр. Варна и имат проследяване от една пълна година. В периода 2011-2016 г. средната начална доза на РЧРХ е <math>0,028 \pm 0,001</math> mg/kg/d. Постигната е средна растежна скорост от <math>8,9 \pm 2,2</math> cm за първата година от лечението. В началото на 2017 г., с цел подобряване на растежния отговор през първата година от терапията, е въведена по-висока начална доза на РЧРХ от <math>0,030 \pm 0,001</math> mg/kg/d. За периода 2017-2019 г. при 60 % от децата е започнато лечение с РЧРХ в доза <math>&gt; 0,030</math> mg/kg/d в сравнение с 40,8 % преди това. По този начин се подобряват растежната скорост (<math>9,2 \pm 2,3</math> cm, <math>p &lt; 0,05</math>) и SDS ръста (<math>-2,04 \pm 1,3</math> vs. <math>-2,17 \pm 1,1</math>, <math>p &lt; 0,05</math>) през първата година от лечение, независимо от по-неблагоприятните останали изходни характеристики на лекуваните от втория период. При половината от децата се постига прираст с <math>&gt; 10</math> cm/год. в сравнение с 42,8 % преди това (<math>p &lt; 0,05</math>). Не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции.</p> <p>Резултатите от настоящото проучване потвърждават данните от литературата, че при по-висока начална доза се подобрява отговора към терапията с РЧРХ през първата година от лечението, което е ключов фактор за постигане на адекватни терапевтични резултати при деца с дефицит на РХ.</p> <p> <b>Abstract :</b></p> <p>Recombinant human growth hormone (RHGH) replacement therapy in children with short stature associated with hormone deficiency has been used for more than 60 years. The rate</p>

of growth in the first year from the start of treatment is directly dependent on the initial dose of RHGH and, at the same time, is a major prognostic factor for subsequent growth. The aim of the present study is to compare the effect of treatment with RHRC in two groups of patients, in which a different therapeutic scheme was used - the first in the period 2011-2016, the second 2017-2019. 69 children aged 2 – 16.5 were included of which 68.1% were boys, in whom the presence of isolated growth hormone (GH) deficiency or multiple pituitary deficiency was proven. All patients were treated in the period 2011-2019 in the First Children's Clinic at the "Sveta Marina" UMBAL, Varna and have a follow-up of one full year. In the period 2011-2016, the mean starting dose of RHRCH was  $0.028 \pm 0.001$  mg/kg/d. A mean growth rate of  $8.9 \pm 2.2$  cm was achieved for the first year of treatment. In early 2017, in order to improve the growth response during the first year of therapy, a higher starting dose of  $0.030 \pm 0.001$  mg/kg/d of RCP was introduced. For the period 2017-2019, 60% of children started treatment with RCH at a dose  $> 0.030$  mg/kg/d compared to 40.8% previously. Thus, growth rate ( $9.2 \pm 2.3$  cm,  $p < 0.05$ ) and SDS growth ( $-2.04 \pm 1.3$  vs.  $-2.17 \pm 1.1$ ,  $p < 0.05$ ) in the first year of treatment, regardless of the less favorable remaining baseline characteristics of those treated from the second period. In half of the children, an increase of  $> 10$  cm/year is achieved. compared to 42.8% previously ( $p < 0.05$ ). No adverse drug reactions were observed. The results of the present study confirm the data from the literature that a higher starting dose improves the response to RHCP therapy in the first year of treatment, which is a key factor in achieving adequate therapeutic results in RH-deficient children.

## Педиатрия



7. Халваджиян, И., В. Йотова, Ч. Петрова, В. Недкова, С. Елкина, С. Галчева, К. Ковачева, С. Блажева, Ц. Луканов, М. Дончев, Я. Бочева, М. Новакова, Л. Цанков. Първи резултати от въвеждането на Партньорска програма за диагностика и лечение на деца с отклонения в растежа от Плевенска област. Педиатрия, 2021, 61(2)

### Резюме:

Изграждането на специализирани програми за откриване и лечение на деца с отклонения в растежа скъсява времето до поставяне на диагнозата и започване на подходящо лечение. Цел на настоящата разработка е да представи начина на провеждане и първите резултати от партньорската програма “Партньори за растеж” на територията на Клиника по педиатрия, УМБАЛ “Г. Странски” - Плевен с активната супервизия на Експертен център по редки ендокринни болести - Варна. Пациенти и методи: Научно-приложната програма за диагностика и лечение на деца с отклонения в растежа стартира в Плевен през март 2018 г. с оценка на наличните ресурси и скрининг на деца с отклонения в растежа на амбулаторна база. Последваха обученията и работата на място. Диагнозите дефицит на растежен хормон (ДРХ), синдром на Turner (TS), синдром на Prader-Willi (PWS), синдром на Silver-Russell (SRS), синдром на Noonan са поставяни в клинични условия по съвкупност от данните от анамнезата, физикалния статус, ауксологичната оценка, базални и стимулирани хормонални проби, костното съзряване, генетично изследване и образна диагностика на хипоталамо-хипофизната област. Резултати: Проспективно за период от 18 мес. са оценени 128 деца на възраст  $7,94 \pm 5,2$  г. (0,5 - 17,7 г.), консултирани в амбулаторни условия. За последващи

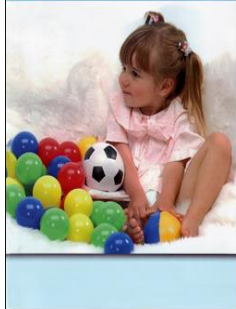
диагностични изследвания в новосъздадения център са насочени 53 деца на възраст 9,74±4,5 г. (0,9 - 17,8 г., медиана 10,3 г.), без разлика по пол, основно от градовете. Разпределението по диагнози на хоспитализираните деца показва превес на фамилен нисък ръст (n=14, 26,4%), конституционално изоставане в растежа и пубертета (n=10, 18,9%), изолиран ДРХ, множествен хипофизен хормонален дефицит, цьолиакия, PWS, TS, синдром на Noonan и др. Лечение с РХ са започнали 11/53 деца (20,8%). Началото на лечение с РХ в рамките на програмата е на средна възраст 8,14±4,4 год. Заключение: Представените научно-приложни резултати са пилотни за България. По-широкото приложение на подобен подход у нас ще доведе до по-бързо преодоляване на регионалните различия в достъпа до съвременни педиатрични грижи в областта на редките ендокринни заболявания.

 Abstract:

The establishment of specialized programs for the detection and treatment of children with growth abnormalities shortens the time until the diagnosis is made and appropriate treatment is started. The purpose of the present work is to present the method of implementation and the first results of the partnership program "Partners for Growth" on the territory of the Pediatric Clinic, UMBAL "G. Stranski" - Pleven with the active supervision of the Expert Center for Rare Endocrine Diseases - Varna.

Patients and methods: The scientific-applied program for the diagnosis and treatment of children with developmental abnormalities was launched in Pleven in March 2018 with an assessment of available resources and screening of children with developmental abnormalities on an outpatient basis. Trainings and field work followed. The diagnoses of growth hormone deficiency (GHD), Turner syndrome (TS), Prader-Willi syndrome (PWS), Silver-Russell syndrome (SRS), Noonan syndrome are made in clinical settings based on the totality of the data from the anamnesis, the physical status, the auxological evaluation, basal and stimulated hormone samples, bone maturation, genetic testing and imaging diagnostics of the hypothalamic-pituitary region.

Results: Prospective for a period of 18 months. evaluated 128 children aged 7.94±5.2 years (0.5 - 17.7 years), consulted in outpatient settings. 53 children aged 9.74±4.5 years (0.9 - 17.8 years, median 10.3 years), regardless of gender, mainly from the cities, were referred for subsequent diagnostic tests in the newly established center. The distribution according to diagnoses of the hospitalized children shows a preponderance of familial short stature (n=14, 26.4%), constitutional delay in growth and puberty (n=10, 18.9%), isolated DRH, multiple pituitary hormone deficiency, celiac disease, PWS, TS, Noonan syndrome, etc. 11/53 children (20.8%) started treatment with RH. The start of treatment with PH within the program was at an average age of 8.14±4.4 years. Conclusion: The presented scientific and applied results are pilot for Bulgaria. The wider application of such an approach in our country will lead to a faster overcoming of regional differences in access to modern pediatric care in the field of rare endocrine diseases.



8. Белчева, М., В. Йотова, Я. Бочева, В. Калева. Антропометрични показатели, метаболитен профил и физическа активност при деца след успешно лечение за остра лимфобластна левкемия. Педиатрия 2020, 60(2), pp. 21–24

 Резюме:

Цел на настоящото пилотно изследване е оценка на антропометричните показатели, метаболитния профил и физическата активност (ФА) при деца и юноши след лечение за остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ).

Пациенти и методи: Изследвани са 19 пациенти с ОЛЛ на възраст 9 - 17 год. (ср.  $14,6 \pm 2,4$  год.), с период на проследяване след края на лечението средно  $8,5 \pm 1,3$  год. и 10 съответстващи по възраст и пол здрави контроли. Проведени са антропометрични, биохимични, хормонални и целотелесно Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) изследвания. Информация за ФА е получена чрез въпросници и интервю.

Резултати: В сравнение с контролите, преживелите ОЛЛ деца имат сигнификантно по-високи BMI ( $p=0,01$ ), SDSBMI ( $p=0,001$ ) и ОТ ( $p=0,001$ ). При лекуваните деца количеството мастна маса ( $20,4 \pm 8,3$  kg vs  $9,0 \pm 2,9$  kg,  $p=0,003$ ), процентът мастна маса ( $33,9 \pm 9,7\%$  vs  $18,8 \pm 4,2$ ,  $p=0,001$ ) и индексът на мастната маса (FMI) ( $7,8 \pm 3,4$  vs  $3,4 \pm 0,8$ ,  $p=0,004$ ) са значително по-високи от тези при здравите им връстници, като доминира андроиден тип разпределение на мастната маса (A/G съотношение  $0,96 \pm 0,13$  vs  $0,69 \pm 0,71$ ,  $p < 0,0001$ ). Дислипидемия е налице при 57,9% от пациентите срещу 0% при контролите ( $p=0,001$ ). Сред лекуваните деца 31,6% са неактивни, а адекватна на препоръчителната ФА имат само 5,3% срещу 60% при контролите ( $p < 0,0001$ ). Екранното време при преживелите е с близо 1 час/дн. по-дълго от това на контролите.

Заклучение: В сравнение със здравите си връстници децата, лекувани за ОЛЛ, имат значително по-голямо количество мастна маса и висок метаболитен риск. Те имат много по-ниска от препоръчителната ФА и са по-склонни към заседялост. Стриктен ауколосичен и метаболитен контрол по време и след края на лечението, и стимулиране на ФА са от ключово значение за намаляване на ранни метаболитни усложнения.

 Abstract:

The aim of the present pilot study was to assess anthropometric parameters, metabolic profile and physical activity (PA) in children and adolescents after treatment for acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Patients and methods: 19 patients with ALL aged 9 - 17 years (mean  $14.6 \pm 2.4$  years), with a mean follow-up period after the end of treatment of  $8.5 \pm 1.3$  years and 10 age- and sex-matched healthy controls. Anthropometric, biochemical, hormonal and whole-body Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) studies were performed. Information on FA was obtained through questionnaires and interview.

Results: Compared to controls, ALL surviving children had significantly higher BMI ( $p=0.01$ ), SDSBMI ( $p=0.001$ ) and OT ( $p=0.001$ ). In the treated children, the amount of fat mass ( $20.4 \pm 8.3$  kg vs  $9.0 \pm 2.9$  kg,  $p=0.003$ ), the percentage of fat mass ( $33.9 \pm 9.7\%$  vs  $18.8 \pm 4.2$ ,  $p=0.001$ ) and the fat mass index (FMI) ( $7.8 \pm 3.4$  vs  $3.4 \pm 0.8$ ,  $p=0.004$ ) were significantly higher than those of their healthy peers, with android type dominating fat mass distribution (A/G ratio  $0.96 \pm 0.13$  vs  $0.69 \pm 0.71$ ,  $p < 0.0001$ ). Dyslipidemia was present in 57.9% of patients versus 0% of controls ( $p=0.001$ ). Among the treated children, 31.6% were inactive, and only 5.3% had adequate FA compared to 60% of the controls ( $p < 0.0001$ ). Screen time for survivors is nearly 1 hour/day. longer than that of controls.

	<p>Conclusion: Compared to their healthy peers, children treated for ALL have a significantly higher amount of fat mass and a high metabolic risk. They have a much lower than recommended FA and are more prone to congestion. Strict auxological and metabolic control during and after the end of treatment and FA stimulation are key to reduce early metabolic complications.</p>
	<p>9. Lyutsova E.D., Gospodinova M.D., Bocheva Y.D. Functions and potential of lipocalin-2 as fecal biomarker for acute gastrointestinal infections (review of literature). <i>Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika</i> (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2021; 66 (6): 371-373 (in Russ.).</p> <p> Резюме:</p> <p>Въпреки видимия напредък в намаляването на заболяемостта и смъртността от чревни инфекции и свързаните с тях остри диарии, особено в детска възраст, проблемът за тяхната диагностика и лечение остава актуален. Статията разглежда структурата, функцията и приложението на липокалин-2 при инфекциозни заболявания като неинвазивен биомаркер на бактериално възпаление в червата.</p> <p> Abstract:</p> <p>Despite the visible progress in reducing morbidity and mortality from intestinal infections and acute diarrhea associated with them, especially in childhood, the problem of their diagnosis and treatment remains relevant. The article discusses the structure, function and application of lipocalin-2 in infectious diseases as a non-invasive biomarker of bacterial inflammation in the intestine.</p>
	<p>10. Kischeva A, Yotov Y, Chervenkov T, Angelov A, Bocheva Y Galectin-3 in Patients with Atrial Fibrillation and Restored Sinus Rhythm. <i>Folia Medica</i> (2021) 63(3): 329-336.</p> <p> Резюме:</p> <p>Въведение: Сърдечната фиброза е отличителен белег на предсърдното ремоделиране при предсърдно мъждане. Галектин-3 (Gal-3) е биомаркер за фиброза. Той е добре проучен при сърдечна недостатъчност, но данните за ролята му при предсърдно мъждане са оскъдни.</p> <p>Цел: Целта на изследването е да се оценят нивата на Gal-3 при пациенти с предсърдно мъждане след възстановяване на синусовия ритъм, да се проучи връзката между този биомаркер и други фактори за развитие на предсърдно мъждане и да се оцени неговата прогностична роля.</p> <p>Материали и методи: Включихме 67 пациенти (35 мъже) на средна възраст <math>67,36 \pm 7,25</math> години, с Gal-3 тест след възстановяване на синусовия ритъм, подгрупа участници в плацебо-контролирано рандомизирано клинично изпитване на лечение със спиринолактон. Те бяха проследени за рецидив на предсърдно мъждане и</p>

хоспитализации. Ефектът на демографските параметри и други фактори върху нивата на Gal-3 бяха оценени преди и една година след лечението.

Резултати: Средният Gal-3 на изходно ниво е  $16,9 \pm 6,8$  ng/ml. По-високите нива на Gal-3 са свързани с женски пол ( $p=0,008$ ), нарастваща възраст ( $p=0,005$ ), бъбречна дисфункция ( $p<0,0001$ ) и подагра ( $p=0,002$ ). По-високият тромбоемболичен риск, оценен чрез резултата CHA2DS2-VASc, е значително свързан с Gal-3. Нивата на биомаркера не повлияват броя на рецидивите на предсърдното мъждене ( $p=0,9$ ) и хоспитализациите. Не е открита връзка с лечението със спиронолактон, антиаритмични и антихипертензивни лекарства.

Заклучения: По-високият Gal-3 при предсърдно мъждене е свързан с женски пол, бъбречна дисфункция и анамнеза за подагра. Нивата на Gal-3 не са свързани с контрола на ритъма. Лечението със спиронолактон не повлиява биомаркера за фиброза Gal-3 при пациенти с ПМ. По-високият Gal-3 е свързан с висок риск от емболия.

 Abstract:

Introduction: Cardiac fibrosis is the hallmark of atrial remodeling in atrial fibrillation. Galectin-3 (Gal-3) is a biomarker of fibrosis. It is well studied in heart failure, but the data about its role in atrial fibrillation are sparse.

Aim: The aim of the study was to evaluate the levels of Gal-3 in patients with atrial fibrillation after sinus rhythm restoration, to examine the association between this biomarker and other factors for developing atrial fibrillation and to assess its prognostic role.

Materials and methods: We included 67 patients (35 male) at the mean age of  $67.36 \pm 7.25$  years, with Gal-3 test after sinus rhythm restoration, a subgroup of participants in placebo-controlled randomized clinical trial of treatment with spironolactone. They were followed up for atrial fibrillation recurrence and hospitalizations. The effect of demographic parameters and other factors on Gal-3 levels were evaluated before and one year after treatment.

Results: Mean Gal-3 at baseline was  $16.9 \pm 6.8$  ng/ml. Higher levels of Gal-3 were associated with female gender ( $p=0.008$ ), increasing age ( $p=0.005$ ), renal dysfunction ( $p<0.0001$ ) and gout ( $p=0.002$ ). Higher thromboembolic risk as assessed by CHA2DS2-VASc score was significantly related to Gal-3. The levels of biomarker did not affect the number of atrial fibrillation recurrences ( $p=0.9$ ) and hospitalizations. No correlation was found with treatment with spironolactone, antiarrhythmic and antihypertensive drugs.

Conclusions: Higher Gal-3 in atrial fibrillation was associated with female sex, renal dysfunction, and history of gout. The levels of Gal-3 were not related to rhythm control. Treatment with spironolactone did not affect the biomarker of fibrosis Gal-3 in AF patients. Higher Gal-3 was related to high embolic risk.

## Публикации по критерии Г7

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

1. Chalakova, Tatyana; Yotov, Yoto; Tsochev, Kaloyan; Bocheva, Yana; Iotova, Violeta; Usheva, Natalya; Galcheva, Sonya; Valchev, Georgi. RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN PEOPLE WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS. Journal of Hypertension: April 2021 - Volume 39 - Issue - p e177-e178

 Резюме:

Цел: Хората със захарен диабет (ЗД) са изложени на няколко пъти по-висок риск от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Целта е да се оцени риска от ССЗ при пациенти с дълготраен ЗД тип 1 (ЗД1) и да се сравни ефективността на няколко инструмента за риск.

Дизайн и метод: Изследвани са общо 95 лица със ЗД1, 50 (52,6%) мъже, на средна възраст  $41,34 \pm 10,3$  години. Средната продължителност на Т1DM е  $25,22 \pm 8,7$  години, а медианата на HbA1c 8,15%. Всички участници попълниха демографски въпросник.

Основните антропометрични и хемодинамични параметри са измерени по стандартни методи. Взета е венозна кръв след 12 часа гладуване. Глобалният риск от ССЗ е оценен по два метода: формула Steno-2 и последните препоръки на Европейското дружество по кардиология (ESC). Коронарният калциев скор (CACS) беше оценен на компютърна томография.

Резултати: Методът Steno-2 показва разлика в риска от ССЗ по пол - 69,4% от мъжете са с умерен или висок риск, докато 57,8% от жените са с нисък риск ( $p = 0,029$ ). Насоките на ESC установяват, че всички пациенти са или с висок, 39% и 31% за мъже и жени, или с много висок риск - съответно 61% и 69%. ( $p = 0,5$ ). Двата метода за характеризиране на риска не корелират добре - 44% от хората с Т1DM, които имат висок и много висок риск (ESC), са с нисък риск според Steno-2, Капа на Коен за съгласие на двата метода е 0,016,  $p = 0,78$ . Когато се добави CACS, голяма част от пациентите, които са с умерен или висок риск по метода Steno-2 (20 и 21,3% общо) са имали CACS=0. Обратно, 10 (10,6%) от всички участници в Т1DM са имали нисък риск от Steno-2 и CACS > 0, тау коефициент на Kendall  $b = 0,4$ ,  $p < 0,0001$ . Съпадението между Steno-2 и CACS е леко ( $a$  на Кронбах = 0,501; вътрешнокласов корелационен коефициент, ICC = 0,44;  $p = 0,003$ ). Добавянето на CACS към модела за оценка на клиничния риск подобрява диагностичната точност, с площ под кривата (AUC) 0,72, 95% CI 0,61–0,84,  $p = 0,001$ .

Заклучения: Методите за оценка на риска от сърдечно-съдови заболявания със ЗД1 не съвпадат добре. Добавянето на CACS резултат допълнително прекласифицира пациентите, което е важно за навременната профилактика на ССЗ

 Abstract:

**Objective:** People with diabetes mellitus (DM) are at several times higher risk for cardiovascular diseases (CVD). The objective is to assess the CVD risk in patients with long-lasting Type 1 DM (T1DM) and to compare several risk tools performance.

**Design and method:** A total of T1DM 95 persons, 50 (52.6%) men, at an average age of  $41.34 \pm 10.3$  years were studied. The average duration of T1DM was  $25.22 \pm 8.7$  years, and the median HbA1c 8.15%. All participants completed a demographic questionnaire. Basic anthropometric and hemodynamic parameters were measured applying standard methods. Venous blood was drawn after 12 hours fast. The global CVD risk was assessed by two methods: Steno-2 formula and the recent recommendations of the European Society of Cardiology (ESC). The coronary calcium score (CACs) was evaluated on computer tomography .

**Results:** Steno-2 method showed gender CVD risk difference - 69.4% of the men were at moderate or high risk while 57.8% of the women were at low risk ( $p = 0.029$ ). ESC guidelines found that all patients are either at high, 39% and 31% for men and women or at very high risk - 61% and 69% resp. ( $p = 0.5$ ). The two methods for risk characterization do not correlate well - 44% of people with T1DM who have high and very high risk (ESC) are at low risk according to Steno-2, Cohen's kappa for agreement of the two methods is 0.016,  $p = 0.78$ . When CACS is added, a large proportion of patients who are at moderate or high risk by Steno-2 method (20 and 21.3% in total) had CACS=0. Conversely, 10 (10.6%) of all T1DM participants had low Steno-2 risk and CACS > 0, Kendall's tau coefficient  $b = 0.4$ ,  $p < 0.0001$ . The agreement between Steno-2 and CACS is mild (Cronbach's  $\alpha = 0.501$ ; Intraclass Correlation Coefficient, ICC = 0.44;  $p = 0.003$ ). The addition of CACS to the clinical risk assessment model improves the diagnostic accuracy, with area under the curve (AUC) 0.72, 95% CI 0.61–0.84,  $p = 0.001$ .

**Conclusions:** The T1DM CVD risk assessment methods do not agree well. The addition of CAC score further reclassifies the patients which is important for the timely CVD prevention

2. Kanazirev, B; Dinkov, A; Hristozov, K; Marinova, E; Zlateva, V; Boyadjieva, M; Bocheva, Y; ,Reduction of NT-proBNP in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure with preserved ejection fraction in short-term treatment with empagliflozin on top of existing therapy,EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE,21,,407-407,2019

 Резюме:

**Цел:** Да се изследва ефектът на SGLT2 инхибитора върху нивата на NTproBNP, физическия капацитет и избраните ехокардиографски параметри при пациенти с диабет тип 2 (T2 DM) и сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (HFpEF)  
**Материали и методи:** Емпаглифлозин 10 mg/дневно се прилага на 24 пациенти със ЗД2 и HFpEF





(64,3±7,7) в допълнение към съществуващата стандартна терапия. NTproBNP, скорост на гломерулна филтрация (GFR), 6-минутен тест (6MWT), област на лявото предсърдие (LAA), левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) и систолично кръвно налягане (SBP) бяха изследвани на 30-ия ден.

Резултати: NTproBNP намалява след 30 дни лечение с Empagliflozin, добавен към стандартната терапия на пациента. 6MT, LVEF и LAA и SBP показват тенденция към подобрение, а GFR намалява незначително.


 Abstract:


Objective: To investigate effect of SGLT-2 inhibitor on NT-pro-BNP levels, physical capacity and selected echocardiographic parameters in patients with type 2 diabetes (T2 DM) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)

Materials and Methods: Empagliflozin 10 mg/daily was administered to 24 T2DM and HFpEF patients

(64.3±7.7) on top of pre-existing standard therapy. NT-proBNP, glomerular filtration rate (GFR), 6-minute test (6MWT), left atrial area (LAA), left ventricular ejection fraction (LVEF) and systolic blood pressure (SBP) were investigated on day 30.

Results: NT-proBNP decreased after 30 days of treatment with Empagliflozin added to standard patient therapy. 6MT, LVEF and LAA and SBP show a tendency for improvement and the GFR decreased insignificantly.

- 
3. Y. Bocheva, P. Bochev, Positive predictive value of raised levels of CA 15-3 for recurrence in patients with non-metastatic breast cancer and negative imaging examination results, Clinica Chimica Acta, Volume 493, Supplement 1, 2019, Page S122, ISSN 0009-8981

 Резюме:

Въведение: Ракът на гърдата е най-често срещаното злокачествено заболяване при жените в индустриалните страни. Правилното проследяване за рецидив на заболяването при пациенти, лекувани за рак на гърдата, се състои от клинично и образно изследване и проследяване на туморния маркер-Са 15-3. Понякога единствената патологична находка е повишената стойност на Са 15-3.

Целта на проучването е да се определи положителната прогнозна стойност (PPV) на повишените нива на Са 15-3 за рецидив при пациенти, лекувани за неметастатичен рак на гърдата и имащи отрицателни резултати от образно изследване за рецидив.

Методи: Проучването включва 37 пациенти, радикално оперирани от неметастатичен рак на гърдата и преминали адювантна химиотерапия. Бяха открити повишени нива на Са 15-3 туморен маркер и конвенционалните образни изследвания (рентгенография,

мамография, ултразвук, MRI, CT) бяха отрицателни. Аномалните нива на Ca 15-3 бяха открити два пъти в период от 4 седмици чрез хемилуминесцентен метод ( IMMULITE 2000, ADVIA Centaur, Elecsys 2010). Методът използва референтен диапазон до 35 U/ml. Всички пациенти преминаха FDG PET/CT изследване за проверка. Пациентите са проследявани (клинично и чрез образна диагностика) в продължение на 24 до 50 месеца или до потвърждаване на рецидив.

Резултати: Серумните нива на Ca 15-3 варират между 36 U/ml и 300 U/ml (средна стойност  $89,9 \pm 69$  U/ml). При 18 пациенти стойностите са в интервала 35 - 70 U/ml, при 19 пациенти нивата са между 70 U/ml и 300 U/ml. Според резултатите от PET/CT и проследяването на аномалните резултати от Ca 15-3 са открити рецидиви при 26 пациенти (истински положителни). При 11 пациенти не е открит рецидив по време на проследяването (фалшиво положителен). Анализирайки аналитичната диагностична стойност на Ca 15-3, PPV на туморния маркер е 70 %.

Заклучение: Повишените нива на Ca 15-3 при пациенти с първоначално лекуван неметастатичен рак на гърдата и отрицателните образни изследвания са показателни за рецидив на заболяването с PPV от 70%

 Abstract:

Breast cancer is the most common malignancy in women in the industrial countries. The proper monitoring for disease relapse for patients treated for breast cancer consists of clinical and imaging examination and monitoring of the tumor marker-Ca 15-3. Sometimes the only pathologic finding is the increased value of Ca 15-3.



The aim of the study is to determine the positive predictive value (PPV) of raised levels of CA 15-3 for recurrence in patients treated for non- metastatic breast cancer and having negative imaging examination results for relapse.

**METHODS**

The study included 37 patients radically operated for non- metastatic breast cancer and passed adjuvant chemotherapy. Increased levels of Ca 15-3 tumor marker have been detected and the conventional imaging examinations (radiography, mammography, ultrasound, MRI, CT) were negative. The abnormal levels of Ca 15-3 were detected twice in a 4 week period by a chemiluminescent method ( IMMULITE 2000, ADVIA Centaur, Elecsys 2010). The method used a reference range up to 35 U/ml. All the patients passed FDG PET/CT examination for verification. Patients were followed up (clinically and by imaging) for 24 to 50 months or until confirmed recurrence.

**RESULTS**

The serum levels of Ca 15-3 vary between 36 U/ml and 300 U/ml (mean value  $89,9 \pm 69$  U/ml). In 18 patients the values are in the interval 35 - 70 U/ml, in 19 patients the levels are between 70 U/ml and 300 U/ml . According to the results of PET/CT and follow up the abnormal results of Ca 15-3 detected recurrence in 26 patients( true positive). In 11 patients no recurrence was found during follow up( false positive). Analyzing the analytical diagnostic value of Ca 15-3, PPV of the tumor marker is 70 %.

	<p>CONCLUSION</p> <p>Elevated levels of Ca 15-3 in patients with initially treated non- metastatic breast cancer and negative imaging studies are indicative for relapse of the disease with PPV of 70 %.</p>
	<p>4. Shefket, S; Bocheva, Y; Popcheva, G; Boyadzhieva, M; ,uNGAL-An early marker for kidney injury in patients with type I diabetes mellitus,Clinica Chimica Acta,493,Supplement 1, S294-S295,2019</p> <p>Въведение: Свързаният с неутрофил желатиназа липокалин (NGAL) е член на семейството на липокалиновите протеини. NGAL в урината може да бъде важен фактор в патофизиологията на бъбречната адаптация към DM, вероятно като защитен механизъм, целящ да намали тубулното увреждане.</p> <p>Целта е да се оцени нивото на NGAL в урината като маркер за тубулоинтерстициално увреждане при пациенти със захарен диабет тип 1 (T1DM) в сравнение с нивото на албуминурия.</p> <p>Методи: Проучването включва 39 пациенти със ЗД1 с продължителност повече от 5 години, класифицирани в две групи според съотношението албумин/креатинин (ACR): нормално (&lt; 3mg/mmol) и леко повишено (3-30mg/mmol). uNGAL се измерва количествено в спонтанна уринна проба, като се използва усилен с частици турбидиметричен имуноанализ (BioPorto). Статистическият анализ е направен с помощта на SPSS, v19.</p> <p>Резултати: Групата пациенти се състои от 39 деца (23 жени и 16 мъже), средна възраст 14,2±2,5 години. 82,4% от пациентите са с нормоалбуминурия и 17,6% - с микроалбуминурия. Средните нива на uNGAL са значително по-високи в групата с микроалбуминурия (92,24±99,14 ng/ml срещу 18,10±21,97 ng/ml в групата с нормален ACR; p=0,001). ROC анализът показва, че стойността на uNGAL от 23,8 ng/ml е оптималната гранична стойност за прогнозиране на диабетно бъбречно увреждане. Чувствителността е 80,0%, специфичността -85,2%. Площта под кривата (AUC) е 0,778. Средните нива на съотношението uNGAL/креатинин са значително по-високи в групата с микроалбуминурия (14,07±12,30 g/mmol срещу 2,65±3,56 g/mmol в групата с нормален ACR; p&lt;0,001). ROC анализът показва, че стойността на отношението uNGAL/креатинин от 8,84 g/mmol е с чувствителност 60,0% и специфичност 92,6%. Стойността на отношението uNGAL/креатинин от 1,71 g/mmol е с чувствителност 80,0% и специфичност 59,3, AUC е 0,7 85. Намерена е положителна корелация между uNGAL и ACR (r=0,430, p=0,008).</p> <p>Заключение: UNGAL може да се използва като ранен маркер за бъбречно увреждане при T1DM. Необходими са повече проучвания, за да потвърдим нашите резултати и да открием основния механизъм на тубулното увреждане при пациенти с диабет.</p> <p> Abstract:</p> <p>Neutrophil gelatinase-associated lipokalin (NGAL) is a member of the lipocalin protein family. The urine NGAL might be an important factor in the pathophysiology of renal adaptation to DM, probably as a defensive mechanism aiming to reduce the tubular damage.</p>

The aim is to evaluate the level of urinary NGAL as a marker of tubulointerstitial damage in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) comparing to the level of albuminuria.

#### METHODS

The study included 39 patients with T1DM lasting for more than 5 years, classified into two groups according to the albumin/creatinine ratio(ACR): normal (< 3mg/mmol) and mildly increased (3-30mg/mmol). uNGAL was quantitatively measured in a spot urine probe using particle-enhanced turbidimetric immunoassay(BioPorto). The statistical analysis was made using SPSS, v19.

**RESULTS**The patient group consists of 39 children (23 female and 16 male), the middle age is  $14.2 \pm 2.5$  years. 82.4% of the patients were with normoalbuminuria and 17.6% with microalbuminuria. Mean uNGAL levels were significantly higher in the microalbuminuric group ( $92.24 \pm 99.14$  ng/ml vs  $18.10 \pm 21.97$  ng/ml in the group with a normal ACR;  $p=0.001$ ). ROC analysis showed that an uNGAL level of 23.8 ng/ml was the optimal cut-off value for predicting the diabetic kidney injury. The sensitivity was 80.0%, specificity -85.2%. The area under the curve (AUC) was 0.778. The mean uNGAL/Creatinine ratio levels were significantly higher in the microalbuminuric group ( $14.07 \pm 12.30$  g/mmol vs  $2.65 \pm 3.56$  g/mmol in the group with a normal ACR ;  $p<0.001$ ). ROC analysis showed that an uNGAL/Creatinine ratio level of 8.84 g/mmol was with a sensitivity of 60.0% and a specificity 92.6%. An uNGAL/Creatinine ratio level of 1.71 g/mmol was with a sensitivity 80.0% and a specificity 59.3, AUC was 0.785. A positive correlation was found between uNGAL and ACR ( $r=0.430$ ,  $p=0.008$ ).

**CONCLUSION:** The uNGAL may be used as an early marker for the kidney damage in T1DM. More studies are needed to confirm our results and to detect the underlying mechanism of the tubular injury in the diabetic patients.

5. Todorov, I; Bocheva, Y; Gospodinova, M; Popcheva, G; „Serum amyloid A protein as a diagnostic marker for viral infections, Clinica Chimica Acta, 493,, S550-S551, 2019

#### Резюме:

**Въведение:** вирусите индуцират слаб синтез на рутинно измервани протеини в острата фаза, като С-реактивен протеин, фибриноген, прокалцитонин и др. Следователно идентифицирането на потенциален диагностичен маркер за вирусни инфекции е от голямо значение. Съвременните доклади са фокусирани върху клиничното значение на серумния амилоид А протеин, което предполага, че той е по-чувствителен маркер от С-реактивния протеин при инфекции с ниска възпалителна активност, включително много вирусни заболявания.

**Цел:** да се анализират промените в серумния амилоид А протеин в хода на различни вирусни инфекциозни заболявания и да се оцени ролята му за установяване на ранна диагноза

**Методи:** Проспективно са измерени серумните концентрации на серумен амилоид А протеин при 93 хоспитализирани пациенти с различни вирусни заболявания, включително грип / $n=31$ /, инфекциозна мононуклеоза / $n=31$ / и варицела / $n=31$ /.

Контролната група се състоеше от 31 здрави контроли. Имунотурбидиметричен анализ

(Medicon Hellas S.A.), адаптиран към Olympus AU 400, беше използван за анализ на серумен амилоид А протеин.

Резултати: При приемане всички серуми на изследваните субекти реагират с по-висок серумен амилоид А протеин от тези в контролната група. Това увеличение е последвано от бързо връщане към нормалните нива /до 10 mg/l/ по време на реконвалесценция. Най-високи концентрации са регистрирани при случаи с различни усложнения, като вторични бактериални инфекции. Серумен амилоид А също показва, че е по-чувствителен от С-реактивния протеин за откриване на незначителни възпалителни стимули, като вирусни заболявания.

Заклучение: Серумен амилоид А протеин може да бъде потенциален лабораторен маркер за диагностика на вирусни инфекции и за диференциална диагноза с бактериални инфекции, когато С-реактивният протеин също реагира, но в незначителни нива. Ранното нормализиране на серумния амилоид А корелира с пълно възстановяване, липса на усложнения и благоприятна прогноза на заболяването.

 Abstract:

Introduction: viruses induce a weak synthesis of routinely measured acute phase proteins, such as C-reactive protein, fibrinogen, procalcitonin, etc. Identification of potential diagnostic marker for viral infections is, therefore, of great importance. Contemporary reports are focused on the clinical significance of serum amyloid A protein, suggesting it is a more sensitive marker than C-reactive protein in infections with low inflammatory activity, including many viral diseases.

Aim: to analyze the changes of serum amyloid A protein in the course of different viral infectious diseases and to evaluate its role for the establishment of an early diagnosis  
METHODS

Sera concentrations of serum amyloid A protein were prospectively measured in 93 hospitalized patients with different viral diseases, including influenza /n=31/, infectious mononucleosis /n=31/ and chickenpox /n=31/. The control group consisted of 31 healthy controls. Immunoturbidimetric assay (Medicon Hellas S.A.), adapted on Olympus AU 400, was used for assaying serum amyloid A protein.

RESULTS

On admission, all sera samples of the evaluated subjects reacted with higher serum amyloid A protein than those in the control group. This increase was followed by a rapid return to normal levels /up to 10 mg per l/ during convalescence. The highest concentrations were registered in the cases with different complications, such as secondary bacterial infections. Serum amyloid A also showed, it is more sensitive than C-reactive protein is, for the detection of minor inflammatory stimuli, such as viral diseases.

CONCLUSION

Serum amyloid A protein might be a potential laboratory marker for diagnosis of viral infections and for differential diagnosis with bacterial infections, when C-reactive protein is also reacted, but in non-significant levels. Early normalization of serum amyloid A correlates with full recovery, lack of complications and auspicious prognosis of the disease.

6. Mircheva, L Lilyana; Yotov, YY; Bocheva, YB; Ivabradine and heart failure: experience from a real practice, EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE, 19,, 406-406, 2017

 Резюме:

**Въведение:** Хроничната сърдечна недостатъчност (ХСН) е най-честата диагноза при постъпване при пациенти над 65 години. Въвеждането на ивабрадин като ново лекарство се очаква да се справи със СН. **Цел:** Да се оцени ефектът на ивабрадин (Iv) след 6 месеца при пациенти със ЗСН NYHA клас III-IV след хоспитализация. **Материали:** Проследихме 180 пациенти със ЗСН в продължение на 6 месеца в амбулаторна програма. От тях 80 са със синусов ритъм (СР). Бяха оценени изходното ниво и 6-месечните нива на NTproBNP, фракция на изтласкване (EF), 6-минутен тест за ходене (6MWT), функционален клас по NYHA и бъбречна функция. **Резултати:** Iv е започнато при 40,3% от пациентите със SR. След 6 месеца, 6MWT improved (62,5 m при интравенозна срещу 23,5 m при неинтравенозна група;  $p=0,043$ ), NTproBNP Reduced с медиана съответно 680 pg/ml и 552,5 pg/ml ( $p=NS$ ) и EF се увеличава при Iv с 4,02% и намалява с 1,14% при не-Iv,  $p=0,06$ . След 6 месеца 77% от пациентите с iv са били в клас II, докато само 45% от контролите са били в клас I-II ( $p=0,023$ ). **Заклучения:** Ивабрадин при CHF води до субективно подобрене, повишава систолната функция, подобрява качеството на жизнен и функционален клас NYHA.

 Abstract:

**Introduction:** Chronic heart failure (CHF) is the most common diagnosis at admission in patients above 65 years. The introduction of ivabradine as a new medication is expected to cope with HF. **Aim:** To assess the effect of ivabradine (Iv) after 6 months in patients with CHF NYHA class III-IV post hospitalization. **Materials:** We followed 180 patients with CHF for 6 months in an out-patient program. Of them, 80 were in sinus rhythm (SR). The baseline and 6 months levels of NTproBNP, ejection fraction (EF), 6 min walking test (6MWT), NYHA functional class, and renal function were evaluated. **Results:** Iv was initiated in 40.3% of patients with SR. After 6 months, the 6MWT improved (62.5 m in the Iv vs 23.5 m in the non-Iv group;  $p=0.043$ ), NTproBNP reduced with median 680 pg/ml and 552.5 pg/ml ( $p=NS$ ), respectively, and EF increased in Iv with 4.02% and decreased with 1.14% in non-Iv,  $p=0.06$ . After 6 months, 77% of the Iv patients were in class II, whereas only 45% of the controls were in class I-II ( $p=0.023$ ). **Conclusions:** Ivabradine in CHF leads to subjective improvement, increases the systolic function, improves the quality of life and functional NYHA class

7. Dimova-Mileva, MD; Kanazirev, BK; Kaleva, VK; Petrova, KP; Zlateva, VZ; Nikolova, SN; Bocheva, YB; Iron deposition in the heart does not completely predict cardiac structural or functional impairment in patients with beta-thalassemia major, EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE, 20, 250-250, 2018

 Резюме:

Сърдечно-съдовите усложнения и особено сърдечната недостатъчност са водещата причина за заболяемост и смъртност при зависима от трансфузия таласемия майор. Счита се, че основният патофизиологичен механизъм е отлагането на желязо в техния миокард. Цел: да се изследва влиянието на натоваарването на сърцето с желязо при зависима от трансфузия таласемия върху структурните и функционални сърдечни параметри като ранни признаци на сърдечна недостатъчност. Пациенти и методи: изследвахме 37 пациенти с таласемия, средна възраст 32, 35±10,93 г., 54% жени, с ехокардиография, CMR (T2\*) и NT-proBNP Резултати: Средната стойност на T2\* е 24,7±11,8, медиана 27,17; 6 точки имат T2\*<10, 3 точки 10-20 и 24 точки>20. Съществува връзка между отлагането на желязо и съотношението E/e': стойността на T2\* намалява в горния тертил на E/e', докато максимумът му е в средния диапазон. При многофакторен линеен регресионен анализ със стъпаловиден подбор на променливите откриваме, че единственият значим ехокардиографски предиктор за миокардно-железно натоваарване 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, EF, LAVi, LVMi, TDISm, напрежение и средно SBP. Не намираме други значими корелации между T2\* и други сърдечни и хемодинамични параметри и NT-proBNP. Заключение: Връзката между отлагането на желязо и E/e' показва ранно влошаване на диастолната функция. Претоваарването на миокарда с желязо не е единствената причина за сърдечни усложнения, а фиброзата и хроничното исхемично състояние също са важни патогенетични фактори за развитието на сърдечна недостатъчност при пациенти с таласемия майор.

 Abstract:


Cardiovascular complications and especially the heart failure are the leading cause of morbidity and mortality in transfusion dependent Thalassemia Major. 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 thalassemia on structural and functional cardiac parameters as early signs of heart failure. Patients and Methods: we studied 37 thalassemic patients, mean age 32, 35±10,93 yrs, 54% female, with echocardiography, CMR (T2\*) and NT-proBNP Results: Mean value of T2\* is 24,7±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 and NT-proBNP. 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 patho-genetic factors for the development of heart failure in patients with thalassemia major.

## Публикации по критерий Г8

Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове

1. П. Пенева, С. Николова, К. Янков, Й. Радков, Я. Бочева, Л. Иванова, Делта неутрофилен индекс и интерлевкин 8 като прогностични и предиктивни маркери за развитието на сепсис, Торакална медицина, 2018, X, 1, 1:15.

 Резюме:

**Цел:** Цел на настоящото проучване бе да проследи ролята на Делта неутрофилния индекс (DN1) и Интерлевкин 8 като предиктивни и прогностични маркери при сепсис.

**Материали и методи:** Проведено бе проспективно проучване за периода от месец Януари 2017 г. до месец Юни 2018 г. в интензивните отделения на УМБАЛ „Света Марина Варна. При всички болни изследвахме DN1 и IL8 при включване в проучването. Карелация и мултиноминална логистична регресия бяха използвани за установяване на връзка между DN1 и IL8, както и дали тези маркери могат да бъдат предиктивни или прогностични фактори при сепсис и септичен шок. За разграничаването на септичните от несептични пациенти според стойностите на DN1 бе проведен t-тест

**Резултати:** Всички участници, общо 82, бяха разделени в три групи: 26 пациенти със сепсис, 19 пациенти със септичен шок и 37 пациенти с инфекции без критерии за сепсис, които служеха като контролна група. Получените резултати показаха, че DN1 е силен и значим прогностичен маркер за развитие- то на сепсис (Exp(B)=1,329, p=0,007) и септичен шок (Exp(B)=1,430, p= 0,001). Нивата на IL8 бяха значимо по високи в групите на сепсис в сравнение с тези в контролната група (t=3,537, p<0.001). Починалите в септичната група имаха значимо по-високи стойности на IL8 в сравнение с преживелите от сепсис пациенти (t= -1,703, p=0,054).


**Заклучение:**

DN1 и IL8 могат да бъдат надеждни маркери в диагностиката на сепсис, а IL8 е прогностичен показател за смъртност

 Abstract:

**Aim:** The present study evaluated the accuracy of DN1 (Delta neutrophil index ) and IL8 as predictive and prognostic factors in sepsis.




	<p><b>Materials and methods:</b> A prospective study was performed from January 2017 to June 2018 in 1CU, UMHAT "St. Marina"; Varna. We measured DN1 and IL8 in all patients. Correlations and multivariate logistic regressions were performed to test for associations and whether DN1 and IL8 were prognostic factors for sepsis and septic shock. Independent t-test was used to test the differences between the nonseptic and the septic groups.</p> <p><b>Results:</b> A total of 82 people were divided into three groups: 26 with sepsis, 19 with septic shock, and 37 infected patients without any criteria of sepsis as a control group. DN1 was a significant predictive factor for developing sepsis (Exp(B)= 1,329, p=0,007) and septic shock (Exp(B)=1,430, p=0,001). IL8 was significantly higher in sepsis groups than in the control group (t=3,537, p&lt;0,001). In the sepsis group, nonsurvivors had higher levels of IL8 than survivors (t=-1,703, p=0,094).</p> <p><b>Conclusion:</b> DN1 and IL8 may be valuable tools in assessing the diagnosis of sepsis and IL8 may be a prognostic factor for mortality.</p>
	<p>2. Мария Димова, Бранимир Каназирев, Валерия Калева, Светлана Герчева, Кристина Петрова, Весела Златева, Яна Бочева, Силвия Николова, Хемодинамични и ехокардиографски показатели на систолна функция при пациенти с Таласемия майор в сравнение с контроли., сп. Българска Кардиология бр. 1/2018 (45-50)</p> <p> <b>Резюме:</b> Сърдечно-съдовото засягане при бета-таласемия майор (ТМ) е основна причина за заболяемост и смъртност при тази група пациенти. Цел: да се установят рано настъпващите сърдечно-съдови 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. Материал и методи: 38 пациенти с ТМ (32,35 ± 10,93 год.) и 50 здрави контроли (31,06 ± 8,4 год.) бяха изследвани ехокардиографски. Резултати: Пациентите с ТМ със запазе на фракция на изтласкване имат по-висока сърдечна честота, по-голям минутен обем и по-висок сърдечен индекс, по-голяма левокамерна мускулна маса, по-голям индексирани телесистолен 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 сърдечно-съдово засягане и са със запазена фракция на изтласкване, се установяват ранни ехокардиографски изменения в систолната ЛК функция при сравнение със здрави контроли.</p> <p> <b>Abstract:</b> The leading cause for morbidity and mortality among patient with beta-thalassemia are the cardiovascular complications.</p>

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 "Sv. 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.

3. Мария Димова, Бранимир Каназирев, Валерия Калева, Светлана Герчева, Кристина Петрова, Весела Златева, Яна Бочева, д-р Силвия Николова, Показатели на диастолна функция и биохимични показатели – сравнение на пациенти с Таласемия Майор и здрави контроли, сп. Българска Кардиология бр. 1/2018 (40-44)

 Резюме:

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

Целта е да се установят рано настъпващите сърдечно-съдови изменения при пациенти с ТМ, лекувани в Центъра за коагулопатии и редки анемии към МБАЛ „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 ( $32,35 \pm 10,93$  год.) и 50 здрави контроли ( $31,06 \pm 8,4$  год.) 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.

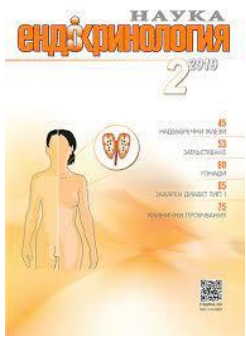
 Abstract:

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 "Sv. 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.



4. Гергана Попчева, Яна Бочева, Виолета Йотова, Соня Галчева, Йото Йотов, Боян Балев, Мила Бояджиева, Наталия Ушева, Ружа Панчева. Лабораторни биомаркери за оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти с тип 1 захарен диабет, списание Наука Ендокринология 2/2019.


**Резюме:**

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са основна причина за смъртност при тип 1 захарен диабет (Т1ЗД). Управлението на рисковите фактори за развитие на ССЗ при пациенти с Т1ЗД се основава на доказателства, предимно екстраполирани от проучвания за Т2ЗД. Хипергликемията, водеща до индуциране на оксидативен стрес, се счита за ключов патофизиологичен механизъм за развитие на микро- и макроваскуларни усложнения. Свързаните с нея биохимични процеси директно увреждат ендотелната функция, а също така индиректно повлияват на функцията на ендотелните клетки чрез синтез на растежни фактори, цитокини и вазоактивни медиатори в другите клетки. Въпреки това епидемиологичната връзка между гликемията и ССЗ не е напълно изяснена. Целта на настоящия обзор е систематичен анализ на потенциални лабораторни биомаркери за оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти с Т1ЗД, като особено внимание обърнахме на асиметричния диметиларгинин (ADMA), на адипонектина (ADPN) и остеопротегерина (OPG) като такива. Наличните литературни данни предполагат значителна тежест на ССЗ при пациенти с Т1ЗД и лошо управление на рисковите фактори. Това се основава на лошата доказателствена база за терапевтично управление на риска от ССЗ при пациенти с Т1ЗД. Обсъдиха се клиничните последици от епидемиологичните и патофизиологичните аспекти на връзката между Т1ЗД и ССЗ. Прегледахме наличната литература като отбелязахме области, в които липсва достатъчно яснота. Все повече клинични проучвания удостоверяват възможностите на новите класове лабораторни биомаркери, които характеризират сърдечно-съдовите промени при пациенти с Т1ЗД.

 Abstract:

Cardiovascular disease (CVD) is a major cause of death in type 1 diabetes mellitus (T1DM). Management of CVD risk factors in T1DM patients is based on evidence, mostly extrapolated from T2DM studies. Hyperglycemia, leading to the induction of oxidative stress, is considered a key pathophysiological mechanism for the development of micro- and macrovascular complications. Associated biochemical processes directly impair endothelial function and also indirectly affect endothelial cell function through the synthesis of growth factors, cytokines, and vasoactive mediators in other cells. However, the epidemiologic relationship between glycemia and CVD is not fully understood. The aim of the present review is a systematic analysis of potential laboratory biomarkers for the assessment of cardiovascular risk in patients with T1DM, with particular attention paid to asymmetric dimethylarginine (ADMA), adiponectin (ADPN) and osteoprotegerin (OPG) as such. The available literature suggests a significant burden of CVD in patients with T1DM and poor management of risk factors. This is based on the poor evidence base for therapeutic management of CVD risk in T1DM patients. The clinical implications of the epidemiological and pathophysiological aspects of the relationship between T1DM and CVD are discussed. We have reviewed the available literature noting areas where sufficient clarity is lacking. More and more clinical studies are validating the capabilities of new classes of laboratory biomarkers that characterize cardiovascular changes in patients with T1DM.

5. Yotov Y, Iotova V, Galcheva S, Popova R, Bocheva Y, Tsochev K, Usheva N, Boyadzhieva M. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular risk. Nauka Endokrinologia (in Bulgarian), 2017, 4, ISSN 1313-0897

 Резюме:

В последните десетилетия нараства както честотата на тип 1 захарен диабет (Т1ЗД), така и продължителността на живота на засегнатите. Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са дългосрочното усложнение на Т1ЗД с най-голямо значение за прогнозата при пациентите понастоящем. Докато за тип 2 захарен диабет има множество проучвания, касаещи връзката между ССЗ и диабета, данните при тип 1 захарен диабет са оскъдни и често директно екстраполирани. Целта на настоящия обзор е да представи накратко налични съвременни проучвания и данни относно сърдечно-съдовия риск, ролята и измерването на епикардната мастна тъкан и някои метаболитни маркери при възрастни с тип 1 захарен диабет. Обобщени са наличните знания относно някои по-значими показатели за повишен сърдечно-съдов риск (коронарен калциев скор и др.).

 Abstract:

In recent decades, both the incidence of type 1 diabetes mellitus (T1DM) and the life expectancy of those affected have increased. Cardiovascular disease (CVD) is the long-term complication of T1DM with the greatest prognostic significance in patients at present. While for type 2 diabetes there are numerous studies regarding the relationship between CVD and diabetes, data for type 1 diabetes

are scarce and often directly extrapolated. The purpose of this review is to summarize the current available studies and data on cardiovascular risk, the role and measurement of epicardial adipose tissue and some metabolic markers in adults with type 1 diabetes. The available knowledge on some more significant indicators of increased cardiovascular risk (coronary calcium score, etc.) is summarized.

6. Staykova S, Bocheva Y, Prodanova K. Comparison of specific bone biomarkers in chronic kidney disease Bulgarian patients with secondary hyperparathyroidism. IOSR J Dental Med Sci. 2018;17:85–90

 Резюме:

Вторичният хиперпаратироидизъм (sHPTH) е едно от най-честите усложнения на ХБН (хронично бъбречно заболяване), което променя минералния баланс с развитието на костни минерални нарушения и калцификации на меките тъкани. Лечението на костно-минералните нарушения изисква непрекъснато проследяване на Ca-P обмена, PTH (паратиреоидния хормон), серумните нива на витамин D и протеиновите костни маркери - остеокалцин, костна алкална фосфатаза - ВАР. В Клиниката по диализа на УМБАЛ "Св. Марина" са проследени и сравнени нивата на серумните биомаркери - ВАР, Osteocalcin, Vit D в две групи пациенти на диализа и пациенти с ХБН във 2 и 3 стадий с sHPTH. Резултатите показват статистически значими разлики между средните стойности на двете групи и между жените и мъжете в изследваните серумни нива на показателите.

 Abstract:

Secondary hyperparathyroidism (sHPTH) is one of the most common complications of CKD (chronic kidney disease), which alters the mineral balance with the development of bone mineral disorders and soft tissue calcifications. The treatment of bone-mineral disorders requires continuous monitoring of Ca-P exchange, PTH (parathyroid hormone), serum Vitamin D levels and the protein bone markers - osteocalcin, bone alkaline phosphatase - BAP. In the Clinic of Dialysis at University Hospital "St. Marina " are followed and compared serum biomarker levels - BAP, Osteocalcin, Vit D in two groups of patients-dialysis and CKD patients in 2 and 3 stage with sHPTH. The results show statistically significant differences between the mean values of the two groups and between female and male in the tested serum levels of the indicators.



7. Todorov, Iliyan; Bocheva, Yana; Gospodinova, Margarita; Popcheva, Gergana; Yordanov, Yordan; ; "Changes in the sera levels of amyloid A protein in the course of influenza, chickenpox and infectious mononucleosis", Scripta Scientifica Medica, 51, 1, 21-24, 2019

 Резюме:

**Въведение:** До момента не е имало рутинно измерван лабораторен маркер, който да показва остро възпаление с вирусен произход. Според някои автори, серумният амилоид А (SAA) протеин е от голямо значение при такива обстоятелства.

**Цел:** Целта на тази статия е да установи клиничното значение на SAA като потенциален лабораторен маркер за вирусни инфекции.

**Материали и методи:** Анализирани са серумни проби от 93 лица с различни вирусни инфекции, включително грип (n=31), инфекциозна мононуклеоза (n=31) и варицела (n=31). Нивата на SAA бяха проспективно измерени чрез имунотурбидиметрия, адаптирана към Olympus AU 400. Тридесет здрави лица бяха включени в контролната група.

**Резултати:** В сравнение с контролната група нивата на SAA са значително по-високи, достигайки средна концентрация до  $180,80 \pm 199,87$  mg/L. По време на реконвалесценцията нивата намаляват драстично, достигайки ниво до  $31,29 \pm 83,42$  mg/L. Най-високи концентрации са регистрирани при случаи с различни усложнения, като вторични бактериални инфекции. В сравнение със скоростта на утаяване на еритроцитите (ESR), С-реактивния протеин (CRP) и левкоцитите, нивата на SAA са статистически значими за незначителни възпалителни стимули, като вирусни инфекции.

**Заключение:** SAA се увеличава значително при различни вирусни инфекции, като грип, инфекциозна мононуклеоза и варицела. Ранното нормализиране на нивата му корелира с пълно възстановяване, липса на усложнения и благоприятна прогноза на заболяването.

 Abstract:

**Introduction:** Until now, there has been no routinely measured laboratory marker, which indicates acute inflammation from viral origin. According to some authors, the serum amyloid A (SAA) protein is of great importance in such circumstances.

**Aim:** The aim of this article is to establish the clinical significance of SAA as a potential laboratory marker for viral infections.

**Materials and Methods:** Sera samples from 93 subjects with different viral infections, including influenza (n=31), infectious mononucleosis (n=31), and chickenpox (n=31) were analyzed. Levels of SAA were prospectively measured by immunoturbidimetry, adapted on Olympus AU 400. Thirty healthy subjects were included in the control group.

**Results:** In comparison with the control group, the levels of SAA were significantly higher, reaching a mean concentration of up to  $180.80 \pm 199.87$  mg/L. During convalescence, the levels decreased dramatically achieving a level of up to  $31.29 \pm 83.42$  mg/L. The highest concentrations were registered in the cases with different complications, such as secondary

bacterial infections. In comparison with erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and leukocytes, SAA levels were statistically significant for minor inflammatory stimuli, such as viral infections are.

Conclusion: SAA increases significantly in the course of different viral infections, such as influenza, infectious mononucleosis, and chickenpox. Early normalization of its levels correlates with full recovery, lack of complications and auspicious prognosis of the disease.

8. Siderova, Mira; Hristozov, Kiril; Krasnaliev, Ivan; Boyadzieva, Mila; Bocheva, Yana; Radev, Radoslav; Nenkov, Rumen; Correlation between serum TSH and malignancy potential of thyroid nodules, Varna Medical Forum, 5, 2, 12-18, 2016



 Резюме:

Цели: Скорошни проучвания съобщават, че по-високите нива на TSH са свързани с повишена честота на злокачествено заболяване на щитовидната жлеза при пациенти с нодуларно заболяване на щитовидната жлеза. Въпреки това, различни условия могат да повлияят на концентрацията на TSH. Целта на нашето проучване беше да се свържат серумните нива на TSH при пациенти с тиреоидни възли с цитологични и хистологични резултати.

Материали и методи: 1483 последователни пациенти (1339 жени и 144 мъже) с нодуларно заболяване на щитовидната жлеза бяха оценени чрез ултразвукова аспирационна биопсия с тънка игла (FNAB) с цитологични резултати, класифицирани като недиагностични, доброкачествени, фоликуларни лезии, подозрителни или злокачествени. Серумните нива на TSH се измерват при представяне чрез хемилуминесцентен имуноанализ. 390 от пациентите са оперирани и окончателно хистологично са установени 83 карцинома.

Резултати: Общата чувствителност и специфичност на FNAB при прогнозиране на злокачествени заболявания са съответно 90,32% и 81,11%. Средният TSH в цитологично доброкачествени възли е 1 7032 569 mU/l, във фоликуларни лезии 2 3934 119 mU/l, в подозрителни възли 2 3262 317 mU/l и в злокачествени при цитология възли 3 0452 781 mU/l. Въпреки че в референтните граници нивата на TSH при злокачествени цитологии са значително по-високи от тези при доброкачествени случаи (p<0,0001). Тази връзка е потвърдена сред оперирани случаи, при които средният предоперативен TSH е значително по-висок при хистологично злокачествени, отколкото при доброкачествени възли (TSH 3,387 срещу 1,613 mU/l; p<0,0001). За да елиминираме факторите, влияещи върху концентрацията на TSH, изключихме всички пациенти с автономия на щитовидната жлеза, тиреоидит на Хашимото (положителни антитела, външен вид на УЗ, лимфоцитна инфилтрация при хистология) и тези на лечение с левотироксин или тиреостатик. Сред останалите пациенти средната стойност на TSH остава значително по-

ниска при доброкачествени, отколкото при злокачествени случаи (1,370 срещу 2,805 mU/l;  $p < 0,0001$ ).

Заклучение: Нашите резултати предполагат пряка връзка между серумния TSH и риска от злокачествено заболяване при тиреоидни възли както в цитологични, така и в хистологични серии след изключване на влиянието на различни заболявания на щитовидната жлеза и лекарства.

 Abstract:

**Objectives:** Recent studies have reported that higher levels of TSH are associated with an increased incidence of thyroid malignancy in patients with nodular thyroid disease. However, different conditions may affect TSH concentration. The aim of our study was to correlate serum TSH levels in patients with thyroid nodules with cytological and histological results. **Materials and methods:** 1483 consecutive patients (1339 women and 144 men) with nodular thyroid disease were evaluated by ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy (FNAB) with cytological results classified as nondiagnostic, benign, follicular lesion, suspicious or malignant. Serum levels of TSH were measured at presentation by chemiluminescent immunoassay. 390 of the patients were operated and final histology proved 83 carcinomas. **Results:** The overall sensitivity and specificity of FNAB in predicting malignancy were 90,32% and 81,11%, respectively. Mean TSH in cytologically benign nodules was 1,7032,569 mU/l, in follicular lesions 2,3934,119 mU/l, in suspicious nodules 2,3262,317 mU/l and in malignant on cytology nodules 3,0452,781 mU/l. Although in the reference range TSH levels in malignant cytologies were significantly higher than those in benign cases ( $p < 0,0001$ ). This relationship was confirmed among operated cases where mean preoperative TSH was significantly higher in histologically malignant than benign nodules (TSH 3,387 vs. 1,613 mU/l;  $p < 0,0001$ ). In order to eliminate the factors influencing TSH concentration, we excluded all patients with thyroid autonomy, Hashimoto's thyroiditis (positive antibodies, US appearance, lymphocytic infiltration on histology) and those on levothyroxin or thyrostatic treatment. Among the rest of the patients, mean TSH value remained significantly lower in benign than malignant cases (1,370 vs. 2,805 mU/l;  $p < 0,0001$ ).

**Conclusion:** Our results suggest a direct relationship between serum TSH and risk of malignancy in thyroid nodules both in cytological and histological series after excluding the influence of different thyroid diseases and medication.

9. Zheleva, Eleonora; Halilova, Dæergyul; Iotova, Violeta; Krumova, Darina; Ilieva, Nadezhda; Dimitrova, Nadezhda; Zlatkova, Darina; Marinov, Marin; Bocheva, Yana; Treatment of tetanus in childhood with MgSO<sub>4</sub>-benefits and risks, Varna Medical Forum, 7,1,59-65, 2018



Резюме:

Тетанусът е остро инфекциозно заболяване, характеризиращо се с клинична триадна мускулна ригидност, мускулен спазъм и дисфункция на автономната нервна система.



Управлението на болезнени, продължителен мускулен спазъм и ригидност е основен елемент при лечението на тетанус. В клиничната практика са използвани множество лекарства като бензодиазепини, опиати, пропофол, дантролен, баклофен, мускулни релаксанти. Алтернативен агент е MgSO<sub>4</sub>.

Представяме клиничен случай на тетанус при 12-годишно дете, при което за първи път в нашето интензивно отделение е приложена продължителна венозна инфузия на MgSO<sub>4</sub>. Лекарството се използва за овладяване на мускулни спазми в комбинация с Dormicum, Tilidine и Baclofen. С добавянето на MgSO<sub>4</sub> към терапията успяхме да овладеем мускулните спазми и да намалим ригидността, избягвайки повишаване на дозите на седатива и опиата, както и ендотрахеална интубация, последвана от трахеостомия, механична вентилация и мускулна релаксация.

Решението да представим нашия опит в лечението на тетанус чрез прилагане на продължителна i.v. инфузия с MgSO<sub>4</sub> се дължи на факта, че в литературата са описани само единични клинични случаи. Освен това посочените дози са били твърде променливи, може би защото децата са били с различна тежест на тетанус, със или без поддържаща изкуствена белодробна вентилация. Тези факти ни мотивираха да опишем нашия клиничен случай в детайли, за да подпомогнем бъдещата местна клинична практика.

 Abstract:

Tetanus is an acute infectious disease characterized by clinical triad muscle rigidity, muscle spasm and dysfunction of the autonomic nervous system. The management of the painful, protracted muscle spasm and rigidity is a basic element in the treatment of tetanus. Numerous medications such as benzodiazepines, opiates, propofol, dantrolene, baclofen, muscle relaxants have been used in clinical practice. An alternative agent is MgSO<sub>4</sub>. We present a clinical case of tetanus in a 12-year-old child, in which a prolonged intravenous infusion of MgSO<sub>4</sub> was used for the first time at our intensive care unit. The drug was used to control muscle spasms in combination with Dormicum, Tilidine and Baclofen. With the addition of MgSO<sub>4</sub> to the therapy, we managed to control muscle spasms and to reduce rigidity, avoiding increase in the doses of the sedative and opiate, as well as endotracheal intubation followed by tracheostomy, mechanical ventilation and muscle relaxation.

The decision to present our experience of managing tetanus by application of continuous i.v. infusion with MgSO<sub>4</sub> was due to the fact that only single clinical cases were described in the literature. Furthermore, the indicated doses were too variable, perhaps because the children were with varying severity of tetanus, with or without supportive artificial lung ventilation. These facts motivated us to describe our clinical case in detail in order to support future local clinical practice.



10. Belcheva, Milena Ivanova; Pancheva, Ruzha Zlatanova; Bocheva, Yana Dimitrova; Balev, Boyan Dobrev; Kaleva, Valeriya Ignatova; Iotova, Violeta Mihova; Bone mineral density and its determinants in long-term childhood Hodgkin's lymphoma survivors-a pilot study, Varna Medical Forum, 8, 2, 51-58, 2019

 Резюме:

**Цел:** Целта на това проучване е да се оцени костната минерална плътност (BMD) и нейните детерминанти при дългосрочно преживели лимфом на Ходжкин (HL) в детска възраст, лекувани и проследявани в един център.

**Методи:** Сравнихме 18 дългосрочно оцелели на възраст между 18 и 34 години (средна възраст  $26,2 \pm 3,9$  години) с 25 контроли, съответстващи на възрастта и пола, и оценихме техните антропометрични характеристики и биохимични и хормонални параметри. BMD, BMD Z-резултати и T-резултати за млади възрастни, съдържание на костни минерали (BMC), мастна маса (FM), чиста маса (LM) и апендикуларна чиста маса (ALM) бяха измерени чрез Dual-energy на цялото тяло Рентгенова абсорбциометрия (DEXA). Тяхната физическа активност (PA) беше оценена чрез въпросници и полуструктурирани интервюта.

**Резултати:** Средно  $12,3 \pm 3,2$  години след завършване на лечението, оцелелите от HL имат по-ниски Z-резултати за КМП и T-резултати за КМП при млади възрастни ( $-0,03 \pm 1,07$  срещу  $0,69 \pm 1,19$ ,  $p = 0,04$  и  $-0,20 \pm 0,92$  срещу  $0,48 \pm 1,27$ ,  $p = 0,07$ , съответно). Хипергонадотропен хипогонадизъм е открит при 54,5% от оцелелите мъже, а 3 от 7 оцелели жени са с тиреоидна дисфункция. Никой участник не е имал SDSBMD под -2. Честотата на BMD Z-резултати  $< -1$  сред оцелелите е 16,7% (3/18). Всички оцелели от HL с BMD Z-резултат  $< -1$  са мъже. Те са били лекувани с по-интензивна терапия ( $n=3$ ) и 2 от тях са имали хипогонадизъм, предизвикан от лечението. В сравнение с контролите, оцелелите, особено жените, показват по-ниска честота и продължителност на физическата спортна активност ( $1,6 \pm 2,1$  срещу  $3,7 \pm 3,4$ /седмица,  $p = 0,02$  и  $90 \pm 127$  срещу  $279 \pm 419$  минути/седмица,  $p = 0,06$ ). BMD корелира положително с LM, ALM и параметрите на физическата активност. Чистата маса, по-напредналата възраст при поставяне на диагнозата и дозата на лъчетерапията, приложена по време на лечението, са били независими предиктори на BMD при оцелели от HL.

**Заключение:** В сравнение с контролите, оцелелите в дългосрочна детска възраст с ХЛ имат по-ниски Z-резултати за КМП и T-резултати за КМП на възраст, близка до пика на тяхната индивидуална костна маса. Мъжете, лекувани с интензивна терапия, имат влошено здраве на костите в контекста на индуциран от терапия хипогонадизъм и ниска физическа активност. Навременното откриване на ниска BMD, лечение на хормонални дисфункции и повишаване на PA са ефективни средства за предотвратяване и забавяне на късната заболеваемост.

 Abstract:

**Aim:** The purpose of this study is to evaluate bone mineral density (BMD) and its determinants in long-term survivors of childhood Hodgkin`s lymphoma (HL), treated and followed up in a single center.

**Methods:** We compared 18 long-term survivors between 18 and 34 years of age (mean age  $26.2 \pm 3.9$  yrs), to 25 age- and sex-matched controls and assessed their anthropometric features and biochemical and hormonal parameters. The participants` BMD, BMD Z-scores and young-adult T-scores, bone mineral content (BMC), fat mass (FM), lean mass (LM) and appendicular lean mass (ALM) were measured by whole body Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Their physical activity (PA) was assessed through the means of questionnaires and semi-structured interviews.

**Results:** An average of  $12.3 \pm 3.2$  yrs after treatment completion, HL survivors had lower BMD Z-scores and BMD young-adult T-scores ( $-0.03 \pm 1.07$  vs  $0.69 \pm 1.19$ ,  $p = 0.04$  and  $-0.20 \pm 0.92$  vs  $0.48 \pm 1.27$ ,  $p = 0.07$ , respectively). Hypergonadotropic hypogonadism was found in 54.5% of male survivors, and 3 out of 7 female survivors presented with thyroid dysfunction. No participant had SDSBMD lower than -2. The frequency rate of BMD Z-scores  $< -1$  among survivors was 16.7% (3/18). All HL survivors with a BMD Z-score  $< -1$  were males. They were treated with more intensive therapy ( $n=3$ ) and 2 of them presented with treatment-induced hypogonadism. Compared to controls, survivors, especially women, exhibited lower physical sports activity frequency and duration ( $1.6 \pm 2.1$  vs  $3.7 \pm 3.4$ /week,  $p = 0.02$  and  $90 \pm 127$  vs  $279 \pm 419$  min/week,  $p = 0.06$ ). BMD positively correlated with LM, ALM and physical activity parameters. Lean mass, older age at diagnosis and the dose of the radiotherapy delivered during treatment were all independent predictors of BMD in HL survivors.

**Conclusion:** Compared to controls, long-term childhood HL survivors have lower BMD Z-scores and BMD T-scores at an age close to their individual bone mass peak. Males treated with intensive therapy present with deteriorated bone health in the context of therapy-induced hypogonadism and low physical activity. The timely detection of low BMD, treating hormonal dysfunctions and increasing PA are effective means to preventing and delaying late morbidity.

11. Nedzhib, Atche; Ivanova, Zinaida; Bocheva, Yana; ,Aldosterone And Renin-Indications For Testing And Pre-Analytical Requirements,Varna Medical Forum,7,,162-166,2018,

 Резюме:

**Въведение:** По данни на СЗО високото кръвно налягане е най-често срещаното хронично заболяване, което причинява 7,5 милиона или 12,8% от всички смъртни случаи годишно в световен мащаб. Ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS)



играе важна роля в запазването на хемодинамичната стабилност в отговор на загубата на кръвен обем, сол и вода.

Цел: Обикновено се назначава кръвен тест за ренин, за да се открие причината за повишено кръвно налягане, недостатъчен отговор на антихипертензивната терапия и ниски нива на калий в кръвта. Индикациите за измерване на алдостерон са предназначени за използване при диагностика и лечение на първичен алдостеронизъм, хипертония, причинена от първичен алдостеронизъм, селективен хипоалдостеронизъм, едематозни състояния и други състояния на електролитен дисбаланс. Тъй като ренинът и алдостеронът са толкова тясно свързани, двете вещества често се тестват заедно като съотношение алдостерон към ренин (ARR).

Материали и методи: Нивата на ренин и алдостерон се изследват в клиничната лаборатория на УМБАЛ „Св. Марина“ с автоматизиран имунохимичен анализатор LIASON®, DIASORIN, който използва технологията хемилуминесцентен имуноанализ (CLIA). За скрининг на нивата на ренин и алдостерон се използва EDTA плазма и 24-часова урина.

Резултати: Референтните диапазони на тестовете за ренин и алдостерон могат да бъдат повлияни от позицията на тялото при вземане на кръв, прием на сол, стрес, бременност, разнообразие от предписани лекарства и добавки – кортикостероиди, естрогени, кофеин, бета-блокери, вазодилататори, диуретици, ACE инхибитори. Нормалните стойности на алдостерона в плазмата са: 0,6-0,98 pmol/L в изправено положение и 0,03-0,65 pmol/L – в легнало положение; алдостерон в урината - 1,19-28,1 µg/24h.

Нормалните стойности на плазмения ренин са: 4,4-46,1 в IU/mL – изправено положение и 2,8-39,9 в IU/mL – в легнало положение.

Заклучение: Измерването на нивата на ренин и алдостерон се използва като скринингов тест за диагностика и лечение на хипералдостеронизъм и хипертония.

Резултат в рамките на референтен диапазон не изключва наличието на заболяване и трябва да се тълкува във връзка с клиничната картина на пациента и други диагностични процедури. За постигане на надеждни резултати е необходима прецизна техника и стриктно спазване на преданалитичните изисквания

 Abstract:

Introduction: According to WHO data, high blood pressure is the most common chronic disease that causes 7.5 million or 12.8% of all deaths yearly on a global scale. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a significant role in preserving hemodynamic stability in response to the loss of blood volume, salt and water.

Aim: A blood renin test is usually ordered to detect the cause of increased blood pressure, insufficient response to antihypertensive therapy and low blood potassium levels. Indications for aldosterone measurements are intended for use in the diagnosis and treatment of primary aldosteronism, hypertension caused by primary aldosteronism, selective hypoaldosteronism, edematous states and other conditions of electrolyte imbalance. Since

renin and aldosterone are so closely related, both substances are often tested together as aldosterone-to-renin ratio (ARR).

**Materials and Methods:** The levels of renin and aldosterone are being tested in the Clinical Laboratory at the St. Marina University Hospital, with an automated immunochemical analyzer LIASON®, DIASORIN, which uses chemiluminescent immunoassay (CLIA) technology. For screening renin and aldosterone levels EDTA plasma and 24-hour urine collection are used.

**Results:** Reference ranges of renin and aldosterone tests can be affected by body position when blood is drawn, salt intake, stress, pregnancy, variety of prescribed medications and supplements – corticosteroids, estrogens, caffeine, beta blockers, vasodilators, diuretics, ACE inhibitors. The normal value range for aldosterone in plasma is: 0.6-0.98 nmol/L for upright position, and 0.03-0.65 nmol/L – in a lying down position; aldosterone in the urine - 1.19-28.1 µg/24h. The normal value range for plasma renin is: 4.4-46.1 in IU/mL – upright position and 2.8-39.9 in IU/mL – in a lying down position.

**Conclusion:** Measuring renin and aldosterone levels is used as a screening test for diagnosis and treatment of hyperaldosteronism and hypertension. A score within a reference range does not exclude the presence of a disease and it should be interpreted in conjunction with the patient's clinical picture and other diagnostic procedures. In order to achieve reliable results, precise technique and strict observance of the pre-analytical requirements are required

12. Sarkisyan, Neli; Ivanova, Zinaida; Bocheva, Yana; ,The Comparison Of Automated Urine Analysis With Manual Microscopic Examination For Urinalysis,Varna Medical Forum,7,,277-279,2018



 Резюме:

**Въведение:** Анализът на урината е едно от най-често провежданите изследвания в клиничната лаборатория. Той е индикатор за състоянието на пикочните пътища. Ръчното микроскопско изследване на утайки отнема много време и липсва стандартизация.

**Цел:** В това проучване са сравнени резултатите от ръчното микроскопско изследване и автоматизиран анализ на урината.

**Материали и методи:** Анализирани са общо 94 проби от урина с автоматичен анализатор на уринен седимент Dirui FUS – 100 и с ръчен микроскопски метод с помощта на камера за броене на Fuchs – Rosenthal. Сравняват се резултатите за левкоцити и еритроцити.

**Резултати:** В изследваните проби от урина средната стойност за левкоцитите, преброени от автоматичния анализатор, е изчислена като  $163 \pm 77$  / микрол, за левкоцитите, преброени с камера за броене –  $201 \pm 45$  / микрол. За еритроцитите, преброени от автоматизиран анализатор, средната стойност е изчислено като  $47 \pm 48,5$ /микрол и за

еритроцитите, преброени с помощта на камера за броене -  $22 \pm 13,5$  / микрол. Статистическите анализи бяха извършени чрез теста на Т Студент ( $p < 0,05$ ) и беше определена статистически значима разлика за броя на левкоцитите ( $p = 0,04$ ) и за броя на еритроцитите ( $p = 0,00081$ ), като се използват и двата метода.

Дискусия: Автоматизираните системи са важни по отношение на стандартизацията на измерванията и скоростта на извършване на анализа. Микроскопският анализ на патологична проба изисква приблизително 20 минути. Анализаторът на уринен седимент FUS – 100 може да анализира 50 проби на час. Автоматизираните анализатори се използват успешно за скрининг на проби от урина. Когато се комбинира с химичен анализ на урината, добре обученият персонал може лесно да разпознае пробите, за които има съмнение за неточен резултат, и да ги анализира под микроскоп. Автоматизираните анализатори оптимизират работния процес, като осигуряват значително време за разходка на лабораторния персонал.

Заключение: Dirui FUS – 100 използва техника за идентификация с изкуствен интелект. Системата извършва автоматизирано калибриране, осигурява стандартизация на измерването и повторяемост и точност на анализа

 Abstract:




Introduction: Urinalysis is one of the most commonly performed tests in the clinical laboratory. It is an indicator of the status of urinary tract. Manual microscopic sediment examination is time-consuming and lacks standardization.

Aim: In this study the results from manual microscopic examination and automated urine analysis were compared.

Materials and Methods: A total of 94 urine samples were analyzed by Dirui FUS – 100 automatic urine sediment analyzer and by manual microscopic method using Fuchs – Rosenthal’s counting chamber. The results for leucocytes and erythrocytes were compared.

Results: Within the tested urine samples the average value for leucocytes counted by the automated analyzer was calculated as  $163 \pm 77$  / microl, for leucocytes counted using counting chamber –  $201 \pm 45$  / microl. For erythrocytes counted by the automated analyzer the average value was calculated as  $47 \pm 48,5$  / microl and for the erythrocytes counted using counting chamber -  $22 \pm 13,5$  / microl. Statistical analyses were performed by the T Student’s Test ( $p < 0.05$ ) and statistically significant difference was determined for the leucocyte count ( $p = 0.04$ ) and for the erythrocyte count ( $p = 0.00081$ ) using both methods.

Discussion: Automated systems are important in terms of standardization of measurement and speed of the analysis performance. The microscopic analysis of a pathological sample requires approximately 20 min. FUS – 100 Urine Sediment Analyzer is able to analyze 50 samples per hour. The automated analyzers are successfully used for screening urine samples. When combined with urine chemistry analysis the well trained staff can easily recognize the samples suspect for inaccurate result and to analyze them microscopically. The automated analyzers optimize the work process, providing significant amount of walk-away time for the laboratory staff.

	<p>Conclusion: Dirui FUS – 100 uses artificial intelligence identification technique. The system performs automated calibration, provides standardization of the measurement and repeatability and accuracy of the analysis</p>
	<p>13. Yankov, Yanko; Bocheva, Yana; ,The value of the delta neutrophil index in odontogenic and non-odontogenic abscess surgery of the head and the neck,Varna Medical Forum11, 211-2017,2022,</p> <p> Резюме:</p> <p>Въведение: Делта неутрофилният индекс (DNI) е сравнително нов маркер за диагностика и проследяване на инфекциозни заболявания. Все още не е изследван в хирургията на възпалителните заболявания на главата и шията.</p> <p>Материали и методи: Проучването включва 80 пациенти с абсцеси на главата и шията на възраст над 18 години, на които са изследвани нивата на белите кръвни клетки, неутрофилите и DNI. Те бяха разделени на две групи - 50 (28 мъже и 22 жени) с одонтогенни и 30 (20 мъже и 10 жени) с неодонтогенни абсцеси. Контролната група се състоеше от 51 здрави хора на еднаква възраст и пол. DNI се определя с диференциален анализатор на кръвни клетки от 5 части ADVIA 2120 (Siemens).</p> <p>Резултати и обсъждане: В групата с одонтогенни абсцеси средната стойност на левкоцитите е <math>11.18 \times 10^3/L</math>, на неутрофилите е <math>8.45 \times 10^3/L</math>, а на DNI е 0.89%. В групата с неодонтогенни абсцеси средната стойност на левкоцитите е <math>10.57 \times 10^3/L</math>, на неутрофилите е <math>7.24 \times 10^3/L</math>, а на DNI е 0.74%. В контролната група средната стойност на левкоцитите е <math>7.04 \times 10^3/L</math>, на неутрофилите е <math>4.02 \times 10^3/L</math>, а на DNI е -1,15%. В групата с одонтогенни абсцеси се наблюдават по-високи стойности на левкоцити, неутрофили и DNI в сравнение с тези в групата с неодонтогенни абсцеси. В изследваната група с одонтогенни абсцеси се наблюдават статистически значими (<math>p &lt; 0.05</math>) по-високи стойности на левкоцити, неутрофили и DNI в сравнение с тези в контролната група. Стойностите на левкоцитите, неутрофилите и DNI в изследваната група с неодонтогенни абсцеси са значително по-високи (<math>p &lt; 0.05</math>) от същите маркери в контролната група.</p> <p>Заклучение: Според резултатите смятаме, че DNI може да се използва като потенциален лабораторен маркер за диагностика и лечение на пациенти с одонтогенни и неодонтогенни абсцеси на главата и шията.</p> <p> Abstract:</p> <p>Introduction:The delta neutrophil index (DNI) is a relatively new marker for diagnosis and following-up of infectious diseases. It has not been examined in the surgery of inflammatory diseases of head and neck yet.</p> <p>Materials and Methods: The study included 80 patients with abscesses of head and neck over the age of 18 who had white blood cell, neutrophil, and DNI levels tested. They were divided into two groups—50 (28 men and 22 women) with odontogenic and 30 (20 men and 10</p>

women) with non-odontogenic abscesses. The control group consisted of 51 age- and gender-matched healthy people. DNI was determined with a 5-part differential blood cell analyzer ADVIA 2120 (Siemens).

Results and Discussion: In the group with odontogenic abscesses the average value of leukocytes was  $11.18 \times 10^3/L$ , of neutrophils was  $8.45 \times 10^3/L$ , and that of DNI was 0.89%. In the group with non-odontogenic abscesses the average value of leukocytes was  $10.57 \times 10^3/L$ , of neutrophils was  $7.24 \times 10^3/L$ , and that of DNI was 0.74%. In the control group, the mean value of leukocytes was  $7.04 \times 10^3/L$ , of neutrophils was  $4.02 \times 10^3/L$ , and that of DNI was 1.15%. Higher values of leukocytes, neutrophils, and DNI were observed in the group with odontogenic abscesses compared to those in the group with non-odontogenic abscesses. Statistically significant ( $p < 0.05$ ) higher values of leukocytes, neutrophils, and DNI were observed in the studied group with odontogenic abscesses compared to those in the control group. The values of leukocytes, neutrophils and DNI in the studied group with non-odontogenic abscesses were significantly higher ( $p < 0.05$ ) than the same markers in the control group.

Conclusion: According to the results, we believe that DNI might be used as a potential laboratory marker for diagnosing and treatment of patients with odontogenic and non-odontogenic abscesses of head and neck.

14. Lateva, Mina; Bliznakova, Dimitrichka; Galcheva, Sonya; Bocheva, Yana; Neshkinska, Maria; Mladenov, Vilhelm; Halvadhziyan, Irina; Yordanova, Galina; Boyadzhiev, Veselin; Yotov, Yoto; "Childhood obesity, renal injury and future disease risk", Scripta Scientifica Medica, 49, 1, 38-46, 2017,

 Резюме:

**ВЪВЕДЕНИЕ:** Доказателствата свързват затлъстяването с гломерулна хиперфилтрация. Едновременно възпаление, хипертония, дислипидемия и инсулинова резистентност представляват допълнителни установени рискове за бъбречното здраве както при деца, така и при възрастни. Нашата цел беше да проучим връзката между детското затлъстяване и риска от бъбречно увреждане.

**МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ:** В проучването са включени общо 114 деца със затлъстяване, но иначе здрави, които са изследвани през 2013 г. (средна възраст  $11,5 \pm 3,6$ ). Ауксологята се измерва с помощта на стандартни процедури. Пубертетният статус се определя с помощта на скалата на Tanner. Изследванията на кръвта и урината са направени след нощно гладуване. Размерът на бъбреците се измерва чрез стандартен абдоминален ултразвук; Бяха изчислени бъбречният обем и очакваната скорост на гломерулна филтрация.

**РЕЗУЛТАТИ:** Микроалбуминурия е открита при 8,5% от децата, а 40,2% от всички пациенти са с високо систолно кръвно налягане (АН). Близо половината от децата (43,4%) показват инсулинова резистентност (оценена от НОМА-IR) и 95,4% показват хиперинсулинизъм. Обемът на бъбреците корелира с обиколката на талията (WC) (ляв



$r=0.636$ ,  $p<0.001$ ; десен  $r=0.532$ ,  $p<0.001$ ), както и с теглото и повишеното систолно АН. Всички деца с хиперфилтрация (9,6% от всички) на този етап са имали повишен общ холестерол и триглицериди. При други 14,3% от децата (всички в пубертета) скоростта на гломерулна филтрация е ниска и те имат значително по-голям обем на бъбреците (ляв  $p<0,001$ ; десен  $p=0,004$ ), HOMA-IR ( $p=0,001$ ), WC и BMI ( $p<0,001$ ) в сравнение с тези с нормална и скорост на хиперфилтрация.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** За да обобщим, детското затлъстяване показва връзка с установени рискови фактори за бъбречна токсичност. Остава да се проучи дали обемът на бъбреците при деца със затлъстяване има независима прогностична стойност за бъдещо хронично бъбречно заболяване.

 Abstract:

**INTRODUCTION:** Evidence associates obesity with glomerular hyperfiltration. Concurrent inflammation, hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance represent further established risks to renal health in both children and adults. Our aim was to investigate the relationship between childhood obesity and the risk of renal impairment.

**MATERIALS AND METHODS:** A total of 114 obese but otherwise healthy children, who were investigated in 2013, were included in the study (mean age  $11.5\pm 3.6$ ). Auxology was measured using standard procedures. The pubertal status was defined applying the Tanner scale. Blood and urine tests were performed after overnight fast. Kidney size was measured by standard abdominal ultrasound; kidney volume and estimated glomerular filtration rate were calculated.

**RESULTS:** Microalbuminuria was detected in 8.5% of the children, and 40.2% of all patients were with high systolic blood pressure (BP). Close to half of the children (43.4%) showed insulin resistance (assessed by HOMA-IR) and 95.4% displayed hyperinsulinism. Kidney volume correlated with waist circumference (WC) (left  $r=0.636$ ,  $p<0.001$ ; right  $r=0.532$ ,  $p<0.001$ ), as well as with weight and elevated systolic BP. Children with hyperfiltration (9.6% of all) at this stage all had elevated total cholesterol and triglycerides. In further 14.3% of the children (all pubertal) the glomerular filtration rate was low, and they had significantly larger kidney volume (left  $p<0.001$ ; right  $p=0.004$ ), HOMA-IR ( $p=0.001$ ), WC and BMI ( $p<0.001$ ) compared to those with normal and hyperfiltration rate.

**CONCLUSION:** To summarize, childhood obesity showed an association with established risk factors for renal toxicity. Whether kidney volume in obese children has an independent predictive value of future chronic kidney disease remains to be investigated.



15. Rankova, Kamelia; Iotova, Violeta; Mladenov, Vilhelm; Karamfilova, Teodora; Bazdarska, Yuliya; Yordanova, Nikolinka; Halvadjian, Irina; Hachmeriyan, Mari; Bocheva, Yana; Boyadzhiev, Veselin; , Treatment with recombinant growth hormone in children with Turner syndrome: a study from a tertiary university center, Scripta Scientifica Medica, 53, 1, 9-14, 2021,

 Резюме:

**Въведение:** Синдромът на Turner (TS) е рядко заболяване с типични фенотипни прояви и нисък ръст. Част от терапията при пациенти с ТС е рекомбинантният човешки растежен хормон (rhGH), който води до подобрена скорост на ръст и крайна височина.

**Цел:** Целта на настоящото проучване е да обобщи резултатите от диагностиката и лечението с rhGH на пациенти с TS, проследени в третичен университетски център от 2011 до 2020 г.

**Пациенти и методи:** Дизайнът на изследването е ретроспективна кохортна оценка.

Всички участници в проучването са имали поне една пълна година наблюдение в центъра. В проучването са участвали общо 28 деца с генетично потвърден кариотип на TS или TS вариации на възраст между 2 и 18 години, 92,9% от които са момичета.

**Резултати:** Средната възраст при поставяне на диагнозата е  $9,6 \pm 3,7$  години. Терапията с rhGH е започнала на  $9,27 \pm 3,4$  години при 22 (78.5%) от тях със средна доза rhGH от  $0,035 \pm 0,006$  mg/kg/d, което е довело до наддаване на височина от  $8,0 \pm 1,3$  cm за първата година. С подобна доза rhGH за 2-рата година от лечението ( $0,033 \pm 0,007$  mg/kg/ден), беше постигната скорост на растеж от  $6,8 \pm 1,1$  cm ( $p < 0,005$ ). Положителна промяна в SDSheight се наблюдава за първата година от лечението ( $-2,75 \pm 1,2$  спрямо  $-2,27 \pm 1,2$ ,  $p = 0,005$ ). SDSIGF-1 преди и след една година на лечение се повишава значително ( $-0,74 \pm 1,1$  спрямо  $1,57 \pm 1,4$ ,  $p = 0,001$ ), без да надвишава 2,0 SD.

**Заклучение:** Постигнатият растеж в представената кохорта от ТС е неоптимален, въпреки че е в съответствие с международните насоки за лечение на ТС и може да помогне за оптимизиране на бъдещия подход към лечението на пациенти с ТС в нашия център.

 Abstract:

**Introduction:** Turner syndrome (TS) is a rare disease with typical phenotype manifestations and short stature. Part of the therapy in TS patients is the recombinant human growth hormone (rhGH) that leads to improved height velocity and final height.

**Aim:** The aim of the current study is to summarize the results of the diagnosis and treatment with rhGH of the TS patients followed up at a tertiary university center from 2011 to 2020.

**Patients and Methods:** The study design is a retrospective cohort evaluation. All study participants had at least one full year of observation at the center. A total of 28 children with genetically confirmed TS or TS variation karyotype, aged between 2 and 18 years, 92.9 % of whom were girls, participated in the study.

Results: The mean age at diagnosis was  $9.6 \pm 3.7$  years. Therapy with rhGH was started at  $9.27 \pm 3.4$  years in 22 (78.5%) of them with a mean rhGH dose of  $0.035 \pm 0.006$  mg/kg/d, which led to height gain of  $8.0 \pm 1.3$  cm for the first year. With a similar rhGH dose for the 2nd year of treatment ( $0.033 \pm 0.007$  mg/kg/d), height velocity of  $6.8 \pm 1.1$  cm was achieved ( $p < 0.005$ ). A positive change in SDSheight was observed for the first year of therapy ( $-2.75 \pm 1.2$  vs.  $-2.27 \pm 1.2$ ,  $p = 0.005$ ). SDSIGF-1 before and after one treatment year increased significantly ( $-0.74 \pm 1.1$  vs.  $1.57 \pm 1.4$ ,  $p = 0.001$ ), without exceeding 2.0 SD.

Conclusion: The achieved growth in the presented TS cohort is suboptimal though consistent with the international guidelines for treatment of TS, and could help optimize future treatment approach to TS patients in our center.

16. Hadzhieva, Elitsa; Boyadzhieva, Mila; Iotova, Violeta; Galcheva, Sonya; Tsochev, Kaloyan; Chalykova, Tatiana; Yotov, Yoto; Balev, Boyan; Bocheva, Yana; Usheva, Nataliya; Mortality in childhood-onset type 1 diabetes, Scripta Scientifica Medica, 51, 1, 9-15, 2019,

 Резюме:

Общопризнато е, че усложненията, свързани с диабета, са водещата причина за все още нарастващата заболяемост и смъртност от диабет и оказват тежко икономическо бреме за обществото. Откриването на инсулина доведе до драматична промяна в очакваната продължителност на живота на пациентите с диабет тип 1 (T1D). Освен това, това предизвика голяма промяна в разпределението на причините за смърт - от диабетна кома в ерата преди инсулина до дълготрайни усложнения, които са преобладаващите причини за смърт в наши дни. Целта на настоящия преглед е да се оценят тенденциите в нивата на абсолютна и относителна смъртност, както и водещите причини за смърт сред пациенти с T1D в детска възраст (< 18 години) в популации от различни географски ширини. Също така се наблюдава как продължителността на заболяването, възрастта при поставяне на диагнозата и годината на поставяне на диагнозата влияят върху тези тенденции на смъртност. Осем популационни проучвания, публикувани на английски през последните 14 години, както и още едно, публикувано през 2001 г., с различна продължителност на проследяване, са включени в прегледа. Въпреки това е трудно да се сравняват различни популации поради различията в методите на изследване и характеристиките на изследваните кохорти.

 Abstract:

It is well-recognized that diabetes-related complications are the leading cause of the still increased morbidity and mortality from diabetes and exert a heavy economic burden on society. The discovery of insulin led to a dramatic change in life expectancy of patients with type 1 diabetes (T1D). Furthermore, it caused a major shift in the distribution of causes of death - from diabetic coma in the pre-insulin era, to long-term complications being the



predominant causes of death nowadays. The aim of the present review is to assess the trends in the absolute and the relative mortality rates as well as the leading causes of death among patients with childhood-onset (< 18 years) T1D in populations from different latitudes. It is also observed how disease duration, age at diagnosis, and year of diagnosis affect these mortality trends. Eight population-based studies published in English in the last 14 years, as well as another one, published in 2001, with different duration of follow-up, are included in the review. However, it is hard to compare different populations due to the dissimilarities in the study methods and the characteristics of the examined cohorts.

17. Bazdarska, Yuliya; Iotova, Violeta; Mladenov, Vilhelm; Boyadzhiev, Veselin; Stoycheva, Rositsa; Galcheva, Sonya; Bocheva, Yana; „Advantages from “do-it-yourself” loops among children and adolescents in Varna’s Diabetes Center, Scripta Scientifica Medica, 52,1,12-19, 2020

 Резюме:

**Въведение:** През последните 5 години употребата на автоматични системи за доставяне на инсулин нараства при пациенти със захарен диабет тип 1 (ЗД1). Доказано е, че те подобряват метаболитния контрол, намаляват времето, прекарано в хипогликемия и броя на епизодите на нощна хипогликемия; увеличават времето, прекарано в целта и са осъществими и безопасни.

**Цел:** Нашата цел е да оценим гликемичния контрол при деца/юноши, използващи „направи си сам“ (DIY) неodobрени от регулаторните органи вериги за доставяне на инсулин срещу терапия със сензорна помпа (SAP).

**Материали и методи:** Общо 43 семейства с дете/деца с T1DM на лечение с помпа и непрекъснато използване на непрекъснат мониторинг на глюкозата (CGM) бяха поканени да участват в проучването; Приети са 31 (72,1%) от семействата. Децата са проследени в продължение на 6 месеца, общо 196 пациентомесеца.

**Резултати:** Проучвателната група се състоеше от 31 деца с T1DM, 24 (77,4%) от тях бяха на SAP, а 7 (22,6%) използваха DIY loops. Не са наблюдавани разлики по отношение на възрастта, продължителността на диабета и дневната доза инсулин между групите.

Пациентите на DIY бримки прекараха значително повече време в диапазона (83,0 срещу 68,8%,  $p=0,02$ ), по-малко време в хипергликемия над 14 mmol/L (2,1 срещу 8,6%,  $p=0,02$ ). Те са имали значително по-добър HbA1c на 6-ия месец (6,5 срещу 7,2%,  $p=0,006$ ) спрямо пациентите със SAP за периода на проследяване. Не е настъпила тежка хипогликемия и диабетна кетоацидоза (DKA). Няма разлики между половете и в двете групи.

**Заключение:** Направи си сам нерегистрирани системи с примки показаха обещаващи резултати за по-добър метаболитен контрол поне по отношение на средните нива на кръвната захар (BGLs) и без увеличаване на риска от тежка хипогликемия и DKA.

Допълнително въздействие е. ж. средната доза инсулин, дългосрочната ефикасност, консумираните мазнини/протеини в ежедневните диети и т.н. остава да бъдат проучени в бъдещи по-големи и по-дълги проучвания.



 Abstract:

**Introduction:** In the last 5 years, the use of automatic insulin delivery systems has been increasing among patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). It has been shown that they improve metabolic control, decrease the time spent in hypoglycemia and the number of episodes of nocturnal hypoglycemia; increase the time spent in target and are feasible and safe.

**Aim:** Our aim is to evaluate the glycemic control in children/adolescents using do-it-yourself (DIY) regulatory unapproved insulin-delivery loops vs sensor-augmented pump therapy (SAP).

**Materials and Methods:** A total of 43 families with child/children with T1DM on pump treatment and continuous use of continuous glucose monitoring (CGM) were invited to participate in the study; 31 (72.1%) of the families accepted. The children were followed for 6 months, a total of 196 patient months.

**Results:** The study group consisted of 31 children with T1DM, 24 (77.4%) of them were on SAP, and 7 (22.6%) used DIY loops. No differences were observed in regard to age, duration of diabetes, and daily insulin dose between groups. Patients on DIY loops spent significantly more time in range (83.0 vs 68.8%,  $p=0.02$ ), less time in hyperglycemia above 14 mmol/L (2.1 vs 8.6%,  $p=0.02$ ). They had significantly better HbA1c at the 6th month (6.5 vs 7.2%,  $p=0.006$ ) vs SAP patients for the follow-up period. No severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis (DKA) occurred. There were no gender differences between and within both groups.

**Conclusion:** DIY unregistered loop systems showed promising results for better metabolic control at least in terms of mean blood glucose levels (BGLs) and without increasing the risk of severe hypoglycemia and DKA. Further impact e. g. mean insulin dose, long-term efficacy, consumed fat/protein in the daily diets, etc., remains to be studied in future larger and longer studies.

**18. Todorov, Iliyan; Gospodinova, Margarita; Bocheva, Yana; Popcheva, Gergana; ,Prognostic value of serum amyloid A protein compared with C-reactive protein in patients with influenza, Scripta Scientifica Medica, 50,1,15-19,2018,**

 Резюме:

**Въведение:** Отговорът на острата фаза представлява повишаване на чернодробното производство на така наречените протеини на острата фаза (APP). Досега С-реактивният протеин (CRP) рутинно се измерваше като индикация за бактериални инфекции. Серумен амилоид А (SAA) е нов маркер. Той е по-консервативен протеин за вирусна етиология на заболяването. Ние анализирахме динамичните промени на SAA и CRP по време на грипна инфекция и оценихме ролята на SAA като важен маркер за вирусни инфекции.

**Материали и методи:** Изследвани са 31 пациенти с клинично съмнителна и серологично доказан грип, хоспитализирани в Инфекционно отделение на УМБАЛ "Св. Марина", Варна. Серумните нива на SAA и CRP са измерени при приемане и  $4,23 \pm 1,03$  дни по-късно чрез имунотурбидиметрични анализи, адаптирани към Olympus AU 400.



Резултати: Средните серумни концентрации на SAA по време на острия стадий са 168,92 mg/L, а тези на CRP са 48,08 mg/L. В групата на бактериалните усложнения, като бронхит, синусит и среден отит, нивата на SAA са 5 до 9 пъти по-високи от CRP. Анализите на второто измерване показват тенденция на серумния SAA да изчезва по-бързо от CRP - 52,11 mg/L срещу 16,71 mg/L.

Заклучение: SAA е по-чувствителен APP от CRP при настройки на вирусна инфекция. В случаите на бактериални суперинфекции, серумният SAA е по-преобладаващ от CRP, което показва необходимостта от антибиотична терапия. Бързото понижаване на SAA в серума корелира с благоприятна прогноза може да се използва като ефективен мониторинг на лечението.

 Abstract:

Introduction: Acute phase response represents an increase in hepatic production of the so-called acute phase proteins (APP). Until now, C-reactive protein (CRP) has routinely been measured as an indication of bacterial infections. Serum amyloid A (SAA) is a novel marker. It is a more conservative protein for viral etiology of the disease. We analyzed the dynamic changes of SAA and CRP during influenza infection and evaluated the role of SAA as a significant marker for viral infections.

Materials and Methods: We studied 31 patients with clinically suspected and serologically proved influenza, hospitalized in the Department of Infectious Diseases at St. Marina University Hospital, Varna. Serum levels of SAA and CRP were measured on admission and 4.23±1.03 days later by immunoturbidimetric assays, adapted on Olympus AU 400.

Results: The mean serum concentrations of SAA during the acute stage were 168.92 mg/L and those of CRP were 48.08 mg/L. In the group of bacterial complications, such as bronchitis, sinusitis and otitis media, the SAA levels were 5- to 9-fold greater than CRP. Analyses of the second measurement showed a tendency of serum SAA to disappear more quickly than CRP - 52.11 mg/L vs. 16.71 mg/L.

Conclusion: SAA is more sensitive APP than CRP in viral infection settings. In cases of bacterial superinfections, serum SAA is more predominant than CRP, indicating the necessity of an antibiotic therapy. Prompt downgrading of SAA in sera correlates with auspicious prognosis could be used as an effective treatment monitoring.

19. Staykova, Svetla; Bocheva, Yana; "Tracing and comparing serum, specific, bone biomarkers in patients with secondary hyperparathyroidism", Scripta Scientifica Medica, 50, 2, 27-32, 2018,

 Резюме:

Костно-минералните нарушения (КМП) при хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) все повече се изследват, провеждат се профилактика и лечение, но все още остават едно от най-тежките системни заболявания при пациенти с ХБН.

При пациенти с краен стадий на ХБН и вторичен хиперпаратиреоидизъм, придружаващите метаболитни нарушения на калциевата и фосфорната хомеостаза могат да доведат до патологични промени в костите и кръвоносните съдове, които повишават риска от костни фрактури и сърдечно-съдови (CV) събития. Високите нива на паратиреоиден хормон (PTH), калций и фосфор са свързани с повишена заболяемост и смъртност при пациенти на диализа.



Диализното лечение е бъбречно-заместителен метод, който продължава живота на пациентите с ХБН, като временно подобрява съществуващата костна патология, но по-често ускорява нейното прогресиране. Следователно симптомите, развитието и усложненията на BMD-CKD се демонстрират и проявяват при пациенти с екстракорпорално лечение. Лечението на BMD изисква постоянно проследяване на Ca-P обмена, PTH, серумните нива на витамин D и протеиновите костни маркери - остеокалцин, костна алкална фосфатаза. Въпреки системното използване на активни метаболити на витамин D, фосфат-свързващи вещества и калцимитетици, при много пациенти с вторичен хиперпаратироидизъм се наблюдава неадекватен биохимичен контрол.

В Клиниката по диализа на УМБАЛ "Св. Марина" гр. Варна са проследени две групи пациенти на хемодиализа (ХБ) и с ХБН - 2/3 стадий с вторичен хиперпаратироидизъм и са сравнени нивата на серумните им биомаркери - ПТХ, костна алкална фосфатаза ( BAP), остеокалцин и витамин D. Резултатите показват статистически значими разлики между двете групи в изследваните серумни нива на показателите.

 Abstract:

Bone and mineral disorders (BMDs) in chronic kidney disease (CKD) are increasingly being studied, and prophylaxis and treatment are conducted, but they still remain one of the most severe systemic illnesses in patients with CKD.

In patients with end-stage CKD and secondary hyperparathyroidism, accompanying metabolic disorders of calcium and phosphorus homeostasis may lead to pathological changes in bone and blood vessels, which increase the risk of bone fractures and cardiovascular (CV) events. High levels of parathyroid hormone (PTH), calcium and phosphorus are associated with increased morbidity and mortality in dialysis patients.

Dialysis treatment is a renal replacement method that continues the life of patients with CKD, temporarily improving existing bone pathology, but it more often accelerates its progression. Therefore, the symptoms, developmental and complications of BMD-CKD are demonstrated and manifested in patients with extracorporeal treatment.

Treatment of BMD requires constant monitoring of Ca-P exchange, PTH, serum of Vitamin D levels and the protein bone markers - osteocalcin, bone alkaline phosphatase.

Despite the systemic use of active metabolites of vitamin D, phosphate binders and calcimimetics, in many patients with secondary hyperparathyroidism, inadequate biochemical control has been observed.

In the Dialysis Clinic at St. Marina University Hospital, Varna, two groups of patients on hemodialysis (HD) and with CKD - 2/3 stage with secondary hyperparathyroidism, were followed and had their serum biomarker levels compared - PTH, bone alkaline phosphatase (BAP), osteocalcin, and vitamin D. The results showed statistically significant differences between the two groups in the investigated serum levels of the indicators.

20. Peneva, Pavlina; Nikolova, Silviya P; Bocheva, Yana; ,Which rating system is better– qSOFA or SIRS?, Scripta Scientifica Medica, 51,4, 19-25, 2019,

 Резюме:

Въведение Дефинициите за сепсис и септичен шок бяха предефинирани през 2016 г. Това проучване сравнява ефективността на qSOFA с тази на SIRS критериите за диагностициране на сепсис и прогнозиране на 30-дневна смъртност.



Целта на тази статия е да оцени тежестта на инфекцията на пациенти с помощта на скалите SIRS и qSOFA и да сравни тяхната специфичност и прогностична стойност.

Материали и методи: Проспективно, неинтервенционно едноцентрово клинично изпитване е проведено в УМБАЛ "Св. Марина" във Варна. Извадката включва 87 пациенти със сепсис и септичен шок. Критериите за включване в проучването са лабораторна констелация за системна експозиция; над 18 години; със или без съпътстващи заболявания; няма злокачествени заболявания. Критериите за изключване са бременност, неоплазия и възраст под 18 години. Логистичната регресия беше използвана за тестване на предвидимостта на двете скали. Анализът на ROC кривата определи чувствителността и специфичността на SIRS и qSOFA.

#### Резултати

Нашият анализ показва, че както SIRS, така и qSOFA са значими предиктори за смъртността на септични пациенти. Скалата SIRS има 2,050-кратна вероятност за предсказване на смъртта на пациента ( $p = 0,004$ , 95% CI 1,255 - 3,349), докато резултатът от qSOFA е 2,581 пъти по-вероятно да предскаже смъртността при пациенти със сепсис и септичен шок ( $p = 0,0001$ , 95% CI 1,557 - 4,279). Граничните стойности за SIRS по-високи от 2,5 точки показват 91% чувствителност и 60% специфичност - (AUC 0,80, 95% CI - 0,712 - 0,907), докато qSOFA резултати над 1,5 точки показват чувствителност от 82,2% и специфичност от 70,3% (AUC 0,85, 95% CI 0 0,770 - 0,934).

#### Заклучение

Критериите SIRS и qSOFA за ранно откриване на сепсис са полезни клинични инструменти за намаляване на смъртността и предвидимост.

#### Abstract:

#### Introduction

The definitions of sepsis and septic shock were redefined in 2016. This study compares the performance of qSOFA with that of SIRS criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of 30-day mortality.

**Aim:** The aim of this article is to assess the severity of the infection of patients using SIRS and qSOFA scales and to compare their specificity and predictive value.

#### Materials and Methods

A prospective, non-interventional single-center clinical trial was conducted at St. Marina University Hospital in Varna. The sample included 87 patients with sepsis and septic shock. The criteria for inclusion in the study were laboratory constellation for systemic exposure; over 18 years of age; with or without co-morbidities; no malignancies. Pregnancy, neoplasia and the age of under 18 were the criteria for exclusion. Logistic regression was used to test the predictability of both scales. ROC curve analysis determined the sensitivity and specificity of SIRS and qSOFA. **Results:** Our analysis showed that both SIRS and qSOFA are significant predictors of mortality of septic patients. The SIRS scale had a 2.050-fold probability of predicting the death of the patient ( $p = 0.004$ , 95% CI 1.255 - 3.349), whereas the qSOFA score was 2.581 times more likely to predict mortality in patients with sepsis and septic shock ( $p = 0.0001$ , 95% CI 1.557 - 4.279). Cut-off values for SIRS higher than 2.5 points showed 91% sensitivity and 60% specificity - (AUC 0.80, 95% CI - 0.712 - 0.907), whereas qSOFA scores greater than 1.5 points indicated sensitivity of 82.2% and specificity of 70.3% (AUC 0.85, 95% CI 0 0.770 - 0.934).

#### Conclusion

SIRS and qSOFA criteria for early detection of sepsis are useful clinical tools for mortality reduction and predictability.





21. Ivanova, Irina Ivanova; Banova, Sonya; Mirchev, Milko; Kotzev, Iskren; Zlatarov, Alexander; Tonev, Anton; Kolev, Nikola; Chakarov, Svetomir; Bachvarov, Chavdar; Balev, Boyan; „Management of hepatocellular carcinoma: a study on 240 patients in a single referral center, Scripta Scientifica Medica, 50, 2, 19-26, 2018,

 Резюме:

**Въведение:** Хепатоцелуларният карцином (HCC) е водеща причина за смърт, свързана с рак в световен мащаб. Нашето проучване имаше за цел да осигури разбиране на рисковите фактори, модела и управлението на HCC в практиката на реалния живот.

**Материали и методи:** Двеста и четиридесет последователни пациенти с HCC бяха оценени за период от 11 години (от 2006 до 2016 г.). През последните 5 години пациентите са проследени проспективно от момента на поставяне на диагнозата до смъртта им.

**Резултати:** Сто седемдесет и двама мъже и 68 жени (средна възраст съответно  $66,4 \pm 10,3$  и  $62,4 \pm 9,5$  години) бяха включени в наблюдението. Инфекцията с вируса на хепатит В (HBV) представлява 40,4%, а инфекцията с вируса на хепатит С (HCV) - 25,8% от етиологията на чернодробното заболяване. Цирозата е основно състояние в 82%. Установено е, че HCC е първото усложнение на чернодробното заболяване при 2/3 от изследваните пациенти. Използвайки системата за стадиране на рак на черния дроб в Барселона, HCC може да се категоризира като: стадий 0 (n=3); етап А (n=32); стадий В (n=52); етап С (n=75) и етап D (n=103). Следователно, разпространението на много ранен и ранен HCC е 13%. Радикална терапия (резекция или аблация) е препоръчана при 28% от пациентите. Важно е, че 18 от 55 (32,7%) пациенти след хирургична резекция са проследени повече от 3 години без рецидив на тумора. Средната преживяемост въз основа на основното лечение е: 36 месеца след хирургична резекция; 24 месеца след аблация; 10,5 месеца за пациенти на сорафениб; 9,5 месеца след TACE и само 3 месеца за палиативни грижи.

**Заклучение:** Нашето проучване потвърждава наблюдаваните тенденции в основните заболявания, хетерогенността на преживяемостта и подчертава необходимостта от ранна диагностика на HCC.

 Abstract:

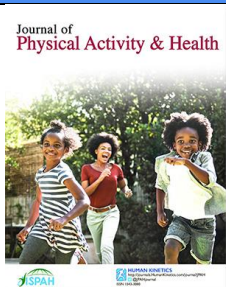
**Introduction:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is a leading cause of cancer-related death globally. Our study aimed to provide an understanding of the risk factors, pattern and management of HCC in a real-life practice.

**Materials and Methods:** Two hundred and forty consecutive patients with HCC were evaluated for an 11-year period (from 2006 to 2016). During the last 5 years the patients were followed up prospectively from the time of the diagnosis to their death.

**Results:** A hundred and seventy-two males and 68 females (mean age  $66.4 \pm 10.3$  and  $62.4 \pm 9.5$  years, respectively) were included in the observation. Hepatitis B virus (HBV) infection accounted for 40.4% and hepatitis C virus (HCV) infection - for 25.8% of the aetiology of liver disease. Cirrhosis is a baseline condition in 82%. HCC was found to be a first complication of liver disease in 2/3 of the studied patients. Using Barcelona Clinic Liver Cancer staging system HCC can be categorised as: stage 0 (n=3); stage A (n=32); stage B (n=52); stage C (n=75) and stage D (n=103). Therefore, the prevalence of very early and early HCC was 13%. Radical therapy (resection or ablation) was recommended in 28% of the patients. Importantly, 18 of 55 (32.7%) patients after surgical resection were followed for more than 3 years without tumour relapse. The median survival, based on the main treatment was: 36 months after surgical resection; 24 months after

ablation; 10.5 months for patients on Sorafenib; 9.5 months after TACE and only 3 months for palliative care.  
 Conclusion: Our study confirms the observed trends in underlying diseases, the heterogeneity of survival and underscores the need of early diagnosis of HCC.

**Пълнотекстови публикации в научни списания и сборници , извън минималните наукометрични изисквания за заемане на АД „професор“**





1. Flores-Barrantes, P., Cardon, G., Iglesia, I., ...Yana Bocheva, Martinez, R., Tong, M., Step Count Associations between Adults at Risk of Developing Diabetes and Their Children: The Feel4Diabetes Study, *Journal of Physical Activity and Health* 2021, 18(4), pp. 374–381

 Резюме:

**Въведение:** Споделените рискови фактори за захарен диабет тип 2 (T2DM) между родители в риск и техните деца, като ниски нива на физическа активност, трябва да бъдат разгледани, за да се предотврати развитието на заболяването. Целта на това проучване беше да се определи връзката между обективно измерените крачки на ден между родители, изложени на риск от развитие на T2DM, и техните 6- до 10-годишни деца. **Методи:** Базовите данни от проучването Feel4Diabetes бяха анализирани. Включени са диади на деца и един родител (n = 250, 54,4% момичета и 77,6% майки) от Белгия. Броят на стъпките на ден в продължение на 5 последователни дни от родителите и техните деца беше обективно измерен с акселерометри ActiGraph. **Резултати:** Коригираните линейни регресионни модели показват, че броят на стъпките на родителите и децата е значително свързан през всички дни ( $\beta = 0,245$ ), делничните дни ( $\beta = 0,205$ ) и почивните дни ( $\beta = 0,316$ ) ( $P \leq .002$  във всички случаи) . По-конкретно, асоциациите майка-дъщеря през всички дни и дните през почивните дни и броят на стъпките баща-син през делничните дни и при разглеждане на всички дни са били значителни. **Заключение:** Съществува положителна връзка между броя на стъпките от възрастни с риск от развитие на T2DM и техните деца, особено в диадите майка-дъщеря и баща-син. **Ключови думи:** родители, преброяване на стъпките, захарен диабет тип 2

**Abstract**

**Background:** Shared risk factors of type 2 diabetes mellitus (T2DM) between parents at risk and their children, such as low physical activity levels, should be addressed to prevent the development of the disease. The aim of this study was to determine the association of objectively measured step counts per day between parents at risk of developing T2DM and their 6- to 10-year-old children. **Methods:** The baseline data from the Feel4Diabetes study were analyzed. Dyads of children and one parent (n = 250, 54.4% girls and 77.6% mothers) from Belgium were included. Step counts per day during 5 consecutive days from parents and their children were objectively measured with ActiGraph accelerometers. **Results:** Adjusted linear regression models indicated that parents' and children's step counts were significantly associated during all days ( $\beta = 0.245$ ), weekdays ( $\beta = 0.205$ ), and weekend days ( $\beta = 0.316$ ) ( $P \leq .002$  in all cases). Specifically, mother–daughter associations during all days and weekend days and father–son step counts during weekdays and when considering all days were significant. **Conclusion:** There is a positive association between step counts from adults at risk of developing T2DM and their children,

	<p>especially in the mother–daughter and father–son dyads. Keywords: parents, step counts, type 2 diabetes mellitus</p>
	<p>2. Lambrinou, C.-P., Androutsos, O., Karaglani, E., ...Martinez, R., Tong, M., Yana Bocheva, Effective strategies for childhood obesity prevention via school based, family involved interventions: A critical review for the development of the Feel4Diabetes-study school based component, BMC Endocrine Disorders 2020, 20, 52</p> <p> Резюме:</p> <p>Въведение: Въпреки че има много интервенции, насочени към превенция на детското затлъстяване, само няколко са показали положителни резултати. Настоящият преглед имаше за цел да събере и оцени наличните училищни интервенционни проучвания с участието на семейството, насочени към храненето, физическата активност и заседналото поведение сред учениците в началното училище и техните семейства, за да се идентифицират най-ефективните стратегии. Методи: Изследвания, публикувани между 2000 г. и януари 2015 г., са извлечени от научни електронни бази данни и сива литература. Използваните бази данни включват MEDLINE/PubMed, Web-of-Science, CINAHL и Scopus. Включените проучвания трябваше да бъдат експериментални контролирани проучвания и да са с продължителност над 1 учебна година, да включват семейно участие, да комбинират РА и диетично поведение и да се прилагат в училищна среда. Беше извършено допълнително търсене, за да се актуализира прегледът, за да обхване периода от февруари 2015 г. до януари 2019 г.</p> <p>Резултати: От изследваните проучвания (n = 425), 27 интервенционни програми (33 публикации) изпълниха критериите за включване. Сред тях 15 са показали значителен ефект върху състоянието на теглото и/или наднорменото тегло/затлъстяването или клиничните показатели, 3 са показали значителен ефект върху поведението, свързани с енергийния баланс (EBRB), докато 9 са показали значителен ефект върху някои/малко EBRB или детерминанти. Стратегиите, приложени в ефективни интервенции, бяха: учители, действащи като модели за подражание и активно включени в предоставянето на интервенцията, училищни политики, подкрепящи наличието на избор на здравословна храна и напитки и ограничаване на нездравословните закуски, промени в училищния двор, в правилата за почивка и в часовете по физическо възпитание за повишаване на физическата активност и включване на родителите в интервенцията чрез задачи, срещи, информационни материали и насърчаването им да подобрят домашната среда. Установено е, че използването на стимули за деца, техники за социален маркетинг, сътрудничество с местни заинтересовани страни повишава ефективността. Програми, които се фокусират само върху образователни сесии и материали за родители, без да насърчават съответните екологични и политически промени, се оказаха по-малко ефективни. Предложени са културни адаптации за повишаване на приемането на интервенцията в специфични или уязвими групи от населението. Заключение: В прегледаните програми бяха идентифицирани няколко ефективни стратегии. Резултатите от настоящия преглед бяха взети предвид при разработването на интервенцията Feel4Diabetes и обобщени като препоръки в настоящата работа, за да се улеснят други изследователи, които проектират подобни инициативи за превенция на затлъстяването при деца.</p> <p>Ключови думи: Превенция на затлъстяването, Превенция на диабет тип 2, Деца в началното училище, Семейства, Училищна интервенция</p>

 Abstract:

**Background:** Although there are many interventions targeting childhood obesity prevention, only few have demonstrated positive results. The current review aimed to gather and evaluate available school-based intervention studies with family involvement targeting dietary, physical activity and sedentary behaviors among primary schoolchildren and their families, in order to identify the most effective strategies. **Methods:** Studies published between 2000 and January 2015 were retrieved from scientific electronic databases and grey literature. The databases used included MEDLINE/PubMed, Web-of-Science, CINAHL and Scopus. Included studies had to be experimental controlled studies and had duration over 1 school year, had family involvement, combined PA and dietary behaviors and were implemented in school setting. A complementary search was executed to update the review to cover the period from February 2015 to January 2019.

**Results:** From the studies examined (n = 425), 27 intervention programs (33 publications) fulfilled the inclusion criteria. Among these, 15 presented significant effect on weight status and/ or overweight/ obesity or clinical indices, 3 presented significant effect on most energy balance-related behaviors (EBRBs) while 9 presented significant effect on some/few EBRBs or determinants. Strategies implemented in effective interventions were: teachers acting as role-models and being actively involved in the delivery of the intervention, school policies supporting the availability of healthy food and beverage choices and limiting unhealthy snacks, changes in the schoolyard, in the recess rules and in the physical education classes to increase physical activity, and involving parents in the intervention via assignments, meetings, informative material and encouraging them to improve the home environment. Use of incentives for children, social marketing techniques, collaboration with local stakeholders were found to increase effectiveness. Programs that focused only on educational sessions and material for parents, without promoting relevant environmental and policy changes, were found to be less effective. Cultural adaptations have been suggested to increase the intervention's acceptance in specific or vulnerable population groups. **Conclusions:** Several effective strategies were identified in the reviewed programs. Outcomes of the current review were taken into account in developing the Feel4Diabetes-intervention and summed up as recommendations in the current work in order to facilitate other researchers designing similar childhood obesity prevention initiatives.

**Keywords:** Obesity prevention, Type 2 diabetes prevention, Primary school children, Families, School based intervention



BMC  
Endocrine  
Disorders

3. 3. Virtanen E, Kivelä J, Wikström K, Lambrinou CP, De Miguel-Etayo P, Huys N, Vraukó-Tóth K, Moreno LA, Usheva N, Chakarova N, Rado SA, Iotova V, Makrilakis K, Cardon G, Liatis S, Manios Y, Lindström J; Yana Bocheva. Feel4Diabetes research group. Feel4Diabetes healthy diet score: development and evaluation of clinical validity. *BMC Endocr Disord.* 2020 May 6;20(Suppl 2):46. doi: 10.1186/s12902-020-0521-x. PMID: 32370805; PMCID: PMC7201941.

 Резюме:

**Въведение:** Целта на този документ е да представи развитието на резултата за здравословна диета Feel4Diabetes и да оцени неговата клинична валидност. **Методи:** Изследваната популация се състои от 3268 възрастни (63% жени) от семейства с висок

риск от диабет, живеещи в 6 европейски страни. Участниците попълниха въпросници в началото и след 1 година, отразявайки диетичните цели на интервенцията Feel4Diabetes. Въз основа на тези въпроси беше съставен резултатът за здравословна диета, състоящ се от следните компоненти: закуска, зеленчуци, плодове и горски плодове, сладки напитки, пълнозърнести зърнени храни, ядки и семена, нискомаслени млечни продукти, масла и мазнини, червено месо, сладки закуски, солени закуски и семейни ястия. Максималният резултат за всеки компонент беше определен въз основа на неговата изчислена относителна важност по отношение на риска от T2DM, като по-високият резултат показва по-добро качество на диетата. Клиничните измервания включват височина, тегло, обиколка на талията, сърдечен ритъм, кръвно налягане и кръвни проби на гладно, с анализи на глюкоза, общ холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол и триглицериди. Анализът на (ко) дисперсията беше използван за сравняване на оценката за здравословна диета и нейните компоненти между страни и полове, като се използват изходни данни и за тестване на разликите в клиничните характеристики между категориите резултати, коригирани за възраст, пол и държава. Корелациите на Pearson бяха използвани за изследване на връзката между промените от изходното ниво до година 1 в оценката за здравословна диета и клиничните маркери. За да се оцени възпроизводимостта, корелациите на Pearson са изследвани между изходното ниво и 1-годишния резултат, само в рамките на контролната група. Резултати: Средният общ резултат е  $52,8 \pm 12,8$  сред жените и  $46,6 \pm 12,8$  сред мъжете ( $p < 0,001$ ). Общият резултат и неговите компоненти се различават в различните страни. Промяната в оценката за здравословна диета е значително свързана с промените в ИТМ, обиколката на талията и общия и LDL холестерол. Резултатът за здравословна диета, както и неговите компоненти на изходно ниво, са значително корелирани със стойностите на година 1, в участниците в контролната група.

Заклучение: Резултатът за здравословна диета Feel4Diabetes е възпроизводим метод за улавяне на информацията за диетата събрани с въпросника Feel4Diabetes и измерват нивото и промените в придържането към диетични цели на интервенцията. Той дава прост параметър, който се свързва с клиничните рискови фактори по смислен начин

*Регистрация на изпитване: Clinicaltrials.gov NCT02393872. Регистриран на 20 март 2015 г.*

 Abstract:

Background: The aim of this paper is to present the development of the Feel4Diabetes Healthy Diet Score and to evaluate its clinical validity. Methods: Study population consisted of 3268 adults (63% women) from high diabetes risk families living in 6 European countries. Participants filled in questionnaires at baseline and after 1 year, reflecting the dietary goals of the Feel4Diabetes intervention. Based on these questions the Healthy Diet Score was constructed, consisting of the following components: breakfast, vegetables, fruit and berries, sugary drinks, whole-grain cereals, nuts and seeds, low-fat dairy products, oils and fats, red meat, sweet snacks, salty snacks, and family meals. Maximum score for each component was set based on its estimated relative importance regarding T2DM risk, higher score indicating better quality of diet. Clinical measurements included height, weight, waist circumference,

heart rate, blood pressure, and fasting blood sampling, with analyses of glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, and triglycerides. Analysis of (co) variance was used to compare the Healthy Diet Score and its components between countries and sexes using baseline data, and to test differences in clinical characteristics between score categories, adjusted for age, sex and country. Pearson's correlations were used to study the association between changes from baseline to year 1 in the Healthy Diet Score and clinical markers. To estimate reproducibility, Pearson's correlations were studied between baseline and 1 year score, within the control group only. Results: The mean total score was  $52.8 \pm 12.8$  among women and  $46.6 \pm 12.8$  among men ( $p < 0.001$ ). The total score and its components differed between countries. The change in the Healthy Diet Score was significantly correlated with changes in BMI, waist circumference, and total and LDL cholesterol. The Healthy Diet Score as well as its components at baseline were significantly correlated with the values at year 1, in the control group participants.

Conclusion: The Feel4Diabetes Healthy Diet Score is a reproducible method to capture the dietary information collected with the Feel4Diabetes questionnaire and measure the level of and changes in the adherence to the dietary goals of the intervention. It gives a simple parameter that associates with clinical risk factors in a meaningful manner.

*Trial registration: [Clinicaltrials.gov NCT02393872](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02393872). Registered March 20, 2015.*

**Списък на научните трудове с индексирание и  
индивидуално точкуване по конкурс за  
заемане на АД „Професор“**

**на**

**Доц.д-р Яна Бочева, дм**

**Началник Централна клинична лаборатория,  
УМБАЛ“Света Марина“-Варна**

**Ръководител катедра „Клинична лаборатория“- МУ-  
Варна**

**В4. Хабилитационен труд = научни публикации (не по-малко от 10) в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация**

Пореден номер	Заглавие	Индексирание	Точки
1	G Valchev, R Popova, S El Shemeri, Y Bocheva, N Usheva, S Galcheva, et al. Applications of Routine Cardiac MRI Pulse Sequences-A Contemporary Review, Journal of IMAB–Annual Proceeding Scientific Papers 25 (4), 2718-2722, 2019	Scopus/WoS	7,5
2	R Pancheva, D Zhelyazkova, F Ahmed, M Gillon-Keren, N Usheva, Y.Bocheva et al , Dietary Intake and Adherence to the Recommendations for Healthy Eating in Patients With Type 1 Diabetes: A Narrative Review, Frontiers in Nutrition 8, 2021	Scopus/WoS	6
3	T Chalakova, Y Yotov, K Tzotchev, S Galcheva, B Balev, Y Bocheva, . et al. Type 1 diabetes mellitus-risk factor for cardiovascular disease morbidity and mortality, Current Diabetes Reviews 17 (1), 37-54, 2021	Scopus/WoS	7,5
4	Тошева, Гергана М., Сидерова, Мира В., Христовоз, Кирил Х., Бояджиева, Мила Б., Бочева, Яна Д., Костова, Мила Г. Липиден профил при пациенти с автоимунен тиреоидит на Хашимото, Ендокринология 2016 (3) 119-133.	Scopus	10
5	P Peneva, S Nikolova, Y Bocheva. Delta neutrophil index: in search of an early indicator of sepsis, Folia Medica 63 (4), 496-501, 2021	Scopus	20
6	К. Ранкова, В. Йотова, С. Галчева, В. Младенов, В. Бояджиев, И. Халваджиян, Ю. Баздарска, Н. Йорданова, Я. Бочева, М. Новакова, Резултати от промяната в терапевтичния подход при пациенти с дефицит на растежен хормон през първата година от започване на лечението в един експертен център Педиатрия, 2021, 61(2), pp. 16–20	Scopus	6
7	Халваджиян, И., В. Йотова, Ч. Петрова, В. Недкова, С. Елкина, С. Галчева, К. Ковачева, С. Блажева, Ц. Луканов, М. Дончев, Я. Бочева, М. Новакова, Л. Цанков. Първи резултати от въвеждането на Партньорска програма за диагностика и лечение на деца с отклонения в растежа от Плевенска област Педиатрия, 2021, 61(2)	Scopus	4,62
8	Белчева, М., В. Йотова, Я. Бочева, В. Калева	Scopus	15



	Антропометрични показатели, метаболитен профил и физическа активност при деца след успешно лечение за остра лимфобластна левкемия, Педиатрия 2020, 60(2), pp. 21–24		
9	Lyutsova E.D., Gospodinova M.D., <b>Bocheva Y.D.</b> Functions and potential of lipocalin-2 as fecal biomarker for acute gastrointestinal infections (review of literature). <i>Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)</i> . 2021; 66 (6): 371-373 (in Russ.).	Scopus	20
10	Kisheva A, Yotov Y, Chervenkov T, Angelov A, <b>Bocheva Y</b> Galectin-3 in Patients with Atrial Fibrillation and Restored Sinus Rhythm. <i>Folia Medica</i> (2021) 63(3): 329-336.	Scopus	12

**Г7. Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация**

Пореден номер	Заглавие	Индексирание	Точки
1	<i>Chalakova, Tatyana; Yotov, Yoto; Tsochev, Kaloyan; Bocheva, Yana; Iotova, Violet2; Usheva, Natalya4; Galcheva, Sonya; Valchev, Georgi. RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN PEOPLE WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS. Journal of Hypertension: April 2021 - Volume 39 - Issue - p e177-e178</i>	WoS	7.5
2	<i>Kanazirev, B; Dinkov, A; Hristozov, K; Marinova, E; Zlateva, V; Boyadjieva, M; Bocheva, Y; ,Reduction of NT-proBNP in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure with preserved ejection fraction in short-term treatment with empagliflozin on top of existing therapy,EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE,21,,407-407,2019</i>	WoS	8.57
3	<i>Y. Bocheva, P. Bochev, Positive predictive value of raised levels of CA 15-3 for recurrence in patients with non-metastatic breast cancer and negative imaging examination results,Clinica Chimica Acta,Volume 493, Supplement 1,2019,Page S122</i>	Scopus	30
4	<i>Shefket, S; Bocheva, Y; Popcheva, G; Boyadzhieva, M; ,uNGAL-An early marker for kidney injury in patients with type I diabetes mellitus,Clinica Chimica Acta,493,Supplement 1, S294-S295,2019,</i>	Scopus	15

5	<i>Todorov, I; Bocheva, Y; Gospodinova, M; Popcheva, G; ,Serum amyloid A protein as a diagnostic marker for viral infections,Clinica Chimica Acta,493,,S550-S551,2019</i>	Scopus	15
6	<i>Mircheva, L Lilyana; Yotov, YY; Bocheva, YB; ,Ivabradine and heart failure: experience from a real practice,EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE,19,,406-406,2017</i>	WoS	20
7	<i>Dimova-Mileva, MD; Kanazirev, BK; Kaleva, VK; Petrova, KP; Zlateva, VZ; Nikolova, SN; Bocheva, YB; ,Iron deposition in the heart does not completely predict cardiac structural or fuctional impairment in patients with beta-thalassemia major,EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE,20,,250-250,2018</i>	WoS	8.57

**Г8. Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове**

Пореден номер	Заглавие	Точки
1	<i>П. Пенева, С. Николова, К. Янков, Й. Радков, Я. Бочева, Л. Иванова, Делта неутрофилен индекс и интерлевкин 8 като прогностични и предиктивни маркери за развитието на сепсис, Торакална медицина, 2018,Х,1,1:15.</i>	5
2	<i>Мария Димова, Бранимир Каназирев, Валерия Калева, Светлана Герчева, Кристина Петрова, Весела Златева, Яна Бочева, Силвия Николова, Хемодинамични и ехокардиографски показатели на систолна функция при пациенти с Таласемия майор в сравнение с контроли., сп. Българска Кардиология бр. 1/2018 (45-50)</i>	3.75
3	<i>Мария Димова, Бранимир Каназирев, Валерия Калева, Светлана Герчева, Кристина Петрова, Весела Златева, Яна Бочева, д Силвия Николова, Показатели на диастолна функция и биохимични показатели – сравнение на пациенти с Таласемия Майор и здрави контроли, сп. Българска Кардиология бр. 1/2018 (40-44)</i>	3.75
4	<i>Гергана Попчева, Яна Бочева, Виолета Йотова, Соня Галчева , Йото Йотов, Боян Балев, Мила Бояджиева, Наталия Ушева, Ружа Панчева. Лабораторни биомаркери за оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти с тип 1 захарен диабет, списание Наука Ендокринология 2/2019.</i>	3.3
5	<i>Yotov Y, Iotova V, Galcheva S, Popova R, Bocheva Y, Tsochev K, Usheva N, Boyadzhieva M. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular risk. Nauka Endokrinologia (in Bulgarian), 2017, 4, ISSN 1313-0897</i>	3.75

6	<i>Staykova S, Bocheva Y, Prodanova K. Comparison of specific bone biomarkers in chronic kidney disease Bulgarian patients with secondary hyperparathyroidism. IOSR J Dental Med Sci. 2018;17:85–90</i>	10
7	<i>Todorov, Iliyan; Bocheva, Yana; Gospodinova, Margarita; Popcheva, Gergana; Yordanov, Yordan; , "Changes in the sera levels of amyloid A protein in the course of influenza, chickenpox and infectious mononucleosis", Scripta Scientifica Medica, 51, 1, 21-24, 2019</i>	6
8	<i>Siderova, Mira; Hristozov, Kiril; Krasnaliev, Ivan; Boyadzieva, Mila; Bocheva, Yana; Radev, Radoslav; Nenkov, Rumen; Correlation between serum TSH and malignancy potential of thyroid nodules, Varna Medical Forum, 5, 2, 12-18, 2016</i>	4.28
9	<i>Zheleva, Eleonora; Halilova, Ðæergyul; Iotova, Violeta; Krumova, Darina; Ilieva, Nadezhda; Dimitrova, Nadezhda; Zlatkova, Darina; Marinov, Marin; Bocheva, Yana; Treatment of tetanus in childhood with MgSO4-benefits and risks, Varna Medical Forum, 7, 1, 59-65, 2018</i>	3.3
10	<i>Belcheva, Milena Ivanova; Pancheva, Ruzha Zlatanova; Bocheva, Yana Dimitrova; Balev, Boyan Dobrev; Kaleva, Valeriya Ignatova; Iotova, Violeta Mihova; Bone mineral density and its determinants in long-term childhood Hodgkin's lymphoma survivors-a pilot study, Varna Medical Forum, 8, 2, 51-58, 2019</i>	5
11	<i>Nedzhib, Atche; Ivanova, Zinaida; Bocheva, Yana; , Aldosterone And Renin-Indications For Testing And Pre-Analytical Requirements, Varna Medical Forum, 7, , 162-166, 2018,</i>	10
12	<i>Sarkisyan, Neli; Ivanova, Zinaida; Bocheva, Yana; , The Comparison Of Automated Urine Analysis With Manual Microscopic Examination For Urinalysis, Varna Medical Forum, 7, , 277-279, 2018,</i>	10
13	<i>Yankov, Yanko; Bocheva, Yana; , The value of the delta neutrophil index in odontogenic and non-odontogenic abscess surgery of the head and the neck, Varna Medical Forum 11, 211-2017, 2022,</i>	15
14	<i>Lateva, Mina; Bliznakova, Dimitrichka; Galcheva, Sonya; Bocheva, Yana; Neshkinska, Maria; Mladenov, Vilhelm; Halvadhyan, Irina; Yordanova, Galina; Boyadzhiev, Veselin; Yotov, Yoto; , "Childhood obesity, renal injury and future disease risk", Scripta Scientifica Medica, 49, 1, 38-46, 2017,</i>	3
15	<i>Rankova, Kamelia; Iotova, Violeta; Mladenov, Vilhelm; Karamfilova, Teodora; Bazdarska, Yuliya; Yordanova, Nikolinka; Halvadjian, Irina; Hachmeriyan, Mari; Bocheva, Yana; Boyadzhiev, Veselin; , Treatment with recombinant growth hormone in children with Turner syndrome: a study from a tertiary university center, Scripta Scientifica Medica, 53, 1, 9-14, 2021,</i>	3
16	<i>Hadzhieva, Elitsa; Boyadzhieva, Mila; Iotova, Violeta; Galcheva, Sonya; Tsochev, Kaloyan; Chalykova, Tatiana; Yotov, Yoto; Balev, Boyan; Bocheva, Yana; Usheva, Nataliya; , Mortality in childhood-onset type 1 diabetes, Scripta Scientifica Medica, 51, 1, 9-15, 2019,</i>	3

17	Bazdarska, Yuliya; Iotova, Violeta; Mladenov, Vilhelm; Boyadzhiev, Veselin; Stoycheva, Rositsa; Galcheva, Sonya; Bocheva, Yana; „Advantages from “do-it-yourself” loops among children and adolescents in Varna’s Diabetes Center, Scripta Scientifica Medica, 52,1,12-19, 2020	4.28
18	Todorov, Iliyan; Gospodinova, Margarita; Bocheva, Yana; Popcheva, Gergana; „Prognostic value of serum amyloid A protein compared with C-reactive protein in patients with influenza, Scripta Scientifica Medica, 50,1,15-19, 2018,	7.5
19	Staykova, Svetla; Bocheva, Yana; „Tracing and comparing serum, specific, bone biomarkers in patients with secondary hyperparathyroidism”, Scripta Scientifica Medica, 50,2,27-32, 2018,	15
20	Peneva, Pavlina; Nikolova, Silviya P; Bocheva, Yana; „Which rating system is better—qSOFA or SIRS?, Scripta Scientifica Medica, 51,4,19-25, 2019,	10
21	Ivanova, Irina Ivanova; Banova, Sonya; Mirchev, Milko; Kotzev, Iskren; Zlatarov, Alexander; Tonev, Anton; Kolev, Nikola; Chakarov, Svetomir; Bachvarov, Chavdar; Balev, Boyan; „Management of hepatocellular carcinoma: a study on 240 patients in a single referral center, Scripta Scientifica Medica, 50,2,19-26, 2018,	3

**Пълнотекстови публикации в научни списания и сборници , извън минималните наукометрични изисквания за заемане на АД „професор“**

№	Публикация (имена автори, заглавие на публикация, издание, година, брой, страница, ISSN, ISBN)	Индексиране	Точки
1	Flores-Barrantes, P., Cardon, G., Iglesia, I., ...Yana Bocheva, Martinez, R., Tong, M., Step Count Associations between Adults at Risk of Developing Diabetes and Their Children: The Feel4Diabetes Study, Journal of Physical Activity and Health this 2021, 18(4), pp. 374–381	Scopus/Wos	0,6
2	Lambrinou, C.-P., Androustos, O., Karaglani, E., ...Martinez, R., Tong, M., Yana Bocheva, Effective strategies for childhood obesity prevention via school based, family involved interventions: A critical review for the development of the Feel4Diabetes-study school based component, BMC Endocrine Disorders 2020, 20, 52	Scopus/Wos	0,6
3	Virtanen E, Kivelä J, Wikström K, Lambrinou CP, De Miguel-Etayo P, Huys N, Vraukó-Tóth K, Moreno LA, Usheva N, Chakarova N, Rado SA, Iotova V, Makrilakis K, Cardon G, Liatis S, Manios Y, Lindström J; Yana Bocheva. Feel4Diabetes research group. Feel4Diabetes healthy diet score: development and evaluation of clinical validity. BMC Endocr Disord. 2020 May 6;20(Suppl 2):46. doi: 10.1186/s12902-020-0521-x. PMID: 32370805; PMCID: PMC7201941.	Scopus	0,6