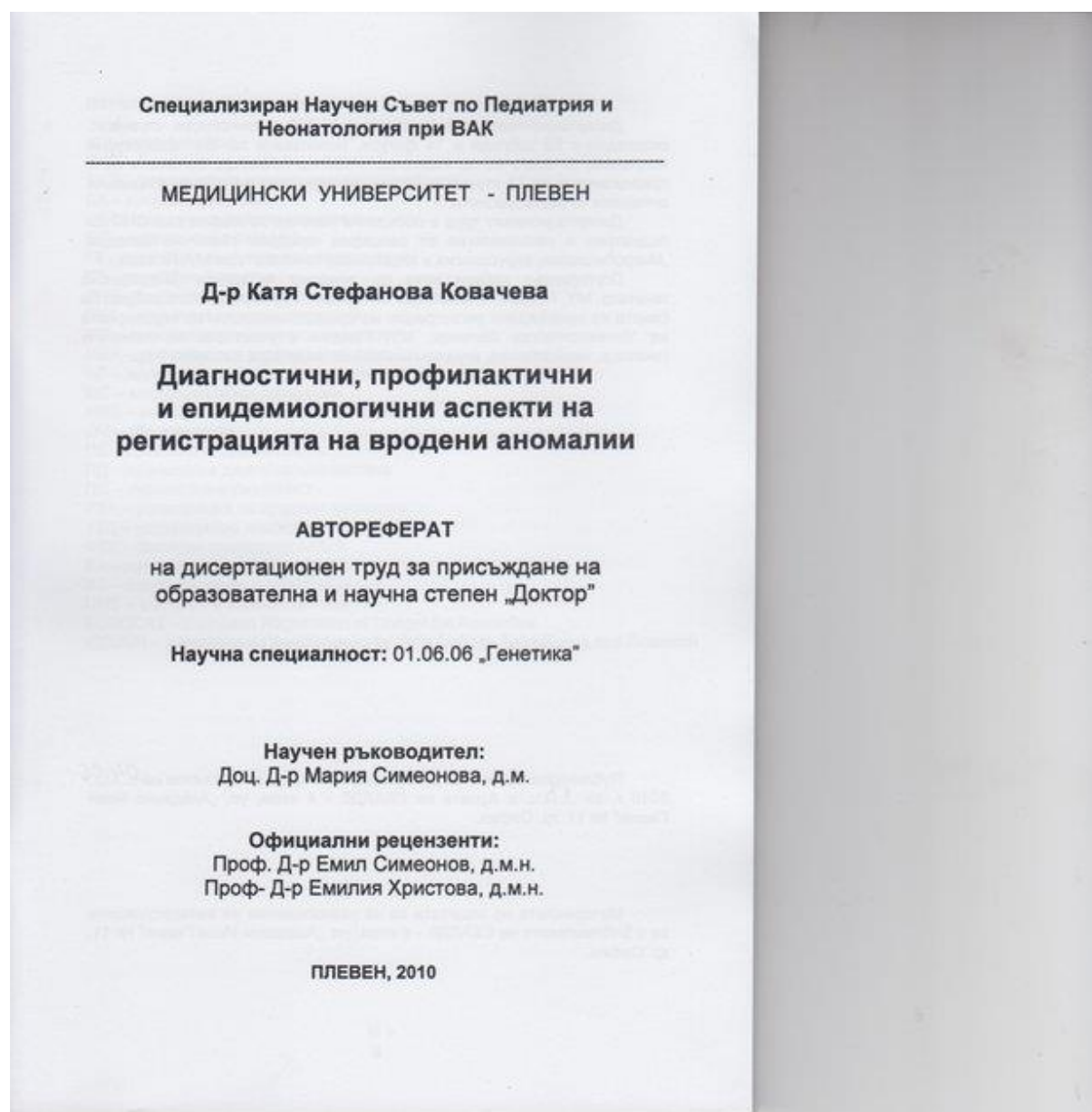


Списък на научните трудове на доц. д-р Катя Стефанова Ковачева, дм

Дисертационен труд за ОНС „доктор”

1. Ковачева К. Автореферат на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор”: Диагностични, профилактични и епидемиологични аспекти на регистрацията на вродени аномалии, Плевен, 2010.



Монография:

2. Ковачева К. Вродени аномалии. Клинико-дисморфологични и генетични проблеми.
Плевен; ИЦ МУ-Плевен; 2016 (ISBN 978-956-756-189-2) – 210 страници

Катя Ковачева

ВРОДЕНИ АНОМАЛИИ
КЛИНИКО – ДИСМОРФОЛОГИЧНИ
И ГЕНЕТИЧНИ ПРОБЛЕМИ



2016

Глави от книги, учебници и учебни помагала

З. Ковачева К. Регистрация на вродени аномалии – диагностични и епидемиологични аспекти. В: Редки генетични болести; проф. Драга Тончева (редактор), София; ИК „Симелпрес“; 2014, част I; 305-314. ISBN: 978-619-183-012-1



14. Регистрация на вродени аномалии – диагностични и епидемиологични аспекти. К. Ковачева

Идеята за създаване на система за ранно откриване и регистрация на вродени аномалии (ВА), води началото си от 60-те години на 20-ти век, когато пораженията от талидомидовата трагедия показват липсата на достатъчно информация, относно етиологията и профилактиката на ВА. Така възниква нуждата от създаване на регистър за ВА сред новородени деца, занимаващ се с проследяване и контрол върху промените в честотата на ВА в отделни страни и региони, който по този начин да позволи идентифициране на възможни тератогенни фактори с различен характер. Регистрацията на вродени аномалии (РВА), се оформя не само като възможност за ранна диагноза, но и като подход за профилактика на редица генетични и тератогенни дефекти.

Понастоящем съществуват различни програми за регистрация на ВА, организирани под формата на регистри на регионално или национално ниво. Някои от тях са обединени под егидата на големи международни организации, които организират и координират тяхната дейност. Такива са, например EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) и ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research), които водят началото си от 1974 година.

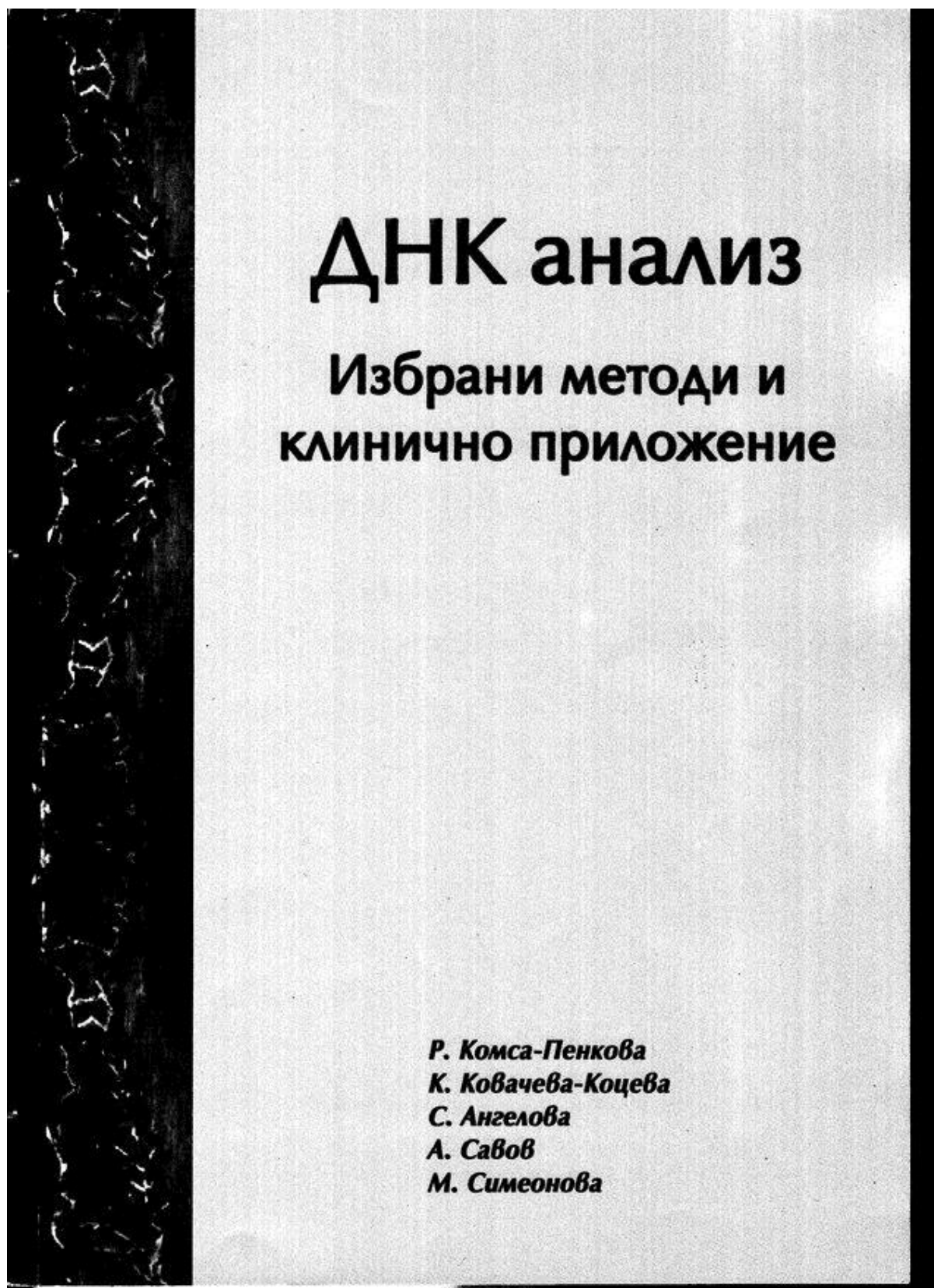
EUROCAT (първоначално акроним от European Concerted Action of Congenital Anomalies and Twins) започва да функционира през 1979 г. като проект на Европейската Икономическа Общност за епидемиологичен контрол на ВА, със седалище в Брюксел и колаборативен център към СЗО. От ноември 2000 год., Централният регистър на EUROCAT се помещава в University of Ulster, в колаборация с London School of Hygiene & Tropical Medicine, Великобритания. Понастоящем, EUROCAT включва 43 членове (регистъра) от 23 Европейски страни. Под наблюдение са повече от 1,7 милиона раждания годишно и покрива около 29% от ражданията в Европейската популация.

Първоначално известен с името International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System (ICBDMS), сега ICBDSR (накратко Clearinghouse) представлява неправителствена организация към СЗО със седалище в Рим, която извършва обмен на данни, получени от регистри (понастоящем 45 члена, от 32 страни) от целия свят.

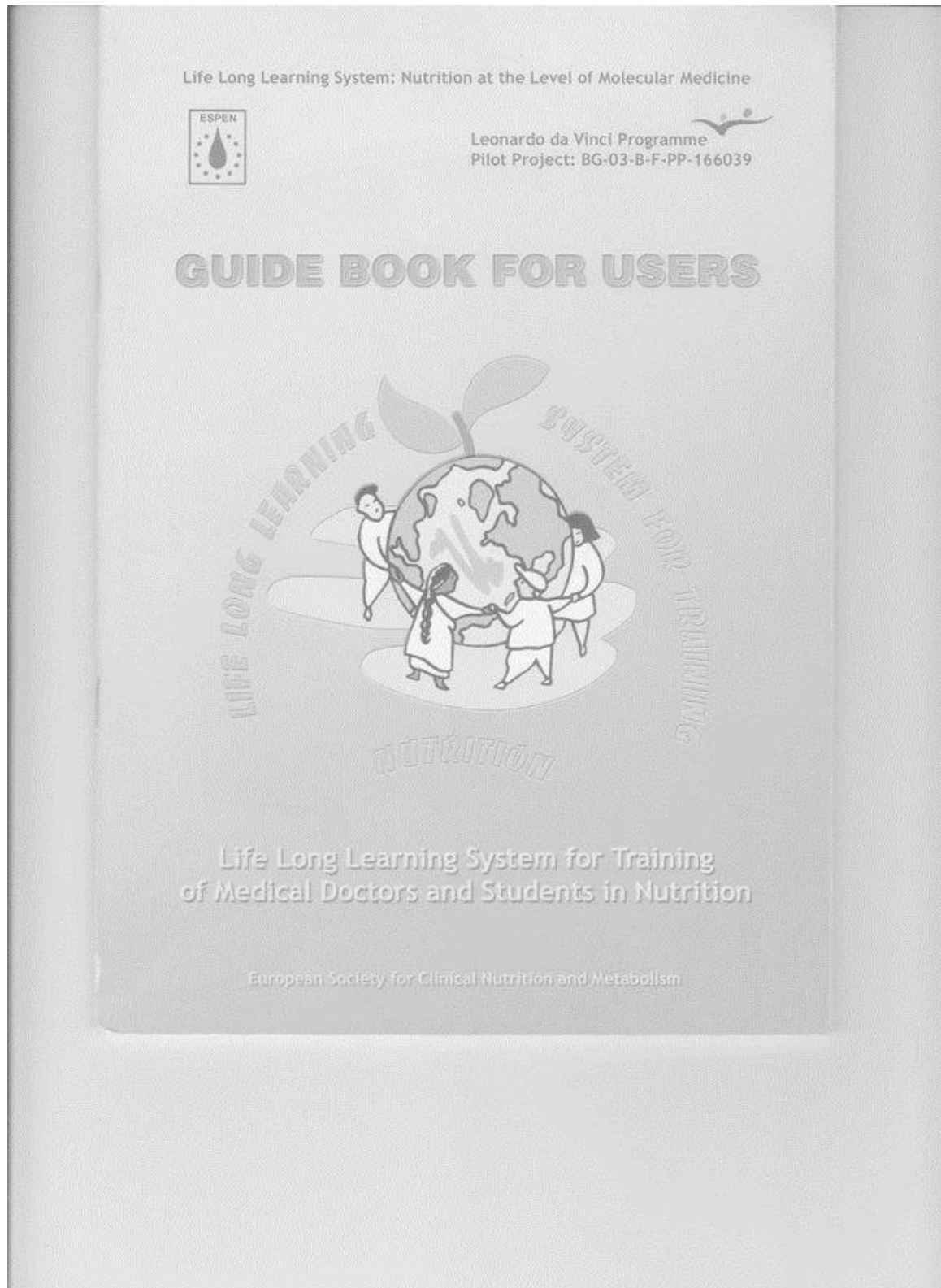
Цел и значение на програмите за регистрация на вродени аномалии- EUROCAT

Регистърът се изгражда, като система за информация, която събира всички случаи на ВА, за продължителен период от време, в рамките на една популация.

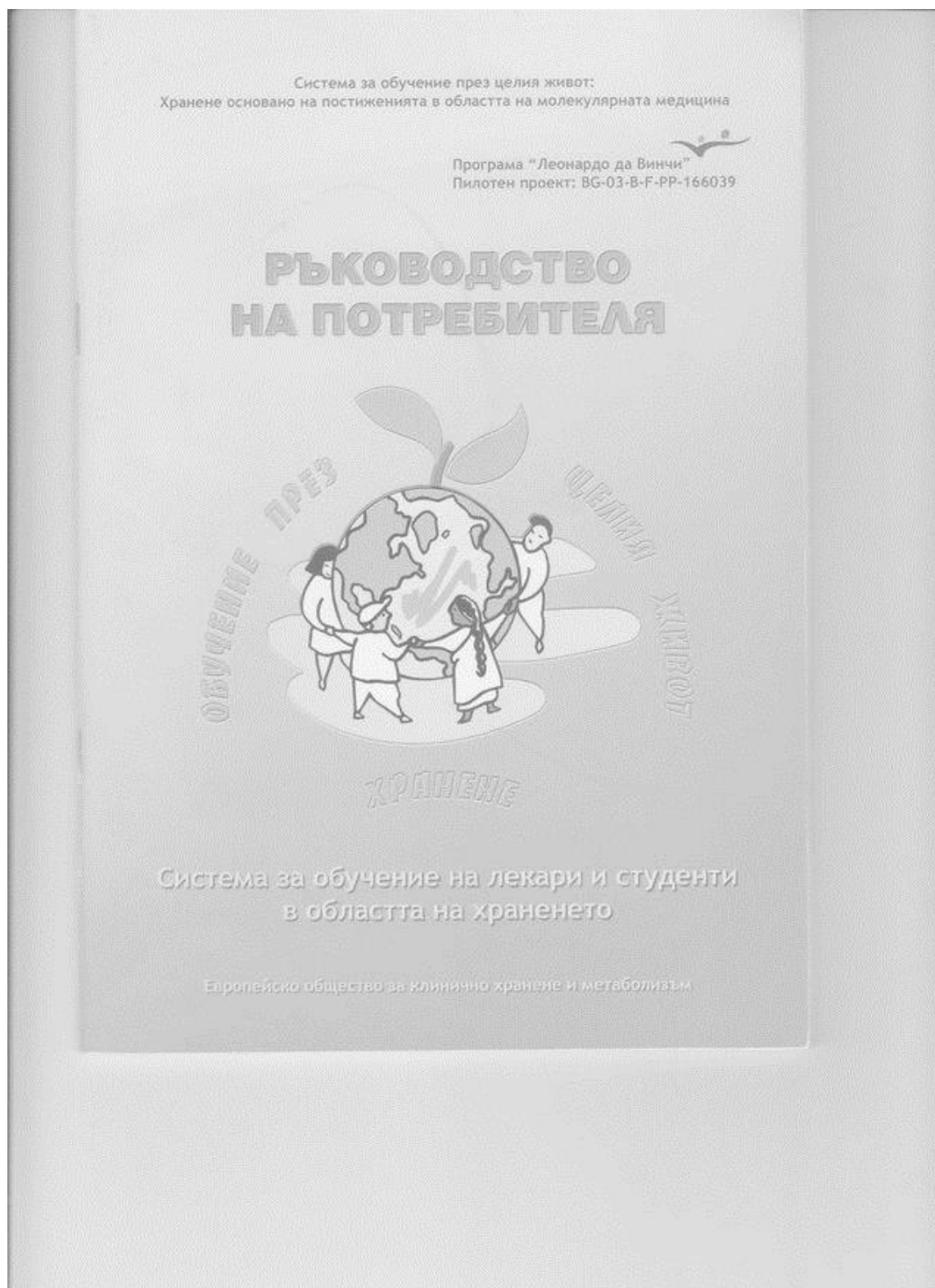
4. Комса-Пенкова Р, К. Ковачева-Коцева, С. Ангелова, А. Савов, М. Симеонова. „ДНК анализ, Избрани методи и клинично приложение – ръководство за студенти по медицина и лекари”. ИЦ – „МУ-Плевен”, 2004, ISBN 954-756-030-1, 108 стр. (български)



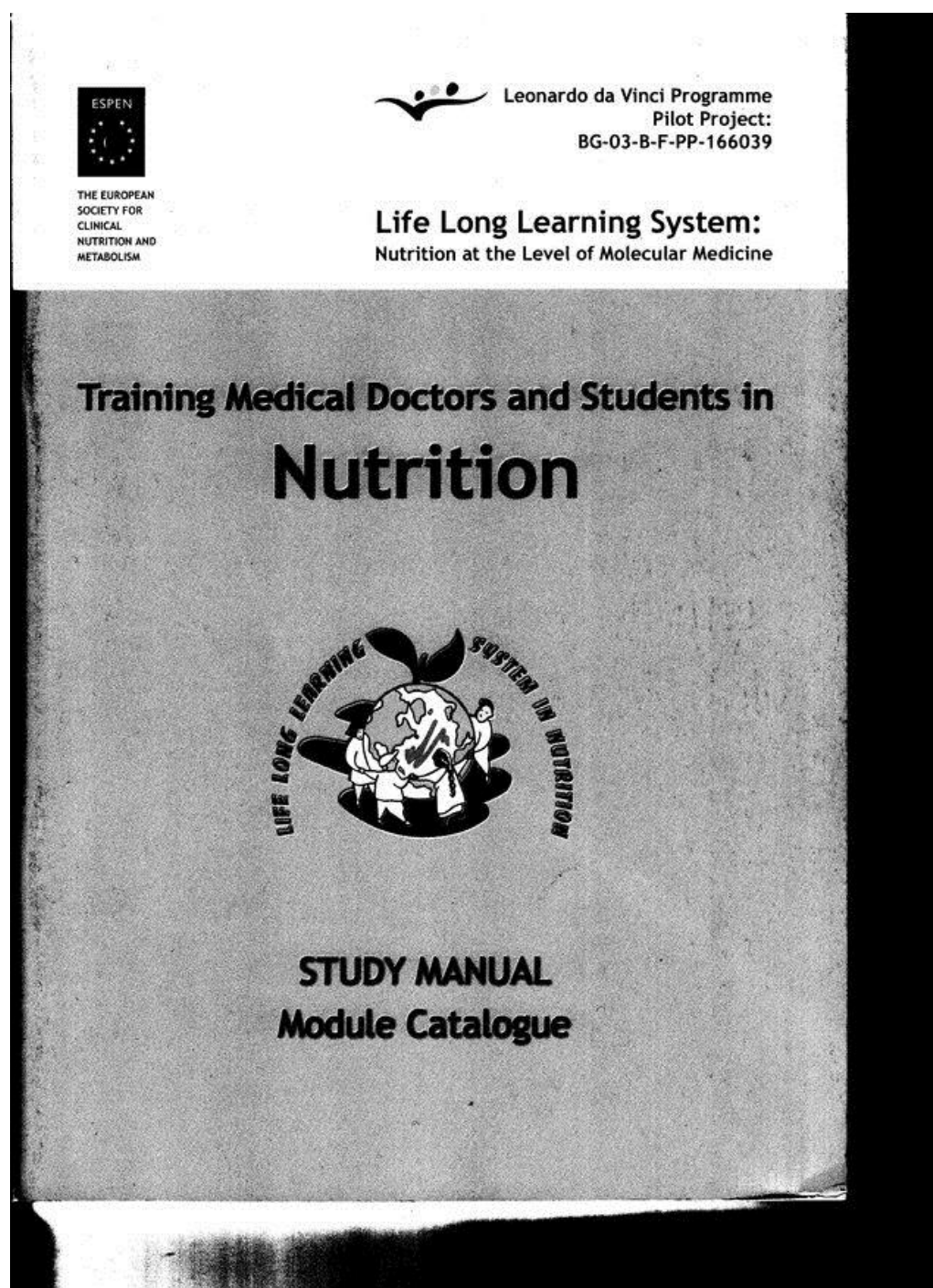
5. Komsa-Penkova R., R. Meier, **K. Kovacheva**, S. Angelova, A. Kamenova, P. Tonchev, Y.A. Carpentier, L. Sobotka, C. Pichard. **Guide book for users „Life Long Learning System for Training Medical Doctors and Students in Nutrition”**. Printed by EA AD, Pleven, Bulgaria, 2005, ISBN-10: 954-756-049-2; ISBN-13: 978-954-756-049-9, pp 70. (English)



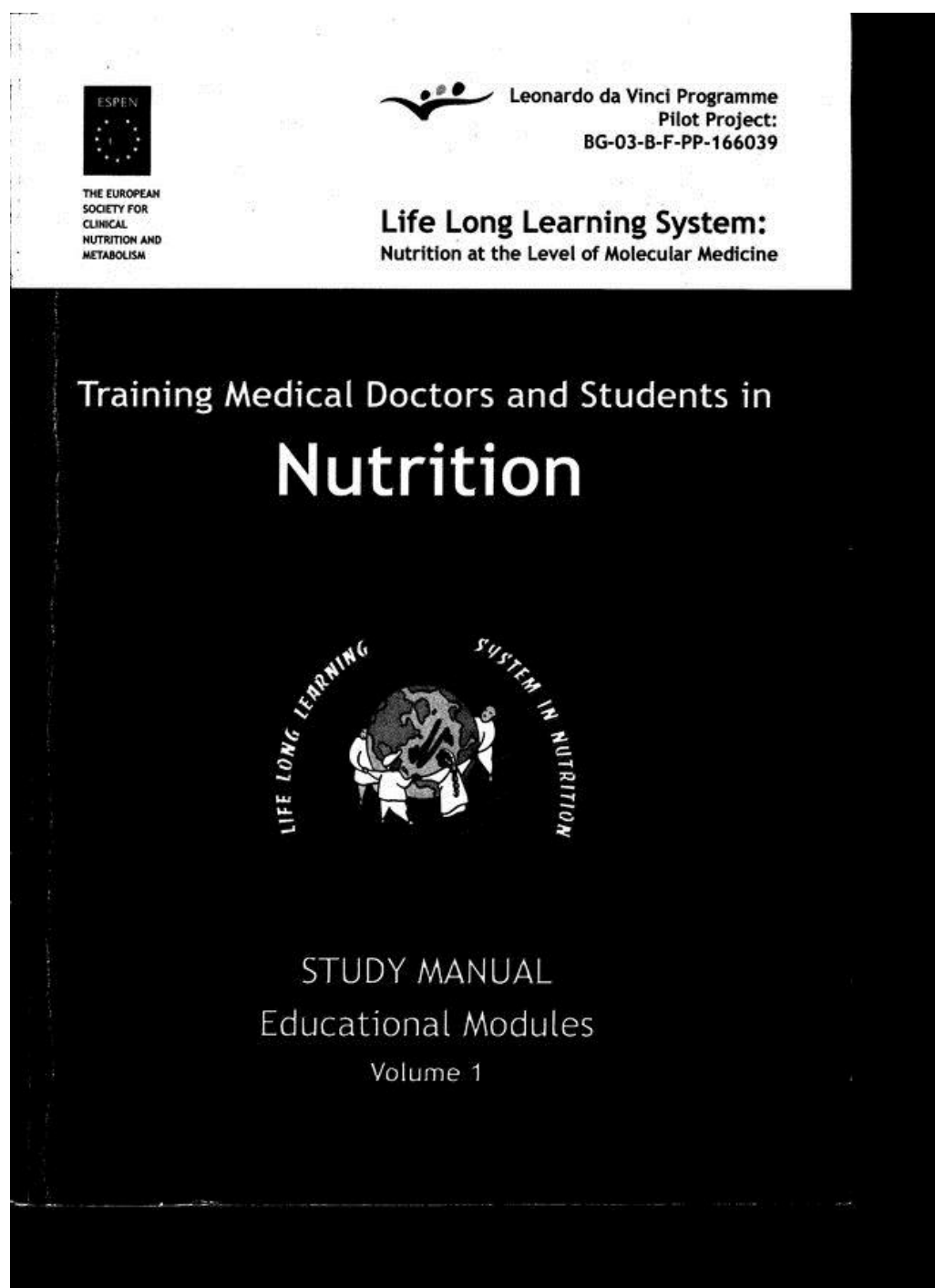
6. Комса-Пенкова Р., Р. Майер, **К. Ковачева**, С. Ангелова, А. Каменова-Цветкова, П. Тончев, И. Карпентие, Л. Сobotка, К. Пишар. **Ръководство на потребителя „Обучение през целия живот. Система за обучение на лекари и студенти в областта на храненето“**. Печат ЕА АД, Плевен, 2005, ISBN-10: 954-756-050-6; ISBN-13: 978-954-756-050-6, 70 стр. (български език)



7. Pichard C., R. Meier, Y. A. Carpentier, L. Sobotka, R. Komsa-Penkova, **K. Kovacheva-Kotseva**, P. Tonchev, S. Vaid, G. Paunov, M. Stavreva, I. Buteva, N. Trifonova, J. C. Preiser, A. Van Gossum, R. Chioloro, W. Breipohl, A. Namislo, B. Schmitz, L. LaJoie, O. Ljungqvist, M. Soop, P. Singer, Y. Berner, N. Vaisman, CHC Dejong, P. Soeters, Ed van Klink, K. Fearon, M. Staun, F. Bozzetti, B. Messing, F. Joly. **Study Manual – Module Catalogue „Training Medical Doctors and Students in Nutrition”**. Printed by EA AD, Pleven, Bulgaria, 2005, ISBN-10: 954-756-051-4, ISBN-13: 978-954-756-051-2, pp 82 (English) Copyright © 2005 by ESPEN



8. Pichard C., R. Meier, Y. A. Carpentier, L. Sobotka, R. Komsa-Penkova, **K. Kovacheva-Kotseva**, P. Tonchev, S. Vaid, G. Paunov, M. Stavreva, I. Buteva, N. Trifonova, J. C. Preiser, A. Van Gossum, R. Chioloro, W. Breipohl, A. Namislo, B. Schmitz, L. LaJoie, O. Ljungqvist, M. Soop, P. Singer, Y. Berner, N. Vaisman, CHC Dejong, P. Soeters, Ed van Klink, K. Fearon, M. Staun, F. Bozzetti, B. Messing, F. Joly. **Study Manual – Educational Modules (Volume 1) „Training Medical Doctors and Students in Nutrition”**. Printed by EA AD, Pleven, Bulgaria, 2005, ISBN-10: 954-756-052-2; ISBN-13: 978-954-756-052-9, pp 168 (English)
Copyright © 2005 by ESPEN



9. Pichard C., R. Meier, Y. A. Carpentier, L. Sobotka, R. Komsa-Penkova, **K. Kovacheva-Kotseva**, P. Tonchev, S. Vaid, G. Paunov, M. Stavreva, I. Buteva, N. Trifonova, J. C. Preiser, A. Van Gossum, R. Chioloro, W. Breipohl, A. Namislo, B. Schmitz, L. LaJoie, O. Ljungqvist, M. Soop, P. Singer, Y. Berner, N. Vaisman, CHC Dejong, P. Soeters, Ed van Klink, K. Fearon, M. Staun, F. Bozzetti, B. Messing, F. Joly. **Study Manual – Educational Modules (Volume 2) „Training Medical Doctors and Students in Nutrition”**. Printed by EA AD, Pleven, Bulgaria, 2005, ISBN-10: 954-756-053-0; ISBN-13: 978-954-756-053-6, pp 126 (English)
Copyright © 2005 by ESPEN



THE EUROPEAN
SOCIETY FOR
CLINICAL
NUTRITION AND
METABOLISM



Leonardo da Vinci Programme
Pilot Project:
BG-03-B-F-PP-166039

Life Long Learning System:
Nutrition at the Level of Molecular Medicine

Training Medical Doctors and Students in Nutrition



STUDY MANUAL
Educational Modules
Volume 2

- 10. Kovacheva K., Simeonova M., Velkova A.** Trends and causes of congenital anomalies in Pleven region. Bulgaria. *Balkan Journal of Medical Genetics* 2009; 12 (1): 37-43. (IF 0.075)

BJMG 12 (1), 2009

ORIGINAL ARTICLE

TRENDS AND CAUSES OF CONGENITAL ANOMALIES IN THE PLEVEN REGION, BULGARIA

Kovacheva K^{1*}, Simeonova M¹, Velkova A²

***Corresponding author:** Katya Kovacheva, Department of Medical Genetics, Medical University, 1, Kliment Ohridski str., Pleven 5800, Bulgaria; Tel.: +359-6488-4169; Fax: +359-6482-2667; E-mail: katiakovach@gmail.com

ABSTRACT

We describe the secular trend, pattern and causes of congenital anomalies (CAs) in the Pleven region, Bulgaria. The source of the data was the regional population-based registry of CAs using criteria according to EUROCAT recommendations. During the period 1988-2006, 47,622 births were surveyed. A total of 1,225 cases of CAs were ascertained, giving a total prevalence of 25.72 [95% confidence interval (95% CI) 24.3 to 27.15 per 1,000 births. There was a significant increase in total prevalence from 17.76 per 1,000 births in 1988 to 29.40 in 2006 (χ^2 test for trend = 5.03; $p = 0.025$). Congenital heart disease (4.3 per 1,000 registered births), nervous system anomalies (3.3 per 1,000 births), limb defects (2.5 per 1,000 births) and neural tube defects (2.0 per 1,000 births) demonstrated the highest prevalence. There was a significant upward trend in the prevalence of some specific anomalies: digestive system, tumors, gastroschisis and non syndromal dysmorphic conditions. Genetic causes were identified in approximately 62% of all cases with CAs (chromosomal 8%, single gene defects 14%, multifactorial 40%).

The secular trend and particular pattern of CAs in the Pleven region require some potential underlying contributing factors to be considered: case ascertainment and diagnostic methods, and some environmental factors. These data draw attention to the need of further regional epidemiological studies. The high proportion of genetic causes emphasize the role of genetic services as an integral part of preventive medical care.

Keywords: Causes, Congenital anomalies, Prevalence, Regional registry, Secular trend

INTRODUCTION

Congenital anomalies (CAs) affect approximately 2-3% of all live births every year. Many of these defects are associated with serious health problems. Despite the geographical differences in the reported prevalence of CAs, they are still a leading cause of perinatal mortality and childhood morbidity [1-5]. Over the past 20 years, significant progress has been made in understanding the etiology of birth defects. There are many recognized causes of CAs, although in many cases no clear explanation can be established. The availability of antenatal and neonatal screening promotes the early diagnosis of CAs and provides information about their prevalence by using a regional registration approach. The good epidemiological data on the prevalence rate and pattern of birth defects in a specific region gives an opportunity of identifying some etiological factors and can be useful for their prevention.

¹ Department of Medical Genetics, Medical Faculty, Medical University, Pleven, Bulgaria

² Department of Social and Preventive Medicine, Faculty of Public Health, Medical University, Pleven, Bulgaria

11. Marinov Tz., P. Rouev, Y. Anastasov, Ph. Pellerin, **K. Kovacheva**, M. Jonov. A case report of congenital arhinia and literature review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology Extra*, 2007, 2 (4), 238-242. (IF 0.85; SJR 0.111)

International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology Extra (2007) 2, 238–242



International
Pediatric
Otorhinolaryngology

www.elsevier.com/locate/ijpori

CASE REPORT

A case report of congenital arhinia and literature review

Tsvetan Marinov^{a,*}, Petar Rouev^b, Youri Anastasov^c,
Philippe Pellerin^d, Katja Kovacheva^e, Maxim Jonov^f

^a Department of Otorhinolaryngology, Medical University Pleven, St. Kliment Ohridski Str. Nr. 1, 5800 Pleven, Bulgaria

^b Clinic of Otorhinolaryngology, Medical Faculty, Thracian University Stara Zagora, Bulgaria

^c Plastic and Craniofacial Clinic, Medical University Plovdiv, Bulgaria

^d Department of Plastic Surgery, University Hospital Lille, France

^e Department of Medical Genetics, Medical University Pleven, Bulgaria

^f Clinic of Neonatology, Medical University Pleven, Bulgaria

Received 25 March 2007; received in revised form 19 July 2007; accepted 19 July 2007
Available online 17 September 2007

KEYWORDS

Congenital total
arhinia;
External nose;
Nasal and paranasal
cavities;
Newborn infant;
Abnormalities and
anomalies

Summary We report about a boy with congenital total arhinia and coloboma of the iris. The newborn had complete absence of external nose, nasal and paranasal cavities, with that area being flat with some elevation and firm on palpation. Congenital arhinia is a rare developmental abnormality characterised by lack of the formation of external and internal nasal structures. Since there were no life-threatening complications a tracheotomy was not performed on this newborn. Airway support with oropharyngeal tube was made and the feeding of the child was through an orogastral tube. The child learned to breathe and to eat through the mouth and at age of 3 years a reconstruction of the external nose was performed. Description of the treatment, embryological aspect and a literature review is made to suggest guidelines for the management of such cases.

© 2007 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Congenital absence of the nose is an extremely rare anomaly, which most often presents to the otorhinolaryngologist. Arhinia is a malformation in the middle third of the face, frequently associated with anomalies of the central nervous system and the

body with different range of severity and high range of mortality. Arhinia is the congenital absence not only of the external nose, but absence of the nasal cavities and absence of the olfactory apparatus [1]. Absence of the nose leads to severe compromise of the breathing and problems with the feeding of the newborn. The dyspnea often demands performing a tracheotomy [2,3]. In order to find the degree of the severity of the malformation an imaging workshop must be done—CT, MRI, ultrasound investigation of

* Corresponding author.
E-mail address: tsvetan_marinov@mail.bg (T. Marinov).

12. Angelova L., Kovacheva K., Simeonova M., Angelova S., Trashlieva-Koicheva M. Detection of a new case of Down-Turner mosaicism (45, X / 47, XY, +21) in a patient with Psoriasis vulgaris. Eur.J.Pediat.Dermatol. 1997; 7 (2): 77-80.

Eur. J. Pediat. Dermatol.
7, 77-80, 1997

Detection of a new case of Down-Turner mosaicism (45,X/47,XY,+21) in a patient with psoriasis vulgaris.

Angelova L., Kovacheva K., Simeonova M., Angelova S., Trashlieva-Koicheva M.*
Department of Medical Genetics, *Department of Dermatology and Venereology
University School of Medicine, Pleven, Bulgaria

Summary

A new case of Down-Turner syndrome in a male with 45,X/47,XY,+21 mosaicism is described. He displays a constellation of clinical features characteristic of either syndrome with predominant stigmata of Down syndrome. Cytogenetic investigation of leucocyte preparations revealed two stem lines of cells, 47,XY,+21 and 45,X in close proportions. Unusually for the syndrome, the patient had been suffering for many years and diagnosed as having the most common clinical type of plaque forming psoriasis, recently presenting firm evidence of genetic components. Dermatologists may observe Down-Turner syndrome occasionally, but they should recognize it at young age because of possible coincident coexistence with psoriasis if not a significant association.

Key words

Down-Turner syndrome, mosaicism, psoriasis vulgaris.

Double aneuploidy (the existence of two chromosomal abnormalities in the same individual) involving both autosomal and sex chromosomes is very rare. Sex chromosomal aneuploidy in combination with trisomy 21 includes Down-Klinefelter, Down-XXX, Down-YYY, and Down-Turner syndrome. Of these, the Down-Turner syndrome is one of the most rare with only 28 cases being reported so far (7).

To our knowledge there have been no previous reports in the relevant literature of a combination of any form of double aneuploidy with psoriasis vulgaris.

In this report a new case of Down-Turner (DT) mosaicism is described, who has been suffering from psoriasis vulgaris for nineteen years. The patient presented a hitherto unrevealed chromosome abnormality with two cell lines: one with monosomy X and the other with an extra 21 chromosome.

Case report

K.C.R., a 29-year-old male was born to a young Caucasian female following 39 week uncomplicated pregnancy and delivery. His birth weight was 3,500 g, length 49 cm and OFC 33cm. There was no family history of either Down's or Turner's syndrome. Physical examination revealed no abnormalities; the patient was considered to be a healthy male infant. Developmental milestones were moderately delayed. The child has been enrolled in an Educationally Subnormal (Moderate) School for mildly mentally retarded since 7 years of age (evaluated by Stanford-Binet Intelligence Scale). No aetiologic evaluation for his retardation was performed at that age. Dysmorphic features were not noticed by that time.

At the age of ten years the patient consulted a dermatologist about erythematous symmetric palmoplantar plaques, pruritus and elbow ar-

13. Angelova L., Kovacheva K., Simeonova M., Tsankova G., Nedkova V. Frequency and profile of congenital abnormalities in newborns. *Balkan Journal Med Genet.* 1998; 1 (2): 84-87.

FREQUENCY AND PROFILE OF CONGENITAL ABNORMALITIES IN NEWBORNS

Angelova L.¹, Kovacheva K.², Simeonova M.¹,
Tsankova G.², Nedkova V.³

Corresponding author:

Lyudmila Angelova,
1, St. Kl. Ochridski Str.
5800 Pleven, Bulgaria
tel. (+359 64) 29175/369, 22677; fax 29153
E-mail: vmilibrpl@mbox.digsys.bg

ABSTRACT

Genetic and non-genetic malformation conditions comprise a great number of variable and overlapping forms of dysmorphies which may be difficult for clinical identification and differentiation. This study was set out to determine the frequency and the profile of congenital abnormalities (CA) in the newborns in the Clinic of obstetrics, Pleven for a period of seven years (1989-1995). Clinical examination and genetic diagnostic screening for identification of CA, as an activity of the Medical Genetic Service was applied. 871 out of 19914 newborns (43,7‰) were detected to present CA. The highest frequency, stated high throughout the years, comprises congenital cardiac abnormalities (6,88‰), the less-Down syndrome (1,71‰) and Neural Tube Defects (2,36‰). Structural rates of multiple CA are comparable to rates reported for similar populations. Considerable high proportion of all cases were the isolated CAs by system 71,6% (two-fifth of them multifactorially determined cardiac CA and Neural Tube Defects) as a result of minor anomalies encountered in the initial data. Following unified selective criteria our registration approach has been reevaluated in agreement with EUROCAT registries, so that study data could be comparable and properly analysed. Approximately 58% of the abnormalities presented raising genetic recurrence risk most of them preventable by genetic counselling (prenatal diagnosis). On the basis of further analysis of numerous factors promoting cardiac CA occurrence, measures for reduction of this congenital pathology in Pleven should be developed.

Key words:

congenital abnormalities, registration, newborn screening, genetic prevention

INTRODUCTION

Congenital malformations are structural abnormalities of prenatal origin that result from defective embryogenesis or deviation from normal development. They are the most serious infant pathology, which represents a significant part of still-births and early neonatal death and appears to be one of the reasons for disabilities in childhood.

The aim of this study was to establish the frequency and pattern of congenital abnormalities (CA) in the newborn population of Pleven district, and the proportion of anomalies in which genetic factors are implicated, in order to identify the appropriate strategies for prevention.

MATERIAL AND METHODS

A study of 19914 consecutive live- and still-births at the Clinic of obstetrics in Pleven district (170 000 inhabitants) was carried out over a seven year period from January 1989 to January 1995. All babies born to a resident of the study area were routinely examined within 48 hours of delivery. All cases of major and/or minor CA, which were either suspected or diagnosed within the first few days were registered on a pre-designed proforma. The diagnosis of CA was based on clinical assessment by an experienced neonatologist and clinical geneticist. Given the nature of this conditions, the clinical examination of infants up to 1 year of age by a pediatrician from the Department of pediatrics was used, so that the ascertainment of CA should be almost complete (special attention was paid to escape overlapping of cases). For each case, a detailed pregnancy and family history was obtained by interviewing the parents. Chromosome analysis was performed on all liveborn babies with multiple abnormalities or dysmorphic features. London Dysmorphology Data Base was consulted and other appropriate investigations were performed when indicated. Necropsy has been carried

¹ Dept Med Genet
² Dept Obst & Gyn
³ Dept Pediatrics, Univ Sch Med, Pleven, Bulgaria

14. Komsa-Penkova R., Kovacheva K., Angelova S., Neykova A., Kamenova A., Carpentier Y., Sobotka L., Pichard C. Web-based system for world-wide education in nutrition of medical doctors: joined action of the European Union, University network and ESPEN. *Clinical Nutrition*. 2004; 23 (4): 753-754. (IF 2.019)

Clinical Nutrition (2004) 23, 753-754



Clinical
Nutrition

www.elsevier.com/locate/clnu

ESPEN NEWS

Web-based system for world-wide education in nutrition of medical doctors: joined action of the European Union, University network and ESPEN

Introduction

Rapid development of nutritional science provides important knowledge that is inadequately implemented into medical practice. Modern knowledge in nutrition is important for clinicians in a variety of speciality areas. Nutrition-related medical problems could not be recognized when physicians do not use nutritional assessment as part of physical diagnosis and initiate relevant nutritional cares. Therefore insufficient knowledge on nutrition is likely to be linked to greater morbidity, mortality and cost.

Rationale for a web-based education in nutrition

To increase the impact of clinical nutrition in medicine a lot of educational initiatives were undertaken by a variety of national and international nutritional societies and universities. Unfortunately, education in nutrition remains insufficiently available in Europe as well as in less industrialized countries.

We have developed a web-based life-long learning (LLL) system designed to assist medical professionals to improve their skills in nutritional assessment and care of patients. The project is funded by the Leonard Da Vinci European program (BG/03/PP/166039) until 2006. Then ESPEN will further support the project. Five European universities actively collaborate with ESPEN to develop computer based program

and organize courses. The program will be freely accessible through Internet, thus providing world-wide opportunity for training in nutrition.

Program overview

The program applies innovative problem-based training approach with attractive clinical cases. The system includes above 50 modules (compulsory and optional) assigned with credits organized in specific curricula, which provides individual portfolio-oriented program of learning. The modules are structured in a way to combine a theoretical background with practical cases. Scientific information about molecular mechanism of disease and genetic predisposition will contribute as well for prevention/delay the development of disease by means of nutrition. To access new skills each module is provided with questionnaires. Pass standard and special requirements are described for passing and certification with credits for each module. Credit accumulation allows certification at several levels: Certificate for nutritional module providing credits in national CME system, Diploma in Clinical nutrition.

Conclusion

The outcome of the system is that it will promote continual professional development of

doi:10.1016/j.clnu.2004.06.005

15. Ivanov P., Komsa-Penkova R., **Kovacheva K.**, Ivanov Y., Stoyanova A., Ivanov I., Pavlov P., Glogovska P., Nojarov P.. Impact of genetic factors on pulmonary embolism – early onset and recurrent incidences. *Lung*. 2008; 186 (1): 27-36. (**IF 1.495**)

Lung (2008) 186:27–36
DOI 10.1007/s00408-007-9061-7

Impact of Thrombophilic Genetic Factors on Pulmonary Embolism: Early Onset and Recurrent Incidences

Petar Ivanov · Regina Komsa-Penkova · Katia Kovacheva · Yavor Ivanov · Angelina Stoyanova · Ivan Ivanov · Plamen Pavlov · Pavlina Glogovska · Venzislav Nojarov

Received: 20 August 2007 / Accepted: 12 November 2007 / Published online: 21 December 2007
© Springer Science+Business Media, LLC 2007

Abstract The importance of genetic thrombophilic factors in the development of venous thromboembolism has been increasingly recognized. Factor V Leiden (FVL), prothrombin gene mutation G20210A (FII G20210), genetic variant C677T of the methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR), as well as the polymorphism A2 (PIA2) in platelet glycoprotein IIb/IIIa were recently discussed. We analyzed the contribution of genetic thrombophilic factors to the pathogenesis of pulmonary embolism (PE) and their association with the early onset and recurrence of PE using DNA analysis methods. In this case control trial we found thrombophilic genetic variants in 58.8% of 51 patients with PE. FVL was found in 23.5% of the patients versus 7.1% of the 98 controls ($p = 0.01$), PIA2 IIb/IIIa was found in 35.3% vs. 14.3% ($p = 0.03$), and FII G20210A was found in 5.9% vs. 2.0% (NS). Patients with recurrent PE had a very high prevalence of genetic factors, 70.4%. High prevalence of FVL was found in patients under 45 years of age: 39.3% (OR = 14.23, 95% CI = 1.58–330.03, $p = 0.01$) as well as in patients with recurrent incidence (37%, OR = 7.647, 95% CI = 2.27–26.44, $p = 0.001$). FVL was also significantly higher in the subgroup of patients with PE

combined with deep venous thrombosis (OR = 6.500, 95% CI = 1.81–23.76, $p = 0.002$) in comparison with patients with isolated PE (OR = 2.261, 95% CI = 0.50–9.69). The carriers of FVL are at higher risk for early and recurrent PE events. High prevalence of PIA2 in PE patients evidently shows the impact of this polymorphism in PE development. A different treatment should be considered in carriers of thrombophilic defects.

Keywords Inherited thrombophilic genetic factors · Pulmonary embolism · Risk of early and recurrent onset

Introduction

Pulmonary embolism (PE) along with deep venous thrombosis (DVT) is a major clinical manifestation of venous thromboembolism (VTE) [1]. VTE and PE in particular are considered to be a multifactorial vascular disease caused by environmental and genetic risk factors interacting dynamically. PE causes 10% of death in hospitalized patients and contributes to another 15% [2]. The lack of sensitivity of clinical diagnosis of PE impedes its recognition, maintaining a constant level of incidents. Although the impact of genetic factors on PE development is recognized [3], there is no accepted opinion on DNA testing in prevention strategy of recurrent episodes.

Since 1965 several hereditary prothrombotic defects causing VTE have been identified, e.g., deficiencies of antithrombin, protein C, and protein S, nevertheless they are rare, occurring in less than 1% of healthy individuals and 5–10% patients with VTE [3].

Recently, the most frequent prothrombotic genetic defects in patients with PE were considered to be FVL and

P. Ivanov (✉) · R. Komsa-Penkova · A. Stoyanova · I. Ivanov
Department of Biochemistry, University of Medicine, 1. St.
Kliment Ohridski Str, Plevna 5800, Bulgaria
e-mail: mdivanov@gmail.com

K. Kovacheva
Medical Genetics, University of Medicine, Plevna, Bulgaria

Y. Ivanov · P. Pavlov · P. Glogovska · V. Nojarov
University Lung Diseases Hospital, University of Medicine,
Plevna, Bulgaria

16. Ivanov, Petar D; Komsa-Penkova, Regina S; Konova, Emiliana I; Kovacheva, Katia S; Simeonova, Maria N; Popov, Jordan D. Association of inherited thrombophilia with embryonic and postembryonic recurrent pregnancy loss. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2009; 20 (2): 134-140. (IF 1.246)

CE: Rhvams: MBC/200906: Total nos of Pages: 5

MBC 200500

Original article 1

Association of inherited thrombophilia with embryonic and postembryonic recurrent pregnancy loss

Petar D. Ivanov^a, Regina S. Komsa-Penkova^a, Emiliana I. Konova^c, Katia S. Kovacheva^b, Maria N. Simeonova^b and Jordan D. Popov^d

Objectives To investigate the impact of maternal-inherited thrombophilia: effects of factor V Leiden (FVL) and prothrombin gene mutation (FII 20210G>A) on the development of recurrent pregnancy loss in embryonic and postembryonic periods.

Methods A total of 153 patients were analysed for FVL and FII 20210G>A according to placenta gestation: 94 women with embryonic loss prior 10 weeks of gestation and 59 women with postembryonic (early fetal) loss occurring between 10 and 14 weeks of gestation. The control group consisted of 100 healthy women, with at least one uncomplicated full-term pregnancy.

Results FVL prevalence was not significantly associated with pregnancy loss prior to 10 weeks of gestation (9.6% compared with controls (7%) [odds ratio (OR) 1.41; 95% confidence interval (CI) 0.454–4.416, $P > 0.05$], but it was much more pronounced in women with postembryonic loss (10–14 weeks of gestation) – 18.6% (OR 3.05; 95% CI 1.010–9.387, $P = 0.047$). FII 20210G>A was significantly higher in both groups with embryonic (17%) and early fetal losses (16.9%) as compared to controls (3%) (OR 6.63; 95% CI 1.731–29.752, $P = 0.003$; OR 6.60; 95% CI 1.572–31.856, $P = 0.006$).

Conclusion FII 20210G>A is significantly associated with an increased risk of early recurrent pregnancy loss

throughout the entire first trimester. FVL was significantly higher only in early fetal period after starting of the placental process, but not associated with embryonic recurrent pregnancy loss. These results suggested that the first trimester should be viewed rather as a heterogeneous interval, with different relation to FVL in the embryonic and postembryonic fetal period. Genetic testing should be applied according to the diverse contribution of thrombophilic markers to embryonic and postembryonic period. *Blood Coagul Fibrinolysis* 20:000–000 © 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

Blood Coagulation and Fibrinolysis 2009, 20:000–000

Keywords: inherited thrombophilia, recurrent embryonic loss, recurrent postembryonic pregnancy loss

^aDepartment of Chemistry and Biochemistry and Physics and Biophysics, ^bDepartment of Medical Genetics, ^cCenter of Clinical Immunology, University of Medicine and ^dDepartment of Obstetric and Gynecology, University Hospital of Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria

Correspondence to Petar Ivanov, MD, Department of Chemistry and Biochemistry and Physics and Biophysics, University of Medicine, 1, St. Kliment Ohridski Street, Plovdiv 5800, Bulgaria
Fax: +359 84 801398; e-mail: mdivanov@gmail.com

Received 18 April 2008 Revised 29 September 2008
Accepted 11 November 2008

Introduction

Pregnancy loss before 20 weeks of gestation affects 10–15% of women attempting pregnancy. About 90% of them occur prior to 12–14 weeks of gestation [1]. Sporadic pregnancy loss is common, it occurs in 10–20% of women of reproductive age, whereas only about 1–5% of women experience two or more consecutive pregnancy losses [recurrent pregnancy loss (RPL)] [2]. The pathology of pregnancy loss is complex and still poorly understood: 30–40% of the miscarriages cannot be explained on the basis of serological, endocrine, chromosomal or immune investigations [3]. Within this large and heterogeneous group of patients, inherited thrombophilia is believed to be one of the reasons for RPL, or pregnancy-associated complications such as preeclampsia, abruptio placentae, intrauterine growth retardation and fetal death [4–7].

Pregnancy is characterized by changes in the levels of procoagulant factors (fibrinogen, prothrombin, factors V,

VII, VIII, IX, X and XI) [8,9], decreased protein S, acquired resistance to active protein C (APC) and impaired fibrinolysis [10,11]. Such changes lead to a physiological hypercoagulable state and drive to specific dynamics of haemostasis during pregnancy. It has been outlined that carriage of thrombophilic mutations could aggravate the normal hypercoagulable profile of pregnancy, thus changing haemodynamics of decidual vessels, triggering thrombotic processes and vasculopathy. Factor V and prothrombin, apart from their procoagulant function, indeed play an essential role in cell adhesion, smooth muscle proliferation and vasculogenesis during embryonic development [12].

There is growing evidence of the impact of factor V Leiden (FVL) and prothrombin gene mutation (FII 20210G>A) (prevalence 5–7% and 1–3% in whites) in underlying pathology of RPL. FVL, as a point mutation G1671A in factor V results in resistance to APC; and

17. Ivanov PD, Komsa-Penkova RS, Konova EI, Tsvyatkovska TM, Kovacheva KS, Simeonova MN, and Tanchev SY Polymorphism A1/A2 in the cell surface integrin subunit $\beta 3$ and disturbance of implantation and placentation in women with recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility*. 2010; 94 (7): 2843-5. (IF 3.958)

Polymorphism A1/A2 in the cell surface integrin subunit $\beta 3$ and disturbance of implantation and placentation in women with recurrent pregnancy loss

Polymorphism A1/A2 in the $\beta 3$ subunit of integrins $\alpha IIb/\beta 3$ and $\alpha V/\beta 3$ is implicated in the risk of development of embryonic and fetal recurrent pregnancy loss (RPL). In 191 women with RPL, polymorphism A1/A2 was statistically significantly associated with RPL at <10 weeks of gestation (29.3% versus 16.4% in controls), but it was much more pronounced in 67 women with RPL between 10 and 20 weeks of gestation (41.8%), illustrating its role in recurrent fetal loss. (*Fertil Steril*® 2010;94:2843-5. ©2010 by American Society for Reproductive Medicine.)

Key Words: Embryonic and fetal recurrent pregnancy loss, integrin $\alpha V/\beta$, integrin $\alpha IIb/\beta 3$, polymorphism A1/A2

Severe obstetric complications such as spontaneous embryonic and fetal loss, intrauterine growth retardation, and placental abruption occur in 1% to 5% of all pregnancies (1). The establishment and development of a pregnancy depends on the interaction between the maternal endometrium and the embryonic cells. The activation of the adhesion receptor integrin $\alpha V/\beta 3$ is involved in embryo adhesion and implantation (2). Inherited changes (1565 T>C in the $\beta 3$ gene) in the structure of $\alpha V/\beta 3$ could be a plausible cause for disturbances in the process of adhesion, as has been shown for osteopontin and vitronectin (3). The $\beta 3$ subunit, as

a part of $\alpha IIb/\beta 3$ integrin, is involved in the process of platelet aggregation as well (3). Polymorphism (PL) A1/A2 (allele A2) in $\alpha IIb/\beta 3$ integrin is responsible for increased platelet aggregability and thrombogenicity (4), causing a low threshold activation of the platelets. The role of PL A1/A2 in the increased risk of venous thromboembolism (5) and recurrent pregnancy loss (RPL) (6) is still debated. Thrombosis in the intervillous space could be considered a main cause for the impaired nutrition of the fetus and subsequent spontaneous fetal loss. Thus, PL A1/A2 could be a novel thrombophilic risk factor for RPL, along with the previously established factor V Leiden (FVL) and prothrombin gene mutation (FII 20210 G>A) (7, 8). The PL A1/A2 genotype has been found in 18% to 25% of healthy individuals (21, 22).

Our study evaluated the role of PL A1/A2 in the $\beta 3$ subunit of integrins $\alpha V/\beta 3$ and $\alpha IIb/\beta 3$ in the increased risk for the development of early embryonic (before 10 weeks of gestation) and fetal (between 10 and 20 weeks of gestation) RPL. To differentiate those with double-carrier status, women with RPL were tested for the most common thrombophilic factors as well (FVL and FII G20210A).

This 3-year study was approved by the ethics commission for scientific research activity at the Medical University of Plevna, Bulgaria. The patients and control participants gave written informed consent. The history of RPL was obtained from medical records and from interviews with the patients.

A total of 258 Caucasian women from the Bulgarian ethnic group with a history of two or more spontaneous pregnancy losses before 20 weeks of gestation were included in the study (mean age: 30.2 years). The patients were divided in two subgroups, according to the blood flow conditions in the endometrium before and after placenta development (9). None of the patients had received antithrombotic or antiaggregant prophylactic therapy.

All women with chromosomal aberrations, intrauterine infections or malformations, antiphospholipid syndrome, lupus anticoagulant, multiple gestations, diabetes mellitus, chronic hypertension, or thyroid dysfunction were excluded from this investigation. Women with secondary abortions (who had given

Petar D. Ivanov, M.D.^a

Regina S. Komsa-Penkova, Ph.D.^a

Emiliana I. Konova, M.D., Ph.D.^{b,c}

Tsvetomira M. Tsvyatkovska^a

Katia S. Kovacheva, M.D.^d

Maria N. Simeonova, M.D., Ph.D.^d

Stoyan Y. Tanchev, M.D., Ph.D.^e

^a Departments of Chemistry and Biochemistry and Physics and Biophysics, University of Medicine, Plevna, Bulgaria

^b Clinical Institute of Reproductive Medicine, Plevna, Bulgaria

^c Department of Clinical Immunology, University of Medicine, Plevna, Bulgaria

^d Department of Medical Genetics, University of Medicine, Plevna, Bulgaria

^e Department of Obstetric and Gynecology, University Hospital of Plevna, Plevna, Bulgaria

Received January 14, 2010; revised April 22, 2010; accepted May 8, 2010; published online June 17, 2010.

P.D.I. has nothing to disclose. R.S.K.-P. has nothing to disclose. E.I.K. has nothing to disclose. T.M.T. has nothing to disclose. K.S.K. has nothing to disclose. M.N.S. has nothing to disclose. S.Y.T. has nothing to disclose.

Supported by scientific projects No. 9/2007 and No. 18/2008 of the University of Medicine, Plevna, Bulgaria.

Reprint requests: Petar D. Ivanov, M.D., Department of Chemistry and Biochemistry and Physics and Biophysics, University of Medicine, 1, St. Kliment Ohridski Street, Plevna 5800, Bulgaria (FAX: +359-84-801398; E-mail: mdivanov@gmail.com).

18. Lukanov TH, Veleva GL, Konova EI, Ivanov PD, Kovacheva KS, Stoykov DJ. Levels of Platelet-Leukocyte Aggregates in Women With Both Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011; 17 (2): 181-187. (IF 1.332)

Levels of Platelet-Leukocyte Aggregates in Women With Both Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss

Clinical and Applied
Thrombosis/Hemostasis
17(2) 181-187
© The Author(s) 2011
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1076029609350891
http://cath.sagepub.com
SAGE

Tzvetan Hristoforov Lukanov, MD, PhD,^{1,2} Galina Lubomirova Veleva, MD,¹
Emiliana Ilieva Konova, MD, PhD,² Petar Dimitrov Ivanov, MD,³
Katia Stefanova Kovacheva, MD,⁴ and Dimitur Jivkov Stoykov, MD, PhD⁵

Abstract

The aim of our study was to investigate the significance of platelet-leukocyte aggregates (PLA) in women with recurrent pregnancy loss (RPL) as well as to identify association between common thrombophilic factors and whole blood levels of PLA in these patients. We measured PLA by whole blood flow cytometry in 66 nonpregnant women with hereditary and/or acquired thrombophilia and RPL, classified to 3 study groups, according to the type of losses (first, second, and third trimester) and 35 age-matched healthy controls. Platelet-leukocyte aggregates levels in all study groups were significantly increased compared to the control group (median values 2.13%, 2.32%, and 2.41%, vs median value in the control group 1.39%, $P < .05$ for all comparisons). Women with a single thrombophilic factor and women with combination of thrombophilic factors did not differ significantly as regards the PLA levels (2.13% vs 2.27%, $P = .4$). This study suggests that PLA may have a role in the pathogenesis of RPL in women affected by hereditary or acquired thrombophilia.

Keywords

platelet-leukocyte aggregates, recurrent pregnancy loss, thrombophilia, flow cytometry

Introduction

Recurrent pregnancy loss (RPL) is a significant clinical problem, which affects approximately 5% of women of reproductive age.¹ While most cases remain unexplained, thrombophilias have recently been implicated as a potential cause of RPL.² Thrombophilias are inherited or acquired conditions that predispose an individual to form clots inappropriately.³ Maternal thrombophilia together with natural prothrombotic events during pregnancy may modify the hemostatic balance in placental capillaries, leading to inadequate fetomaternal circulation and decreased placental perfusion.⁴⁻⁶ Abnormalities in the placental vasculature are thought to provoke various gestational pathologies, including first- and second-trimester miscarriage, intrauterine growth retardation, intrauterine fetal death (IUFD), and preeclampsia.⁷

Clinically relevant thrombophilia often is a multigenetic disorder. For example, concurrent carriage of the factor V Leiden (FVL) mutation with protein C deficiency or protein S deficiency significantly increases the risk of thrombosis.⁸⁻¹¹ Likewise, the simultaneous presence of a FVL mutation and hyperhomocysteinemia may be manifested by severe thrombotic events.¹² Moreover, the combination of FVL mutation carriage and familial antiphospholipid syndrome is associated with thrombosis and recurrent fetal loss.¹³

Platelet-leukocyte aggregates (PLA) are heterotypic cell complexes. The interaction between platelets and leukocytes manipulates their function in the processes of hemostasis and inflammation.¹⁴ Upon activation, platelets degranulate and adhere to monocytes and neutrophils, a process mediated by the platelet surface expression of P-selectin (CD62P),^{15,16} which binds to the constitutively expressed P-selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL-1) on monocytes and neutrophils.¹⁷ Firm attachment is subsequently mediated by leukocyte CD11b-/CD18-dependent platelet interactions.¹⁸ Platelet-leukocyte aggregates enhance the proinflammatory and prothrombotic activities of platelets and leukocytes. Circulating PLA produce procoagulant, oxidative, and mitogenic substances and can cause microembolism in capillaries as well as acute arterial

¹Immunology Laboratory, University Hospital, Plevan, Bulgaria

²Center for Reproductive Health, Medical University, Plevan, Bulgaria

³Department of Biochemistry, Medical University, Plevan, Bulgaria

⁴Department of Medical Genetics, Medical University, Plevan, Bulgaria

⁵Department of visceral surgery, University Hospital, Plevan, Bulgaria

Corresponding Author:

Tzvetan Hristoforov Lukanov, Immunology Laboratory, University Hospital, Plevan, Bulgaria, 1, Kl. Ohridski St, 5800 Plevan, Bulgaria
Email: lukanovtz@abv.bg

19. Kovacheva K., Kamburova Z., Atanasova V., Hristov A. Pfeiffer syndrome, type 2 - two cases of the Pleven Registry of congenital anomalies. Journal Pediatra Croatica. 2018 (под печат).

Pfeiffer syndrome, type 2 - two cases of the Pleven Registry of congenital anomalies

Katya Kovacheva ^{1,2*}, Zornica Kamburova ^{1,2}, Victoria Atanasova ³, Andrey Hristov ³

¹ Section of Medical Genetics, Medical University of Pleven, Bulgaria

² Pleven Registry of congenital anomalies, Bulgaria

³ Division of Neonatology, University Hospital of Pleven, Bulgaria

Abstract

Pfeiffer syndrome is a rare autosomal dominant congenital disorder with main features: acrocephalic skull, midfacial hypoplasia, syndactyly of hands and feet, broad thumbs and big toes. Three clinical subtypes (with different diagnostic and prognostic implications) have been identified.

We report two cases of Pfeiffer syndrome, type 2 (one of them prenatally diagnosed and the other one discovered in newborn baby), found through the screening of congenital defects as an activity of Pleven Registry of congenital anomalies (member of EUROCAT).

Case 1 was male fetus of terminated pregnancy, following prenatal diagnosis. The fetal morphology ultrasound in the 28th week of gestation revealed: craniosynostosis, cloverleaf skull, flat face, exophthalmos, macroglosia, short ribs, deformed spine, abnormally shortened limbs (micromelia). Clinical examination after birth confirmed the diagnosis Pfeiffer syndrome type 2.

Case 2 was a boy (born at term 40th gw) diagnosed with Pfeiffer syndrome type 2 at birth. The presented multiple malformations were: "clover leaf" skull, craniosynostosis of coronal suture, midfacial hypoplasia, depressed nasal bridge, high palate; exophthalmos, down-slanted palpebral fissures, hypertelorism; low-set ears; short neck; broad and medially deviated thumbs and hallux, clinodactyly V, skin syndactyly II-III toe; short thorax with sternal depression; anal atresia. Patient died on the ninth day after birth with respiratory distress syndrome.

The severe malformations, high mortality and problems in clinical management determine the poor prognosis in most of the cases with Pfeiffer syndrome type 2. The early prenatal diagnosis is potential for more favorable outcome in cases of these pregnancies with severe fetal malformations and poor prognosis.

Key words: Pfeiffer syndrome type 2; cloverleaf skull; registry of congenital anomalies; prenatal diagnosis

Abbreviation: PS - Pfeiffer syndrome

Публикации в български периодични списания:

Свързани с 1-та дисертация

20. Ковачева К., Ангелова Л., Симеонова М., Цанкова Г., Йонов М., Христова В., Росманова Р., Пандурски Ф., Славов Н., Стойков С., Маркова С., Караиванов М. Активен скрининг за генетична патология сред новородени – I. Регистрация на вродени аномалии. Акушерство и гинекология, 43, 2004, 2, 18-22. (SJR 0.103)

АКТИВЕН СКРИНИНГ ЗА ГЕНЕТИЧНА ПАТОЛОГИЯ СРЕД НОВОРОДЕНИ - I. РЕГИСТРАЦИЯ НА ВРОДЕНИ АНОМАЛИИ

К. Ковачева¹, Л. Ангелова¹, М. Симеонова¹, Г. Цанкова², М. Йонов², В. Христова²,
Р. Росманова², Ф. Пандурски², Н. Славов², С. Стойков², С. Маркова², М. Караиванов³

МБАЛ – Плевен, ¹Медико-генетична лаборатория.

²Катедра Акушерство и гинекология с Клиника по неонатология.

³Катедра Патология

Резюме: Активен скрининг за генетична патология беше проведен сред 29 629 новородени деца, преминали през Клиника по АГ и Неонатология на МБАЛ - Плевен, за периода 1990-2001 година. Регистрирани бяха общо 1244 случая с ВА (живородени, мъртвородени и терминирани бременности), с честота - 42.0 на 1000. Вродените сърдечни аномалии (BCA), с честота - 7.76/1000 и ВА на Централна нервна система - 6.85/1000, бяха най-честите ВА. Честотата на дефектите на невралната тръба (ДНТ) в нашето проучване, независимо от значимите колебания в годините ($t=2.69$; $p<0.01$), се задържа на сравнително високо ниво - с усреднена стойност 2.12/1000 и най-висока - 3.89/1000 за 1993 г. Сnižаване честотата на ДНТ е възможно чрез ефективна пренатална диагностика и масово въвеждане на активна профилактика чрез прием на фолевы препарати (около периода на концепция) на всички бременни жени. Регистрацията на ВА сред новородени е един от подходите за активно откриване на рискови семейства.

Ключови думи: скрининг, вродени аномалии, генетична патология, новородени.

ACTIVE SCREENING FOR GENETIC PATHOLOGY IN THE NEWBORN POPULATION - I. REGISTRATION OF CONGENITAL ANOMALIES

Kovacheva K.¹, Angelova L.¹, Simeonova M.¹, Tzankova G.², Yonov M.², Christova V.²,
Rosmanova R.², F. Pandurski², N. Slavov², S. Stoikov², S. Markova², M. Karaivanov³

¹Medical Genetic Laboratory,

²Department of Obstetrics and Gynaecology, Clinics of Neonatology,

³Department of Pathology, University hospital Plevan, Bulgaria

Summary: Active screening for genetic pathology over a period of 12 years (1990-2001) involved examination of 29 629 newborns at the Clinic of Obstetrics and Gynaecology. Congenital anomalies were detected in 1244 cases (live-, stillbirths and terminated pregnancies) which gives an average incidence rate of 42.0 per 1000 among the studied population. Congenital cardiac anomalies and CA of the central nervous system were the most common types of isolated CA. They provided frequencies of 7.76 per 1000 and 6.85 per 1000 cases respectively. The incidence of the neural tube defects (NTD), particularly, varied throughout the years ($t=2.69$; $p<0.01$) but stated high - on average 2.12 per 1000 with the highest rate of 3.89 per 1000 in 1993. A reduction in the incidence of NTD is possible with a recommendation of periconceptional folic acid supplementation. Registration of CA is a strategy for identifying families at risk to give births of child with CA. This approach enabled us to provide more accurate genetic counselling and prenatal diagnosis for genetic pathology. Active screening of newborn population is likely to be an effective and necessary service.

Key words: screening, congenital anomalies, genetic pathology, newborn.

Всяка година в света се раждат около 3-9 милиона деца (2-6 % от новородените) с вродени аномалии (ВА) и генетични заболявания, някои от които представляват сериозен здравен проблем. В страни, където смъртността и заболяемостта от инфекциозни заболявания и недохранване са редуцирани, вродените и генетични заболявания напоследък се отбелязват като важна област за подобряване на човешкото здраве (6). Честотата на ВА в развиващите се страни не се отличава съществено от тази в развитите страни. Здравият импакт на

вродените дефекти обаче, е по-висок в развиващите се страни, поради отсъствието на адекватна генетична служба, която да обслужва засегнатите деца и техните семейства. Скринингът за генетична патология сред новородени е едно от главните направления в дейността на Медико-генетичната служба към МБАЛ - Плевен. Той се извършва в три последователни етапа:

- Регистрация на ВА и генетични дефекти сред новородени;
- Генетична консултация на семействата със засегнато дете;

21. Ковачева К., Ангелова Л., Симеонова М. Активен скрининг за генетична патология сред новородени – II. Генетична консултация и пренатална диагностика при рискови семейства. Акушерство и гинекология, 43, 2004, 5, 32-35. (SJR 0.103)

АКТИВЕН СКРИНИНГ ЗА ГЕНЕТИЧНА ПАТОЛОГИЯ СРЕД НОВОРОДЕНИ - II. ГЕНЕТИЧНА КОНСУЛТАЦИЯ И ПРЕНАТАЛНА ДИАГНОСТИКА ПРИ РИСКОВИ СЕМЕЙСТВА

К. Ковачева, Л. Ангелова, М. Симеонова

МБАЛ-Плевен. Медико-генетична лаборатория

Резюме: Активен скрининг за генетична патология беше проведен сред 29 629 новородени деца, преминали през Клиника по АГ и Неонатология на МБАЛ - Плевен за периода (1990-2001). Регистрирани бяха общо 1244 случая с ВА (живородени, мъртвородени и терминирани бременности), с честота - 42.0 на 1000. Общият дял на генетичните причини за ВА беше 54.9% (683 случая): хромозомни - 70 случая (5.6%), моногенни - 164 (13.2%), мултифакторно детерминирани състояния - 449 (36.1%). Генетично консултиране беше проведено при 560 от всички 1244 (45%) съпругески двойки, които са родили дете с ВА. В изследвания период от време при 110 (44%) реализирани бременности, беше извършена пренатална диагностика, като 90% от бременностите завършиха с раждане на здраво дете. Активният скрининг за ВА на новородени представлява надежден начин за откриване на рискови семейства. Провеждането му, последвано от генетичната консултация и ПД, го утвърждава като ефективен подход за профилактика на генетична патология.

Ключови думи: скрининг, генетична патология, новородени, генетична консултация, пренатална диагностика

ACTIVE SCREENING FOR GENETIC PATHOLOGY IN THE NEWBORN POPULATION-II. GENETIC COUNSELING AND PRENATAL DIAGNOSIS OF AFFECTED FAMILIES

Kovacheva K, Angelova L, Simeonova M

Medical Genetic Laboratory, University hospital Plevan, Bulgaria

Summary: Active screening for genetic pathology over a period of 12 years (1990-2001) involved examination of 29629 newborns at the Clinic of Obstetrics and Gynaecology. Congenital anomalies were detected in 1244 cases (live-, stillbirths and terminated pregnancies) which gives an average incidence rate of 42.0 per 1000 among the studied population. Chromosomal abnormalities were diagnosed in 70 cases (5.6%), single gene conditions - in 164 cases (13.2%), multifactorially determined conditions - in 449 cases (36.1%). The total genetic contribution of all recognized cases with genetic conditions was 54.9% (683 cases). Genetic counseling was provided to 560 out of 1244 (45%) couples who given births to affected children. During that period prenatal diagnosis was performed on 110 (44%) pregnancies and most of them (90%) ended successfully (healthy child was born). Our strategy for identifying CD by active screening enabled us to provide more accurate genetic counselling and prenatal diagnosis for genetic diseases. Screening of newborn population is likely to be an effective and necessary service.

Key words: screening, genetic pathology, newborn, genetic counselling, prenatal diagnosis

Всяка година, в света се раждат около 3-9 милиона деца (2-6% от новородените) с вродени аномалии (ВА) и генетични заболявания, някои от които представляват сериозен здравен проблем (5). Профилактиката на ВА може да се извърши по различни начини. Първичните програми за профилактика се базират на образование на обществото за съществуващи рискове, по отношение дадена аномалия/заболяване преди концепция и пренатално. Профилактиката, основана на репродуктивното поведение, включва информация за тератогенните фактори и пренаталния скрининг за ВА. Съществуващите програми за откриване и регистрация на ВА при раждане, с последващо ранно лечение на някои от тях, представляват вторична профилактика (7).

Скринингът за генетична патология сред новородени е подход за активно откриване на семейства с риск за раждане на дете с определена ВА или генетично разстройство. Той се извършва в три последователни етапа:

- регистрация на ВА сред новородени;
- генетична консултация на семействата със засегнато дете;

- проследяване и пренатална диагностика на следващи рискови бременности в тези семейства.

Активният скрининг за ВА е едно от главните направления в дейността на Медико-генетичната служба към МБАЛ - Плевен.

Цел на настоящето проучване е да се определи:

22. Ковачева К., Симеонова М., Стойков С., Славов Н., Пандурски Ф., Бързашки И., Маркова С., Попов Й. Терминирани бременности поради вродени аномалии на плода – елемент от регистрацията на вродени аномалии. Акушерство и гинекология, 45, 2006, 6, 10-15. (SJR 0.107)

ТЕРМИНИРАНИ БРЕМЕННОСТИ ПОРАДИ ВРОДЕНИ АНОМАЛИИ НА ПЛОДА – ЕЛЕМЕНТ ОТ РЕГИСТРАЦИЯТА НА ВРОДЕНИ АНОМАЛИИ

К. Ковачева¹, М. Симеонова¹, С. Стойков², Н. Славов², Ф. Пандурски²,
И. Бързашки², Й. Попов², С. Маркова²

1 - Секция Медицинска генетика

2 - Катедра Акушерство и гинекология

УМБАЛ, МУ – Плевен. Изпълнителен директор - доц. В. Тодоров, дм

Резюме: Повечето Европейски регистри за вродени аномалии (ВА) събират данни и регистрират ВА сред живородени и мъртвородени деца и в прекъснати бременности, поради пренатално установени ВА. Цел на проучването е да се да се анализират ВА в терминирани бременности по медицински показания, като елемент на регистрацията на ВА провеждана в УМБАЛ, МУ - Плевен. Сред 21 202 раждания мониторирани за периода 1996-2005 год. бяха регистрирани 679 случая на ВА, с общата честота - 32/ 1000 раждания. Установените ВА според изходите на бременностите бяха 620 в живородени (91.3%), 36 в мъртвородени деца (5.3%), 23 в терминирани бременности (ТБ) (3.4%). Преобладаващата част (61%) от случаите на ТБ бяха поради изолирани ВА, установени пренатално/с УЗ и по-рядко при множествени ВА. Най-честите ВА, установени след УЗ пренатална диагностика бяха дефектите на невралната тръба (ДНТ) – основна причина за ТБ (52% от случаите). Ниският дял на този вид ВА в ТБ (1/3), в сравнение с дела им в живородените деца (50%) говори за инсуфициентност на пренаталната диагностика на ДНТ, като част от регистрацията на ВА провеждана в УМБАЛ, МУ – Плевен. Пренаталната диагностика на ВА позволила, навременно генетично консултиране на майката, включваща информация относно неонаталната прогноза и риска за повторение при следващи бременности и вземане на адекватно решение за евентуално прекъсване на бременности с тежки ВА и с лоша прогноза.

Ключови думи: терминирани бременности, вродени аномалии, регистрация

TERMINATED PREGNANCY FOLLOWING PRENATAL DIAGNOSIS OF CONGENITAL ANOMALIES - A PART OF REGISTER OF CONGENITAL ANOMALIES

К. Kovacheva¹, М. Simeonova¹, С. Stoikov², Н. Slavov², Ф. Pandurski², И. Barzashki², J. Popov²,
S. Markova²

1 - Section Medical of Genetic

2 - Department of Obstetrics and Gynaecology

University Hospital – MU - Pleven

Summary: The most of European registries of congenital anomalies (CA) collected information of CA in livebirths, stillbirths and terminated pregnancies following prenatal/ ultrasound diagnosis. Objectives: to assess terminated pregnancies after prenatal/ ultrasound diagnosis of CA as a part of register of CA performed in University Hospital-Pleven. Among 21 202 births monitored during the study period (1996-2005), 679 CA were detected. The total prevalence of CA was 32/ 1000 births. The outcome of pregnancy for all cases of selected CA by register was 620 livebirths (91.3%), 36 stillbirths (5.3%), 23 terminated pregnancies (TP) (3.4%). The percentage of pregnancy termination was higher in the case of isolated anomalies, mainly lethal and CA associated with a low survival rate (61%), than with multiple ones. The most common CA detected after prenatal/ ultrasound diagnosis were neural tube defects (NTD) - the main reason for TP (52% of cases). The low proportion of these CA in TP (1/3) compared to their proportion in livebirths (50%) demonstrated an insufficiency of prenatal diagnosis of NTD as a part of register of CA performed in University Hospital-Pleven. Prenatal diagnosis of CA allows an early genetic counseling of mother presenting information on neonatal prognosis and recurrence risk for subsequent pregnancies. It helps family to take an adequate decision for termination of pregnancy with bad prognosis about heavy fetal CA.

Key words: terminated pregnancy, congenital anomalies, register

SUMMARIES

Late Effects After Treatment of Childhood Malignancies

Iv. Shtarbanov

One of the visible indicators of the medical science development is the continuous increase in the number of patients survived from malignant disease. A classical example is the fact that in 1960 the number of children survived from leukemia was 3%. In the middle 70's this number increases to 60%. And today it is 85%. Generally for all patients suffering from solid tumors the survival percentage is about 50% of the diseased.

At every moment one from every 450 adolescents and young adults is surviving malignancy.

The growing number of survivals focuses attention on long-term and late effects of the treatment.

Key words: late effects, treatment, childhood, malignancies

Address for correspondence:

National Children's Oncohaematology Center
8, Bialo more, Str.
1527, Sofia
Bulgaria
e-mail: starbanov@hotmail.com

Pre- and Postoperative Care of Pediatric Liver Recipients. Bulgarian Experience

Ch. Zhelev, E. Panteleeva, A. Tzvetanska, A. Mihova

Purpose: Orthotopic liver transplantation (OLT) is established as the standard care for end-stage liver disease in developed world. In the developing countries the appropriateness of such costly interventions has been questioned. We undertook an analysis of liver transplanted Bulgarian children in order to establish the outcomes of transplantation service in the Pediatric University Hospital, Medical University in Sofia, Bulgaria.

Methods: This is a retrospective review of pre-operative and post-transplantation management of 30 Bulgarian children.

Result: Seventeen children have been liver transplanted abroad, after 2004 - 13 children in Bulgaria. The patients were transplanted most frequently for biliary atresia, PFIC, CHF, Alagille syndrome. Eleven children received deceased donor (DD) livers, 19 received living donor organs. The patient survival post-OLT is 89,8% after 1 yr. The most frequent late onset complications are SMV and EBV related. At the present time all the children have normal physical and mental development, they have good quality of life.

Conclusion: We find several factors dependant on the pediatrician that predict the successful outcome: early diagnosis, close monitoring and treatment of the complications of the end-stage liver disease, management of nutrients and vitamins deficiency. Living donor transplants are a good option for Bulgarian children.

Key words: liver transplantation, end-stage liver disease, donor, immune suppression

Address for correspondence:

Chair of Pediatrics, Medical University
11, Acad. Iv. Geshov Blvd.
1606, Sofia
Bulgaria

Obesity and Overweight Prevalence Among Children and Adolescents From the City of Varna

S. Galcheva, V. Iotova, K. Petrova, V. Stratev, V. Tzaneva

Childhood obesity is a worldwide problem, reaching epidemic proportions. It is a chronic condition, influenced by genetic, metabolic, psychosocial and other factors. The aim of the study is to assess the overweight and obesity prevalence among children and adolescents from Varna and its correlation with some risk factors.

Body height, weight and waist circumference were measured in 3810 children aged 5.5-18.5 years. The presence of overweight/obesity was defined using the IOTF BMI reference for children. A questionnaire, filled in by the parents of the participants, was used to obtain data about risk factors predisposing to the development of obesity. All girls older than 9 years of age were asked for their menarcheal age in the presence of menstruation.

Results: The overall prevalence of overweight/obesity was 28.9% (20.4% for overweight; 8.5% for obesity). An increased BMI-for-age had 29.7% of the boys and 27.9% of the girls. Overweight/obesity presence showed a significant dependence by higher birth weight, increased parental BMI and family history of obesity ($p < 0.0001$). It was connected with decreased frequency and duration of physical activity ($p = 0.001$ and $p = 0.010$, resp.) and increased consumption of soft drinks ($p = 0.035$). The last risk factor correlated with daily television viewing ($p = 0.007$) and computer time ($p = 0.002$). In girls with overweight/obesity the menarche was achieved significantly earlier compared to those with normal weight ($p < 0.0001$).

Conclusion: In order to combat the obesity epidemic differentiated interventional programs are needed, taking into account the influence of the commonest population-specific risk factors for developing childhood obesity.

Key words: obesity, overweight, prevalence, childhood, risk factors

Address for correspondence:

Dept. of Pediatrics and medical genetics
University Hospital "St. Marina"
1, Hristo Smirnenski Blvd.,
9010, Varna
Bulgaria
e-mail: sonya_galcheva@mail.bg

Genetic Counseling of Families with Congenital Anomalies

K. Kovacheva, M. Simeonova

The aim of the study was to assess the needs and the provision of genetic counseling (GC) to the families with congenital anomalies (CAs).

The data source of the study was the regional population-based registry of CAs in the Plevna region. Over the period of 1988-2006, 47 622 births were surveyed and a total of 1 225 cases of CAs were ascertained. In the cases of congenital anomaly, GC was provided to the affected families. The GC

included: family history and pedigree, diagnosis and prognosis, risk assessment, communication and discussion; reproductive options, prevention and support.

Familial data were established in 5-6% of all cases with CAs. About 58% of isolated CAs represented conditions (e.g. congenital heart diseases, neural tube defects) with multifactorial mode of inheritance. Approximately 4% of these cases demonstrated familial characteristic, the data corresponding with low recurrence risk (2%-5%) in this group. Most (78%) of the cases with single gene malformation syndromes represented conditions with a high recurrence risk (25% or 50%), and 28% of these cases demonstrated familial data. About 70% of all families revealed by the registration of CAs required GC. Competent genetic information was provided to 678 (55%) out of 1225 couples who have had a baby/pregnancy with CAs and to 80-90% of the affected families with a high risk for future pregnancies.

The registration of CAs is a useful tool for prevention that gives opportunities for identifying families with a high recurrence risk, offering genetic counseling and prenatal diagnosis.

Key words: genetic counseling, congenital anomalies, regional registry, familial data, recurrence risk

Address for correspondence:

Department of Medical Genetics, Medical University
1, Kliment Ohridski Str.
5800, Plevna
Bulgaria
e-mail: katiakovach@gmail.com

Indications for β -r-Hu-erythropoietin Therapy of Anemia of Prematurity and Hypoxia-inducible Factor /HIF/

T. Pramatarova, B. Slancheva,
L. Vakilova, N. Yarakova, A. Dimitrov
S. Hitrova, P. Radulova

Background: Hypoxia-inducible factor /HIF/1.2 α is a transcription factor, which regulates not only erythropoietin synthesis, but also other growth factors and enzymes mobilized in hypoxia. Data from many reports concerning the therapy effect of recombinant human EPO /r-Hu-EPO/ in anemia of prematurity are conflicting and the issue of optimal start of the therapy remains unsolved. The aim of the present study is to establish indications and the optimal time to start the therapy with r-Hu-EPO in anemia of prematurity.

Materials and methods: Seventy premature infants, born before 33 gestational week and birthweight < 1350 g were treated with r-Hu-EPO for a 3-4 week period. The infants were separated into two groups and hematological variables (Hb g/l, Ht %, Ret %, Platelets $\times 10^9/l$) were followed in dynamics.

I group (start of the therapy - Hb < 106 g/l, Ht < 31%)

II group (start of the therapy - Hb > 105 g/l, Ht > 30%)

III group (20 premature infants, < 33 gestational week and birthweight < 1350 g, nontreated with r-Hu-EPO, with Hb 110-120 g/l Ht 28-32%, was measured blood lactate).

Results and conclusion: Our data show that decrease of Hb < 110 g/l and Ht < 31% lead to activation of erythropoiesis

and megakaryocyte. Our study demonstrates that Hb levels 116.4 ± 4.6 g/l lead to elevation of blood lactate 2.9 ± 0.9 mmol/l as an indicator of activated HIF and anaerobic glycolysis. Our conclusion is that optimal start of r-Hu-EPO therapy in anemia of prematurity is at Hb 110-120 g/l and Ht 31-32%. These Hb and Ht levels are low enough to activate HIF and high enough for avoidance of RBC transfusions.

Key words: anemia of prematurity, β -r-Hu-erythropoietin, hypoxia-inducible factor /HIF/

Address for correspondence:

of Obstetrics and Gynecology (SBALAG) „Maichin dom“,
Neonatology Clinic
Medical University
2, Zdrave, Str.
1431, Sofia
Bulgaria

Epidermal Nevus Syndrome - Rare Phakomatosis with Different Neurological Manifestation in Two Children

P. Dimova, G. Saraliev, V. Bojinova

Epidermal nevus syndrome (ENS) is a rare phakomatosis with multisystemic character. Intellectual deficit, epilepsy and movement disorders are manifestation of various neuropathological lesions. We present two children with ENS manifesting different neurological picture. The first patient, boy aged 13 years, has three sebaceous nevi on the left, hemihypertrophy of the left skull and face, congenital anomalies of the left eye. MRI of the brain demonstrates left hemisphere hypoplasia with microcystic and gliotic lesions. MRA and Doppler sonography revealed no cerebral vascular malformations, and the sole clinical manifestation consists of two episodes of migraine-like headache with aura and neurological hemideficit. No epileptic seizures are present, and EEG demonstrates interhemispheric asymmetry without epileptiform activity. The second child, a girl aged 6 years, has microcephaly, sebaceous and linear-verucous nevi on the left, left facial hypertrophy, multiple bilateral eye anomalies, and left leg hypertrophy with local hyperthermia. Severe generalized muscular hypotonia, asymmetric quadripyramidal syndrome, deep cognitive deficit, and epilepsy of the Lennox-Gastaut syndrome type with EEG correlation are the main neurological signs. MRI reveals left hemispheric atrophy and round tumor formation with calcifications in the left maxillary sinus. These two cases demonstrate the variable severity of the central nervous system damage in this rare phakomatosis with pathognomonic skin lesions.

Key words: electroencephalography, epilepsy, epidermal nevus, magnetic resonance imaging, migraine

Address for correspondence:

Clinic of Child Neurology
St. Naum University Hospital
of Neurology and Psychiatry - Sofia
1, Dr. Lyuben Roussev Str.
1113 Sofia
e-mail: pdimova@cablebg.net

24. Ковачева К., М. Симеонова, А. Вълкова, В. Атанасова, М. Йонов, С. Стойков, И. Бързашки, Р. Росманова. Диагноза и профилактика на дефектите на неврална тръба – Къде сме ние? (по данни от Регистър за вродени аномалии в Плевенски регион). Акушерство и гинекология, 50, 2011, 4, 30-34. (SJR 0.113)

ДИАГНОЗА И ПРОФИЛАКТИКА НА ДЕФЕКТите НА НЕВРАЛНА ТРЪБА – КЪДЕ СМЕ НИЕ?

(по данни от Регистър за вродени аномалии в Плевенски регион)

К. Ковачева¹, М. Симеонова¹, А. Вълкова², В. Атанасова², М. Йонов², С. Стойков², И. Бързашки²,
Р. Росманова²

¹ Секция Медицинска генетика

² Катедра Акушерство и гинекология
УМБАЛ, МУ – Плевен

Резюме. Цели: Да представим някои клинични и епидемиологични данни, касаещи диагнозата и профилактиката на дефектите на неврална тръба (ДНТ), базирани на Регистър за вродени аномалии (ВА) в Плевенски регион; да анализираме: нашите данни, като ги съпоставим с данните от други регистри в Европа.

Материал и методи: Извършена е популационно-базирана регистрация на ВА (придържачи се към изискванията на EUROCAT) при живо-, мъртвородени деца и в прекъснати бременности (след пренатална диагноза) на територията на УМБАЛ, МУ, Плевен. Скринирани са 47 622 раждания за периода (1988-2006).

Резултати: Установени бяха общо 107 случая с ДНТ. От 96 случая с изолиран ДНТ, диагнозата беше установена пренатално (прекъснати бременности) в 20% от тях и постнатално (в живо-мъртвородени плодове) - 80%. Изолираните ДНТ бяха сред най-честите ВА, с дял 8% от всички случаи и честота 2 на 1000 раждания. Генетичното консултиране установи данни за фамилиалност (предшхо дете/бременност с ДНТ) в около 7% от семействата. На семействата беше осигурена пренатална диагноза на следващи бременности, като 7% от тях показаха патологичен резултат (повторяемост за ДНТ).

Заклучение: Дефектите на неврална тръба са сред най-честите вродени дефекти. Данните демонстрираха относително висока честота в Плевенски регион. Данните от настоящото проучване насочват вниманието към необходимостта от оформяне на официална политика на нашата страна, по отношение профилактиката на ДНТ (замесителния прием на фолиева киселина и пренаталния скрининг за ВА).

Ключови думи: дефекти на неврална тръба, честота, регионален регистър, генетична консултация, профилактика

DIAGNOSIS AND PREVENTION OF NEURAL TUBE DEFECTS – WHERE ARE WE? (DATA BASED ON THE REGISTRY OF CONGENITAL ANOMALIES IN THE PLEVEN REGION)

К. Kovacheva¹, M. Simeonova¹, A. Valkova², V. Atanasova², M. Yonov², S. Stoikov², I. Barzashki²,
R. Rosmanova²

¹ Department of Medical Genetics

² Department of Obstetrics and Gynecology
University Hospital, MU, Pleven

Abstract. Aims: to present some clinical and epidemiological data, concerning diagnosis and prevention of neural tube defects (NTDs), based on the registry of congenital anomalies (CAs) in the Pleven region; to analyse our data comparing with the data of other registries in Europe.

Materials and methods: The source of the data was the regional population-based registry of CAs (in live births, stillbirths and terminations of pregnancy following prenatal diagnosis) using criteria according to EUROCAT recommendations. During the study period 1988-2006, 47 622 births were surveyed in the University hospital, City of Pleven.

Results: A total of 107 cases of NTDs were ascertained. About 20% of the cases with isolated NTDs were in terminations of pregnancy following prenatal diagnosis, in 80% of the cases the diagnosis was ascertained in liveborn and stillborn fetus. The isolated NTDs were among the most common CAs, with a proportion of

25. Ковачева К., М.Симеонова, М.Йонов, Р.Росманова. Вродени аномалии сред живородените и мястото им в структурата на неонаталната смъртност – ВМИ, Плевен (1993-97). Акушерство и гинекология, XXXIX, 2000, 2, 20-23. (SJR 0.103)

ВРОДЕНИ АНОМАЛИИ СРЕД ЖИВОРОДЕНИТЕ И МЯСТОТО ИМ В СТРУКТУРАТА НА НЕОНАТАЛНАТА СМЪРТНОСТ - ВМИ, ПЛЕВЕН (1993-97)

К. Ковачева, М. Симеонова, М. Йонов*, Р. Росманова*

ВМИ - Плевен. Медико-генетичен център. * катедра „Акушерство и гинекология“

Резюме: Цел на проучването е да се определи честотата на вродените аномалии (ВА) сред живородените (ЖР) структурата на неонаталната смъртност и мястото на вродените аномалии сред причините за нея. От общо 11 902 деца преминали през Неонатология - ВМИ - Плевен за периода 1993-1997 г., при 322 (2,71%) са регистрирани различни по характер ВА, а 171 (14,4%) деца от всички ЖР са починали за времето на престоя си, до 28 ден след раждане. В структурата на неонаталната смъртност (НС) водещо място заемат неинфекциозната белодробна патология и вродените аномалии, с много близки дялове (съответно 28,7% и 27,5%). Най-чести сред ВА, причинили смърт в неонаталния период, са множествените малформативни синдроми и ВА на сърдечно-съдовата система.

Преобладаващият дял на ВА с генетична основа (64%) подчертава значението на регистрацията на ВА сред ЖР и генетичната консултация на рисковите семейства като подходи за снижаване на НС.

K. Kovacheva, M. Simeonova, M. Ionov, R. Rosmanova
CONGENITAL ANOMALIES AMONG THE LIVEBORNS AND THEIR IMPACT ON THE NEONATAL MORTALITY - MEDICAL UNIVERSITY, PLEVEN (1993-97)

Summary: The aim of the study was to determine the frequency of the congenital anomalies (CA) among the liveborns (LB), the structure of the neonatal mortality (NM) and the impact of congenital anomalies on it. Congenital anomalies were found in 171 (2,71%) of 11902 infants born and hospitalized at the Clinics of Neonatology-Pleven between 1993 and 1997. 171 (14,4%) of all LB died in 28 day after delivery. Uninfectious lung pathology and CA were responsible for respectively 28,7% and 27,5% of these deaths and were the main causes of NM. Multiple congenital anomalies and CA of cardio-vascular system were the most frequent CA that caused these deaths. The major part of the CA with genetic basis (64%) emphasizes the importance of the registration of CA and the genetic counselling for declining the NM rate.

Напредъкът в развитието на перинаталната медицина, в световен мащаб доведе до значително снижаване на перинаталната детска смъртност, което е главно за сметка на решените проблеми с инфекциозната патология и храненето. Първо място сред причините за перинатална смъртност в тези страни заемат вродените аномалии, с дял около 30%, като тенденцията показва, че през последните години вродените аномалии са два пъти по-честа причина за неонатална смърт, отколкото за мъртво раждане (8).

Цел на настоящото проучване е да се определи:

1. Честотата и структурата на вродените аномалии сред живородените деца за 5-годишен период.
2. Структурата на неонаталната смъртност и значението на някои фактори.
3. Мястото на вродените аномалии сред причините за смърт в неонаталния период.

Материал и методи

Проучването е ретроспективно и обхваща 11 902 живородени деца, преминали през клиника Неонатология, ВМИ - Плевен за периода 1993-1997 година. За живородени (ЖР) приехме всички деца показали признаци на живот при раждането и тежаха над 500 грама. Всички деца с вродени аномалии (ВА) бяха консултирани с генетик и при необходимост със съответни клинични специалисти. При ЖР с множествени ВА, с оглед уточняване на клинично-генетичната диагноза бяха проведени допълнително хромозомен, биохимичен анализ и/или справка с LDD база данни. Регистрираните ВА бяха подразделени структурно на две групи - единични (по системи) и множествени. След етиологично изясняване, последните бяха категоризирани в множествени малформативни синдроми (ММС) с: хромозомна, многогенна, екзогенна, неясна етиология и със спорадичен характер (вкл. секвенции и асоциации).

При наличие на смърт в периода на новороденото, причините за нея определихме въз основа на клинични, параклинични и патологоанатомични данни. За целите на проучването популацията на починалите деца разделихме на групи по гестационна възраст (<37 г.с. и ≥37 г.с.) и тегло (<2500 гр. и ≥2500 гр.).

Резултати и обсъждане
За проучения период от общо 11 902 ЖР при 322 (2,7%) са регистрирани различни по характер ВА. Данните по години (табл. 1), показват вариации в честотата на ВА от 1,96% до 3,49%, които не са значими и са съпоставими с тези на други автори [2, 3, 10].

В структурата на ВА сред ЖР (табл. 2) най-голям дял имат множествените ВА (22,67%). Подразделението им съобразно генетичната им природа показва, че ММС с хромозомна и моногенна етиология имат близки по големина дялове (съответно 5,9% и 4,97%), а тези с неясна етиология съставляват 8,07% от всички ВА и са около 1/3 от множествените ВА. Други автори [10] също съобщават, че в 40-50% от случаите на големи малформации не може да се установи тяхната причина, а хромозомните и моногенни разстройства съставляват по 6-7% от ВА.

За проучения период от 11 902 ЖР по време на

26. Ковачева К., М. Симеонова, В. Недкова и сътр. Вродени сърдечни аномалии (по данни от Регистър за вродени аномалии в Плевенски регион). Педиатрия, LI, 2011, 3, 40-43. (SJR 0.101)

ПЕДИАТРИЯ

6p. 3/2011 5

of immunological memory and protection for 5 - 15 years after initial vaccination scheme with recombinant hepatitis B vaccine.

Key words: hepatitis B vaccine, protection, immunological memory, children

Address for correspondence:

Chair of Hygiene, Ecology and Epidemiology
Medical University, Plovdiv,
15a, V. Aprilov, Str.
4000, Plovdiv
Bulgaria

Recognising Kawasaki Disease and the Following Coronary Risk - Experience of Paediatric Rheumacardiology Clinic, Paediatric University Hospital, Sofia

A. Telcharova, St. Stevanov, K. Lisichki, Sn. Tomova

We report 52 cases of KAWASAKI DISEASE /KD/ hospitalized in pediatric rheumatology department from 1997 to 2009 yr. The age group includes children from

2 months to 13 years, 39 of them (75%) presented the typical form of the disease and 13 - (25%) had incomplete or atypical presentation. The disease was unrecognised until the hospital admission and was misdiagnosed with acute infection diseases including scarlet fever, septic conditions, UTI, or other diseases presenting with fever and rash like, Still disease, allergic reactions to antibiotics after treatment of tonsillitis or acute polyarthrititis.

According to our studies 41 patients (72.7%) were referred in the subacute stage of the disease, and only 11 (21.1%) in the acute stage. We report a very high percent of coronary complications - 22 kids - (43%) had coronary dilatations or aneurysms verified by 2D-ECHO.

Patients with atypical onset or incomplete cases of KD are at higher risk to develop coronary alterations (53.8% versus 38.4%) since they do not receive the appropriate treatment or they do not receive it timely. Patients referred in the subacute stage of the disease are also at higher risk to develop coronary alterations - 48.8% versus 18.8% admitted in the acute stage, where treatment was performed.

Conclusions: There are some diagnostic difficulties which delay the diagnosis of KD and the early appropriate therapy.

Missing atypical or incomplete forms of KD results in higher percentage coronary involvement because lack of proper treatment.

Atypical forms of KD are more common in age group under 1 yr and over 4 yrs, but they still are present in the typical for the disease age group 1-4 yrs.

Key words: Kawasaki disease (KD), incomplete KD, atypical KD, coronary alterations in KD

Address for correspondence:

Chair of Pediatrics
11, Acad. Iv. Geshov, Blvd.
1606, Sofia,
Bulgaria

Emotional Characteristics in Early Childhood

T. Tatizov

Initial early established bonding between parents and child are based on the frequent contacts between them, starting immediately after childbirth and lasting for several months. The first affectionate words, parents' tender physical caresses, their positive energy, body temperature, mother's emollient hands, child's quick orientation towards mother's breast, cooing exchange and visual interactions are considered to be preconditions for bonding.

Bonding contributes to eliminate mother's strain and anxiety and thus the child becomes more tranquil. Parents are more active when taking care of their child. They take a greater responsibility for the rearing and development of the child.

Bonding provides also a basis for the initial model of child-parents and child-other next-of-kin relationships.

Key words: early childhood, bonding, reciprocity, children, parents.

Address for correspondence:

National Center of social health and analyses
15, Acad. Ivan Geshov, Blvd.
1341, Sofia
e-mail: tatizov.doc @ abv.bg

Congenital Heart Disease (Data Based on the Registry of Congenital Anomalies in the Pleven Region)

K. Kovacheva, M. Simeonova, V. Nedkova, M. Yonov, A. Valkova, V. Atanasova, A. Velkova, G. Tzankova, R. Rosmanova

Congenital heart disease (CHD) is the largest group of congenital structural defects with a great impact on the health and mortality of affected children. **The aim** of the study was to present some data concerning epidemiology, genetics and prevention of CHD, data based on the registry of congenital anomalies (CAs) in the Pleven region.

Materials and methods: The source of the data was the regional population-based registry of CAs using criteria according to EUROCAT recommendations. During the study period 1988-2006, 47 622 births were surveyed in the University hospital, City of Pleven.

Results: During the study period, a total of 1425 cases of CAs and 363 cases of CHD were ascertained. Most of the CHD cases (67%) were isolated defects and 1/3 of the cases were cardiac defect combined with other CAs (as a part of multiple malformation syndromes). The isolated CHD were the most common congenital defects, with a proportion of 17% of all CAs registered in the newborn babies and a prevalence of 4.3 per 1000 births. The follow-up of the children up to the end of the first year of the life gives an opportunity to discover additional cases of CAs with a manifestation in postneonatal period. The use of the additional sources of information influenced the final prevalence rate to 5.8 per 1000 births. The genetic counseling revealed familial data (other affected child or parent) in 2% of families with CHD. Prenatal diagnosis by using fetal echocar-

diography was provided to the subsequent pregnancies in the affected families.

Conclusion: Congenital heart disease is the most common type of congenital defects in the newborn babies and one of the leading causes of perinatal mortality. The regional registry of CAs provides relevant epidemiological data that are useful for improving early diagnosis and prevention of CHD.

Key words: congenital heart disease, prevalence, regional registry, genetic counseling, familial data, recurrence risk

Address for correspondence:

Department of Medical Genetics, Medical University
1, Kliment Ohridski Str.
5800, Pleven
Bulgaria
e-mail: katiakovach@gmail.com

Holt-Oram Syndrome - Presentation of a Family Case

P. Shivachev, L. Marinov, V. Stoyanov

The Holt-Oram Syndrome combines anomalies of upper extremities and heart. The disease is inherited by autosomal dominant way with almost full penetration and variable expression. There are also sporadic cases. The clinical presentation is variable, but the involvement of the upper extremities in different stages is obligatory, and in 75% the heart is also involved - inherited structural anomalies and damages of the conductive system.

We present a family, in which newly born girl and her mother are affected with the disease, with different clinical manifestation. In the baby bilaterally there are three-phalangeal thumbs and complete atrioventricular septal defect, because of this, the diagnosis was set right after birth. Retrospectively the disease was found in the mother, in which the clinical manifestation was not so demonstrative and included slight deformations of the fingers of the hand and bradycardia from birth.

The presented case confirms the variable clinical manifestation of the Holt-Oram syndrome, which can be presented only with slight deformities of hands, sometimes seen only on an X-ray. The heart damage is not obligatory and includes structural anomalies and conductive disorders. In the suspicious cases, there must be testing of the whole family: medico-genetic consultations, x-ray of upper extremities, ECG and electrocardiography.

Key words: Holt-Oram syndrome, heart-hand syndrome, TBX5 gene, congenital hand deformities.

Address for correspondence:

University Hospital „St. Marina“
Chair of Pediatrics
1, Hr. Smimenski Str.
9010, Varna
e-mail: drshivachev@yahoo.com

Enteroviruses Encephalitis Contribution One Case

D. Todorova, V. Tomov, V. Bojinova,
P. Dimova

Encephalites are inflammatory diseases of the brain. According to the etiology they can be separated in few groups: bacterial, viral, fungal etc. Virus encephalitis is usually benign and self-limited. Sometimes the clinical course may be severe with high mortality. There are two pathogenic mechanisms of brain damage: 1) damage through direct invasion; 2) immune mechanism - immune response to a systemic viral infection. The viruses can reach the central nervous system using the bloodstream or from peripheral and cranial nerves. In the beginning of the disease manifest only common symptoms without affecting of CNS. According to Finnish studies, the most often neurological symptoms are lowered consciousness (58%), ataxia (58%), aggressiveness or apathy (40%), seizures - focal (5%) and generalized (32%). The development of PCR approved the diagnostic possibilities, especially of herpes and enterovirus infections. Enteroviruses are RNA-viruses including Polio viruses, Coxsackie A and B, ECHO-viruses. A case of 7-year-old girl with acute encephalitis is presented. A typical biphasic temperature curve was observed and neurological symptoms. In CSF was found RNA of enterovirus. MRI showed lesions of the basal ganglia and the cerebellar cortex.

Key words: encephalitis, enteroviruses, polyencephalitis

Address for correspondence:

Clinic of Child Neurology,
University Hospital of Neurology
and Psychiatry „St. Naum“
1, Lyuben Roussev str.
1113, Sofia
e-mail: ditm@abv.bg

New Immunocorrection Opportunities in Preschool age Children with Recur- rent Respiratory Tract Diseases

K. Duka

The new approaches to moderate immunocorrection in pre-school age children with recurrent respiratory tract diseases have been set forth in this article. The characteristics of the medication Immunokind have been described. The recommendations about its administration in pre-school age children with recurrent respiratory tract diseases have been given on the basis of the assessment of clinical efficacy data.

Key words: preschool age children, immunocorrection, recurrent respiratory tract diseases.

Address for correspondence:

Alpen Pharma LTD
8, Jordan Jossifov, Str. office 12A
1700, Sofia
Bulgaria
www.dhu-bg.com

27. Ковачева К, П. Ангелова, М. Симеонова и сътр. Клинични и генетични данни за синдрома на Даун – обзор върху случаи от Сектор „Медицинска генетика” – Плевен. Педиатрия. 2015; 55 (4): 48-50. (SJR 0.100)

ПЕДИАТРИЯ

6p 4/2015 5

virtual environment (TV, computers, mobile phones) and their impact on health. We examined a total of 881 students from various cities and towns throughout the country. Survey results showed: adolescents often abuse the time spent with computers, TV, mobile conversations; a large percentage of students prefer the virtual world to other types of entertainment; there is a high percentage of students who formed a certain degree of dependence on working with the Internet, calling on GSM and watching TV; a significant percentage of students and their parents do not know about the harmful effects of modern technology (TV, GSM, computers) on human health; some of the surveyed children have not only one, but several health complaints when watching TV, using GSM and computing; thus, largest percentage of all children surveyed have complained of headache, visual disturbances and fatigue. Recommendations have been made.

Key words: risk factors, virtual environment, students

Address for correspondence:

National Center of Public Health and Analyses
15, Acad. Iv. Geshov, Blvd.
1431, Sofia
Bulgaria
e-mail: unibalichev@abv.bg

Infantile form of GM1 Gangliosidosis - Case Report

D. Avdjieva, H. Kathom, I. Sinigerska,

D. Zahariev, R. Koleva, R. Tincheva

GM1 gangliosidosis is an autosomal recessive lysosomal storage disease caused by deficiency of the enzyme acid beta-galactosidase. This deficiency results in accumulation of GM1 gangliosides in the lysosomes leading to lysosomal swelling, cellular damage, and organ dysfunction. There are three types of GM1 gangliosidosis based on the age of onset. The infantile form (type 1) is characterized by progressive hepatomegaly, dysostosis multiplex, facial coarsening, and progressive neurologic deterioration within the first year of life. We present a 7-month-old girl with classical clinical features of this rare lysosomal storage disorder.

Key words: beta-galactosidase, GM1 gangliosidosis

Address for correspondence:

University Pediatric Hospital,
Department of Clinical Genetics,
11, Acad. Iv. Geshov, Blvd.
1606, Sofia
Bulgaria
e-mail: dardjjeva@yahoo.com

Prader-Willi Phenotype in a Patient with Fragile X Syndrome

D. Stamatov, D. Avdjieva, T. Tododrov,

R. Savova, H. Kathom, G. Tacheva,

M. Bojidarova, R. Tincheva, I. Litvinenko

The Fragile X syndrome (FXS) is the most frequent cause of inherited intellectual disability, that occurs in approximately 1/4000 males and 1/8000 females. This X-linked disorder is caused by an expansion of a trinucleotide CGG repeat (>200

on the promotor region of the FMR1 gene. Epilepsy, autism and obesity are common problems in the FXS. The majority of male fragile X patients show the typical phenotype consisting of long face, large, prominent ears, and post-pubertal macroorchidism. A special subphenotype of the FXS is reported which is characterised by extreme obesity, small, broad hands and feet, and hypogonadism or delayed puberty. It resembles the Prader-Willi syndrome. We describe a patient with Prader-Willi phenotype and the typical full mutation in FMR1 gene.

Key words: autism, epilepsy, Fragile X syndrome, Prader-Willi phenotype

Address for correspondence:

University Children's Hospital Sofia, Neurology ward
11, Acad. Iv. Geshov, Blvd.
1606, Sofia
Bulgaria
e-mail: dimitar.istaitov@gmail.com

Microdeletion Form of Wolf-Hirschhorn Syndrome - Case Report

M. Bojidarova, D. Avdjieva, S. Bichev,

G. Tacheva, D. Stamatov, I. Litvinenko

Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) is a well known condition caused by the loss of genomic material from the short arm of chromosome 4 (4p16.3) with an estimated prevalence of about 1/20,000-50,000 births. The variability in the extent of the 4p deletion leads to a wide spectrum of clinical manifestations. The classical phenotype includes typical facial appearance, microcephaly, growth retardation, developmental delay, hypotonia, seizures and congenital visceral malformations. Widespread clinical use of novel molecular techniques has increased the detection rate of submicroscopic chromosomal aberrations associated with WHS. We present a patient with mild dysmorphic features, developmental delay, apparently "normal" karyotype, and a microdeletion encompassing WHS1 and LETM1 genes.

Key words: 4p16.3 microdeletion, Wolf-Hirschhorn syndrome

Address for correspondence:

University Pediatric Hospital
11, Acad. Iv. Geshov, Blvd.
1606, Sofia
Bulgaria
e-mail: drvanmar@yahoo.com
dardjjeva@yahoo.com

Clinical and Genetic Data of Down Syndrome - a Survey on Cases in the Section of Medical Genetics - Plevan

K. Kovacheva, P. Angelova,

M. Simeonova, Z. Kamburova,

V. Atanasova, V. Nedkova, Ch. Petrova,

M. Ionov

Down syndrome (DS) is the most common chromosomal disorder among live born babies and the most common genetic cause of mental retardation. Aim of the study was to summarize the clinical and genetic information of Down syndrome (DS)

cases, established in the Section of Medical Genetics, Medical University of Plevna for the period (January 2006 - May 2014). A total of 55 children with DS were diagnosed by routine cytogenetic analysis. The clinical and passport data were taken from medical and genetic records.

Most (90%) of the patients were diagnosed before 1 year age (53% in the first week after birth), because of dysmorphic features for DS. The distribution of DS cases, according to cytogenetic variant was as follows: 91% standard trisomy 21, 5.4% mosaic and 3.6% translocation DS. About 29% (16/55) of DS individuals have disease-associated congenital anomalies (mainly heart malformations 25%). Maternal age ≥ 36 ys at the time of birth had 40% of the women. Maternal serum screening test was not offered during pregnancy in the majority 85% (47/55) of mothers. About 73% (40/55) of children with DS are grown of their biological parents.

Down syndrome is usually diagnosed early after birth, mainly in the early neonatal period. Most 60% of DS children have young mothers (under 36 years old). About 1/3 of DS individuals have associated anomalies (mainly heart defects). There is an insufficiency in offering the screening test to pregnant women that restrict their opportunity for early prenatal diagnosis of this condition and informed reproductive decision.

Key words: Down syndrome, chromosome abnormalities, cytogenetic variants, prevention

Address for correspondence:

Section of Medical Genetics
Medical University of Plevna
1, Kliment Ohridski, Str.
5800, Plevna
Bulgaria
e-mail: katiakovach@gmail.com

OSTEOGENESIS IMPERFECTA – ДИАГНОСТИЧНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА

К. Ковачева¹, Ф. Пандурски², М. Симеонова¹

¹Катедра „Медицинска генетика“, ВМИ-Плевен, Ръководител: доц. М. Симеонова

²Катедра „Акушерство и гинекология“, ВМИ-Плевен, Ръководител: доц. Й. Попов

Резюме. Osteogenesis imperfecta (OI) е една от най-честите скелетни дисплазии с честота 1 на 10 000. Характеризира се с голяма клинична и генетична хетерогенност. Конгенитално-леталната OI (OI type II) е най-тежката форма, с възможности за ранна пренатална ехографска диагноза. Авторите представят два клинични случая на антенатална диагноза на OI в 26 и 24 ГС, завършили с прекъсване на бременностите. Специфичната диагноза на OI type II A се базираше на постпартално клинично описание на фенотипа и рентгенологично изследване. При случай № 2 бяха установени, като допълнителна находка, асцит и хидроторакс които се описват рядко в литературата.

Поставянето на точна ултразвукова пренатална диагноза на скелетните дисплазии и в частност на OI е възможно въз основа на определени сонографски белези във втори триместър на бременността. Ехографският скрининг на всички бременни жени в ранния втори триместър е ефективен метод за ранно откриване на малформации на плода. Той изисква съвместното участие на сонографиста и генетичния консултант за изграждане на специфична генетична диагноза.

OSTEOGENESIS IMPERFECTA – DIAGNOSTIC CHALLENGES

K. Kovacheva, F. Pandursky, M. Simeonova

Summary: Osteogenesis imperfecta (OI) is one of the commonest skeletal disorders with an incidence about one in 10 000. It is characterized by clinical and genetic heterogeneity. Congenital lethal OI (OI type II) is the most severe form with a possibility of the early prenatal sonographic diagnosis. The authors present two clinical cases of antenatal diagnosis of OI in 26 and 24 weeks of gestation. The pregnancies were terminated. The accurate specific diagnosis was based on the clinical examination and radiographic features. In case N 2 additional findings were ascites and hydrothorax, that may occasionally be found in literature.

The accurate prenatal sonographic diagnosis of lethal skeletal dysplasias and particularly of OI is possible and based on the specific sonographic findings during the second trimester of pregnancy. Ultrasound screening of all pregnant women in early second trimester is an efficient method for detection of many fetal malformations. It requires a participation of the both clinician sonographer and geneticist in a team in order to achieve a specific genetic diagnosis

Дисморфологичните синдроми са предизвикателство в съвременната медицина не само за професионалната компетентност на акушер-гинеколога – сонографист, но и за генетичния консултант, от когото зависят както пренаталната преценка за перспективността на една бременност, така и постпарталната прогноза за репродуктивните рискове на съпругеската двойка. Съвременната ехографска техника разширява възможностите за ранна диагностика на тежки аномалии в развитието на плода. Изграждането на диагнозата, особено при наличие на множествени малформации, е процес изискващ стриктно и динамично наблюдение, използване на качествена ехографска техника, компетентност на сонографиста в областта на дисморфологията и мултидисциплинарен подход за достигане до специфична диагноза на синдрома.

Леталните скелетни дисплазии (ЛСД) са хетерогенна група от редки генетични разстройства характеризирани се с нарушения в растежа и развитието на костите и хрущялите. Най-честите от тях са: Thanatophoric dysplasia, Osteogenesis imperfecta, Achondrogenesis,

Campomelic syndrome, Short rib syndrome (12).

Osteogenesis imperfecta (OI) представлява генетично детерминирано заболяване на съединителната тъкан с основни фенотипни белези: чупливост на костите, dentinogenesis imperfecta, сини склери, глухота и ставна лаксативност. Честотата на заболяването е около 1 на 10 000 (осреднена за всички типове) (6). OI се характеризира с голяма клинична вариабилност, резултат от генетична и биохимична хетерогенност и се разделя на 4 основни типа (OI type I-IV) дефинирани от First International Nomenclature of Hereditary Disorders of Connective Tissue (10).

Перинтално леталната форма (OI-II) е най-тежката форма на заболяването и е обект на най-голям интерес от страна на акушер-гинеколозите, поради възможностите за ранна антенатална ехографска диагноза. Този тип OI също е хетерогенен и рентгенологично се подразделя на 3 подтипа (7, 10) (табл. 1). Клиничната полиморфност на OI-II е резултат от генетичен полиморфизъм. Повечето от засегнатите плодове са хетерозиготи за мутации в COL1A1 или COL1A2 гените,

29. Вълкова А., К. Ковачева, Р. Романова, М. Симеонова. Пенталогия на Cantrell – клиничен случай. Акушерство и гинекология, vol 46, 2007, 6, 41-43. (SJR 0.111)

ПЕНТАЛОГИЯ НА CANTRELL - КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

А. Вълкова¹, К. Ковачева², Р. Росманова¹, М. Симеонова²

1 - Катедра "Акушерство и гинекология", Нeonатологично отделение

2 - Катедра "Медицинска генетика", Университетска болница - Плевен

Резюме. Пенталогията на Кантрел е рядка конгенитална аномалия, включваща следните характеристики:

1. Срединен супраумбиликален дефект на предна коремна стена
2. Дефект на централната част на диафрагмата
3. Дефект в долната част на стернума
4. Дефект в перикарда
5. Вродена сърдечна малформация

Представяме случай със синдром на Cantrell, диагностициран веднага след раждането. Новороденото имаше множествени вродени аномалии - омфалоцеле, декстрокардия, еднокамерно сърце с две предсърдно-камерни клапи и пулмонална стеноза, диафрагмален дефект, къс стернум с дефект в долната му част, дисморфичен фациес - микроцефалия, хипертелоризъм, микрогнатия, ниско разположени ушни миди.

Ключови думи: пенталогия на Cantrell, новородено, вродени дефекти

PENTALOGY OF CANTRELL - A CASE REPORT

A. Valkova, K. Kovacheva, R. Rosmanova, M. Simeonova

Abstract. Pentalogy of Cantrell is a rare congenital anomaly consisting of the following features:

1. midline supraumbilical abdominal wall defects
2. deficiency of the anterior diaphragm
3. defects in the diaphragmatic pericardium
4. defects of the lower sternum
5. congenital cardiac malformation

We report a case of Cantrell's Pentalogy with rare cardiac malformation single ventricular chamber with two atria ventricular valves and pulmonary stenosis. The newborn had multiple congenital anomalies: omphalocele, thoracoabdominal ectopia cordis, diaphragmatic defect, short sternum/sternal defect and dysmorphic features - microcephaly, hypertelorism, down slanted palpebral fissures, micrognathia, low set ears.

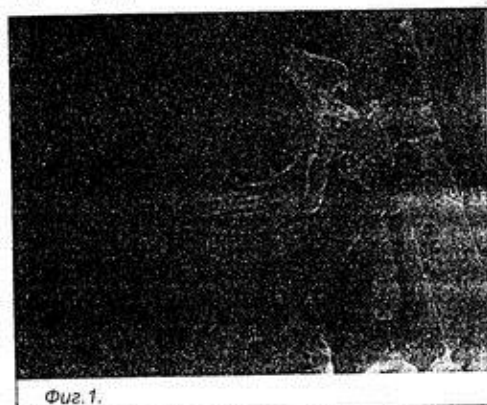
Въведение

През 1958 година Cantrell и сътрудници описват синдром с вентрална диафрагмална херния и омфалоцеле. Този синдром, наречен пенталогията на Cantrell, е представен от следните елементи: срединен супраумбиликален дефект на предна коремна стена, дефект на централната част на диафрагмата, дефект в долната част на стернума, перикарден дефект, вродена сърдечна малформация [фиг.1,2,3].

Пенталогията на Cantrell е много рядко заболяване. Според Американската статистика честотата му е 5.5 на 1 000 000 живородени деца (1). Новородените от мъжки пол са засегнати по-често, но заболяването протича по-тежко при новородените от женски пол.

До момента са описани изключително малко случаи, включващи всички характеристики на синдрома. Представеният от нас случай съдържа всички елементи на пенталогията, което прави

диагнозата на синдрома сигурна и изключително рядка. С цел точна диагностика, Toyama през 1972 година предлага следната класификация:



Фиг. 1.

- Издавани в България списания, на английски език

30. Simeonova M., Kovacheva K., Angelova S., Dimitrova N., Angelova L. Malformations in a Child with dup(10)(pter→q13) and del(10)(q26→qter) as the result of pericentric inversion in one parent. Scientific works of the Medical University Pleven. 1992; XIV (2):14-18.

Conclusions

1. The Minnesota code system and its amendments prove to be an adequate method for IHD detection during mass screening examinations.
2. Application of the Minnesota code system during observation of high-risk contingents on an outpatient basis (dispensarization) is recommended as a unified criterion for evaluating ECG changes in dynamics, and recording newly appearing ECG changes in view of undertaking adequate prophylactic and therapeutic measures.

SUMMARY

The electrocardiograms in a total of 791 randomly selected male patients, visiting the outpatient consulting room, are assayed on the basis of the Minnesota code. Significant differences in positioning of the electrical axis of the heart between IHD patients and clinically normal persons are demonstrated ($p < 0.01$). In 31.49 per cent of the patients Minnesota codes pointing to IHD are documented, whereas 70.03 per cent of the persons under study answer in the affirmative to more than 4 questions of the standard Rose questionnaire. Emphasis is laid on the relevance of the Minnesota code system in mass screening examinations, and its practical implementation in outpatient observation of high-risk IHD contingents.

REFERENCES

1. Иванова, С., Ранни диагностични електрокардиографски белези на ишемичната болест на сърцето, във класификационната кодова система на Минесота, при епидемиологичните проучвания. Дисертация, 1975 г., София. - 2. Blackburn, H., A. Keys, S. M. Simon et al. Circulation, 21, 1160, 1960. - 3. Blackburn, H. Ann. New York Acad. Sc., 126, 882, 1965. - 4. Rose, G. A., H. Blackburn. Cardiovascular survey: Methods WHO, Geneva, 1968.

MALFORMATIONS IN A CHILD WITH DUP (10 pter-p13) AND DEL (10q 26-qter) AS THE RESULT OF PERICENTRIC INVERSION IN ONE PARENT

M. Simeonova, K. Kovacheva, S. Angelova, N. Dimitrova, L. Angelova

Pericentric inversions in humans occur at an incidence rate of 1-2 per cent [3]. Their phenotype and reproductive effects are scarcely known; most of the individuals presenting balanced pericentric inversions are phenotypically normal, with azoospermia or congenital anomalies and developmental disorders, lacking clearcut relationship to a chromosome anomaly, being described in isolated cases only [2]. Here, the likely reproductive effects (infertility, spontaneous abortions, liveborns with multiple malformations) are attributed to gametes, carrying imbalanced

14

inverted lips, big dysplastic ears, micrognathia, short neck, narrow thoracic cage and pelvis, clinodactyly of the fifth digits, club feet, flexion contractures of the joints, evidence of muscle hypotonia. The scanographic study of the head showed evidence of external and internal hydrocephaly. The infant was breast fed for nearly a month, and thereafter artificially nourished. It ingested food with difficulty, vomited practically after each meal, hardly gained any weight, and presented neuropsychic and physical development retardation.

The parents were 21 and 25 years of age respectively, clinically healthy, with no evidence of blood kinship, denying any contact with and exposure to occupational and home chemical, infections and other noxae.

Cytogenetic assessment of the family was done over metaphase plaques of lymphocyte cultures from peripheral blood, stained by conventional methods and techniques for banding differentiation of chromosomes. Findings of the chromosome analysis - child: karyotype 46,XY,rec(10), dup p, inv(10)(p13q26) (Fig. 1c); father: 46,XY, inv(10)(p13q26) (Fig. 1b); mother: 46,XX. The cytogenetic alterations in the infant included recombinant 10th chromosome with simultaneous presence of dup (10pter-p13) and del (10q26-qter).

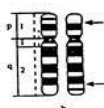


Fig. 1b, c

Discussion

The child described presented most of the symptoms characteristic of partial trisomy 10p(1), and only some of the symptoms (short neck, dysmorphic ears, strabismus) typical of partial monosomy 10q(7) which is very seldom encountered in born alive infants. In our patient the malformation are consistent to a great extent with those in the only two sibs so far described in a family with pericentric inversion of 10th chromosome and karyotype 46, rec 10, dup p, inv(10)(p15-q25.2)(6). This pericentric inversion, considered as the largest for 10th chromosome where a recombinant generation is discovered, is quite similar in size and character to the inversion described by us. The cytogenetic changes in our case may be explained by recombination between the inverted paternal chromosome and its normal homologue, taking place during meiosis. As a result in the child there is one normal chromosome, retrieved from the mother, and a recombinant one from the father (Fig. 1b). The short arm

16

chromosome aberrations, resulting from recombinations in the segment inverted during meiosis of the balance inversion carriers [3].

The reports on familial chromosome recombinations involving 10 chromosomes are very few. In the available literature only a single publication [6] describing a family with inv(10)(p15-q25.2) was found.

Material and Methods

We present the description of a six-month-old boy (H. G. S.) (Fig. 1a) born from first normal pregnancy, delivered at term in breech presentation, weighing 3 700 g, length 50 cm, head circumference 35 cm. The prompt



Fig. 1a

postnatal physical examination disclosed the following: dolichocephalic form of the skull, large open fontanelle, high forehead, slightly protruding supraorbital arches, a characteristic hair line on the forehead, narrow facies, large horizontally situated eye slits, strabismus, broad nasal base,

15

of the recombinant 10th chromosome is transferred from the father's normal homologue, and the long one - from its inverted homologue. Thus, the child presents moderate partial dup 10p and partial del 10q, with clinical signs typical of either of the anomalies. Only in large pericentric inversions (exceeding 1/3 of the chromosome length), recombinant chromosomes compatible with life after childbirth may be formed during meiosis [4]. There is equal likelihood of both first and second type of recombinant 10th chromosome formation - with partial del 10p and 10q - which is apparently shorter and with greater loss of genetic material, lethal for the fetus, and thus far not described in liveborn children. There is experimental evidence that the frequency of formation of either type of recombinant gametes (duplication-deletion) among carriers of large pericentric inversions is about 30-40 per cent [4]. This implies a rather high risk of giving birth once again to a recombinant child born and parent with pericentric inversion, as in the case reported on. Some authors [5], proceeding from the description of a family with a child with dup 7p, and del 7q, resulting from a familial pericentric inversion, similarly accept a rather elevated risk of repetition exceeding 20 per cent. In the family described by us there is a high risk of spontaneous abortion, and giving birth to a second infant with imbalanced karyotype, and therefore in case of eventual future pregnancy invasive prenatal diagnostics will be mandatory. Genealogic and cytogenetic analysis of the entire family along both parental lines is forthcoming with the purpose to reveal the origin of pericentric inversion, risk of giving birth to recombinant children, and medicogenetic prophylaxis in the families involved.

SUMMARY

This is a report on a child with 1 recombinant 10th chromosome, obtained after meiotic crossing over in a healthy father, carrier of balanced pericentric inversion, and anomalies typical also for duplication 10p and deletion 10q. The genetic risk and prenatal diagnosis in the family are discussed.

REFERENCES

1. Маринчева, Г. С., В. И. Газрилов. Успешна оасталост при наследствените болести. М. Медицина, 1983, 247. - 2. Johnson, D. D., W. B. Dobyns, H. Jordan, J. W. Dewald. Hum. Genet., 79, 1988, 315-320. - 3. Kaiser, P. Hum. Genet., 68, 1984, 1-47. - 4. Martin, R. H. Am. J. Hum. Genet., 48, 1991, 856-861. - 5. Ramer, J. C., P. N. Mowrey, K. L. Ladda. Clin. Genet., 39, 1991, 442-450. - 6. Roberts, P. J. Williams, M. A. Sills. J. Med. Genet., 26, 7, 1989, 461-464. - 7. Shapiro, S. D., K. L. Hansen, L. M. Pasztor, J. H. Dittler, R. J. Jorgenson, R. S. Young, C. M. Moore. Am. J. Med. Genet., 25, 1, 1985, 181-196.

2Scient. works of... 292

17

31. Simeonova M., Kovacheva K., Dimitrova N., Angelova S., Udeva S.. Partial trisomy 13q→qter in mosaic arm in a child with a dysmorphic phenotype. Scientific works of the Medical University of Pleven. 1995; XV (1): 49-51.

- exponovanych styrenu. Pracovni Lekar, 42, 1990, 9, 408-410.
4. Knopp, D. et al. Immunoassays. Leistungsfahige Analysemethoden fuer die umwelttoxikologische

- Forschung und Praxis. Z. Gesamte Hyg., 35, 1989, 3, 122-125.
5. Parke, D. Molecular mechanism of chemical toxicity. Pol. I. Occup. Med. 1988, 1, 18-38.

PARTIAL TRISOMY 13q14→qter IN MOSAIC ARM IN A CHILD WITH A DYSMORPHIC PHENOTYPE

M. Simeonova¹, K. Kovacheva¹, N. Dimitrova¹, S. Angelova¹, S. Udeva²

¹Centre of Medical Genetics, Medical University, Pleven

²Regional Hospital, Rousse

ABSTRACT. A child is described with a dysmorphic phenotype, which is typical of a distinct clinical syndrome of trisomy 13q dist, characterised by a set complex of malformations — microcephaly, prominent forehead and nose base, long upward-curved eyelashes, malformed earflaps, long philtrum, narrow and high arched palate, hexadactyly, mental retardation. The karyotype of the patient is mosaic — 75 % cells with a derivative chromosome involving an additional segment in the short arm of chromosome 13, identified as 13q14→13qter. Since the parents have a normal karyotype, the chromosome translocations are probably of the postzygotic type. The possibilities of the diagnostic approach we propose are discussed.

KEY WORDS: chromosome 13, partial trisomy 13, dysmorphic phenotype

Trisomy of the distal 13q segment of chromosome 13, which was first described by G. Stalder et al. (6), has been associated with a distinct clinical syndrome.

In most cases trisomy of the 13q type is the result of a balanced translocation or inversion inherited from one parent and rarely occurs de novo (2). Mosaic karyotypes, involving an aberrant chromosome 13 have been described only of late (3,4). The child we investigated was with a dysmorphic phenotype and mosaic karyotype, including a de novo mosaic line of partial trisomy 13q as a result of postzygotic rearrangement.

CLINICAL DESCRIPTION

The girl was the product of the first normal pregnancy; maternal and paternal ages were 18 and 34 years respectively. The child was in a slightly depressed state at birth with evidence

of intrauterine hypotrophy (weight — 2200 g, length — 46 cm). The aberrant phenotype (Fig. 1) included microcephaly, narrow temples, prominent forehead and nose base, antimongoloid eyes, hypertelorism, long upward-curved eyelashes, synophrys, long philtrum, thin upper lip, malformed low set ears, narrow and high arched palate, micrognathia, short neck, clinodactyly of 5th finger, left-hand polydactyly, malformed feet. Observation of the child revealed physical and mental retardation.

CYTOGENETIC EXAMINATIONS

Routine chromosome analyses of the child and parents were carried out, and G-, C-, Ag-NOR staining techniques were also used, which revealed a mosaic with two types of cells: 25 % of 46,XX karyotype and 75 % of 46,XX,-13,+der(13) karyotype (Fig. 2a). The derivative

32. Kovacheva K., Simeonova M. Additional marker chromosome and carriership of familial inversion inv(6)(p21q25) in a boy with mental retardation. Scientific works of the Medical University of Pleven. 1996; XVI (2): 17-20.

5. Cohen, M. M. The child with multiple birth defects. New York, Raven Press, 1982, p. 56.
6. Czeizel, A., Z. Intody, B. Modell. What proportion of congenital abnormalities can be prevented. - *Brit. Med. J.*, 306, 1993, 499-503.

7. Stoll, C., et al. Usefulness of a registry of congenital malformations for genetic counselling and prenatal diagnosis. - *Clin. Genet.*, 29, 1986, 3, 204-210.

ADDITIONAL MARKER CHROMOSOME AND CARRIERSHIP OF FAMILIAL INVERSION inv(6) 9P21Q25) IN A BOY WITH MENTAL RETARDATION

K. Kovacheva, M. Simeonova

Medical Genetic Centre, Medical University of Pleven

ABSTRACT. A case report of a 5-year old boy with delay of the neuro-psychic development and discrete dysmorphism was presented. Cytogenetic lymphocytic analysis established in his karyotype the presence of an additional marker chromosome (AMC) and simultaneous carriership of a pericentric inversion of the 6th chromosome in all the metaphases analyzed, i. e., 47,XY, +mar,inv(6) (p21q25). The same inv(6) was proved in proband's mother and his half-sister (from the first marriage of his mother), too.

The case reported was of interest because of the combination of AMC with inherited inversion in a child with mental retardation. The significance of the cytogenetical finding for the genetic counseling and the possibility for prenatal diagnosis towards other relatives being balanced carriers was emphasized

KEY WORDS: marker chromosome, pericentric inversion, cytogenetics, mental retardation

Small additional marker chromosomes (AMC) have been detected in 0.5/1000 newborns (2,4). Recently, the identification of marker chromosomes in most cases becomes possible when using the fluorescent in situ hybridization (FISH) (3). In genetic counseling, however, the assessment of the significance of AMC for the phenotype is difficult, particularly if its origin remains unclear. This is an important fact in the cases of prenatal diagnosis, too (1).

Pericentric inversions present balanced chromosomal reconstructions which can be established as either sporadic cases or familiarly transmitted diseases. Their incidence rate in the human population is between 1 and 2 % (6). They have already been described for almost all chromosomes.

Our case is of interest because of the combination between a marker chromosome and inherited inversion in a child with mental retardation and isolated dysmorphic stigmas.

CASE REPORT

The proband was a 5-year old boy, the first offspring of a second marriage of healthy parents. The next pregnancy in the family ended with missed abortion in m. I. III-IV. From their first marriages, both parents had two healthy children each.

The patient was born after a pregnancy of normal course, by a normal delivery, with birth weight of 3700 g, birth height of 52 cm and parents' age of 33 years without any blood relationship between the parents. At

33. Simeonova M., Kovacheva K., Angelova L., Tsankova G., Nedkova V. Incidence rate of congenital abnormalities among new-borns in the town of Pleven during the period 1991-1995. Scientific works of the Medical University of Pleven. 1996; XVI (2): 14-17.

INCIDENCE RATE OF CONGENITAL ABNORMALITIES AMONG NEW-BORNS IN THE TOWN OF PLEVEN DURING THE PERIOD 1991-1995

M. Simeonova¹, K. Kovacheva¹, L. Angelova¹, G. Tzankova², V. Nedkova³

¹Medical Genetic Centre, Medical University of Pleven,

²Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University of Pleven,

³Department of Paediatrics, Medical University of Pleven

ABSTRACT. The results from the registration of congenital abnormalities (CA) among new-borns in the Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University of Pleven, during a 5-year period were presented. The aim of this study was to establish the incidence rate and etiologic structure of CA using a mass clinical screening of all the new-borns as well as to compare them with data from analogous investigations in our country. Incidence rate of CA among 13124 liveborn babies was 52.6‰, among 105 still-borns - 161.9‰ but among 84 newborns deceased until the 7th day - 452.4‰. This incidence rate of CA exceeded the one revealed in the comparable investigations occupying the upper limit of the theoretically expected rate. The proportion of isolated (multifactorial) CA in the etiologic structure was increased (73.16%), while a certain diagnostic deficiency was noted in single gene defects (10.31%) and chromosomal anomalies (5.9%). The effectiveness of CA registration as an approach to their genetic prevention required systemic organization enabling the exact etiologic diagnosis.

KEY WORDS: congenital abnormalities, genetic prevention, registration of congenital abnormalities, new-born screening

The interest in congenital abnormalities (CA) has been steadily increasing during the recent years. This is related, on the one hand, with their enhancing relative role in the structure of children's morbidity and mortality (1,2); and, on the other hand, with the enlarged opportunities for their treatment and prevention (4,7). Prenatal diagnosis and genetic counselling present the main approaches to CA prophylactics. CA registration enables timely genetic counselling of all the families in which a child with CA was born. Thus an adequate care, observation and treatment of the damaged child, as well as an opportunity for a next delivery of a healthy child by means of prenatal diagnosis can be provided. There exist incomplete data about the real incidence rate of CA in the Bulgarian population, as well as about the underlying reasons for their occurrence (1,2).

The purpose of the present investigation is to establish the incidence rate and etiologic structure of CA, and their comparability with similar available studies by other authors.

MATERIAL AND METHODS

Clinical screening of 13229 new-borns (liveborn and still-borns) in the only maternity hospital of the town of Pleven during the period from 1991 till 1995 was carried out. Registration of those new-borns who had showed single or multiple CA was performed by filling-up a preliminarily standardized file-card. It comprised an identity part; information about the pregnancy and delivery; anthropometry, and a description of the abnormalities according to organs and systems established as well. Genealogical, cytogenetic, biochemical and other laboratory and instrumental methods of investigation, as well as

34. Konova E., Andreeva H., Petrova P., Mussa E., **Kovacheva K.**, Popovski K., Ivanova I. Intravenous Immunoglobulin in the treatment of antiphospholipid-associated miscarriages-our experience. *Clinical Application of Immunological Investigations*. 2001; 1 (2): 75-79.

REPRODUCTIVE IMMUNOLOGY

**Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of
Antiphospholipid-Associated Miscarriages
- Our Experience**

**Emiliana Konova, Hristina Andreeva, Petrunka Petrova, Eleazar Mussa,
Katia Kovacheva, Kalin Popovski, Ionka Ivanova**

*Center of Reproductive Immunology,
University School of Medicine, Pleven, Bulgaria*

SUMMARY The aim of this trial was to investigate the efficacy - pregnancy success rate of intravenous immunoglobulin treatment (IVIg) for women with a history of recurrent spontaneous abortions (RSA) due to antiphospholipid antibodies. The study included 19 women with a history of two or more consecutive RSA and persistently positive tests for anticardiolipin antibodies (aCL). In two patients IVIg (250 mg/kg in two infusions) started within 2 weeks of attempted conception. Once conception was achieved, in all patients IVIg was continued on a monthly basis at the same dose through 26-36 weeks of gestation. ACL (ELISA, INOVA Diagnostics, USA), platelet count, platelet autoantibodies and activation status (FACSsort, BD, USA) were tested before and after each IVIg infusion. We established that: 1/ aCL were significantly suppressed after each IVIg infusion ($p < 0.01$) for about 3 weeks; 2/ platelet autoantibodies and activation status were decreased after each infusion ($p < 0.05$) for 2-3 weeks; 3/ platelet count rapidly increased at the 24th hour to normal levels for a period of two to three weeks ($p < 0.01$). Reproductive outcome: 19 pregnancies were reported, 17 delivered maturely, the infants were normal for the gestational ages. One woman developed missed abortion in 8 weeks gestation and one in 13 weeks gestation. The rate of successful deliveries was 89.5% (17 out of 19). Conclusion: It seems that IVIg therapy is a therapeutic benefit for the fetoplacental unit for women with a history of antiphospholipid-associated miscarriages. Antiphospholipid antibodies (aPL) lead to early organ failure, defective placentation and hypercoagulation. IVIG down-regulates the levels of these autoantibodies. This therapy is immunomodulating, safe and well tolerated.

Key words: antiphospholipid antibodies, anticardiolipin antibodies, recurrent spontaneous abortions, intravenous immunoglobulin therapy

Introduction

Infertility is a serious health and social problem for approximately 1 in every 6 couples. About 15 to 20 percent of all pregnancies result in miscarriage, and the risk of pregnancy loss increases with each unsuccessful pregnancy. About 80% of the miscarriages are due to immunological causes. Interest in the association of autoimmune mechanisms with pregnancy complications has grown tremendously in the past several years. Several immunological factors have been associated with diagnostic subpopulations of reproductive failure. It is well known that one of them - antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk of miscarriages, still-

births and premature delivery. Women who experience RSA are at an increased risk to develop autoantibodies to phospholipid antigens that function as adhesion molecules in cell fusion to syncytial structures. There are several pathogenic mechanisms of poor pregnancy outcome associated with antiphospholipid antibodies. They include: thrombosis of the uteroplacental vasculature leading to placental insufficiency [1, 2], impairment of trophoblast function and defective gonadotropin secretion [6], implantation and invasion of the uterine decidua [3, 4] as well as a reduction in cytotrophoblast cells and increased syncytial nuclei indicating enhanced apoptosis [5].

Studies in therapy for APS-associated recurrent

35. Ivanov P, Gecheva S, Komsa-Penkova R, **Kovacheva K**, Konova E, Beshev L, Matkov O, Kamenova D. Recurrent vascular thrombosis in patient with genetic variant C677T of Methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Clinical application of Immunology*. 2004; 3(2): 420-422. (SJR 0.120)

CASE REPORT

Recurrent Vascular Thrombosis in Patient with Genetic Variant C677T of the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene

Peter Ivanov¹, Svetla Gecheva⁵, Regina Komsa-Penkova¹, Katia Kovacheva², Emiliana Konova⁵, Lubomir Beshev⁴, Oguian Matkov⁴, Ani Kamenova¹

¹Department of Biochemistry, Medical University - Pleven, Bulgaria

²Department of Medical Genetics, University Hospital -Pleven, Bulgaria ,

⁴University Vascular Surgery Clinic, ⁵Center of Clinical Immunology - Pleven, Bulgaria

Introduction

Recent investigations have clearly demonstrated an association between carrier homozygous status of genetic variant C677T in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and vascular disease [1-3]. The frequency of C677T homozygosity is increased in individuals with coronary artery disease (17%), arterial disease (19%), and venous thromboembolism (11%). The genetic variant C677T is also described in female with history of stillbirths, recurrent pregnancy losses and fetus with neural tube defects. The genetic variant of MTHFR enzyme is characterized by reduced enzyme activity more than 50%. Damaged function of MTHFR causes abnormalities in folate and homocysteine metabolism (fig.1).

Homozygous status for genetic variant C677T in the MTHFR is reported in a 36-year-old female with recurrent artery thrombosis pregnancy complications and deep venous thrombosis.

Clinical case

The patient was hospitalized in emergency at Vascular Surgery department, University Hospital of Pleven. She was complaining of severe pain, formication and restricted mobility of the upper left limb fingers. The symptoms appeared six hours

Correspondence:

Regina Komsa-Penkova
Department of Biochemistry, Medical University
Pleven, Bulgaria
e-mail: rkomsa@cl-soft.com

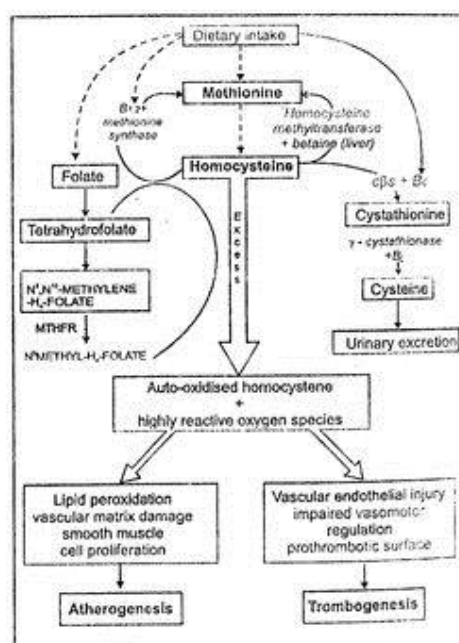


Fig. 1. Metabolism of methionine and homocysteine (Lancet Vol 354)

before the hospitalization and got worse. Local status of the left hand: pale, cold, distally cyanosed, without palpable artery pulse. An emergency thrombectomy on the distal part of brachial artery was performed with Fogarty catheter. The patient received anticoagulant therapy with Low Molecular Weight Heparin and vasodilatation with

36. Kamburova Z., Kovacheva K., Popovska S., Simeonova M.. Genealogy of families with breast cancer – a tool to identify women at risk. J Biomed Clin Res. 2012; 5 (2): 139-147.

Kamburova Z. et al. Genealogy of families with breast cancer...

Case Report

GENEALOGY OF FAMILIES WITH BREAST CANCER – A TOOL TO IDENTIFY WOMEN AT RISK

Zornica B. Kamburova,
Katia S. Kovacheva,
Savelina L. Popovska¹,
Maria N. Simeonova

Section of Medical Genetics,
Medical University – Pleven
¹Department of Pathology,
Medical University – Pleven

Summary

Breast cancer (BC) is the most common malignancy in Bulgarian women. The incidence varies according to age, exogenous factors (diet, socioeconomic status, oral contraceptive, etc.) and endogenous factors (family history of BC, age at menarche and menopause, etc.). Familial clustering is accounting for 20% of all BC cases. About 5-10% of all BCs are due to inheritance of highly penetrant gene mutations. Family history and gene mutations increase the risk of BC two-tree fold and 65-80%, respectively. We present six pedigrees of family BC. In two of these cases there is a strong clustering of BC. Other cases reveal an association of BC with ovarian, pancreatic, prostate and gastric cancer. We pay attention to healthy first-degree relatives at high risk of developing BC during their lifetime. Genetic testing for mutation in highly penetrant genes and preventive procedures to decrease the risk of BC should be offered to these relatives.

Key words: breast cancer, family history, risk of breast cancer, genetic counselling

Introduction

Breast cancer (BC) is the most frequently diagnosed cancer and a leading cause of cancer death in females in Bulgaria (34.1 per 100 000 women in 2011). In 2009, 3809 new cases of BC have been diagnosed [1].

It is estimated that 1 in 14 women in Bulgaria will develop BC, with a life expectancy of 77 years. This statistics accounts for an approximate 7% average population risk for Bulgarian women.

There are three types of BC, depending on the genetic basis of BC – inherited/hereditary, familial and sporadic.

Hereditary BC (5-10% of all cases) occurs in women with an alteration in a BC susceptibility gene, which has been inherited through the germline cells, sporadic BC (70-80%) occurs in women without such predisposition. Familial BC refers to BC occurring in a woman with at least one relative with BC and accounts for about 15% of all cases [2].

Current measures to reduce BC in women of average-population risk include annual clinical

Corresponding Author:
Zornica B. Kamburova
Section of Medical Genetics,
Medical University – Pleven,
1, St. Kliment Ohridski Str.
5800, Pleven
Bulgaria
e-mail:

Received: November 20, 2012
Revision received: November 25, 2012
Accepted: November 27, 2012

37. Komsa-Penkova R, Tonchev P., **Kovacheva K.**, Ivanov Y., Ivanov P., Golemanov G., Iliev S. Predisposition to thrombophilia and hypofibrinolysis in pulmonary embolism: analysis of inherited factors. *J Biomed Clin Res.* 2013; 6 (2): 73-81.

Penkova R., et al. Predisposition to thrombophilia and hypofibrinolysis...

Original Article

PREDISPOSITION TO THROMBOPHILIA AND HYPOFIBRINOLYSIS IN PULMONARY EMBOLISM: ANALYSIS OF INHERITED FACTORS

**Regina Komsa-Penkova,
Pencho T. Tonchev¹,
Katya S. Kovacheva²,
Galya B. Georgieva,
Yavor Y. Ivanov³,
Petar D. Ivanov,
Georgi M. Golemanov,
Sergey D. Iliev¹**

*Department of Chemistry and
Biochemistry,
Physics and Biophysics,
Medical University - Pleven
¹Clinic of Surgery,
University Hospital "Dr. Georgi
Stranski"*

*²Section of Medical Genetics,
Medical University - Pleven
³University Lung Diseases Hospital,
Medical University,
Pleven, Bulgaria*

Corresponding Author:
Regina Komsa-Penkova
Department of Chemistry and
Biochemistry,
Physics and Biophysics,
Faculty of Medicine,
Medical University - Pleven
1, Kliment Ohridski str.
Pleven, 5800
Bulgaria
e-mail:

Received: July 01, 2013
Revision received: December 09, 2013
Accepted: December 27, 2013

Summary

Pulmonary embolism (PE) is a relatively common cardiovascular emergency, though its exact incidence is difficult to assess. Accurate diagnosis is critical because of the high 30-day mortality in patients in whom the diagnosis is missed on admission. Doubt for PE is often raised by the presence of risk factors for venous thromboembolism (VTE), which are categorized into inherited and acquired. Among these, the importance of inherited/genetic thrombophilic factors is increasingly recognized. The most frequent markers of inherited thrombophilia are Factor V Leiden (FVL) and G20210A prothrombin gene mutation. Among the inherited factors causal to thrombophilia, the C677T variant in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene as well as factors like PIA1/PIA2 polymorphism in platelet glycoprotein IIb/IIIa (PIA2) and hypofibrinolytic polymorphism 4G/4G in PAI-1 gene are discussed with controversial results. In our study, thrombophilic and hypofibrinolytic genetic variants were identified in 54.2% of 115 patients with PE. The most common significant genetic defects were FVL – 16.5% in patients versus 6.2% in controls (OR=3.102; $p=0.05$), G20210A PT 5.7% versus 2.1% (OR=2.983; $p>0.05$). PIA2 was found in 27.3% patients versus 19.9% in controls (OR=1.523, $p>0.05$) and PAI-1 27.8% versus 22.6% (OR = 1.501 $p>0.05$). MTHFR C677T carriage was inverse: 6.7% in patients versus 13.4% in controls. (OR=0.461 $p=0.05$). Of all the patients studied, 15.65% had a history of recurrent embolic incidents. The risk of recurrence was higher for the carriers of FVL and G20210A prothrombin gene mutation. The association between carriage of thrombophilic genetic factor and the early onset of the first embolic episode was found in the patients with PE. The awareness of risk factors and risk stratification is a critical issue in treatment and prevention policy. Preventive measures should be taken in particular medical conditions.

Key words: thrombophilia, hypofibrinolysis, FVL, PTA G20210A, MTHFR, GLPR IIb/IIIa, PAI-1, pulmonary embolism

Introduction

Pulmonary embolism (PE) is a relatively common cardiovascular life-threatening disease. Accurate diagnosis is critical because of the high 30-day mortality in patients in whom the diagnosis is missed

38. Kovacheva K., Kamburova Z., Popovska S., Ivanov I., Simeonova M., Angelova P. Study of the carrier state for five BRCA1/BRCA2 deleterious mutations in Bulgarian women with breast cancer. *J Biomed Clin Res*. 2013; 6 (2): 100-105.

Original Article

STUDY OF THE CARRIER STATE FOR FIVE BRCA1/BRCA2 DELETERIOUS MUTATIONS IN BULGARIAN WOMEN WITH BREAST CANCER

**Katia S. Kovacheva,
Zornica B. Kamburova,
Savelina L. Popovska',
Ivan N. Ivanov',
Maria N. Simeonova,
Petia N. Angelova**

*Section of Medical Genetics,
Medical University – Pleven
'Department of Pathology,
Medical University – Pleven,
Bulgaria*

Summary

Genetic testing for BRCA1/2 mutation is a well recognized medical management tool. Identification of healthy carriers of such mutations allows effective risk reduction procedures to be performed. There is no data reported on the founder mutations in the Bulgarian population. To evaluate the contribution of genetic factors to breast cancer (BC), we investigated the carrier state of Bulgarian women with BC for five common (according to BIC database) deleterious BRCA1/2 mutations. The list of patients diagnosed with BC between January 2011 and April 2012 was obtained from the Cancer Registry of University Hospital, Pleven. Eighty-two women with BC were interviewed and a pedigree was constructed of each of them. The patients were classified into seven categories, according to personal, disease and family history. Based on the preliminary prepared selection criteria and the personal family history, we defined a target group of 33 Bulgarian women with BC. They were screened for five deleterious mutations: 5382insC in BRCA1 and 6174delT, 6079del4, 8138del5, 5946delCT in BRCA2, by DNA sequencing. The genetic analysis detected none of the tested mutations. Two polymorphic variants were found in BRCA2 gene: c.5744C>T (rs4987117, SNP database) in exon11E in one patient and c.7806-14T>C (rs9534262, SNP database) in exon17 in 22 patients. In conclusion, without basic information on the founder mutations in the population, the genetic screening for the specific mutations in a small group of tested patients is ineffective.

Key words: BRCA1, BRCA2, Breast cancer, Bulgarian population, polymorphism

Corresponding Author:
Zornica B. Kamburova
Section of Medical Genetics
Medical University – Pleven
1, Kliment Ohridski str.
Pleven, 5800
Bulgaria
e-mail:

Received: July 01, 2013
Revision received: December 09, 2013
Accepted: December 27, 2013

Introduction

A woman born in Bulgaria has a 7% average lifetime risk of being diagnosed with breast cancer (BC) [1]. This risk of BC is determined by both genetic and lifestyle factors. The first significant report concerning the genetics of BC was made by Broca in 1866, who traced the cause of death of 38 members of his wife's family through five generations. He found an increased frequency of BC in female relatives of BC probands. Since then, familial clustering has been verified repeatedly in other studies [2].

Breast cancer is approximately twice as common

39. Kovacheva K.S., Nikolova P.A., Hristov V.V., Pendicheva D.I., Marchev S.T., Rashev T.R., Golemanov G.M., Kamburova Z.B., Simeonova M.N., Marev R.G. Preliminary data of a study on polymorphism rs4244285 of P4502C19 cytochrome gene in patients with acute coronary syndrome, undergoing treatment with dual antiplatelet therapy with Clopidogrel and Aspirin. Journal of Biomedical and Clinical Research. 2016; 9 (1): 65.

Kovacheva K. et al. Preliminary data from a study on polymorphism...

Original Article

PRELIMINARY DATA FROM A STUDY ON POLYMORPHISM RS4244285 OF P4502C19 CYTOCHROME GENE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME, UNDERGOING TREATMENT WITH DUAL ANTIPLATELET THERAPY WITH CLOPIDOGREL AND ASPIRIN

Katya S. Kovacheva,
Petya A. Nikolova,
Valentin V. Hristov¹,
Diana I. Pendicheva²,
Sotir T. Marchev¹,
Tihomir R. Rashev³,
Georgi M. Golemanov⁴,
Zornica B. Kamburova,
Maria N. Simeonova,
Rusi G. Marev²

Section of Medical Genetics,
Medical University – Pleven,
Bulgaria

¹Specialized Hospital for Active
Treatment in Cardiology – Pleven,
Bulgaria

²Section of Experimental and Clinical
Pharmacology,
Medical University – Pleven,
Bulgaria

³University Scientific Research
Laboratory,
Medical University – Pleven,
Bulgaria

⁴Department of Biochemistry,
Medical University – Pleven,
Bulgaria

Corresponding Author:

Petya A. Nikolova
Section of Medical Genetics,
Medical University – Pleven
1, Kl. Ohridski Str.
Pleven, 5800
Bulgaria
e-mail: petia.angel@gmail.com

Received: May 17, 2016

Revision received: June 08, 2016

Accepted: September 15, 2016

Summary

Administration of antiplatelet therapy Aspirin and Clopidogrel (CLP) is a corner stone in patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) undergoing Percutaneous Coronary Intervention (PCI) with/without stent implantation. The CYP2C19*2 allele is the most important genetic variant determining response to CLP. We aim to investigate frequency of CYP2C19*2 polymorphism in patients with ACS and significance for the individual response to CLP therapy. The preliminary data of a study including a total of 120 patients with ACS undergoing PCI with stent placement and treated with dual antiplatelet therapy (CLP and Aspirin) are presented. So far 18 patients (41-81 year age) are tested for CYP2C19*1/*2 polymorphisms. The genotype CYP2C19*1/*1; CYP2C19*1/*2 and CYP2C19*2/*2 is demonstrated in 50%, 33%, 17% respectively, of the patients. The established frequency of CYP2C19*2 allele (33%) is significantly higher ($\chi^2=5.220$; $p=0.022$) than in healthy Bulgarian individuals (16%). In-stent thrombosis have developed 3 (17%) of patients: 2 are CYP2C19*1/*2 carriers, and 1 – homozygous CYP2C19*2/*2. The preliminary data demonstrate high prevalence of CYP2C19*2 polymorphism in patients with ACS and point to significance of the variant for CLP therapy. Further extension of the study with larger samples and monitoring of the patients are required to determine the effects of the polymorphism on the prognosis for major adverse cardiovascular events.

Key words: CYP2C19 polymorphism, Clopidogrel, Acute Coronary Syndrome, in-stent thrombosis

Introduction

Acute coronary syndrome (ACS) is the most severe manifestation of ischemic heart disease, which remains among the leading causes of death worldwide, despite the use of modern treatment. ACS is a life threatening condition and includes the following categories of patients: diagnosed with STEMI (myocardial infarction with ST-segment elevation), NSTEMI (myocardial infarction without ST-segment elevation) and UA (unstable angina pectoris).

According to the recommendations of the European Society of Cardiology, in patients with

40. Komsa-Penkova R., Golemanov G., **Kovacheva K.**, Radionova Z., Izmajlov A. Fetuin-A - alpha2-Heremans–Schmid glycoprotein: from structure to a novel marker of chronic disease. Part 2 Fetuin-A - a marker of insulin resistance and related chronic disease. Journal of Biomedical and Clinical Research. (под печат) 2018.

41. Симеонова М., Ковачева К., Ангелова Л.. Регистрация на вродени аномалии при новородени – 2 годишен опит на Медико-генетичния център в Плевен. Педиатрия. 1993; XXXII (1): 13-16.

Клинични и профилактични наблюдения

Регистрация на вродени аномалии при новородени – 2-годишен опит на медико-генетичния център в Плевен

М. Симеонова, К. Ковачева, Л. Ангелова

Медико-генетичен център при Медицински университет – Плевен, Ректор –
проф. д-р М. Ганчев, ДМН

Ключови думи: вродени аномалии, новородени деца, генетичен скрининг

На фона на постиженията на детското здравеопазване у нас все по-тревожна става незадоволителната профилактика на наследствените и вродени аномалии. По официални данни те са на първо място в структурата на детската ни смъртност. Симеонов и сътр. (1991 г.) подчертават факта, че ние не знаем истинската честота на вродените аномалии в нашата популация, както и наличието на географски, етнически и други различия, влияещи на появата им. Нямаме и методично единство при изучаването им. Резултатите от редица проведени у нас изследвания (2), както и наши данни, показват, че регистрацията на вродените аномалии при новородени деца има големи възможности в профилактично отношение, но при условие на пълно обхващане на подлежащите деца, ясни критерии при регистрацията и повишаване качеството на диагностичната работа на всички участници чрез повишаване квалификацията им най-вече по дисморфология.

С настоящото съобщение целим да споделим своя опит, резултати и проблеми от регистрацията на вродените аномалии в гр. Плевен през 1990 и 1991 г.

Материал и методи

Организационните принципи на работа при регистрацията на вродените аномалии са разработени от сътрудници на Секцията по клинична генетика – МА – София и именно тях прилагаме в последните години. Методът се заключава в извършването на масов клиничен скрининг на всички новородени (живородени и мъртвородени) и регистриране по определен начин на онези от тях, които имат единични или множествени аномалии. Целта на регистрацията е поставяне на точна диагноза, насочване на родителите към генетичната консултация за предоставяне на генетична информация и предприемане на мерки за профилактика по време на следваща бременност.

Организацията на регистрацията на вродените аномалии при живо- и мъртвородените в Плевен включва съгласуваното участие на лекарите от Медико-генетичния център, неонатолозите и акушер-гинеколозите от единственото в града Родилно отделение. Може би именно това, както и неговият разстояние между двете зени и ежедневните контакти между посочените по-горе лекари осигурява при нас сравнително добрата организация и пълнота на обхващане на подлежащите на регистрацията деца с вродени аномалии. Масовият клиничен скрининг на всички новородени се извършва от неонатолозите и акушер-гинеколозите. При наличие или съмнение за някакъв вид вродена

аномалия те съобщават по телефона в Генетичния център и най-късно до следващия ден лекар-генетик е видял детето или децата с вродени аномалии и е обсъдил заедно с неонатолога описаните клинично аномалии в специалния фиш за регистрация на такива аномалии. Искане се фотодокументация при всички деца с множествени аномалии и при някои с единични. Ако диагнозата не е ясна, се обсъжда съвместно необходимостта от използване на цитогенетични, други параклинични и инструментални методи на изследване, както и консултации със специалисти. Още същия ден в Родилното отделение лекарят-генетик посещава майката, прави генеалогично проучване, взема всички необходими данни с цел точната клинична и генетична диагноза. След провеждане на първичната генетична консултация с родилката тя бива поканена в удобно за нея време да посети заедно със съпруга си Медико-генетичния кабинет. Разбира се, те биха дошли, ако добре е обяснено за какво става дума и ако семейството желае следващи детераждания и се интересува от генетичен риск и прогноза. Семействата на част от живо- и мъртвородените деца с аномалии, след окончателна ясна или неясна клинична диагноза се диспансеризират в Медико-генетичните консултации.

Установяването на точна диагноза при редица единични и някои множествени аномалии не представлява трудност. Проблем при нас е липсата на подготовка по дисморфология на лекарите, което затруднява или прави невъзможно решаването на въпроса за точната клинична диагноза при редица случаи на множествени аномалии с неясна етиология и нозологична принадлежност. Този проблем е още по-остър по отношение на мъртвородените деца. При тях такава организация на пълно клинично описание, съвместно обсъждане на диагнозата с цел изясняването ѝ, назначаване на допълнителни изследвания, фотодокументация и пр. на практика рядко се осъществява. Обикновено сред раждането на мъртъв плод, преди изпращане за аутопсия в Отделението по патолого-анатомия, ако плодът не е мацерирал, бива огледан от дежурния акушер-гинеколог и се регистрира най-общо има ли видими аномалии, като много рядко се отчитат дисморфични стигми. Те не се отчитат и от патолого-анатома. В Генетичния център се съобщава само за мъртвородени с видими аномалии обикновено на следващия ден, когато аутопсията вече е извършена. Лекарят-генетик поне успява да разговаря с родилката и да проведе първична генетична консултация. За съжаление две трети от мъртвородените с аномалии остават без изяснена диагноза.

42. Симеонова М., Ковачева К., Ангелова С., Удева С. Две деца с дисморфичен фенотип и частична тризомия 13q за различни сегменти, възникнали de novo по различен механизъм. Педиатрия. 1995; XXXIV (1): 28-31.

Всички деца, с изключение на едно, са приемали с храната Бикромат. Странични явления са наблюдавани у три деца (6%). Те са се проявявали в полова на дърствена, чернозема, парене в устата. У едно дете посочените симптоми са изчезнали след намаляване на дозата.

Заклучение

Прилагането на Бикромат за лечение на деца с хранителна алергия и по-специално с АЛКМ не показва статистически значими разлики в поведенчеството на клиничните и лабораторни показатели у деца, които са лекувани с безмелена диета и Бикромат и само с диетата. Не бива, обаче, да се пренебрегва фактът, че много добро терапевтично ефект се наблюдава със 7% по-често у деца до 1 г. възраст. Те са получавали, освен диетата, и Бикромат. Не е без значение и наблюдението, че у 7 деца с атоничен дерматит като новост на ХА, в частност, неговото изчезване на дерматита едва след включването на Бикромат към безмелената диета. Наравно с това в Д-консультант се наблюдава с 10% по-често в тази подгрупа. Според това, Бикромат може да бъде прилаган като допълнително

средство за лечение при упорити форми на atopичен дерматит или тежки дерматит у деца с АЛКМ, които не се подчиняват от диетично хранене с изключение на хранителните алергии.

Литература

1. Boslino, L., A. Cantani, N. Benincori et al., Effectiveness of Oral Sodium Cromoglycate (SCG) in Preventing Food Allergy in Children. *Ann. Allergy*, 51, 1983, 47-50.
2. Cow's Milk Allergy in the First Year of Life, Italian Working Group of Cow's Milk Allergy, *Acta Paediatr. Scand.*, 1988, Suppl. 348.
3. Havelly, S., S. Hallen, A. Most, Food Allergy, Human Nutrition & Nutrition and Immunology, Ed. D. B. Hulst, Plenum Press, New York, 1993.
4. Freeman, G. A., D. L. Zwack, L. Sandridge et al., Pediatric Dysphagia Responsive to Oral Cromolyn, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 17, 1993, 329-328.
5. Melhous, P., J. C. Waagst, Food Allergy and Allergic Dermatitis in Children: Treatment with Oral Sodium Cromoglycate, *Ann. Allergy*, 47, 1981, 173-175.
6. Sampson, H. A., IgE-mediated Food Intolerance, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 81, 1988, 495-504.
7. Schreiber, R. A., W. A. Walker, Food Allergy, Facts and Fiction, *Mayo Clin. Proc.*, 64, 1989, 1361-1391.

СЛУЧАИ ОТ КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Две деца с дисморфичен фенотип и частична тризомия 13q за различни сегменти, възникнали de novo по различен механизъм

М. Симеонова, К. Ковачева, С. Ангелова, С. Удева*
Медико-генетичен център, МУ, Плевен, Ректор доц. д-р К. Игнатов;
*ББ - Русе

Частичната тризомия на дългото рамо на 13-та хромосома се проявява с по-лека клинична картина в сравнение с пълната тризомия 13 и зависи от дължината на включения сегмент и съдържанието в него на информация. С валидизирането на реперните техники за осветяване на хромозомите и с повишената възможност за точна цитогенетична диагностика, някои автори предположили изработване на фенотипна карта на 13-та хромосома [4, 11, 9]. Най-общо частичната тризомия на дългото рамо на 13-та хромосома се подразделя на две групи - тризомия на дисталната част (13q dist) и тризомия на проксималната част (13q prox). Първата е добре характеризирана клинично и е обособена в синдром, докато втората (13q prox) не показва типични фенотипни прояви [2].

Тризомия 13q в повечето случаи е резултат на хомосоматично на балансирана транслокация или инверсия в единия родител и по-рядко е възникнала de novo [5]. Мозаична каротиоп, включваща aberrantна 13-та хромосома се описват едва напоследък [7, 8].

Ние представяме два деца с дисморфичен фенотип и с частична тризомия 13q за проксималната и за дисталната част, възникнали de novo, но по различен механизъм.

Клинично описание - Първи случай: Касе се за момче, родено от VII-ма патологично протекла бременност, на термин с тегло 3400 гр., ръст 50 см и обиколка на главата 34 см. Родителите са клинично здрави, на възраст - 31 години за майката и 34 г. за бащата. Репродуктивната история включва 3 спонтанен аборт и 5 здрави деца. При пробанда била установени следните отклонения във фенотипа (фиг. 1): стеснен в сполучната череп, изключително сини очи, дълги, извити ноздри, нос на широка основа, отворени напред ноздри, дълги филтри, дълбоки устни, високо небце, микрогнатия, големи, диспластични уши, преампуларни фибри, дънки и вали, кво врат с ниска линия на окосаждане, широки длани и ходила, особено дерматоглифи, клинодактилия на V-ти пръст на ръцете, крипторхизъм в ляво, малтретация на ноктите.

При проследяване на детето се установили коставане във физическото и нервно-психическото развитие, склонност към често респираторни инфекции и дънки за хроничен запек.

Лабораторното изследване показва повишени стойности на белтъчен хемоглобин (170X) и хиперсегментация на едрата на неутрофилите (XPN).



Фигура 1
Деца с дисморфичен фенотип (Т.М.Ч.) и каротиоп 47, XY, +13q

Втори случай: Касе се за момче, родено от I-ва нормална протекла бременност, на 18-годишна майка и 34-годишен баща. Детето е родено в леко депресивно състояние с данни за интраутерина хипотрофия (тегло 2200 гр., ръст - 46 см). Отклоненията във фенотипа включват (фиг. 2): микроцефалия, стеснен в сполучната череп, изключително сини очи, антигипотрофичен нос с нормален корен, с отворени напред ноздри, дълги филтри, тънка горна устна, уши - ниско разположени, големи, дисморфични, високо небце, микрогнатия, кво врат, клинодактилия на V-ти пръст, полидактилия на лява ръка, диспропорционен стилета.

При проследяване на детето се установили коставане във физическото и нервно-психическото развитие.

Цитогенетично изследване: При двете деца и техните родители били проведени хромозомни анализи чрез стандартен метод с G-, C-, Aq-NOR, G-Aq-NOR белини осветителни техники.

При първия случай (Т.М.Ч.) се установили каротиоп: 47, XY, +13q. Допълнителната маркерна, хромозомна хромозома била с нисък проксимален и бил налице във всички изследвани клетки. При писане на възможност да припомним GISH флуоресцентна in situ хибридизация, изследваните паросомно и взаимно изключващо се интерпретирани да данните от прилагането на хомосоматичните осветителни техники, допълнени от клинично лабораторно състояние. Така маркерната хромозома била идентифицирана като част от 13-та хромосома (13p11 - 13q14) (фиг. 3).



Фигура 2

Във втория случай (С.К.К.) се установили мозаика с два типа клетки: 25% - с каротиоп 46,XX и 75% - с каротиоп 46,XX, +13q dist (13). С помощта на диференциални осветителни техники, дерматната хромозома била идентифицирана като нормална 13-та, с налице на допълнителен сегмент в късото й рамо. Този сегмент показва G-пикетова характеристика, идентична с дисталната част на дългото рамо на 13-та хромосома (13q14 - 13q15) (фиг. 4a). G-Aq-NOR белините установили нуловос организатор в тази област (фиг. 4b).

При родителите и на двете деца се установили нормални каротиопи.

Обсъждение

Описаните от нас деца могат да се приемат като случаи, съответстващи фенотипно на обособения клиничен синдром на тризомия 13q dist (II-то дете С.К.К.) и на не така добре характеризирания такова на тризомия 13q prox (I-то дете Т.М.Ч.), като патологичните каротиопи и при двата случая била възникнали de novo, но по различен механизъм.

При първия пробанд (Т.М.Ч.) клиничните белези до голяма степен съвпадат с описаните от някои автори [4, 2] случаи на тризомия 13q prox, показващи ниско развитие, изоставане в умно, разклатено небце, колобома, клинодактилия на V-ти пръст, хиперсегментация на неутрофилите. От друга страна Most et al. [9] приемат, че тризомията на късото рамо на 13-та хромосома [13p11 - 13q11] обикновено не е тежка, незасмислена, че може да се прояви с микроцефалия, страбизъм и аномални дерматоглифи. Такива (без страбизъм) са налице и при нашия пробанд. Според същите автори, тризомията за белица 13q12 - 13q14 е вероятна причина за различна степен

43. Симеонова М., Ковачева К., Ангелова Л., Ангелова С. Участие на хромозомните аномалии в генезата на репродуктивните неудачи. Акушерство и гинекология. 1995; XXXIV (2): 19-21.

УЧАСТИЕ НА ХРОМОЗОМНИТЕ АНОМАЛИИ В ГЕНЕЗАТА НА РЕПРОДУКТИВНИТЕ НЕУДАЧИ

Симеонова М., К. Ковачева, Л. Ангелова, С. Ангелова

МУ - Плевен. Медико-генетичен консултативен център
Ръководител доц. М. Симеонова

Симеонова М., К. Ковачева, Л. Ангелова, С. Ангелова
УЧАСТИЕ НА ХРОМОЗОМНИТЕ АНОМАЛИИ В ГЕНЕЗАТА НА РЕПРОДУКТИВНИТЕ НЕУДАЧИ

Резюме: Представени са резултатите от хромозомния анализ на 185 съпругески двойки, изследвани по повод репродуктивни неудачи (РН) - стерилитет, спонтанни аборт, мъртвораждаване, раждане на деца с множество аномалии. Бяха установени 29 семейства, в които единият от съпрузите е носител на хромозомна аномалия (ХА) - 15.68%. Типовете ХА включват: анеуплоидии - 2 бр., мозайки - 5 бр., Робертсонови транслокации - 7 бр., и перцентрични инверсии - 12 бр. Обсъдено е участието на различните типове ХА в 5-те условно определени от нас групи семейства с РН. Подчертано е значението на цитогенетичното изследване за изясняване причината за част от РН, както и възможността при семейства с носителство на ХА да се осигури генетична профилактика чрез провеждане на пренатална диагностика.

Simeonova M., K. Kovacheva, L. Angelova, S. Angelova
THE ROLE OF CHROMOSOME ANOMALIES IN THE GENESIS OF REPRODUCTIVE FAILURES

Summary: The results from chromosomal analysis of 185 couples, studied on the occasion of reproductive failures (RF), such as sterility, spontaneous abortions, stillbirths and malformed children are presented. Twenty nine couples (15.68%) with one of spouses - a carrier of a chromosomal anomaly (CA) are established. CA types include: aneuploidy - 2, mosaic - 5, Robertson's translocation - 7, non-Robertson's translocation - 12, and pericentric inversion - 12. Recognition of genetic conditions is vital for accurate assessment of recurrence risks and in order in some instances, to provide specific prenatal diagnosis.

Носителството на хромозомни аномалии в един от съпрузите е една от причините за репродуктивна недостатъчност (РН) - стерилитет, спонтанен аборт, мъртво раждане, раждане на дете с множествени аномалии. Честотата на носителство на балансиран хромозомни аномалии (ХА) сред общата популация е около 0.3% (2). Тази честота е 5 до 10 пъти по-висока сред брачни двойки със спонтанни аборт и/или друг тип РН (5 до 15%) (1). От друга страна най-голяма е ролята на ХА като причинен фактор за РН в групата на спонтанните аборт. В 50% от спонтанно абортираните плодове в различни срокове на бременността се откриват хромозомни аберации (1, 2). По-голямата част от тях са възникнали случайно (de novo), а малка част са унаследени от единия родител.

Тези данни определят значението на цитогенетичното изследване при такива семейства, с оглед изясняване причината, провеждане на медико-генетична консултация и прилагане при необходимост на пренатална диагностика при следваща бременност.

В настоящото проучване са обобщени резултатите от хромозомния анализ на 185 съпругески двойки, изследвани в Медико-генетичен център при МУ - Плевен, по повод на различна по характер РН. Семействата са насочвани за МГК предимно от акушер-гинеколози след предварително изключване на други възможни причини за РН.

Цел на настоящото проучване бе да се определи честотата на различните типове хромозомни аномалии (ХА) в семействата с репродуктивна недостатъчност, както и да се анализира ролята на тези отклонения за репродукцията на носителите им.

Материал и методи

На 185 съпругески двойки, насочени за МГК по повод различни отклонения в репродукцията, беше проведено цитогенетично изследване по стандартните методики за получаване на хромозомни и диференци-

ално оцветяване. Тези двойки бяха разделени условно в 5 групи:

- I група - съпругески двойки (СД) със стерилитет
- II група - СД само със спонтанни аборт (2 или повече)
- III група - СД със (поне 1 или повече) спонтанни аборт + мъртво раждане или само с мъртво раждане
- IV група - СД със спонтанен аборт (поне 1) или мъртво раждане + родено дете с множествени аномалии
- V група - СД само с родено дете (поне 1) с множествени аномалии

Хромозомният анализ беше проведен върху метафазы от лимфоцитни култури от периферна кръв. На всеки пациент беше приложено GTG-бендинг оцветяване. При установяване на хромозомни аномалии бяха използвани допълнително C-, Ag-NOR-оцветителни техники. Анализиран бяха по 11 метафазы на индивид, а при съмнение за мозайка - до 100. Кариотипите бяха класифицирани според Международната система за цитогенетична номенклатура (1981).

Резултати и обсъждане

Установените абнормни кариотипи в отделните групи двойки с репродуктивна недостатъчност са представени в табл. 1.

Хромозомните аномалии бяха разделени на три вида:

1. Транслокации
2. Инверсии
3. Други хромозомни аномалии (ХА)

Честотите им в 5-те групи двойки са представени в табл. 2

Предварителните данни от нашето изследване показват, че:

Честотата на хромозомните аномалии (15.68%) е 3 пъти по-висока от тази, докладвана от E. Gadow et al.,

44. Ковачева К., Симеонова М., Станимирова Н. Мозаичен кариотип 45,X/46,X,i(Xq) в момиче с Turner фенотип, носител на унаследена перичентрична инверсия на 9-та хромозома. Педиатрия. 1996; XXXVI (3): 55-57.

14. Manolov G. and Y. Manolova. Marker band in one chromosome 14 from Burkitt lymphomas. *Nature*, 1972, 237: 33-34;
15. Wang H.C., Fedoroff. Banding in human chromosomes treated with trypsin. *Nature New Biol.* 1972, 235, 5452 - 53;
16. Watt R., L. W. Stanton, K.B. Marc u et al. Nucleotide sequence of cloned DNA of human c-myc oncogene. *Nature*, 1983, 303: 725 - 28;

17. Williams D. *Cytogenetics of Acute leukemia*. In: *The leukemic cell*. Ed. D. Catovsky. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, Tokyo and Madrid, pp. 268 - 308, 1991;
18. Zech L., U.Haglund, K. Nilsson et al. Characteristic chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid-cell lines from patients with Burkitt and Non-Burkitt lymphomas. *Int. J. Cancer*, 1976, 17: 47 - 56

Мозаичен кариотип 45,X/46,X i (Xq) в момиче с Turner фенотип, носител на унаследена перичентрична инверсия на 9-та хромозома

К. Ковачева¹, М. Симеонова¹, Н. Станимирова²

1 Медико-генетичен център

2 Детска клиника, МУ, Плевен, Ректор доц. д-р К. Игнатов

Синдромът на Turner е една от най-честите хромозомни аномалии - 1/2000 до 1/5000 живородени момичета (10). Според последните публикации, само половината от всички пациенти със синдром на Turner (СТ) са действително монозомични за цялата X хромозома; останалата половина е представена от хетерогенна група с различни структурни аномалии на половите хромозоми (5). Мозаичен кариотип (с втора клетъчна линия носеща бройни или структурни аномалии на гонозомите) е установена в 30-40% от пациентите със СТ (2). При 60 до 75% от живородените деца с 45, X кариотип липсващата X хромозома е башина (2).

Изохромозомите по дълго рамо - i (Xq), са най-честата структурна аномалия на X хромозомата и се установяват в 15% от случаите с Turner фенотип (9). В литературата не се срещат случаи на изохромозома по късото рамо - i (Xp). Лицата с i (Xp) или други структурни X хромозомни аномалии, водещи до делеция на X-инактивационния център, биха имали две или повече активно функциониращи копия на различни гени върху X хромозомата, което най-вероятно е състояние несъвместимо с живота (9). Възможната локализация на X-инактивационния център се смята, че е в дългото рамо на X хромозомата - Xq13 (9, 1).

Съчетанието на монозомия X с балансирано структурно преустройство на автозомите в един и същ индивид е рядко (4). Още по-рядко са случаите, при които такъв тип структурно преустройство се открива в лица с мозаична форма на Turner, при която едната клетъчна линия е 45, X, а другата - носи структурна аномалия на X хромозомата. Ето защо описаният от нас случай представлява интерес.

Пробандът (Б.Е.Г.) е 13-годишно момиче, насочено от Детски ендокринологичен кабинет за цитогенетично изследване по повод нисък ръст и други фенотипни белези насочващи за СТ. Тя е родена от I-ва, нормално протекла бременност, с тегло 2200 г, ръст 48 см, без видими аномалии. Клиничното изследване установи фенотип характерен за СТ (Фиг. 1а, б): ръст 130 см, тегло 37 кг, брахицефалия, крило лице, ниско разположени уши, микрогнатия, широк врат с ниска линия на окосмяване, широк гръден кош, раздалечени мамели, данни за тункусен *obesitas*, *naevi pigmentosi*, широки длани и ходила, къси пръсти на ръце и крака, изразено скъсяване на IV-ти пръст на двете ръце, външни гениталии - нормални, без признаци за пубертетно развитие. Липсва менструация. Няма

данни за умствено изоставане.

Рентгенологичното изследване установи умерено изоставане в костната възраст, остеопоротични изменения и изразено скъсяване на IV-та метакарпална кост.

Ултразвукът установи хипопластична матка - III-та степен, лентовидни яйчници с повишена фиброзна, без зреещи фоликули.

Хормоналният профил показва хипергонадотропна хипоестрогенемия: фоликулостимулиращ хормон (FSH) - 76 IU/l (норма < 2 IU/l); лутеинизиращ хормон (LH) - 28 IU/l (норма < 2 IU/l); пролактин (Prol) - 14 ng/ml (норма 2-23,5 ng/ml); естрадио (E2) - 0,1 pg/ml; тестостерон (Test) - 0,2 ng/ml (норма - 0,1 - 0,65 ng/ml).

Родителите са клинично здрави. Липсват фамилни данни за други лица с белези на Turner и по двете родителски линии. Майката е с менархе от 12 годишна възраст и нормален менструален цикъл. Тя е с ръст 163 см и тегло 58 кг. Имала е две бременности, на възраст - 18 и 22 г., завършили с раждането на пробанда и нейния брат.

Цитогенетичното изследване се проведе върху метафази от култивирани лимфоцити, оцветени с GTG- и GBG- техники за диференциално оцветяване (по стандартните методики). При всички изследвани лица се анализираха по 100 клетки.

Фиг. 1 а,б
Фенотип на пробанда



45. Недкова В., Ковачева К., Танчев С., Тоцев Н., Симеонова М. Синдром на тестикуларна феминизация съчетан с дисеминирана хемангиоматоза. Акушерство и гинекология. 1996; XXXV (4): 35-37.

КАЗУИСТИКА

СИНДРОМ НА ТЕСТИКУЛАРНА ФЕМИНИЗАЦИЯ СЪЧЕТАН С ДИСЕМИНИРАНА ХЕМАНГИОМАТОЗА

Недкова В., К. Ковачева, С. Танчев, Н. Тоцев, М. Симеонова

Катедра Детски болести, ВМИ – Плевен, Ръководител катедра: проф. Н. Мумджиев – д-мн
Медико-генетичен консултативен център, ВМИ – Плевен, Ръководител катедра: доц. М. Симеонова – к-мн
Катедра Акушерство и гинекология, ВМИ – Плевен, Ръководител катедра: Ст. Танчев – к-мн
Катедра Рентгенология и радиология, ВМИ – Плевен, Ръководител катедра: доц. Н. Тоцев – к-мн

Резюме: Описано е новородено момиче с множество хемангиоми по кожата на тялото и черния дроб. С оглед изключване на хромозомно заболяване (синдром на Волф-Хиршхорн) е направена кариограма. Установи се мъжки кариотип. 46 XY – синдром на Morris.

Касае се за рядко съчетание на тестикуларна феминизация с дисеминирана хемангиоматоза. След проведено лечение с високи дози кортизон хемангиомите намаляха по размери.

Недкова В., К. Ковачева, Ст. Танчев, Н. Тоцев, М. Симеонова

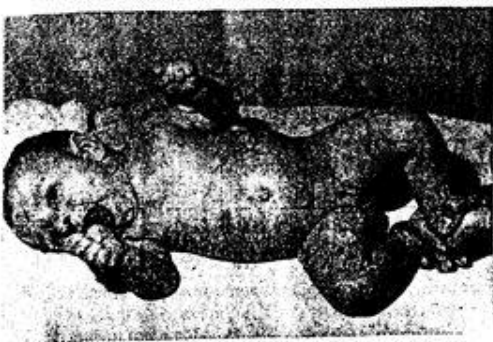
SYNDROME OF TESTICULARIS FEMINIZATION COMBINED WITH DISEMINATED HEMANGIOMATOZA

Summary: It is described a new born child with many hemangiomas on the liver. It is made a karyogram to exclude. The possibility of chromosome disease. We fixed male karyotype 46 XY – syndrome Morris. We found out that it is a rare combination of testicular feminization with disseminated hemangiomatosis. After the medical treatment with high doses of cortisone the hemangiomas decreased their sizes.

Касае се за рядко срещан синдром с честота 1:20 000 до 1:60 000 между новородените деца, представляващ 15 – 20 % от всички интерсексуални състояния (2). Описан е през 1952 г. от Botella et Nadales, като мъжки псевдохермафродитизъм. През 1953 г. J. Morris въвежда понятието "тестикуларна феминизация" и описва за първи път подробно клиничната картина (1, 7). Засегнатите индивиди въпреки наличието на тестикули, имат женски гениталии, добре развити гърдни жлези, слипо завършваща вагина, най-често липсва матка, често се установяват ингвинални хернии, отсъства пубисно и аксиларно окосмяване (3, 5, 7, 9). Налице е негативен X полов хроматин и кариотип 46 XY (1, 7). От хибридизация на соматични клетки се установява, че мутацията за тестикуларна феминизация се намира между Xq 13 и Xp 11 (8).

Фигура 1:

Синдром на Morris - външен вид



Ние представяме наш случай със синдром на тестикуларна феминизация, съчетан с множествена хемангиоматоза, диагностициран неособено рано (ЖГН и. з. № 327).

Касае се за дете на двумесечна възраст, от нормално протекла II-ра бременност и раждане. Родено доносно с тегло 2600 гр. и ръст 48 см. На 5-тия неонатален ден се появили хемангиоми на върха на носа, по челото, гърдите и главата. Те прогресивно нараствали, но не кървяли. Повод за постъпване в I-ва Детска клиника ВМИ – Плевен е уголемяването на хемангиомите.

От статуса: Добро общо състояние. Кожа – розова, хемангиом на септума на носа с размер 12/11 мм., на челото – 10/11 мм., в дясно по предна аксиларна линия – 15/10 мм., двустранно темпорално 0,8/0,8 мм., по лигавицата на долна челюст – 0,5/0,5 мм. /фиг. 1, 2/. Глава

Фигура 2:

Синдром на Morris с хемангиома и маркирана хематомегалия



46. Ангелова Л., Ковачева К., Симеонова М., Ангелова С., Трашлиева-Койчева М. Случай на Down-Turner мозаицизъм (45,X/47,XY+21) в пациент с Psoriasis vulgaris. Дерматология и венерология. 1997; XXXVI (1): 36-38.

СЛУЧАЙ НА DOWN-TURNER МОЗАИЦИЗЪМ (45,X/47,XY,+21) В ПАЦИЕНТ С PSORIASIS VULGARIS

Л. Ангелова¹, К. Ковачева¹, Н. Симеонова¹, С. Ангелова¹,
М. Трашлиева-Койчева²

ВМИ – Плевен, Медико-генетичен консултативен център¹,
Катедра по кожни и венерически болести²

Резюме. Описва се нов случай на Down-Turner синдром при мъж с 45,X/47,XY,+21 мозаицизъм. Той представя съчетание от клинични белези, характерни за всеки от двата синдрома с преобладаващи стигми на Down синдром. Цитогенетично изследване в левкоцитни култури разкрива две клетъчни линии – 47,XY,+21 и 45,X, в близки дялови съотношения. Необичайно за синдрома пациентът развива кожно заболяване, диагностицирано като Psoriasis vulgaris. Съчетанието на двойно хромозомно нарушение с дерматоза, показваща мултифакторно унаследяване с наследствена предиспозиция, може да се разглежда като едновременно случайно съвпадение при липса на данни за значима етиопатогенетична асоциация.

Ключови думи: Down-Turner синдром, мозаицизъм, Psoriasis vulgaris

DOWN-TURNER MOSAICISM (45,X/47,XY,+21) IN PSORIASIS VULGARIS – A CASE REPORT

L. Angelova, K. Kovacheva, M. Simeonova, S. Angelova, M. Trashlieva-Koycheva

Summary. A new case of Down-Turner syndrome concerning a male patient with 45,X/47,XY,+21 mosaicism is described. It is a matter of constellation of the clinical signs characterizing either of the syndromes, with predominance of the Down's syndrome stigmata. Cytogenetic study in leukocyte cultures reveals two cell lines: 47,XY,+21 and 45,X in similar proportions. The patient develops a skin disease, diagnosed as Psoriasis vulgaris which is uncommon of the syndrome. The combination of a dual chromosome aberration with dermatosis, exhibiting multifactorial inheritance with hereditary predisposition, may be interpreted as a simultaneous fortuitous coincidence in the absence of data pointing to a significant etiopathogenetic association.

Key Words: Down-Turner syndrome, Mosaicism, Psoriasis vulgaris

Двойната анеуплоидия (съществуването на две хромозомни отклонения в един и същ индивид) е рядко явление и засяга както автозоми, така и полови хромозоми. Половохромозомната анеуплоидия в съчетание с тризомия 21 включва Down-Klinefelter, Down-XXX, Down-YYY и Down-Turner синдроми, от които последният е най-рядко срещан. В света са докладвани общо 28 цитогенетично потвърдени случая (6). По наши данни досега няма описан случай на каквато и да е двойна анеуплоидия в съчетание с Psoriasis vulgaris.

Ние представяме нов случай на Down-Turner (DT) мозаицизъм у пациент, страдащ от Psoriasis vulgaris в продължение на 19 години. Двойната хромозомна аномалия включи следните клетъчни линии: една с монозомия X и друга с допълнителна 21 хромозома.

Описание на случая

К. С. Р., мъж на 29 години е роден след 39-седмична неусложнена бременност в семейство на млади родители, с тегло 3500 g и ръст 49 cm. Физикалният оглед след раждането не установява лицево-черепен и трункусен дисморфизъм. Пациентът се смята за здраво дете. Поради дан-

ни за умерено изоставане в нервно-психическото развитие детето е насочено към Помощно училище на 7-годишна възраст. По това време не се предприема изследване за причината за изоставането; дисморфични белези също не са описани.

На 10-годишна възраст пациентът е консултиран с дерматолог поради поява на еритемо-инфилтрирани симетрични палмоплантарни плаки, разположени по акрите, болки в лакътните стави и пруритус, поради което се диагностицира Psoriasis vulgaris. В последващия период болестта е протичала хронично-рецидивиращо с изявено постоянство и редки къси ремисии. Няма данни за фамилна история на кожното заболяване, с изключение на дядото по бащина линия, анамнестично описан за налични сквамозни лезии по колена и лакти. Пациентът е насочен за цитогенетично изследване от дерматолозите на 29-годишна възраст поради физикални белези, насочващи към Down-синдром.

Клинични белези. Обективното изследване разкри мъж с нисък ръст (156 cm, <3 centile) и високо тегло (80 kg, 50 centile), брахицефален

47. Ковачева К., Ангелова Л., Симеонова М., Цанкова Г., Маркова С., Попов Й. Постнатален скрининг на вродените аномалии – възможност за откриване на семейства с повишен генетичен риск. Акушерство и гинекология. 1998; XXXVII (3): 18-21.

КНИГОПИС

1. Martinez-Frias ML, Frias JL, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Urioste M. Epidemiological analysis of the schizis association in the Spanish registry of congenital malformations. *Am J Med Genet* 1997 May 2;70(1):16-23.
2. De Koning TJ, Gooskens R, Veenhoven R, Meijboom EJ, Janzen GH, Lasjaunias P, de Vries LS. Arteriovenous malformation of the vein of Galen in three neonates: emphasis on associated early ischaemic brain damage. *Eur J Pediatr* 1997 Mar;156(3):228-229.
3. Boud JP, Harvey PW, Francis BJ, Awad F, Gattrell AC. Involvement of deprivation and environmental lead in neural tube defects: a matched case-control study. *Arch Dis Child* 1997 Feb; 76 (2):107-112.
4. Lewis DA, Reickert C, Bowerman R, Hirschl. Prenatal ultrasonography frequently fails to diagnose congenital diaphragmatic hernia. *RB J Pediatr Surg* 1997 Feb; 32 (2):352-356.
5. Sitaruk K, Bertinska B, Swiatczak J, Baranski B. Frequency of birth defects in newborns in four regions of Poland. *Med Pr* 1997; 48(1):25-34.
6. Schwartz MZ, Ramachandran P. Congenital malformations of the lung and mediastinum – a quarter century of experience from a single institution. *J Pediatr Surg* 1997 Jan;32(1):44-47.
7. Cacciari A, Ruggeri G. Relationship between prenatal and postnatal echographic diagnosis of uropathy: is mass screening useful? *Arch Ital Urol Androl* 1996 Dec;68(5 Suppl):13-17.
8. Urioste Azcorra M, Villa Milla A, Loria Sanchez I, Frias JL. Etiologic distribution of children with congenital defects. Martinez Frias ML, Rodriguez Pinilla E, Bermejo Sanchez E, An Esp Pediatr 1996 Dec; 45(6):635-638.
9. Utkalova A. Prenatal and postnatal ultrasonic screening in the early diagnosis and treatment of congenital developmental defects of the kidneys and urinary tract. *Rozhl Chir* 1996 Dec;75(12):587-593.
10. Montana E, Khoury MJ, Crogan JD, Sharma S, Dhar P, Fyfe D. Trends and outcomes after prenatal diagnosis of congenital cardiac malformations by fetal echocardiography in a well defined birth population, Atlanta, Georgia, 1990-1994. *J Am Coll Cardiol* 1997 Dec;28(7):1805-1809.
11. Himmetsoglou O, Tiras MB, Gursoy R, Karabacak O, Sahin I, Onal A. The incidence of congenital malformations in a Turkish population. *Int J Gynaecol Obstet* 1996 Nov; 55 (2):117-121.
12. Tan KH, Kilby MD, Whittle MJ, Beattie BR, Booth IW, Botting B. Congenital anterior abdominal wall defects in England and Wales 1987-93: retrospective analysis of OPCS data. *BMJ* 1996 Oct 12;313(7062):903-906.
13. Kirby RS. Diabetes and congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996 Oct;10(4):469-476.
14. Brun M, Grignon A, Guibaud L, Garel L, Saint-Vil D. Gastrochisis: are prenatal ultrasonographic findings useful for assessing the prognosis? *Pediatr Radiol* 1996 Oct;26(10):723-726.
15. Rintala RJ, Jarvinen HJ. Congenital funnel anus. *J Pediatr Surg* 1996 Sep; 31 (9):1308-1310.
16. Muller RJ, Aschyanis E, Wieser F, Schurz B. Reliability of ultrasound pregnancy screening. *Ultraschall Med* 1996 Aug;17(4):163-166.
17. Chen CP, Liu FF, Jan SW, Sheu JC, Huang SH, Lan CC. Prenatal diagnosis and perinatal aspects of abdominal wall defects. *Am Perinatol* 1996 Aug; 13 (6):355-361.

Акуш. и гинекол. XXXVII, № 3, 1998
Obstet Gynecol. XXXVII, № 3, 1998

Постъпила – Маю, 1998
Received – May, 1998

ПОСТНАТАЛЕН СКРИНИНГ НА ВРОДЕНИТЕ АНОМАЛИИ ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ОТКРИВАНЕ НА СЕМЕЙСТВА С ПОВИШЕН ГЕНЕТИЧЕН РИСК

К. Ковачева, Л. Ангелова, М. Симеонова, Г. Цанкова¹, С. Маркова¹, Й. Попов¹

Катедра „Медицинска генетика“ – ВМИ – Плевен

¹ Катедра „Акушерство и гинекология“ – ВМИ – Плевен

Резюме: Цел на съобщението е да споделим нашия опит от регистрацията на вродените аномалии (ВА), както и да оценим ефективността от профилактичната дейност на генетичната консултация в засегнатите семейства. Сред 19174 деца, родени или хоспитализирани в АГ, ВМИ – Плевен за периода 1990–1996 г. е установена честота на ВА – 26.1%. Анализирани са структурата на установените ВА. От разкритите 500 семейства, родили дете с ВА, на 226 (45%) е осигурена генетично-генетична консултация. Представени са данните от предложените методи за пренатална диагностика (ПД) при общо 142 рискови семейства, както и репродуктивното им поведение при следващи бременности. Обсъждат се недостатъците и обем на информативната ПД в България и предимствата на УЗД, който трябва да се превърне в метод на масово скриниране за фетални аномалии сред бременните жени.

POSTNATAL SCREENING FOR CONGENITAL ANOMALIES – AN APPROACH FOR DETECTION OF FAMILIES AT HIGH GENETIC RISK

Kovacheva K., L. Angelova, M. Simeonova, G. Tsankova, S. Markova, J. Popov

Summary: The aim of the study was to present our experience with the registration of congenital anomalies (CA) and to assess the effect of the preventive genetic – consultative activities in affected families. In the period 1990–1996, 19174 infants born or hospitalized at the Clinics of obstetrics – Plevan were screened for CA, showing frequency of 26.1%. Structural analysis of the CA presented, 226 out of 500 (45%) families with an affected child were consulted by a geneticist. Data on prenatal diagnosis (PD) offered to 142 families at high risk and their reproductive decision are submitted. The low rate of families made use of invasive PD is pointed out; the real benefits of ultrasonography as a screening test for detection of fetal anomalies has been recommended.

Вродената и наследствена патология представлява значителна част от медицинското и функционално бреме не само за отделния пациент и семейството му, но и за цялото общество. Медицинско-социалното значение на вродените аномалии

(ВА) се определя както от високата им честота – 2–16% сред новородените деца, така и от водещото място, което те заемат сред причините за детска смъртност до една годишна възраст [1]. Обстоятелствата, че повече от 50% от ВА при

SUMMARIES

Acute Hepatitis B in Immunization Age 1992 - 1997

N. Vladimirova

Extensive immunization of infants against hepatitis B started in August 1991, the vaccination coverage reaching 95%. The period after 1992 marked as a result a substantial reduction of cases with symptomatic viral hepatitis B in neonates and infants. During the period 1994 - 1997 107 cases with jaundice among children 0-3 years of age were registered. Of them 91 were epidemiologically follow up in order to disclose their vaccination against hepatitis B, the source as well modes of transmission. Over half of sick babies and infants remained nonimmunized. Hepatitis B vaccination is the major effective measure in control of hepatitis B infection but unfortunately in our cases it was not performed completely and in time. Due to this reason preventive activities were not implemented as a whole and in 74% of cases, misopportunities have been observed.

Key words: viral hepatitis B, hepatitis B virus, hepatitis B vaccine, immunization status, epidemiological investigation

Genetic Counselling in Paediatrics

K. Kovacheva L. Angelova, M. Simeonova, V. Nedkova, G. Tsankova

Structure and genetic factors implicated in congenital anomalies (CA) and hereditary disorders as well as genetic service.

In 523 children (0 - 14 years of age) were prospectively studied over a three year period (1994 - 1996). CA were classified as multiple, revealed in 234 cases (44.74%) as well isolated single-ones detected in 289 cases (55.26%). Most common systems involved in children with isolated single system anomalies include central nervous system (17.97%) and cardiovascular system (15.30%). Genetic causes have been disclosed in 309 (60%) of the 523 cases with CA. Multifactorial inheritance (33.84%) is quoted with single gene defects (16.06%), chromosomal abnormalities (7.46%). Sporadic syndromes (1.72%). 214 (40%) of the cases were affected by non-genetic or unknown factors (the vast majority presented multiple CA). Genetic counselling has been carried out in 263 (50.29%) i.e. families having a child with CA. Routine antenatal screening and available prenatal diagnostic technologies have been submitted. Preventive medical care of pregnancies at risk in such families suggests a need for comprehensive service in which genetic counselling and prenatal centres cooperate and provide appropriate information.

Key words: congenital anomalies, genetic counselling, prevention of genetic disorders

Family with α - Thalassaemia

Z. Zareva, Ts. Alaikov

Screening newborn infants for carrier state of thalassaemia gene a family has been disclosed in which

the infant is a carrier of α -thalassaemic "trait" type 2. The father revealed present HbH. This diagnosis has been precised by checking globin biosynthesis in reticulocytes by means of marked aminoacids, i.e. (^3H) -Leu. Resulting from these investigations in both individuals a reduced production of α -polypeptide chains has been disclosed on account of proven β -chains surplus. This leads to a reduced survival of erythrocytes and appearance of haemolytic anaemia in the father which led to the disclosure of HbH. Carrier state of α -thalassaemia gene in the child is accompanied by a pronounced anaemic syndrome till the age of 3 years (i.e. the duration of survey).

Key words: α -thalassaemia, carrier of α -thalassaemia trait, genealogical analysis, globin biosynthesis

Position of Soybean Milks (Frisosoy) in the Treatment of Incompatibility to Cows' Milk Proteins

M. Georgieva-Shakola, V. Tsaneva, M. Popova

A variety of soybean preparations can be successfully applied in case of incompatibility to cows' milk proteins (ICMP), allergic reactions are also present in approximately 30% of the cases. Present study is being aimed at the investigation of clinical features of ICMP and the position of Frisosoy (Frisland) soybean milk kindly provided by the manufacturer in the treatment of ICMP in infants aged up to 3 years as well as allergic reactions. During the period from January 1998 till July 1998 33 ICMP infants brought on the bottle and aged between 1 month and 3 years (mean age 6,2 months) were consulted. ICMP diagnosis was based on clinically and laboratory parameters. Adapted milks or sour milk that had been previously used were replaced by frisosoy in age-matched dosage. Therapeutic effect was assessed according to clinical and laboratory data 2 - 6 months after the initiation of treatment. Prior to it patients revealed loss of appetite (100%), unrest after taking cows' milk (60.6%), colic (48.5%), vomiting (66.7%), diarrheal syndrome (93.9%), blood in the feces (21.1%), absent weight gaining (21.1%), asthmatic bronchitis (18.2%), atopic dermatitis (15.2%), hypochromic anaemia (39.4%) blood eosinophilia (27.3%), fecal-eosinophilia (57.6%). Besides laboratory examinations for dysentery, salmonellosis, E. coli infection, facultative pathogenic strains and parasites (Lambliae) all proved negative (D-xylose test was positive in 24.2%). Total IgE were increased in 10/15. „Cobblestone pavement" rectal mucosa was found in 8/12 cases. Therapeutic effect in 31/33 infants (93.9%) consisting in disappearance of symptoms in the rest 6,1% despite persisting reactions, e.g. there were allergic cross-reactions. In these cases soya milk was replaced by a hydrolyzate milk (Frisopep or Frisopec 2). It can be concluded that Frisosoy formula provides very good results in ICMP treatment of sucklings and small infants manifested in good acceptance and by lowering the incidence rate of allergic cross reactions as well.

Key words: Soybean milks (Frisosoy), incompatibility to cows' milk

49. Симеонова М., Ангелова Л., Ковачева К. Практически аспекти и ефективност на генетичното консултиране при семейство с Aniridia и Myopia excessiva. Български офталмологичен преглед. 1999; XLIII (1): 19-21.

ПРАКТИЧЕСКИ АСПЕКТИ И ЕФЕКТИВНОСТ НА ГЕНЕТИЧНОТО КОНСУЛТИРАНЕ ПРИ СЕМЕЙСТВО С ANIRIDIA И MYOPIA EXCESSIVA

М. Симеонова, Л. Ангелова, К. Ковачева

Катедра по медицинска генетика, ВМИ - Плевен

Practical aspects and efficiency of Genetic counselling in a family with Aniridia and Myopia excessiva

M. Simeonova, L. Angelova, K. Kovacheva

Department of medical genetics Higher Medical Institute - Pleven

Резюме

Генетичните консултанти боравят с етични проблеми, вземайки понякога трудно решение как да съвместят желанията на родителите, като се опитат едновременно да защитят интересите на потомството. Постоянните трудности при генетичното консултиране са свързани с отсъствието на директивност при даването на съвет, автономността на консултиращия се при вземане на решение и др.

В клиничното съобщение авторите дискутират проблеми, свързани с даването на съвет при асортативни бракове на болни с наследствени разстройства, водещи до слепота. Семейна двойка от Дряново се консултира с оглед генетичния риск и репродуктивните изходи в тяхната конкретна семейна ситуация - настояща бременност, съпруг и двете им деца с Aniridia и съпруга с Myopia excessiva. Представеното семейство повдига въпроси, свързани с подкрепяща роля на генетичния консултант в такива семейства. Те се отнасят до възможността за избягването на наследствени заболявания с висок риск за повторение и индивидуалния подход на обяснение на риска и социалното бреме във всяко конкретно семейство, с цел взимането на единно и адекватно решение от съпрузите, имайки предвид и социалната тежест за обществото. Няма лесни отговори на тези въпроси. Професионалните знания и давания съвет съдържат отговорността за внимателното претегляне на риска и ползата във всеки конкретен случай, съблюдавайки принципа, че предсказаният риск никога не бива да надвишава една възможна полза.

Ключови думи: Генетично консултиране, аниридия, асортативен брак

Abstract

Genetic counsellors deal with ethical problems, somehow bridging the difficult decision of whether to go along with parents wishes and yet on the other hand trying to protect the offspring. Current difficulties in genetic counselling involve nondirectiveness, respect of autonomy for the counsellee.

In a clinical report the authors discuss on the problems of advising assertive mates affected by inherited disorders of blindness. A couple from the town of Drjanovo seek advice about the genetic risks and reproductive outcome in their particular situation of present pregnancy when the husband and his two children have Aniridia and his wife - Myopia excessiva.

The presented family puts down (a certain amount of essential) questions on the supportive role of the genetic counsellor in such families. They deal with the avoidance of genetic diseases providing high recurrence risk, inappropriate terms for assimilation and reproductive decision, psychological sensitivity and specific communicative approach to each parent having in mind the social impact of such mates for the society.

There are no easy answers to these questions. Professional knowledge and expertise carries with it the responsibility for the careful weighting of risk and benefit in every particular case following the principle that the predictable risk should never outweigh a possible benefit.

Key words: Genetic Counselling, Aniridia, assertive mates

Основен подход за генетична профилактика на е процес в резултат на който болните или техни
вродените и наследствени заболявания при човека е родственици с риск за наследствено заболяване по-
медико-генетичното консултиране. Според (1), това лучават информация за последствията от даденото

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Мария Симеонова
Катедра по медицинска генетика при ВМИ - Плевен
ул. Св. Кл. Охридски № 1 - Ректорат
Тел. (064) 2 - 26 - 77; 2 - 91 - 75 (вътр. 284)

For correspondence:

Ass. Prof. Maria Simeonova
Department of medical genetics Higher Medical Institute
Pleven, 1, Sv. Kl. Ohridski Str. - Rectorat
Tel. (+ 359 064) 2 - 26 - 77; 2 - 91 - 75 (int. 284)

50. Ангелова С., Добрев К., Герчева Л., Желязкова А., Антонов А., Марева В., Балаценко Г., Ковачева К., Цветков Н., Симеонова М. Хронична миелоидна левкемия: динамика на цитогенетичните промени в зависимост от прилаганото лечение. Клинична и трансфузионна хематология. 2004; 40 (1-2): 32-37. (SJR 0.100)

ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ: ДИНАМИКА НА ЦИТОГЕНЕТИЧНИТЕ ПРОМЕНИ В ЗАВИСИМОСТ ОТ ПРИЛАГАНТО ЛЕЧЕНИЕ

С. Ангелова¹, К. Добрев², Л. Герчева³, А. Желязкова³, А. Антонов², В. Марева²,
Г. Балаценко⁴, К. Ковачева², Н. Цветков² и М. Симеонова¹

¹УМБАЛ – Плевен, МДЛ по медицинска генетика; ²УМБАЛ – Плевен, Клиника по хематология;

³УМБАЛ "Света Марина" – Варна, Клиника по хематология;

⁴Национален център по хематология и трансфузиология – София

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: DYNAMICS OF THE CYTOGENETIC CHANGES DEPENDING ON THE THERAPY

S. Angelova¹, K. Dobrev², L. Gercheva³, A. Zheliazkova³, A. Antonov², V. Mareva², G. Balatzenko⁴,
K. Kovacheva², N. Tzvetkova² and M. Simeonova¹

¹University Multidisciplinary Hospital – Pleven, Laboratory of medical Genetics; ²University Multidisciplinary Hospital –

Pleven, Clinic of Haematology; ³University Multidisciplinary Hospital "St. Marina" – Varna, Clinical of Haematology;

⁴National Center of Clinic and Transfusin Haematology

Резюме. Цитогенетичният маркер t(9;22)(q34;q11) е един от основните диагностични критерии при болните с хронична миелоидна левкемия (ХМЛ). Цитогенетиката освен диагностично има и прогностично значение при тези пациенти. Тя служи като независим метод, оценяващ ефекта от прилаганото лечение. Използваната у нас стандартна химиотерапия не довежда до постигане на цитогенетична ремисия. По тази причина повечето болни с ХМЛ в България не се проследяват цитогенетично. Въвеждането на принципно нови терапевтични средства като Interferon и Gleevec налага нов подход за проследяване на промените в кариотипа на болни с ХМЛ. В статията са представени резултатите от цитогенетично проследяване на две групи болни: едната е лекувана със стандартна химиотерапия, а другата - с Interferon. Представена е и една болна, лекувана последователно с Interferon и Gleevec. При нея са правени и молекулярногенетични изследвания. За лекуваните със стандартна химиотерапия цитогенетичното проследяване се оказва малко информативно. За болните, лекувани с Interferon не по-малко от една година, отсъствието на очаквана цитогенетична ремисия е сигнал за преосмисляне на терапевтичния подход. Появата на допълнителни хромозомни аберации в кариотипа на болните, лекувани с Interferon, по време на клинична ремисия е белег за предстояща прогресия на заболяването.

Summary. The cytogenetic marker t(9;22)(q34;q11) is one of the basic diagnostic criteria for patients with CML. The cytogenetics has a prognostic in addition to its diagnostic significance and can be used as an independent evaluation method for the efficiency of the applied treatment. The standard chemotherapy in Bulgaria does not lead to cytogenetic remission. For this reason, most of the CML patients are not followed up cytogenetically. The introduction of entirely new treatment medicines as Interferon and Gleevec imposes a new approach to follow up the karyotype changes of CML patients. We present the cytogenetic follow up results of two patient groups; one, treated with standard chemotherapy and another - with Interferon. Also, we present one female patient treated consecutively with Interferon and Gleevec. She was tested by molecular genetic methods, too. The cytogenetic follow up proved to be less informative in patients treated with standard chemotherapy. The absence of expected cytogenetic remission in Interferon treated patients for a period of at least one year is a signal for a reassessment of the treatment approach. The appearance of the additional chromosome aberrations in the karyotype of the Interferon treated patients during their clinical remissions is a feature of the forthcoming disease progression.

Key words: leukemia, myeloid, chronic/genetics, drug therapy; piperazines/therapeutic use; pyrimidines/therapeutic use; interferon alpha/therapeutic use (source: MeSH)

51. Иванов П., Ковачева К., Комса-Пенкова Р., Иванов Я., Павлов П., Ножаров В. Генетични фактори за тромбофилия при пациенти с белодробен тромбоемболизъм. Медицински преглед. 2006; 42 (1): 78-83.

ГЕНЕТИЧНИ ФАКТОРИ ЗА ТРОМБОФИЛИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БЕЛОДРОБЕН ТРОМБОЕМБОЛИЗЪМ

П. Иванов¹, К. Ковачева², Р. Комса-Пенкова¹, Я. Иванов³, П. Павлов³ и В. Ножаров³

¹Сектор Биохимия, ²Сектор Медицинска генетика, Медицински университет – Плевен,

³Клиника по белодробни болести, УМБАЛ – Плевен

THROMBOPHILIC GENETIC FACTORS IN PATIENTS WITH PULMONARY EMBOLISM

P. Ivanov¹, K. Kovacheva², R. Komsa-Penkova¹, Y. Ivanov³, P. Pavlov³ and V. Nojarov³

¹Department of Biochemistry, ²Department of Medical Genetics, Medical University – Pleven

³University Lung Diseases Hospital – Pleven

Резюме:

Белодробният тромбоемболизъм (БТЕ) е състояние, започващо с периферна венозна тромбоза, последваща емболизация и ретромбоза в клонвете на белодробната артерия. Водеща роля в патогенезата му имат отклоненията в коагулационния статус, с повишена склонност към формиране на тромби (тромбофилия). Фактор V Leiden (FVL), мутация G20210A в протромбиновия ген, мутация C677T в гена на метилентетрахидрофолат редуктазата (MTHFR) и полиморфизмът PA1/PA2 в гена на тромбоцитния гликопротеин IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) са най-честите генетични фактори, водещи до предразположение към тромбози и тромбоемболични заболявания. Цел на проучването беше да се определят честотата на носителството на тези генетични фактори за тромбофилия сред пациенти с прояви на БТЕ и ролята им за по-ранното начало и по-често развитие на съдови инциденти. Чрез ДНК анализ бяха изследвани общо 32 пациенти с инциденти на БТЕ и 25 клинично здрави индивиди (контролна група). Общо при 18 (56%) от изследваните болни с БТЕ се доказа за носителство на поне един от изследваните генетични дефекти в сравнение с 4 лица (16%) от контролната група ($p = 0.0005$). Най-честият генетичен дефект, открит в изследваната група, е FVL – с честота 25%, при честота в контролната група – 8% ($p = 0.04$). Носителство на поне един генетичен дефект беше установено при 65% от пациентите с рецидивираща форма на БТЕ и при 74% – с първи инцидент на БТЕ на възраст под 45 год. В тези групи особено висока, в сравнение с контролите, беше честотата на FVL и G20210A мутация в протромбиновия ген, което подчертава клиничната им значимост за тази патология. Изследването за носителство на генетични дефекти за тромбофилия позволява откриване на пациенти с по-висок риск за развитие на тромбози и изработване на индивидуален подход за терапия и профилактика на следващи съдови инциденти.

Ключови думи:

белодробен тромбоемболизъм, генетични фактори, предразположение, тромбофилия

Адрес за кореспонденция:

Д-р Петър Иванов, Сектор Биохимия, Медицински университет,
ул. "Т. Кочев" № 8А, 5800 Плевен

Summary:

Pulmonary embolism (PE) is a state started with deep venous thrombosis followed by embolisation and rethrombosis of pulmonary artery. The impairment of coagulation resulting in formation of thrombus (thrombophilic state) has an important role in pathogenesis of PE. Factor V Leiden (FVL), G20210A prothrombin gene mutation (PTM), genetic variant C677T in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and PA1/PA2 polymorphism in platelet Glycoprotein IIb/IIIa (PIA2) are more common genetic factors predisposing to thrombotic state. The aim of the study was to estimate frequency of thrombophilic genetic factors among patients with PE and contribution of these factors for recurrent development and onset of thrombotic incidences in carriers of the factors. Thirty two patients with PE and 25 healthy controls were tested with DNA analysis.

Eighteen patients (56%) with PE were carriers of at least one thrombophilic factor compared to 4 (16%) in controls ($p = 0.0005$). FVL was the most common genetic defect found in 25% of patients, versus 8% in controls, ($p = 0.04$). Carriers of at least one thrombophilic factor were 65% of patients with recurrent incidences of PE and 74% of patients with onset of the first PE incidence under 45 years. The frequency of FVL and G20210A prothrombin mutation in these subgroups was significant higher compared to controls which emphasizes the clinical importance of genetic defects for development of PE. Testing for thrombophilic genetic factors allows an early detection of patients at high risk for PE as well as individualizing of therapy and prevention of recurrent incidence of PE.

Key words:

Address for correspondence:

pulmonary embolism, genetic factors, predisposition, thrombophilia
P. Ivanov, M. D., Department of Biochemistry, Medical University, 8A G. Kochev Str., Bg - 5800 Pleven

ВЪВЕДЕНИЕ

Белодробният тромбоемболизъм (БТЕ) е състояние, започващо с периферна венозна тромбоза, последваща емболизация и ретромбоза в клоновете на белодробната артерия. Порядко БТЕ може да се прояви като първична тромбоза в белодробните артерии [1]. Белодробните тромбоемболични усложнения са на трето място по честота (30%) сред съдовите заболявания. Около 10% от смъртните случаи в болничната практика се дължат на венозен тромбоемболизъм, като той допринася за още около 15% от болничната смъртност [2, 11].

В патогенезата на БТЕ водеща роля има тромбофилията – състояние на повишена склонност към формиране на тромби. Тя може да бъде унаследена – дължаща се на генетични изменения, и придобита – с участие на външни провокиращи фактори. Въздействието на тези фактори се осъществява чрез повлияване: активността на естествените протеазни инхибитори (протеин С, протеин S, антитромбин III); фибринолитичната активност (намален тъканен плазминогенен активатор – tPA, повишен инхибитор на плазминогенния активатор PAI-1); както и повишаване активността на хемостазните фактори (повишена концентрация на фактор VII, удължен плазмен полуживот на фактор V, хиперфибриногемия и др.).

Най-честите генетични дефекти, предразполагащи към развитие на венозни тромбози (ВТ) и БТЕ, са: мутация G1691A в гена на фактор V – фактор V Leiden (FVL), мутация G20210A в гена на протромбина (PROTHR), мутация C677T в гена на ензима метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR) и полиморфизъм A2 (A1/A2 и A2/A2) в гена на тромбоцитния гликопротеин IIb/IIIa (GLPR IIb/IIIa) [7, 9, 14, 15]. Съчетанието на генетични със средови провокиращи фактори увеличава риска за развитие на венозни и артериални тромбози.

FVL представлява точковата мутация в гена, кодиращ фактор V: замяна на G с A нуклеотид на 1691 място. Това води до промяна в полипептидната верига на фактор V и го прави резистентен на действието на комплекса активен протеин С (APC) и протеин S. В резултат разграждането на фактор Va се извършва с много по-малка скорост, което създава условия за повишено тромбообразуване [3].

Мутация G20210A представлява замяна в гена на протромбина на нуклеотид G с A на 20210 място, което води до персистиране на тромбина в кръвната плазма, създавайки условие за повишено кръвосъсирване [14].

Мутацията C677T е най-честата мутация в гена на ензима MTHFR. Хомозиготното състояние по тази мутация води до намалена активност на ензима MTHFR и повишени нива на хомоцистеина в кръвната плазма. Хиперхомоцистеинемията причинява увреждания на съдовия ендотел, създавайки възможност за образуване на тромби [13].

Тромбоцитният гликопротеин IIb/IIIa представлява част от мембранный комплекс, участващ в агрегацията на тромбоцитите, служейки за рецептор на фибриногена. Носителството на полиморфизъм A2 се свързва с предразположение към повишена агрегация на тромбоцитите [10].

Изследването за носителство на изброените генетични дефекти позволява откриване на пациенти с по-висок риск за развитие на тромбоза и изработване на индивидуален подход за терапия и профилактика на следващи съдови инциденти. Скринирането на родственици на такива пациенти дава възможност за предотвратяване на тромботични инциденти (първична профилактика) у носители чрез избягване на провокиращи рискови фактори.

Цел на изследването беше да се проучи честотата на носителство на генетични фактори

52. Ковачева К., Симеонова М., Иванов П.. Наследствена тромбофилия и бременности със загуби на плода. Акушерство и гинекология. 2007; 46 (4): 8-14. (SJR 0.111)

НАСЛЕДСТВЕНА ТРОМБОФИЛИЯ И БРЕМЕННОСТИ СЪС ЗАГУБИ НА ПЛОДА

К. Ковачева¹, М. Симеонова¹, П. Иванов²

1 - Сектор Медицинска генетика

2 - Сектор Биохимия

УМБАЛ- Плевен, Изпълнителен директор - доц. В. Тодоров, д.м.

МУ- Плевен, Ректор- проф. Г. Горчев, д.м.

Резюме: Майчината тромбофилия (наследствената и придобита) е най-честият предразполагащ фактор за тромбемболизъм по време на бременността, като тя може да съдейства за неблагоприятен изход на бременността и повтарящи се загуби на плода (ПЗП). Докато придобитата тромбофилия е доказан фактор в етиологията на бременности със загуби на плода, то по отношение на наследствената тромбофилия и приноса на специфични тромбофилични гени за развитие на тези отклонения, мненията остават противоречиви. Най-честите генетични дефекти за тромбофилия са дефицита на антитромбин, протеин С и протеин S; Фактор V Leiden; протромбин G20210A и MTHFR C677T. Този обзор разглежда асоциацията между бременности със ПЗП и специфични генетични дефекти за тромбофилия. Около 52% от жените с акушерски усложнения на бременността екл. ПЗП, са носителки на такива генетични дефекти. Ролята на отделните гени в етиологията на ранните и късни загуби на плода е различна. Наследствената тромбофилия сега се разглежда като многофакторен модел с клинични прояви, които са резултат от сложни взаимодействия ген-ген и ген-среда. Ето защо критериите за генетичен скрининг на жени с история за ПЗП не трябва да бъдат много строги. Провеждането на скрининг за тромбофилични мутации позволява откриването на жени с риск за тромбози и съдови усложнения на бременността, при които антитромботична терапия може да има потенциален благоприятен ефект.

Ключови думи: наследствена тромбофилия, повтарящи се загуби на плода, Фактор V Leiden

INHERITED THROMBOPHILIA AND FETAL LOSS

K. Kovacheva¹, M. Simeonova¹, P. Ivanov²

1 - Section of Medical Genetic

2 - Section of Biochemistry

University Hospital, MU – Plevan

Summary: Maternal thrombophilia (inherited and acquired) has recently been identified as a major cause of thrombembolism (TE), but it may also contribute to adverse pregnancy outcomes and recurrent pregnancy loss. If the acquired thrombophilia is a well-established factor in etiology of fetal loss, the contribution of specific inherited thrombophilic genes is still controversial. The most common inherited traits are deficiency of antithrombin, protein C or protein S; Factor V Leiden; prothrombin G20210A; MTHFR C677T. This review focuses on association of recurrent fetal loss with specific gene thrombophilic defects. Overall 52% of women with obstetric complication other than TE carry thrombophilic gene defects. The role of specific genes is different in etiology of early and late pregnancy loss. Inherited thrombophilia is now view as multicausal model; clinical manifestation can be heterogeneous result of gene-gene and gene-environment interactions. Therefore the criteria for genetic screening affected women with history of fetal loss should not be very stringent. The implication of screening for thrombophilic mutations allow to find women at risk of thrombosis and vascular gestational abnormalities in which antithrombotic drugs may have potential therapeutic benefit.

Key words: inherited thrombophilia, recurrent fetal loss, Factor V Leiden

Наследствената и придобита тромбофилия са най-честите предразполагащи фактори за тромбемболизъм по време на бременността. Майчината тромбофилия също така може да съдейства за редица патофизиологични нарушения и свързани с тях други усложнения и неблагоприятен изход на бременността (20).

Успешният изход на бременността до голяма степен зависи от адекватното плацентарно кръвоснабдяване. Аномалиите в плацентарното кръвообращение е възможно да доведат до развитие на патология на бременността с тромбози на плацентата, плацентарна абрупция, прееклампсия, забавяне в растежа на плода и

53. Иванов П., Ковачева К., Комса-Пенкова Р., Конова Е., Симеонова М., Попов Й., Гечева С., Танчев С., Цафаров М. Значение на генетичен вариант C677T MTHFR за ранни повтарящи се загуби на плода. Акушерство и гинекология. 2007; 46 (4): 19-22. (SJR 0.111)

9. Wilson ML., Goodwin TM., Pan VL., Ingles SA. Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58(1):39-66.
10. Bouchi CJ, Beresford SA, Omern GS, Motulsky AG, A quantitative assessment of plasma as homocystein as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *J Am Med Assoc.* 1995; 274:1049-57.
11. Graham JM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH. Plasma homocystein as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *J Am Med Assoc* 1997; 277:1775-81.
12. August P, and Lindheimer MD. Pathophysiology of preeclampsia. *Lancet.* 1995; 345: 806-897.
13. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD 002863.
14. Cederberg J., Basu S., Ericsson UJ. Increased rate of lipid peroxidation and protein carbonylation in experimental diabetic pregnancy. *Diabetologia.* 2001; Jun;44(6):766-74.
15. Faas MM, Schulling GA, Bailor JFW, Visscher CA, Bakker WW. A new animal model for human preeclampsia: ultra-low-dose endotoxin infusion in pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171:158-164.
16. Kinalski M., Sledziewski A., Telejko B, Kowalska I, Krejowski A, Zarzycki W., Kinalska I. Lipid peroxidation, antioxidant defence and acid-base status in cord blood at birth: the influence of diabetes. *Horm Metab Res.* 2001; Apr;33(4):227-31.
17. Kharb S. Lipid Peroxidation in Pregnancy with Preeclampsia and Diabetes Gynecologic and Obstetric Investigation 2000;50:113-116.
18. Langer O. A spectrum of glucose thresholds may effectively prevent complications in the pregnant diabetic patient. *Seminars in Perinatology.* 2002; Vol 26:№ 3:2196-2205
19. Salas SP. What causes pre eclampsia? *CI Obstet Gyn.* 1999, 13:41-57.
20. Sinclair A. at all. Free radicals and vascular complications of diabetes mellitus *Diabetes reviews* 1993;2:2:7-10.
21. Taylor RN, Roberts JM. Endothelial cell dysfunction. In: Linheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy.* 2nd ed. Stanford, CT: Appleton & Lange; 1999:395-429.

ЗНАЧЕНИЕ НА ГЕНЕТИЧЕН ВАРИАНТ C677T MTHFR ЗА РАННИ ПОВТОРЯЩИ СЕ ЗАГУБИ НА ПЛОДА

П. Иванов*, К. Ковачева**, Р. Комса – Пенкова*, Е. Конова***, М. Симеонова**, Й. Попов****, С. Гечева***, С. Божинова****, С. Танчев****, М. Цафаров****

* Сектор Биохимия, Медицински университет Плевен, Р-л Катедра – Доц. Регина Комса-Пенкова

** Сектор Медицинска Генетика, Медицински университет Плевен

*** Център по Клинична имунология, УМБАЛ „Г. Странски“, Плевен

**** Катедра по Акушерство и гинекология, Медицински университет Плевен

Резюме: Целта на настоящото проучването е да установи съществува ли връзка между носителството на TT вариант на C677T еднонуклеотидна замяна в гена на ензима метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR) и развитието на ранни спонтанни загуби на плода (РСЗП) преди 10 гестационна седмица. В последно време се обсъжда идеята за значението на вродената тромбофилия като рисков фактор за развитието на ранни спонтанни загуби на плода (РСЗП). Ние изследвахме носителството на C677T еднонуклеотидна замяна в MTHFR сред 54 жени с РСЗП преди 10 гестационна седмица и 67 жени без репродуктивни неудачи. Беше установено сигнификантно по-високо носителство на C677T генетичен вариант в сред жените с РСЗП в сравнение с контроли ($p=0.005$). Въпреки че са необходими по-големи проспективни проучвания, установяваният висок процент на носителство на C677T генетичен вариант, определя значение му за развитието на спонтанни загуби на плода в много ранна бременност.

Ключови думи: тромбофилия, C677T генетичен вариант в MTHFR, ранни спонтанни загуби на плода.

GENETIC VARIANT C677T IN THE MTHFR IN WOMEN WITH RECURRENT EARLY FETAL LOSS

Ivanov P., Kovacheva K., Komsa-Penkova R., Konova E., Simeonova M., Popov J., S. Gacheva***, Bojinova S., Tanchev S., M. Zafarov****

* Department of Biochemistry, University of Medicine Plevan

** Department of Medical Genetics, University of Medicine Plevan

*** Center of Clinical Immunology, University hospital Plevan

**** Department of Obstetric and Gynecology, University hospital Plevan

54. Иванов П., Комса-Пенкова Р., Ковачева К., Конова Е., Тодорова К., Симеонова М., Иванов Ив., Стойков С., Попов Й., Танчев С., Божинова Св. Значение на носителство на генетични дефекти предразполагащи към тромбофилия за неуспешна асистирана репродукция. Акушерство и гинекология. 2007; 46 (6): 3-8. (SJR 0.111)

ISSN 0324-0959

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
BULGARIAN SOCIETY OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ЗНАЧЕНИЕТО НА НОСИТЕЛСТВО НА ГЕНЕТИЧНИ ФАКТОРИ ПРЕДРАЗПОЛАГАЩИ КЪМ ТРОМБОФИЛИЯ ЗА НЕУСПЕШНА АСИСТИРАНА РЕПРОДУКЦИЯ

Иванов П.*, Комса – Пенкова Р.*, Ковачева К.**, Конова Е.***, Тодорова К.****,
Симеонова М.**, Иванов Ив.*, Стойков С.****, Попов Й.****, Танчев Ст.****,
Божинова Св.****

* МУ – Плевен, Сектор Биохимия, Катедра Катедра Химия и Биохимия & Физика и биофизика

Р-л катедра - доц. Регина Комса-Пенкова

** МУ – Плевен, Сектор Медицинска Генетика

*** Център по Клинична имунология, УМБАЛ „Г. Странски“, Плевен

**** МУ – Плевен, Катедра по Акушерство и гинекология, Р-л катедра – доц. Йордан Попов

***** СЪЛАГА „Майчин дом“, МУ – София

Резюме. Целта на настоящото проучване е да се оцени значението на най-често срещаните унаследени генетични фактори предразполагащи към тромбофилия за развитие на повтарящи се неуспешни асистиранни репродукции (ART) - ин витро фертилизация (IVF) и интрацитоплазматна спермална инжекция (ICSI). Шестдесет и седем жени с неуспешни ART и 96 контроли - жени без репродуктивни неудачи бяха изследвани за носителство на Фактор V Leiden (FVL), мутация G20210A в гена на протромбина (PTM), C677T еднонуклеотидна замяна в гена на метилентетрахидрофолат редуктаза MTHFR и на полиморфизъм A1/A2 в гена на тромбоцитен гликопротеин IIb/IIIa (GPIIb/IIIa A1/A2).

Изследването на полиморфизъм A1/A2 в гена на тромбоцитен гликопротеин IIb/IIIa показва сигнификантно по-висок процент, при жени с неуспешна асистирана репродукция 26,1%, сравнено с контролната група 12,5 % (OR: 2.571, 95% CI: 1.066-6.258, p=0.033). Носителството на G20210A мутация в гена на протромбина бе също така високо, но не достоверно различно при пациенти, в сравнение с контроли (съответно 5,8% и 3,13%, OR: 1.968, 95% CI 0.356-11.539).

Носителството на фактор FVL бе малко по-високо при контролната група жени без репродуктивни неудачи. Носителството на генетичния вариант C677T в гена на MTHFR бе практически еднакво при жени с неуспешна ART и контроли. Предполагаме че носителство на полиморфизъм A1/A2 и G20210A мутация може да повиши риска от неуспешна ART. Това предполага тестването на жени с предстояща ART за носителство на полиморфизма A1/A2 в GPIIb/IIIa и мутация G20210A в гена на

55. Ковачева К., Иванов П., Конова Е., Симеонова М., Комса-Пенкова Р. Генетични дефекти за тромбофилия (ФакторV Leiden, протромбин G20210A, MTHFR C677T) при жени с повтарящи се загуби на плода. Акушерство и гинекология. 2007; 46 (7): 10-16. (SJR 0.111)

- of nuchal cord during labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000; 15: 413-417.
25. Ranzini A, Walters C, Vintzileos A. Ultrasound diagnosis of nuchal cord: The gray-scale divot sign. *Obstet Gynecol*. 1999;93:854.
26. Rhoades D, Latza U, Mueller B. Risk factors and outcomes associated with nuchal cord. A population-based study. *J Reprod Med*. 1999; 44: 39-45.
27. Sheiner E, Abramowicz JS, Levy A, Silberstein T, Mazor M, HersHKovitz R. Nuchal cord is not associated with adverse perinatal outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2006; 274:81-3.
28. Sherer D, Manning F. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nuchal cord(s): disregard, inform, monitor or intervene? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:1-8.
29. Simmons J, Ruffeth P, Lewis P. Identification of nuchal cords during nonstress testing. *J Reprod Med*. 1985; 30: 97-100.
30. Steinfeld J, Ludmir J, Eife S, Robbins D, Samuels P. Prenatal detection and management of quadriples nuchal cord. *J Reprod Med*. 1992; 37:989-991.
31. Stembera Z, Horská S. The influence of coiling of the umbilical cord around the neck of the fetus on its gas metabolism and acid-base balance. *Biol Neonate*. 1972; 20: 214.
32. Strong T, Sarno A, Paul R. Significance of intrapartum amniotic fluid volume in the presence of nuchal cords. *J Reprod Med*. 1992;37:718-20.
33. Tejani N, Mann I, Sanghavi M, Bhakthavatsalan A, Weiss R. The association of umbilical cord complications and variable decelerations with acid-base findings. *Obstet Gynecol*. 1977; 49: 159-162.
34. Vordel M, Exalto N. Tight nuchal coiling of the umbilical cord causing fetal death. *J Clin Ultrasound*. 1994; 22. 1. 64-69.

ГЕНЕТИЧНИ ДЕФЕКТИ ЗА ТРОМБОФИЛИЯ (ФАКТОР V LEIDEN, ПРОТРОМБИН G20210A, MTHFR C677T) ПРИ ЖЕНИ С ПОВТАРЯЩИ СЕ ЗАГУБИ НА ПЛОДА

К. Ковачева¹, П. Иванов², Е. Конова³, М. Симеонова¹, Р. Комса-Пенкова²

1 - Сектор Медицинска генетика

2 - Сектор Биохимия

3 - Сектор Имунология

УМБАЛ-Плевен, Изпълнителен директор - доц. В. Тодоров, д. м.

МУ-Плевен, Ректор - проф. Г. Горчев, д.м.

Резюме: Майчината тромбофилия (наследствената и придобита) е най-честият предразполагащ фактор за тромбемболизъм по време на бременността, като тя може да съдейства за неблагоприятен изход на бременността и повтарящи се загуби на плода (ПЗП). За да определим асоциацията между наследствена тромбофилия и ПЗП, бяха изследвани три генетични дефекта за тромбофилия (Фактор V Leiden, протромбин G20210A, MTHFR C677T). Честотата на тромбофиличните маркери беше изследвана в 156 жени с история за загуби на плода (ЗП) в различен триместър на бременността и в контролна група от 80 фертилни жени. Носителство на поне един от генетичните дефекти беше установено в 28.2% от жените от общата група, сравнена с 16.2% в контролите ($p=0.002$; OR-9.0) и в 50% от жените със ЗП в III триместър ($p=0.008$; OR-5.15). Фактор V Leiden беше по-чест в групата на жените със ЗП в III триместър (37.5%), в сравнение с контролите (6.2%) ($p=0.002$; OR-9.0). Носителството на FVL асоциира със сигнификантно повишен риск за ЗП във II и III триместър (OR-6.25; $P<0.001$) и сигнификантна протекция по отношение на I триместър (OR-0.16; $P<0.001$). Мутациите - протромбин G20210A или MTHFR C677T бяха по-чести в групата на жени със ЗП в I триместър, в сравнение с контролите (съответно 28.3% и 11.2%; $p=0.009$; OR-3.11). Носителство за всеки един от тези маркери е свързано с незначително покачване на риска за ЗП предимно в I - ви триместър (OR-2.5). Генетичните дефекти за тромбофилия са чести сред жени с ПЗП, като показват асоциация с късни ЗП. Асоциацията е изразена предимно по отношение на FVL.

Ключови думи: наследствена тромбофилия, повтарящи се загуби на плода, Фактор V Leiden

56. Ковачева К., Антонов А. Наследствена тромбофилия – генетични дефекти и скрининг. Клинична и трансфузионна хематология. 2007; XLIII (1-2): 57-62. (SJR 0.100)

НАСЛЕДСТВЕНА ТРОМБОФИЛИЯ – ГЕНЕТИЧНИ ДЕФЕКТИ И СКРИНИНГ

К. Ковачева¹ и А. Антонов²

¹Секция „Медицинска генетика“, ²Клиника по хематология
УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Медицински университет – Плевен

INHERITED THROMBOPHILIA – GENETIC DEFECTS AND SCREENING

K. Kovacheva¹ and A. Antonov²

¹Section of Medical Genetic, ²Clinic of Haematology
University Hospital, MU – Pleven

Резюме. Тромбофилията се описва като предразположение към формирането на тромби в кръвоносните съдове (тромбоза), свързано с нарушение в хемостазата. Венозните тромбози са често заболяване, засягащо около 1 на 1000 индивиди годишно. Многофакторната природа на това заболяване се илюстрира от наличието често на един или повече предразполагащи генетични и/или средови рискови фактори при пациенти с тромбози. Най-честите наследствени дефекти за тромбофилия (дефицит на антитромбин, протеин С или протеин S, фактор V Leiden, мутация G20210A в протромбиновия ген) и хиперхомоцистеинемията са установени при поне 40% от пациентите с венозни тромбози. Обзорът разглежда значението на генетичните фактори в патогенезата на наследствената тромбофилия (НТ), както и показанията и диагностичния панел за скрининг за НТ. Честотата като цяло на носителство на генетични дефекти за тромбофилия в общата популация е относително висока – около 10%. Понастоящем тромбофилията се разглежда като многофакторен модел, при който тромботичните събития са резултат от взаимодействия ген-ген и ген-средови фактори. Клиничните прояви могат да бъдат хетерогенни както по отношение на тежестта, така и по отношение на вида събития (венозни тромбози или усложнения на бременността). Предвид на това критериите за скрининг за наследствена тромбофилия не трябва да бъдат много строги. Откриването на пациенти с риск от тромботични събития позволява прилагането на индивидуален подход за лечение. По този начин генотипът на индивида може да се превърне в определящ фактор при изграждането на детайлите в първичната и вторичната профилактика, прилагана при откритите носители.

Ключови думи: наследствена тромбофилия, генетични дефекти, скрининг

Summary. Thrombophilia can be defined as a predisposition to form clots inappropriately. Venous thrombosis is a common disease annually affecting 1 per 1000 individuals. The multifactorial nature of the disease is illustrated by the frequent identification of one or more predisposing genetic and/or environmental risk factors in thrombosis patients. The most common inherited thrombophilic defects (deficiency of antithrombin, protein C or protein S, factor V Leiden, prothrombin G20210A) and mild hyperhomocysteinemia are diagnosed in at least 40% of venous thrombosis patients. This review focuses on the importance of genetic factors in the pathogenesis of inherited thrombophilia, the indications and diagnostic panel for screening. The overall prevalence of thrombophilic defects in general population is near 10%. Inherited thrombophilia is now viewed as a multicausal model; the clinical events are results of gene-gene and gene-environmental interactions, the clinical manifestation can be heterogeneous as regards severity as well as type of events (venous thrombosis or obstetric complication). Therefore, the criteria for screening affected individuals should not be very stringent. The identification of patients at risk for thrombotic event allows application of individual approach in therapy and prevention. The patient genotype could be a main determinant of the features of primary and secondary prophylaxis used in affected individuals.

Key words: inherited thrombophilia, genetic defects, screening

57. Ковачева К., Антонов А., Иванов П., Цветков Н., Комса-Пенкова Р., Славчева В., Богданов Л., Христов И., Каменова А., Иванов И. Генетични дефекти за тромбофилия и риск за тромботични усложнения при пациенти с Есенциална тромбоцитемия и Полицитемия вера. I част – Честота на генетични дефекти за тромбофилия при пациенти с Есенциална тромбоцитемия и Полицитемия вера. Клинична и трансфузионна хематология. 2007; XLIII (1-2): 87-91. (SJR 0.100)

**ГЕНЕТИЧНИ ДЕФЕКТИ ЗА ТРОМБОФИЛИЯ И РИСК ОТ ТРОМБОТИЧНИ
УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛНА
ТРОМБОЦИТЕМИЯ И ПОЛИЦИТЕМИЯ ВЕРА.**

**I ЧАСТ. ЧЕСТОТА НА ГЕНЕТИЧНИТЕ ДЕФЕКТИ ЗА ТРОМБОФИЛИЯ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛНА ТРОМБОЦИТЕМИЯ И ПОЛИЦИТЕМИЯ ВЕРА**

К. Ковачева¹, А. Антонов², П. Иванов³, Н. Цветков², Р. Комса-Пенкова², В. Славчева²,
Л. Богданов², И. Христов², А. Каменова³ и И. Иванов³

¹Секция „Медицинска генетика“, ²Клиника по хематология, ³Секция „Биохимия“
УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Медицински университет – Плевен

**GENETIC THROMBOPHILIC DEFECTS AND RISK OF THROMBOTIC COMPLICATIONS
IN PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA AND POLYCYTHEMIA VERA.**

**PART I. PREVALENCE OF GENETIC THROMBOPHILIC DEFECTS IN PATIENTS
WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA AND POLYCYTHEMIA VERA**

K. Kovacheva¹, A. Antonov², P. Ivanov³, N. Tsvetkov², R. Komsa-Penkova², V. Slavcheva²,
L. Bogdanov², I. Hristov², A. Kamenova³ and I. Ivanov³

¹Section of Medical Genetics, ²Clinic of Hematology, ³Section of Biochemistry
University Hospital, MU – Pleven

Резюме. Тромбозите са едни от най-сериозните усложнения в клиничното протичане на есенциалната тромбоцитемия (ЕТ) и полицитемия вера (ПВ). С цел да оценим значението на наследствената тромбофилия (НТ) за повишаване на риска от тромбози проспективно проучихме честотата на носителство на генетични дефекти при 20 пациенти с ЕТ и 22-ма – с ПВ. Честотата на отделните маркери в изследваната група (42-ма пациенти) и при контролите (112-ма здрави индивиди) беше: за фактор V Leiden – 4.8 и 6.2%, за мутация в протромбиновия ген – PR G20210A – 9.5 и 2.7%, мутация в гена на ензима метилентетрахидрофолат редуктаза – MTHFR C677T – 19% и 11.6%, и полиморфизъм – алел P1A2 в гена на тромбоцитния гликопротеинов рецептор IIb/IIIa – P1A2/GPIIIa – 28.6 и 13.4%. PR показа особено висока честота както в подгрупата на пациенти с ЕТ (20%; $p = 0.009$; OR – 9.08), така и при тези от тях, които са с тромботични прояви (ТП) (18.2%, OR – 8.0), в сравнение с контролите (2.68%). Мутация MTHFR C677T беше установена при 25% от болните с ТП, като демонстрира асоциация с тромбози главно когато е в комбинация с P1A2/GPIIIa. Най-висока степен на асоциация с ТП показа P1A2/GPIIIa както в общата изследвана група (41.7%; $p = 0.004$; OR – 4.62), така и в частност особено за ПВ (46.2%; $p = 0.01$; OR – 5.54). Двойното носителство се срещаше с по-висока честота сред пациенти с ТП (15.3%, OR – 5.0 за ПВ; 27.3%, OR – 8.0 за ЕТ), в сравнение с контролите (4.5%). Данните като цяло показваха, че НТ се асоциира с тромбози ($p = 0.004$, OR – 4.17), честотата като носителство на поне един генетичен дефект беше 62.5% сред пациенти с ТП, в сравнение с 28.57% при контролите.

Ключови думи: наследствена тромбофилия, генетични дефекти за тромбофилия, тромбози, есенциална тромбоцитемия, полицитемия вера

Summary. Thromboses (T) are the most serious complications in clinical course of essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV). To evaluate the role of inherited thrombophilia (IT) in determining the risk of thrombotic complications, we investigated the prevalence of genetic thrombophilic defects in a prospective study of 20 patients with ET and 22 patients with PV. The prevalence of examined markers in study group (42 patients) compared with controls (112 healthy individuals) was: for factor V Leiden – 4.8 and 6.2%, for prothrombin (PR) G20210A – 9.5 and 2.7%, for MTHFR C677T – 19 and 11.6% and for P1A2/GPIIIa – 28.6 and 13.4%. The mutation PR G20210A presented a higher prevalence in patients with ET (20%; $p = 0.009$; OR – 9.08) as well as in patients of ET who had T (18.2%, OR – 8.0), compared with controls (2.68%). The mutation MTHFR C677T

58. Антонов А., Ковачева К., Иванов П., Цветков Н., Комса-Пенкова Р., Славчева В., Богданов Л., Христов И., Каменова А., Иванов И. Генетични дефекти за тромбофилия и риск за тромботични усложнения при пациенти с Есенциална тромбоцитемия и Полицитемия вера. II част – Принос на генетичните дефекти за тромбофилия върху риска за тромботични усложнения. Клинична и трансфузионна хематология. 2007; XLIII (1-2): 92-97. (*SJR 0.100*)

ГЕНЕТИЧНИ ДЕФЕКТИ ЗА ТРОМБОФИЛИЯ И РИСК
ОТ ТРОМБОТИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛНА
ТРОМБОЦИТЕМИЯ И ПОЛИЦИТЕМИЯ ВЕРА
II ЧАСТ. ПРИНОС НА ГЕНЕТИЧНИТЕ ДЕФЕКТИ ЗА ТРОМБОФИЛИЯ КЪМ РИСКА
ОТ ТРОМБОТИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ

А. Антонов¹, К. Ковачева², П. Иванов³, Н. Цветков¹, Р. Комса-Пенкова³, В. Славчева¹,
Л. Богданов¹, И. Христов¹, А. Каменова³ и И. Иванов³

¹Клиника по хематология, ²Секция „Медицинска генетика“, ³Секция „Биохимия“

УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Медицински университет – Плевен

GENETIC THROMBOPHILIC DEFECTS AND RISK OF THROMBOTIC
COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA
AND POLYCYTHEMIA VERA

PART II. CONTRIBUTION OF THE GENETIC THROMBOPHILIC DEFECTS
TO THE THROMBOTIC RISK

A. Antonov¹, K. Kovacheva², P. Ivanov³, N. Tsvetkov¹, R. Komsa-Penkova³, V. Slavcheva¹,
L. Bogdanov¹, I. Hristov¹, A. Kamenova³ and I. Ivanov³

¹Clinic of Hematology, ²Section of Medical Genetics, ³Section of Biochemistry

University Hospital, MU – Pleven

Резюме. Тромбозите са едни от най-сериозните усложнения в клиничното протичане на есенциалната тромбоцитемия (ЕТ) и полицитемия вера (ПВ). За да оценим значението на наследствената тромбофилия (НТ) за повишаване на тромботичния риск, проспективно изследвахме честотата на носителство на генетични дефекти при 42-ма пациенти с ЕТ и ПВ и различни клинични прояви и усложнения. Изследваните генетични маркери бяха: фактор V Leiden, мутация в протромбиновия ген – PR G20210A, мутация в гена на ензима метилентетрахидрофолат редуктаза – MTHFR C677T, и полиморфизъм – алел PIA2 в гена на тромбоцитния гликопротеинов рецептор IIb/IIIa – PIA2/GPIIIa. PR показва висока честота сред пациенти с ЕТ (20%), от тях 50% имаха тромботични прояви (ТП). Мутацията MTHFR C677T демонстрира асоциация с тромбози главно в комбинация с PIA2/GPIIIa. Честотата на ТП сред носителите на MTHFR C677T е 75%, в сравнение с 41% при неносителите (OR – 4.33). Носителството на PIA2/GPIIIa е 6 пъти по-често при пациентите с ТП, в сравнение с асимптомни (p – 0.06; OR – 5.71). Като цяло то е свързано със 7 пъти по-висок риск от тромбози (p – 0.04; OR – 7.22), особено изразен при ПВ (OR – 8.40). Двойното носителство се среща с по-висока честота сред пациентите с ТП (20.8%, OR – 4.47), отколкото при асимптомните пациенти (5.6%) и е свързано с до 7 пъти по-висок риск от развитието на тромбози (83% от тях имат ТП срещу 41% при пациентите неносител на дефекти; OR – 7.22), особено при ЕТ. Данните като цяло показваха, че НТ се асоциира с тромбози (p – 0.004 OR – 4.17), като наличието на поне един генетичен дефект е свързано с около 4 пъти по-висок риск от тромбози при пациенти носители (75%, p – 0.05, OR – 4.33), в сравнение с неносителите (41%).

Ключови думи: наследствена тромбофилия, генетични дефекти за тромбофилия, тромбози, есенциална тромбоцитемия, полицитемия вера

Summary. Thromboses are the most serious complications in clinical course of essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV). To evaluate the contribution of inherited thrombophilia (IT) to the thrombotic risk, we investigated the prevalence of genetic thrombophilic defects in a prospective study of 42 patients with ET and PV with different clinical complications. The examined genetic markers were: factor V Leiden, prothrombin (PR) G20210A, MTHFR C677T and PIA2/GPIIIa. The mutation PR G20210A presented a higher prevalence in

Диагностика и терапия на спонтанните аборти

Собствен алгоритъм

Доц. д-р Емилияна Конова, д-р Катя Тодорова¹, д-р Катя Ковачева, д-р Алкан Емин,
д-р Петър Иванов, д-р Цветан Луканов

Център за репродуктивно здраве, Медицински Университет - гр. Плевен
Университетска болница "Майчин дом" - гр. София

Невъзможността за износване и раждане на жив плод (инфертилитет) обхваща хетерогенна група от загуби на плода в зависимост от етапите на неговото развитие, повторемостта на загубите и етиологичните фактори. Все още не са унифицирани класификацията и терминологията на загубите на плода. Според СЗО, загубата на ембрион или фетус под 500 грама (състояние, отговарящо на 20^{та} гестационна седмица), се определя като аборт^[1]. Алтернативно, в Обединеното Кралство, абортът се определя като спонтанна загуба на плода преди 24^{та} гестационна седмица^[2]. Повтарящите се загуби на плода се определят чрез различни синоними: хабитуални аборти, повтарящи се аборти, спонтанни аборти и др., а така също и чрез различен срок и брой на абортите. Според някои автори, като повтарящи се аборти се определят три и повече спонтанни аборта, според други - два и повече. Според срока, повтарящите се аборти се ограничават до аборти в първи триместър, но според някои автори - в дефиницията се включват и повтарящи се аборти във втори триместър.

В зависимост от гестационния срок, загубите на плода могат да се класифицират съответно като^[3]:

1. Биохимична бременност, която може да бъде: много ранна загуба при позитивен тест за бременност или загуба след 6^{та} гестационна седмица, но без ехографска находка на интраутеринна бременност;
2. Ранна загуба на плода: след ехографска находка на интраутеринен гестационен сак, но преди установяване на сърдечна дейност;
3. Загуба на плода през първи триместър, след установяване на сърдечна дейност;
4. Загуба на плода през втори триместър: между 14 и 24 гестационна седмица;
5. Загуба на плода през трети триместър: след 25^{та} гестационна седмица.

Загубите на плода са с различна честота в зависимост от етапите на неговото развитие. Установено е, че едва 30% от фетилизациите завършват с износване на жизнеспособен плод. 50% от тях се прекъсват още преди следващата менструация^[4], а 25% от имплантираните ембриони се резорбират в рамките на 7-14 дни след прикрепването към ендометриума^[5]. Загубата на клинично установени бременности преди 20^{та} гестационна седмица е около 15%^[6], а при 2-5% от жените се наблюдават повтарящи се загуби на плода, дефинирани като три или повече загуби на интраутеринни бременности преди 28^{та} гестационна седмица^[7].

Известните етиологични фактори, водещи до загуби на плода, се обединяват в следните основни категории: генетични, анатомични, ендокринни, инфекциозни, имунологични. Като отделна категория може да бъде определена тромбофилията, която включва генетични и имунологични фактори.

Разнородният характер на факторите определя необходимостта от мултидисциплинарен подход към диагностиката и лечението на загубите на плода и жените с репродуктивни неуспехи вече не са пациенти само на акушер-гинеколози, а и на по-широк кръг специалисти - ендокринолози, генетици, имунолози.

През последните години интензивно се изследва ролята на имунологичните фактори за фетилизацията, бременността и функцията на плацентата като автономен имунологичен орган. Още през 1953 год. Medawar предполага, че фетусът е имунологично чужд трансплантат, който се толерира от имунната система на майката по време на бременността^[8]. Успешната репродукция е резултат от динамично взаимодействие между имунологични и имуногенетични фактори. Невъзможността за зачеване или износване на плода, може да се дължи на нарушен имуноен толеранс на майката спрямо семи-алогенния плод^[9], с включване на хуморални и клетъчни ало- и автоимунни реакции. Установени са ефектът и ролята на множество имунологични и имуногенетични фактори, влияещи върху различни етапи на оплождането и бременността, в зависимост от които е построена и следната класификация^[10]:

1. Имунологични фактори, влияещи върху развитието на гаметите:

- Експресия на HLA антигени;
- Антиспермални антитела;
- Антиовариални антитела.

2. Имунологични фактори, влияещи върху формирането на бластоцист/трофобласт:

- Антифосфолипидни антитела;
- Антитрофобластни антитела;

ПРОДЪЛЖАВА НА СТр. 6

60. Иванов П., Комса-Пенкова Р., Иванов И., Конова Е., Ковачева К., Стойков С., Попов Й. Повишен риск от повтарящи се спонтанни аборти през втори триместър на бременността при носители на полиморфизъм A2 в гена на тромбоцитен гликопротеин IIb/IIIa. Акушерство и гинекология. 2008; 47 (4): 3-9. (SJR 0.108)

ISSN 0324-0959

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
BULGARIAN SOCIETY OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ПОВИШЕН РИСК ОТ ПОВТАРЯЩИ СЕ СПОНТАННИ АБОРТИ ПРЕЗ ВТОРИ ТРИМЕСТЪР НА БРЕМЕННОСТТА ПРИ НОСИТЕЛИ НА ПОЛИМОРФИЗЪМ A2 В ГЕНА НА ТРОМБОЦИТЕН ГЛИКОПРОТЕИН IIb/IIIa

Иванов П.¹, Комса-Пенкова Р.¹, Иванов Ив.¹, Конова Е.³, Ковачева К.²,
Стойков Св.⁴, Попов Й.⁴

1 - МУ – Плевен, Сектор Биохимия

2 - МУ – Плевен, Сектор Медицинска Генетика

3 - Център по Клинична имунология, УМБАЛ „Г. Странски“, Плевен

4 - МУ – Плевен, Катедра по Акушерство и гинекология

Резюме. Целта на настоящето изследване бе да се проучи значението на полиморфизъм A2 (PLA2) в тромбоцитния гликопротеин IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) при развитието на повтарящи се ранни загуби на плода (спонтанни аборти) настъпили преди 20 гестационна седмица.

Бяха изследвани 56 жени със повтарящи се спонтанни аборти (ПСА) (настъпили преди 10 гестационна седмица (гс), 38 жени с ПСА настъпили между 10 и 20 гс и 98 жени без репродуктивни неудачи за носителството на PLA2 самостоятелно и в комбинация с FVL и FII G20210A.

В настоящето изследване бе намерено сигнификантно по-високо носителство на PLA2 в GP IIb/IIIa при жени с два или повече спонтанни аборта преди 20 гс от бременността в сравнение с контролна група с висок риск за репродуктивни неудачи (OR = 4,32; 95% CI: 2,10-8,97, p < 0,0001). След изключване на жените с комбинирано носителство (PLA2 с FVL или FII G20210A) обаче, въпреки високия риск (OR = 2,07; 95% CI: 0,98-4,40), разликата става несигнификантна (p = 0,058). Подобни са резултатите, но с по-нисък риск (OR = 2,632; 95% CI: 1,140- 6,104, p = 0,021) и при жени с репродуктивни неудачи настъпили преди 10 гс. И в тази група жени сигнификантната разлика не се запазва след изключването на комбинираното носителство.

При жените с ПСА между 10 и 20 гс от бременността, носителството на PLA2 бе изключително високо (OR = 8,79; 95% CI: 3,477-22,605, p < 0,0001). Достоверната разлика се наблюдава и след изключване на жените с комбинираното носителство (OR: 2,990; 95% CI: 1,178-7,613, p = 0,018), което потвърждава самостоятелното значение на PLA2 за развитието на репродуктивни неудачи след

61. Велева Г.Р., Луканов Цв., Ковачева К., Конова Е. Нива на тромбоцитно-левкоцитни агрегати след терапия с Аспирин при пациенти с тромбофилия индуциран инфертилитет. Годишник на БАКИ. 2008; 72-78.

НИВА НА ТРОМБОЦИТНО-ЛЕВКОЦИТНИ
АГРЕГАТИ СЛЕД ТЕРАПИЯ С АСПИРИН
ПРИ ПАЦИЕНТКИ С ТРОМБОФИЛИЯ
ИНДУЦИРАН ИНФЕРТИЛИТЕТ

Велева Г.¹, Луканов Цв.^{1,2}, Ковачева К.¹, Конова Е.^{1,2}

¹ Секция Клинична имунология, Медицински университет – Плевен, България
² Медицински център „Клиничен институт за репродуктивна медицина“ – Плевен, България

Въведение: Доказателствата за антиагрегатния ефект на аспирина са неоспорими. Въпреки това има флоуцитометрични проучвания, показващи незадоволителен ефект от прилагано аспириново лечение върху активността на единични тромбоцити. Това несъответствие впоследствие е оценено чрез флоуцитометрично определяне на нивата на тромбоцитно-левкоцитни агрегати (PLA), които са по-чувствителен маркер за тромбоцитна активация *in vivo*, отколкото измерваните активационни маркери върху единични тромбоцити. Целта на настоящото проучване е да се проследят нива на PLA в хода на терапия с аспирин при пациентки с тромбофилия и инфертилитет.

Пациенти и методи: Изследвани са 30 жени с данни за инфертилитет и доказани тромбофилични фактори, които не приемат други медикаменти освен аспирин в доза 100 mg дневно. Контролната група включва 15 жени с инфертилитет и тромбофилия без назначена терапия към момента на изследването. Нивата на PLA се определят от цяла кръв, с флоуцитометричен метод, чрез експресия на антигените CD41a, CD11b.

Резултати: Не се установи статистически значима разлика в нивата на PLA, измерени при пациентките, провеждащи терапия с аспирин, и нивата на PLA при контролната група ($p = 0.7$).

Заклучение: Нашите данни показват, че аспириновата терапия в доза 100 mg/дн не повлиява тромбоцитната активация *in vivo*. Необходима е комбинирана терапия за реализиране на успешна бременност при пациентки с инфертилитет и тромбофилия.

Ключови думи: тромбофилични фактори, инфертилитет, аспирин, флоуцитометрия, тромбоцитно-левкоцитни агрегати

Адрес за кореспонденция:

Д-р Галина Велева

ул. „Ген. Владимир Вазов“ № 91

II Клинична база, МДЛ по имунология

Плевен 5800

Тел.: 064/886-778; 0889/474-858, Fax: 064/802-773

e-mail: galenav@mail.bg

PLATELET-LEUKOCYTE AGGREGATES ARE NOT INHIBITED
BY ASPIRIN IN PATIENTS WITH BOTH INFERTILITY
AND THROMBOPHILIA

Veleva G.¹, Lukanov Tz.^{1,2}, Kovacheva K.¹, Konova E.^{1,2}

¹ Department of Clinical Immunology, Medical University – Plevan, Bulgaria

² Medical Center „Clinical Institute for Reproductive Medicine“, Plevan, Bulgaria

Introduction: Despite undoubted clinical evidence of antiplatelet effects of aspirin, previous studies demonstrate little inhibition by aspirin treatment of single platelet activation as measured by flow cytometry. This discrepancy was further evaluated using flow cytometric measurements of circulating platelet-leukocyte aggregates (PLA), which may be a more sensitive marker of platelet activation *in vivo* than measurements of activation markers on single platelets. The aim of this study is to trace the change of the levels of the PLA in the course of therapy with aspirin in patients with both infertility and thrombophilia.

Patients and Methods: We selected 30 patients with infertility and detected factors of thrombophilia and excluded the use of any medication except aspirin. In the control group we included 15 women with both infertility and thrombophilia and without medication. PLA were identified in whole blood by flowcytometry using CD41a, CD11b.

Results: The PLA levels did not decrease significantly after 1 month therapy with aspirin when compared with levels in the control group.

Conclusion: Our data suggests that aspirin at dosages of 100 mg daily does not influence platelet and leukocyte activation *in vivo*. Combined treatment is required for clinical benefit in patients with both infertility and thrombophilia.

Key words: Thrombophilic factors, infertility, aspirin, flowcytometry, platelet-leukocyte aggregates

Correspondence to: Galina Veleva

Medical University – Plevan

Laboratory of Immunology

91 „Gen. Vladimir Vazov“ str.

Plevan – 5800, Bulgaria

E-mail: galenav@mail.bg

62. Иванов П., Комса-Пенкова Р., **Ковачева К.**, Конова Е., Иванов Ив., Симеонова М., Тодорова К., Гечева Св., Стойков Св., Попов Й., Танчев Ст. Влияние на носителството на фактор V Leiden за развитието на репродуктивни несполуки в различни периоди на бременността. Медицински преглед. 2008; 44 (1): 68-72.

ВЛИЯНИЕ НА НОСИТЕЛСТВОТО НА ФАКТОР V LEIDEN ЗА РАЗВИТИЕТО НА РЕПРОДУКТИВНИ НЕСПОЛУКИ В РАЗЛИЧНИ ПЕРИОДИ НА БРЕМЕННОСТТА

П. Иванов¹, Р. Комса-Пенкова¹, К. Ковачева², Е. Конова³, Ив. Иванов¹, М. Симеонова², К. Тодорова⁵,
Св. Гечева³, Св. Стойков⁴, Й. Попов⁴ и Ст. Танчев⁴

¹Сектор по биохимия, МУ – Плевен,

²Сектор по медицинска генетика, МУ – Плевен

³Център по клинична имунология, УМБАЛ „Г. Странски“ – Плевен

⁴Катедра по акушерство и гинекология, МУ – Плевен,

⁵СБАЛАГ „Майчин дом“, МУ – София

DIVERGENT IMPACT OF FACTOR V LEIDEN ON DEVELOPMENT OF EARLY AND LATE FETAL LOSS

P. Ivanov¹, R. Komsa-Penkova¹, K. Kovacheva², E. Konova³, I. Ivanov¹, K. Todorova⁵, M. Simeonova²,
Sv. Gecheva³, Sv. Stoykov⁴, Y. Popov⁴ and St. Tanchev⁴

¹Department of Biochemistry, Medical University – Pleven

²Department of Medical Genetics, Medical University – Pleven

³Center of Clinical Immunology, University Hospital – Pleven

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University – Pleven

⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University – Sofia

Резюме:

Целта на представеното изследване бе да се проучи връзката между носителството на фактор V Leiden (FVL) и развитието на повтарящи се ранни спонтанни загуби на плода (спонтанни аборт) и късни загуби на плода (мъртво раждане), като се проследи влиянието на мутацията за развитието на репродуктивни неуспехи в отделните срокове на бременността, в зависимост от стадия на развитие на плацентата. За носителство на FVL бяха изследвани жени със спонтанни аборт (СПА) до 10-а гестационна седмица (г.с.), със СПА между 11-а и 14-ата г.с. – период на развитие на плацентата, и жени с мъртви раждания и СПА след 14-а г.с., съотв. 71, 50 и 39 жени с репродуктивни неуспехи, както и 80 жени без репродуктивни неуспехи. Не се установи значимо по-голямо носителство на мутацията сред жени със СПА в много ранна бременност (преди 10-а г.с.), (8,4% и 6,3%, съотв. за пациентите и контролната група OR: 1.385; 95% CI: 0.353-5.539). FVL преобладаваше сигнификантно сред жени със СПА между 10-а и 14-а г.с., както и със СПА и мъртви раждания след 14-ата г.с., като FVL беше с по-голяма честота при жени с репродуктивни неуспехи след 14-ата г.с. (съотв. 20%, OR: 3.750; 95% CI: 1.078-13.671, $p = 0.035$, и 25,6%, OR: 5.172; 95% CI: 1.455-19.276, $p = 0.007$). Свободният протеин S – антикоагулант, участващ в инактивирането на фактор V, чиито плазмени нива намаляват през втория и третия триместър на бременността, може да обясни високия риск от развитието на късни повтарящи се спонтанни загуби на плода при носители на мутацията FVL. Установяването на високо носителство на FVL при жени с късна загуба на плода предполага рутинно тестване за носителство на мутацията при подобна патология, както и обсъждането на профилактична антикоагулантна терапия през следваща бременност.

Ключови думи:

спонтанни аборт, мъртво раждане, фактор V Leiden, риск

Адрес за кореспонденция:

Д-р Петър Иванов, Сектор по биохимия, Медицински университет,
ул. „Св. Климент Охридски“ № 1, 5800 Плевен, e-mail: mdivanov@gmail.com

Summary:

The aim of this study was to evaluate the impact of inherited thrombophilic mutation Factor V Leiden (FVL) on development of early and late fetal loss (recurrent spontaneous abortions and stillbirths) depending on growing stage of placenta. We investigated 71 women with very early pregnancy loss before 10th week of gestation (w.g.), 50 women with spontaneous abortion from 10th to 14th w.g., 39

63. Вълкова А, Ковачева К, Антонов А, Иванов П. Фактор V Leiden и C677T MTHFR генетични дефекти за тромбофилия съчетани с хиперфибриногенемия, персистиращ висок CRP и левкоцитоза у новородено с перинатална асфиксия. Акушерство и гинекология. 2009; 48 (4): 51-54. (SJR 0.103)

16. Stassart J, Nagel T, Prem K, et al. Uterus didelphys, obstructed hemivagina, and ipsilateral renal agenesis: the University of Minnesota experience. *Fertil Steril*, 1992;57:756-61.

17. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril*, 1988;49:944-55.

18. Tridenti G, Bruni V, Ghirardini G. Double uterus with a blind hemivagina and ipsilateral renal agenesis: clinical variants in three adolescent women: case

report and literature review. *Adolesc Pediatr Gynecol*, 1995;8:201.

19. Trolano R, McCarthy S. Mullerian duct anomalies: imaging and clinical issues. *Radiology* 2004;233:19-34.

20. Wunderlich M. Seltene Variante einer Genitalmissbildung mit Aplasie der rechten Niere. *Zentralbl Gynäkol*, 1976;98:559-62.

21. Zurawin R, Dietrich J, Heard M, et al. Didelphic uterus and obstructed hemivagina with renal agenesis. Case report and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2004;17:137-41.

ФАКТОР V LEIDEN И C677T MTHFR ГЕНЕТИЧНИ ДЕФЕКТИ ЗА ТРОМБОФИЛИЯ, СЪЧЕТАНИ С ХИПЕРФИБРИНОГЕНЕМИЯ, ПЕРСИСТИРАЩ ВИСОК CRP И ЛЕВКОЦИТОЗА У НОВОРОДЕНО С ПЕРИНАТАЛНА ИНФЕКЦИЯ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

А. Вълкова¹, К. Ковачева², А. Антонов³, П. Иванов⁴

1 Неонатологично отделение

2 Сектор „Медицинска генетика“

3 Хематологична клиника, 4 Сектор „Биохимия“

Медицински Университет – Плевен

Резюме. Представя се клиничен случай на новородено с перинатална инфекция, при което въпреки масивната антибиотична терапия и добро общо състояние, се наблюдава хиперфибриногенемия, персистиращ висок CRP и левкоцитоза. Изброените маркери на възпаление и екстравазацията на кръв при корекция на анемичен синдром, насочват към търсене на други възможни причини. Проведеният ДНК-анализ за генетични мутации свързани с тромбофилия установява носителство на фактор V Leiden и вариант C677T MTHFR.

Ключови думи: фактор V Leiden, CRP, хиперфибриногенемия, новородено

FACTOR V LEIDEN AND C677T MTHFR THROMBOPHILIC MUTATIONS ASSOCIATED WITH HYPERFIBRINOGENEMIA, PERSISTENT HIGH CRP AND LEUCOCYTOSIS IN NEWBORN BABY WITH PERINATAL INFECTION – A CLINICAL CASE

A. Valkova, K. Kovacheva, P. Ivanov

Summary. We present a clinical case of newborn baby with perinatal infection. Despite the solidly antibiotic therapy and good condition of the neonate, we observed hyperfibrinogenemia, persistent high CRP and leucocytosis. These inflammatory markers and the extravasation of blood during correction of anaemic syndrome draw attention to the role of other causal factors. DNA analysis for thrombophilic mutations identifies factor V Leiden and C677T MTHFR variant.

Въведение

Наследствената тромбофилия се дефинира като генетично детерминирана склонност към развитие на тромби/тромбемболизъм. Приема се като многофакторен модел, при който тромботичните събития са резултат от взаимодействия между генетични и средови рискови фактори, като перинатална асфиксия, неонатална инфекция,

дехидратация и други.

Честотата на носителство на генетични дефекти за тромбофилия в общата популация е относително висока – около 10%, но при пациенти със симптоматични тромбози до 18 годишна възраст тя достига до 54% в сравнение с възрастните пациенти, при които се открива в 30% от случаите.

64. Иванов П, Комса–Пенкова Р, Конова Е, **Ковачева К**, Иванов И, Иванов М, Танчев С. Фактори, предразполагащи към тромбофилия при жени с анамнеза за загуби на плода след 20-та гестационна седмица. Акушерство и гинекология. 2009; 48 (4): 3-8. (SJR 0.103)

ISSN 0324-0959

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
BULGARIAN SOCIETY OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ФАКТОРИ, ПРЕДРАЗПОЛАГАЩИ КЪМ ТРОМБОФИЛИЯ ПРИ ЖЕНИ С АНАМНЕЗА ЗА ЗАГУБИ НА ПЛОДА СЛЕД 20-та ГЕСТАЦИОННА СЕДМИЦА

Иванов П.¹, Комса–Пенкова Р.¹, Конова Е.^{2,3}, Ковачева К.⁴, Иванов Ив.¹,
Иванов М.¹, Танчев Ст.⁵

- 1 Сектор Биохимия, Медицински университет, Плевен, Р-л Катедра Доц. Регина Комса-Пенкова
- 2 Клиничен институт по репродуктивна медицина (КИРМ), гр. Плевен
- 3 Център по Клинична имунология, УМБАЛ „Г. Страшки“, Плевен
- 4 Сектор Медицинска Генетика, Медицински университет, Плевен
- 5 Катедра по Акушерство и гинекология, Медицински университет, Плевен,
Р-л Катедра – доц. Стоян Танчев

Резюме. Изследване имаше за цел проследяване на връзката между носителството на вродените тромбофилични фактори: фактор V Leiden (FVL) и мутацията в гена за протромбин 20210 G>A (PTM 20210 G>A) и развитието на повишен риск от интраутеринна смърт на плода след 20 гестационна седмица и мъртво раждане (МР).

Тридесет и три жени с МР бяха изследвани за носителство на FVL и PTM 20210 G>A. Жени с многоплодна бременност, вродени аномалии на женска полова система, интраутеринни инфекции, хорионамнионит бяха изключени от изследването. Контролна група се състоеше от 79 жени без анамнеза за репродуктивни неудачи.

Носителството на FVL се различаваше статистически значимо между пациенти и контролна група (съответно 21,1% и 6,3%, OR=3,98; 95% CI 1,02 – 16,14, p = 0,045). Носителството на PTM 20210 G>A беше по-високо при жените с МР, в сравнение с контролна група (съответно 10% и 2,5%, OR 3.85, 95% CI 0,49 – 35,08, p - ns). Всичките седем жените с интраутеринна смърт на плода, имащи и други акушерски усложнения, предхождани МР (пreekлампсия, интраутеринно изоставане в развитието на плода, преждевременно отлепване на плацентата) имаха носителство на тромбофилични фактори.

Установихме висока корелация между развитието на интраутеринна смърт на плода, МР и носителството на FVL и PTM 20210 G>A (p - ns за PTM 20210 G>A, поради рядка честота на тромбофиличния фактор и малка група изследвани жени. Получените данни ни позволяват да препоръчаме рутинно тестване за носителството на тромбофилични фактори при жени с

65. Вълкова А, Ковачева К, Йонов М, Росманова Р, Атанасова В, Славкова Н, Иванов П. Надбъбречна хеморагия при новородено дете с фактор V Leiden – клиничен случай. *Акушерство и гинекология*. 2009; 48 (5): 47-50. (SJR 0.103)

НАДБЪБРЕЧНА ХЕМОРАГИЯ У НОВОРОДЕНО ДЕТЕ С ФАКТОР V LEIDEN – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

А. Вълкова¹, К. Ковачева², М. Йонов¹, Р. Росманова¹, В. Атанасова¹, Н. Славкова¹, П. Иванов³

¹ Неонатологично отделение

² Сектор "Медицинска генетика"

³ Сектор „Биохимия“

Медицински Университет – Плевен

Резюме. Неонаталната надбъбречна хеморагия често е асоциирана с родова травма, перинатална асфиксия, септицемия, коагулационни дефекти и тромбемболизъм.

Представяме клиничен случай на двустранна надбъбречна хеморагия в дете, родено в състояние на перинатална асфиксия. Ехографските данни за подостра надбъбречна хеморагия насочват към вероятния и антенатален произход. Проведеният ДНК-анализ за генетични дефекти за тромбоза, установява носителство на фактор V Leiden мутация.

Ключови думи: надбъбречна хеморагия, фактор V Leiden, новородено

ADRENAL HEMORRHAGE IN A NEWBORN WITH FACTOR V LEIDEN – A CLINICAL CASE

A. Valkova, K. Kovacheva, M. Ionov, R. Rosmanova, V. Atanasova, N. Slavkova, P. Ivanov

¹ Department of Neonatology

² Department of Medical Genetics

³ Department of Biochemistry

Medical University of Pleven

Abstract: Neonatal adrenal hemorrhage is frequently associated with birth trauma, perinatal asphyxia, septicemia, coagulation defects and thromboembolism.

We report a case of bilateral adrenal hemorrhage in newborn baby with perinatal asphyxia.

Ultrasound findings of subacute adrenal hemorrhage draw attention to its presumable antenatal genesis. DNA analysis for thrombophilic mutations identifies factor V Leiden.

Въведение

Неонаталната надбъбречна хеморагия е асоциирана често с родова травма, перинатална асфиксия, септицемия, коагулопатии и тромбемболизъм, което предполага вероятната и многофакторна патогенеза.

Честотата на надбъбречната хеморагия е най-висока в периода на новороденото, в сравнение с останалите възрастови периоди - 1,9 случая на 1000 живородени за САЩ /1/. Фактор, който допринася за това, е анатомичните особености на неонаталните адrenalни жлези, които са богато васкуларизирани, с относително голямо тегло (2-4 грама в сравнение с теглото им при възрастните от 4-5 грама).

Въз основа на аутопсионни резултати, според едни автори в близо 50% от случаите с надбъбречна хеморагия се открива тромбоза на реналната вена /2/, а според други автори - в 33 от 78 случая на адrenalна хеморагия и некроза се открива надбъбречна венозна тромбоза /2/.

Дясната адrenalна жлеза е 3-4 пъти по-често засегната от лявата, като само в 5-10% от случаите се открива двустранна надбъбречна хеморагия /3/.

Леко кървене в надбъбречната кора може да бъде асимптомно. Масивната надбъбречна хеморагия е рядка, но животозастрашаваща. Най-честата и клинична изява е анемия, пролонгирана жълтеница, палпируеми маси или хиповолемичен шок /3/. Необичайна проява е скроталния хематом, след руптура на надбъбречната капсула, и десцендиране на кръвта от ретроперитонеума или перитонеалната кухина в скротума. Много рядко, най-вече при възрастни, настъпва надбъбречна недостатъчност вследствие деструкция на 90% от адrenalната тъкан /4/.

Клиничен случай

Донесено новородено с тегло 3670 грама от I-ва нормално протекла бременност, нормален механизъм на раждане, с тежка интрапартална асфиксия.

66. Иванов П, Комса-Пенкова Р, Иванов И, Конова Е, Ковачева К, Симеонова М, Танчев С. Активност на плазминоген активатор инхибитор – 1 при жени с повтарящи се ранни спонтанни аборти. Акушерство и гинекология. 2010; 49(5): 3-8. (SJR 0.104)

ISSN 0324-0959

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
BULGARIAN SOCIETY OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

АКТИВНОСТ НА ПЛАЗМИНОГЕН АКТИВАТОР ИНХИБИТОР - 1 ПРИ ЖЕНИ С ПОВТАРЯЩИ СЕ РАННИ СПОНТАННИ АБОРТИ

Иванов П.¹, Комса-Пенкова Р.¹, Иванов Ив.¹, Конова Е.^{2,3}, Ковачева К.⁴, Симеонова М.⁴, Танчев Ст.⁵

- 1 МУ – Плевен, Сектор Биохимия
- 2 Център по Клинична имунология, УМБАЛ „Г. Страшки“, Плевен
- 3 Клиничен Институт по Репродуктивна Медицина, Плевен
- 4 МУ – Плевен, Сектор Медицинска Генетика
- 5 МУ – Плевен, Катедра по Акушерство и гинекология

Резюме. Целта на настоящето проучване бе да проследи връзката между носителството на полиморфизъм 4G/5G - генотип 4G/4G в гена на плазминоген активатор инхибитор тип 1 (PAI-1) и повишаването на риска от развитие на повтарящи се спонтанни аборт преди 10 гестационна седмица (гс).

Полиморфизмът 4G/5G, както и фактор V Leiden (FVL), мутацията в гена на протромбина (FII) 20210 G>A и еднонуклеотидната замяна 677 C>T в гена на метилентетрахидрофолат редуктазата (MTHFR) бяха изследвани при 110 жени с два или повече спонтанни аборта преди 10 гс и при 97 жени без репродуктивни неудачи, имащи поне една бременност, завършила с раждането на здраво дете.

Сигнификантна разлика беше установена при сравнението на носителството на PL 4G/5G между жените със спонтанни аборти и контролна група (носителство на полиморфизма съответно 41,8% и 26,8%, OR: 1,96, 95% CI: 1,05 3,69, p=0,034). Статистически значимата разлика между двете групи се запази и след изключване на жените носители на FVL, FII 20210 G>A и 677 C>T в MTHFR (носителство на полиморфизма съответно 44,1% и 24,7%, OR: 2,5, 95% CI: 1,15 5,45, p=0,018).

Установената връзка между носителството на PL 4G/5G и повишаване риска от развитие на ранни спонтанни аборти предразполага включването на този полиморфизъм в панела от тромбофилични фактори, изследвани при анамнеза за репродуктивни неудачи. Резултата има връзка с обсъждане профилактичното приложение на ниско-молекулярни хепарини при следващи бременности, с цел предотвратяване на спонтанен аборт.

67. Иванов П, Комса-Пенкова Р., Конова Е., Гечева С., Иванов И., Ковачева К., Симеонова М., Танчев С. Съчетано носителство на тромбофилични фактори при жени с късни спонтанни аборти. Акушерство и гинекология. 2011; 50 (3): 8-12. (*SJR 0.113*)

СЪЧЕТАНО НОСИТЕЛСТВО НА ТРОМБОФИЛИЧНИ ФАКТОРИ ПРИ ЖЕНИ С КЪСНИ СПОНТАННИ АБОРТИ

Иванов П.^{1,3}, Комса-Пенкова Р.¹, Конова Е.^{2,3}, Гечева С.², Иванов И.¹, Ковачева К.⁴, Симеонова М.⁴, Танчев С.⁵

1 МУ – Плевен, Сектор Биохимия

2 Център по Клинична имунология, УМБАЛ „И. Странски“, Плевен

3 Клиничен Институт по Репродуктивна Медицина, Плевен

4 МУ – Плевен, Сектор Медицинска Генетика

5 МУ – Плевен, Катедра по Акушерство и гинекология

Резюме. Целта на настоящето проучване бе да оцени ролята на комбинираното носителство на два или повече вродени тромбофилични фактора за риска от развитие на повтарящи се късни спонтанни аборти.

За носителство на полиморфизъм 4G/5G (PL 4G/5G) – генотип 4G/4G в гена на плазминоген активатор инхибитор тип 1 (PAI-1), Фактор V Leiden (FVL) и мутацията 20210 G>A в гена на протромбин (FII) бяха изследвани 52 жени с два или повече спонтанни аборта между 10 и 20 гестационна седмица (гс), както и 125 жени без репродуктивни неудачи имащи поне една нормално протекла бременност завършила с раждането на жив доносен плод.

Съчетаното носителство на два фактора се срещаше по-често при жените с репродуктивни неудачи (7,7%) в сравнение с носителството в контролна група (3,2%), (OR=2,52, 95% CI (0,5 – 12,62), $p>0,05$). Най-често срещаната комбинация от фактори беше съчетаното носителство на FVL с PL 4G/5G – съответно 5,8% и 0,8% при жени с репродуктивни неудачи и контролна група (OR=7,59, 95% CI (0,68 – 191,04, $p>0,05$). Поради относително малката група изследвани жени, резултатите не достигат статистически значима разлика при сравнение носителството на тромбофилични фактори при пациенти и контролна група.

Потвърждаването в по-големи проучвания на установената слаба зависимост между съчетаното носителство на два тромбофилични фактора и повишаване риска от настъпване на спонтанен аборт след 10 гс има отношение към по-прецизното провеждане на антикоагулантна профилактика при последваща бременност при жени с вродена тромбофилия.

Ключови думи: повтарящи се спонтанни аборти между 10 и 20 гестационна седмица, съчетано носителство на тромбофилични фактори, антикоагулантна профилактика през бременността

Проучването е финансирано от Медицински Университет – Плевен.

COMBINED THROMBOPHILIC FACTORS AMONG WOMEN WITH LATE RECURRENT SPONTANEOUS ABORTIONS

Ivanov P.^{1,3}, Komsa-Penkova R.¹, Konova E.^{2,3}, Gecheva Sv.², Ivanov I.¹, Kovacheva K.⁴, Simeonova M.⁴, Tanchev St.⁵

1 Department of Biochemistry, University of Medicine of Plevan

2 Center of Clinical Immunology, University Hospital of Plevan

3 Clinical Institute of Reproductive Medicine, Plevan

4 Department of Medical Genetics, University of Medicine of Plevan

5 Department of Obstetric and Gynecology, University Hospital of Plevan

Abstract. The aim of this study was to assess the role of combined thrombophilic factors carrier status for development of late recurrent pregnancy loss (RPL).

The polymorphism 4G/5G (PL 4G/5G) – genotype 4G/4G in plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), Factor V Leiden (FVL) and prothrombin (FII) gene mutation 20210 G>A in 52 women with recurrent pregnancy loss between 10 and 20 weeks of gestation and in 125 healthy women with at least one uncomplicated full-term pregnancy was investigated.

Combined carrier status for thrombophilic factors was more pronounce among women with RPL (7.7%) compared to control subjects (3.2%), (OR=2.52, 95% CI (0.5 – 12.62), p -ns). The most common association

68. Иванов П, Гечева С., Цвятковска Ц., Измаилов А., Комса-Пенкова Р., Ковачева К., Конова Е., Симеонова М., Танчев С.. Полиморфизъм А1/А2 в гена на тромбоцитен интегрин бета3 при жени с интраутеринна смърт на плода. Акушерство и гинекология. 2012; 51 (4): 8-12. (SJR 0.104)

Акушерство и гинекология - Брой 4, 2012

ПОЛИМОРФИЗЪМ А1/А2 В ГЕНА НА ТРОМБОЦИТЕН ИНТЕГРИН БЕТА3 ПРИ ЖЕНИ С ИНТРАУТЕРИННА СМЪРТ НА ПЛОДА

Иванов П.¹, Гечева Св.³, Цвятковска Цв.¹, Измаилов Ал.¹, Комса-Пенкова Р.¹, Ковачева К.⁴, Конова Е.^{2,3}, Симеонова М.⁴, Танчев Ст.⁵

- 1 - МУ – Плевен, Сектор Биохимия
- 2 - Клиничен Институт по Репродуктивна Медицина, Плевен
- 3 - Център по Клинична имунология, УМБАЛ „Г. Странски“, Плевен
- 4 - МУ – Плевен, Сектор Медицинска Генетика
- 5 - МУ – Плевен, Катедра Акушерство и гинекология

Резюме. Носителството на тромбофилични мутации от страна на майката се определя като рисков фактор за настъпване на репродуктивни неудачи, но до момента значението на не всички фактори е добре изяснено. Значението на носителството на полиморфизъм А1/А2 (PL A1/A2) в тромбоцитния интегрин бета3 е тема на настоящото проучване.

Седемдесет жени с интраутеринна смърт на плода (ИУСП) и мъртво раждане след 20 гестационна седмица и 100 жени без анамнеза за репродуктивни неудачи бяха изследвани за носителството на PL A1/A2.

Носителството на PL A1/A2 бе по-високо сред жените с ИУСП в сравнение с контролна група, без разликата да достига статистическа значимост (съответно 28,3% and 17%, OR = 1,93; 95% CI: 0,84 – 4,45). След рандомизиране на пациентите по отношение носителството на Фактор V Leiden (FVL) и мутацията 20210 G>A в гена на протромбина (FII), носителството на PL A1/A2 остана по-високо при жените с ИУСП без да достига статистически значима разлика (28,2% OR= 1,92; 95% CI: 0,78 – 4,75). Комбинираното носителство на PL A1/A2 с FVL или FII 20210 G>A беше достоверно по-високо при пациенти в сравнение с контроли (съответно 20% and 2%, p<0,0001).

Независима значението на PL A1/A2 за възникването и развитието на ИУСМ не се установи, но може да се приеме ролята му като допълнителен фактор при комбинирано носителство на тромбофилични фактори.

Ключови думи: полиморфизъм А1/А2 в тромбоцитен гликопротеин бета3, интраутеринна смърт на плода, комбинирано носителство на тромбофилични фактори.

PLATELET INTEGRIN BETA3 A1/A2 POLYMORPHISM IN WOMEN WITH STILLBIRTH

Ivanov P.^{1,2}, Gecheva Sv.³, Tsvyatkovska Tsv.¹, Izmailov A.¹, Komsa-Penkova R.¹, Kovacheva K.⁴, Konova E.^{2,3}, Simeonova M.⁴, Tanchev St.⁵

- 1 - Department of Biochemistry, Medical University, Plevan, Bulgaria
- 2 - Clinical Institute for Reproductive Medicine, Plevan, Bulgaria
- 3 - Center of Clinical Immunology, University Hospital of Plevan, Bulgaria
- 4 - Department of Medical genetics, Medical University, Plevan, Bulgaria
- 5 - Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Plevan, Bulgaria

Abstract. Maternal thrombophilia was recently discussed as possible cause for pregnancy complication, although the roles of some coagulation factors have not been clarified. Carrier status for platelet integrin beta3 polymorphism A1/A2 (PL A1/A2) was considered as possible risk factor for pregnancy complication.

Seventy women with one or more stillbirth (intrauterine fetal death after 20 week of gestation) and 100 healthy control subjects were evaluated for PL A1/A2 to assess the impact of polymorphism for late pregnancy loss.

The prevalence for PL A1/A2 in women with stillbirth was higher but not significantly differs from carrier status in control subjects (respectively 28.3% and 17%, OR= 1.93; 95% CI: 0.84 – 4.45). After adjustment for carrier status for Factor V Leiden (FVL) and Prothrombin (FII) gene mutation 20210 G>A the prevalence of PL A1/A2 remains a similar (28.2% OR= 1.92; 95% CI: 0.78 – 4.75). Combined carriers status for PL A1/A2 with FVL or FII 20210 G>A have had significantly higher prevalence in investigated group comparing with control subjects (respectively 20% and 2%, p<0.0001).

69. Иванов П, Конова Е., Гечева С., Цвятковска Ц., Измайлов А., Комса-Пенкова Р., Иванов И., Големанов Г., **Ковачева К.**, Симеонова М., Танчев С. Фактор V Leiden при асистирані репродуктивни технологии. Акушерство и гинекология. 2013; 52 (6): 11-14. (SJR 0.117)

ФАКТОР V LEIDEN ПРИ АСИСТИРАНИ РЕПРОДУКТИВНИ ТЕХНОЛОГИИ

Иванов П.^{1,2}, Конова Е.^{2,3}, Гечева С.³, Цвятковска Ц.¹, Измайлов А.¹, Комса-Пенкова Р.¹, Иванов И.¹, Големанов Г.¹, Ковачева К.⁴, Симеонова М.⁴, Танчев С.⁵

1 МУ – Плевен, Сектор Биохимия

2 Клиничен Институт по Репродуктивна Медицина, Плевен

3 Център по Клинична имунология, УМБАЛ „Г. Страшки“, Плевен

4 МУ – Плевен, Сектор Медицинска Генетика

5 МУ – Плевен, Катедра Акушерство и гинекология

Резюме. Множество фактори имат значение за настъпването на имплантацията и развитието на ембриона. Повторните репродуктивни неуспехи след асистирана репродукция налагат търсене на фактори, имащи отношения към ендометриалната рецептивност и имплантацията на ембриона. Тромбофилични фактори като Фактор V Leiden (FVL) се предполага, че имат значение за имплантацията, като повлияват ендометриалната рецептивност по механизъм, различен от хемостатичната им функция.

В настоящето изследване се проучи носителството на Фактор V Leiden (FVL) сред 188 жени с една или повече неуспешни IVF процедури и контролна група от 97 жени без репродуктивни неуспехи, реализирали поне една успешна бременност.

Не се установи сигнификантна разлика в носителството на тромбофиличния фактор сред пациентки и контролна група: съответно 5,9% и 7,2%, OR 0,80, 95% CI (0,26–2,73, $p>0,05$). Носителството на FVL сред здрави индивиди бе в незначително по-високо в сравнение с жените с неуспешен IVF.

Набелязан е позитивен ефект върху имплантацията при носителство на FVL. Познаването на тромбофиличния статус при жени с повтарящи се имплантационни загуби след IVF има отношение към правилното прецизиране на нуждата и началото на приложение на антикоагулантна терапия за профилактика на следващи имплантационни загуби.

Ключови думи: тромбофилия, IVF, антикоагулантна терапия.

Проучването е финансирано от Медицински Университет – Плевен.

FACTOR V LEIDEN IN WOMEN WITH REPEATED IVF FAILURES

Ivanov P^{1,2}, Konova E^{2,3}, Gecheva Sv³, Tsyatkovska Tsv¹, Izmailov A¹, Komsa-Penkova R¹, Ivanov I¹, Golemanov G¹, Kovacheva K⁴, Simeonova M⁴, Tanchev St⁵

1 Department of Biochemistry, Medical University, Plevan, Bulgaria

2 Clinical Institute for Reproductive Medicine, Plevan, Bulgaria

3 Center of Clinical Immunology, University Hospital of Plevan, Bulgaria

4 Department of Medical genetics, Medical University, Plevan, Bulgaria

5 Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Plevan, Bulgaria

Abstract. A plenty of factors have been connected with embryo implantation and further fetus development. Recurrent implantation failure (RIF) after assisted reproductive technology (ART) forces seeking the causes of decreased endometrial receptivity. A non-haemostatic function of thrombophilic mutations such as Factor V Leiden (FVL) was considered a factor related with endometrial receptivity.

One hundred eighty eight women with two or more RIF after in vitro fertilization procedures investigated for carrier status for FVL was compared with carrier status of 97 women without reproductive failure who give a birth of at least one healthy child.

There was no significant difference in carrier status for FVL in patients and controls (5.9% and 7.2% respectively, OR 0.80, 95% CI (0.26–2.73, $p>0.05$). Negligible higher prevalence of FVL was found in healthy subjects compared with women with RIF.

A slightly positive relationship was found between FVL and embryo implantation. A preliminary determination of thrombophilic status in RIF women could specify needing or rejection of anticoagulant therapy during implantation period.

Key words: thrombophilia, IVF, anticoagulant therapy

70. Иванов П, Гечева С., Цвятковска Ц., Измайллов А., Комса-Пенкова Р., Ковачева К., Конова Е., Симеонова М., Танчев С. 677 С>Т полиморфизъм в MTHFR като фактор за ембрионални загуби на плода. Акушерство и гинекология. 2014; 53 (1): 8-12. (SJR 0.124)

5. Kekki, M., T. Kurki, J. Paavonen, E-M. Rutanen. Insulin-like growth factor – binding protein-1 in cervix as a marker of infectious complications in pregnant women with bacterial vaginosis. - Lancet, 1999, №353, 1494.

6. Lembed, A. et al. New rapid bed-side test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions. - Acta

Obstet. Gynecol. Scand., 2002, №81, 706-712.

7. Nuutila, M. et al. Phosphorylated isoforms of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervix as a predictor ripenes. - Obstet. Gynecol., 1999, №94, 243-249.

8. Rutanen, E-M. Insulin-like growth factors in obstetrics. - Curr. Opin. Obstet. Gynecol., 2000, №12, 163-168.

677 С>Т ПОЛИМОРФИЗЪМ В MTHFR КАТО ФАКТОР ЗА ЕМБРИОНАЛНИ ЗАГУБИ НА ПЛОДА

Иванов П.^{1,2}, Гечева Св.³, Цвятковска Цв.¹, Измайллов Ал.¹, Комса-Пенкова Р.¹, Ковачева К.⁴, Конова Е.^{2,3}, Симеонова М.⁴, Танчев Ст.⁵

1 МУ – Плевен, Сектор Биохимия

2 Клиничен Институт по Репродуктивна Медицина, Плевен

3 Център по Клинична имунология, УМБАЛ „Г. Странски“, Плевен

4 МУ – Плевен, Сектор Медицинска Генетика

5 МУ – Плевен, Катедра Акушерство и гинекология

Резюме. Загубите на плода преди 10 гестационна седмица (гс) се определят от фактори, свързани с ендометриалната рецептивност и регулацията на генната експресия на ключови гени в развиващия се ембрион. Метилирането на гените е ключов момент в регулирането на генната експресия. Поради ключовото значение на метилентетрахидрофосфат редуктазата за (MTHFR) в метаболизма на метионина се счита, че дефектите в ензима могат да имат отношение към метаболизма на развиващия се ембрион.

Целта на настоящото проучване е да установи съществува ли връзка между носителството на Т алела в полиморфизма 677 С>Т в MTHFR и развитието на повторни ембрионални загуби (преди 10 гс). Изследваха се 106 жени с три и повече загуби на бременността преди 10 гс и 165 жени без репродуктивни неудачи за носителство на СТ и ТТ генотип за 677 С>Т.

Шестнадесет от жените с репродуктивни неудачи (15,1%) бяха носители на ТТ генотип, 54 (50,9%) бяха са хетерозиготни носители (СТ) на Т алела. Носителството на двата генотипа бяха с по-висока честота в сравнение с контролна група (съответно 13,9% за ТТ генотип и 43,9% за СТ генотип) без да достига достоверна разлика (OR и 95% CI съответно 1,1, 0,52-2,3 и 1,34, 0,8-2,26, $p>0,05$). Т алела (съответно в хомозиготно и хетерозиготно състояние) беше установен в по-висок процент при пациенти в сравнение с контроли (съответно 66% и 57,6%, OR 1,43, 95% CI 0,84-2,46, $p>0,05$).

Настоящото проучване установява слаба връзка между полиморфизма 677 С>Т в гена на MTHFR и развитието на повтарящи се ембрионални загуби на плода (преди 10 гс). Носителството на Т алела може да се обсъжда само в общата констелация от рискови фактори свързани с много ранните ембрионални загуби и не може да бъде приет като основна причина за загуба на бременността преди 10 гс.

Ключови думи: тромбофилия, 677 С>Т генетичен вариант в MTHFR, повтарящи се ембрионални загуби на плода

71. Иванов П, Конова Е., Комса-Пенкова Р., Ковачева К., Николов Н., Симеонова М., Танчев С. Загуби на плода преди плацентация свързани с вродени промени в ангиотензин-конвертиращия ензим. Акушерство и гинекология. 2014; 53 (4): 12-16. (SJR 0.124)

ЗАГУБИ НА ПЛОДА В ПЕРИОДА ПРЕДИ ПЛАЦЕНТАЦИЯ СВЪРЗАНИ С ВРОДЕНИ ПРОМЕНИ В АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТИРАЩИЯ ЕНЗИМ

Иванов П.^{1,2}, Конова Е.^{2,3}, Комса-Пенкова Р.¹, Ковачева К.⁴, Николов Н.⁵, Симеонова М.⁴, Танчев Ст.⁵

¹ МУ - Плевен, Сектор Биохимия

² Клиничен Институт по Репродуктивна Медицина, Плевен

³ Център по Клинична имунология, УМБАЛ „Г. Странски“, Плевен

⁴ МУ - Плевен, Сектор Медицинска Генетика

⁵ МУ - Плевен, Катедра Акушерство и гинекология

Балансът между коагулация и фибринолиза е един от ключовите процеси свързани с имплантацията на човешкия ембрион. Ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) регулира активността на плазминоген активатор инхибитор тип 1, който директно опосредства протеолитичната активност на трофобласта по време на имплантацията. Промените в активността на ACE могат да нарушат трофобластната активност и с това да са причина за ранна (преди развитието на плацентата) загуба на плода.

Това изследване проучва връзката между носителството на полиморфизъм I/D в гена на ACE, повишаващ активността на ензима и риска от загуба на плода между 10 и 14 седмица на бременността.

Седемдесет и една жени с две или повече загуби на плода между 10 и 14 седмица на бременността и 75 жени без усложнения на бременността с поне една бременност завършила с раждането на жив доношен плод бяха изследвани за носителство на полиморфизъм I/D в гена на ACE.

Генотип DD по полиморфизма беше установен съответно в 31% и 24% от жените с повторна загуба на бременността и контролна група. Хетерозиготното носителство (генотип ID) се установи съответно в 47,9% и 54,7%. Съобразно доминантен модел на сравнение DD генотипа преобладаваше несигнификантно сред изследваната в сравнение с контролна група (OR=1,42, 95% CI (0,64-3,15)).

I/D полиморфизмът в гена на ACE може да се определи като допълнителен фактор повлияващ риска от ранна загуба на плода. Неговото значение може да се оцени след вземане предвид влиянието на други придобити и вродени фактори имащи значение за процеса на имплантация на ембриона.

Ключови думи: ACE полиморфизъм, повторни загуби на плода, имплантация.

PREPLACENTATION PREGNANCY LOSS IN CASES OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INSERTION/DELETION POLYMORPHISM

Ivanov P.^{1,2}, Konova E.^{2,3}, Komsa-Penkova R.¹, Kovacheva K.⁴, Nikolov N.⁵, Simeonova M.⁴, Tanchev St.⁵

¹ Department of Biochemistry, Medical University, Plevan, Bulgaria

² Clinical Institute for Reproductive Medicine, Plevan, Bulgaria

³ Center of Clinical Immunology, University Hospital of Plevan, Bulgaria

⁴ Department of Medical genetics, Medical University, Plevan, Bulgaria

⁵ Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Plevan, Bulgaria

The balance between coagulation and fibrinolysis processes is critical for establishment and development of early pregnancy. Angiotensin-converting enzyme (ACE) is related with plasminogen activator inhibitor-1 activity which is a key regulator in embryo implantation. Therefore polymorphisms in ACE gene and variation in ACE activity could be associated with an early pregnancy wastage risk.

This study investigated carrier status for insertion/deletion (I/D) polymorphism in intron 16 of ACE gene in 71 women with two or more pregnancy loss in preplacental period (between 10 and 14 weeks of gestation) and 75 women without pregnancy complications.

DD genotype for I/D polymorphism was found respectively in 31% and 24% in patients and controls.

72. Поповска С, Иванов И, Динева Т., Йорданов А., Томов С., Ковачева К., Камбурова З., Иванова В., Бонева И., Митева С. Морфологично и имунохистохимично базирани скриниращи критерии за селекция на пациенти с вероятни мутации на BRCA1 гените при първичен карцином на яйчника. Акушерство и гинекология. 2014; 53 (4): 21-28.

(SJR 0.124)

МОРФОЛОГИЧНО И ИМУНОХИСТОХИМИЧНО БАЗИРАНИ СКРИНИРАЩИ КРИТЕРИИ ЗА СЕЛЕКЦИЯ НА ПАЦИЕНТИ С ВЕРОЯТНИ МУТАЦИИ НА BRCA1 ГЕНА ПРИ ПЪРВИЧЕН КАРЦИНОМ НА ЯЙЧНИК

Поповска С.¹, И. Иванов¹, Т. Динева², А. Йорданов², С. Томов², К. Ковачева³, Камбурова³, В. Иванова⁴, И. Бонева¹, С. Матева¹

¹ Катедра „Патологоанатомия“ - Медицински Университет-Плевен

² Клиника „Онкогинекология“ - Медицински Университет-Плевен

³ Сектор „Медицинска Генетика“, Катедра „Микробиология, вирусология и медицинска генетика“ - Медицински Университет-Плевен

⁴ Катедра „Патологоанатомия“ - Медицински Университет-София

Резюме и цел: Карциномът на гърдата (КГ) и овариалният карцином (ОК) са едни от най-честите злокачествени заболявания, засягащи жените. В етиологията и на двата карцинома участват фактори на средата и генетични изменения. Сред основните гени, определящи предиспозиция за КГ и ОК, най-чести са BRCA1 (BRCA1) и BRCA2 (BRCA2). Случаите на КГ или ОК, при които се открива герминативна мутация в BRCA1/2 се определят като наследствени. Тъй като определянето на генетичните изменения в BRCA1/2 е скъпо изследване ние си поставихме за цел да селектираме, на базата на определени морфологични и имунохистохимични критерии, пациентки с доказан карцином на яйчника, за генетично изследване на изменения в BRCA1.

Материал и методи: Обект на ретроспективен анализ бяха 29 случая със серозен папиларен ОК от архива на отделението по Клинична Патология на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ Плевен. Извърши се морфологична оценка и последващо имунохистохимично изследване с антитела срещу p53, anti BRCA1 и против пролиферативния маркер Ki-67.

Резултати: От изследваните 29 серозни папиларни карциноми на яйчника 19 (65,52%) се установиха с данни за загуба на имунохистохимичната експресия за BRCA1 и подходящи за последващо генетично изследване за изменения в BRCA1.

Заключение: Наборът от морфологични и имунохистохимични критерии позволява отсяване на жените, подлагани на генетично тестване, тъй като то е скъпо, а честотата на BRCA1 мутациите в общата популация е изключително ниска.

Ключови думи: карцином на яйчник, скрининг, морфологични и имунохистохимични критерии, генетично тестване

MORPHOLOGICALLY AND IMMUNOHISTOCHEMICALLY BASED SCREENING CRITERIA FOR SELECTION OF PATIENTS WITH POSSIBLE MUTATION OF BRCA1 GENE IN PRIMARY OVARIAN CANCER

Popovska S.¹, I. Ivanov¹, T. Dineva², A. Jordanov², K. Kovacheva³, Z. Kamburova³, S. Tomov², V. Ivanova⁴, I. Boneva¹, S. Mateva¹

¹ Dept Pathoanatomy, Medical University-Pleven

² Oncogynecological Clinic, Medical University-Pleven

³ Dept. Microbiology and Medical Genetic, Medical University-Pleven

⁴ Dept Pathoanatomy, Medical University-Sofia

Summary and aim: Breast cancer (BC) and Ovarian cancer (OC) are some of the most common cancers affecting women. Environmental factors and genetic alterations are involved in the etiology of both cancers. The main susceptibility genes that predisposed to BC and OC are BRCA1 (BRCA1) and BRCA2 (BRCA2). Those of BC and OC which are due to germline mutation in BRCA1 / 2 are defined as hereditary. Because of the expensiveness of genetic testing for mutations in BRCA1 we aimed to select patients with ovarian cancer, suitable for genetic testing, on the base of certain morphological and

73. Комса-Пенкова Р, Големанов Г., Георгиева Г., Славов Н., Поповски К., Иванов П., Ковачева К., Атанасова М., Блажев А. Репродуктивни проблеми при жени със синдром на поликистоза на яйчниците, импакт на PAI-1, носителство на 4G/5G PAI-1 полиморфизъм и BMI. Акушерство и гинекология. 2014; 53 (5): 3-9. (SJR 0.124)

ISSN 0324-0959

БЪЛГАРСКО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
BULGARIAN SCIENTIFIC SOCIETY OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

РЕПРОДУКТИВНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ ЖЕНИ СЪС СИНДРОМ НА ПОЛИКИСТОЗА НА ЯЙЧНИЦИТЕ, ИМПАКТ НА PAI-1, НОСИТЕЛСТВО НА 4G/5G PAI-1 ПОЛИМОРФИЗЪМ И BMI.

Комса-Пенкова Р.¹, Големанов Г.¹, Георгиева Г.¹, Славов Н.², Поповски К.³, Иванов П.³, Ковачева К.⁴, Атанасова М.⁵, Блажев А.⁵

¹ МУ- Плевен. Сектор Биохимия.

² МУ- Плевен. Катедра Акушерство и гинекология.

³ Клиничен Институт по Репродуктивна Медицина, Плевен.

⁴ МУ- Плевен, Сектор Медицинска генетика.

⁵ МУ- Плевен, Сектор Биология

Резюме:

Между 7-12% от жените в репродуктивна възраст са засегнати от синдрома на поликистоза на яйчниците (СПКЯ) [1], като голяма част от тях (40 до 70 %) са с наднормено тегло, което допринася много за клиничната картина, така и за увеличаване репродуктивните и метаболитни нарушения.

Цел да се проучи ролята на PAI-1 като възможен рисков фактор за развитието на СПКЯ, са изследвани носителството на промоторен полиморфизъм 675 4G/5G в гена на PAI-1 и нивата на PAI-1 при 67 жени с поликистоза на яйчниците (в групите със СПКЯ и само с ПКЯ) и 70 здрави контроли.

Резултатите от ДНК анализа показват по-висока, макар и несигнификантно, честота на генотипа PAI-1 4G/4G при жени със СПКЯ (OR = 1.6645, p= 0.141). Носителството на 4G/4G генотип в общата група пациенти е също несигнификантно (OR 1.474, p>0.05). Серумните нива на PAI-1 са сигнификантно по-високи при пациенти, сравнено с контроли, но не е намерена значима разлика между тези при СПКЯ и тези при ПКЯ. Установена е корелация между нивата на PAI-1 и носителството на промоторен полиморфизъм 675 4G /5G в гена на PAI-1 при жени с поликистоза

($R = 0.534$, $p = 0.03$), а също така и BMI на пациентите, като корелационните коефициенти са по-високи в групата на СПКЯ (0.572 , $p = 0.04$). Данните от анамнеза показват при пациентките висока честота на репродуктивни проблеми: ранни загуби на плода 48.5% и стерилитет 23.2% , които са значително по-високи в групата със СПКЯ (58.1% спрямо 32.4%). Носителите на 4G полиморфизъм са с по-голям риск за ранните загуби на плода спрямо тези с 5G (61.45% спрямо 36.8%), което потвърждава че PAI-1 и носителството на промоторен полиморфизъм 675 4G/5G в гена на PAI-1 има определено значение при мултифакторната патогенеза и изява на СПКЯ.

Ключови думи: Репродуктивни проблеми, синдром на поликистоза на яйчници, PAI-1, 4G/5G PAI-1 полиморфизъм, BMI.

REPRODUCTIVE PROBLEMS IN WOMEN WITH PCOS, THE IMPACT OF PAI-1 CARRIERS OF 4G PAI-1 POLYMORPHISM AND BMI.

Komsa-Penkova R.¹, Golemanov G.¹, Georgieva G.¹, Slavov N.², Popovski K.³, Ivanov P.³, Kovacheva K.⁴, Atanasova M.⁵, Blajev A.⁵

¹ MU - Pleven, Division Biochemistry,

² MU - Pleven, Department of Obstetrics and Gynecology,

³ Clinical Institute for Reproductive Medicine, Pleven,

⁴ MU - Pleven, Division Medical Genetics,

⁵ MU - Pleven, Division Biology

Summary

Approximately 7-12% of women in reproductive age are affected by PCOS[2] and 40 to 70 percent of them are overweight contributing to the clinical picture of PCOS and increased reproductive and metabolic disorder.

In order to investigate the role of PAI-1 as a possible risk factor for the development of PCOS a group of 67 women with polycystic ovarian disease and 70 healthy controls were investigated for levels of PAI-1 and carriage of the promoter polymorphism 675 4G/5G in gene of PAI-1.

The results of the DNA analysis showed a high carriage of polymorphism 675 4G/4G in promoter of PAI-1 gene in women with PCOS but not as significant ($OR = 1.6645$, $p = 0.141$). Serum levels of PAI-1 were significantly higher in total group of patients compared to controls.

The levels of PAI-1 is correlated with carriage of 675 4G/5G polymorphism in the gene for PAI-1 ($R = 0.534$, $p = 0.03$) as well as with BMI, like correlation coefficients were higher in the group with PCOS (0.572 , $p = 0.04$).

Data from the disease history showed a higher percentage of women with reproductive problems: 61.5% (early pregnancy loss and infertility) significantly higher in the group with PCOS (70.1% compared to 54.1%). The carriers of polymorphism 4G are at greater risk for early pregnancy loss than those with 5G (61.45% as compared to 36.8%), which confirms that carriage of the polymorphism 4G/5G 675 gene PAI-1 has a specific in multifactorial pathogenesis and expression of PCOS.

Key words: Reproductive problems, PCOS, PAI-1, 4G/5G PAI-1 polymorphism, BMI.

Съкращения:

СПКЯ - Синдром на поликистоза на яйчниците

ПКЯ - Поликистоза на яйчниците

BMI - боди мас индекс / индекс на телесно тегло

PAI-1 - plasminogen activator inhibitor 1, плазминоген активатор инхибитор -1

PCR - Polymerase Chain Reaction, полимеразна верижна реакция

ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay, ензим-свързан имуносорбентен анализ

uPA - urokinase plasminogen activator, урокиназа плазминоген активатор

74. Иванов П, Луканов Ц, Конова Е., Блажева С., Рилчева В., Цвятковска Ц., **Ковачева К.** Активност на периферни НК клетки при жени с повтарящи се ранни загуби на бременността. Акушерство и гинекология. 2015; 54 (8): 3-7. (SJR 0.119)

ISSN 0324-0959

БЪЛГАРСКО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
BULGARIAN SCIENTIFIC SOCIETY OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

АКТИВНОСТ НА ПЕРИФЕРНИТЕ НК КЛЕТКИ ПРИ ЖЕНИ С ПОВТАРЯЩИ СЕ РАННИ ЗАГУБИ НА БРЕМЕННОСТТА

Иванов П.^{1,2}, Цв. Луканов³, Е. Конова^{2,3}, Св. Блажева³, В. Рилчева², Цв. Цвятковска¹, К. Ковачева⁴

¹ Сектор Биохимия, МУ – Плевен, Ръководител: доц Р. Комса-Пенкова

² Клиничен Институт по Репродуктивна Медицина, Плевен, Ръководител: доц Е. Конова

³ Център по Клинична имунология, УМБАЛ „Г. Странски“, Плевен, Управител: доц. Цв. Луканов

⁴ Сектор Медицинска Генетика, МУ – Плевен, Ръководител: доц. М. Симеонова

Резюме. НК клетки, намиращи се в периферна кръв се обсъждат като рисков фактор за ранна загуба на бременността. Активирани с цитотоксична активност, произвеждащи цитокини НК, а не само повишения техни брой в периферна кръв вероятно са свързани с риска от репродуктивни неудачи.

В представеното изследване се проучи експресията на мембранный рецептор CD69 върху периферните НК при 55 жени с две или повече загуби на бременността между шеста и дванадесета гестационна седмица, с неизвестна причина за репродуктивни неудачи и 43 жени с поне едно живо родено дете и без анамнеза за загуба на бременността.

Експресията на CD69 рецептора се установи в по-голяма степен сред НК клетките на жените с репродуктивни неудачи в сравнение с контролна група (12,2% срещу 6,5%, $p < 0,005$). В субпопулациите CD56dim и CD56bright НК също се установи повишена експресия на активизиращия рецептор сред изследвана група при сравнение с контролна (съответно 13,2% срещу 7,2 $p < 0,005$; и 4,6% срещу 3,1% $p = 0,04$). CD56brightCD16(-) НК клетки, които са имунофенотипно идентични с

тези разположени в ендометриума се установиха с повишен процент на експресия на CD69 след жените с репродуктивни неудачи (3,3% срещу 1,7%, $p=0,03$).

Първично нарушена регулация на активацията на NK клетките се установява при жените с ранна загуба на бременността, при които не е намерена конкретна причина за репродуктивните неудачи. Изследването на NK клетъчната активност, не само на броя на NK клетките има отношение към изясняването на причините за повторната ранна загуба на бременността.

Ключови думи: NK клетки, NK активност, репродуктивни неудачи.
Проучването е финансирано от Медицински Университет – Плевен.

ACTIVATION OF PERIPHERAL NATURAL KILLER CELLS IN WOMEN WITH REPEATED EARLY PREGNANCY LOSS

Ivanov P.^{1,2}, Tsv. Lukanov³, E. Konova^{2,3}, Sv. Blajeva³, V. Rilcheva², Tsv. Tsvyatkovska⁴, K. Kovacheva⁴

¹Department of Biochemistry, Medical University, Plevan, Bulgaria

²Clinical Institute for Reproductive Medicine, Plevan, Bulgaria

³Center of Clinical Immunology, University Hospital of Plevan, Bulgaria

⁴Department of Medical genetics, Medical University, Plevan, Bulgaria

Summary. The increased number of peripheral blood NK (pNK) cells has been discussed as a factor for embryo implantation failure and early pregnancy loss. However, the assessment of activated pNK cells with increased cytotoxic activity could be a distinct marker for immune dysregulation leading to pregnancy complications.

CD69 membrane receptor expression has been measured by flow cytometry in different subtypes of pNK cells in 55 women with two or more pregnancy loss between six and twelve week of gestation with absence of any hormonal, anatomical or inherited cause for pregnancy loss and in 43 healthy women with at least one delivery at term and no history for reproductive failure.

Increased expression of CD69 in CD56 positive pNK cells was found in the study group compared to controls (12.2% versus 6.5%, $p<0.005$). In addition, the subpopulation of CD56dim and CD56bright pNK cells in women with recurrent pregnancy loss showed increased percent of CD69 activation marker expression compared to controls (respectively 13.2% versus 7.2 $p<0.005$; and 4.6% versus 3.1% $p=0.04$). CD56brightCD16negative pNK cells (identical with those in uterine endometrium) in the investigated group has been found with higher CD69 expression compared to controls (3.3% versus 1.7%, $p=0.03$).

Primary dysregulation in NK cells activity could be supposed in women with repeated early pregnancy loss without another underlined pathology. Investigation of active status of NK cells but not only NK cell count could be evaluation marker of impaired immunology regulation in early pregnancy development.

This investigation was supported by grant of University of Medicine – Plevan.

Key words: NK cells, NK activity, pregnancy loss.

ВЪВЕДЕНИЕ

Промените в имунната система при жената в ранна бременност са от ключово значение за развитието на ембриона, приеман в случая като полу-алогенен трансплантат. Отсъствието на модуляция на имунния отговор в ранна бременност може да се приема като рисков фактор за ранна загубата на бременността. Като системния, така и локалния имунен отговор е необходимо да се променят в ранната бременност за да настъпи приемането и развитието на ембриона в лигавицата на матката след първоначалната адхезия към ендометралните клетки.

Важна част от т.нар Th2 имунен отговор, свързан и промените в имунната система на жената през ранната бременност заемат цитотоксичните Natural Killer (NK) клетки. Тези

от тях, намиращи се в периферната кръв (pNK) се отличават с изразена цитотоксичност към малигнни клетки и клетки инфектирани с вируси. Имунофенотипно те се характеризират с носителство на CD56dim и CD16 рецептори. CD16 рецептора е свързан с антитяло-медираната клетъчна цитотоксичност и е типичен специфичен маркер за pNK клетки (1). Като производни на NK клетките от периферна кръв се приемат NK клетките намиращи се в ендометриума (uNK), които за разлика от техните прекурсори имат слабо изразена цитотоксичност (отсъствие на CD16 рецептор). uNK клетки отделят множество цитокини, в частност ангиогенни фактори. Рецепторно взаимодействие между pNK и вътреклетъчна адхезивна молекула – 1, разположена върху ендотелните клетки

75. Комса-Пенкова Р, Ковачева К., Иванов П.. Фетални загуби в периода на узряване на плацентата и връзката им с някои прокоагулационни нарушения“. Акушерство и Гинекология. 2016; 55 (5): 3-8. (SJR 0.133)

ISSN 0324-0959

БЪЛГАРСКО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
BULGARIAN SCIENTIFIC SOCIETY OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ФЕТАЛНИ ЗАГУБИ В ПЕРИОДА НА УЗРЯВАНЕ НА ПЛАЦЕНТАТА И ВРЪЗКАТА ИМ С НЯКОИ ПРОКОАГУЛАЦИОННИ НАРУШЕНИЯ

Комса-Пенкова Р.¹, К. Ковачева², П. Иванов³

МУ-Плевен

¹ МУ- Плевен, Сектор Биохимия,

² МУ-Плевен, Сектор Медицинска генетика,

³ Клиничен Институт по Репродуктивна Медицина, Плевен

Резюме

Сред основните причини и рискови фактори за фетални загуби са някои хромозомни аномалии, генетични синдроми, плацентарни аномалии, тромбофилия (FVL, FII G20210A, C677T MTHFR, PAI-1 4G/5G), инфекции и възпаление (IL-3, IL-4, IL-17, IL-10), антифосфолипиден синдром, майчините заболявания, като хипертония, диабет и затлъстяване. Бременността е протромботично състояние, в резултат от специфични физиологични промени, с мултифакторна етио-патогенеза, водещо до увеличаване на прокоагулантните фактори и структурни промени, свързани със стаза, възпалителна компонента и допълнително участие на индивидуални генетични и придобити рискови тромбофилични фактори. Познаването на механизмите на молекулярен контрол върху процесите на ембриогенеза, плацентация и фетално развитие и участието в тях на факторите на хемостаза, възпаление и апоптоза, позволяват прилагането на подходяща терапия и повишават шанса за успешно завършване на бременността.

Ключови думи: фетални загуби, възпаление, тромбофилични фактори, апоптоза, микрочастици
Контакт: Р. Комса-Пенкова, rkomsa@gmail.com

76. Ковачева К., Камбурова З., Тодоров Т., Тодорова А., Атанасова В., Пейкова Н., Станков И., Петрова В. Клиничен случай на новородено момиче с Ichthyosis congenita, резултат от мутация в ALOX12B гена. Редки болести и лекарства сираци. 2017; 8 (4): 3-6.

Клиничен случай на новородено момиче с Ichthyosis congenita, резултат от мутация в ALOX12B гена

Катя Ковачева¹, Зорница Камбурова², Тихмир Тодоров³, Албена Тодорова³, Виктория Атанасова³, Невена Пейкова³, Ивана Станков³, Вана Петрова³

¹ Сектор „Медицинска генетика“, Медицински университет – Плевен, Плевен

² ГМДЛ „Геника“, София

³ Отделение по Неонатология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, Плевен

Резюме

Понятието Autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI) се отнася за група от редки заболявания на кератинизацията, класифицирани като несиндромна форма на икhtiоза. Тази група е изключително хетерогенна, както клинично, така и генетично (открити са девет гена, асоциирани с ARCI). Най-често ARCI се измества клинично при раждане под формата на Colloidum baby, с честота 1:50000 до 1:100000 раждания за Европа. Постнатални усложнения и смърт се описват съответно в 40% и 11% от случаите на тази форма. За българската популация липсват публикувани данни относно честотата и мутационния спектър на ARCI.

Представяме случай на новородено момиче с Colloidum baby. Бебето е родено преждевременно (в 36-37 г.с.) с опъната, лъскава кожа и маформативни стигми: ектропион, малки кошо моделирани уши, къса шия, брахидактилия с недоразвити нокти. Кожният статус показва типична за вродената икhtiоза еволюция: десквамация на повърхностния слой на епидермиса с подлагаща ранима кожа, образуване на дълбоки, слъзливи разреди, с лимфна течност. В следващите дни, във връзка с развит стафилококов сепсис, състоянието на новороденото се влошава и то експира на 5-ия ден след раждане.

Поради бързия ход на усложненията, заваршили с латентен изход при детето, не е взет биологичен материал за генетична диагностика. Молекулярно-генетичният анализ при майката, започнал с директно секвениране на TGM1 гена (с най-голям дял по литературни данни в етиологията на ARCI), не установи генетични дефекти. Изследването на следващия по честота ген – ALOX12B, показва наличие на мутация c.1562A>G (в хетерозиготно състояние). Същият молекулен дефект се потвърди и при бащата. Постановянето на точна клинична и генетична диагноза при случаи на вродена икhtiоза дава възможност за навременна и адекватна генетична консултация и ефективна профилактика (пренатална диагностика) на заболяването в засегнатите семейства.

Представеният от нас случай ще допринесе за обогатяване на знанията относно честотата и генетичния спектър на вродената икhtiоза в българската популация.

Ключови думи: вродена икhtiоза, Ichthyosis congenita, Colloidum baby, ALOX12B

Clinical case of a newborn girl with Ichthyosis congenital – result of a mutation in ALOX12B gene

Katya Kovacheva¹, Zornitsa Kamburova², Tihomir Todorov³, Albena Todorova³, Victoria Atanasova³, Nevena Peikova³, Ivana Stankov³, Vania Petrova³

¹ Section of Medical Genetics, Medical University of Pleven, Pleven

² GMDL „Genika“, Sofia

³ Division of Neonatology, UMHAT „Dr. Georgi Stranski“, Pleven

Abstract

Autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI) is a group of non-syndromic disorders of keratinization that is characterized with clinical and genetic heterogeneity. The main skin phenotypes are Lamellar ichthyosis, Congenital Ichthyosiform Erythroderma and Harlequin ichthyosis. Genetic analysis has implicated nine genes involved in the etiology. Most of the patients with ARCI are born enveloped in a colloidum membrane (Colloidum baby) and the incidence of this phenotype is between 1:50000 to 1:100000 for the European population. Colloidum baby is usually associated with a premature delivery, increased perinatal morbidity (40%) and mortality (10%). Concerning Bulgarian population, there is no published data about the incidence of this disorder and the common mutations.

We report a case of a female baby with the phenotype of Colloidum baby. The neonate (born in 36-37 g.w.) was covered by a translucent parchment like membrane. She also had dysmorphic features: ectropion, small wrinkled ears, short neck, brachydactyly with hypoplastic nails. The skin status showed typical for the disorder evolution: desquamation of the surface that revealed erythroderma. In the next few days the baby was getting worse and died at the 5-th day after birth due to Staphylococcal sepsis.

The genetic material from neonate had not been obtained, because of the complications and early death. The parents had been genetically tested. The analysis of mother started with the sequencing of TGM1 gene (the most common gene involved in the etiology of ARCI) did not reveal genetic defects. The following analysis of ALOX12B gene detected c.1562A>G (in heterozygous state) and the same mutation was confirmed in the father.

The achievement of a precise clinical and genetic diagnosis in cases with ARCI gives better opportunity for adequate genetic counseling of the affected families and effective prevention (prenatal diagnosis) of the disease.

The reported case of Colloidum baby will contribute to enrichment of the knowledge about incidence and genetic spectrum of congenital ichthyosis in Bulgarian population.

Keywords: Ichthyosis congenita, Colloidum baby, ALOX12B

Кореспонденция:

Доц. д-р Катя Ковачева, гм
e-mail: katiakovach@gmail.com

Correspondence:

Assoc. Prof. Dr. Katya Kovacheva, MD, PhD
e-mail: katiakovach@gmail.com

77. Големанов Г, Комса-Пенкова Р, **Ковачева К**, Иванов П, Пенков В, Георгиева Г, Славов Н. Носителство на полиморфизъм FII20210G>A в гена на протромбина при жени с ранни загуби на плода с или без синдром на поликистозни яйчници. Акушерство и гинекология (2018 под печат) 2018.

Свързани с 1-та дисертация

78. Kovacheva K., V. Marinova, M. Simeonova, V. Nedkova. Kabuki syndrome. Conference proceedings of Second Eastern European Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs, 8-9 September 2006, Plovdiv, 145-147.

KABUKI SYNDROME

K. Kovacheva¹, V. Marinova², M. Simeonova¹, V. Nedkova²

¹Department of Medical Genetics,

²Department of Pediatrics University Hospital, MU - Pleven, Bulgaria

Kabuki syndrome (KS) is a rare multiple congenital/ mental retardation syndrome first described by Niikawa et al. and Kuroki et al. in Japan in 1981. The syndrome is characterized by peculiar facial appearance, varying degrees of mental retardation, developmental delay, skeletal abnormalities, and dermatoglyphic abnormalities. The condition is believed to be common in Japanese population but recently it has been reported from other parts of the world. The true prevalence of the syndrome outside of Japan is not yet established because of under-recognition of the diagnosis. This report presents a case of KS in 10-th year-old Bulgarian girl. She has typical features of the syndrome: distinct facial characteristics resembling the Kabuki actor' make-up, persistent fetal finger pad, mild mental retardation (IQ-60) and learning disabilities. The variation in clinical manifestation by organ system, etiology and genetics of KS are discussed.

Introduction

Kabuki syndrome is a rare multiple congenital/ mental retardation syndrome initially reported in 1981 by Niikawa et al. (11) and Kuroki et al. (7) in ten unrelated Japanese children. The syndrome is characterized by peculiar facial appearance, varying degrees of mental retardation, developmental delay, skeletal abnormalities, and dermatoglyphic abnormalities.

Because the facial feature of affected individuals resembled the make-up of actors in Kabuki, the traditional Japanese theater, the disorders has been referred to as the Kabuki syndrome (KS). The most striking aspects of KS are unique facial features, which prompt the clinicians to consider the diagnosis: long palpebral fissures, eversion of lateral one-third of lower eyelid, arched eyebrows, short columella with depressed nasal tip and prominent ears (5).

Case report

A 10-th-year-old girl was referred to our service for cytogenetic analysis and genetic counseling because of mild mental retardation, developmental delay and facial dysmorphism. She was born after term gestation to a primigravida woman and uneventful birth. The birth weight was 2900 g and the length - 50 cm. Both parents were healthy and non-consanguineously married. Developmentally the girl had slightly delayed motor and social

milestones compared to children at the same age. The girl had a history of recurrent infections. She was sent to school at 7 years of age, but her scholastic performance was below average compared to her peers. She has learning problems, mainly in mathematics and writing. Attending our genetic service: her height was 130 cm (<2SD); weight 33 kg; IQ-60 assessed by Raven test. The facial features included (Fig. 1): long palpebral fissures with everted lower eyelids, ptosis and long eyelashes; epicanthic folds; high arched eyebrows; short nasal septum with broad, flat nasal tip; micrognathia; prominent ears; high-arched palate; hypodontia with wide-spaced teeth. She was also noted to have short fifth fingers with clinodactyly and fetal pads at the tip of the fingers (Fig. 2). The finger creases and main palmar creases were apparently normal, but detailed dermatoglyphic study was not done. Systemic examination was clinically normal. Electrocardiography, electroencephalogram, chest X-ray, CT and abdominal ultrasound examination were normal. The chromosomal analysis, done on peripheral lymphocytes reveals - normal karyotype 46, XX without any chromosome aberration (400-550 bands/haploid set). There was no family history of similar illness, skeletal or cardiac disorders. The diagnosis of Kabuki syndrome was made based on the specific clinical features.



Fig 2



Fig 1

Discussion

The KS is a rare dysmorphic syndrome, which was believed to be common in Japanese population but recently it has been reported in over 300 patients from different parts of the world (17).

Prevalence

Based on literature data, the prevalence of KS in the Japanese population has been estimated to be 1/32 000 (12). Although the syndrome was described initially in Japan it is now known to occur in many other ethnic groups (2). The true prevalence of the syndrome outside of Japan is not yet established because of under-recognition of the diagnosis. The birth prevalence of KS in Australia and New Zealand, by White et al. (18) is 1/86 000. Based on the many reports from other populations, Adam MP and Hudgins L (1) presumed that the prevalence will approximate that seen in the Japanese population.

79. Valkova A., K. Kovacheva, R. Rosmanova, M. Simeonova. Pentalogy of Cantrell – rare cardiac malformation. Conference proceedings of Second Eastern European Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs, 8-9 September 2006, Plovdiv, 128-129.

PENTALOGY OF CANTRELL - RARE CARDIAC MALFORMATION

A. Valkova¹, K. Kovacheva², R. Rosmanova¹, M. Simeonova²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Neonatology;

²Department of Medical Genetics, University Hospital, Pleven, Bulgaria

SUMMARY

Pentalogy of Cantrell is a rare congenital anomaly consisting of the following features:

1. midline supraumbilical abdominal wall defects
2. deficiency of the anterior diaphragm
3. defects in the diaphragmatic pericardium
4. defects of the lower sternum
5. congenital cardiac malformation

We report a case of Cantrell's Pentalogy with rare cardiac malformation single ventricular chamber with two atria ventricular valves and pulmonary stenosis. The newborn had multiple congenital anomalies: omphalocele, thoracoabdominal ectopia cordis, diaphragmatic defect, short sternum/sternal defect and dysmorphic features - microcephaly, hypertelorism, down slanted palpebral fissures, micrognathia, low set ears.

Key words: pentalogy of Cantrell, neonate, single ventricle

BACKGROUND

In 1958, Cantrell et al described a syndrome in which a ventral (anterior) diaphragmatic hernia occurred with an omphalocele. This syndrome, called the Pentalogy of Cantrell, consists of the following: deficiency of the anterior diaphragm, midline supraumbilical abdominal wall defects abnormalities of the sternum structure, defects in the diaphragmatic pericardium with ectopia cordis and congenital cardiac malformation.

Pentalogy of Cantrell is very rare disorder, the incidence of the syndrome amounts to 5.5 per 1 million live births (1). Males are affected more frequently than females. Females tend to have less severe symptoms than males.

The type of cardiac malformation seems to be the most important prognostic factor for survival. The commonest cardiac malformation is ventricular septal defect. Left ventricular diverticulum is present in 20% to 50% of the cases (8). Other heart malformations, which can be seen, are tetralogy of Fallot (17-20%), atrial septal defect (34.6%), pulmonary stenosis or atresia (31.5%), transposition of great vessels, tricuspid atresia, truncus arteriosus, atrioventricular septal defect; anomalous pulmonary venous return and right ventricular diverticulum. Double outlet right ventricle is found in 1.2% of the cases (8). Reported is congenital cardiac malformation - a two-chambered heart with a single atrium and single ventricle (9).

Very small cases presented all elements characteristic of Cantrell's pentalogy, have been described to date.

In 1972, Toyama proposed the following classification of Cantrell's pentalogy:

- 1 Confirmed diagnosis - all elements of pentalogy present
- 2 Probable diagnosis - 4 defects (including cardiac malformation and defects of abdominal wall and sternum)
- 3 Incomplete pentalogy of Cantrell - various combination (always including sternal anomalies)

The causes of the defects probably are:

- Vascular dysplasia resulting in a vascular steal phenomenon.
- Mechanical teratogenesis by amnion rupture, tearing and adher-

ing by the amnion, tissue band adherence causing pressure necrosis and incomplete morphogenesis.

- Chemical teratogenesis - Cantrell's pentalogy can be a result of maternal exposure to aminopropionitriles, teratogenic amino acid with neurotoxic effect, used as catalyst in polyurethane foam. Aminopropionitriles are accumulated in various tissues, and then slowly eliminated. (2).

- X-linked inheritance was reported in some cases with features of this condition (7)

- Pentalogy of Cantrell can be a sporadic condition

In Cantrell's pentalogy, the embryogenesis disturbance occurs between the 14-th and 18-th day (3) and affects the mesoderm. Defects of the diaphragm and myocardium result from complete aplasia or partial hypoplasia of the transverse septum, whereas the abnormalities of heart structure are due to defects in epimyocardium. Defects of the sternum and abdominal wall are caused by inappropriate migration of these mesoderm structures.

CASE REPORT

A neonate girl, born to 26-year old mother gravida II (one spontaneous abortion) para I, after full-term pregnancy, Apgar score - 8 at 1 min, 10 at 5 min in other District hospital. The birth weight of newborn was 2350g (SGA), height- 48cm. There was no history of any illness or drug intake during pregnancy. The parents who are not consanguineous had no family history of congenital malformations. During the first day of life, the girl was referred to the Neonatal Intensive Care Unit for diagnosis and surgical treatment.

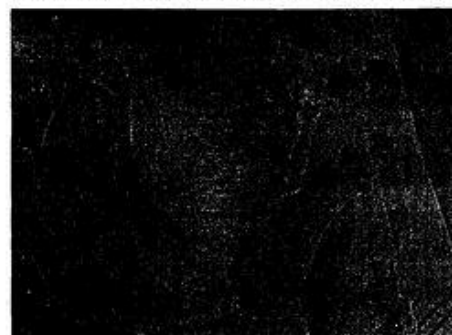


Figure 1.

When the girl was admitted in the clinic she was in a sufficient condition, good muscle tonus, acrocyanosis, clear vesicular breathing, tachycardia, clear cardiac tones.

The features of the newborn were: supraumbilical anterior abdominal wall defect with omphalocele, defect of the lower sternum, thoracoabdominal ectopia cordis, facial dysmorphism- triangular face, and hypertelorism, prominent frontal and parietal tubers. After expert clinical and genetic examination (normal karyotype - 46, XX) the complex of malformations was defined as Pentalogy of Cantrell.

80. Ковачева К., М. Симеонова. Регионален Регистър за вродени аномалии в Плевенски регион. Втора национална конференция за Редки болести, 9-11 септември 2011, Пловдив, Сборник с постери и презентации в пълен текст, 2012, 36-41.

СБОРНИК С ПРЕЗЕНТАЦИИ И ПОСТЕРИ

Регионален регистър за
вродени аномалии в
Плевенски регион

Д-р Катя Ковачева,
Доц. Мария Симеонова

Задачи на общественото здравеопазване,
по отношение на ВА

- Минимизиране на клиничните изяви, чрез индивидуален лечебен подход и прилагане на съвременни методи за терапия
- Подобряване качеството на живот на засегнатите индивиди, чрез психо-социална рехабилитация и подпомагане внедряването им в границите на нормалния за техните общности живот
- Осигуряване, на семействата с риск за раждане на дете с ВА, на компетентна генетична информация и подкрепа за да упражнят правото си на информирано съгласие при репродуктивни решения

Първична профилактика

- Здравни програми за образование на обществото по отношение: съществуващи рискове за дадена аномалия/заболяване преди концепция и пренатално; възможни тератогенни фактори по време на бременността
- Профилактика, чрез насърчаване приема на фолиевы препарати около периода на концепция и в първите седмици на бременността

Програми за регистрация на ВА

Съвременните международни програми за регистрация на ВА (EUROCAT, ICBOMS) се изграждат през 70-те години, с цел осигуряване:

- > мониторинг върху честотата на ВА (епидемиологични данни) за региона;
- > възможност за идентифициране на етиологични (тератогенни) фактори за ВА;

Медицинско, социално и икономическо значение на
вродените аномалии (ВА)

- Всяка година в България се раждат около 3700 (в света 3 до 9 млн.) деца с ВА или генетични заболявания.
- Въпреки напредъка в детското здравеопазване и пренаталната диагностика, на ВА се дължат > 30 % от хоспитализациите в педиатрични заведения > 20-30% от смъртността в перинаталния период и до 1 г.
- Преобладаващата част от ВА са нелечими или с ограничени възможности за лечение (предимно симптоматично или патогенетично)
- Голяма част от ВА имат генетична основа, т. е. свързани са с рискове за повтореност в семействата
- Независимо от постиженията напоследък в областта на генетиката, все още значителна част (до 60%) от тях остават с неясна етиология.

Основните усилия на
съвременната медицината,
по отношение на вродените
аномалии и генетични дефекти,
са насочени главно към
**профилактика на тези
състояния**

Вторична профилактика

- Пренатални скринингови програми за ВА (УЗ-ов, биохимичен серумен скрининг при бременни жени)
- Програми за ранно откриване и регистрация на ВА при раждане, с последващо ранно лечение/ корекция
- Осигуряване на генетична консултация на засегнатите семейства с ВА
- Пренатална диагностика на рискови бременности за ВА

Регистрация на вродени аномалии
(РВА) в България

- 1985 г. - започва РВА сред новородени деца, първоначално в Секция по клинична генетика към Майчин дом - София, а в последствие и в други родилни заведения в София и страната.
- 1995 г. - в гр. София е изграден Регионален регистър за вродени аномалии, към EUROCAT (European Registration of Congenital Anomalies), който започва да функционира от началото на 1996 година.
- 2000 г. - Софийският Регистър за ВА прекратява дейността си

81. Ковачева К., Петрова Ч., Симеонова М., Йорданова И., Камбурова З. Клиничен случай на Neurofibromatosis-Noonan syndrome. Втора национална конференция за Редки болести; 2011 септември 9-11; Пловдив. Сборник с постери и презентации в пълен текст; 2012. с. 127-130.

ВТОРА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 9-11.IX. 2011 г.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА NEUROFIBROMATOSIS-NOONAN SYNDROME

К. Ковачева¹, Ч. Петрова², М. Симеонова¹, И. Йорданова³, З. Камбурова¹
¹МДЛ по Медицинска генетика, ²Клиника по детски болести,
³Клиника по дерматология, УМБАЛ, МУ – Плевен

Въведение

Неврофиброматоза тип I (NF1), известна още като Болест на Von Recklinghausen, представлява едно от честите моногенни заболявания с честота около 1 на 3000 и автозомно доминантен тип на унаследяване. Главните критерии за диагноза включват: ≥ 6 пигментни петна тип „café-au-lait“; ≥ 2 нодули на Lisch; лентигиноза аксиларно и ингвинално; ≥ 2 неврофиброми; оптични глиоми; костни лезии (псевдоартроза, хипоплазия на крилата на сфеноидната); фамилен история за NF1 [5]. Причинява се от мутации в NF1 - супресорен ген разположен в хромозомен регион 17q11.2 [6, 8].

Синдромът на Noonan (NS) е автозомно доминантно заболяване, с честота 1 на 1000-2500 и представлява едно от най-честите генетични състояния, засягащи нервната система [8]. Клиничните прояви включват: типично лице (с триъгълна форма, хипертелоризъм, антимоноголоидни очни цепки, епикант, птоза, ниско разположени ротирани уши), широк врат, ниска линия на окосмяване, нисък ръст, аномалии на гръден кош, сърдечни дефекти (най-вече пулмонална стеноза), крипторхизъм, умерено умствено изоставане, хеморагична диатеза и др. [4]. NS е генетично хетерогенен, като най-често (50% от случаите) се установяват мутации в RPTN11 гена (хромозомен регион 12q24) и по-рядко мутации в гените SOS1, RAF1, KRAS [6, 8]. Neurofibromatosis-Noonan синдромът (NFNS) се описва като състояние, обединяващо белези на NF1 и NS, като генетичната му природа е неуточнена. [8]. Проучвания напоследък определят NFNS, по-скоро като вариант на NF1, основавайки се на факта, че при тези пациенти мутациите в NF1 гена са най-чести, докато мутации в RPTN11 гена не се намират [3].

Клиничен случай

Касае се за 10 годишно момиче, насочено за генетична консултация и цитогенетично изследване, по повод: нисък ръст, птеригиум коли, множествени пигментни невуси по тялото и съмнение за синдром на Търнер.

От анамнезата: Момиче от II-ра бременност патологично протекла (болки и кървене), родено по нормален механизъм, при раждане с тегло 3600 гр и ръст – 49 см. Растеж и развитие: хранена изкуствено (поради агалактия), данни за лекостепенно изоставане в нервно-психическото развитие - проговорила на 3 год. възраст; с говорни нарушения. Родителите са клинично здрави, с възраст при раждане на майката-28 г. и бащата-31 г. Фамилни данни - брат на 17 год. с епилепсия и метаболитен синдром.

Родословно дърво (изградено, по данни на майката) – отсъства информация за други родственици с белези на неврофиброматоза тип 1 (пигментации по кожата, фибромни образувания, нарушения в зрението и слуха) или с нарушения в умственото развитие.

Външни фенотипни белези:

Ръст – 134 см (-1SDS), тегло – 36 кг (+15%); лицев дисморфизъм – макроцефален череп, антимоноголоидни очни цепки, птоза, хипертелоризъм, епикант, нисък корен на носа, високо готическо небце, ниско разположени уши, къс врат с ниска линия на окосмяване, птеригиум коли, деформиран щитовиден гръден кош (хълънал стернум); раздалечени мамили; нормални външни гениталии - начално пубархе, фиброзно образувание на дясната голяма лабия. По цялото тяло (труп и крайници) - множествени (повече от 6 броя), с различни размери пигментни петна (с начало изява от раждането, без ясна динамика по отношение увеличаването им).

82. Ковачева К, Тодорова К., Камбурова З., Ангелова П., Симеонова М. Клиничен случай на синдром на Търнер (мозайка) в съчетание с Диабет тип 1. Четвърта Национална Конференция за Редки Болести и Лекарства Сираци; 2013 септември 13-14; Пловдив. Сборник с постери и презентации в пълен текст; 2014. с. 145.

ЧЕТВЪРТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ
ПЪРВА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗА СТУДЕНТИ ПО МЕДИЦИНА
13-14 СЕПТЕМВРИ 2013 – ПЛОВДИВ

**КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА СИНДРОМ НА ТЪРНЕР (МОЗАЙКА)
В СЪЧЕТАНИЕ С ДИАБЕТ ТИП 1**

Ковачева К¹, Тодорова К¹, Камбурова З¹, Ангелова П¹, Симеонова М¹
¹ Сектор Медицинска генетика
¹ Клиника по Ендокринология
Медицински Университет – Плевен

Синдромът на Търнер (Turner syndrome-TS) е хромозомна аномалия с наличие само една нормална X хромозома при фенотипно женски индивиди и се среща с честота 1 на 2500 живородени момичета. Мозайките са по-редки варианти на синдрома (около 7% от случаите на TS). Честа е асоциацията на TS с аутоимунни заболявания (най-често тиреоидит), от друга страна случаите на захарен диабет (ЗД) в съчетание с TS са предимно от тип 2 (инсулино-независим). Представяме случай на синдром на Търнер (мозайка) в съчетание с ЗД тип 1. Касая се за момиче на 19 години, студентка, с фенотипни белези (нисък ръст, аменорея, лицев дисморфизъм) на TS, с диагностициран от 1 годишна възраст ЗД тип 1 и от 10 годишна възраст Псориазис vulgaris. Цитогенетичният анализ установява 28% мозайка на монозомия X - кариотип 46,XX[36]/45,X[14]. От допълнителните изследвания – без данни за вродени аномалии на бъбреци и сърдечно-съдова система. Представени са основните отклоненията и наличните фенотипни белези при нашата пациентка, като са съпоставени с описаните в литературата при класическия вариант на TS.

Честотата и характеристиката на ЗД тип 1 при пациенти с TS не е добре проучена, като описаният от нас случай внася допълнителна информация в тази насока.

83. Ангелова П, Симеонова М., Ковачева К., Камбурова З. Фамилен случай на синдром на Марфан, с вариабилна експресия в баща и син. Пета Национална Конференция за Редки Болести и Лекарства Сираци; 2014 септември 26-27; Пловдив. Сборник с постери и презентации в пълен текст; 2015. с. 92.

**ФАМИЛЕН СЛУЧАЙ НА СИНДРОМ НА МАРФАН,
С ВАРИАБИЛНА ЕКСПРЕСИЯ В БАЩА И СИН**

Ангелова П, Симеонова М, Ковачева К, Камбурова З
Сектор Медицинска генетика, Медицински университет – Плевен

Синдромът на Марфан (СМ) е мултисистемно заболяване на съединителната тъкан, дължащо се на унаследена или *de novo* възникнала мутация в FBN1 гена за фибрилин-1, локализиран върху 15 хромозома 15q21.1. Заболяването се унаследява аутозомно доминантно и се характеризира с изразена вариабилна експресивност и плейотропия. Основно се засягат опорно-двигателната, сърдечно-съдовата системи и очите.

Ние представяме клиничен случай на фамилен случай на СМ, с вариабилна експресия в баща и син. Пробандът е 6 годишно момче, насочено за генетично консултиране от офталмолог поради сублуксация на очните лещи. При клиничния преглед се установяват арахнодактилия, високо небе, ставна хиперподвижност, хълътна стернум, плоскостъпие. Ехокардиографски се открива пролапс на митрална клапа. От генеалогичния анализ: бащата на пробанда (починал на 37 г.) е с диагноза синдром на Марфан, поставена на 30 г. възраст след операция по повод на дисекция и аневризъм на аортата. Представени са клиничните белези при бащата и детето и са съпоставени с приетите основни критерии за диагноза на СМ.

Широкият спектър от фенотипни прояви (включващ някои неспецифични и чести за общата популация признаци) прави трудна диференциалната диагноза и често създава условия за хипердиагностика на това състояние. Особен проблем при диагнозата на СМ в детска възраст е възрастово-зависимата пенетрантност – възможността за по-късна проява на част от признаците и разгръщане на целия клиничен спектър. Навременната диагноза е условие за успешна профилактика на сърдечно-съдовите усложнения и увеличава преживяемостта при тези пациенти. С оглед вариабилността във фенотипната изјава и мултисистемния характер на заболяването, диагнозата и проследяването на пациентите със СМ изисква мултидисциплинарен подход, с участие различни клинични специалисти.

Ключови думи: синдром на Марфан, фамилен случай, мултидисциплинарен подход

СИНДРОМНИ ЗАТЛЪСТЯВАНИЯ

Калева М, Цветанова Ц, Василева Е
Клиника по педиатрия и медицинска генетика,
УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД – Пловдив

Затлъстяването бива конституционално-екзогенно (в 85% от случаите); ендеогенно – при ендокринни заболявания, цис процеси, медикаментозно, моногенни форми и синдромно.

За синдромно затлъстяване се мисли при съчетанието му с умствено изоставане, малформативни стигми, често с нисък ръст и асоциирани аномалии.

Представяме два случая:

1. Станислав, 15 г., с четвърта степен затлъстяване, дискретен лицен дисморфизъм, вискозно поведение и пристъпи на агресия по време на глад, обструктивна сънна апнея с КАС-данни за животозастрашаваща декомпенсирана респираторна ацидоза, наложила превеждане в интензивно отделение.
2. Еднe, 14 г. 8 м., високостепенно затлъстяване, сигнификантно нисък ръст с известна диспропорционалност за сметка на долен сегмент, дисморфични стигми и УИ. Има по-голяма сестра с УИ и същия фенотип, която не е уточнявана.

Представяме обзор на най-честите синдромни затлъстявания и диагностичен алгоритъм.

Резюме на участие в научни форуми:

Резюме на форуми в чужбина

1. M.Simeonova, **K.Kovacheva**, L.Angelova, G.Tsankova, V.Nedkova. A Survey of five years of registry of congenital anomalies in new born infants in Pleven region. 1-st Balkan Meeting on Human Genetics – August 31 – September 3, 1994, Thessaloniki, Greece.
2. **K.Kovacheva**, L.Angelova, M.Simeonova, G.Tsankova, V.Nedkova. Frequency and profile of congenital abnormalities in newborns. 2-nd Balkan Meeting on Human Genetics, 3-6 September, 1996, Istanbul, Turkey.
3. L.Angelova, **K.Kovacheva**, M.Simeonova, V.Nedkova, G.Tzankova. Congenital abnormalities in newborns for a period of ten years (1990-1999). 4th Balkan Meeting on Human Genetics, 24-26 August 2000, Novi Sad, Yugoslavia, Abstracts, 52.
4. L.Angelova, M. Simeonova, **K.Kovacheva**, V.Nedkova, S.Markova. On the development of the medical genetic service in Pleven for a period of 25 years. 5th Balkan Meeting on Human Genetics. August 29 – September 01, 2002, Sofia, Abstracts, 126.
5. **K.Kovacheva**, L.Angelova, M.Simeonova, G.Tzankova, M.Yonov, V.Christova, R.Rosmanova. Active screening for genetic pathology in the newborn population, 5th Balkan Meeting on Human Genetics. August 29 – September 01, 2002, Sofia, Abstracts, 130.
6. R.Komsa-Penkova, **K.Kovacheva**, S.Angelova, A.Neykova, A.Kamenova, Y.Carpentier, L.Sobotka, C.Pichard. A new approach for training in nutrition of medical doctors. A joined action of the European Universities and ESPEN. VI Zjazd I XVIII Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Żywności i Żywienia, 25-27 czerwca 2004, Warszawa.
7. **K.Kovacheva**, M.Karaivanov, V.Ivanova, M.Simeonova, V.Rosmanov. Sirenomelia – A case report. 6th Balkan Meeting on Human Genetics, August 28-31, 2004, Thessaloniki, Greece.
8. A.Valkova, **K.Kovacheva**, R.Rosmanova, M.Simeonova. Pentalogy of Cantrell – A case report. 6th Balkan Meeting on Human Genetics, August 28-31, 2004, Thessaloniki, Greece.
9. P.Ivanov, **K.Kovacheva**, R.Komsa-Penkova, Y.Ivanov, P.Pavlov, V.Nojarov. Analysis of inherited thrombophilic factors in patients with pulmonary thromboembolism. 6th Balkan Meeting on Human Genetics, August 28-31, 2004, Thessaloniki, Greece, abstract 145.
10. R.Komsa-Penkova, **K.Kovacheva**, S.Angelova, A.Neykova, Y.Carpentier, L.Sobotka, C.Pichard. Web-based System for Education of Medical Doctors in Nutrition: Joined

Action of the European Universities and ESPEN. 26th ESPEN Congress, 11-14 September 2004, Lisbon, Portugal.

11. R.Komsa-Penkova, Y.Carpentier, **K.Kovacheva**, J.C.Preiser. Life Long Learning Programme – A European Leonardo da Vinci Educational Project. 26th ESPEN Congress, 11-14 September 2004, Lisbon, Portugal.
12. P. Ivanov, R. Komsa-Penkova, **K. Kovacheva**, J. Popov, M. Simeonova, S. Stoikov. Thrombophilic genetic factors in women with history of spontaneous fetal loss. The 7th world congress on controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility, April 14-17, 2005, Athens, Greece.
13. P. Ivanov, R. Komsa-Penkova, **K. Kovacheva**, Y. Ivanov, P. Pavlov, V. Nojarov. Contribution of thrombophilic genetic factors in development and recurrent manifestation of pulmonary embolism in young patients. European Respiratory Society annual congress, 2005, September 17-21, Copenhagen, Denmark.
14. P. Ivanov, S. Gecheva, R. Komsa-Penkova, O. Matkov, **K. Kovacheva**, A. Kamenova. Genetic variant C677T in the methylentetrahydrofolate reductase gene in patient with recurrent incidence of arterial and venous thrombosis. XIV International Symposium on Atherosclerosis, 18–22 June 2006, Rome, Italy; We-P11:232 published abstract in Atherosclerosis Journal Supplements, Volume 7, Issue 3, 2006, Page 397. (IF 5.875)
15. Tz. Marinov, P. Rouev, Y. Anastasov, **K. Kovacheva**, M. Jonov. A case of congenital arhinia and literature review. V-th Balkan Congress of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, September 7-10 2006, Edirne, Turkey.
16. M. Stefanova, **K. Kovacheva**, M. Simeonova, H. Rose, M. Kirchhoff. Array CGH delineation of de novo pure partial trisomy 17q24.3-qter due to a terminal duplication in one-year-old girl. 39th European Human Genetics Conference, June 16-19 2007, Nice, France, PO391, published abstract in European Journal of Human Genetics, vol 15, 2007, suppl 1, 121. (IF 4.00)
17. Ivanov P., Gecheva S., Konova E., Komsa-Penkova R., **Kovacheva K.**, Todorova K., Ivanov I., Lukanov Tz., Aleksovska T., Simeonova M., Stojkov Sv., Popov J., Tancev St. Preventing adverse obstetric outcomes in women with acquired and inherited thrombophilia. 5th Balkan Congress of Immunology, June 01-03 2008, Ohrid, Republic of Macedonia. Abstract. Maced J Med Sci 2008; 1 (Suppl. 1): S1-S58;
18. **Kovacheva K.**, M. Simeonova, A.Velkova, S. Lalchev. A population – based study of the causes of congenital anomalies. 8-th Balkan Meetings on Human Genetics, May 14-17 2009, Cavtat-Dubrovnik, Croatia, Abstract in Pediatra Croatia, 53, 2009, suppl 2, 11.

19. Ivanov P., Komsa-Penkova R., Konova E., Tsvyatkovska Tsv., Ivanov I., **Kovacheva K.**, Simeonova M. Combined thrombophilic mutations in women with recurrent early and late spontaneous pregnancy loss. 6th Congress of Asia Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis, 13th-16th October 2010, Bali, Indonesia.
20. Ivanov P., Konova E., Komsa-Penkova R., Tsvyatkovska Tsv., Ivanov I., **Kovacheva K.** Effect of inherited thrombophilic factors on secondary infertility. The 13th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility, 4-7 November 2010, Berlin, Germany.
21. Ivanov M, Stamenov B, Ivanov P, Komsa-Penkova R, Gecheva S, Simeonova M, **Kovacheva K**, Stoianova A. Importance of elevated plasma levels and Methylentetrahydrofolate reductase C677T polymorphism for ischemic stroke development. 7th World Stroke Congress, COEX Center Seoul, Korea, October 13-16, 2010.
22. Ivanov P, Komsa-Penkova R, Konova E, Tsvyatkovska Tsv, Ivanov I, **Kovacheva K**, Simeonova M, Tanchev St. Polymorphism 4G/5G in plasminogen activator inhibitor type 1 as a factor for early recurrent pregnancy loss development. XIII Congress of The International Society on Thrombosis and Haemostasis – July 23-28, 2011; Kyoto, Japan. Abstract Number P-MO-138.
23. **Ковачева К**, М. Симеонова. Генетический фамильный регистр врожденных аномалий в Плевенском регионе – возможность выявления и наблюдения семейств с редкими наследственными заболеваниями. Scientific symposium with international participation „Rare (orphan) hereditary diseases”, 22-23 November 2012, Kharkiv, Ukraine.
24. **Kovacheva K.** Registry of congenital anomalies in the Pleven region, Bulgaria. 28th Registry Leaders' Meeting of EUROCAT, 11-13th June 2013, Zagreb, Croatia.
25. **Kovacheva K.** M. Simeonova. Genetic causes of congenital anomalies in the Pleven region – a registry-based study. 12th European Symposium on Congenital Anomalies EUROCAT, 14th June 2013, Zagreb, Croatia.
26. **Kovacheva K.** Z. Kamburova, S. Popovska, I. Ivanov, M. Simeonova, S. Lalchev, P. Angelova. Familial and histopathological characteristics of breast cancer in Bulgarian women. 10th Balkan Congress of Human Genetics, 10-12 October, 2013, Bled, Slovenia.
27. Dodova R, D. Dacheva, M. Taushanova, S. Valev, Z. Kamburova, **K. Kovacheva**, C. Christova, A. Milkova, R. Kaneva. BRCA1/2 mutation screening in Bulgarian patients with triple negative breast cancer. 9 European Breast Cancer Conference, 19-21 March 2014,

Glasgow, Scotland, P243, Abstract published in European Journal of Cancer, vol 50, 2014, suppl 2. (IF 5.417)

28. **Kovacheva K.**, M. Simeonova, E. Konova, R. Kotzev, Z. Kamburova, P. Angelova. Chromosomal abnormalities in couple with reproductive failures and/or those included in ART programs. European Human Genetics Conference, May 31 – June 2, 2014, Milan, Italy, J01.10, Published abstract in European Journal of Human Genetics, vol 22, 2014, suppl 1, 371. (IF 4.349)
29. Kamburova Z., **K. Kovacheva**, S. Popovska, I. Ivanov, M. Simeonova, R. Dodova, D. Dacheva, P. Angelova, V. Mitev, A. Mitkova, R. Kaneva. Preliminary study of BRCA1/2 mutations in Bulgarian women with breast cancer. European Human Genetics Conference, May 31 – June 2, 2014, Milan, Italy, J12.022, Published abstract in European Journal of Human Genetics, vol 22, 2014, suppl 1, 459. (IF 4.349)
30. **Kovacheva K.**, V. Atanasova, M. Simeonova, M. Yonov. Contribution of congenital anomalies to perinatal mortality in the Pleven region. XXIV European Congress of Perinatal Medicine, June 4th – 7th, 2014, Florence, Italy, Poster ID 557, Abstract published in Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, vol 27, 2014, supplement 1. (IF 1.367)
31. Ivanov P, Konova E, Ivanov Y, Gecheva Sv. **Kovacheva K**, Simeonova M. Plasminogen activator inhibitor type 1 activity: impaired fibrinolysis and early pregnancy wastage. 23-rd Biennial International Congress on Thrombosis, MLTD Congress, May 14-17, 2014; Valencia, Spain.
32. Kamburova Z., **K. Kovacheva**, S. Popovska, I. Ivanov, M. Simeonova, D. Dimitrov, I. Petrova, P. Angelova, T. Deliyski, R. Dodova, D. Dacheva, A. Mitkova, V. Mitev, R. Kaneva. Clinicopathological and genetic characteristics of breast cancer in Bulgarian women. European Human Genetics Conference, June 6 – 9, 2015, Glasgow, Scotland, United Kingdom, J12.11, Published abstract in European Journal of Human Genetics, vol 23, 2015, suppl 1, 434. (IF 4.58)
33. Popovska S., T. Dineva, I. Boneva, M. Simeonova, **K. Kovacheva**, Z. Kamburova. Spectrum of EGFR mutations in Bulgarian patients with non-small cell lung carcinoma. European Human Genetics Conference, June 6 – 9, 2015, Glasgow, Scotland, United Kingdom, J12.61, Published abstract in European Journal of Human Genetics, vol 23, 2015, suppl 1, 445. (IF 4.58)
34. Komsa-Penkova R, G. Golemanov, P. Ivanov, N. Slavov, **K. Kovacheva**, P. Tonchev. BMI, leptin and PAI1 in Polycystic ovary syndrome patients, carriers of SND rs1799889(-).

- 37th ESPEN Congress Lisbon, Portugal, 5-8 September 2015, Abstract published in Journal Clinical Nutrition, vol 34, 2015, pS24. (IF 4.487)
35. **Kovacheva K.** Pleven Registry of congenital anomalies in the EUROCAT Network. 12-th Balkan Congress of Human Genetic, September 8-10 2017, Plovdiv, Bulgaria.
36. **Kovacheva K.**, Kamburova Z., Atanasova V., Hristov A., Georgieva D.. Ring chromosome 15 syndrome in a newborn baby from Bulgaria – a clinical case. 12-th Balkan Congress of Human Genetic, September 8-10 2017, Plovdiv, Bulgaria.
37. **Kovacheva K.**, Kotsev R., Konova E., Rilcheva V., Kamburova Z., Simeonova M.. Chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in Bulgarian male with Azoospermia or Ologospermia. 12-th Balkan Congress of Human Genetic, September 8-10 2017, Plovdiv, Bulgaria.
38. **Ковачева К.**, Камбурова З., Тодоров Т., Тодорова А., Петрова В., Станков И., Атанасова В., Пейкова Н.. Клиничен случай на новородено момиче с Ichthyosis Congenita, резултата от мутация ALOX12B в гена. 12-th Balkan Congress of Human Genetic, September 8-10 2017, Plovdiv, Bulgaria.
39. **Kovacheva K.**, Kotsev R., Konova E., Rilcheva V., Kamburova Z., Simeonova M.. Chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in Bulgarian male with Azoospermia or Ologospermia. ESHRE Campus Symposium “Current approaches in genetics and reproduction”, April 26-28 2018, Sofia, Bulgaria.

Резюмета от български научни форуми с международно участие

40. М.Симеонова, **К.Ковачева**, Л.Ангелова, Г.Цанкова, В.Недкова, М.Петкова, Р.Росманова, М.Йонов. Регистрация на вродените аномалии при новородени – възможност за ефективна генетична профилактика. VII Национален конгрес по Педиатрия с международно участие, 30.IX-2.X.1993, Плевен.
41. М.Симеонова, **К.Ковачева**, С.Ангелова, Н.Димитрова. Случай на дете с множествени аномалии и допълнителна маркерна хромозома в кариотипа. VII Национален конгрес по Педиатрия с международно участие, 30.IX-2.X.1993, Плевен.
42. М.Симеонова, **К.Ковачева**, В.Недкова, Г.Цанкова. Детският контингент – обект на медико-генетичната помощ във ВМИ-Плевен. VIII Национален конгрес на българските педиатри с международно участие. 2-4 октомври 1997, София-Баня.
43. **К.Ковачева**, М.Йонов, М.Симеонова. Структура и фактори за неонатална смъртност в периода 1993-1997 г. в Клиника по неонатология, ВМИ-Плевен. VIII Национален

конгрес по акушерство и гинекология с международно участие, 27-30 септември 1998, Варна.

44. М.Симеонова, Л.Ангелова, **К.Ковачева**. Практически аспекти и ефективност на генетичното консултиране при семейства с наследствени очни заболявания. Национална конференция с международно участие “Вродена и наследствена очна патология”, 20-21.XI.1998, Стара Загора.
45. Р.Комса-Пенкова, **К.Ковачева**, А.Каменова, С.Ангелова, П.Тончев, С.Илиев, А.Нейкова, П.Иванов. Web базирана система за обучение на медици по хранене. II Национален конгрес по парентерално и ентерално хранене (с международно участие), 13-15 май 2004, Боровец.
46. Р.Комса-Пенкова, **К.Ковачева**, А.Каменова, С.Ангелова, А.Нейкова, М.Симеонова. Web базирана система за обучение на лекари по проблемите на храненето. VII Варненски международен симпозиум по затлъстяване и съпътстващи заболявания, Сателитен симпозиум на Европейския конгрес по затлъстяване - Прага 2004, 30 май – 1 юни, 2004, Албена, България.
47. Р.Комса-Пенкова, **К.Ковачева**, А.Нейкова, П.Тончев, С.Ангелова, А.Каменова, М.Симеонова, К.Пишар, И.Карпентие, Л.Соботка. Web-базирана система за обучение на лекари и студенти медици в областта на храненето: съвместна инициатива на Европейски университети и ESPEN. Юбилейна научна конференция “30 години ВМИ – Плевен”, 15-17 октомври, 2004, ВМИ – Плевен.
48. Ivanov P., **K. Kovacheva**, R. Komsa-Penkova, Y. Ivanov, P. Pavlov, V. Nojarov, L. Bechev, S. Gecheva. Prevalence of the platelet glycoprotein IIb/IIIa A1/A2 polymorphism in patients with venous thrombosis. Third International Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors, 14-16 October 2004, Pleven, Bulgaria.
49. Ivanov P., S. Gecheva, R. Komsa-Penkova, O. Matkov, **K. Kovacheva**, A. Kamenova. Genetic variant C677T in methylentetrahydrofolate reductase gene in patient with recurrent incidence of arterial and venous thrombosis. Third International Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors, 14-16 October 2004, Pleven, Bulgaria.
50. Konova E., Gecheva S., Krusteva G., Lukanov Tz., **Kovacheva K.**, Ivanov P., Popovski K., Tzvetkova V., Petrova P. Diagnostic and therapeutic strategies in women with unexplained infertility – indications for IVIG therapy Third International Workshop “All About Intravenous Immunoglobulin Therapy (IVIG)”, Pleven, Bulgaria, June 2-5, 2005, p. 60.

51. **К. Ковачева**, Г. Цанкова, В. Атанасова, А. Вълкова, М. Симеонова, Р. Росманова. Перинатална смъртност резултат от вродени аномалии – болнично базирано проучване, УМБАЛ, МУ-Плевен (1999-2003). X –ти юбилеен конгрес по педиатрия, с международно участие, 2-4 юни 2005, София.
52. Е. Конова, Св. Стойков, П. Иванов, **К. Ковачева**, А. Емин, Р. Комса-Пенкова, Й. Попов. Скрининг на имунологични и генетични фактори, асоциирани с тромбофилия при жени с неуспешни ART. VII Национален конгрес по стерилитет, контрацепция и хормонозаместителна терапия с международно участие, 19 – 22 март, 2006, Боровец.
53. P. Ivanov, E. Konova, **K. Kovacheva**, R. Komsa-Penkova, S. Gecheva, Sv. Stoikov, M. Simeonova, J. Popov. Impact of inherited thrombophilia and antiphospholipid syndrome in recurrent early pregnancy losses. 11th International symposium for Immunology of Reproduction, Varna, Bulgaria, June 2 - 4, 2006.
54. **К. Ковачева**, М. Симеонова, Г. Цанкова, М. Йонов, Р. Росманова. Диагностични аспекти на регистрацията на вродени аномалии (2001-2005). Първи национален конгрес по неонатология с международно участие, 12-14 октомври 2006, София.
55. Г. Велева, Ц. Луканов, **К. Ковачева**, Е. Конова. Флоуцитометричен анализ на тромбоцитно-левкоцитни агрегати – значение при тромбофилични фактори и бременност. 9-ти Национален конгрес по стерилитет, контрацепция, хормонозаместителна терапия и гинекологична ендоскопия, с международно участие, 11-14 април 2008, в. к. „Ривиера”.
56. Veleva G., Lukanov Tz., Kovacheva K., Konova E. Platelet-leukocyte aggregates are not inhibited by aspirin in patients with both infertility and thrombophilia. 3rd National Congress of Immunology. 8-11 May 2008, Varna, Bulgaria.
57. **К. Ковачева**, М. Симеонова, А. Велкова, Г. Цанкова, Р. Росманова, М. Йонов, А. Вълкова, В. Атанасова. Регистрация на вродени аномалии в Плевенски регион, за периода 1988-2006 г. IX-та Национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие, 23-25 май 2008, Слънчев бряг.
58. Georgieva Z., Petrova Ch., Simeonova M., **Kovacheva K.** A case of gonadal dysgenesis in a teenage Bulgarian girl. Sixth International Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors, 15-18 October 2008, Pleven, Bulgaria.
59. Veleva G., Lukanov Tz., **Kovacheva K.**, Ivanov P., Konova E. Influence of the common prothrombotic factors on level of platelet-leukocyte aggregates in patients with infertility. Sixth International Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors, 15-18 October 2008, Pleven, Bulgaria.

60. Stoyanova V., Petrova Ch., Yordanova I., Nedkova V., Lukanov Tsv., **Kovacheva K.** Case report of Juvenile Dermatomyositis associated with Lipodystrophy. Sixth International Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors, 15-18 October 2008, Pleven, Bulgaria.
61. **Ковачева К.**, Христова М-Т., Динов В.. Мъртъв плод с del(7)(q11.23;q21.2) от прекъсната бременност по медицински показания – клиничен случай. 12-th Balkan Congress of Human Genetic, September 8-10 2017, Plovdiv, Bulgaria.
62. Veleva G., Lukanov Tz., **Kovacheva K.**, Ivanov P., Konova E. Influence of antiaggregant and anticoagulant therapy on levels of platelet-leukocyte aggregates in patients with both thrombophilia and infertility. Scientific session dedicated to the 70th Anniversary of the Institute of Biology and Immunology of reproduction, 23 October 2008, Sofia
63. **K. Kovacheva**, Simeonova M., Velkova A., Valkova A., Yonov M., Rosmanova R. Prevalence and trends of congenital anomalies in Pleven region over 19 years. Bulgarian-Japanese Symposium “Genomics and Proteomics in Personalized Medicine”, March 19-20, 2009, Sofia, Bulgaria.
64. Вълкова А, **Ковачева К**, Йонов М, Росманова Р, Атанасова В, Славкова Н, Иванов П. Надбъбречна хеморагия у новородено дете с фактор V Leiden –клиничен случай. IV-та Национална конференция с международно участие по неонатология, 28-29 май 2009, Велико Търново.
65. Вълкова А, **Ковачева К**, Антонов А, Иванов П. Фактор V Leiden и C677T MTHFR генетични дефекти за тромбофилия съчетани с хиперфибриногенемия, персистиращ висок CRP и левкоцитоза у новородено с перинатална асфиксия. IV-та Национална конференция с международно участие по неонатология, 28-29 май 2009, Велико Търново.
66. Антонов А., **К. Ковачева**, П. Иванов , Р. Комса-Пенкова , Н. Цветков. Носителство на генетичен вариант 677C>T MTHFR и нива на хомоцистеин при пациенти с Есенциална тромбоцитемия и Полицитемия вера и тромботични усложнения. Национална конференция по хематология. 4-та Балканска среща по хематология, 18-20 септември 2009, София.
67. **Ковачева К.**, М. Симеонова, В. Недкова, Р. Росманова, М. Йонов, А. Вълкова, В. Атанасова, А. Велкова, Г. Цанкова. Вродени сърдечни аномалии (по данни от Регистър за вродени аномалии в Плевенски регион). XI национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие, 22-24 май 2010, Слънчев бряг.

68. **Ковачева К.**, М. Симеонова, М. Йонов, В. Атанасова, А. Вълкова, Р. Росманова. Вродени аномалии и перинатална смъртност (по данни от Регистър за вродени аномалии в Плевенски регион, 1988-2006). Втори национален конгрес по неонатология с международно участие, 13-15 октомври 2011, Пловдив.
69. **Kovacheva K**, Kamburova Z., Popovska S., Ivanov I., Simeonova M. Susceptibility gene mutations in breast cancer. 10-th International Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors, 17-20 October 2012, Pleven, Bulgaria.
70. **Kovacheva K**, Kamburova Z., Petrova I., Dimitrov D., Popovska S., Ivanov I., Simeonova M. Deliiski T., Dimitrova N., Gatsev O., Petrov C., Hadjieva E., Sabev I., Iordanov S. Clinical cases of familial breast cancer in Bulgarian patients. 10-th International Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors, 17-20 October 2012, Pleven, Bulgaria.
71. Velkova A, N. Tzetkov, **K. Kovacheva**, D. Todorieva, P. Ivanov, A. Todorov, G. Golemanov, S. Panayotova, V. Popova. A study on the role of genetic thrombophilic disease as a risk factors for thrombotic complications in patients with Myeloproliferative disorders. XI-th International Scientific Conference for students and young doctors, 16-19 October 2013, Pleven, Bulgaria.
72. Angelova P, **K. Kovacheva**, Z. Kamburova, M. Simeonova. Pericentric inversion 9 – incidence and clinical significance. XI-th International Scientific Conference for students and young doctors, 16-19 October 2013, Pleven, Bulgaria.
73. **Kovacheva K**, S. Marinova, P. Gatseva, A. Eremeeva, I. Pakov, Z. Kamburova, P. Nikolova. Clinical case of Pffeifer syndrome – application of a clinical-dysmorphologic approach to achieve the diagnosis. XI-th International Scientific Conference for students and young doctors, 16-19 October 2013, Pleven, Bulgaria.
74. **Kovacheva K**, Ch. Petrova, R. Kotsev, A. Savov, S. Andonova, Z. Kamburova, S. Elkina. Diagnostic and therapeutic problems in a 2 year old boy with Gonadal Dysgenesis, 46, XY. Workshop on laying the foundation for future cooperation in the field of disorders of sexual development (DSD) in Bulgaria. January 24-25, 2014, Medical University Varna.
75. Popovska S., I. Boneva, I. Ivanov, S. Mateva, A. Jordanov, S. Tomov, **K. Kovacheva**, M. Simeonova, Z. Kamburova. Histological criteria predicting the possibility of mutations in BRCA1 gene in ovarian cancer. Jubilee Scientific Conference “40 years Medical University - Pleven”, 30 October – 1 November, 2014, Pleven.
76. Komsa-Penkova R., G. Golemanov, G. Georgieva-Aleksandrova, N. Slavov, K. Popovski, P. Ivanov, **K. Kovacheva**, M. Atanasova, A. Blajev. Reproductive problems in women

- with PSOS, the impact of PAI-1 carriers of 4G PAI-1 polymorphism and BMI. Jubilee Scientific Conference “40 years Medical University - Pleven”, 30 October – 1 November, 2014, Pleven. Abstract , Journal of Biomedical and Clinical Research (JBCR), vol 7-41, number 1, suppl.2, 2014.
77. Komsa-Penkova R., Y. Ivanov, P. Tonchev, P. Ivanov, G. Golemanov, **K. Kovacheva**, S. Iliev. Predisposition to thrombophilia and hypofibrinolysis in pulmonary embolism: analysis of inherited factors. Jubilee Scientific Conference “40 years Medical University - Pleven”, 30 October – 1 November, 2014, Pleven, Abstract , Journal of Biomedical and Clinical Research (JBCR), vol 7-41, number 1, suppl.2, 2014.
78. **K. Kovacheva**, Z. Kamburova, M. Simeonova, S. Popovska, I. Ivanov, D. Dimitrov, I. Petrova, T. Deliyiski, P. Angelova. Genetic screening for BRCA1*2 mutations and large genomic rearrangements in Bulgarian women with breast cancer. Jubilee Scientific Conference “40 years Medical University - Pleven”, 30 October – 1 November, 2014, Pleven.
79. **Kovacheva K.**, M. Simeonova, P. Angelova, Z. Kamburova. Pleven registry of congenital anomalies in the EUROCAT network. Jubilee Scientific Conference “40 years Medical University - Pleven”, 30 October – 1 November, 2014, Pleven.
80. **Kovacheva K.**, P. Angelova, M. Simeonova, Z. Kamburova, V. Atanasova, V. Nedkova, P. Hristova, I. Dimitrova. Short review of the clinical and genetic data concerning Down syndrome. Jubilee Scientific Conference “40 years Medical University - Pleven”, 30 October – 1 November, 2014, Pleven.
81. Simeonova M., **K. Kovacheva**, L. Angelova, P. Angelova, Z. Kamburova, S. Angelova, I. Dimitrova, P. Hristova. Section of medical genetics, Medical University of Pleven: brief history and future opportunities. Jubilee Scientific Conference “40 years Medical University - Pleven”, 30 October – 1 November, 2014, Pleven.
82. Todorov A., D. Todorieva, **K. Kovacheva**, N. Tzetkov, Velkova A, P. Ivanov, A. Komsa-Penkova R, S. Panayotova, V. Popova, G. Golemanov. A study on the role of genetic thrombophilic disorders as a risk factor for thrombotic complications in patients with myeloproliferative disorders. XII International Medical Scientific Conference for students and young doctors, 8-11 October 2014, Pleven, Bulgaria.
83. Атанасова В, Валериева В, **Ковачева К**, Коларова-Янева Н, Георгиева Д, Василев В. Случай на синдром на Adams-Oliver, проследяван от раждането до 1-годишна възраст. III-ти Национален Конгрес по Неонатология с международно участие, 11-13 Ноември 2016, Пловдив.

84. Karakadieva K.S., Trifonov R.G., **Kovacheva K.**, Betova T.M.. Holoprosencephaly – rare case of genetic disorder with an unusual clinical manifestation. A case report. XV International Medical Scientific Conference for students and young doctors, October 2017, Pleven, Bulgaria.

Резюмета от научни форуми в България

85. М.Симеонова, **К.Ковачева**, Л.Ангелова, С.Ангелова. Фамилна перичентрична инверсия на 10-та хромозома. Научна сесия МУ-Плевен, 17-18 април 1992; Юбилейна научна сесия “10 години ВМИ-Стара Загора”, 23-25 април 1993 г.
86. М.Симеонова, **К.Ковачева**, Л.Ангелова, С.Ангелова, Г.Кюмюрджиев, С.Маркова. Хромозомни аномалии при семейства с репродуктивни неудачи. VII Национален конгрес по Акушерство и гинекология, 5-8.X.1994, Китен.
87. М.Симеонова, **К.Ковачева**, Л.Ангелова, В.Недкова, Г.Цанкова, С.Маркова, Р.Росманова. Място на Медико-генетичната консултация в осъществяването на генетичната профилактика. Юбилейна научна сесия “20 години Медицински университет – Плевен”, 20-22.X.1994.
88. М.Симеонова, **К.Ковачева**, С.Ангелова, Л.Ангелова, Б.Цветков, А.Рускова, Л.Герчева. Цитогенетични аномалии при остри левкози и миелодисплазии – диагностична и прогностична роля. Първа годишна среща на Българското дружество по човешка генетика, 29-31 май 1994, Стара Загора.
89. М.Симеонова, **К.Ковачева**, Л.Ангелова, С.Ангелова, М.Трашлиева. Съчетание на Psoriasis vulgaris и гонадна дисгенезия в лице с мозаичен тип Morbus Down (45,X/47,XУ,+21). VI Национален конгрес по Дерматология и венерология, 13-15 май, 1995 г., Плевен.
90. **К.Ковачева**, М.Симеонова, Л.Ангелова, Г.Цанкова, В.Недкова. Скрининг на вродените аномалии сред новородени в гр.Плевен. Научна сесия “23 години ВМИ-Плевен”, 16-17 май 1997.
91. **К.Ковачева**, М.Симеонова, Г.Цанкова, Й.Попов. Постнаталният скрининг на вродени аномалии – възможност за откриване на семейства с повишен генетичен риск. XVI Национална конференция по акушерство с основна тема “Пренатална медицина”. 4-5 юли 1997, Китен.

92. **К.Ковачева**, М.Йонов, М.Симеонова. Неонатална смъртност (1993-1997) – структура и фактори. Юбилейна научна сесия “25 години МУ-Плевен”, 9-11 октомври 1999, Плевен.
93. **К.Ковачева**, Ф.Пандурски, М.Симеонова. Osteogenesis imperfecta type II – диагностични предизвикателства. XIX Национална акушерска конференция на тема “Инфекциозни усложнения при оперативни раждания”, 29.06 – 1.07.2000 г., Китен.
94. С.Ангелова, М.Симеонова, Л.Герчева, В.Марева, А.Желязкова, А.Антонов, Н.Цветков, **К.Ковачева**. Динамика на цитогенетичните промени при пациенти с ХМЛ в хода на заболяването. VII Национален конгрес по клинична и трансфузионна хематология, 8-10 октомври 2003, София.
95. С. Гечева, Е.Конова, С.Танчев, Й.Иванова, **К.Ковачева**, П.Иванов, О.Матков, П.Петрова. APS-асоциирани усложнения на бременността – случай от практиката. Плевенски имунологични дни 2004, 20-23 май 2004, Плевен, резюме 41.
96. А.Вълкова, **К.Ковачева**, Р.Росманова, М.Симеонова, В.Атанасова. Случай на новородено с пенталогия на Cantrell. III-та Национална конференция по Неонатология, 7-9 октомври, 2004, Трявна.
97. **К.Ковачева**, Л.Ангелова, М.Симеонова, Г.Цанкова, М.Йонов, В.Христова, Р.Росманова, Ф.Пандурски, Н.Славов, С.Стойков, С.Маркова. Генетична консултация и пренатална диагностика на рискови семейства. Юбилейна научна конференция “30 години ВМИ – Плевен”, 15-17 октомври, 2004, ВМИ – Плевен.
98. С.Ангелова, М.Симеонова, Л.Герчева, К.Добрев, В.Марева, А.Желязкова, А.Антонов, Н.Цветков, **К.Ковачева**. Динамика на промените в кариотипа при болни с ХМЛ – критерий за терапевтична стратегия. Юбилейна научна конференция “30 години ВМИ – Плевен”, 15-17 октомври, 2004, ВМИ – Плевен.
99. П.Иванов, **К.Ковачева**, Р.Комса-Пенкова, Я.Иванов, П.Павлов, В.Ножаров. Изследване носителството на вродени генетични фактори предразполагащи към тромбофилия при пациенти с белодробен тромбемболизъм. Юбилейна научна конференция “30 години ВМИ – Плевен”, 15-17 октомври, 2004, ВМИ – Плевен, резюме 67.
100. **К.Ковачева**, М.Симеонова, С.Стойков, Н.Славов, Ф.Пандурски, И.Бързашки, С.Маркова, Й.Попов. Терминирани бременности поради вродени аномалии на плода – елемент от регистрацията на вродени аномалии. XXV Национална акушерска конференция на тема “Съвременни насоки в антенаталната диагностика: превенция на заплахата”, 15.06 – 17.06.2006 г., Китен.

101. **К. Ковачева**, А. Антонов, П. Иванов, Н. Цветков, Р. Комса-Пенкова. Проучване на генетични дефекти за тромбофилия и приноса им върху риска за тромботични усложнения при пациенти с Есенциална тромбоцитемия и Полицитемия вера. VII Национална конференция по клинична хематология, Миелоидни неоплазии, 12-14 октомври 2006, Плевен.
102. **Ковачева К.** Наследствена тромбофилия и бременност. Пролетно училище по репродуктивна медицина, Плевенски имунологични дни 2010, 29 април – 01 май 2010, Плевен.
103. **Ковачева К.** Генетични причини за инфертилитет. Работна среща „Репродуктивна медицина 2010 – противоречия и консенсус“, Плевенски имунологични дни 2010, 29април - 01 май 2010, Плевен.
104. **Ковачева К.**, М. Симеонова. Вродените аномалии като причина за вътреутробна фетална смърт. Работна среща „Репродуктивна медицина 2010 – противоречия и консенсус“, Плевенски имунологични дни 2010, 29 април - 01 май 2010, Плевен.
105. Иванов И., Комса-Пенкова Р., Конова Е., **Ковачева К.**, Гечева С., Симеонова М., Тачев Ст. Полиморфизъм A1/A2 в гена на тромбоцитен гликопротеин IIb/IIIa: нова приложение на антиромботичната терапия при повтарящи се спонтанни аборти. Работна среща „Репродуктивна медицина 2010 – противоречия и консенсус“, Плевенски имунологични дни 2010, 29 април - 01 май 2010, Плевен.
106. Велева Г., Луканов Ц., Конова Е., Тодорова К., **Ковачева К.**, Емин А., Корсачки Г. Изследвани на тромбоцитно-левкоцитни агрегати като показател за успешна антикоагулантна терапия. Работна среща „Репродуктивна медицина 2010 – противоречия и консенсус“, Плевенски имунологични дни 2010, 29 април - 01 май 2010, Плевен.
107. **Ковачева К.**, А. Вълкова, В. Атанасова, М. Симеонова, С. Стойков, И. Бързашки, М. Йонов, Р. Росманова. Диагноза и профилактика на дефекти на неврална тръба (по данни от Регистър за вродени аномалии в Плевенски регион). XII национален конгрес по акушерство и гинекология, 07-10. X. 2010, Пловдив.
108. **Ковачева К.**, Р. Коцев. Генетични причини за мъжки инфертилитет. VII Национален конгрес по урология, 9-11 ноември 2011, София.
109. **Ковачева К.**, М. Симеонова, Е. Конова, Р. Коцев, В. Рилчева, П. Иванов, З. Камбурова, П. Ангелова, И. Бързашки. Хромозомни изменения при репродуктивни неуспехи и асистирана репродукция. Шеста работна среща „Репродуктивна медицина

2011 – противоречия и консенсус”, Плевенски дни на репродуктивната медицина 2012, 27-29 април 2012, Плевен.

110. Петрова Я, М. Симеонова, **К Ковачева**, Р. Въжарова, Л. Ангелова, В. Гаданчива, В. Стоянова, М. Иванова, И. Брадинова, С. Милушева, Т. Тончева, Й. Манова, И. Кременски. Модел на пренатален биохимичен скрининг за оценка на риска за синдром на Даун. Шеста работна среща „Репродуктивна медицина 2011 – противоречия и консенсус”, Плевенски дни на репродуктивната медицина 2012, 27-29 април 2012, Плевен.
111. Иванов И., Е. Конова, Р. Комса-Пенкова, С. Гечева, Цв. Цвятковска, **Ковачева К.**, Симеонова М., Тачев Ст. Носителство на Фактор V Leiden и ефекта му върху имплантация след IVF. Шеста работна среща „Репродуктивна медицина 2011 – противоречия и консенсус”, Плевенски дни на репродуктивната медицина 2012, 27-29 април 2012, Плевен.
112. Въжарова Р., Андонова С., Райнова Р., Брадинова И., Бичев Ст., Владимирова К., Андреев А., Савов. А., Ангелова Л., Симеонова М., Стоянова В., **Ковачева К.**, Кременски И. Модел за пренатална диагностика на хромозомни болести. Плевенски дни на репродуктивната медицина 2012, 27-29 април 2012, Плевен.
113. **Ковачева К.** „Клинико-дисморфологичен подход при изграждане диагноза на вродени аномалии”. Научно-Практическа Конференция по случай 35-годишнината от създаването на катедрата по Педиатрия при Медицински Университет – Плевен, 15 декември 2012, Плевен.
114. **Ковачева К.** Описание на клиничен случай със синдром на Търнер. „Плевенски ендокринологични дни”, 31 май-2 юни 2013, Тетевен.
115. **Ковачева К.** З. Камбурова, Н. Славов, Д. Марков, С. Поповска, П. Ангелова, М. Симеонова. Клиничен случай на синдром на Pffeifer тип 2, установен пренатално в 27 г.с. Пета Национална Конференция за Редки Болести и Лекарства Сираци. 26-27 септември 2014, Пловдив.
116. Цветков Н., **Ковачева К.**, Тодориева Д., Тодоров А., Панайотова Ст., Попова В., Иванов П., Комса-Пенкова Р., Велкова А.. Проучване върху ролята на генетичните дефекти за тромбофилия като рискови фактори за тромботични усложнения при пациенти с Миело пролиферативни заболявания. X Национален конгрес по хематология, Правец, България, 22-25.10.2015 г.

117. Христова М.Т., Емин Е., Динов В, Иванова З, **Ковачева К.** Тризомия 18. Седма Национална Конференция за Редки Болести и Лекарства Сираци. 9-10 септември 2016, Пловдив.
118. **Ковачева К**, Конова Е., Симеонова М., Коцев Р., Рилчева В., Иванов П., Бързашки И., Пенков В., Панева Б., Камбунова З.. Хромозомни аномалии и репродуктивна патология. Седма работна среща „Репродуктивна медицина 2017 – противоречия и консенсус“, Плевенски дни на репродуктивната медицина 2017, 28-30 април 2017, Плевен.
119. **Ковачева К**, Конова Е., Николова С.. Два клинични случая на балансирана транслокация при мъжа-партньор, свързани с различни репродуктивни неудачи. Седма работна среща „Репродуктивна медицина 2017 – противоречия и консенсус“, Плевенски дни на репродуктивната медицина 2017, 28-30 април 2017, Плевен.
120. Комса-Пенкова Р., Големанов Г., Иванов П., Славов Н., **Ковачева К.**, Тончев П.. ИТМ, лептин и PAI-1 при пациентки със синдром на полистозните яйчници, носителство на SND RS1799889(-). Седма работна среща „Репродуктивна медицина 2017 – противоречия и консенсус“, Плевенски дни на репродуктивната медицина 2017, 28-30 април 2017, Плевен.
121. **Ковачева К.**, Атанасова В., Камбунова З.. Високостепенна 90% мозайка на тризомия 8 в новородено момиче – клиничен случай. Научно-практическа конференция по Неонатология, 13-15. 10. 2017, Плевен.
122. Антонов А, Герчева Л, **Ковачева К.** Роля на фактора тромбофилия в прогностичния пъзел при болни с Полицитемия вера и Есенциална тромбоцитемия. Национална конференция по хематология, 5-8 октомври 2017, Слънчев бряг.