



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

Д-р Галя Спасова Златанова-Рашкова

**КОРТИКО-РЕЗИСТЕНТЕН НЕФРОТИЧЕН
СИНДРОМ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ –
ОЦЕНКА НА РЕЗУЛТАТА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО И
ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ДЪЛГОСРОЧНАТА ПРОГНОЗА**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд

за присъждане на образователна и научна степен

“ДОКТОР”

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

проф. д-р Емил Паскалев, дмн

София, 2023 г.

Дисертационният труд е разработен в 172 стандартни машинописни страници и е онагледен със 77 таблици, 16 графики и 2 приложения.

Библиографската справка съдържа литературни 244 източника, от които 7 на кирилица и 237 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет към Катедрата по Педиатрия, Медицински Университет – София.

Дисертантът е асистент в Клиниката по нефрология и диализа на Катедрата по Педиатрия към Медицински Университет – София и работи в същата клиника на Специализирана болница по детски болести „Проф. Иван Митев“ – ЕАД, София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 25 януари 2023 г. от 14.00 часа в Аудиторията на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ – ЕАД, София, бул. „Акад. Иван Гешов“ №11, пред научно жури в състав:

Проф. Д-р Стефан Недев Стефанов, дм

Доц. Д-р Мария Симеонова Гайдарова, дм

Проф. Д-р Димитричка Дучева Близнакова, дм

Проф. Д-р Тоньо Илиев Шмилев, дм

Доц. Д-р Емилия Стамболова Костадинова, дм

Материалите по защитата са на разположение в отдел „Наука“ на Медицински Факултет към Медицински Университет – София, както и на интернет страницата на Медицински Университет – София

СЪДЪРЖАНИЕ

Списък на използваните съкращенията	4
I. Увод	7
II. Цел и задачи	8
III. Пациенти и метод	9
1. Пациенти	9
2. Използвани методи	10
IV. Резултати	16
1. Резултати към задача 1	16
2. Резултати към задача 2	24
3. Резултати към задача 3	33
4. Резултати към задача 4	45
5. Резултати към задача 5	59
6. Резултати към задача 6	66
V. Обсъждане	67
1. Обсъждане на резултатите към задача 1	67
2. Обсъждане на резултатите към задача 2	79
3. Обсъждане на резултатите към задача 3	93
4. Обсъждане на резултатите към задача 4	106
5. Обсъждане на резултатите към задача 5	117
6. Обсъждане към задача 6	130
VI. Изводи	132
VII. Заключение	134
VIII. Приноси	136
IX. Публикации и научни съобщения	138

СПИСЪК НА СЪКРАЩЕНИЯТА

Съкращения на кирилица:

АН – артериално налягане

АРБ – ангиотензин II (АII) тип 1 (АТ1) рецепторни антагонисти

АСЕ инхибитори – инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим

АХ – артериална хипертония

БЕГ – Българска етническа група

БМП – болест на минималните промени

ГФ – гломерулна филтрация

ДМС – дифузна мезангиална склероза

ИС – имуносупресор

КВ – кърмаческа възраст

КЗНС – кортико- зависим нефротичен синдром

КНИ – калциневринови инхибитори

КРНС – кортико – резистентен нефротичен синдром

КС – кортикостероид

КЧНС – кортико-чувствителен нефротичен синдром

МГН – мембранозен гломерулонефрит

МП – метилпреднизолон

МКГН – мезангиокапилярен гломерулонефрит (първи тип по старата класификация)

МПГН – мезангиопролиферативния гломерулонефрит

МФМ – микофенолат мофетил

НС – нефротичен синдром

НСИ – Национален Статистически Институт

ОБУ – остра бъбречна увреда

ПББ – перкутанна бъбречна биопсия

ПУП – предучилищен период

РЕГ – Ромска етническа група

РД – ранно детство

РУП – ранен училищен период

Рх – ритуксимаб

СЗ – статистически значима

ТБЗ – терминално бъбречно заболяване

ТЕГ – Турска етническа група

ТЛ – такролимус

ФСГС – фокална и сегментна гломерулна склероза

ХБЗ – хронично бъбречно заболяване

ЦиА – циклоспорин А

ЦФ – циклофосфамид

ЧРНС – често рецидивиращ нефротичен синдром

ЮВ – Юношеска възраст

Съкращения на латиница:

APN – Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie

BAPN – Британска асоциация по детска нефрология

BMI – индекс на телесна маса

20% HAS – 20% Човешки серумен албумин

ISKDC – Международна група за изучаване на бъбречните заболявания при децата

IPNA – International Pediatric Nephrology Association

n/a – неприложим

NGS – новогенерационно секвениране

SFSPN – Френско дружество по детска нефрология

SWPNSG – Югозападна група за изучаване на бъбречните заболявания при децата

I. УВОД

Нефротичният синдром (НС) е едно от най-честите бъбречни заболявания в детската възраст. Това е състояние, което се характеризира с масивна протеинурия, хипопротеинемия и генерализирана оточност. При всички деца с доказан НС стандартно началната терапия започва с кортикостероид (КС). Отговорът към КС лечение е основен определящ фактор за прогнозата на заболяването. Около 80% от пациентите са кортико-чувствителни (кортико-чувствителен нефротичен синдром – КЧНС). Около 20–30% от пациентите са първично кортико – резистентни, около 3% проявяват вторична кортико-резистентност. Настоящият дисертационен труд е посветен на кортико-резистентния нефротичен синдром (КРНС) в детската възраст. Причините за възникване на заболяването могат да бъдат както генетични (до 80% от пациентите), така и имунологични. Това значително затруднява лечението му и все още няма възприет единен протокол. В медицинската литература са предложени над 900 варианта за терапия на КРНС. Децата с КРНС имат по-ниско качество на живот (чести хоспитализации, изразени странични ефекти от лечението, склонност към инфекции, повишена обща заболеваемост) и по-висок риск от усложнения. Лечението се провежда с имunosупресори/имунomodулатори (пулсове с КС, Циклоспорин А, Циклофосфамид, Левamisол, Микофенолат мофетил, моноклонални антитела и др.) и симптоматични средства (АСЕ инхибитори, АРБ и др.), като резултатите са незадоволителни. При над 60% от децата, които не успеят да постигнат ремисия, заболяването прогресира към терминална бъбречна недостатъчност. Смъртността в групата на КРНС в някои проучвания достига до 18,5% в сравнение с 2,7% при пациентите с КЧНС.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на това ретроспективно проучване е да се направи оценка на резултата от лечението на деца с кортико – резистентен нефротичен синдром и да се определи дългосрочната прогноза на заболяването.

За изпълнението на тази цел сме си поставили следните задачи:

1. Чрез преглед на болничната документация да се съберат необходимите данни за провеждане на проучване при деца с КРНС (основна група) и КЗ/ЧРНС (контролна група).
2. Да се оцени терапевтичният ефект на различните схеми за лечение при деца с КРНС и КЗ/ЧРНС.
3. Да се потърси връзка между отговора към терапията и пол, етническа принадлежност, възраст при първа изява, клиника при първа изява, наличието на хематурия, хистологичен вариант и генетична мутация при деца с КРНС и КЗ/ЧРНС.
4. Да се установи тежестта на протичане на заболяването при деца с КРНС и КЗ/ЧРНС.
5. Да се сравнят крайните резултатите от лечението при деца с КРНС с тези при деца с КЗ/ЧРНС.
6. Да се предложи общ протокол за поведение при деца с КРНС и КЗ/ЧРНС.

III. ПАЦИЕНТИ И МЕТОД

1. Пациенти

В това проучване са включени 114 пациента (40 момичета и 74 момчета), които отговарят на следните критерии:

- възраст от 0 до 18 години;
- проведено лечение в Клиниката по нефрология и диализа на Специализирана болница по детски болести „Проф. Иван Митев“ (СБАЛДБ) в периода януари 2010 – януари 2020;
- диагностицирани с НС, като е спазено определението дадено от ISKDC: НС е състояние, което се характеризира с генерализирана оточност, хипоалбуминемия под 25 g/l и масивна протеинурия: белтък в урината над 40 mg/m²/h (над 1000 mg/m²/d) или отношение белтък/креатинин в урина над 200mg/mmol.
- Пациентите са разделени в две групи според отговора им към КС лечение – основна и контролна.

В основната група влизат 62 деца (28 момичета и 34 момчета), при които НС протича като кортико – резистентен. Диагнозата е поставена въз основа на определението за КРНС дадено от APN: пациентите с НС не постигат ремисия след 4 седмично лечение с КС – Prednisone/Prednisolone 60 mg/m²/d.

В контролната група влизат 52 деца (12 момичета и 40 момчета), при които НС е кортико – чувствителен, но в хода на наблюдението се оформя като кортико – зависим или често – рецидивиращ (КЗ/ЧРНС). Диагнозата е поставена въз основа на определението, дадено от VAPN. КЗНС се характеризира с поне два последователни рецидива по време на КС терапия или в първите 14 дни след приключването ѝ. При ЧРНС има данни за два или

повече рецидива в първите 6 месеца след първоначалния отговор към КС лечение или четири и повече рецидива за 12 месечен период.

2. Използвани методи

При всички пациенти са използвани следните методи:

2.1. Клиничен метод

При всяка хоспитализация в клиниката е попълнена подробна анамнеза и е извършен обективен физикален преглед. Отражено е физическото развитие (ръст, тегло, ВМІ), артериалното налягане и е отбелязана ежедневната диуреза.

2.2. Стандартни лабораторни изследвания

2.2.1. ПКК с ДКК – еритроцити, хемоглобин, хематокрит, тромбоцити, левкоцити, диференциално броене на левкоцитите, СУЕ.

2.2.2. Биохимични изследвания – общ белтък, албумин, урея, креатинин, пикочна киселина, холестерол, триглицериди, йонограма- хлор, натрий, калий, общ калций, йонизиран калций, фосфор, чернодробни трансминази – аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, гама глутамилтранспептидаза, алкална фосфатаза, С-реактивен протеин.

2.2.3. Уринен анализ – тест лента за белтък в урината, тест лента за кръв в урината, уринен седимент, количество белтък в 24 часова диуреза, урина за дисморфични еритроцити, отношение протеин/креатинин в единична порция урина.

2.2.4. УЗ изследване на отделителната система със съвременен ехографски апарат (АЛОКА, Mindray) с конвексен трансдюсер 3,5 MHz. Описан е размера на бъбреците, ехогенността на бъбречния паренхим, наличието на асцит и плеврални изливи.

2.2.5. Мониториране на кръвните нива на имunosупресивните медикаменти (ЦиА и МФМ).

При всички пациенти на лечение с ЦиА и МФМ е проследено кръвното ниво на медикамента през 6 мес. и при всяка промяна на дозата му. При пациентите, приемащи ЦиА, са изследвани C_0 (на 12 час след прием на дозата) и C_2 (2 часа след прием на дозата). Изследването е извършвано в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Александровска“. При пациентите, приемащи МФМ, е изследвано C_0 в същата лаборатория.

При отделни пациенти (по индикации) са проведени следните допълнителни изследвания:

2.3. Пункционна бъбречна биопсия

Проведена е само след взето информирано съгласие от родителите и при налични критерии като:

1. възраст на първа изява под 1 година или над 10 години;
2. доказан КРНС или КЗ/ЧРНС;
3. макроскопска хематурия при изявата на заболяването или персистираща микроскопска хематурия/еритроцитни цилиндри;
4. отклонения в имунологичните показатели;
5. данни за нарушена бъбречна функция;
6. преди започване на лечение с КНИ;
7. при дългогодишно лечение с КНИ.

ПББ е проведена при 51 (от 62) от децата в основната група (КРНС) и при 31 (от 52) в контролната група. Осъществена е под ехографски контрол. Използваната анестезия е краткотрайна, най-често комбинирана – венозна и локална. Има пациенти, при които биопсията е проведена само

под локална анестезия с Lidocaine 2%/10 ml. Използвани са индивидуални полуавтоматични игли за бъбречна биопсия с два размера – 16G (лумен 1.6 мм) и 18G (лумен 1.2 мм), според възрастта и хабитуса на децата. Взетият материал е класифициран като достатъчен при наличие на повече от 10 гломерула и като изобилен при налични на над 20 гломерула.

При всички пациенти е направено хистоморфологично изследване на бъбречната тъкан от опитен патоанатом (МУ – гр. София, Университетската катедра по обща и клинична патология; ВМА – гр. София, Обща и клинична патология). Приложени са задължително две техники – хистология и имунохистология. Електронна микроскопия е проведена само при отделни пациенти. Общият брой гломерули, броят на засегнатите гломерули, броят на мезангиалните клетки, количеството мезангиален матрикс, наличието на интерстициални инфилтрати и фиброза, описание на промените в кръвоносните съдове и тубулите са отбелязани във всяка бъбречна хистология. Използваните оцветявания са: хематоксилин и еозин (H&E), PAS (periodic acid Schiff), Trichrom, JMS (Jones methenamine silver). При имунохистологията са използвани серуми срещу IgG, IgM, IgA, C1q, C3, C4 и срещу човешки фибриноген.

2.4. Хемостазиологични изследвания – фибриноген, протромбиново време, активирано парциално тромбoplastиново време, INR

2.5. Имунологични изследвания – при необходимост за изключване на системни заболявания – ANA, anti-dsDNA, ANCA, anti GBM, anti Sm.

2.6. Генетично изследване е извършено само при пациенти с КРНС. Потърсени са мутации в отделни гени (*NPHS1*, *NPHS2* и *WT1*) или е извършено новогенерационно секвениране (NGS).

Изследването е извършено при 18 (от 62) деца и техните семейства в

Център по молекулярна медицина, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, МУ – гр. София. Взето е информирано съгласие от всички родители и са спазени изискванията на Комисията за етика на научните изследвания в университета (КЕНИМУС). Пробите се съхраняват в БиоБанка на ЦММ при стриктно спазване на изискванията за конфиденциалност.

2.7. Дефиниране на използвани понятия

Ефектът от терапията за двете групи се определя по постигането на ремисия, преустановяване приема на КС и възможността за освобождаване от лечение с ИС.

Дългосрочната прогноза на заболяването определяме според данните за ГФ в края на проследяването, т.е. съхранена ли е бъбречната функция или има данни за хронично или терминално бъбречно заболяване.

2.7.1. Пълна ремисия – протеинурия $<166 \text{ mg}/1.73 \text{ m}^2/\text{d}$ или отношение белтък/креатинин в урина $<20 \text{ mg}/\text{mmol}$ или отрицателна тест лента за белтък в урина за три последователни дни и серумен албумин $>35 \text{ g}/\text{l}$.

2.7.2. Частична ремисия – протеинурия между $166 \text{ mg}/1.73 \text{ m}^2/\text{d}$ и $2 \text{ g}/1.73 \text{ m}^2/\text{d}$ или отношение белтък/креатинин в урина между 20 и $200 \text{ mg}/\text{mmol}$ и серумен албумин над $\geq 30 \text{ g}/\text{l}$.

**При КЗ/ЧРНС, ефектът от терапията се отчита по възможността пациентът да бъде освободен от постоянен прием на КС.*

2.7.3. ОБУ – според KDIGO в първи стадий ГФ е намалена с 25% от очакваната нормална стойност, във втори с 50% и в трети със 75% или е под $35 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ (промените са в рамките на 24 ч., модифицирани за детската възраст RIFLE критерии 2005 г.).

2.7.4. ХБЗ – определянето на стадията е въз основа на публикуваните през 2010 г. данни, които са представени в Табл. 1.

Табл. 1 Стадиране на ХБЗ

Стадий на ХБЗ	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
Стойност на ГФ (ml/min/ 1.73 m ²)	≥90 (нормална или висока при бъбречно заболяване)	60–89	45–59	30–44	15–29	<15

2.7.5. Определянето на гломерулната филтрация е извършено по формулата на Schwartz. За норма според възрастта и пола при децата са приети стойностите публикувани от Schwartz и Furth през 2007 г.

2.7.6. Определяне на физическото развитие – ръст, тегло, BMI. Данните се съпоставят с тези публикувани през 2000 г. от National Center for Health Statistics, USA (в сътрудничество с National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion). За норма се приемат стойностите между 5 и 95 перцентил за съответния пол и възраст.

2.7.7. Стойностите на АН при пациентите са сравнени с нормите за съответния пол, възраст и ръст. За хипертония са приети стойности на систолното артериално налягане и/или диастолното над 95 перцентил.

2.8. Статистически методи за обработка на данните

1. Дескриптивна статистика

- Количествените променливи са представени чрез обобщаващите статистически характеристики – средна аритметична (Mean), медиана (Median), стандартно отклонение (SD), максимална и минимална стойност;

- За обобщаване на резултатите при категорийните променливи са използвани абсолютни (n) и относителни (%) честоти.

2. Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) – използва се за проверка на формата на честотното разпределение. Най-често проверката е спрямо формата на нормалното разпределение.

3. Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.

Приетото прагово ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато р стойността (p-value) е по-малка от α .

За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0.

IV. РЕЗУЛТАТИ

1. Резултати към зад. 1.

Честота на КРНС и КЗ/ЧРНС: Детското население в България в края на 2020 г. е 1 000 633. За периода на проучването (януари 2010 – януари 2020) в Клиниката по нефрология и диализа на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ са хоспитализирани 198 деца с новооткрит НС – 19,8 нови случая/година. От тях, 136 са с КЧНС и 62 с КРНС. За целта на проучването кортикочувствителните пациентите, които са с редки рецидиви и без проява на кортикозависимост (т.е. не се налага друга терапия освен КС) са извадени от статистическата обработка (84 деца). В проучването са включени останалите 52-ма пациента, които са с КЧНС, но проявяват кортикозависимост или рецидиврат често – контролна група. Основната група се сформира от 62-мата пациента с КРНС. Периодът на проследяване в двете групи е представен на Табл. 2.

Табл. 2 Период на проследяване (мес.) в основната и контролната група (Mann-Whitney Test)

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Общ период на проследяване (мес.)	КРНС	62	41,05	26,50	39,81	1,00	168,00	<0,001
	КЗ/ЧРНС	52	63,65	57,00	38,02	6,00	192,00	

Всички пациенти в България* от основната и контролната група са били хоспитализирани в Клиниката по нефрология и диализа на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“. Това позволява да се определи честотата на КРНС и КЗ/ЧРНС за страната (Табл. 3).

**Системата за изписване на имunosупресори за лечение на НС в детската възраст (НЗОК).*

Табл. 3 Честота на КРНС и КЗ/ЧРНС в България

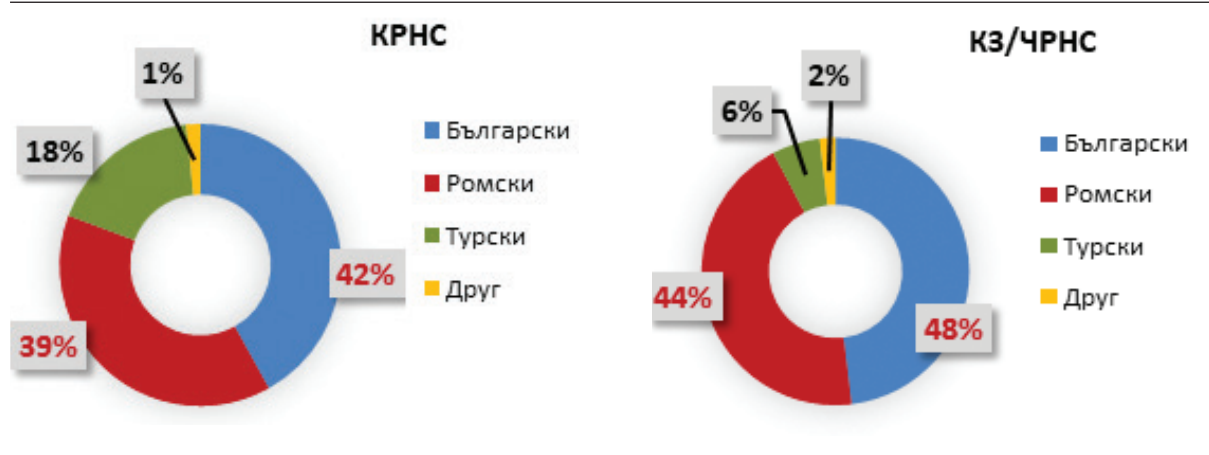
	Честота в СБАЛДБ	Честота за Р България
КРНС	31,3%	0,62: 100 000
КЗ/ЧРНС	26,3%	0,52:100 000

Полово разпределение в двете групи: Разпределението по пол е представено в Табл.4. Момчетата са по-често засегнати и в двете групи, но съотношението с момичетата при КРНС е 1,2:1, а при КЗ/ЧРНС е 3,3:1.

Табл. 4 Полово разпределение в двете групи (Chi-Square Tests)

Пол		КРНС	КЗ и ЧРНС	Общо	χ^2	df	p
Момчета	N	34	40	74	6,06	1	0,014
	%	54,8%	76,9%	64,9%			
Момичета	N	28	12	40			
	%	45,2%	23,1%	35,1%			
Общо	N	62	52	114			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Разпределение по етническа принадлежност в двете групи: Трите големи етнически групи в България са: българска (БЕГ), ромска (РЕГ) и турска (ТЕГ). Етническата принадлежност на децата е представена на Граф. 1. Най-много засегнати пациенти има в БЕГ.



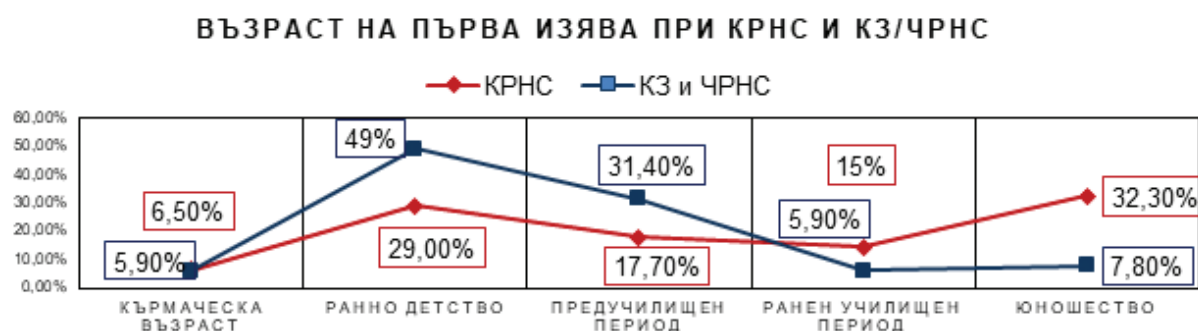
Граф. 1 Разпределение на пациентите в двете групи по етническа принадлежност

Възраст при първа изява на заболяването в двете групи: Средната възраст при първа изява на НС в двете групи е представена на Табл. 5. Децата с КЗ/ЧРНС имат по-ранна изява на заболяването.

Табл. 5 Възраст при първа изява на НС в двете групи (Mann-Whitney Test)

Група	N	Възраст при поставяне на диагнозата (мес.)					p
		Mean	Median	SD	Min	Max	
КРНС	62	87,97	60,00	68,21	8,00	210,00	0,010
КЗ/ЧРНС	51	49,00	34,00	42,83	12,00	194,00	

Когато пациентите се разпределят в пет възрастови периода – кърмачески, ранно детство, предучилищен, ранен училищен и юношески, се установява, че КРНС има най-често изява в юношеския период. При децата с КЗ/ЧРНС това е ранното детство (Граф. 2).



Граф. 2 Възрастов период при първа изява на НС в двете групи

Клинична картина при първа изява в двете групи: При наблюдаваните пациенти се оформят два типа клинична изява на заболяването – разгърнат НС (изразен оточен синдром) и случайно установена протеинурия (\pm хематурия и нарушена бъбречна функция). Всички пациенти с КЗ/ЧРНС имат при дебюта на заболяването клиника на разгърнат НС. Докато това се установява само при 69,4% от пациентите с КРНС (Табл. 6).

Табл. 6 Клинична картина при първа изява в двете групи (Chi-Square Tests)

Клиника при първа изява		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	χ^2	df	p
Разгърнат НС	N	43	52	95	19,12	1	<0,001
	%	69,4%	100,0%	83,3%			
Случайно установена протеинурия	N	19	0	19			
	%	30,6%	0,0%	16,7%			
Общо	N	62	52	114			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

При някои от пациентите в дебюта на НС се установява хематурия, по-често микроскопска. Това е много по-характерно за децата с КРНС. На Табл. 7 са представени данните за двете групи.

Табл. 7 Наличие на хематурия при изявата на НС в основната и в контролната група (Fisher's Exact Test)

Хематурия		КРНС	КЗ и ЧРНС	Общо	p
Няма	N	27	43	70	<0,001
	%	44,3%	82,7%	61,9%	
Има	N	34	9	43	
	%	55,7%	17,3%	38,1%	
Общо	N	61	52	113	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

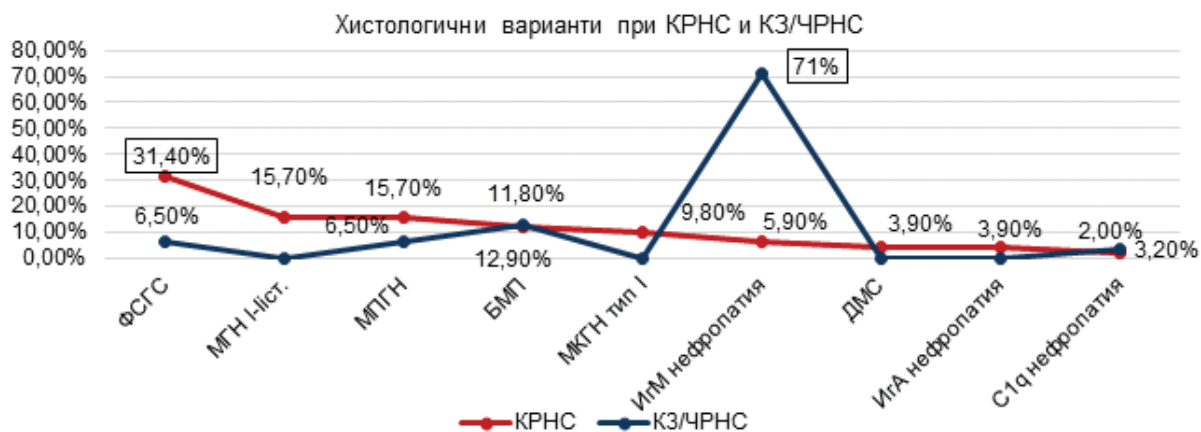
Хистологични варианти в двете групи: ПББ е проведена при 51 от децата с КРНС, средно около 14 месеца след поставяне на диагнозата. В групата на КЗ/ЧРНС изследването е извършено при 31 пациента, средно около 56 мес. след дебюта на заболяването (Табл. 8).

Табл. 8 Среден период (в мес.) от дебюта на НС до провеждането на ПББ в двете групи (Mann-Whitney test)

Основна група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
КРНС	51	14,71	3,00	32,29	0,00	162,00	<0,001
КЗ/ЧРНС	32	56,72	29,00	58,11	0,00	180,00	

В двете групи се установяват общо 9 хистологични варианта – ФСГС, МГН, МПГН, БМП, МКГН, ДМС, ИгМ, ИгА и С1q нефропатия. ФСГС за-

ема водещо място в групата на КРНС (31,4%), а ИгМ при КЗ/ЧРНС (71%). Групите са малки и статистическа обработка не може да бъде извършена. Резултатите са представени на Граф. 3.



Граф. 3 Хистологични варианти в двете групи

Потърсена е връзка между хистологичния вариант и клиничната картина на първа изява на НС. Това е направено общо за КРНС и КЗ/ЧРНС. По този начин разпределението по показател хистологичен вариант прави групите достатъчно големи и е възможно извършване на статистическа обработка (Табл. 9 и 10).

Табл. 9 Връзка между хистологичен вариант и клиника на първа изява общо за двете групи

Хистологичен вариант		Клиника при първа изява		Общо	p
		Разгърнат НС	Случайно установена протеинурия		
БМП	N	10 _a	0 _a	10	<0,001
	%	15,4%	0,0%	12,2%	
БМП (доминантно отлагане на ИгМ)	N	25 _a	0 _b	25	
	%	38,5%	0,0%	30,5%	
БМП (доминантно отлагане на С1q)	N	2 _a	0 _a	2	
	%	3,1%	0,0%	2,4%	
МПГН	N	8 _a	2 _a	10	
	%	12,3%	11,8%	12,2%	

Хистологичен вариант		Клиника при първа изява		Общо	p
		Разгърнат НС	Случайно установена протеинурия		
МГН I-II стадий	N	5 _a	3 _a	8	<0,001
	%	7,7%	17,6%	9,8%	
МКГН тип 1	N	5 _a	0 _a	5	
	%	7,7%	0,0%	6,1%	
ФСГС	N	8 _a	10 _b	18	
	%	12,3%	58,8%	22,0%	
ДМС	N	0 _a	2 _b	2	
	%	0,0%	11,8%	2,4%	
ИгА	N	2 _a	0 _a	2	
	%	3,1%	0,0%	2,4%	
Общо	N	65	17	82	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Забележка: Еднаквите индексни букви показват категориите на Клиника при първа изява, които не се различават значително при ниво 0,05. Съответно различните букви показват значимите разлики.

Табл. 10 Връзка между хистологичен вариант и хематурия общо за двете групи

Хистологичен вариант		Хематурия		Общо	p
		Няма	Има		
БМП	N	7 _a	3 _a	10	0,011
	%	14,9%	8,8%	12,3%	
БМП (доминантно отлагане на ИгМ)	N	20 _a	5 _b	25	
	%	42,6%	14,7%	30,9%	
БМП (доминантно отлагане на С1q)	N	2 _a	0 _a	2	
	%	4,3%	0,0%	2,5%	
МППН	N	4 _a	6 _a	10	
	%	8,5%	17,6%	12,3%	
МГН I-II стадий	N	2 _a	6 _b	8	
	%	4,3%	17,6%	9,9%	
МКГН тип 1	N	1 _a	4 _a	5	
	%	2,1%	11,8%	6,2%	
ФСГС	N	10 _a	8 _a	18	
	%	21,3%	23,5%	22,2%	
ДМС	N	1 _a	0 _a	1	
	%	2,1%	0,0%	1,2%	

Хистологичен вариант		Хематурия		Общо	p
		Няма	Има		
ИгА	N	0 _a	2 _a	2	0,011
	%	0,0%	5,9%	2,5%	
Общо	N	47	34	81	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Забележка: Еднаквите индексни букви показват категориите на Клиника при първа изява, които не се различават значително при ниво 0,05. Съответно различните букви показват значимите разлики.

Генетични мутации: В групата на КРНС, при 18 (от 62) от децата е проведено генетично изследване. При 10 са установени мутации (52,6%) с доказан патогенен ефект, които са представени в Табл. 11. При пациентите с КЗ/ЧРНС генетично изследване не е провеждано.

Табл. 11 Патогенни и потенциално патогенни варианти в изследваните гени в основната група.

Засегнат ген	Генетичен вариант	Ефект на белтъчно ниво	Клиничен ефект
NPHS2	c.G686A 1-хетеро	p.Arg229Gln	Патогенен
NPHS2	c.419delG 1-хомо;1-хетеро	p.Gly140fs*40	Патогенен
NPHS2	c.T506C 1-хомо;2- хетеро	p.Leu169Pro	Патогенен
WT1	c.C1184A 1-хетеро	p.Ser395Tyr	Патогенен
WT1	c.T1282A 1-хетеро	p.Cys428Ser	Патогенен
NPHS1	c.2849T>C 1-хетеро	*p.Val950Ala	Патогенен
ITGA3:	del. chr17:g.50075589-50080385 1-хетеро	неизяснен	Вариант с неясен клиничен ефект
CFHR5:	c.1511delT 1-хетеро	p.Leu504Glnfs*11	Вариант с неясен клиничен ефект
MYH9:	c.5374C>T 1-хетеро	p.Arg1792Trp	Патогенен
NOS1AP:	c.428G>A 1-хомо	p.Cys143Tyr	Патогенен
NOS1AP:	c.428G>A 1-хомо	p.Cys143Tyr	Патогенен

Съпътстващи заболявания в двете групи: Установените съпътстващи заболявания при децата в двете групи са представени на Табл. 12. По-голяма част от пациентите са без придружаващо заболяване – 70,96% в групата на КРНС и 94,23% в групата на КЗ/ЧРНС.

Табл. 12 Придружаващи заболявания при пациентите в двете групи

Придружаващи заболявания		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо
Няма	N	44 (n=62)	49 (n=52)	93
	%	72,1%	94,2%	82,3%
Диафрагмална херния	N	0	1	1
	%	0,0%	1,9%	0,9%
Аутистично поведение	N	0	1	1
	%	0,0%	1,9%	0,9%
ВСМ	N	1	1	2
	%	1,6%	1,9%	1,8%
Глухота	N	3	0	3
	%	4,9%	0,0%	2,7%
Скротална херния	N	1	0	1
	%	1,6%	0,0%	,9%
Костна аномалия	N	1	0	1
	%	1,6%	0,0%	0,9%
Крипторхизъм	N	1	0	1
	%	1,6%	0,0%	0,9%
Таласемия минор	N	1	0	1
	%	1,6%	0,0%	0,9%
Имунен дефицит	N	2	0	2
	%	3,3%	0,0%	1,8%
Лицев дисморфизъм	N	1	0	1
	%	1,6%	0,0%	0,9%
Хепатит В	N	1	0	1
	%	1,6%	0,0%	0,9%
Тромбоцитопения	N	3	0	3
	%	4,9%	0,0%	2,7%
Алопеция	N	1	0	1
	%	1,6%	0,0%	0,9%
Мускулна агенезия	N	1	0	1
	%	1,6%	0,0%	0,9%
Общо	N	61	52	113
	%	100,0%	100,0%	100,0%

2. Резултати към зад. 2.

Включените в проучването пациенти с КРНС са лекувани с: пулс терапия с МП, продължителен прием на КС, i.v./p.o. ЦФ, ЦиА, МФМ и Рх. Рх е приложен само при едно дете в основната група, което е останало без ефект. В групата на КЗ/ЧРНС също е приложено лечение с ЦФ, ЦиА и МФМ, както и продължителен прием на КС. Пациентите са чувствителни към стероидната терапия и съответно не са лекувани с МП-ви пулсове. В проучването има шест деца, при които употребата на Рх е била с много добър ефект и е постигната ремисия за над 12 месеца, но броят на пациентите е малък и не е възможна статистическа обработка на данните.

Пулс терапия с МП е прилагана само в групата на КРНС. От 23 деца, нито едно не постига ремисия след приложението ѝ. Независимо от приложението на ЦиА, МФМ или ЦиА+МФМ при 19 (31,1%) деца в основната група и при още 28 (53,8%) в контролната се е наложила продължителна КС терапия (Табл. 13).

Табл. 13 Приложение на продължителна КС терапия в двете групи (Chi-Square Tests)

Продължителна КС терапия		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	χ^2	df	p
Да	N	19	28	47	5,95	1	0,015
	%	31,1%	53,8%	41,6%			
Не	N	42	24	66			
	%	68,9%	46,2%	58,4%			
Общо	N	61	52	113			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Лечение с ЦФ е проведено при 16 деца с КРНС и при още толкова с КЗ/ЧРНС. Добър ефект (ремисия за повече от 12 мес.) се постига при едно дете (6,25%) в групата на КРНС и четири (25%) в групата с КЗ/ЧРНС. Не се установява статистически значима разлика между двете групи (Табл.14).

Табл. 14 Ефект от лечението с ЦФ при пациентите в основната и в контролната група (Fisher's Exact Test)

Лечение с Циклофосфамид		КРНС	КЗ/ ЧРНС	Общо	р
Добър ефект (ремисия над 12 мес.)	N	1	4	5	0,365
	%	1,6%	7,7%	4,4%	
Без ефект	N	15	12	27	
	%	24,2%	23,1%	23,7%	

Имуносупресивен препарат на първи избор и в двете групи е ЦиА. Приложен е при 74,2% от децата в групата на КРНС и при 82,7% в групата на КЗ/ЧРНС. Употребата на МФМ в началото на заболяването е било по-често при децата с КЗ/ЧРНС. Около 1/4 от пациентите с КРНС не са лекувани нито с ЦиА, нито с МФМ (Табл. 15).

Табл. 15 Имуносупресор на първи избор след КС в двете групи (Fisher's Exact Test)

Първи имуносупресор след КС		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	р
ЦиА	N	46	43	89	<0,001
	%	74,2%	82,7%	78,1%	
МФМ	N	1	8	9	
	%	1,6%	15,4%	7,9%	
Нито ЦиА, нито МФМ	N	15	1	16	
	%	24,2%	1,9%	14,0%	
Общо	N	62	52	114	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Не се установява статистически значима разлика в продължителността на лечението с ЦиА в двете групи (Табл. 16). Медикаментът средно е приеман за около 40 мес., но и в двете групи има деца, които са лекувани доста продължително време (над 10–12 години).

Табл. 16 Продължителност на лечението с ЦиА в основната и в контролната група (Mann-Whitney test)

Група	N	Продължителност на лечение с ЦиА (мес)					р
		Mean	Median	SD	Min	Max	
КРНС	45	40,82	28,00	36,39	2,00	165,00	0,649
КЗ/ЧРНС	42	42,50	36,00	33,03	3,00	156,00	

Ефектът от приложението на ЦиА в двете групи е представен в Табл. 17. По отношение на децата с КРНС добрият ефект се определя като постигната пълна ремисия без рецидиви, докато в групата на КЗ/ЧРНС това са пациентите освободени от терапия с КС. В този смисъл, между двете групи не се установява разлика – 34,1% при КРНС и 34,9% при КЗ/ЧРНС. Без ефект от лечението с ЦиА обаче остават 65,1% от децата с КЗ/ЧРНС, тъй като при тях е невъзможно да се преустанови лечението с КС. В групата на КРНС без ефект от терапията са 36,4%. Частична ремисия се установява при 11,4%.

Табл. 17 Ефект от лечението с ЦиА в двете групи (Fisher's Exact Test)

Ефект от лечението с ЦиА		КРНС	КЗ/ЧРНС*	Общо	р
Пълна ремисия с персистиращи рецидиви	N	8	-	36	<0,001
	%	18,2%		41,4%	
Пълна ремисия без рецидиви*	N	15	15	30	
	%	34,1%	34,9%	34,5%	
Частична ремисия	N	5	-	5	
	%	11,4%		5,7%	
Без ефект	N	16	28	16	
	%	36,4%	65,1%	18,4%	
Общо	N	44	43	87	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

*Пълна ремисия без рецидиви в групата на КЗ/ЧРНС означава освобождаване от приема на КС, докато пълна ремисия с персистиращи рецидиви и частична ремисия означава невъзможност за освобождаване от приема на КС.

По време на лечението с ЦиА периодично (през около 6 мес.) е изследвано кръвното ниво на медикамента (C_2 или C_0). На Табл. 18 са представени средните кръвни нива на ЦиА (в норма, ниски, високи) по време на проследяването в двете групи.

Табл. 18 Средни кръвни нива на ЦиА в двете групи (Fisher's Exact Test)

Средно ниво на ЦиА		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	р
Ниско	N	15	25	40	0,030
	%	41,7%	69,4%	55,6%	
В норма	N	18	10	28	
	%	50,0%	27,8%	38,9%	
Високо	N	3	1	4	
	%	8,3%	2,8%	5,6%	
Общо	N	36	36	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

На Табл. 19 са представени резултатите от потърсената връзка между средното кръвно ниво на ЦиА и ефекта от лечението в двете групи – не се установява корелация.

Табл. 19 Връзка между кръвните нива на ЦиА (C_0/C_2) и ефекта от лечението в двете групи (Fisher's Exact Test)

Показател	Група		Доминантно ниво на ЦиА			Общо	р	
			Ниско	В норма	Високо			
Ефект от лечението с ЦиА	КРНС	Пълна ремисия с перс. рецидиви	N	4	3	1	8	0,404
			%	26,7%	18,8%	33,3%	23,5%	
		Пълна ремисия без рецидиви*	N	6	4	1	11	
			%	40,0%	25,0%	33,3%	32,4%	
		Частична ремисия	N	3	1	0	4	
			%	20,0%	6,3%	0,0%	11,8%	
	Без ефект	N	2	8	1	11		
		%	13,3%	50,0%	33,3%	32,4%		
	КЗ/ЧРНС	Пълна ремисия с перс. рецидиви (невъзможност да се преустанови КС терапия)	N	16	8	1	25	0,616
			%	64,0%	80,0%	100,0%	69,4%	
Пълна ремисия без рецидиви*		N	9	2	0	11		
		%	36,0%	20,0%	0,0%	30,6%		

*Пълна ремисия без рецидиви в групата на КЗ/ЧРНС означава освобождаване от приема на КС

Лечението с ЦиА е преустановено при 45 деца (28 с КРНС и 17 с КЗ/ЧРНС). В групата на КРНС най-честата причина е постигната пълна дву-годишна ремисия – 67,9%, докато в групата на КЗ/ЧРНС – поради липса на ефект (52,9%). За контролната група, това означава невъзможност да се преустанови или намали успоредната употреба на КС (Табл. 20).

Табл. 20 Причина за преустановяване на лечението с ЦиА в двете групи (Fisher's Exact Test)

Причина за преустановяване на терапията с ЦиА		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	р
Поради липса на ефект	N	9	9	18	0,037
	%	32,1%	52,9%	40,0%	
След 2 годишна ремисия	N	19	6	25	
	%	67,9%	35,3%	55,6%	
Поради странични реакции	N	0	2	2	
	%	0,0%	11,8%	4,4%	
Общо	N	28	17	45	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

След преустановяване на терапията част от пациентите поддържат ремисия (кратко/дългосрочна), а други проявяват зависимост към ЦиА. При част от децата липсват данни, тъй като намаляват дозата на ЦиА в момента на проучването. Не се установява СЗ разлика между двете групи (Табл. 21).

Табл.21 Ефект върху заболяването след преустановяване на лечението с ЦиА в двете групи (Fisher's Exact Test)

Ефект върху заболяването след спиране на лечението с ЦиА		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	р
Дългосрочна ремисия (над 12 мес.)	N	6	3	9	0,615
	%	31,6%	42,9%	34,6%	
Краткосрочна ремисия (под 12 мес.)	N	3	0	3	
	%	15,8%	0,0%	11,5%	
Проявена зависимост	N	8	2	10	
	%	42,1%	28,6%	38,5%	
Намалява в момента (толерира добре)	N	2	2	4	
	%	10,5%	28,6%	15,4%	
Общо	N	19	7	26	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

При наблюдаваните пациенти се установява СЗ разлика по отношение нуждата от промяна в имуносупресивната терапия – включване на друг имуносупресор (ИС) или комбинация от два и повече медикамента. Децата с КРНС по-често имат нужда от промяна в терапия – 30,6%, в сравнение с 11,5% при КЗ/ЧРНС (Табл. 22).

Табл. 22 *Нужда от промяна в лечението (друг ИС или комбинирана имуносупресивна терапия) при пациентите в двете групи (Fisher's Exact Test)*

Смяна на терапията (друг ИС или комбинация от два и повече ИС)		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	p
		Не	N 43 % 69,4%	46 88,5%	
Да	N 19 % 30,6%	6 11,5%	25 21,9%		
	Общо	N 62 % 100,0%	52 100,0%	114 100,0%	

Най-често използваният (друг) втори ИС в двете групи е МФМ. В групата на КЗ/ЧРНС продължителността на употребата му е по-дълга (Табл. 23 и 24).

Табл. 23 *Продължителност на лечението с МФМ в двете групи (Mann-Whitney test)*

Група	N	Продължителност на лечението с МФМ (мес)					p
		Mean	Median	SD	Min	Max	
КРНС	22	17,41	7,00	28,96	3,00	141,00	<0,001
КЗ/ЧРНС	19	42,43	50,00	24,29	1,00	87,00	

При 68,2% от пациентите с КРНС не се постига ефект след включване на МФМ към терапията (ниито пълна, ниито частична ремисия). Аналогичен е процентът и в контролната група – 68,4% не успяват да се освободят от лечението с КС. Относително по-добър ефект от приложението на МФМ се отчита при децата с КЗ/ЧРНС, тъй като 31,6% преустановяват приема на КС. Пълна ремисия се наблюдава едва при 22,7% от децата с КРНС.

Табл. 24 Ефект от лечението с МФМ в двете групи (Fisher's Exact Test)

Ефект от лечението с МФМ		КРНС	КЗ/ ЧРНС*	Общо	р
Пълна ремисия	N	5	6	14	<0,001
	%	22,7%	31,6%	34,1%	
Частична ремисия/невъзможност да се преустанови КС терапия	N	2	-	2	
	%	9,1%		4,9%	
Без ефект	N	15	13	15	
	%	68,2%	68,4%	36,6%	
Общо	N	22	19	41	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

При децата приемали МФМ също е проследено кръвно ниво. Не се установява статистически значима разлика в средните стойности на кръвните нива (в норма, ниско, високо) в двете групи (Табл. 25).

Табл. 25 Средни кръвни нива на МФМ в двете групи (Fisher's Exact Test)

Средно кръвно ниво на МФМ		КРНС	КЗ и ЧРНС	Общо	р
В норма	N	2	10	12	0,305
	%	28,6%	62,5%	52,2%	
Високо	N	1	1	2	
	%	14,3%	6,3%	8,7%	
Ниско	N	4	5	9	
	%	57,1%	31,3%	39,1%	
Общо	N	7	16	23	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Поради малкия брой пациенти на лечение с МФМ не е възможно да се направи статистически анализ за връзката между кръвното ниво на медикамента и ефекта от лечението поотделно за двете групи. Ако децата се разгледат общо, не се установява подобна корелация (Табл. 26).

Табл. 26 Връзка между кръвното ниво на МФМ и ефекта от терапията с него в двете групи (Fisher's Exact Test)

Ефект от лечението с МФМ	Общо за двете групи			Средно кръвно ниво на МФМ			Общо	
				В норма	Високо	Ниско		
				Пълна ремисия с перс. рецидиви/невъзможност да се преустанови приема на КС	N	9	0	
%	81,8%	0,0%	28,6%	55,0%				
Пълна ремисия без рецидиви/преустановен прием на КС	N	2	1	2	5	0,059		
%	18,2%	50,0%	28,6%	25,0%				
Без ефект	N	0	1	3	4	0,059		
%	0,0%	50,0%	42,9%	20,0%				

При 20 от децата в двете групи лечението с МФМ е преустановено, като най-честа причина за това при КРНС е липсата на ефект (81,8%). При КЗ/ЧРНС основната причина е двугодишна ремисия без нужда от КС препарат (55,6%). Табл. 27 е само описателна, тъй като броят на пациентите е малък и статистическа обработка не може да бъде извършена.

Табл. 27 Причина за преустановяване на лечението с МФМ в двете групи

Причина за преустановяване на терапията с МФМ		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	р
Поради липса на ефект	N	9	3	12	n/a
	%	81,8%	33,3%	60,0%	
След 2 годишна ремисия	N	2	5	7	
	%	18,2%	55,6%	35,0%	
Поради странични реакции	N	0	1	1	
	%	0,0%	11,1%	5,0%	
Общо	N	11	9	20	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Двете деца в основната група след преустановяване на терапията с МФМ поддържат ремисия над 12 мес. От петимата пациенти с КЗ/ЧРНС и добър отговор към лечението с МФМ само двама поддържат ремисия над 12 мес. след спиране на терапията. Другите три деца проявяват зависимост.

При 21 деца в двете групи се е наложила комбинирана имunosупресивна терапия (ЦиА и МФМ). Не се установява статистически значима разлика в продължителността на приложението ѝ (Табл. 28).

Табл. 28 Продължителност на лечение с ЦиА и МФМ (мес.) в двете групи (Mann-Whitney test)

Група	N	Продължителност на лечение с ЦиА и МФМ (мес.)					p
		Mean	Median	SD	Min	Max	
КРНС	10	22,62	10,00	36,45	4,00	141,00	0,738
КЗ/ЧРНС	11	16,85	11,00	18,31	1,00	66,00	

Двойната имunosупресивна терапия най-често е без ефект при децата с КРНС(80%). Едва 10 % постигат ремисия, но на фона на персистиращи рецидиви. Комбинираната имunosупресия е значително по-ефективна в контролната група – около половината от пациентите успяват да се освободят от КС лечение. (Табл. 29).

Табл. 29 Ефект от лечението с два имunosупресора в двете групи (Fisher's Exact Test)

Ефект от двойна имunosупресивна терапия		КРНС	КЗ/ЧРНС*	Общо	p
Пълна ремисия с персистиращи рецидиви	N	1	6	7	<0,001
	%	10,0%	54,5%	33,3%	
Пълна ремисия без рецидиви	N	0	5	5	
	%	0,0%	45,5%	23,8%	
Частична ремисия	N	1	-	1	
	%	10,0%		4,8%	
Без ефект	N	8	-	8	
	%	80,0%		38,1%	
Общо	N	10	11	21	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

*Пълна ремисия без рецидиви в групата на КЗ/ЧРНС означава освобождаване от приема на КС, докато пълна ремисия с персистиращи рецидиви и частична ремисия означава невъзможност за освобождаване от приема на КС.

Като антипротеинуричен медикамент и в двете групи е използван АСЕ инхибитор (Enalapril). Не се установява статистически значима разлика между пациентите по отношение нуждата от приложението му – 64,5% от децата с КРНС и 50% от тези с КЗ/ЧРНС (Табл. 30).

Табл. 30 Нужда от приложението на АСЕ инхибитор в двете групи (Chi-Square Tests)

Нужда от лечение с АСЕ инхибитор		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	χ^2	df	p
Да	N	40	26	66	2,45	1	0,118
	%	64,5%	50,0%	57,9%			
Не	N	22	26	48			
	%	35,5%	50,0%	42,1%			
Общо	N	62	52	114			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

3. Резултати към зад. 3.

В резултатите към зад.3. липсват данни за лечението с ЦФ и двойна имunosупресивна терапия. Лечението с ЦФ на практика е без ефект при децата в двете групи, а броят на пациенти на терапия с два ИС е малък и това не позволява статистическа обработка за търсене на корелации. След данните за потърсените корелации относно имunosупресивната терапия са представени и резултати за лечението с АСЕ инхибитор.

Пол: По отношение на продължителната КС терапия и пола на пациентите се установява СЗ разлика при децата с КРНС. В тази група при момчетата по-често се налага дълго лечение със стероиди. В контролната група продължителното приложение на КС е еднакво в двата пола ($p=0,335$). По отношение отговора към лечението с МФМ и в двете групи не се установява полова зависимост ($p=0,776$ и $p=1,000$, съответно при КРНС и КЗ/ЧРНС). При КРНС отговорът към лечението с ЦиА е еднакъв при двата пола ($p=0,672$), докато в групата на КЗ/ЧРНС по добър резултат се наблюдава при момчетата – 75% се освобождава от приложението на КС (Табл. 31).

Табл. 31 Влияние на пола върху нуждата от продължително КС лечение и отговора към ЦиА и МФМ в двете групи (Fisher's Exact Test)

Показател			Пол		Общо	p
			Момчета	Момичета		
Продължителна КС терапия при пациенти от основната група (КРНС)	Да	N	7	12	19	0,046
		%	36,8%	63,2%	31,1%	
	Не	N	27	15	42	
		%	64,3%	35,7%	68,9%	
Ефект от лечението с ЦиА в контролната група (КЗ/ЧРНС)	Пълна ремисия с перс. рецидиви (не е възможно спирането на КС)	N	24	4	28	0,031
		%	75,0%	36,4%	65,1%	
	Пълна ремисия без рецидиви (преустановен прием на КС)	N	8	7	15	
		%	25,0%	63,6%	34,9%	

Възраст при първа изява: Възрастта на децата при първа изява на НС не оказва влияние върху нуждата от продължителна терапията с КС в групата с КРНС. В групата на КЗ/ЧРНС се установява СЗ разлика. Децата с изява на заболяването в ранното детство и предучилищния период имат най-голяма нужда от продължително лечение с КС (Табл. 32).

Възрастта при първа изява на НС не оказва значение върху ефекта от лечението с ЦиА в двете групи. Това се отнася и по отношение на лечението с МФМ в групата на КЗ/ЧРНС. СЗ разлика се установява при пациентите с КРНС по отношение на лечението с МФМ. Най-добър отговор към терапията се наблюдава при дебют на заболяването в предучилищния период – 57% постигат пълна ремисия без рецидив. Около 80% от децата с изява на НС в ранното детство и в юношеската възраст не отговарят на лечението с МФМ (Табл. 32).

Табл. 32 Връзка между възраст на първа изява и нужда от продължителна КС терапия и ефекта от лечението с ЦиА и МФМ в двете групи (Fisher's Exact Test)

Показател			КВ	РД	ПУП	РУП	ЮВ	Общо	р
Продължителна КС терапия в основната група	Да	N	1	8	1	3	6	19	0,318
		%	25,0%	47,1%	9,1%	33,3%	30,0%	31,1%	
	Не	N	3	9	10	6	14	42	
		%	75,0%	52,9%	90,9%	66,7%	70,0%	68,9%	
Продължителна КС терапия в контролната група	Да	N	3	9	11	3	1	27	0,018
		%	100,0%	36,0%	68,8%	100,0%	25,0%	52,9%	
	Не	N	0	16	5	0	3	24	
		%	0,0%	64,0%	31,3%	0,0%	75,0%	47,1%	
Ефект от лечението с ЦиА в основната група	Пълна ремисия с персист. рецидиви	N	1	3	1	3	0	8	0,672
		%	25,0%	21,4%	12,5%	37,5%	0,0%	18,2%	
	Пълна ремисия без рецидив	N	1	4	4	2	4	15	
		%	25,0%	28,6%	50,0%	25,0%	40,0%	34,1%	
	Частична ремисия	N	0	2	0	2	1	5	
		%	0,0%	14,3%	0,0%	25,0%	10,0%	11,4%	
Без ефект	N	2	5	3	1	5	16		
	%	50,0%	35,7%	37,5%	12,5%	50,0%	36,4%		
Ефект от лечението с ЦиА в контролната група	Пълна ремисия с перс. рецидиви (продължаващ прием на КС)	N	3	11	11	2	1	28	0,321
		%	100,0%	61,1%	73,3%	66,7%	25,0%	65,1%	
	Пълна ремисия без рецидиви (преустановено КС лечение)	N	0	7	4	1	3	15	
		%	0,0%	38,9%	26,7%	33,3%	75,0%	34,9%	
Ефект от лечението с МФМ в основната група	Пълна ремисия с перс. рецидиви	N		1	0	0	0	1	0,037
		%		20,0%	0,0%	0,0%	0,0%	4,5%	
	Пълна ремисия без рецидиви	N		0	4	0	0	4	
		%		0,0%	57,1%	0,0%	0,0%	18,2%	
	Частична ремисия	N		0	0	1	1	2	
		%		0,0%	0,0%	33,3%	14,3%	9,1%	
Без ефект	N		4	3	2	6	15		
	%		80,0%	42,9%	66,7%	85,7%	68,2%		

Показател			КВ	РД	ПУП	РУП	ЮВ	Общо	р
Ефект от лечението с МФМ в контролната група	Пълна ремисия с перс. рецидиви (продължаващ прием на КС)	N	1	5	5	2		13	0,529
		%	50,0%	55,6%	83,3%	100,0%		68,4%	
	Пълна ремисия без рецидиви (преустановено КС лечение)	N	1	4	1	0		6	
		%	50,0%	44,4%	16,7%	0,0%		31,6%	

Етническа принадлежност: Етническата принадлежност на пациентите в двете групи не оказва статистически значим ефект върху нуждата от продължителна терапия с КС и резултата от лечението с ЦиА и МФМ (Табл. 33 и 34).

Табл. 33 Връзка между етническа принадлежност и нужда от продължителна КС терапия в двете групи (Fisher's Exact Test)

	Продължителна терапия с КС	БЕГ (N/%)	РЕГ (N/%)	ТЕГ (N/%)	р
КРНС	Да	4 (15,4%)	9 (37,5%)	5 (50%)	0,075
	Не	22 (84,6%)	15 (62,5%)	5 (50%)	
КЗ/ЧРНС	Да	14 (58,3%)	13 (56,5%)	1 (33,3%)	0,813
	Не	10 (41,7%)	10 (43,5%)	2 (66,7%)	

Табл. 34 Връзка между етническа принадлежност и отговор към лечението с ЦиА и МФМ в основната група (Fisher's Exact Test)

Показател			Етническа група				Общо	р
			БЕГ	РЕГ	ТЕГ	Друга		
Ефект от лечението с ЦиА в основната група (КРНС)	Пълна ремисия с перс. рецидиви	N	2	4	2	0	8	0,913
		%	12,5%	21,1%	25,0%	0,0%	18,2%	
	Пълна ремисия без рецидиви	N	7	6	2	0	15	
		%	43,8%	31,6%	25,0%	0,0%	34,1%	
	Частична ремисия	N	2	3	0	0	5	
		%	12,5%	15,8%	0,0%	0,0%	11,4%	
	Без ефект	N	5	6	4	1	16	
		%	31,3%	31,6%	50,0%	100,0%	36,4%	

Показател			Етническа група				Общо	p
			БЕГ	РЕГ	ТЕГ	Друга		
Ефект от лечението с ЦиА в контролната група (КЗ/ЧРНС)	Пълна ремисия с перс. рецидиви (продължаващ прием на КС)	N	11	16	1		28	0,480
		%	55,0%	72,7%	100,0%		65,1%	
	Пълна ремисия без рецидиви (преустановено КС лечение)	N	9	6	0		15	
		%	45,0%	27,3%	0,0%		34,9%	
Ефект от лечението с МФМ в основната група (КРНС)	Пълна ремисия с перс. рецидиви	N	1	0	0	0	1	0,902
		%	9,1%	0,0%	0,0%	0,0%	4,5%	
	Пълна ремисия без рецидиви	N	3	1	0	0	4	
		%	27,3%	11,1%	0,0%	0,0%	18,2%	
	Частична ремисия	N	1	1	0	0	2	
		%	9,1%	11,1%	0,0%	0,0%	9,1%	
Без ефект	N	6	7	1	1	15		
	%	54,5%	77,8%	100,0%	100,0%	68,2%		
Ефект от лечението с МФМ в контролната група (КЗ/ЧРНС)	Пълна ремисия с перс. чести рецидиви (продължаващ прием на КС)	N	3	5	3	0	11	0,327
		%	50,0%	85,7%	100,0%	0,0%	68,4%	
	Пълна ремисия без рецидиви (преустановено КС лечение)	N	4	1	0	1	6	
		%	50,0%	14,3%	0,0%	100,0%	31,6%	

Клинична картина при първа изява на НС: Клиничната картина при дебюта на заболяването не е определяща за нуждата от продължителна КС терапия, ефекта от лечението му ЦиА и МФМ при пациентите в основната група (Табл. 35 и 36). Статистическа обработка на данните за контролната група е навъзможна, тъй като там всички деца са с клиника на разгърнат НС.

Табл. 35 Връзка между клиничната изява на НС и нуждата от продължителна КС терапия в двете групи (Fisher's Exact Test)

Група		Разгърнат НС (N/%)	Случайно установена протеинурия (N/%)	Р
Нужда от продължителна КС терапия в основната група (КРНС)	Да	16 (37,2%)	3 (15,8%)	0.165
	Не	27 (62,8%)	16 (84,2%)	

Табл. 36 Връзка между клиничната картина при първа изява на НС и ефекта от терапията с ЦиА и МФМ в двете групи (Fisher's Exact Test)

			Клинична картина при първа изява		Общо	Р
			Разгърнат НС	Случайно установена протеинурия		
Ефект от лечението с ЦиА в основната група (КРНС)	Пълна ремисия с перс. рецидиви	N	8 _a	0 _a	8	0,260
		%	23,5%	0,0%	18,2%	
	Пълна ремисия без рецидиви	N	12 _a	3 _a	15	
		%	35,3%	30,0%	34,1%	
	Частична ремисия	N	3 _a	2 _a	5	
		%	8,8%	20,0%	11,4%	
Без ефект	N	11 _a	5 _a	16		
	%	32,4%	50,0%	36,4%		
Ефект от лечението с МФМ в основната група (КРНС)	Пълна ремисия с перс. рецидиви	N	1 _a	0 _a	1	0,356
		%	6,3%	0,0%	4,5%	
	Пълна ремисия без рецидиви	N	4 _a	0 _a	4	
		%	25,0%	0,0%	18,2%	
	Частична ремисия	N	2 _a	0 _a	2	
		%	12,5%	0,0%	9,1%	
Без ефект	N	9 _a	6 _a	15		
	%	56,3%	100,0%	68,2%		

Забележка: Еднаквите индексни букви показват категориите на Клинична картина при първа изява на НС, които не се различават значително при ниво 0,05. Съответно различните букви показват значимите разлики.

n/a=not applicable (неприложим)

Наличие на хематурия: Пациентите с КРНС с хематурия имат по-рядко нужда от продължителна КС терапия. При децата с КЗ/ЧРНС не се установява СЗ разлика (Табл. 37).

Табл. 37 Връзка между наличието на хематурия и нуждата от продължителна КС терапия в двете групи (Fisher's Exact Test)

Група	Продължителна КС терапия		Хематурия		Общо	p
			Не	Да		
КРНС	Да	N	12 _a	6 _b	18	0,046
		%	44,4%	18,2%	30,0%	
	Не	N	15 _a	27 _b	42	
		%	55,6%	81,8%	70,0%	
КЗ/ЧРНС	Да	N	24 _a	4 _a	28	0,716
		%	55,8%	44,4%	53,8%	
	Не	N	19 _a	5 _a	24	
		%	44,2%	55,6%	46,2%	

Забележка: Еднаквите индексни букви показват категориите на Хематурия, които не се различават значително при ниво 0,05. Съответно различните букви показват значимите разлики.

Показателят хематурия не оказва влияние върху ефекта от лечение с ЦиА и МФМ в двете групи пациенти (Табл. 38).

Табл. 38 Връзка между наличието на хематурия и ефекта от лечение с ЦиА и МФМ в двете групи (Fisher's Exact Test)

Показател	Група			Хематурия		Общо	p
				Не	Да		
Ефект от лечението с ЦиА	КРНС	Пълна ремисия с перс. рецидиви	N	5	3	8	0,599
			%	26,3%	12,5%	18,6%	
		Пълна ремисия без рецидиви	N	7	8	15	
			%	36,8%	33,3%	34,9%	
		Частична ремисия	N	2	3	5	
			%	10,5%	12,5%	11,6%	
		Без ефект	N	5	10	15	
			%	26,3%	41,7%	34,9%	

Показател	Група			Хематурия		Общо	p
				Не	Да		
Ефект от лечението с ЦиА	КЗ/ЧРНС	Пълна ремисия с перс. рецидиви (продължаващ прием на КС)	N	24	4	28	0,238
			%	70,6%	44,4%	65,1%	
		Пълна ремисия без рецидиви (преустановено КС лечение)	N	10	5	15	
			%	29,4%	55,6%	34,9%	
Ефект от лечението с МФМ	КРНС	Пълна ремисия с перс. рецидиви	N	1	0	1	1,000
			%	9,1%	0,0%	4,5%	
		Пълна ремисия без рецидиви	N	2	2	4	
			%	18,2%	18,2%	18,2%	
		Частична ремисия	N	1	1	2	
			%	9,1%	9,1%	9,1%	
	Без ефект	N	7	8	15		
		%	63,6%	72,7%	68,2%		
	КЗ/ЧРНС	Пълна ремисия с перс. рецидиви (продължаващ прием на КС)	N	12	1	13	1,000
			%	66,7%	100,0%	68,4%	
Пълна ремисия без рецидиви (преустановено КС лечение)		N	6	0	6		
		%	33,3%	0,0%	31,6%		

Хистологичен вариант: Връзката между хистологичния вариант и ефекта от прилаганата терапия е представена общо за двете групи, тъй като при разделяне на КРНС и КЗ/ЧРНС се получават малко на брой пациенти в отделните категории на хистологичен вариант и не може да се направи статистическа обработка на данните. Хистологичният вариант не оказва влияние върху нуждата от продължителна КС терапия (Табл. 39), но повлиява ефекта от лечението с ЦиА и МФМ (Табл. 40 и 41).

Табл. 39 Връзка между хистологичен вариант (общо за двете групи) и нуждата от продължителна КС терапия (Fisher's Exact Test)

Хистологичен вариант*		Продължителна КС терапия		Общо	p
		Да	Не		
БМП	N	6	10	10	0,385
	%	20,7%	12,8%	12,8%	
БМП (доминантно отлагане на ИгМ)	N	10	25	25	
	%	34,5%	32,1%	32,1%	
МПГН	N	2	10	10	
	%	6,9%	12,8%	12,8%	
МГН I-II стадий	N	4	8	8	
	%	13,8%	10,3%	10,3%	
МКГН тип 1	N	2	5	5	
	%	6,9%	6,4%	6,4%	
ФСГС	N	4	18	18	
	%	13,8%	23,1%	23,1%	
ДМС	N	1	2	2	
	%	3,4%	2,6%	2,6%	
Общо	N	29	78	78	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

*ИгА и БМП с дом.отлагане на С1q са изключени защото има само по едно дете с тези хистологични варианти

Табл. 40 Влияние на хистологичния вариант върху ефекта от лечението с ЦиА (Fisher's Exact Test)

Хистологичен вариант*		Ефект от лечението с ЦиА				Общо	p
		Пълна ремисия с персистиращи рецидиви	Пълна ремисия без рецидиви	Частична ремисия	Без ефект		
БМП	N	5 _a	2 _{a, b}	1 _{a, b}	0 _b	8	<0,001
	%	22,7%	11,1%	20,0%	0,0%	13,3%	
БМП (доминантно отлагане на ИгМ)	N	14 _a	8 _{a, b}	0 _{b, c}	1 _c	23	
	%	63,6%	44,4%	0,0%	6,7%	38,3%	
МПГН	N	1 _a	5 _b	0 _{a, b}	3 _{a, b}	9	
	%	4,5%	27,8%	0,0%	20,0%	15,0%	
МГН I-II стадий	N	1 _a	0 _a	2 _b	2 _{a, b}	5	
	%	4,5%	0,0%	40,0%	13,3%	8,3%	

Хистологичен вариант*		Ефект от лечението с ЦиА				Общо	p
		Пълна ремисия с персистиращи рецидиви	Пълна ремисия без рецидиви	Частична ремисия	Без ефект		
МКГН тип 1	N	0 _a	2 _a	0 _a	1 _a	3	<0,001
	%	0,0%	11,1%	0,0%	6,7%	5,0%	
ФСГС	N	1 _a	1 _a	2 _b	6 _b	10	
	%	4,5%	5,6%	40,0%	40,0%	16,7%	
ДМС	N	0 _a	0 _a	0 _a	2 _a	2	
	%	0,0%	0,0%	0,0%	13,3%	3,3%	
Общо	N	22	18	5	15	60	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

*ИгА и БМП с дом.отлагане на С1q са изключени защото има само по едно дете с тези хистологични варианти

Табл. 41 Влияние на хистологичния вариант върху ефекта от лечението с МФМ (Fisher's Exact Test)

Хистологичен вариант*		Ефект от лечението с МФМ				Общо	p
		Пълна ремисия с персист. рецидиви	Пълна ремисия без рецидиви	Частична ремисия	Без ефект		
БМП	N	3 _a	1 _a	0 _a	1 _a	5	0,006
	%	37,5%	12,5%	0,0%	7,7%	16,1%	
БМП (доминантно отлагане на ИгМ)	N	4 _a	3 _{a,b}	0 _{a,b}	1 _b	8	
	%	50,0%	37,5%	0,0%	7,7%	25,8%	
МПГН	N	0 _a	4 _b	0 _{a,b}	2 _{a,b}	6	
	%	0,0%	50,0%	0,0%	15,4%	19,4%	
МГН I-II стадий	N	0 _a	0 _a	1 _b	1 _{a,b}	2	
	%	0,0%	0,0%	50,0%	7,7%	6,5%	
МКГН тип 1	N	0 _a	0 _a	0 _a	1 _a	1	
	%	0,0%	0,0%	0,0%	7,7%	3,2%	
ФСГС	N	1 _{a,b}	0 _b	1 _a	7 _a	9	
	%	12,5%	0,0%	50,0%	53,8%	29,0%	
Общо	N	8	8	2	13	31	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

*ИгА и БМП с дом.отлагане на С1q са изключени защото има само по едно дете с тези хистологични варианти. Няма пациенти с ДМС, които да са лекувани с МФМ

Генетична мутация: Генетични мутации са потърсени и установени само при пациентите с КРНС. Имуносупресивно лечение е прилагано до получаване на резултат от генетичния анализ. При лечените с ЦиА разликата в отговора към терапията е статистически значима между пациентите с и без генетична мутация, докато при МФМ такава не се наблюдава (Табл. 42 и 43).

Табл. 42 Отговор към терапия с ЦиА при пациенти с КРНС (с и без генетична мутация) (Fisher's Exact Test)

Група	Ефект от лечението с ЦиА		Генетична мутация		Общо	p
			Не	Да		
КРНС	Пълна ремисия с персист. рецидиви	N	8 _a	0 _a	8	0,003
		%	21,6%	0,0%	18,2%	
	Пълна ремисия без рецидиви	N	15 _a	0 _b	15	
		%	40,5%	0,0%	34,1%	
	Частична ремисия	N	5 _a	1 _a	6	
		%	13,5%	14,3%	13,6%	
	Без ефект	N	9 _a	6 _b	15	
		%	24,3%	85,7%	34,1%	

Табл. 43 Отговор към терапия с МФМ при пациенти с КРНС (с и без генетична мутация) (Fisher's Exact Test)

Група	Ефект от лечението с МФМ		Генетична мутация		Общо	p
			Не	Да		
КРНС	Пълна ремисия с персист. рецидиви	N	1 _a	0 _a	1	0,751
		%	5,6%	0,0%	4,5%	
	Пълна ремисия без рецидиви	N	4 _a	0 _a	4	
		%	22,2%	0,0%	18,2%	
	Частична ремисия	N	2 _a	0 _a	2	
		%	11,1%	0,0%	9,1%	
	Без ефект	N	11 _a	4 _a	15	
		%	61,1%	100,0%	68,2%	

На Табл. 44 е потърсена връзка между нуждата от лечение с АСЕ инхибитор в двете групи и следните показатели: пол, възраст и клинична картина на първа изява на НС, наличие на хематурия и доказани генетични мутации.

Табл.44 Влияние на пола, възрастта на първа изява, клиничната картина, наличието на хематурия и доказани генетични мутации върху нуждата от лечение с АСЕ инхибитор в двете групи

		Прием на АСЕ инхибитор в контролната група(КЗ/ЧРНС)		Прием на АСЕ инхибитор в основната група (КРНС)	
		Да N (%)	Не N (%)	Да N (%)	Не N (%)
Пол	Момчета	21 (63,6%)	13 (36,4%)	23 (57,5%)	17 (42,5%)
	Момичета	19 (67,9%)	9 (32,1%)	3 (27,3%)	8 (72,7%)
Възраст на първа изява	Кърмаческа възраст	1 (33,3%)	2 (66,7%)	2 (50%)	2 (50%)
	Ранно детство	13 (52%)	12 (48%)	11 (61,1%)	7 (38,9%)
	Предучилищен период	9 (56,2%)	7 (43,8%)	7 (63,6%)	4 (36,4%)
	Ранен училищен период	1 (33,3%)	2 (66,7%)	5 (55,6%)	4 (44,4%)
	Юношество	1 (25%)	3 (75%)	15 (75%)	5 (25%)
Клинична картина на първа изява	Разгърнат НС	26 (50%)	26 (50%)	23 (53,5%)	20 (46,5%)
	Случайно установена протеинурия	-	-	17 (89,5%)	2 (10,5%)
		n/a		p=0,008	
Наличие на хематурия	Да	4 (44,4%)	5 (55,6%)	19 (65,5%)	15 (34,5%)
	Не	21 (48,8%)	22 (51,2%)	19 (70,4%)	8 (29,6%)
Генетична мутация	Да	-	-	10 (100%)	0 (0%)
	Не	-	-	31 (59,6%)	21 (40,4%)

Хистологичният вариант има влияние върху нуждата от лечение с АСЕ инхибитор. Табл. 45 представя общо данните за двете групи пациенти. Най-много пациенти с ФСГС се нуждаят от подобно лечение, а най-малко – с ИгМ нефропатия.

Табл. 45 Влияние на хистологичния вариант върху нуждата от лечение с АСЕ инхибитор (Fisher's Exact Test)

Хистологичен вариант		Нужда от лечение с АСЕ инхибитор		Общо	p
		Да	Не		
БМП	N	8 _a	2 _a	10	0,015
	%	15,7%	6,5%	12,2%	
БМП (доминантно отлагане на IgM)	N	8 _a	17 _b	25	
	%	15,7%	54,8%	30,5%	
БМП (доминантно отлагане на C1q)	N	1 _a	1 _a	2	
	%	2,0%	3,2%	2,4%	
МПГН	N	6 _a	4 _a	10	
	%	11,8%	12,9%	12,2%	
МГН I-II стадий	N	6 _a	2 _a	8	
	%	11,8%	6,5%	9,8%	
МКГН тип 1	N	3 _a	2 _a	5	
	%	5,9%	6,5%	6,1%	
ФСГС	N	15 _a	3 _b	18	
	%	29,4%	9,7%	22,0%	
ДМС	N	2 _a	0 _a	2	
	%	3,9%	0,0%	2,4%	
ИгА	N	2 _a	0 _a	2	
	%	3,9%	0,0%	2,4%	
Общо	N	51	31	82	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

4. Резултати към зад. 4.

Рецидивите на НС винаги оказват влияние върху терапията на заболяването. На Табл. 46 е представена честотата им в основната и в контролната група. В групата на КРНС те са средно през около 20 мес., а в групата на КЗ/ЧРНС през около 13 мес. При поява на протеинурия най-често се налагат хоспитализация и болнично лечение, но това зависи от тежестта ѝ и клиничното състояние на детето. На Табл. 47 е представена честотата на хоспитализациите в основната и в контролната група.

Табл. 46 Честота на рецидивите в двете групи (Mann-Whitney test)

		N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Честота на рецидивите (през колко мес.)	КРНС	13	19,77	19,00	11,16	4,00	38,00	0,078
	КЗ и ЧРНС	27	13,37	12,00	7,94	3,00	38,00	

Табл. 47 Честота на хоспитализациите в основната и контролната група (Mann-Whitney test)

Група	N	Честота на хоспитализациите (през колко мес.)					p
		Mean	Median	SD	Min	Max	
КРНС	61	5,36	4,00	5,64	1,00	34,00	0,007
КЗ и ЧРНС	52	6,67	5,00	7,70	2,00	53,00	

Тежестта на рецидива при пациентите определяме по стойността на серумния албумин, изразеността на оточния синдром, редуцията на теглото след постигане на ремисия, нуждата от приложение на Хуман албумин и антикоагулант (в профилактична доза). За лек оточен синдром се приемат периферни отоци, без изливи в телесните кухини. При тежкия оточен синдром има асцит, плеврален или перикарден излив. Резултатите са представени на Табл. 48, 49, 50.

Табл. 48 Данни за стойността на серумния албумин и тежестта на оточния синдром при рецидивите на НС и редуцията на теглото в края на лечението им в двете групи

Група	Серумен албумин над 20 гр/л	Серумен албумин под 20 гр/л	Леко изразен оточен синдром	Тежко изразен оточен с-м	Редукция на теглото* при постигната ремисия
КРНС	64,6%	35,4%	67,1%	32,9%	8,29%
КЗ/ЧРНС	64,6%	35,4%	58,3%	41,7%	7,8%
			p=0,242		

*Редуцията в теглото е представена като процент от крайното телесно тегло при децата в края на лечението на рецидива

Табл.49 Нужда от лечение с Хуман албумин при рецидивите на НС в двете групи (Chi-Square Tests)

Нужда от лечение с Хуман албумин при рецидивите		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	χ^2	df	p
Да, при всеки	N	14	8	22	8,72	2	0,013
	%	23,3%	15,7%	19,8%			
Рядко	N	29	38	67			
	%	48,3%	74,5%	60,4%			
Почти никога	N	17	5	22			
	%	28,3%	9,8%	19,8%			
Общо	N	60	51	111			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Табл. 50 Нужда от приложение на антикоагулант в профилактична доза при рецидивите на НС в двете групи (Chi-Square Tests)

Нужда от профилактика със антикоагулант (аценокумарол)		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	χ^2	df	p
Да (при всеки рецидив)	N	8	1	9	4,92	2	0,085
	%	13,3%	2,0%	8,1%			
Рядко	N	20	21	41			
	%	33,3%	41,2%	36,9%			
Никога	N	32	29	61			
	%	53,3%	56,9%	55,0%			
Общо	N	60	51	111			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Усложнения по време на наблюдението (тромбози, инфекции, ОБН, АХ) се наблюдават и в двете групи, но не се установява СЗ разлика между тях (Табл. 51).

Табл. 51 Наблюдавани усложнения от основното заболяване в двете групи (Fisher's Exact Test)

Усложнения от основното заболяване		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	р
Няма	N	45	40	85	0,337
	%	72,6%	76,9%	74,6%	
Тромбоза	N	5	2	7	
	%	8,1%	3,8%	6,1%	
ОБУ	N	7	9	16	
	%	11,3%	17,3%	14,0%	
Тежка инфекция	N	5	1	6	
	%	8,1%	1,9%	5,3%	
Общо	N	62	52	114	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Повишени стойности на АН са отчетени и в двете групи по време на проследяването (Табл. 52).

Табл. 52 Данни за повишено АН в двете групи (Fisher's Exact Test)

Повишено АН (за възрастта и пола)		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	р
Да	N	22	16	38	0,611
	%	35,5%	30,8%	33,3%	
Не	N	37	35	72	
	%	59,7%	67,3%	63,2%	
Хипертонична криза	N	3	1	4	
	%	4,8%	1,9%	3,5%	
Общо	N	62	52	114	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Потърсена е корелация между наблюдаваните усложнения и пол, възраст при първа изява, продължителен прием на КС и хистологичен вариант при пациентите в двете групи. Разпределението на децата по показател хистологичен вариант, прави отделните групи малки и статистическа обработка не е възможна. На Табл. 53 са представени само описателни данни за двете групи. По отношение на пол, възраст при първа изява и продължително лечение с КС, не се отчита статистически значима разлика (Табл. 54).

Табл. 53 Влияние на ХВ върху наблюдаваните усложнения в двете групи (Fisher's Exact Test)

Показател	Група			Усложнения от основното заболяване по време на проследяването				Общо	p
				Няма	Тромбоза	ОБН	Тежка инфекция		
Хистологичен вариант	КРНС	БМП	N	3	1	1	1	6	n/a
			%	8,1%	33,3%	16,7%	20,0%	11,8%	
		БМП (ИгМ)	N	2	1	0	0	3	
			%	5,4%	33,3%	0,0%	0,0%	5,9%	
		БМП (С1q)	N	0	1	0	0	1	
			%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	2,0%	
		МПГН	N	5	0	1	2	8	
			%	13,5%	0,0%	16,7%	40,0%	15,7%	
		МГН I-II ст.	N	7	0	0	1	8	
			%	18,9%	0,0%	0,0%	20,0%	15,7%	
		МКГН тип 1	N	3	0	2	0	5	
			%	8,1%	0,0%	33,3%	0,0%	9,8%	
		ФСГС	N	13	0	2	1	16	
			%	35,1%	0,0%	33,3%	20,0%	31,4%	
	КЗ/ЧРНС	ДМС	N	2	0	0	0	2	n/a
			%	5,4%	0,0%	0,0%	0,0%	3,9%	
		ИгА	N	2	0	0	0	2	
			%	5,4%	0,0%	0,0%	0,0%	3,9%	
		БМП	N	3	0	1	0	4	
			%	14,3%	0,0%	14,3%	0,0%	12,9%	
БМП (ИгМ)		N	13	2	6	1	22		
		%	61,9%	100,0%	85,7%	100,0%	71,0%		
БМП (С1q)		N	1	0	0	0	1		
		%	4,8%	0,0%	0,0%	0,0%	3,2%		
МПГН		N	2	0	0	0	2		
		%	9,5%	0,0%	0,0%	0,0%	6,5%		
ФСГС		N	2	0	0	0	2		
		%	9,5%	0,0%	0,0%	0,0%	6,5%		
		%	25,0%	50,0%	11,1%	0,0%	23,1%		

Табл. 54 Влияние на възрастта при първа изява, пола и продължителната КС терапия върху наблюдаваните усложнения в двете (Fisher's Exact Test)

Показател	Група		Усложнения от основното заболяване по време на проследяването				Общо	p		
			Няма	Тромбоза	ОБН	Тежка инфекция				
			N							
Възрастов период	КРНС	КВ	N	3	0	1	0	4	0,065	
			%	6,7%	0,0%	14,3%	0,0%	6,5%		
		РД	N	14	2	1	1	18		
			%	31,1%	40,0%	14,3%	20,0%	29,0%		
		ПУП	N	6	3	1	1	11		
			%	13,3%	60,0%	14,3%	20,0%	17,7%		
	РУП	N	4	0	3	2	9			
		%	8,9%	0,0%	42,9%	40,0%	14,5%			
	ЮВ	N	18	0	1	1	20			
		%	40,0%	0,0%	14,3%	20,0%	32,3%			
	КЗ/ЧРНС	КВ	N	2	0	0	1	3		0,482
			%	5,1%	0,0%	0,0%	100,0%	5,9%		
РД		N	19	2	4	0	25			
		%	48,7%	100,0%	44,4%	0,0%	49,0%			
ПУП		N	12	0	4	0	16			
		%	30,8%	0,0%	44,4%	0,0%	31,4%			
РУП	N	3	0	0	0	3				
	%	7,7%	0,0%	0,0%	0,0%	5,9%				
ЮВ	N	3	0	1	0	4				
	%	7,7%	0,0%	11,1%	0,0%	7,8%				
Пол	КРНС	Момчета	N	23	3	5	3	34	0,867	
			%	51,1%	60,0%	71,4%	60,0%	54,8%		
	Момичета	N	22	2	2	2	28			
		%	48,9%	40,0%	28,6%	40,0%	45,2%			
	КЗ/ЧРНС	Момчета	N	30	1	8	1	40	0,545	
			%	75,0%	50,0%	88,9%	100,0%	76,9%		
Момичета	N	10	1	1	0	12				
	%	25,0%	50,0%	11,1%	0,0%	23,1%				
Продължителна КС терапия	КРНС	Да	N	14	2	1	2	19	0,746	
			%	31,8%	40,0%	14,3%	40,0%	31,1%		
	Не	N	30	3	6	3	42			
		%	68,2%	60,0%	85,7%	60,0%	68,9%			
	КЗ/ЧРНС	Да	N	20	1	6	1	28	0,788	
			%	50,0%	50,0%	66,7%	100,0%	53,8%		
Не	N	20	1	3	0	24				
	%	50,0%	50,0%	33,3%	0,0%	46,2%				

При пациентите, лекувани с МФМ, не се наблюдават странични ефекти от лечението с изключение на един случай с диария. При около 30% от децата на лечение с ЦиА също не се наблюдават странични ефекти от терапията и в двете групи (31,1% при КРНС и 34,1% при КЗ/ЧРНС), но при някои пациенти има данни за: хипертрихоза, хиперплазия на гингивите, повишена пикочна киселина и поява на анемия (Табл. 55).

Табл. 55 Установени странични ефекти от лечението с ЦиА в двете групи (Fisher's Exact Test)

Странични ефекти от лечението с ЦиА		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	р
Няма	N	14	15	29	0,168
	%	31,1%	34,1%	32,6%	
Хипертрихоза	N	18	9	27	
	%	40,0%	20,5%	30,3%	
Хиперплазия на гингивите	N	0	3	3	
	%	0,0%	6,8%	3,4%	
Повишена пикочна киселина	N	10	13	23	
	%	22,2%	29,5%	25,8%	
Анемичен синдром	N	3	4	7	
	%	6,7%	9,1%	7,9%	
Общо	N	45	44	89	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Не се установява връзка между продължителността на лечението с ЦиА и установените усложнения (Табл. 56).

Табл. 56 Връзка между продължителността на лечение с ЦиА и наблюдаваните усложнения в двете групи (Mann-Whitney test)

	Група	Странични ефекти от приложението на ЦиА	N	Mean	Median	SD	Min	Max	р
Продължителност на лечение с ЦиА (мес)	КРНС	Не	15	34,20	18,00	36,17	2,00	114,00	0,247
		Да	30	44,13	32,00	36,65	6,00	165,00	
	КЗ/ЧРНС	Не	14	33,79	25,00	24,93	7,00	87,00	0,304
		Да	28	46,86	41,00	36,04	3,00	156,00	

Наднормено тегло и затлъстяване се установяват по-често при КЗ/ЧРНС (Табл. 57). Не се установява полова предилекция, както и връзка с възраст при първа изява и продължителност на КС терапия с установеното наднормено тегло в края на проследяването в двете групи (Табл. 58, 59 и 60).

Табл. 57 Наднормен ВМІ в края на проследяването в двете групи (Fisher's Exact Test)

ВМІ (за ръст и пол)		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	р
В норма	N	44	28	72	0,014
	%	74,6%	53,8%	64,9%	
Под нормата	N	6	2	8	
	%	10,2%	3,8%	7,2%	
Над нормата	N	2	6	8	
	%	3,4%	11,5%	7,2%	
Затлъстяване	N	7	16	23	
	%	11,9%	30,8%	20,7%	
Общо	N	59	52	111	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. 58 Връзка между пол и ВМІ в края на проследяването в двете групи (Fisher's Exact Test)

Показател	Група			Момчета	Момичета	Общо	р	
ВМІ (за ръст и пол)	КРНС	В норма	N	24	20	44	0,728	
			%	70,6%	80,0%	74,6%		
		Под нормата	N	4	2	6		
			%	11,8%	8,0%	10,2%		
		Над нормата	N	2	0	2		
			%	5,9%	0,0%	3,4%		
	Затлъстяване	N	4	3	7			
		%	11,8%	12,0%	11,9%			
	КЗ/ ЧРНС	В норма	N	20	8	28		0,148
			%	50,0%	66,7%	53,8%		
		Под нормата	N	1	1	2		
			%	2,5%	8,3%	3,8%		
		Над нормата	N	4	2	6		
			%	10,0%	16,7%	11,5%		
Затлъстяване	N	15	1	16				
	%	37,5%	8,3%	30,8%				

Табл. 59 Връзка между възраст при първа изява и ВМІ в края на проследяването в двете групи (Fisher's Exact Test)

Показател	Група			КВ	РД	ПУП	РУП	ЮВ	Общо	р		
ВМІ (за ръст и пол)	КРНС	В норма	N	4	11	8	8	13	44	0,553		
			%	100,0%	73,3%	72,7%	88,9%	65,0%	74,6%			
		Под нормата	N	0	0	3	0	3	6			
			%	0,0%	0,0%	27,3%	0,0%	15,0%	10,2%			
		Над нормата	N	0	1	0	0	1	2			
			%	0,0%	6,7%	0,0%	0,0%	5,0%	3,4%			
		Затлъстяване	N	0	3	0	1	3	7			
			%	0,0%	20,0%	0,0%	11,1%	15,0%	11,9%			
		КЗ/ ЧРНС	В норма	N	1	14	9	2	2		28	0,679
				%	33,3%	56,0%	56,3%	66,7%	50,0%		54,9%	
	Под нормата		N	0	0	0	0	1	1			
			%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	25,0%	2,0%			
	Над нормата		N	0	3	3	0	0	6			
			%	0,0%	12,0%	18,8%	0,0%	0,0%	11,8%			
Затлъстяване	N		2	8	4	1	1	16				
	%		66,7%	32,0%	25,0%	33,3%	25,0%	31,4%				

Табл. 60 Връзка между продължителната КС терапия и ВМІ в края на проследяването (Fisher's Exact Test)

Показател	Група			Продължителна КС терапия		Общо	р		
				Да	Не				
ВМІ (за ръст и пол)	КРНС	В норма	N	13	31	44	0,804		
			%	72,2%	75,6%	74,6%			
		Под нормата	N	2	4	6			
			%	11,1%	9,8%	10,2%			
		Над нормата	N	0	2	2			
			%	0,0%	4,9%	3,4%			
		Затлъстяване	N	3	4	7			
			%	16,7%	9,8%	11,9%			
		КЗ/ ЧРНС	В норма	N	11	17		28	0,099
				%	39,3%	70,8%		53,8%	
	Под нормата		N	1	1	2			
			%	3,6%	4,2%	3,8%			
	Над нормата		N	4	2	6			
			%	14,3%	8,3%	11,5%			
Затлъстяване	N		12	4	16				
	%		42,9%	16,7%	30,8%				

В края на наблюдението над 70% от пациентите в двете групи са с нормален ръст за възрастта и пола (Табл. 61).

Табл. 61 Ръст в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)

Ръст в края на наблюдението (възраст и пол)		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	р
В норма	N	44	41	85	0,829
	%	74,6%	78,8%	76,6%	
Нисък	N	11	9	20	
	%	18,6%	17,3%	18,0%	
Висок	N	4	2	6	
	%	6,8%	3,8%	5,4%	
Общо	N	59	52	111	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Полът и възрастта при първа изява не се определящи за ръста в края на наблюдението при пациентите в двете групи (Табл. 62 и 63).

Табл. 62 Връзка между пол и ръст в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)

Показател	Група			Момчета	Момичета	Общо	р
Ръст в края на наблюдението (възраст)	КРНС	В норма	N	25	19	44	0,906
			%	73,5%	76,0%	74,6%	
		Нисък	N	7	4	11	
			%	20,6%	16,0%	18,6%	
		Висок	N	2	2	4	
			%	5,9%	8,0%	6,8%	
	КЗ/ЧРНС	В норма	N	32	9	41	0,524
			%	80,0%	75,0%	78,8%	
		Нисък	N	7	2	9	
			%	17,5%	16,7%	17,3%	
		Висок	N	1	1	2	
			%	2,5%	8,3%	3,8%	

Табл. 63 Връзка между възраст на първа изява на НС и ръст в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)

Показател	Група			КВ	РД	ПУП	РУП	ЮВ	Общо	р
Ръст в края на наблюдението	КРНС	В норма	N	3	9	11	7	14	44	0,330
			%	75,0%	60,0%	100,0%	77,8%	70,0%	74,6%	
		Нисък	N	1	5	0	2	3	11	
			%	25,0%	33,3%	0,0%	22,2%	15,0%	18,6%	
		Висок	N	0	1	0	0	3	4	
			%	0,0%	6,7%	0,0%	0,0%	15,0%	6,8%	
	КЗ/ЧРНС	В норма	N	2	22	9	3	4	40	0,228
			%	66,7%	88,0%	56,3%	100,0%	100,0%	78,4%	
		Нисък	N	1	3	5	0	0	9	
			%	33,3%	12,0%	31,3%	0,0%	0,0%	17,6%	
		Висок	N	0	0	2	0	0	2	
			%	0,0%	0,0%	12,5%	0,0%	0,0%	3,9%	

В групата на пациенти с КРНС се установява СЗ връзка между продължителната КС терапия и ръста в края на наблюдението (Табл. 64). При децата от контролната група продължителният прием на стероиди не оказва съществено влияние върху крайния ръст.

Табл. 64 Връзка между приложената продължителна КС терапия и ръст в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)

Показател	Група			Продължителна КС терапия		Общо	р
				Да	Не		
Ръст в края на наблюдението (възраст и пол)	КРНС	В норма	N	8	36	44	0,001
			%	44,4%	87,8%	74,6%	
		Нисък	N	7	4	11	
			%	38,9%	9,8%	18,6%	
		Висок	N	3	1	4	
			%	16,7%	2,4%	6,8%	
	КЗ/ЧРНС	В норма	N	23	18	41	0,478
			%	82,1%	75,0%	78,8%	
		Нисък	N	5	4	9	
			%	17,9%	16,7%	17,3%	
		Висок	N	0	2	2	
			%	0,0%	8,3%	3,8%	

Не се установява влияние на персистиращата протеинурия в края на наблюдението върху ръста на пациентите в двете групи (Табл. 65).

Табл. 65 Връзка между персистираща протеинурия и ръст в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)

Група	Ръст в края на наблюдението (възраст и пол)		Белтък в 24 ч. диуреза			Общо	p
			В норма	Високостепенна протеинурия	Нискостепенна протеинурия		
КРНС	В норма	N	16	16	9	41	0,263
		%	76,2%	69,6%	81,8%	74,5%	
	Нисък	N	4	6	0	10	
		%	19,0%	26,1%	0,0%	18,2%	
	Висок	N	1	1	2	4	
		%	4,8%	4,3%	18,2%	7,3%	
КЗ/ ЧРНС	В норма	N	28	10	3	41	0,903
		%	73,7%	90,9%	100,0%	78,8%	
	Нисък	N	8	1	0	9	
		%	21,1%	9,1%	0,0%	17,3%	
	Висок	N	2	0	0	2	
		%	5,3%	0,0%	0,0%	3,8%	

Отделни лабораторни показатели, установени в края на наблюдението при децата в двете групи, имат отношение към прогнозата на заболяването. На Табл. 66, 67, 68, 69, 70, 71 и 72 са представени съответно данните за хемоглобина, общия белтък, албумина, холестерола, триглицеридите, персистиращата хематурия и белтък в 24-часова диуреза в двете групи.

Табл. 66 Хемоглобин в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)

Хемоглобин в края на наблюдението (според възрастта на пациента)		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	p
В норма	N	26	23	49	0,067
	%	44,1%	44,2%	44,1%	
Хемоконцентрация	N	13	20	33	
	%	22,0%	38,5%	29,7%	
Данни за анемия	N	20	9	29	
	%	33,9%	17,3%	26,1%	
Общо	N	59	52	111	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. 67 Общ белтък в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)

Общ белтък в края на наблюдението		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	р
В норма (55–75 гр/л)	N	41	43	84	0,215
	%	70,7%	82,7%	76,4%	
Под нормата	N	16	9	25	
	%	27,6%	17,3%	22,7%	
Над нормата	N	1	0	1	
	%	1,7%	0,0%	,9%	
Общо	N	58	52	110	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. 68 Албумин в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)

Албумин в края на наблюдението		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	р
В норма (35–55 g/l)	N	38	40	78	0,248
	%	65,5%	76,9%	70,9%	
Под нормата	N	19	12	31	
	%	32,8%	23,1%	28,2%	
Над нормата	N	1	0	1	
	%	1,7%	0,0%	,9%	
Общо	N	58	52	110	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. 69 Холестерол в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)

Холестерол в края на наблюдението		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	р
В норма (3,5–5,2 mmol/l)	N	25	23	48	0,879
	%	44,6%	45,1%	44,9%	
Нисък	N	4	5	9	
	%	7,1%	9,8%	8,4%	
Над нормата	N	27	23	50	
	%	48,2%	45,1%	46,7%	
Общо	N	56	51	107	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. 70 Триглицериди в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)

Триглицериди в края на наблюдението		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	р
В норма (0,3–1,7 mmol/l)	N	35	37	72	0,022
	%	62,5%	71,2%	66,7%	
Ниски	N	0	4	4	
	%	0,0%	7,7%	3,7%	
Над нормата	N	21	11	32	
	%	37,5%	21,2%	29,6%	
Общо	N	56	52	108	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. 71 Персистираща хематурия в края на наблюдението при двете групи (Fisher's Exact Test)

Персистираща хематурия (1-2/ HPF)		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	р
Не	N	49	50	99	0,033
	%	83,1%	96,2%	89,2%	
Да	N	10	2	12	
	%	16,9%	3,8%	10,8%	
Общо	N	59	52	111	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. 72 Белтък в 24 ч. диуреза в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)

Белтък в 24ч. Диуреза		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	р
В норма (под 4 mg/m ² /h)	N	22	38	60	0,001
	%	38,6%	73,1%	55,0%	
Високостепенна протеинурия (над 40 mg/m ² /h)	N	24	11	35	
	%	42,1%	21,2%	32,1%	
Нискостепенна протеинурия (между 4 и 40 mg/m ² /h)	N	11	3	14	
	%	19,3%	5,8%	12,8%	
Общо	N	57	52	109	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

5. Резултати към зад. 5.

В края на проведеното от нас проучване няма пациенти с нарушена бъбречна функция в контролната група. В основната група има 15 деца с намалена ГФ. От тях 4 са с ХБЗ и 11 с ТБЗ. Данните за стойността на ГФ в края на проследяването са представени общо на Табл. 73.

Табл. 73 Пациенти достигнали до ХБЗ/ТБЗ в края на проследяването в двете групи (Fisher's Exact Test)

Група		Бъбречна функция в края на проследяването		Общо	p
		В норма	ХБЗ/ТБЗ		
КРНС	N	45	15	60	<0,001
	%	47,9%	100,0%	53,6%	
КЗ/ЧРНС	N	52	0	52	
	%	52,1%	0,0%	46,4%	
Общо	N	94	15	112	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

На Табл. 74, 75 и 76 са потърсени корелации между достигане до ХБЗ/ТБЗ при децата с КРНС и следните показатели: характеристика на основната група, ефект от лечението и наблюдаваните усложнения.

Табл. 74 Връзка между определени характеристики на основната група (КРНС) и достигане до ХБЗ/ТБЗ (Fisher's Exact Test)

Показател			Бъбречна функция в края на проследяването		Общо	p
			ГФ в норма	Понижена ГФ		
Пол	Момчета	N	25	9	34	0,764
		%	55,6%	60,0%	56,7%	
	Момичета	N	20	6	26	
		%	44,4%	40,0%	43,3%	
	Общо	N	45	15	60	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

Показател			Бъбречна функция в края на проследяването		Общо	p
			ГФ в норма	Понижена ГФ		
Етнос	БЕГ	N	20	6	26	0,682
		%	44,4%	40,0%	43,3%	
	РЕГ	N	18	5	23	
		%	40,0%	33,3%	38,3%	
	ТЕГ	N	6	4	10	
		%	13,3%	26,7%	16,7%	
	Друга	N	1	0	1	
		%	2,2%	0,0%	1,7%	
Общо	N	45	15	60		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		
Възрастов период при първа изява на НС	КВ	N	3	1	4	0,286
		%	6,7%	6,7%	6,7%	
	РД	N	11	5	16	
		%	24,4%	33,3%	26,7%	
	ПУП	N	9	2	11	
		%	20,0%	13,3%	18,3%	
	РУП	N	9	0	9	
		%	20,0%	0,0%	15,0%	
ЮВ	N	13	7	20		
	%	28,9%	46,7%	33,3%		
Общо	N	45	15	60		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		
Клинична картина при първа изява	Разгърнат НС	N	36	6	42	0,007
		%	80,0%	40,0%	70,0%	
	Случайно установена протеинурия	N	9	9	18	
		%	20,0%	60,0%	30,0%	
Общо	N	45	15	60		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		
Изходна хематурия	Няма	N	19	8	27	0,554
		%	42,2%	53,3%	45,0%	
	Има	N	26	7	33	
		%	57,8%	46,7%	55,0%	
Общо	N	45	15	60		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		

Показател			Бъбречна функция в края на проследяването		Общо	p
			ГФ в норма	Понижена ГФ		
УЗ образ на бъбречния паренхим	Нормална ехогенност	N	9	0	9	0,024
		%	20,5%	0,0%	15,3%	
	Повишена ехогенност 1ст	N	31	10	41	
		%	70,5%	66,7%	69,5%	
	Повишена ехогенност 2ст	N	4	5	9	
		%	9,1%	33,3%	15,3%	
Общо	N	44	15	59		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		
Хистологичен вариант	БМП	N	5	0	5	n/a
		%	13,9%	0,0%	9,8%	
	БМП (ИгМ)	N	3	0	3	
		%	8,3%	0,0%	5,9%	
	БМП (C1q)	N	1	0	1	
		%	2,8%	0,0%	2,0%	
	МПГН	N	7	0	7	
		%	19,4%	0,0%	13,7%	
	МГН I-II стадий	N	8	0	8	
		%	22,2%	0,0%	15,7%	
	МКГН тип 1	N	4	1	5	
		%	11,1%	6,7%	9,8%	
	ФСГС	N	6	13	19	
		%	16,7%	86,7%	37,3%	
	ДМС	N	1	1	2	
		%	2,8%	6,7%	3,9%	
	ИгА	N	1	0	1	
		%	2,8%	0,0%	2,0%	
Общо	N	36	15	51		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		
Доказана генетична мутация	Да	N	2	7	9	n/a
		%	22,2%	87,5%	52,9%	
	Не	N	7	1	8	
		%	77,8%	12,5%	47,1%	
	Общо	N	9	8	17	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. 75 Връзка между приложената терапия и достигането до ХБЗ/ТБЗ при пациентите от основната група (Fisher's Exact Test)

Показател			Бъбречна функция в края на проследяването		Общо	p
			ГФ в норма	Понижена ГФ		
Ефект от лечението с ЦиА	Пълна ремисия с перс. рецидиви	N	8	0	8	0,002
		%	21,6%	0,0%	18,2%	
	Пълна ремисия без рецидиви	N	15	0	15	
		%	40,5%	0,0%	34,1%	
	Частична ремисия	N	5	0	5	
		%	13,5%	0,0%	11,6%	
	Без ефект	N	9	7	16	
		%	24,3%	100,0%	36,4%	
Общо	N	37	7	44		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		
Ефект от лечението с МФМ	Пълна ремисия с перс. рецидиви	N	1	0	1	0,020
		%	7,1%	0,0%	4,5%	
	Пълна ремисия без рециви	N	4	0	4	
		%	28,6%	0,0%	18,2%	
	Частична ремисия	N	2	0	2	
		%	14,3%	0,0%	9,1%	
	Без ефект	N	7	8	15	
		%	50%	100,0%	68,2%	
Общо	N	14	8	22		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		
Ефект от лечението с двойна имunosупресия	Пълна ремисия с перс. рецидиви	N	1	0	1	n/a
		%	16,7%	0,0%	11,1%	
	Частична ремисия	N	1	0	1	
		%	16,7%	0,0%	11,1%	
	Без ефект	N	4	3	7	
		%	66,7%	100,0%	77,8%	
Общо	N	6	3	9		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		
Персистираща нужда от прием на КС продължително време (въпреки приложението на ЦиА, МФМ или и двете)	Да	N	13	6	19	0,525
		%	28,9%	40,0%	31,7%	
	Не	N	32	9	41	
		%	71,1%	60,0%	68,3%	
	Общо	N	45	15	60	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

Показател			Бъбречна функция в края на проследяването		Общо	p
			ГФ в норма	Понижена ГФ		
Нужда от лечение с АСЕ инхибитор	Да	N	26	13	39	0,061
		%	57,8%	86,7%	65,0%	
	Не	N	19	2	21	
		%	42,2%	13,3%	35,0%	
	Общо	N	45	15	60	
%		100,0%	100,0%	100,0%		
Продължителност на лечението с ЦиА	Под 24 мес	N	12	4	16	0,169
		%	31,6%	66,7%	36,4%	
	Над 24 мес	N	26	2	28	
		%	68,4%	33,3%	63,6%	
	Общо	N	38	6	44	
%		100,0%	100,0%	100,0%		
Продължителност на лечението с МФМ	Под 24 мес	N	9	8	17	0,131
		%	69,2%	100,0%	81,0%	
	Над 24 мес	N	4	0	4	
		%	30,8%	0,0%	19,0%	
	Общо	N	13	8	21	
%		100,0%	100,0%	100,0%		
Продължителност на лечение с ЦиА и МФМ	Под 24 мес	N	7	2	9	n/a
		%	70,0%	100,0%	75,0%	
	Над 24 мес	N	3	0	3	
		%	30,0%	0,0%	25,0%	
	Общо	N	10	2	12	
%		100,0%	100,0%	100,0%		

Табл. 76 Връзка между наблюдаваните усложнения и достигането да ХБЗ/ТБЗ при пациентите от основната група (Fisher's Exact Test)

Показател			Бъбречна функция в края на проследяването		Общо	p
			ГФ в норма	Понижена ГФ		
Тежст на протичане на заболяването (рецидиви или персистираща протеинурия)	Ремисия с/без рецидиви	N	32	0	32	<0,001
		%	100,0%	0,0%	53,3%	
	Персистираща протеинурия	N	28	15	28	
		%	46,7%	25%	46,7%	

Показател			Бъбречна функция в края на проследяването		Общо	p
			ГФ в норма	Понижена ГФ		
Нужда от лечение с Хуман албумин при рецидивите	Да, при всеки	N	11	4	15	0,083
		%	24,4%	26,7%	25,0%	
	Рядко	N	25	4	29	
		%	55,6%	26,7%	48,3%	
	Почти никога	N	9	7	16	
		%	20,0%	46,7%	26,7%	
Общо	N	45	15	60		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		
Нужда от профилактика със Синтром	Да, при всеки рецидив	N	8	2	10	0,721
		%	17,8%	13,3%	16,7%	
	Рядко	N	16	4	20	
		%	35,6%	26,7%	33,3%	
	Никога	N	21	9	30	
		%	46,7%	60,0%	50,0%	
Общо	N	45	15	60		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		
Общо наличие на усложнение	Има	N	14	3	17	0,520
		%	31,1%	20,0%	28,3%	
	Няма	N	31	12	43	
		%	68,9%	80,0%	71,7%	
Общо	N	45	15	60		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		
Поява на хипертония по време на наблюдението	Да	N	12	10	22	0,017
		%	26,7%	66,7%	36,7%	
	Не	N	31	5	36	
		%	68,9%	33,3%	60,0%	
	Хипертонична криза	N	2	0	2	
		%	4,4%	0,0%	3,3%	
Общо	N	45	15	60		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		
Наличие на високи нива на ЦиА	Да	N	12	1	13	1,000
		%	31,6%	25,0%	31,0%	
	Не	N	26	3	29	
		%	68,4%	75,0%	69,0%	
Общо	N	38	4	42		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		

Показател			Бъбречна функция в края на проследяването		Общо	p
			ГФ в норма	Понижена ГФ		
Наличие на високи нива на МФМ	Да	N	0	1	1	n/a
		%	0,0%	33,3%	14,3%	
	Не	N	4	2	6	
		%	100,0%	66,7%	85,7%	
	Общо	N	4	3	7	
%		100,0%	100,0%	100,0%		
Данни за анемия в края на проследяването	Да	N	22	4	26	0,022
		%	68,7%	6,8%	56,5%	
	Не	N	10	10	20	
		%	31,3%	16,9%	43,5%	
	Общо		32	14	46	
		100,0%	100,0%	100,0%		
Стойност на общ белтък в края на проследяването	В норма	N	34	7	41	0,157
		%	77,3%	53,8%	71,9%	
	Нисък	N	10	6	16	
		%	22,7%	46,2%	28,1%	
	Общо		44	13	57	
		100,0%	100,0%	100,0%		
Стойност на албумин в края на проследяването	В норма	N	36	4	40	0,012
		%	76,6%	33,3%	67,8%	
	Нисък	N	11	8	19	
		%	23,4%	66,7%	32,2%	
	Общо		47	12	59	
		100,0%	100,0%	100,0%		
Стойност на общ холестерол в края на проследяването	В норма	N	23	2	25	0,020
		%	57,5%	16,7%	48,1%	
	Висок	N	17	10	27	
		%	4,5%	83,3%	51,9%	
	Общо		40	12	52	
		100,0%	100,0%	100,0%		
Стойност на триглицериди в края на проследяването	В норма	N	34	1	35	<0,001
		%	77,3%	9,1%	63,6%	
	Висок	N	10	10	20	
		%	22,7%	90,9%	36,4%	
	Общо		44	11	55	
		100,0%	100,0%	100,0%		

Показател			Бъбречна функция в края на проследяването		Общо	p
			ГФ в норма	Понижена ГФ		
Белтък в 24 ч. диуреза в края на проследяването	В норма	N	22	0	22	<0,001
		%	50,0%	0,0%	39,3%	
	Високостепенна протеинурия	N	11	12	23	
		%	25,0%	100,0%	41,1%	
	Нискостепенна протеинурия	N	11	0	11	
		%	25,0%	0,0%	19,6%	
Общо	N	44	12	56		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		
Хематурия в края на наблюдението	Няма	N	33	6	39	0,086
		%	76,7%	50,0%	70,9%	
	Има (микроскопска)	N	10	6	16	
		%	23,3%	50,0%	29,1%	
	Общо	N	43	12	55	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

6. Резултати към зад. 6.

Целта на зад.6 е да се създаде протокол за поведение при пациенти с КРНС и КЗ/ЧРНС. В създаването на протокола са взети предвид всички описани резултати в настоящия дисертационен труд.

V. ОБСЪЖДАНЕ

1. Обсъждане към зад. 1.

Настоящото проучване обхваща 62 деца с КРНС и 52 с КЗ/ЧРНС. Това е най-голямата обобщена група от пациенти с НС в България. Проучването е едноцентрово, но представително за страната, поради факта, че Клиниката по нефрология и диализа към СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ е единственото специализирано звено в България и всички пациенти с КРНС и КЗ/ЧРНС са преминали през него. От друга страна, броят на включените пациенти не е достатъчно голям, за да се направят някои статистически обработки и да се потърсят определени корелации. Настоящоо ретроспективно проучване обхваща период от десет години, но участниците в него са проследявани за различен брой месеци и поради това събраните данни не са абсолютно пълни при всички пациенти.

През 2009 г. е създаден международен регистър за деца с КРНС от изследователски групи от Хайделберг, Париж, Рим, Бергамо, Генуа и Анкара – PodoNet. Това е най-голямата база данни за пациенти с КРНС в целия свят. Регистърът съдържа ретроспективни и проспективни данни относно демографски и фенотипни характеристики при пациенти с имуномедиан и генетичен вариант на КРНС. Пациентите основно са от Европейски държави (85%), но също и от Средния Изток и Латинска Америка (15%). Това е причината в обсъждането често да се сравняват нашите данни с тези от регистъра и публикуваните резултати от анализа на данните в него. В регистъра не са включени деца от България.

Честота на КРНС: Честотата на НС в световен мащаб остава стабилна през последните 30 години и е сходна в различните проучвания, докато тази на КРНС варира значително. Честотата на заболяването варира от 4 до 31%

(средно 15%). За нашата клиника тя е 31,3% (от всички пациенти с НС лекувани за съответния период). Резултатът е сред най-високите описани в литературата. Разбира се, има данни за региони с повишена честота на КРНС като Южна Африка и Индия, което дава основание да се допусне подобна висока честота за балканския регион, но липсват подобни данни от съседните ни страни за сравнение. Много проучвания сравняват собствени резултати, опитвайки се да докажат нарастващата честота на КРНС сред децата с НС. Нашето проучване е първото за България и не може да бъде сравнявано с предходни данни и следователно не е възможно да се направи подобно заключение за българските деца.

По литературни данни между 20–60 % от децата с КЧНС проявяват зависимост към стероидното лечение или правят чести рецидиви. Най-цитираният процент е около 40%. В нашето проучване с КЗ/ЧРНС са 26,3% от пациентите с НС (общо), а от тези с КЧНС съответно са 38,2%. Не се установява съществена разлика между съобщената честота в медицинската литература и тази в България.

Полово разпределение: Известна е предилекцията на НС като цяло към мъжкия пол. Не е изненадващ фактът, че и в двете групи в нашето проучване момчетата са по-често засегнати. В основната група съотношението с момичетата е 1,2:1. Таково полово разпределение е установено и в други проучвания. По литературни данни момчетата са по-често засегнати от КРНС, като най-цитираното отношение е 1,3:1. При децата с КЗ/ЧРНС също се установява полово предилекция – момчетата отново са по-често засегнати, но отношението към момичетата е значително по-изразено (3,3:1). Нашите данни съответстват на установените в литературата.

Възраст при първа изява: Средната възраст при изява на КРНС в нашата група е 7,2 години. В литературните източници тази възраст варира от

3,2 до 11,2 години. Установената при българските деца средна възраст при изява на КРНС е близка до средната описана в други държави – 7,05 години. Средната възраст при първа изява на НС в контролната група е статистически по-ниска в сравнение с тази при първа изява в основната група – 4,1 години, в сравнение с 7,2 години ($p=0,010$). Тези данни съвпадат с установеното в литературата наблюдение, че децата с КРНС имат по-голяма възраст при първа изява на НС в сравнение с тези с КЧНС (най-често над 8 години).

За периода на наблюдение в нашата клиника са преминали две деца (момче и момиче) с изява на КРНС в първите 3 мес. след раждането (ВНС). При момчето не е извършено генетично изследване, а при момичето е доказан дефект в *CFHR5* (вариант с неясен клиничен ефект). Те са изключени от наблюдаваните в проучването пациенти поради смърт в рамките на първите 12 мес. и невъзможност за проследяване. Включенето им би установило честота на ВНС от 3,1% сред всички пациенти с КРНС. В регистъра на PodoNet, ВНС се установява при около 6% от всички деца с НС. Известно е, че мутации в *NPHS1* гена са най-честата причини за ВНС. Честотата на доказани мутации в *NPHS1* е значително по-висока при финландци (1:10 000 живородени деца) и около 1/2 от публикуваните случаи в регистъра са описани при тях. Честота в света е значително по-ниска 1–3:100 000. Вероятно това обяснява разликите по отношение на ВНС в нашата група и в големия регистър на PodoNet.

Инфантилен НС (дебют между 3 мес. и 12 мес.) се установява при 7% от нашите пациенти с КРНС. Този процент абсолютно съвпада с публикувания от регистъра на PodoNet (7%).

Около 29% от децата с КРНС са диагностицирани на възраст между 1 и 5 години, около 17% на възраст между 6 и 11 години и около 32% на възраст над 12 години. В регистъра на PodoNet тези проценти са съответно: 51%,

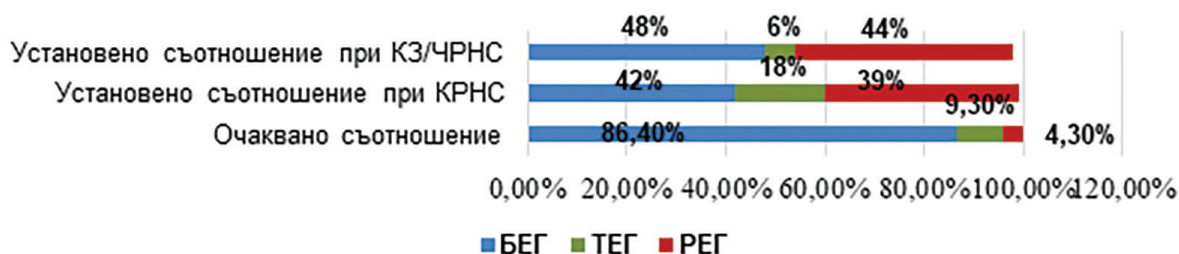
23% и 13%. Разлика между нашата група и тази в PodoNet се установява при децата на възраст между 1 и 5г. и тези над 12 години. Най-много диагностицирани пациенти с КРНС в международния регистър има на възраст между 1 и 5 години, докато в България те са при възраст над 12 години. В нашето проучване разликата в процента на диагностицирани пациенти в различните възрастови групи не е статистически значима. Вероятно обяснение за установените различия между PodoNet и нашите резултати би могло да бъде разликата в броя на включените пациенти.

Събраните данни за двете групи пациенти обобщено показват, че в групата на КРНС има два пика на заболяемост- около 30% от децата се диагностицират в ранна детска възраст и още толкова в юношеска възраст. При пациентите с КЗ/ЧРНС ясно се очертава един пик. При почти половината пациенти (49%) заболяването има първа изява в ранна детска възраст.

Разпределение по етнос: Данните на НСИ от преброяването на населението в България през 2011г. показват, че най-многобройните етнически групи в държавата са: българска (5 631 759), турска (604 246) и ромска (280 979). Разпределението на пациентите по етноси в нашето проучване може да бъде само описателно – не могат да се правят сравнения с други проучвания в литературата поради характерна особеност на етническите групи в България. Много международни публикации описват етнически разлики както в честотата на НС, така и в процента на КРНС, КЗ/ЧРНС, хистологични варианти и т.н. Причините за тези разлики остават неизяснени, но се предполага връзка с генетични варианти. В нашето проучване процентното разпределение по етническа принадлежност не установява доминантно засягане на някоя от етническите групи повече от другите по показател отговор към КС терапия ($p=0,239$). В отделните групи също не се установява статистически значима разлика в честотата на КРНС и КЗ/ЧРНС по отношение на етническата принадлежност на

пациентите. Забелязва се единствено несъответствие между очакваното съотношение на пациентите и установеното. Според цитираното преброяване абсолютният брой на БЕГ се отнася към ТЕГ както 9,3:1, а към РЕГ както 20:1. Най-много засегнати деца има в БЕГ, която е и най-голямата, но относително по-голям брой пациенти от ТЕГ и РЕГ боледуват от КРНС (Граф. 4). За ТЕГ те са над три пъти повече, а за РЕГ- десет пъти повече. Възможно обяснение на този феномен е често наблюдаваните близкородствени бракове в тези популации и повишено циркулиране на определени рискови гени.

В контролната група отново най-много засегнати деца има в БЕГ (48,1%), но разликата с РЕГ е минимална – засегнатите са 44,2%. Най-малко пациенти с КЗ/ЧРНС има в ТЕГ – 5,8%. Отново се установява несъответствие между очакваното съотношение на пациентите и установеното – относително по-голям брой деца от ромската етническа група боледуват от КЗ/ЧРНС (Граф. 4).



Граф. 4 Разпределение по етническа принадлежност (очаквано/установено съотношение за двете групи)

Клинична картина при първа изява на НС: КРНС в нашата група пациенти дебютира с генерализирана оточност при 69,4%, докато при 30,6% протеинурията е установена случайно. В контролната група няма деца със случайно установена протеинурия, 100% са били с изразен оточен синдром. При поява на отоци поставянето на диагнозата е относително бърза и де-

цата получават адекватно лечение и стриктно проследяване. Прогресията на заболяването при тези пациенти е бавна и евентуалното влошаване на бъбречната функция е плавно. В края на нашето проучване три от децата (7%) с КРНС и изразен оточен синдром са с нарушена бъбречна функция – едно с ХБЗ и две с ТБЗ. При пациентите със случайно установена протеинурия – 63% от децата са с данни за нарушена бъбречна функция в рамките на проследяването (2 с ХБЗ и 10 с ТБЗ). Тези данни показват категоричната нужда от периодично профилактично изследване на обикновена урина за белтък и количественото му определяне след установяване на положителен резултат. Често децата с най-тежките хистологични варианти са абсолютно безсимптомни и диагнозата хроничен гломерулонефрит се поставя късно, вече във фаза на нарушена бъбречна функция по повод на повишено АН, анемия или др.

Хематурията не е характерна проява на НС, но се описва при някои пациенти. Когато е налична, най-често е микроскопска. Транзиторна микроскопска хематурия се наблюдава при 10–30% от пациентите с БМП. Наличието на макроскопска хематурия е изключително рядко при тях. Данни за хематурия има при повече от половината (55,7%) наши пациенти с КРНС и едва при 17,3% от пациентите с КЗ/ЧРНС. В медицинската литература данните за хематурия при деца с КРНС са вариабилни: от 9,8% според Idris (*SMJ*, 2020) до 59% според Zagury (*J Bras Nefrol*, 2013). По-високият процент наблюдавана хематурия в основната група вероятно се дължи на факта, че там БМП заема под 20% от всички хистологични варианти, т.е. преобладават находки, за които хематурията е по-характерен белег.

Повечето пациенти с НС са с нормална бъбречна функция при дебюта на заболяването. Това са най-често деца с КЧНС (БМП). Това се потвърждава и в нашето проучване, където липсват пациенти с намалена ГФ при дебюта на заболяването в контролната група. Най-често се установяват данни

за хиперфилтрация. Ситуацията не е такава при пациентите с КРНС. Според регистъра на PodoNet, 36% от децата с КРНС са с данни за намалена ГФ при диагностицирането на заболяването. Нарушена бъбречна функция се установява при 9,7% от нашите пациенти с КРНС (G1, G2, G3a). Разликата в честотата би могла да се дължи на разликата в броя пациенти в двете проучвания (62 срещу повече от 2000). В ретроспективно проучване при 45 пациента с КРНС, нарушена бъбречна функция в дебюта на заболяването се установява при 20 % (Trihono, *Paediatr Indones*, 2013). В друго проучване при деца с КРНС, 42% са с ГФ под 90 ml/1.73 m² в дебюта на заболяването (50/119) (Zagury, *J Bras Nefrol*, 2013). Т.е. дори и при сравняване с проучвания с по-малък брой пациенти, честотата на изходно нарушена бъбречна функция при нашите деца остава ниска.

Хистологични варианти: Обсъждайки данните за честотата на хистологичните варианти не трябва да се забравя относително субективният характер на патологичните заключения (независимо от общо приетите критерии за диагноза) – човешкият фактор. Това вероятно частично обяснява разликата в установените честоти на различните хистологични варианти при пациентите с КРНС (но не напълно).

Установената кортикорезистентност е най-честата причина за провеждане на бъбречна биопсия при деца с КРНС. ПББ е проведена при 51 деца (82%) с КРНС в нашето проучване. Установяват се четири доминантни хистологични варианта: ФСГС (31,4%), МПГН (около 16%), МГН (отново около 16%) и БМП (без доминантни отлагания, 11,8%). ФСГС е най-честият хистологичен вариант при пациенти с КРНС в повечето от публикуваните в литературата проучвания, като за PodoNet е 56%. Обяснението на този резултат може да се дължи на следните факти: 1) при ФСГС протеинурията най-често не отговаря на терапията с КС, т.е. ФСГС е най-често води до клинична

картина на КРНС; 2) ФСГС е краен хистологичен вариант при много първични и вторични бъбречни заболявания (по-късно проведена ПББ – късна хистологична находка). Честотата на ФСГС в нашето проучване е сравнима с тази установена в Южна Африка (Bhimma R, *Pediatr Nephrol.*, 1997) – 28,4%, Саудитска Арабия (Kari JA, *Saudi Med J.*, 2002) – 35%, Япония – 32% (Inaba, *Pediatr Nephrol.*, 2016), Нигерия (Ibrahim Seif E, *J Nephropath*, 2013) – 39,1% и Индия (Gulati, *Am J Kidney Dis.*, 1999) – 39.1%. По-ниска е от тази наблюдавана в САЩ (Bonilla-Felix M, *Kidney Int.*, 1999) – 47% и Бразилия – 54,4% (Zagury, *J Bras Nefrol*, 2013), но е по-висока от описаната за Северна Америка и Хонг Конг (Srivastava T, *Pediatr Nephrol.*, 1999; ISKDC, *Kidney Int.*, 1978) – 23%, Великобритания (Filler G, *Am J Kidney Dis.*, 2003; Schlesinger ER, *Am J Dis Child.* 1968; Feehally J, *Arch Dis Child.*, 1985; Kim JS, *Kidney Int.* 2005) – 5–20% и Тунис (Roy RR, *IOSR J Pharm.*, 2014) – 12.5%. Цитираните данни са много различни. Не може да се установи категорична географска или икономическа тенденция в разпределението. В този смисъл сравнението е само описателно. В световен мащаб през последните 20 години се установява нарастване на честотата на ФСГС сред пациентите с НС в детска възраст. Друга установена тенденция е нарастване на процента на ФСГС с нарастване възрастта на децата. Честотата на ФСГС при деца под 6 години е под 10%, но се покачва до 20–50% и повече при юношите. В нашето проучване 8 (53,3%) от децата с ФСГС са на възраст под 6 години (4 момичета и 4 момчета), а останалите 7 (43,7%) са в юношеска възраст (5 момчета и 2 момичета). Описаната тенденция не се потвърждава в нашето проучване – разпределението на децата под и над 6 години е почти 1:1.

Честотата на МПГН при нашите пациенти с КРНС е 15,7 %. В литературата има голяма разлика в установената честота на този хистологичен вариант: в Индия тя е 35,2% (Nammalwar BR, *Indian Pediatr.*, 2006), в Китай

(Xiang Gao, *Exp Ther Med*, 2014) и Гърция (Griveas I, *Ren Fail.*, 2009) е 20%, в Саудитска Арабия (Kari JA, *Saudi Med J.*, 2002) е 8,7%, а в Египет (Elham Ibrahim Seif, *J Nephropathol.*, 2013) – 1,9%. Честотата при нашите пациенти е съизмерима с тази установена в регистъра на PodoNet и в Япония (Inaba, *Pediatr Nephrol.*, 2016) – 11%.

Честотата на МГН в основната група е еднаква с тази на МПГН – 15,7%. В медицинската литература повечето автори установяват честота близка до 2%. Според Chen et al. (Chen A1, *BMC Nephrol.*, 2007) тя е 2,8% за САЩ. Нашата честота е значително по-висока. Това вероятно се дължи на факта, че в проучването ни са включени пациенти както с първичен, така и с вторичен МГН, докато цитираните честоти на хистологичния вариант са основно за първичен МГН.

БМП е характерна хистологична находка при пациенти с КЧНС, където около 80% от пациентите отговарят на стандартното КС лечение. По данни на PodoNet обаче не малка част от децата с КРНС също са с хистология на БМП – 21–28%. Това е вторият по честота хистологичен вариант в регистъра. В Япония честотата му сред деца с идиопатичен КРНС достига 57% (Inaba, *Pediatr Nephrol.*, 2016). При нашите пациенти с КРНС честотата на БМП е 11,8%. Има автори, които приемат ФСГС като по-късен етап в развитието на НС и определени промени в началната хистология с данни за БМП биха могли да подскажат развитието ѝ – абнормно уголемени гломерули, фокална интерстициална фиброза и тубулна атрофия (над очакваните за възрастта), което говори за загуба на гломерули. Това би могло да обясни наличието на относително голям процент БМП при пациентите с КРНС. Също така трябва да се има предвид, че поради фокалния и сегментен характер на заболяването, съществува риск от пропускане на диагнозата (материалът може да съдържа само здрави гломерули).

При значителен брой деца в контролната група също е проведена ПББ – 31 (59,6%). Това се е случило по-късно в хода на заболяването в сравнение с пациентите от основната група – средно 56 мес. след дебюта на НС. Основна причина за провеждане на изследването е появата на кортикозависимост и/или нуждата от включване на имunosупресор към терапията. Процентът на БМП е почти същият както този в групата на КРНС – 12,9%. Откроява се обаче отчетливо един основен хистологичен вариант – БМП с доминантно отлагане на ИгМ (ИгМ нефропатия). Наблюдава се при 71% от пациентите в контролната група. МПГН и ФСГС също се наблюдават при пациентите с КЗ/ЧРНС, докато ДМС, МГН и МКГН са хистологични варианти, които не се откриват при нашите пациенти с КЗ/ЧРНС.

Генетични мутации: През последните години броят на гените с доказана роля в патогенезата на КРНС постоянно нараства и според някои автори надминава 50. Това наложи промяна в подхода за генетичен анализ при КРНС – преминаване от последователно секвениране на малка група кандидат гени по метода Sanger към паралелен скрининг за мутации в големи групи от гени чрез секвениране от ново поколение (NGS). Секвенирането на трите най-често засегнати гена при КРНС постави генетична диагноза на 5 деца от първоначално изследваните 16 семейства с КРНС (31,5%) в нашата група. Интерес представлява фактът, че три от петте семейства с установена генетичната причина за заболяването са от турски етнически произход, като и в трите случая става въпрос за мутации в гена *NPHS2*. За сравнение, генетична диагноза бе поставена при само две от дванайсетте семейства от БЕГ (16,6%) – доминантни мутации в гена *WT1*. Броят на изследваните пациенти от двете етнически групи обаче е твърде малък и не позволява да се направят изводи за техните особености по отношение на генетичните основи на КРНС. Независимо от разширяването на анализа (NGS), генетичното

изследване не разкри патогенни варианти при всички изследвани деца, но позволи уточняването на причината при три от тях.

Една от установените мутации в *WT1* гена е описана за първи път в литературата (като причина за КРНС) от колегите извършили генетичното изследване при нашите пациенти. Момичето е с хетерозиготна мутация с.1282T>A, която на белтъчно ниво води до аминокиселинна замяна Cys428Ser. Мутациите в *WT1* са автозомно доминантни и носителството на единични алели е достатъчно да обясни появата на болестта. Детето унаследява мутацията от своята здрава майка, която е генетична мозайка.

Огромно интерес представлява факта, че две от децата са с мутации в гена за nitric oxide synthase 1 adaptor protein (*NOS1AP*). В медицинската литература има описани едва няколко случая на КРНС, които се дължат на мутация в този ген. Мутацията води до намаляване на подоцитната миграция. Засягането на CDC42/DIAPH-зависимото ремодулиране на актина променя гломерулогенеза и причинява гломерулопатия (протеинурия, сливане на крачетата на подоцитите) и гломерулосклероза.

При други две от децата NGS позволи установяване на мутации в ген, кодиращ белтък, важен в системата на комплемента – CFHR5. Двете момичета са от общ регион в България, но протичането на НС при тях е коренно различно. Едното дете е с данни за ВНР и екзитус в рамките на първия месец след раждането, докато другото е с полирезистентен НС и се проследи в клиниката до 18 годишна възраст. В литературата този вариант се описва с неясно клинично значение по отношение на НС, но се свързва с 3 гломерулонефрит.

Резултатът от генетичното изследване показва, че от общо изследвани 19 деца, десет са с генетична мутация – 52,6%. Възможно е при другите пациенти подлежащите мутации да се намират в гени, които не са включени

в използвания панел, да попадат в некодиращи региони на генома, да представляват по-големи делеции или дупликации (не се засичат с NGS) или да не се касае за генетичен вариант на КРНС. При децата с КРНС в регистъра на PodoNet традиционното секвениране по Sanger е заменено от NGS-базиран генен панел (30 подоцит-свързани гена) допълнен от цялостно екзомно секвениране (WES). Този подход е позволил поставянето на генетична диагноза при 24% от пациентите, като е разширен спектрума от гени които водят до КРНС. Установени са нови гени свързани с КРНС: *COL4A3-5*, *CLCN5*, *MYOЕ1*, *PTPRO*. По-високият процент пациенти с генетично доказана причина за КРНС в нашата група вероятно се дължи на по-стриктен подбор на пациентите, извършен в един клиничен център. При нас това са деца с полирезистентен към имуносупресивната терапия НС. Нито едно от децата с КРНС, които са постигнали ремисия в резултат от лечение с имуносупресор, не е насочено за генетично изследване.

Генетично изследване не е провеждано при деца от контролната група. До момента има единични проучвания, които имат за цел търсенето на връзка между КЗ/КРНС и генетични мутации. Установено е, че децата носители на GR-9b хаплотип за гена на глюкокортикоидния рецептор, имат повишена честота на скорошен първи рецидив, чести рецидиви и проява на кортикозависимост в сравнение с контроли, които не го носят. Нашите пациенти не са изследвани за носителство на този хаплотип.

Съпътстваща патология: При събирането на данни за дацата с КРНС имахме предположението, че заболяването вероятно би могло по-често да се съчетава с прояви от други органи и системи. Тази хипотеза не се потвърди. Без данни за съпътстваща патология са 72,1% от пациентите в основната група. В контролната група се установява, че около 94% от децата също са без анамнеза за засягане на други органи и системи. Разликата между двете

групи е статистически незначима. Резултатът, касаещ основната група е с този публикуван от PodoNet – 82,7%. Съпътстващите заболявания в нашите две групи пациенти са разнообразни – ВСМ, аутистично поведение, херния, имунен дефицит, глухота и т.н. Това е установено и много чужди публикации. Най-често при децата с КРНС се описват прояви от страна на ЦНС и умствено изоставане (5,3%), ВСМ, глухота, кардиомиопатия, урогенитални малформации и т.н. Прави впечатление, че в основната група при нас има три деца с глухота (4,9%) и три с тромбоцитопения (4,9%). Данни за намален слух при пациенти с КРНС в медицинската литература се описват при 1,5%. При едно от нашите деца с глухота и тромбоцитопения е поставена генетична диагноза (мутация в *MYH9*). При другите две деца с нарушен слух не е провеждано генетично изследване. По литературни данни, КРНС в комбинация с глухота най-често се наблюдава при пациенти с нарушен енергиен метаболизъм в митохондриите, което е основна причина за извършването на генетични изследвания при тези пациенти в последните години.

2. Обсъждане към зад. 2.

Лечението на КР и КЗ/ЧРНС продължава да бъде предизвикателство за нефролозите. В литературата са описани над 900 различни имunosупресивни протокола (PodoNet). Разгледано хронологично най-напред при тези пациенти са използвани пулсове с КС, след което е включена употребата на алкилиращи агенти (циклофосфамид, хлорамбуцил), калциневринови инхибитори (циклоспорин, такролимус), антиметаболити (микофенолат мофетил), mTOR инхибитори (рапамицин), моноклонални антитела (ритуксимаб, офатумумаб, абатацепт, белатацепт, адалимумаб, фресолимумаб). Възможен вариант за лечение са и антихелминтни средства, като левамизол. В терапията често присъстват и неимунологични препарати: АСЕ инхибитори, ен-

дотелин тип А рецепторни антагонисти (спарсентан), галактоза, аналози на АКТХ и др. Докато КЗ/ЧРНС е заболяване с имунологично базирана причина, то КРНС би могъл да се дължи и на моногенна мутация. И двете групи НС се срещат относително рядко и терапевтичният подход към тях често е индивидуален и значително варира между отделните центрове (според техния личен опит), което частично обяснява и предложените много протоколи за лечението им.

В нашата клиника лечението на КР и КЗ/ЧРНС се определя основно от достъпните на лекарствения пазар в България медикаменти и реимбурсацията им от НЗОК. КС и алкилиращи агенти (ЦФ за парентерално приложение, хлорамбуцил (Левкеран) за р.о. приложение) се използват от много години. НЗОК реимбурсира лечението с ЦиА, но не и с ТЛ за деца с НС. МФМ е достъпно средство за свободно закупуване или чрез кандидатстване към благотворителната инициатива Българската Коледа. mTOR инхибитори и моноклоналните антитела не са регистрирани за лечение на деца с НС. Единствено достъпен е Рх по Наредба №10, касаеща условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти. Тези възможности определят в голяма степен проведената терапия при децата в основната и контролната група, т.е. приложена е пулс терапия с МП, лечение с ЦФ, ЦиА, МФМ. При един пациент с КРНС и при още шест с КЗ/ЧРНС е използван Рх. Лечението е било без ефект при детето с КРНС, докато при всички шест деца с КЗ/ЧРНС е постигната продължителна ремисия (между 12 и 24 месеца). В нашата клиника сме приложили една апликация на Рх. След това е проследено нивото на CD19 и CD20. При добро В-клетъчно изчерпване, втора апликация е приложена след различен период от време, когато е отчетено нарастване на процента на В-лимфоцитите. След приложението на Рх е било възможно преустановяването на приема на КС.

Повечето деца са приемали постоянно МФМ. Отличният резултат при пациентите от контролната група е определящ за нашата препоръка, че лечението с Рх е необходимо при всички тежко зависими към КС пациенти с НС.

В нашето проучването, 30 деца с КРНС са лекувани с един имуносупресор, 20 с два и при 5 се е наложило приложението на три имуносупресора. Седем от децата са останали само на лечение с КС поради данни за ХБЗ при диагнозата, наличие на съпътстващо заболяване или ранен exitus letalis. Един от пациентите е провел лечение единствено с АСЕ инхибитор (Граф. 5). Независимо от конкретно проведеното лечение (обобщено) пълна ремисия постигат 28 пациента (47,4%), частична – 12 (20,3%), липса на отговор има при 19 деца (32,2%) (Граф. 6). Всички деца са приемали ЦиА с изключение на 14 пациента, при които е установена нарушена бъбречна функция при диагнозата или съпътстващо заболяване.

Съществена е разликата с контролната група, където децата имат по-голяма нужда от лечение с повече от един ИС. Девет пациента са приемали три ИС, а при едно от децата се е наложило лечение с четири. Причина за включването към терапията на ИС в контролната група е желанието да се преустанови продължителния прием на КС. Всички деца постигат ремисия, но освобождаване от стероидната терапия се наблюдава при малко под половината от тях. При останалите пациенти не е било възможно освобождаване от КС, независимо от употребата на ИС (Граф. 7 и 8).



Граф. 5 Проведена терапия при децата в основната група



Граф. 6 Краен ефект от лечението в основната група



Граф. 7 Проведена терапия при децата в контролната група



Граф. 8 Краен ефект от лечението в контролната група

Пулс терапия с Метилпреднизолон: Пулс терапията с Метилпреднизолон (МП) не е необходима при пациентите от контролната група. Тя обаче е препоръчвана от много автори при деца, които в рамките на 4–6 седмици не отговарят на стандартното лечение с КС. Според Френското дружество по детска нефрология (SFSPN), преди окончателно да се постави диагнозата КРНС трябва да бъдат приложени три пулса с МП. В нашето проучване пулс терапия е проведена при 23 деца с КРНС. Нито едно не постига ремисия.

Ниска клинична ефективност е установена и от много други автори. Поради тази причина в последните медицински публикации, касаещи поведението при КРНС в детската възраст, пулсовете с МП са изведени от определението за поставяне на диагнозата при заболяването. Употребата им в нашата клиниката значително намаля през последните години и диагнозата КРНС при пациентите поставяме при липса на ремисия след 4 седмично лечение с максимална доза Prednisolone ($60\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$), т.е. без приложение на пулсове с МП. Малък процент от децата постигат пълна ремисия след четвъртата седмица от лечението с максимална доза КС. При тези, които са постигнали частична ремисия в рамките на първите 4 седмици, е удачно лечението с максимална доза КС да продължи още 2 седмици (общо 6 седмици). В тези две седмици е възможно провеждането на 3 пулса с МП, както и осъществяването на ПББ. КНИ са възможна алтернатива на пулсовете с МП при КР пациенти с НС. KDIGO 2021 препоръчва директна употреба на КНИ след установяване на кортикорезистентност. Това е и най-често използваната в нашата клиника терапия. Поради добрия ефект от приложението на КНИ, все по-малко пациенти биват лекувани с пулсове с МП в последните години.

Лечение с Циклофосфамид: Употребата на ЦФ за лечение на НС датира от 1967 г. Това е първият цитотоксичен медикамент, който доказано намалява нуждата от лечение с кортикостероиди. Разработени са много протоколи с различна кумулативна доза – от 84 до повече от 300 mg/kg за периода на лечение. В годините се наблюдава тенденция за първоначално отчетен добър ефект от лечението с ЦФ и доста позитивни публикации, но през последните две декади повечето статии съобщават за незадоволителен ефект. Публикуваните добри резултати биха могли да се дължат на недобро отдиференциране между пациенти с КЧНС (вкл. КЗ/ЧРНС) и КРНС, както и на промяна в чувствителността на заболяването към съответния ИС. Възможно

е да има и генетична предиспозиция. Дългосрочните резултати от лечението с препарата при деца с КРНС са по-скоро разочароващи: ниско ниво на ремисия на петата година и сериозни странични ефекти, вкл. риск от злокачествени заболявания. Нашите лични резултати са аналогични на посочените литературните данни за незадоволителен ефект. Лечението с ЦФ на практика е неефективно при пациенти с КРНС в основната група. Ремисия постига едно дете от петнайсетте, при които е приложен. Това е причината през последните 10 години употребата на медикамента в нашата клиника да бъде преустановена. Интерес представлява фактът, че в последните няколко години отново се появяват статии, които показват добър ефект от приложението на ЦФ при лечение на КРНС и КНИ-резистентен НС. Публикациите идват основно от Азия (Asian-Indian ethnicity). Приложението на ЦФ е по определен протокол – общо 6 апликации, като първа е от $500\text{mg}/\text{m}^2$, втора – $750\text{mg}/\text{m}^2$ и по $1000\text{mg}/\text{m}^2$ за следващите четири. В сходни публикации се отчита и добър ефект от лечението с левамизол. В споменатия регион има затруден достъп до КНИ. Левамизол липсва на българския пазар и клиниката ни няма собствено наблюдение върху резултата от подобно лечение. Отговорът към КНИ при нашите пациенти е достатъчно добър и употребата на ЦФ е преустановена преди десетина години.

Лечение с КНИ (ЦиА): В проведеното от нас проучване имunosупресивен препарат на първи избор при децата с КРНС са КНИ. Използван е единствено ЦиА. Лечение с него е проведено при 74,2% от пациентите в основната група. Приложението на медикамента е съобразено с публикуваните в литературата положителни резултати от осем РКП (RCTs), които сравняват ефекта от лечението с ЦиА с това от плацебо, липса на лечение, интравенозен МП, ММФ в комбинация с дексаметазон, ММФ в комбинация с такролимус и ЦиА или ТЛ с и.в. ЦФ. В цитираните проучвания ефектът от

терапията се определя от постигнатата ремисия – пълна или частична. Използваната началната доза на ЦиА е 3–5 mg/kg/d (за максимална дневна доза е приета 250 mg/d), разделена в два приема през точно 12 часа. По време на лечението децата се проследяват в клиниката на всеки 6 мес. Прието е, че значение за ефекта от лечението с КНИ има достигането на терапевтично кръвно ниво. Фармакодинамиката на медикамента показва, че след приемане на определената доза следва начална фаза на абсорбция, по време на която нивото в кръвта достига своя пик (C_{max}). Обикновено това настъпва през първите 2–3 часа (максимална калциневринова инхибиция). След това нивото постепенно започва да спада в резултат от метаболизма и достига най-ниското си ниво (C_0) непосредствено преди следващата доза. Лекарството има тесен терапевтичен прозорец и това налага мониториране на нивото му. Преди въвеждане на мониторирането употребата на КНИ (ЦиА) беше свързана с по-малък процент на отхвърляне на трансплантираните органи, но с по-висок процент на нефротоксичност. Първоначално предпочитаното ниво за мониториране е било C_0 , след което се установява, че комбинацията от C_0 и C_2 корелира по-добре с площта под кривата (AUG 0–12). В последните години най-често се проследява C_2 , но при пациентите започнали лечение преди около десет години по-често е проследявано C_0 . Препоръчаното в литературата прицелно ниво C_0 е между 80 и 120 ng/ml (Tandem mass spectrometry). Мониторирането на C_2 е най-акуратното единично измерване на нивото на ЦиА. Препоръчаното терапевтично ниво е между 400 и 600 ng/ml. Нива над 600 ng/ml се свързват с повишен риск от нефротоксичност (особено в комбинация с ACE инхибитори/АРБ). Препоръчва се ежеседмично мониториране на нивото на ЦиА до достигане на стабилно състояние и след това измерване на всеки 1 до 3 мес.

В нашата клиника нивото на ЦиА се измерва първоначално на 5–10 ден

след започване на терапията и след това стандартно през 6 мес. или по-често при нужда (промяна в дозата, поява на рецидив). При поява на бъбречна недостатъчност лечението с КНИ се преустановява. Мониторирането по този начин при нашите пациенти показва, че едва половината от децата с КРНС имат средна стойност на ниво на медикамента в терапевтичния прозорец. Около 42% от децата с КРНС имат ниско ниво, което би трябвало да предразполага към поява на рецидиви или непостигане на ремисия. Малък е процентът на децата с високо (токсично ниво) – около 8% в основната група. Тези резултати налагат промяна в проследяването на нивата при нашите пациенти и преминаване към по-често мониториране, което ще има за цел по-добър ефект от терапията. Независимо от установените кръвни нива на ЦиА в проведеното проучване не се установява статистически значима връзка между ефекта от лечението при пациентите с ниско, терапевтично и високо ниво в групата на КРНС. Това от своя страна би могло да бъде обяснено с влияние на други фактори (хистологичен вариант, генетична мутация, прием на други медикаменти, невъзпроизводимост на метода на изследване) върху постигането на ремисия. Процентът на високи кръвни нива е малък и в двете групи пациенти, но все пак е около три пъти по-висок при КРНС. При децата с КЗ/ЧРНС по-често се установяват ниски кръвни нива, а при пациентите в основната група е по-голям процентът на достигнати прицелни кръвни нива на ЦиА. Обратно на очакванията, общо 40% от децата с ниски нива на ЦиА постигат пълна ремисия, докато 50% от пациентите с прицелни нива остават без ефект от лечението.

Ние установяваме добра ефективност от лечението с ЦиА по отношение показателя постигната ремисия. В групата на КР пациенти се наблюдава пълна ремисия без рецидиви на заболяването за период от 24 мес. при 34,1% от децата. Допълнително още 18,2% постигат пълна ремисия, но с

персистиращи рецидиви (налага се периодична употреба на КС). Частична ремисия се установява при 11,4% от децата. Общият процент постигната ремисия е 63,7%. Лечението с ЦиА остава без ефект при 36,3% от децата с КРНС. Половината от тези пациенти са с доказан генетичен вариант на КРНС. От останалите пациенти, двама са с ФСГС и по един с БМП, ИгМ нефропатия, МПГН и МГН. Резултатът не позволява да се направи връзка между хистологичен вариант и липса на ефект от лечението с КНИ, докато очаквано нито един от пациентите с мутация не отговаря на ИС терапия. Съобщените в литературата данни за ефекта от лечението с ЦиА при деца с КРНС са разнородни. Процентът на постигната пълна или частична ремисия варира от 30 до 80% според повечето mRCTs. Нашият резултат от 63,7% при самостоятелна терапия с ЦиА (пълна или частична ремисия) е съизмерим с посочения.

В нашата клиника е прието, ефектът от лечението с ЦиА да се прецени окончателно на 6 мес. от началото на терапията. Като липса на ефект се определя и непостигането дори на частична ремисия. В тези случаи лечението се преустановява. При постигната ремисия след максимум две години се прави опит детето да се освободи от приема на КНИ. Прекратяване на лечението поради дълготрайна ремисия е било възможно при 17 деца от 23-те постигнали пълна ремисия под лечение с ЦиА (самостоятелно или в комбинация с друг ИС) – 73,9%. След преустановяване на терапията 9 от пациентите (52,9%) поддържат ремисия (3 под 12 месеца и 6 над 12 месеца), 8 са с проявена циклоспоринова зависимост (47,1%). В медицинската литература не се откриват много публикации, които да отразяват процента на зависимост към КНИ след преустановяване на приложението им при деца с КРНС. Основните данни идват от проучвания при КЗ/ЧРНС. Съобщава се за свободен от рецидиви период от 24 мес. след преустановяване на лечението

с ЦиА при 15.3% от децата. Нашият резултат на успеваемост е значително по-голям, което вероятно частично се дължи на факта, че в нашата група проследяването е до 12-ия месец. При пациентите в нашата клиника, които проявяват зависимост към КНИ, т.е. поява на рецидив в хода на намаляване на дозата или след спиране на терапията, отново е възстановена лечебна доза ЦиА в комбинация с или без КС в максимална доза (според клиничния статус на децата и промените в лабораторните изследвания). Възможно е да се опита постигане на ремисия чрез КС и след това преминаване към лечение с ММФ. Този подход прилагаме от скоро и събраните данни са недостатъчни. По-често преминаването от ЦиА към МФМ използваме при пациенти с КЗ/ЧРНС и отчитаме задоволителни резултати (непубликувани данни). Липса на ефект от лечението или появата на странични реакции също е причина за преустановяване на лечението с ЦиА. В групата на КРНС при 9 деца (39,1%) лечението е спряно поради липса на ефект в рамките на първите 6 месеца. Наблюдаваните странични реакции от приложението на ЦиА не са тежки и не са били причина за преустановяване на терапията с КНИ в основната група.

Самостоятелно лечение с МФМ не е вариант на първи избор за ИС в основната група. Най-често МФМ е добавен към ЦиА с цел постигане на ремисия (пациенти с частична ремисия или такива с пълна ремисия, но персистиращи рецидив). Това се е случило при 29,03% от децата с КРНС. От 18-те деца с КРНС, при които е добавен МФМ, отговор към терапията се отчита при 7 (38,9%), като при 5 от тях (27,8%) е постигната пълна ремисия (с или без персистиращи рецидиви), а при двама (11,1%) – частична. Единадесет от пациентите (61,1%) са без ефект от допълнителното лечение с МФМ. При шест от тях биопсията е с данни за напреднала ФСГС, като 5 са и с установена генетична мутация, т.е. липсата на ефект в основната

група е по-скоро очакван резултат (при 3 от деца, ПББ и/или гентично изследване не е провеждано). В групата на КРНС все пак при двама пациенти на лечение с МФМ, при които терапията е преустановена след двугодишна ремисия. Научните публикации, свързани с лечението на КРНС с МФМ, са базирани на серии от малко пациенти, което частично прави резултатите не напълно достоверни. Проучванията отчитат пълна ремисия при 23–62%, частична ремисия при 25–37% и липса на отговор при 8–40%. Регистърът на PodoNet показва липса на ефект при 83.3% от децата с КРНС лекувани с МФМ. Нашите данни съвпадат с цитираните в медицинската литература. Поради незадоволителния ефект от лечението с МФМ, продължителността му е значително по-кратка от тази с ЦиА в основната група. Общоприето остава становището, че МФМ не е подходящ за монотерапия, но може да бъде част от комбинирана ИС терапия при пациенти с КРНС.

При децата на лечение с МФМ също сме проследили кръвно ниво. Изследвано е C_0 , но данните са недостатъчни за статистическа обработка. Достоверността на терапевтичния прозорец не е абсолютно приета от медицинската общност. За по-показателна се приема площта под кривата (AUC) $>50 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$. Изследването не е извършвано при нашите пациенти.

Комбинираната имуносупресия (ЦиА с МФМ) е приложена за по-продължително време при 10 деца (16,1%) в основната група. Продължителността на лечението е средно около 22 мес. Това е довело до постигане на ремисия при две от деца (20%) – частична при едното и пълна (с персистиращи рецидиви) при другото. Останалите осем деца (80%) са без ефект от лечението. Половината от тях са с доказана генетична мутация, а в хитологията преобладава ФСГС. Двойната имуносупресивна терапия при пациенти с КРНС, които не са отговорили на самостоятелното лечение с ЦиА на практика е без ефект при нашите пациенти.

От представените резултати, свързани с лечението, при децата от основната група установяваме следната успеваемост (постигане на ремисия – пълна или частична): 0% за пулс терапия с МП, 6,7% за ЦФ, 63,7% за ЦиА и 31,8% за МФМ. ЦиА е препаратът с най-добър ефект при пациентите с КРНС. Тези резултати съвпадат с публикуваните в консенсуса за лечение на КРНС в детската възраст (IPNA).

Обсъждайки контролната група, трябва да започнем с факта, че там не се е наложило приложението на пулсове с МП, тъй като пациентите са с КЧНС. Характерно за КЗ/ЧРНС е нуждата от продължителна КС терапия. В контролната група това се е наложило значително по-често за сравнение с основната. Продължителната терапия с КС за 12–18 мес. е възможен терапевтичен вариант при деца с изразена кортикозависимост. Приемът на КС най-често е в алтерниращ режим и дозата е възможно най-ниска, но доказано поддържа ремисия при съответния пациент. Кумулативната доза също е ниска и страничните ефекти не са сериозно изразени.

При пациентите в контролната група също е прилагано лечение с ЦФ. При 4 от 16 деца, то е довело до постигане на ремисия за повече от 12 месеца и освобождаване от КС терапия (25%). Този резултат е по-добър от описания в основната група (6,7%). В по-стари литературни източници се описва добър ефект от лечението с ЦФ при КЗ/ЧРНС. ЦФ все още присъства в схемите за лечение на тези пациенти за разлика от протоколите при КРНС. Мета-анализите показват, че ЦФ е по-ефективен в сравнение с КС (преднизон) в поддържането на ремисия при КЗ/ЧРНС. При 102 деца с КЗНС е установено, че ЦФ намалява риска от рецидиви на 6-ия и 12-ия месец (RR 0.44; 95% CI 0.26–0.73). По-новите проучвания показват по-ниски нива на ремисия – 44%, 27 % и 13% съответно на 1, 2 и 5 година. Резултатът, установен в нашето наблюдение показва значително по-лош процент на постигната дългосрочна

ремисия. Поради натрупаните сходни данни в медицинската литература, все по-често ЦФ е заменян от МФФ при децата с КЗ/ЧРНС. ЦФ има сериозни странични ефекти, докато спектърът на безопасност на МФФ е значително по-добър.

В проведеното от нас проучване имunosупресивен препарат на първи избор при децата от контролната група отново са КНИ (ЦиА) – 82,7%. Продължителността на лечението с медикамента е съизмерима с тази в основната група. МФМ е бил първи избор единствено в случаите със сигурни данни за ЧРНС. Отново през около 6 мес. е проследявано кръвното ниво на ЦиА. Едва 27,8% от децата са с ниво в терапевтичния прозорец. Ниско ниво се установява при 70%, а високо при около 3% от пациентите. Наблюдението показва, че децата с КЗ/ЧРНС по-често имат ниско терапевтично ниво ($p=0.03$) в сравнение с тези с КРНС. Нашите резултати показват добра ефективност от лечението с ЦиА в контролната група. Терапията позволява на 25 деца (58,1%) да преустановят приема на КС. При останалите 18 се е наложило ИС терапия да бъде променена и/или да се продължи приема на КС в ниска доза. След двегодишна ремисия лечението са преустановили 6 деца (13,9%) от повлияните от ЦиА пациенти, а при други две това се е наложило поради проява на странични ефекти.

Възможна терапия при деветте деца, които са с изразена кортикозависимост (независимо от приема на ЦиА), е МФМ. Много проучвания показват, че лечението с медикамента води до намаляване или преустановяване на КС терапия в 40–75% от пациентите. Нашите резултати не подкрепят съобщенията в литературата. От осемте пациента, стартирани с МФМ, само половината приемат рядко КС. Десет от децата, започнали първоначално лечение с ЦиА, в последствие преминават към МФМ, но едва две от тях успяват да се освободят от честата и продължителна КС терапия. Общо тези данни показват успева-

емост на терапията в 33,3% (6 деца). При пет от пациентите е направен опит за преустановяване на лечението поради дълготрайна ремисия. Двама от тях поддържат ремисия над 12 мес., а другите трима проявяват зависимост.

В контролната група също има деца, които са лекувани по-родължително време с комбинация от два имunosупресора (ЦиА и МФМ). Това се е наложило при 11 деца (21,1%). Продължителността на лечението е сходна с тази в основната група, но ефектът е по-добър в контролната група – 45,5% поддържат ремисия без рецидиви, т.е. продължителният прием на КС е преустановен.

На Табл. 77 обобщено е представен резултатът от лечението в основната и в контролната група.

Табл. 77 Резултат от лечението в основната и в контролната група

Лечение	КРНС (% от лекуваните)	КЗ/ЧРНС (% от лекуваните)
Постигната ремисия след пулс терапия с МП	0%	-
Постигната ремисия след лечение с ЦФ/ освобождаване от КС терапия	6,7%	25%
Постигната ремисия след лечение с ЦиА/ освобождаване от КС терапия	63,7%	34,9%
Постигната ремисия след лечение с МФМ/ освобождаване от КС терапия	31,7%	31,6%
Постигната ремисия след лечение с ЦиА и МФМ/ освобождаване от КС терапия	20%	100%

От таблицата се установява, че 1/2 от децата с КРНС имат ефект от лечението с ЦиА (63,7%) – пълна или частична ремисия (с/без персистиращи рецидиви). В контролната група ЦиА не е така ефективен. Едва 1/3 от пациентите се освобождават от продължителния прием на КС. Ефективността на МФМ е аналогична на тази на ЦиА в контролната група. Медикаментът има сходна успеваемост и двете групи пациенти – повлияните са около 31%.

Лечението с АСЕ инхибитор или АРБ е задължителна част от неиму-

носупресивната терапия при пациенти с КРНС. Тези препарати намаляват вътрегломерулното налягане и съответно протеинурията. Повечето литературни публикации препоръчват започването на лечение с тях веднага след поставяне на диагнозата КРНС, като при добър толеранс от страна на пациента (АН) трябва да се достигне максималната доза за съответното тегло. Тогава се очаква намаляване на протеинурията с 30%. Има статии, които отчитат постигане дори на пълна ремисия при деца с КРНС, които са без лечение с КС. В нашето проучване при всички деца е ползван Enalapril, като дозирането започва от 0,2 mg/kg/d и достига до максимално 0,5 mg/kg/d. Не се установява статистически значима разлика между двете групи по отношение на приложените му. Възприетият от нас протокол налага употребата на АСЕ инхибитори не само при КРНС, но и при пациенти с КЗ/ЧРНС с цел намаляване излагането на КС препарати. Повечето пациенти са лекувани освен с АСЕ инхибитор и с КС или ИС. Това не позволява да се отчете самостоятелен ефект от терапията с АСЕ инхибитор. При пациентите с генетична причина за КРНС след преустановяване на терапията с ИС, лечението е продължено само с АСЕ инхибитор, което в повечето случаи е позволило поддържане на клинична ремисия до настъпването на ТБЗ.

3. Обсъждане към зад. 3.

Лечение с пулсове МП е проведено единствено при 23 деца с КРНС. Нито едно от тях не постига ремисия. Този резултат прави невъзможно и ненужно търсенето на корелация между отговор към пулс терапията и показателите посочени в задачата. Подобен незадоволителен отговор се наблюдава и по отношение лечението с ЦФ в двете групи. Едно дете (1,6%) постига продължителна ремисия в основната група и още четири (7,7%) в контролната. Броят на пациентите не позволява статистическа обработка на

данните. Броят на децата лекувани с двойна имunosупресивна терапия също е малък – 10 в основната група (16%) и 11 в контролната (21%). Това прави статистическа обработка на данните за наличие на връзка между установения отговор и съответните показатели неприменима (малки групи). Поради тези причини, обсъждането към задача 3. ще бъде ангажирано единствено с връзката между съответния показател и лечението с ЦиА, МФМ, АСЕ инхибитор и продължителен прием на КС.

Пол: При 19 деца (31,1%) в основната група се е наложило провеждането на продължителна КС терапия, независимо от факта, че те са стероид – резистентни. В много проучвания се описва ефект върху рецидивите на НС от приложението на КС при такива пациенти. Предполага се, че лечението с ИС подобрява чувствителността към КС-терапия при деца с КРНС. Това предположение е многократно доказано в нашата практика. Рецидивите на заболяването при пациентите ни с КРНС (без генетична мутация) лекуваме отново с максимална доза КС или при установено ниско кръвно ниво на ИС, съответно с повишаване на дозата му. Промяната в дозата обикновено има по-бавен ефект върху протеинурията и е предпочитан вариант само при пациенти в добро общо състояние и с данни единствено за лабораторен рецидив. Резултатът е по-добър при прием на ЦиА като основен ИС (а не МФМ). При описаните 19 деца с КРНС, продължителният прием на КС се налага най-често във връзка с проявена вторична кортикозависимост (независимо от съпътстващата ИС терапия). Продължителен прием на стероиди се налага при 63,2% от момичетата, докато 64,3% от момчетата не се нуждаят.

В групата на КЗ/ЧРНС нуждата от продължително КС лечение се установява общо при повече пациенти – 28 деца (53,8%). Тук обаче по-голяма част от момчетата имат нужда от подобна терапия – 82,1%, докато при момичетата, това са 17,9%.

Много проучвания показват, че между мъжкия и женския пол има съществена разлика във функционирането на оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек, както и в разпределението на рецепторите за глюкокортикостероиди. Тези факти обаче, не обясняват напълно наблюдаваната от нас разлика. Вероятно други фактори освен пола са определящи за нуждата от продължителна КС при децата с КР и КЗ/ЧРНС.

Полът не оказва влияние върху отговора от лечението с ЦиА и МФМ при нашите пациенти от основната група. При терапията с ЦиА, ремисия е постигната при 61,9% от момчетата и 43,04% от момичетата ($p=0,672$). При употреба на МФМ, процентите са съответно 23,1% при момчетата и 11,1% момичетата ($p=0,0776$). Макар и само описателно, момчетата с КРНС имат частично по-добър отговор към двата ИС. Трябва да се отбележи, че те са и по-често засегнатият пол в основната група – съотношението с момичетата е 1,2:1. Това прави относително очакван техния „по-добър“ резултат по отношение на лечението с ЦиА- наличното съотношение с момичетата е 1,4:1. При МФМ, доминирането на мъжкия пол не може да обясни по-добрият ефект при момчетата. Съотношението от 2,08:1 надхвърля половото разделение.

При децата с КЗ/ЧРНС, резултатът от лечението с МФМ също статистически не се влияе от пола на пациентите. Там ефектът се отчита по възможността пациентът да се освободи от стероидното лечение. Всички наши пациенти са постигнали ремисия в резултат от приема на преднизолон, но МФМ позволява на 31,6% да преустановят приема на КС – 83,3% са момчета, а 16,7% са момичета. В контролната група момчетата отново са по-засегнати от момичетата (3,3:1), т.е съотношението от 4,9:1 е очакван резултат.

Реално не може да се приеме за достоверно влиянието на пола върху ефекта от лечение с двата медикамента в основната група и върху ефекта от МФМ в контролната. В контролната група добрият ефект от лечението с

ЦиА (т.е. освобождаване от КС) е аналогичен при двата пола като бройка – 8 момчета и 7 момичета. Разликата идва от децата, които не успяват да се освободят от КС лечение. Това са 24 момчета и само 4 момичета ($p=0,031$). Общо 32 момчета и 11 момичета са лекувани с ЦиА в контролната група (2,9:1). Съотношението в полза на по-лош резултат е 6:1 за момчетата, т.е. те действително се повлияват по-слабо от лечението с ЦиА.

Получените разнопосочни резултати по отношение „влиянието“ на пола върху ефекта от лечението с ЦиА и МФМ не позволяват да се направи заключение за истинското значение на показателя. Липсата на такова е установено и от други автори при лечението на различни автоимунни заболявания или след трансплантация.

Етническа принадлежност: Продължителна КС е била необходима и в трите етнически групи. Между процентите не се установява статистически значима разлика. Към БЕГ принадлежат най-много деца в двете групи. Очаквано е там да има най-много пациенти, които са приемали продължително време КС, но в нашето проучване това не е така. При децата с КРНС, най-много деца от РЕГ имат нужда от подобна терапия – 9 (50%), в ТЕГ са 5 (27,8%), а в БЕГ това са 4 (22,2%). Поглеждайки към отделните групи установяваме, че голямата част от пациентите в БЕГ и РЕГ нямат нужда от продължително лечение с КС – съответно 22 (84,6%) и 25 (62,5%), докато децата нуждаещи се от продължително КС в ТЕГ са точно толкова, колкото и тези, които не се нуждаят. Тези резултати показват, че при пациентите от основната група по-често се налага продължителна КС терапия в РЕГ и ТЕГ (без разликата да бъде статистически значима). В контролната група разликата между БЕГ и РЕГ не е така изразена. По десет деца в двете групи не се нуждаят от продължителна КС терапия (съответно 41,7% и 43,5%). Подобно е съотношението и при пациентите, които се нуждаят – 14 (58,3%) за БЕГ и

13 (56,5%) за РЕГ. В ТЕГ едно дете има нужда от прием на стероид продължително време (от общо 3 в тази група). Едно възможно обяснение за цитираните резултати е по-лошата ангажираност към лечението в семействата от РЕГ.

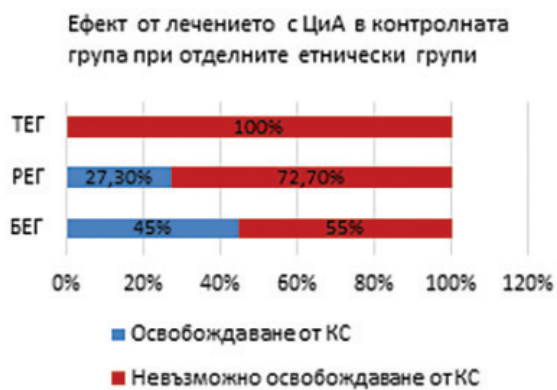
По отношение лечението с ЦиА и МФМ, също не се откриват статистически значими разлики в отделните етнически групи. Резултатът е представен нагледно в четири графики (Граф. 9, 10, 11, 12). Лечението с ЦиА при КРНС повлиява 68% от децата в БЕГ и РЕГ и 50% в ТЕГ. По различен начин стоят нещата по отношение на МФМ. Няма пациенти с КРНС, които да са от ТЕГ и да са отговорили на терапията с него. В РЕГ ефектът е минимален – 22,2% постигат ремисия като тя е частична при половината от тях. Ефект от лечението с МФМ в БЕГ се наблюдава при около 45% от пациентите, което го прави по-незадоволителен от този при ЦиА. Независимо от липсата на статистически значима разлика, най-много повлияни пациенти от двата препарата в основната група има в българския етнос. Прави впечатление, че най-лоши резултати са отчетени в ТЕГ. Това вероятно се дължи на факта, че там са най-много пациенти с доказани генетични мутации като причина за КРНС, което би могло да обясни и липсата на добър отговор към ИС.



Граф. 9 Ефект от лечението с ЦиА в основната група при отделните етнически групи



Граф. 10 Ефект от лечението с МФМ в основната група при отделните етнически групи



Граф. 11 Ефект от лечението с ЦиА в контролната група при отделните етнически групи



Граф. 12 Ефект от лечението с МФМ в контролната група при отделните етнически групи

В контролната група процентно най-добър резултат от лечението с ЦиА и МФМ отново се отчита в БЕГ. Приемашите ЦиА успяват да се освободят от КС в 45%, а тези на лечение с МФМ в 50%. Резултатът за РЕГ е значително по-незадоволителен – 27,3% при лечение с ЦиА и едва 14,3% при лечение с МФМ. В ТЕГ ефектът от двата ИС е разочароващ – нито едно от двете деца на терапия с ЦиА или МФМ не успяват да се освободят от приема на КС. В литературата няма аналогични публикации и съответно установеният от нас резултат, при липса на сравнителни данни и статистически значима стойност на „р“, остава единствено описателен.

Възраст при първа изява на НС: Възрастта при първа изява на НС не е определяща ($p=0,318$) за нуждата от продължителна КС терапия при децата с КРНС, въпреки че очаквано в годините те ще натрупат по-голяма кумулативна доза стероид. Това предположение се потвърждава от нашите данни, тъй като най-голям процент пациенти с изява на НС в ранно детство се нуждаят от подобно лечение – 47,1%. В контролната група продължително време КС са приемали най-много деца с дебют на заболяването в предучилищния период и на второ място в ранното детство. В тези два възрастови

периода са и най-много диагностицирани пациенти с КР/ЧРНС. Това обяснява и установената статистически значима разлика в контролната група. И в двете групи това са пациенти, които сме проследили за най-дълъг период от време в проведеното проучване. Дебют на заболяването в кърмаческа възраст имат общо 7 деца (от 114 общо включени в проучването). Това е едно вероятно обяснение защо тези пациенти не са на водещо място по отношение нуждата от продължително КС лечение. Също така в тази възрастова група при КРНС са най-много установени генетични форми на заболяването, при които стероидната терапия е преустановена след получаване на генетичния анализ.

Възрастта при първа изява на КРНС не е от решаващо значение за отговора към терапията с ЦиА. Ремисия постигат в кърмаческа възраст, ранно детство, предучилищен период, ранен училищен период и юношеска възраст съответно 50%, 50%, 62,5%, 62,5% и 40%. Това разпределение прави медикамента еднакво ефективен във всички възрастови групи. При КЗ/ЧРНС, независимо че липсва статистически значима разлика, се установява най-добър ефект при децата с дебют на заболяването в юношеска възраст. По отношение на лечението с МФМ в основната група, най-добър отговор се наблюдава при децата с дебют на заболяването в предучилищния период (57,1%), а най-лош в юношеска възраст (14,3%). Медикаментът постига най-добър ефект при деца от контролната група с изява на заболяването в ранното детство, но разликата не е статистически достоверна. В медицинската литература не открихме данни за връзка между възрастта при първа изява и отговор към терапията с ЦиА и МФМ в други проучвания. Нашите резултати не биха могли да бъдат обяснени с доминантен хистологичен вариант или определена клинична картина. Съществува предположението, че малките пациенти вероятно са по-чувствителни към имunosупресорите.

Клиника при първа изява: В проведеното от нас проучване децата имат два типа клинична картина при изява на НС. По-голямата част от тях са диагностицирани по повод на генерализирани отоци (разгърнат НС), по-малко пациенти са потърсили лекарска помощ с цел диагностично уточняване на случайво установена протенурия (понякога съчетана с хематурия, нарушена бъбречна функция и повишено АН). В групата на КЗ/ЧРНС всички пациенти са били с изразени отоци при дебюта на заболяването. Поради тази причина там не е възможно да се търси корелация между клиничната картина и ефекта от лечението.

В основната група са наблюдавани и двата типа клинична картина. С генерализирана оточност са били 69,4% от децата, а със случайно установена протеинурия – 30,6%. Сред пациентите с КРНС, които се нуждаят от продължителна терапия с КС голямата част са с клиника на разгърнат НС при изявата на заболяването – 37,2%. Едва 15,8% от децата със случайно установена протеинурия се нуждаят от подобна терапия. Разликата не е статистически значима. Сред пациентите със случайно установени промени в урината преобладават деца с генетични мутации, данни за ХБЗ и хистологичен вариант, който често не отговаря на лечение с КС (ФСГС, ДМС). КС терапия е преустановена относително бързо, тъй като е била без ефект. Децата с разгърнатата клинична картина на НС се повлияват по-добре от лечението с ЦиА или МФМ в сравнение с тези със случайно установена протеинурия. По отношение на ЦиА, ремисия (пълна или частична) постигат 67,6%. Ефект липсва при 32,4% от децата. При случайно установени промени в урината, 50% от пациентите постигат намаление на протеинурията и 50% остават без ефект. При МФМ, ефект от лечението се отчита при 43,7% от децата с разгърнатата клинична картина на НС (пълна или частична ремисия). Без ефект са всички пациенти със случайно установена протеинурия. Независимо от

цитирани проценти, разликите са без статистическа значимост ($p=0,260$, $p=0,356$), тъй като групите са малки и категориите не се различават значимо при ниво на достоверност 0,05. Резултатите вероятно отново частично се дължат на факта, че повечето деца със случайно установена протеинурия са с доказана генетична мутация или ФСГС (напреднало заболяване, данни за ХБЗ). Известно е, че при тези групи пациенти не би могло да се очаква добър резултат от ИС терапия.

Наличие на хематурия: Повечето деца с КРНС имат данни за хематурия при дебюта на заболяването (55%), но едва 6 (18,2%) от тях се нуждаят от продължително КС лечение. Без данни за хематурия са 27 от 60-те деца в основната група (45%). При почти половината от тях се е наложило продължително КС лечение (44,4%). Пациентите без хематурия имат по-често нужда от продължителна КС терапия ($p=0,046$). Резултатът остава без обяснение. Не се установява допълнителна статистически значима връзка с хистологичен вариант – и в двете групи са представени трудните за лечение варианти като ФСГС, МГН, МКГН. В контролната група, наличието на хематурия не оказва влияние върху нуждата от продължителна КС терапия. Половината от пациентите, които са приемали дълго време стероид, са с хематурия, а другата половина са без (съответно 44,4% и 55,8%).

Наличието на хематурия при дебюта на заболяването не е от решаващо значение за постигането на ремисия при децата с КРНС на лечение с ЦиА и МФМ. Не се установява статистически значима разлика по отношение ефекта от терапията с ЦиА между групите с и без хематурия ($p=0,590$), но все пак прави впечатление, че децата без хематурия имат по-добър резултат – постигната пълна ремисия в 63,1% (слещу 45,8%). По отношение на терапията с МФМ се установява същата тенденция – пациентите с наличие на хематурия отговарят на терапията (пълна ремисия) в 18,2%, а тези без в 27,3%.

От данните, касаещи основната група, може да се обобщи, че децата без хематурия имат по-често нужда от продължителна КС терапия, независимо че отговарят по-добре на лечението с ЦиА и МФМ. Тези резултати остават само описателни, тъй като не могат да бъдат съпоставени с други в медицинската литература и ние не установяваме допълнителна статистически значима връзка с други показатели (хистологичен вариант напр.). В контролната група не се отчита статистически значима разлика в отговора към лечението с ЦиА и МФМ в двете подгрупи - с и без хематурия. Ефект от лечението с ЦиА (освобождаване от КС терапия) постигат повече деца, които са с хематурия (55,6% срещу 29,4%). Обратно, МФМ е по-ефективен при пациентите без хематурия (33,3% срещу 0,00%). Тези данни са отново само описателни, тъй като за тях не може да се намери реално обяснение.

Хистологичен вариант: Влиянието на хистологичния вариант върху ефекта от имunosупресивното лечение е разгледано общо за двете групи. Разделянето на пациентите първоначално на кортико-резистентни и кортико-зависими/често рецидивиращи и в следствие по признак хистологичен вариант и терапия прави отделните подгрупи много малки и не позволява статистическа обработка.

Хистологичният вариант не оказва влияние върху нуждата от продължителна КС терапия, когато пациентите са групирани, без да се взема предвид дали са КР или КЗ/ЧР ($p=0,385$). Описателно прави впечатление, че най-много деца с ИгМ нефропатия (34,5%) и БМП (20,7%) се нуждаят от продължителна КС терапия. Това е очакван резултат, тъй като това са двата доминантни хистологични варианта при пациентите в контролната група (КЗ/ЧРНС) и вероятно оказват ефект върху общото разглеждане.

При анализ на данните за всички деца от проучването се установява, че хистологичният вариант определено оказва влияние върху терапевтичния

ефект от ЦиА ($p < 0,001$). Нито едно дете с ДМС не е отговорило на лечението с медикамента. Това вероятно се дължи на факта, че всички наши пациенти с ДМС са с доказан генетичен вариант на КРНС. Най-добър отговор от лечението ЦиА се наблюдава при децата с ИгМ нефропатия (почти 100% постигната пълна ремисия±рецидиви или възможност за освобождаване от КС), БМП – 87,5% и МПГН – 66,6%. Това са хистологични варианти, които са свързани с минимални промени в биопсичния материал. Очакван е по-лошият отговор при децата с ФСГС – 60% остават без ефект от лечението. Все пак около 20% постигат пълна ремисия, а други 20% – частична. Склерозата представлява облитерация на капилярната бримка от увеличен екстракапилярен колагенов матрикс (scarring). Тя е фокална, което означава, че се установява в отделни гломерули и сегментна – ангажира част от капилярния конвулт. Вероятно пациентите с по-леко изразени промени имат шанс да отговорят на ИС лечение, докато тези с напреднали (изразена склероза в над 50-75% от гломерулите) очаквано остават без ефект.

Хистологичният резултат, също така оказва влияние върху ефекта от лечение с МФМ ($p = 0,006$). С най-добър отговор (почти 100% постигната пълна ремисия±рецидиви или възможност за освобождаване от КС) са пациентите с ИгМ нефропатия, но също тези с МПГН и БМП – съответно 87,5%, 66,6% и 80%. Добрият резултат вероятно отново се дължи на факта, че това са най-благоприятните хистологични варианти. Изненадващ е резултатът, че лечението с МФМ при децата с ФСГС е почти толкова ефективно, както това с ЦиА – 2 деца (22,2%) постигат ремисия, едно с пълна и едно с частична. Останалите 77,8% са без ефект от лечението. Вече беше споменато в дискусията, че повечето публикации в литературата отдават предимство на КНИ пред МФМ в лечението на ФСГС. Без отговор към МФМ остават всички деца с МКГН, а тези с МГН постигат само частична ремисия.

Генетична мутация: Генетично изследване е проведено само при пациенти от основната група. Половината от децата с установена генетична мутация са приемали продължително време КС, което по принцип е неоправдано. Това се случило поради късното им насочване към генетична лаборатория или забавено получаване на резултат. Четири от децата с генетичен вариант на КРНС са лекувани с ЦиА. При три от тях лечението е било без ефект и е преустановено в момента на поставяне на генетичната диагноза. Едно от децата е приемало ЦиА и след поставянето на диагнозата. Отчетен е частичен ефект – степенно намаляване на протеинурията. Известно е, че ефектът от лечението с ЦиА при пациенти с КРНС се дължи от една страна на инхибиране на Т-клетъчното сигнализиране в лимфоцитите и от друга на директно (неимунологично) повлияване на цитоскелета на подоцитите. В медицински публикации са открити данни за добър ефект при пациенти с мутация като при нашето момиче (*NPHS2*- homozygous mutation с.Т506) от лечение с КНИ, което обяснява и постигнатата частична ремисия. При останалите шест деца с генетично доказан КРНС не е провеждано лечение с имunosупресори. Генетичното изследване е от изключително значение при диагностициране на КРНС. Известно е, че те не се повлияват реално от имunosупресивна терапия и такава трябва да бъде избягвана. В нашата група пациенти няма дете, което да е с доказана генетична мутация и да е лекувано с МФМ. В медицинските публикации липсват данни за ефект от подобно лечение при пациенти с генетични варианти на КРНС.

АСЕ инхибитор: Лечението с АСЕ инхибитори често е съпътстващо при пациенти както с КРНС, така и с КЗ/ЧРНС. Медикаментите от тази група, освен че имат антихипертензивен ефект, намаляват и налягането в гломерулните капиляри и по този начин редуцират отделянето на белтък в урината. Относително повече пациенти с КРНС са лекувани с АСЕ инхибитори в

нашето проучване – 40 (64,5%) в основната група и 26 (50%) в контролната. При търсене на корелации, очакван изглежда резултатът, че полът не оказва влияние върху нуждата от употреба на ACE инхибитор ($p=0,097$ при КРНС и $p=0,790$ при КЗ/ЧРНС). По отношение на връзката с възраст при първа изява, данните са недостатъчни за провеждане на статистически анализ (малки групи). В основната група най-много деца с изява на НС в юношеството са приемали ACE инхибитори (75% от всички юноши), но разликата с ранното детство и предучилищния период е малка (61,1% и 63,6%). В контролната група пациентите на лечение с ACE инхибитор са най-многобройни при изява на заболяването в предучилищния период (56,2%) и ранното детство (52%).

Наличието на хематурия в двете групи не оказва влияние върху нуждата от лечение с ACE инхибитор ($p=0,294$ в основната и $p=1,000$ в контролната). Това отново е очакван резултат, тъй като в нашата клиника не съществува практиката да се използват ACE инхибитори с единствена цел редуциране на хематурията. В медицинската литература има малко публикации за ефект от тази група медикаменти върху отделянето на Ер в урината, основно при пациенти с болест на тънките мембрани.

Статистическият анализ по отношение на показателите клинична картина при първа изява и установена генетична мутация от една страна и тяхното отношение към нуждата от лечение с ACE инхибитор е проведен само при пациенти с КРНС. В групата на КЗ/ЧРНС няма деца със случайно установена протеинурия или генетична мутация. В основната група се установява значително влияние на клиничната картина върху приема на ACE инхибитор. Пациентите със случайно установена протеинурия се нуждаят много по-често от добавяне на ACE инхибитор към основната терапия (89,5% срещу 10,5%). Същото така децата с генетична мутация приемат много по-често

то АСЕ инхибитор в сравнение с тези без. Общоприето е мнението, че пациентите с генетични мутации и КРНС трябва да бъдат освободени от ИС терапия и да останат на поддържащо лечение с АСЕ инхибитор или АРБ, което в повечето случаи им позволява поддържане на клиничната ремисия.

4. Обсъждане към зад. 4.

Брой рецидиви и хоспитализации: При пациентите с КРНС рецидиви на заболяването се наблюдават средно през около 19,8 мес., а при КЗ/ЧРНС през около 13,4 мес. Хоспитализациите и в двете групи обаче са значително по-чести от рецидивите – през около 5,4 мес. в основната и през около 6,7 мес. в контролната. Този несъответстващ резултат при нашите пациенти се дължи най-вече на системата за изписване на медикаментите (ИС) по НЗОК и нуждата от хоспитализация за провеждане на контролни лабораторни изследвания според държавните изисквания, т.е. до голяма степен са повлияни от административните регулации. От посочените данни се установява, че няма значима разлика между двете групи пациенти, но все пак децата с КЗ/ЧРНС имат нужда от по-чести хоспитализации. Всяка хоспитализация нарушава значително качеството на живот не само на децата, но и на цялото семейство. Уместно е създаване на програма за амбулаторно изписване на ИС и покриване на необходимите изследвания от НЗОК, като по този начин значително ще намалят ненужните хоспитализации (когато липсва рецидив).

Тежест на рецидивите: Обективната оценка на тежестта на рецидивите би могла да бъде направена на базата на следните показатели: стойност на серумния албумин, изразеност на оточния синдром, редукция на теглото след постигане на ремисия, нужда от лечение с белтъчен продукт и антикоагулант и от появата на усложнения (тромбози, инфекции, ОБН, АХ). Всеки тежък рецидив се съпътства от значително понижение в серумния албумин и

общия белтък. Стойности на албумина под 35 g/l се определят като хипоалбуминемия. Оточният синдром е лесно видим и не може да бъде пропуснат, когато стойността на албумина е под 25 g/l. Изключение от това правило се наблюдава при пациентите с генетични варианти на КРНС, които обикновено поддържат клинична ремисия при доста ниски стойности на албумина, към които обаче във времето са адаптирани. Съществува препоръка за профилактично лечение с антикоагулант, когато в хода на рецидив на НС албумините спаднат под 20 g/l и рискът от тромбоза е повишен. Имайки предвид тези данни, в проучването сме приели за тежка хипоалбуминемия стойност под 20 g/l. Анализирайки резултатите си, установяваме, че и в двете групи пациенти по-голяма част от установената хипоалбуминемия при рецидивите е лекостепенна (т.е. стойностите са над 20 g/l) – 64,6%. Абсолютно еднакъв е процентът на лекостепенната и тежката хипоалбуминемия при пациентите в двете групи (64,6% и 35,4%). По този показател не се отчита разлика в тежестта на рецидивите при децата с КРНС и КЗ/ЧРНС.

Повечето рецидиви при децата с НС се извяват с оточен синдром. Изключение правят пациентите с установена рано протеинурия (от тест лента за белтък в урината), преди това да доведе до спадане на общия белтък и албумина. Обикновено винаги има различно изразени по степен периферни отоци, но понякога се установяват и изливи в телесните кухини. В нашето проучване за лек оточен синдром е прието наличието само на периферни отоци, докато появата на асцит, плеврални и перикардни изливи се определя като тежко изразен оточен синдром. И в двете групи пациенти преобладават леко изразените отоци – 67,1% в основната група и 58,3% в контролната група (разликата е статистически незначима – $p=0,242$).

Ежедневното измерване на телото при хоспитализираните пациенти с НС е изключително важно. Нарастването му означава набиране на още ото-

ци, а намаляването му е етап от постигането на ремисия. При събирането на данни за пациентите в двете групи е отразено началното тегло, преди започване на лечение за рецидива и крайното при постигната ремисия. Редукцията в теглото е отразена като процент от оптималното тегло при детето. Пациентите с персистираща протеинурия са изключени от статистическата обработка. Резултатът показва, че не съществува съществена разлика между основната и контролната група по отношение на средно постигнатата редукция в теглото – 8,29 % при КРНС и 7,8% при КЗ/ЧРНС.

Описаните по-горе резултати демонстрират, че в характера на рецидивите по отношение на оточен синдром, редукция на тегло и стойност на серумен албумин не се установява разлика между двете групи пациенти.

Оточният синдром при пациентите с НС се лекува с приложение на диуретик или комбинация от диуретик и белтъчен продукт. Вливането на албумин се препоръчва при тежко изразен (генерализиран) оточен синдром или при локализиран отоци, които обаче застрашават живота на пациента. Възможно е да се приеме, че включването му към терапията на НС е показател за тежестта на протичане на рецидива. Вливане на белтъчен продукт се е наложило при 23,3% от пациентите с КРНС при всеки рецидив и при 15,7% от тези с КЗ/ЧРНС. Този резултат показва, че тежестта на протичане на рецидивите при пациентите с КРНС е по-сериозна. Съответно, по-голям процент от децата с КЗ/ЧРНС не се нуждаят от приложение на HAS и.в. (84,3% срещу 76,7%). Данните от предходните показатели са значително по обективни, тъй като се основават на цифри. Вземането на решение за парентерално приложение на белтъчен продукт е доста субективен фактор. Понякога вливането е назначено от дежурен лекар и не отговаря на действителните нужди на пациента. Това определя въздържанието ни да не отдаваме голяма тежест на този резултат, независимо че разликата е статистически значима.

Приложението на антикоагулант като профилактика при рецидивите също се влияе от точен показател – серумен албумин под 20 g/l. От проведеното наблюдение не се установява съществена разлика между двете групи пациенти по отношение нуждата от включване на антикоагулант в профилактична доза. При половината деца в двете групи никога не се е наложило подобна профилактика ($p=0,085$). Все пак, при 13,3% от пациентите с КРНС, даването на антикоагулант в профилактична доза е било необходимо при всеки рецидив, докато това се установява едва при 2% от тези с КЗ/ЧРНС. Резултатът няма статистическа значимост, но показва определена тенденция.

Усложнения: Тромбозата е едно от най-често срещаните усложнения на НС. За появата ѝ допринасят фактори от страна на самото заболяване (повишен брой тромбоцити с повишена склонност към агрегация, повишен фибриноген, фактор V и VIII, намален антитромбин III) и от страна на провежданата терапия (неправилно приложение на диуретици, ограничен двигателен режим, злоупотреба с биопродукти). При нашите пациенти са наблюдавани само венозни тромбози (основно на долните крайници, но също на дуралния синус и в системата на в.порте). В групата на КРНС тромбоза е диагностицирана при 5 деца (8,1%), а в групата на КЗ/ЧРНС при 2 деца (3,8%). Честотата в основната група е два пъти по-голяма, но разликата не е статистически значима. По литературни данни общо за пациенти с НС е установена честота на клинично изявената тромбоза от 1,4 до 3%, но честотата на това усложнение е значително по-висока при пациенти с КРНС – до 51,9%. В сравнение с предходно публикувани данни за честотата на усложнението при български пациенти (Lilova et al.), отчитаме нарастване на тромботичните усложнения при пациенти с КРНС от 3,8% (установена за период от 22 години) на 8,1 (установена за 10 години). Вероятното обяснение на този факт е повишена разпознаваемост и диагностика на тромбозите – смята се, че субклиничните тромбоемболични усложнения са далеч по-чести.

ОБУ и инфекциите са другите две най-често описвани усложнения при пациенти с НС. В нашето проучване, ОБУ се наблюдава по-често от инфекциите. Тя се установява при 14% от децата, като е по-честа в групата на КЗ/ЧРНС – 17,3% (11,3% при КРНС). Литературните данни по отношение на честотата на това усложнение са доста разнопосочни – от 8% (САЩ – HCUP-KID, *Gipson DS*, 2006–2009) до 41,2% (Пакистан, *Afshan Yaseen*, 2017). Според повечето автори ОБУ се наблюдава по-често при пациенти с КРНС, което не се установява в нашето проучване. Едно вероятно обяснение е, че в достъпната литература сравнение се прави между КРНС и КЧНС, а в нашето проучване между КРНС и КЗ/ЧРНС. Смята се, че по-високият процент на ОБУ при пациентите с КРНС се дължи на приема на нефротоксични медикаменти (КНИ), каквито пациентите с КЧНС не приемат. В нашето наблюдение нефротоксични медикаменти приемат децата и от двете групи. Вероятно поради това разликата в процентите на ОБУ между групите е без статистическа значимост.

Инфекции се наблюдават при 5,3% от нашите пациентите, като са по-чести при децата с КРНС – 8,1% (1,9% при КЗ/ЧРНС). Честотата им като усложнение на НС намалява в световен мащаб като резултат от подобрената грижа при НС. Все още остава висока в слабо развитите страни, като там е и водеща причина за смърт от заболяването. Пациентите, получаващи цитотоксични медикаменти, имат повишена склонност към това усложнение в сравнение с тези на терапия само с КС.

Повишено АН при деца в хода на рецидив на НС (преди започване на лечението с КС) се установява при 95% (ВР>95 перцентил за възрастта) според едно старо проучване от 1990г. След постигане на ремисия около 19% от пациентите все още са с повишено АН. В нашето проучване данни за повишено АН се установяват при 40,3% от децата с КРНС и при 32,7%

с КЗ/ЧРНС (не се установява статистически значима разлика между двете групи, $p=0,611$). Хипертонична криза е диагностицирана при 3 деца в първата група и при 1 във втората група. АХ при пациентите с КР и КЗ/ЧРНС е мултифакториално обусловена, но и върху двете групи действат еднакви фактори (обемно натоварване, задръжка на натрий, медикаменти като КС, КНИ, затлъстяване и др.). При децата с КРНС допълнително влияние оказва бъбречната фиброза, намалената ГФ и прогресирането към ХБЗ, което обяснява леко по-високата честота на АХ при тях. По литературни данни честотата на АХ при пациенти с КРНС варира от 10,2% (PodoNet) до 66,7% (*Shatat IF, САЩ*).

Общо погледнато, не се установява статистически значима разлика по отношение на установените усложненията в двете групи пациенти (при сходен процент от всички деца не се наблюдават тромбоза, инфекция, ОБН и АХ).

Странични ефекти от лечението с ЦиА и МФМ: По време на наблюдението в основната и в контролната група не се наблюдават странични ефекти от приложението на МФМ (едно дете с диария). Нефротоксичността е основен страничен ефект от лечението с КНИ. Проследяването на ГФ при пациентите в двете групи е провеждано през 6 мес. При децата с изходни данни за намалена бъбречна функция лечение с КНИ не е прилагано. Тогава се предпочита започване на терапия с МФМ. По време на проследяването при пациентите на лечение с ЦиА основно се установява хиперфилтрация: 61,4% при КРНС и 76,6% при КЗ/ЧРНС. Хиперфилтрацията при децата с НС се дължи основно на понижената стойност на креатинина по време на провеждането на изследвания, тъй като основна причина за хоспитализациите е наличието на рецидив. С нормална ГФ са съответно 38,6% от пациентите с КРНС и 23,4% от тези с КЗ/ЧРНС. В нашето проучване няма пациенти, при които намаляването на ГФ доказано да се дължи на терапията с ЦиА. При

децата с високи серумни нива на медикамента е започната бързо терапия (основно преустановяване на лечението с ЦиА за определен период от време, прием на АСС) и не се е стигало до повишаване на серумния креатинин.

От по-леките странични ефекти на КНИ, при нашите пациенти основно се наблюдават хипертрихоза, хипертрофия на гингивите, повишаване на пикочната киселина (ПК) и поява на анемия. Общо за двете групи не се установява статистически значима разлика в профила на наблюдаваните странични ефекти ($p=0,168$). При около 30% от децата и в двете групи не се установяват странични ефекти от лечението с ЦиА. Най-често се наблюдава хипертрихоза, която е по-изразена при децата с КРНС и засяга около 40% от тях. В групата на КЗ/ЧРНС, най-честият страничен ефект е повишената ПК (около 30% от децата). Само в тази група има пациенти с тежко изразена хиперплазия на гингивите (наложила промяна в лечението). При седем от пациентите (3 с КРНС и 4 с КЗ/ЧРНС) се установява лек анемичен синдром, който не е свързан с недостиг на желязо. Описаните странични ефекти от лечението с ЦиА, макар и да не са тежки, налагат прием на допълнителни медикаменти (Милурит и др.) или провеждане на допълнителни манипулации (стоматологични интервенции), което нарушава качеството на живот на децата. Наблюдаваните усложнения и в двете групи не са свързани с продължителността на терапията с ЦиА. Децата със странични ефекти са приемали ЦиА около 10–13 мес повече, но това не е статистически значима разлика (Mann-Whitney test; $p=0,247$ за КРНС, $p=0,304$ за КЗ/ЧРНС).

Ръст и тегло в края на проследяването: НС е хронично заболяване и оказва влияние върху развитието на децата. Допълнително при нашите пациенти се прибавят и страничните ефекти от прилаганата терапия (основно КС). Подобрената грижа за пациентите позволява в края на наблюдението между 70 и 80% от децата да са с нормален ръст за възрастта и пола – 74,6%

в групата на КРНС и 78,8% при КЗ/ЧРНС. Нисък ръст се наблюдава при 18,6% от децата в първата група и при 17,3% във втората (не се отчита статистически значима разлика между двете групи, $p=0,829$). Полът и възрастта при първата изява на заболяването не оказват влияние върху показателя крайен ръст при нашите пациенти.

Теоретично погледнато, продължителната КС би трябвало да оказва влияние върху израстването на децата. Такова лечение се е наложило при 31,1% от пациентите в основната група и при 53,8% в контролната. Статистическата обработка на данните установява зависимост между двата показателя само в групата на КРНС. Изоставане в растежа се наблюдава при 38,9% от децата изложени на продължителна КС терапия и едва при 9,8 % от тези, при които лечението на заболяването не е изисквало подобна терапия. Съответно и процентът на децата с нормален ръст в първата подгрупа (с продължителен прием на КС) е по-малък – 44,4%, в сравнение с 87,8% във втората подгрупа (без продължителен прием на КС). Установява се, че продължителната употреба на КС е рисков фактор за нисък ръст при пациентите с КРНС. Независимо от по-големия процент пациенти с продължителен прием на стероид в контролната група, там не се установява подобна корелация. Вероятно при тях получената кумулативна доза е била по-ниска. За продължителна употреба при тези деца се препоръчва възможно най-ниската доза КС, който да поддържа заболяването в ремисия.

Не се установява връзка между персистиращата високостепенна протеинурия и ръста на децата в края на наблюдението. При 70% от пациентите с КРНС и персистираща високостепенна протеинурия е налице нормален ръст за възрастта и пола, както и при 90,9% от тези с КЗ/ЧРНС. Протеинурията, дори и високостепенна, изглежда не оказва влияние върху в растежа при децата с НС в двете групи. Факт, който остава без реално обяснение.

Резултатите по отношение на ВМІ в края на наблюдението показват, че нормално тегло за съответния ръст и пол се установява при 74,6% от децата с КРНС. Процентът значително намалява при пациентите с КЗ/ЧРНС – 53,8%. Повишен ВМІ се наблюдава при 15,3% от децата в основната група, като 3,4% са с наднормено тегло и 11,9% са със затлъстяване. В контролната група 42,3% от децата са с повишен ВМІ, като затлъстяване се установява при 30,8% от тях. Децата с КЗ/ЧРНС имат значително по-висок процент на повишен ВМІ в края на проследяването ($p=0,014$). Полът и възрастта при първата изява на заболяването не оказват влияние върху този показател при нашите пациенти. Интересен е фактът, че продължителната КС също не оказва влияние върху ВМІ на пациентите в двете групи. Вероятно за повишеното тегло по-голямо значение имат други фактори като хранителен и двигателен режим.

Лабораторни показатели в края на наблюдението: Тежестта на протичане на заболяването би могло да се характеризира с някои резултати в края на наблюдението – хемоглобин, общ белтък, албумин, холестерол, триглицериди, протеинурия, хематурия. Децата с НС при дебюта на заболяването обикновено имат данни за хемоконцентрация (но би могло стойностите на Хгб, Хкт и Ер да бъдат в норма или понижени). В групата на КРНС има петима пациенти с данни за анемия при изявата на заболяването (8,1%), а в групата на КЗ/ЧРНС – трима (5,8%). В групата на КР пациенти, три от децата са с генетичен вариант на НС, едно е на вегетарианска диета, а при последното липсва клинично обяснение, но персистиращата хематурия може да играе роля. Наличието на анемия при дебюта на заболяването не е определящ фактор за тежестта му (липсва корелация). Пониженият Хгб в края на наблюдението обаче вероятно е свързан с тежестта на НС. Анемичен синдром се установява при 33,9% от децата с КРНС и при 17,3% от тези с

КЗ/ЧРНС ($p=0,067$). Резултатът е много близко до статистическа значимост и вероятно малкият брой пациенти е отговорен за липсата на такава. Около половината от пациентите с КРНС, които са с анемия (52,9%) са с данни за ФСГС. Интерстициалната бъбречна фиброза при тези деца допринася за понижения Хгб.

Стойностите на общия белтък и албумина в края на проследяването отразяват тежестта на хроничния процес и продължителността на протеинурията. Между двете групи не се установява статистически значима разлика, но процентът на децата с нисък белтък е по-висок при КРНС (общ белтък 27,6% срещу 17,3%; албумин 32,8% срещу 23,1%). Това е очакван резултат предвид факта, че тези пациенти постигат пълна ремисия в по-малък процент, а някои постигат единствено частична или не постигат изобщо такава. Непрекъснатата загуба на белтък в урината, дори и в малки количества, води до стимулиране на синтеза му в черния дроб. При недостиг на субстрат за този процес започва разграждане на собствени белтъчни молекули, основно в мускулите. Независимо от този компенсаторен механизъм персистиращата хипопротеинемия и хипоалбуминемия показват, че степента на синтез на белтък не отговаря на загубата му. Това състояние неминуемо води до различни проблеми в детската възраст.

Отклоненията в липидния статус са характерни за всички пациенти с НС (хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия). В периодите на ремисия се очаква показателите да се нормализират. В края на нашето наблюдение данни за повишен холестерол се установяват при 48,2% от децата с КРНС и при 45,1% от тези с КЗ/ЧРНС, като при 37,5% и 21,2% (съответно в основната и в контролна група) се наблюдават и повишени триглицериди. Резултатът е силно обезпокоителен предвид факта, че хиперлипидемията увеличава риска от ССЗ и допринася за прогресията на ХБЗ. Според много

автори като водещ механизъм за хиперлипидемията при пациентите с НС се приема нарушеното им разграждане и в по-малка степен промените в биосинтеза. Хипопротеинемията и протеинурията имат независим ефект върху липидния метаболизъм, като от по-съществено е значението на протеинурията. Допълнителни фактори, които допринасят за хиперлипидемията при някои от нашите пациенти, са наднорменото тегло (15,3% от децата с КРНС и 42,3% от децата с КЗ/ЧРНС) и продължителната КС терапия. По отношение показателя триглицериди се установява статистически значима разлика между двете групи ($p=0,022$), като децата с КРНС са по-засегнати. Този факт частично би могъл да бъде обяснен с персистиращата по-често при тях протеинурия, тъй като по отношение на повишения холестерол не се установява съществена разлика между двете групи.

В края на проследяването белтък в урината се установява при 61,4% от децата с КРНС и при 27% от тези с КЗ/ЧРНС. Разликата е статистически значима ($p=0,001$) и съвсем очаквана предвид по-ниския процент постигнатата пълна ремисия при тази група пациенти. При не малка част от децата с КРНС протеинурията е високостепенна – 42,1%. Този резултат е силно тревожен, тъй като отделянето на белтък в урината, т.е. хиперфилтрацията му през гломерулите е основен фактор, допринасящ за прогресиране на бъбречните заболявания към ХБЗ и ТБЗ. Хематурията не е характерен симптом при децата с КЧНС. По-често се открива преходно в хода на рецидивите. Това се потвърждава и от проведеното от нас проучване. Обичайно хематурия има при пациенти с КРНС и там тя не рядко персистира. Данни за хематурия в края на наблюдението се установява едва при две от децата с КЗ/ЧРНС (3,8%) и при десет с КРНС (16,9%). Установената разлика между двете групи е статистически значима ($p=0,033$). Показателят е важен за определяне на прогнозата при хроничните бъбречни заболявания. Хемът има цитотоксичен

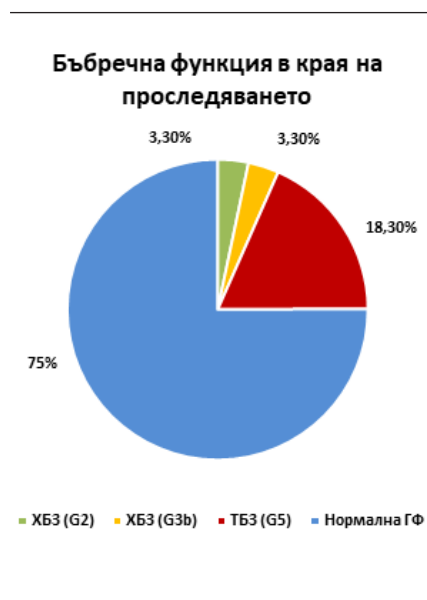
ефект основно върху тубулните епителни клетки. Той предизвиква оксидация на протеините и липидите (оксидативен стрес), което нарушава целостта на клетките и уврежда тяхното ДНК. Хемът има и проинфламаторен ефект като активира левкоцитите и стимулира миграцията им.²³¹ От хроничните гломерулонефрити, ИгА нефропатията е типичен представител на заболяване с характерна хематурия. При пациентите с ИгА гломерулонефрит и персистираща хематурия (без данни за протеинурия), е установено, че продължителното отделяне на Ер в урината се асоциира в 37% с намаляване наполовина на ГФ в сравнение с 15,2% при пациенти с интермитентна хематурия.

Като обобщение на резултатите и обсъждането им, свързани с изпълнението задача 4, може да се отбележи, че между пациентите в двете групи се доказват следните различия: анемичният синдром и хиперлипидемията, както и персистиращата протеинурия и хематурията в края на наблюдението са по-характерни за децата с КРНС. По отношение на триглицеридите, протеинурията и хематурията се отчита статистически значима разлика.

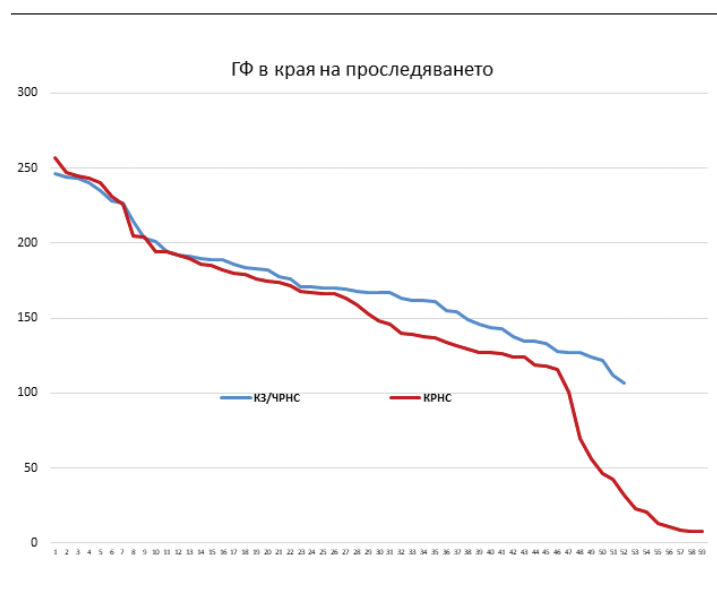
5. Обсъждане към зад. 5.

Целта на нашето проучване е да се оцени ефектът от лечението при деца с КРНС и да се определи прогнозата на заболяването при тях. Получените данни се сравняват с тези за контролната група, която се състои от пациенти с КЗ/ЧРНС, лекувани със същите медикаменти (ИС, КС, АСЕ инхибитори). Ефектът от терапията за двете групи се определя по постигането на ремисия, преустановяване приема на КС и възможността за освобождаване от лечение с ИС. Дългосрочната прогноза на заболяването определяме според данните за ГФ в края на проследяването, т.е. съхранена ли е бъбречната функция или има данни за хронично или терминално бъбречно заболяване. От Табл. 1 в раздел Резултати към зад. 5 се установява, че в контролната група няма деца

с нарушена бъбречна функция в края на наблюдението, което прави прогнозата при пациентите с КЗ/ЧРНС категорично по-добра от тази в основната група. Според много автори, отговорът към КС терапия е основен определящ фактор за прогнозата на НС в детската възраст. Това се потвърждава и в нашето проучване. В края на наблюдението 15 деца (25%) с КРНС са с нарушена бъбречна функция: 2 (3,3%) са в стадий G2, 2 (3,3%) са в G3b и 11 (73,3%) са в G5. Съхранена бъбречна функция имат 45 деца (75%) (Граф. 13). На Граф. 14 са представени данните за ГФ при отделните пациенти (по хоризонталата е нанесен поредния номер на детето).



Граф. 13 Бъбречна функция в края на наблюдението при деца с КРНС



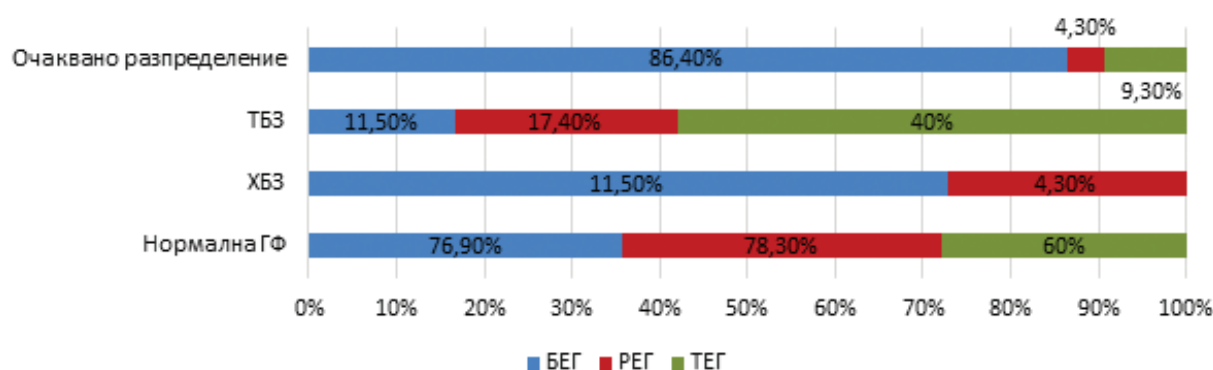
Граф. 14 Данни за ГФ в края на проследяването при отделните пациенти в основната и в контролната група

Сравнявайки нашите данни с тези от регистъра на PodoNet установяваме аналогични резултати – 74% имат съхранена бъбречна функция на 5-та година от проследяването, 58% на 10-та година (Kaplan-Meier).

Връзка между характеристиката на основната група и достигане до ХБЗ/ТБЗ.

При децата в нашето проучване се установява засягане на мъжкия пол по-често от женския. Вероятно това обяснява и наличието на повече момчета с намалена ГФ в края на проследяването – 9 (от 15), но разликата с момичетата не е достатъчно голяма за да се приеме за статистически достоверна.

Етническата принадлежност при децата с данни за ХБЗ/ТБЗ не е статистически значимо различна ($p=0,682$) – 6 са от БЕГ, 5 от РЕГ и 4 от ТЕГ. Трима от пациентите в БЕГ са с данни за ХБЗ. Четвъртото дете с ХБЗ в основната група е от ромски произход. С данни за ТБЗ са съответно 3 деца от БЕГ, 4 от РЕГ и 4 от ТЕГ. Този резултат не съответства на броя на пациентите в отделните етнически групи, т.е. значително повече от очакваното пациенти от ТЕГ и РЕГ са с нарушена бъбречна функция в края на проследяването. На Граф. 15 са представени данните, когато етническите групи се разглеждат поотделно и е направено сравнение с предвиденото разпределение според числеността на етническите групи в България. Прави впечатление, че 40% от децата в ТЕГ са с данни за ТБЗ в края на проследяването, докато този процент е значително по-малък при БЕГ (11,5%) и РЕГ (17,4%). Факт е, че в ТЕГ и в РЕГ са най-много деца с доказана генетична мутация, която води до КРНС и съответно има лоша прогноза. Нашето наблюдение е само описателно.



Граф. 15 ГФ в края на проследяването при отделните етнически групи

Възрастта при първа изява на КРНС не е от решаващо значение за достигането на ХБЗ/ТБЗ в основната група ($p=0,286$). Заслужава да бъде отбелязано, че най-много пациенти с дебют на заболяването в юношеска възраст са с нарушена бъбречна функция в края на проследяването – 46,7%, а на второ място са малките пациенти с дебют в ранното детство – 33,3%. Малкият брой на децата не позволява да се потърси корелация с хистологичен вариант или генетична мутация.

Клиничната картина при изявата на НС има отношение към достигането на ХБЗ/ТБЗ за нашите пациенти в основната група. При данни за разгърнат НС, 1/6 от децата имат нарушена бъбречна функция в края на проследяването, а при случайно установена протеинурия – 1/2. Това прави показателят важен за определяне на прогнозата още в самия дебют на заболяването. Друг показател от клиничната картина е наличието на изходна хематурия. В това отношение не се установява статистически значима връзка, тъй като 8 от пациентите с ХБЗ/ТБЗ в края на проследяването са с данни за такава, а 7 са без ($p=0,554$).

Ехографското изследване при децата с НС се извършва основно с цел търсене на изливи в телесните кухини, не се очаква то да постави диагнозата НС. Този образен метод носи голяма доза субективност и изцяло зависи от уменията на ехографиста. В нашето проучване установяваме статистически значима корелация между повишената ехогенност на бъбречния паренхим (първа/втора степен) в дебюта на заболяването и достигането до ХБЗ/ТБЗ. Склонни сме да приемем резултата за достоверен предвид факта, че УЗ изследване при нас е извършено от детски нефролози с богат опит в изследването на отделителната система, а не от общи специалисти по образна диагностика.

Независимо от голямото ни желание да установим връзка между хистологичен вариант и доказана генетична мутация, от една страна и достигането

до ХБЗ/ТБЗ, това се оказа невъзможно. Малкият брой пациенти не позволява статистическа обработка на данните, което не означава, че липсва връзка между показателите. Продължаваме да смятаме, че бъбречната хистология и наличието на генетична мутация имат огромно значение за прогнозата на заболяването. Описателно може да отбележим, че 13 (86,7%) от децата с нарушена бъбречна функция в края на проследяването са с ФСГС, както и че всички пациенти с ДМС са достигнали до ТБЗ. Допълнително нашето наблюдение показва, че нито едно дете с БМП, БМП (доминантно отлагане на ИгМ), МПГН, МГН и МКГН не достигат до ХБЗ в хода на наблюдението. Според PodoNet, резултатът от ПББ е независим фактор, т.е има самостоятелно влияние върху прогнозата на заболяване без да се вземат предвид възраст, протеинурия, изходни данни ХБЗ, генетична мутация и отговор към терапията – на 10-та година 21% от децата с БМП са с данни за ХБЗ, 48% от тези с ФСГС и 100% от тези с ДМС.

По отношение на генетичния анализ при нашите пациенти с КРНС трябва да отбележим, че е малък броят на изследваните деца. Причината за това е основно финансова. Все пак при 7 от 15-те пациента (46,7%) с ХБЗ/ТБЗ е установена генетична мутация, която е отговорна за КРНС. Вероятно тези данни ще се променят при възможност за усъществуване на NGS при всички деца от основната група.

Връзка между отговор към терапията и достигане до ХБЗ/ТБЗ в основната група.

Отговорът към терапията е изключително важен за прогнозата на НС в детската възраст. Децата от основната група са кортикорезистентни, но ефектът от лечението с ИС при тях е определящо за прогнозата. Общоприет е фактът, че дори пациенти с ФСГС (които най-често са кортикорезистентни) при

отговор към терапията имат по-добра прогноза по отношение на бъбречната си функция в годините. Целта на лечението в основната група е постигане на ремисия. В нашата основна група най-често са използвани два ИС – ЦиА и/или МФМ. Установяваме, че при липса на ефект (пълна ремисия) от ИС лечение до ХБЗ/ТБЗ достигат 57,9% от пациентите. При нито едно от децата, които са постигнали пълна ремисия не се установява нарушена бъбречна функция в края на проследяването (100%). Това е описано и в други проучвания, сравняващи ефекта от лечението с намаляване на ГФ при пациенти с КРНС. При тези от тях, които са постигнали пълна ремисия през първите 12 месеца, 94% са с нормална бъбречна функция на десетата година след дебюта на заболяването, а при постигната частична ремисия процентът намалява до 72%.

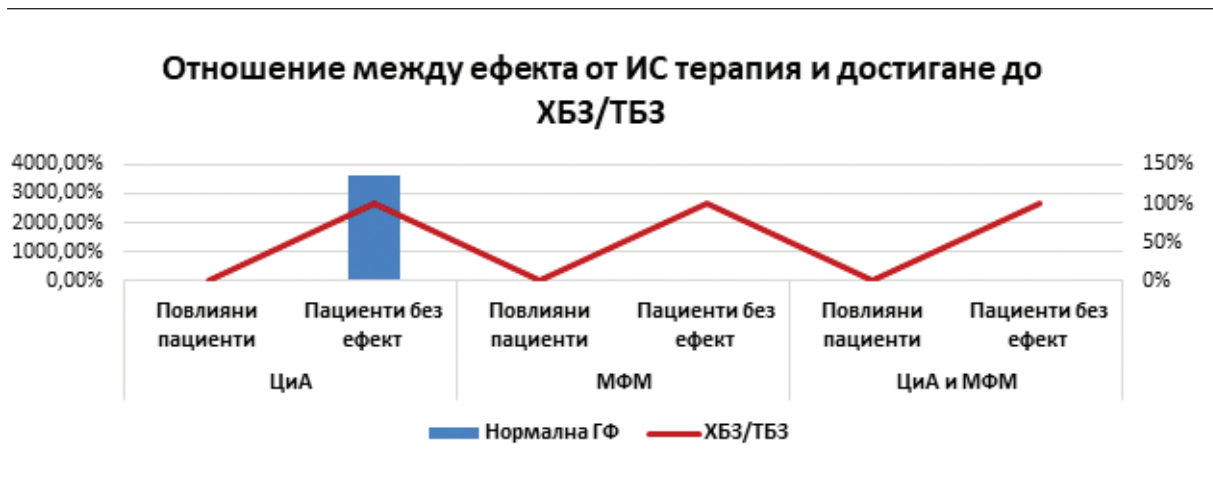
В обсъждането към зад. 2 вече беше отбелязано, че най-добър ефект при лечението на децата от основната група установяваме от приложението на ЦиА – 63,7% постигат ремисия (пълна или частична). Нито едно от нашите деца приемали ЦиА и постигнали ремисия не са с нарушена бъбречна функция в края на проследяването, докато данни за ХБЗ/ТБЗ се установяват само при пациенти останали без ефект от приложението на медикамента ($p=0,002$). Предвид изразената нефротоксичност на КНИ потърсихме връзка между продължителния прием на ЦиА и данните за високи кръвни нива от една страна и достигането на ХБЗ/ТБЗ от друга. По отношение на продължителността на прием на ЦиА, такава не беше установена ($p=0,169$). Шестнайсет деца (36,4%) са приемали лекарството под 24 месеца, като при четири (25%) от тях има данни за понижена ГФ в края на проследяването. Тези деца са били резистентни към лечението и приемът на ЦиА е преустановен рано. Останалите 26 пациента (63,6%) са приемали медикамента повече от 24 месеца, но данни за ХБЗ/ТБЗ се установяват само при двама (7,1%). Данните по отношение на високите кръвни нива са абсолютно противоположни на

очакваното от нас. Сред децата с високи нива едно от 13-те е с нарушена бъбречна функция. Резултатът е аналогичен с този при пациентите с нива в норма – 3 от 29-те са с намалена ГФ.

Отговорът към лечението с МФМ също оказва влияние върху стойностите на креатинина в края на проучването. Ефект от лечението отчитаме при 31,8 % от нашите пациенти с КРНС, а останалите 68,2% са без ефект. Сред повлияните пациенти няма такива, които да са достигнали до ХБЗ/ТБЗ, докато половината от неповлияните (53,3%) са с намалена ГФ в края на проследяването ($p=0,020$). Продължителността на приемане на медикамента отново не оказва влияние върху процента деца с нарушена бъбречна функция в нашето проучване. При приемалите МФМ повече от 24 мес. няма пациенти с данни за ХБЗ/ТБЗ. При около половината от децата на лечение с препарата под 24 мес. установяваме нормална бъбречна функция, а другата половина са с намалена ГФ в края на наблюдението.

Броят на пациентите с КРНС, които са лекувани с двойна ИС терапия е малък и не позволява търсенето на корелации между ефекта от лечението и достигане до ХБЗ/ТБЗ. Описателно може да се отбележи, че двете повлияни от терапията деца са без данни за нарушена бъбречна функция, докато сред седемте пациента без ефект – почти половината са с намалена ГФ в края на проучването.

По отношение на трите вида ИС терапия (самостоятелно ЦиА, самостоятелно МФМ, комбинация от ЦиА и МФМ) може да се направи заключение, че сред повлияните деца (пълна/частична ремисия) няма данни за нарушена бъбречна функция в края на нашето наблюдение. Всички пациенти с ХБЗ/ТБЗ са били без ефект от приложението на ЦиА и/или МФМ (Граф. 16).



Граф. 16 Отношение между ефекта от ИС терапия и достигане до ХБЗ/ТБЗ

Нито продължителното лечение с КС ($p=0,525$), нито нуждата от терапия с АСЕ инхибитор са от значение за достигането до ХБЗ/ТБЗ при пациентите от основната група. Стойността на „ p “ (ниво на статистическа значимост) по отношение приложението на АСЕ инхибитор, обаче е много близка до статистически достоверна ($p=0,061$). Сред децата приемали АСЕ инхибитор има 6 (31,6%), които са достигнали до ХБЗ/ТБЗ, докато при тези, които не са приемали, са двама (9,5%). Този резултат е очакван, тъй като АСЕ инхибиторите са задължителна съпътстваща терапия при пациенти с КРНС, които не отговарят на лечението с ИС.

Връзка между наблюдаваните усложнения и достигане до ХБЗ/ТБЗ в основната група

В проведеното от нас проучване най-много статистически значими корелации по отношение достигането на ХБЗ/ТБЗ в края на наблюдението се наблюдават при търсене на връзка с наличните установени усложнения. КРНС протича при децата от основната група по два начина: постигане на ремисия (с или без рецидиви) или персистираща протеинурия (ниско или високостепенна). Данните ни показват, че общо при пациентите, които постигат ремисия няма деца с нарушена бъбречна функция в края на просле-

дяването, докато всичките 15 пациента с ХБЗ/ТБЗ са били с персистираща протеинурия в годините на нашето наблюдение ($p < 0,001$). Този резултат съответства на доказаното по отношение на ефекта от лечението с ИС и допълнително го потвърждава.

Тежестта на рецидивите обективно трябва да оценим по наличието на отоци в телесните кухини, стойността на албумина и редукцията на теглото след постигане на ремисия. При пациентите с КРНС, които имат рецидиви (като се изключват тези с персистираща протеинурия), не може да се направи заключение кой прави винаги тежък и кой винаги лек. Резултатите са разнопосочни и споменатите показатели не са с аналогична промяна при отделните рецидиви на заболяването. Независимо от това, само по себе си наличието на рецидиви предполага постигната ремисия, което би трябвало да означава добра прогноза съгласно другите доказани корелации.

Приложението на белтъчен продукт и антикоагулант по време на хоспитализациите при КР пациенти с НС е относително „достоверен“ източник за клиничната тежест на рецидива. Погрешно е схващането, че белтъчните продукти лекуват децата с НС.²³⁴ В проучванията от държави със затруднен достъп до биопродукти (Индия), успеваемостта в лечението на рецидивите е аналогична с тази в държави от Европа и САЩ. Много деца вероятно получават ненужно белтъчни продукти. Не бива да се забравя, че комбинацията от белтъчен продукт и диуретик е подходяща само при пациенти с тежки животозастрашаващи отоци и данни за ненапълненост на кръвното русло (underfilled patients). При приложението им съществува и риск от алергична реакция, хипокалцемия, дихателна недостатъчност или застойна сърдечна недостатъчност, особено когато се прилагат твърде бързо или пациентите са със свръхнапълнено кръвно русло или с намалена диуреза. Резултатите от нашето проучване отразяват личното решение на съответния лекар за прило-

жение на белтъчен продукт, което е субективен показател. Не се установява зависимост между нуждата от инфузия на албумин и достигането на ХБЗ/ТБЗ ($p=0,083$).

Недостатъчни са данните в медицинската литература, за да се приеме категорично като препоръка приложението на антикоагулант в профилактична доза при пациенти с НС и серумен албумин под 20 g/l. Включването на медикамента към терапията на заболяването се отнася основно за деца с предходни данни за тромбоза или такива с допълнителни рискови фактори (наличие на ЦВК, семейства с наследствена тромбофилия, данни за инфекция или риск от дехидратация), но нивото на достоверност е ниско. В нашата клиника най-често е спазено правилото за даване на антикоагулант в профилактична доза при пациенти с НС и ниво на серумния албумин под 20 g/l. Това обаче не оказва влияние върху процента на пациентите достигнали ХБЗ/ТБЗ ($p=0,721$).

Наблюдаваните усложнения (ОБУ, тромбоза и инфекция) предполагаемо биха оказали влияние върху установяването на нарушена бъбречна функция в края на проследяването. Доказаните от нас усложнения са в относително нисък процент и вероятно поради тази причина не показват статистически значимо влияние върху ГФ в края на проучването ($p=0,520$).

Установената артериална хипертония при децата в основната група е многофакторно обусловена – във връзка със самото заболяване (хистологичен вариант, обемно обременяване, задръжка на натрий и др.), във връзка с медикаментозната терапия и във връзка с усложнения по типа на наднормено тегло, уседнал начин на живот и др. Повишеното кръвно налягане във времето би могло да доведе самостоятелно до бъбречна увреда и ТБЗ. При нашите пациенти, то е допълнителен увреждащ бъбреците фактор. Това обяснява статистически значимата разлика в достигане до ХБЗ/ТБЗ при деца

с и без артериална хипертония. Сред пациентите без АХ (за възраст, ръст и пол) 86,1% имат нормална бъбречна функция и 13,9% са с данни за ХБЗ/ТБЗ. При децата с данни за АХ почти половината (45,5%) са с данни за намалена ГФ, а другата половина (54,5%) са с нормална.

От изследваните лабораторни показатели в края на наблюдението сме потърсили връзка между данните за ХБЗ/ТБЗ от една страна и: нисък хемоглобин (анемия), нисък общ белтък, нисък албумин, повишен холестерол, повишени триглицериди, белтък в 24-часова диуреза и персистираща хематурия. За всички показатели без общ белтък, персистираща хематурия и анемия се отчита статистически значима корелация с наличието на нарушена бъбречна функция в края на проучването.

Резултатите свързани с данните за анемия при нашите пациенти с ХБЗ/ТБЗ в края на наблюдението са противоречиви. От децата с нисък хемоглобин едва 15,4% са с данни за намалена ГФ, докато всички останали пациенти с повишен креатинин са с нормална стойност. Едно вероятно обяснение е добрата субституираща терапия с еритропоедин при повечето деца с данни за ХБЗ/ТБЗ. Това е изключително важно за тях, тъй като анемията е фактор, който самостоятелно води до прогресиране на хроничното бъбречно заболяване.

Ниските стойности на общия белтък и албумин и данните за протеинурия в края на наблюдението ще разгледаме заедно, тъй като те категорично са свързани помежду си. Относително по-голям процент деца с нисък серумен албумин са с данни за ХБЗ/ТБЗ в нашето проучване. Това се установява при 19 деца (32,2%) в края на проследяването. При серумен албумин в норма, 10% от пациентите са с данни за намалена ГФ, докато процентът нараства до 42,1% при тези със стойност под нормата ($p=0,012$). При общия белтък не се отчита статистически значима разлика по отношение достигането на ХБЗ/ТБЗ в рамките на проследяването – 17,7% от децата с намалена ГФ

са със стойност на показателя в норма и 37,5% от тях са с ниска ($p=0,157$). В клиничната практика често наблюдаваме успоредно намаление на общия белтък и албумина в хода на рецидивите на НС, но също така известен е фактът, че протеинурията при заболяването е селективна и в урината основно се губи албумин. В този смисъл установеното от нас статистическо несъответствие намира своето обяснение. Очаквана е обаче, статистическата връзка между данните за ХБЗ/ТБЗ и персистиращата протеинурия. Общоприето е схващането, че хиперфилтрацията на белтък през гломерулите води до тяхната вторична увреда. Независимо от причината за възникването на протеинурия, е установено, че тя уврежда бъбрека - развитие на гломерулосклероза, интерстициално възпаление и прогресивна тубулоинтерстициална фиброза. Реабсорбцията на белтък в проксималния тубул доказано уврежда епителните му клетки в резултат на свръх регулиране на над 1000 техни гена (up-regulated). Повишава се продукцията на monocyte chemotactic protein 1, endothelin-1, RANTES и nuclear factor κ B (NF κ B), както и степента на апоптозата. Съществува силна статистически значима връзка между степента на протеинурията и намаляването на бъбречната функция при нашите пациенти ($p<0,001$). Няма пациенти, които са постигнали ремисия и да имат данни за ХБЗ/ТБЗ в края на проследяването. При децата с персистираща високостепенна протеинурия се установява, че 52,2% са с намалена ГФ в края на проследяването. Нямаме деца с персистираща лекостепенна протеинурия, които да са достигнали до ХБЗ/ТБЗ за периода на проучването. Очаквано е и при тях това да се случи, но най-вероятно по-късно във времето. Вариант за лечение при персистираща протеинурия (без ефект от ИС) са ACE инхибиторите или АРБ, които частично могат да повлияят и тежестта на тубулоинтерстициалните промени. Поради тази причина много от нашите пациенти с КРНС и персистиращо отделяне на белтък в урината приемат ACE инхибитор.

Холестеролът и триглицеридите в края на проследяването са от важно значение, тъй като участват в механизма на прогресия на ХБЗ. Много експериментални и клинични проучвания установяват връзка между прогресирането на бъбречната недостатъчност и дислипидемията. Високият холестерол и триглицериди са независими рискови фактори за прогресията на ХБЗ. Подлежащият механизъм все още не е напълно уточнен, но има данни, че оксидативният стрес и вторичната инсулиновата резистентност може би опосредстват вредния ефект на повишените липиди върху бъбречния паренхим. Покачването на холестерола се дължи на загубата на белтък в урината, което стимулира синтезирането на LDL в черния дроб, тъй като хипоалбуминемията води до свръх активиране на 3-хидрокси-3-метилглутарил КоА редуктаза. Допълнително дефицитът на лецитин-холестерол ацилтрансфераза (губи се в урината при НС) е отговорен за ниските HDL и тяхното нарушено превръщане от HDL-3 в богат на холестерол HDL-2. При животински модели е установено, че медикаментите, които намаляват липидите, повлияват добре и гломерулната увреда, като предпазват от развитие на гломерулосклероза и интерстициална фиброза. Нарушеното почистване на хиломикроните и VLDL е водещият механизъм за повишаване на серумните триглицериди. Липопротеинлипазата е отговорна за липолизата на хиломикроните и VLDL. При протеинурични бъбречни заболявания активността на ензима е намалена. Циркулиращите в серума липиди се поемат от екстрацелуларния матрикс на бъбрека, където при оксидацията им се образуват активни кислородни частици (супероксиден анион, водороден прекис и др.). Това нарушава отделянето на вазодилататори и растежни инхибитори от ендотела (простациклин и азотен окис) и повишава синтезирането на вазоконстриктори и растежни фактори (angiotensin II, endothelin-1 и plasminogen activator inhibitor-1). В нашето проучване се установява статистически значима връзка между хипер-

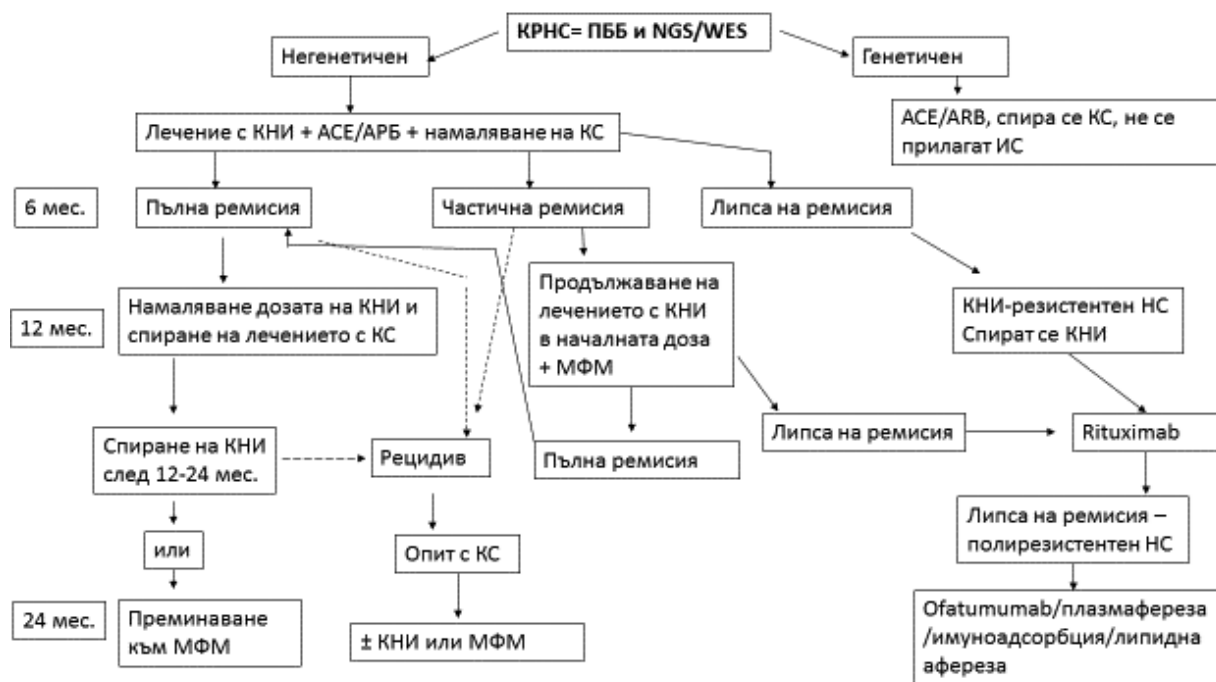
холестеролемията ($p=0,020$) и хипертриглицеридемията ($p<0,001$) от една страна и достигането на ХБЗ/ТБЗ от друга. При децата с повишен холестерол и триглицериди съответно 37% и 50% са с данни за ХБЗ/ТБЗ. При децата с нормални стойности на двата показателя, съответно процентите са 8% и 2,8%. Предвид описаните механизми на действие на хиперлипидемията, това е очакван резултат.

Важно уточнение, което трябва да направим е, че анемията, хипопротеинемията, хипоалбуминемията, повишеният холестерол, повишените триглицериди и персистиращата протеинурия могат да се дължат на самото бъбречно увреждане при деца с нефротичен синдром. В контекста на нашата група пациенти вероятно механизмът на установените корелации е двустранен.

6. Обсъждане към зад.6.

Целта на зад. 6 е да се предложат протоколи за поведение при деца с КРНС и КЗ/ЧРНС. Въз основа на проведеното проучване и данните в медицинската литература предлагаме следните два протокола за поведение при деца с КРНС и КЗ/ЧРНС (Приложение 1 и Приложение 2.)

Приложение 1 Протокол за поведение при деца с КРНС.



Приложение 2 Протокол за поведение при деца с КЗ/ЧРНС



VI. ИЗВОДИ

1. Приложението на ЦФ и пулсовете с МП нямат място в лечението на КРНС и КЗ/ЧРНС в детската възраст.
2. Най-добър терапевтичен резултат в основната група се установява от ЦиА.
3. МФМ е еднакво ефективен и при двете групи пациенти, основно като вариант за втори имunosупресор.
4. Основно влияние върху ефекта от лечение с ЦиА и МФМ оказва хистологичния вариант, което прави провеждането на ПББ задължителна при всички пациенти с КРНС и КЗ/ЧРНС.
5. Проучването не доказва връзка между кръвните нива на ЦиА и МФМ и резултата от лечението.
6. На продължителна КС терапия по-често са изложени пациентите от контролната група (КЗ/ЧРНС) и тези от женският пол (общо за двете групи).
7. Лечение с АСЕ инхибитор се налага по-често при случайно установена протеинурия и при пациенти с данни за генетична мутация.
8. В двете групи заболяването протича без съществена разлика по отношение честотата на наблюдаваните усложнения. Затлъстяването е по-често при пациентите с КЗ/ЧРНС, докато тези с КРНС са по-склонни към персистиране на протеинурията, хематурията и хипертриглицеридемията.
9. Прогнозата при КРНС е значително по-лоша от тази при КЗ/ЧРНС. Единствено при пациентите от основната група се установяват данни за ХБЗ/ТБЗ.
10. Предразполагащи фактори за намалена ГФ в края на проследяването (по нисходящо влияние) са: персистираща протеинурия, хипертриглице-

ридемията, отговор към терапията с ЦиА, случайно установена протеинурия при дебюта на заболяването, персистираща хипоалбуминемия, доказана генетична мутация, данни за повишено АН, отговор към терапията с МФМ, хиперхолестеролемия, персистираща анемия и изходно повишена ехогенност на бъбречния паренхим.

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КРНС е рядко заболяване и лечението му е предизвикателство за детските нефролози поради хетерогенната му етиология, честата липса на ремисия в резултат от лечението с имunosупресори и усложнения като лекарствена токсичност, инфекции, тромбози, прогресия към ТБЗ и не на последно място рецидивирание след бъбречна трансплантация. Към момента на започване на настоящия научен труд (2019 г.) няма публикувани системно разработени препоръки за диагностициране и лечение на КРНС, които да са базирани на конкретни медицински доказателства. Предвид броя на детското население в България и честота на заболяването, наблюдаваните в нашата клиника пациенти с КРНС не са много, но все пак са достатъчно за провеждането на проучването – включени са 62 деца. В диагностичен план трябва да се подчертае трудния достъп до провеждането на генетично изследване (основно във връзка с високата цена и незаплащането му стандартно от НЗОК). Независимо от това, резултатите от проведените малко на брой генетични изследвания при нашите пациенти са изключително интересни, като се установяват нови или много редки генетични причини за КРНС. Терапията при децата от основната група се определя главно от достъпните на пазара медикаменти, което за България е под 1/3 от прилаганите в света. Широко използваните вече моноклонални антитела не са регистрирани за употреба при деца с КРНС. Това оставя много наши пациенти без шанс за излекуване. От друга страна невъзможността за провеждане на генетично изследване води до вероятно ненужна употреба на имunosупресори в много случаи. Независимо от изброените ограничения 47,7% от децата отговарят на лечението с използваните от нас имunosупресори (КНИ, МФМ) и постигат пълна ремисия (\pm рецидиви), което съответства на литературните данни, според които

лечението с имunosупресори (основно КНИ) е с ефект при около 40–60%. При тях не се касае за генетичен вариант на КРНС. Частична ремисия се установява при 20,3% от децата, а 32,2% не отговарят на лечението. Тези две групи пациенти (31 деца, 52,2%) са с персистираща протеинурия, като едва при 58,06% от тях е проведено генетично изследване. Останалите деца за кандидати за извършване на NGS (\pm WES). Нашите резултати показват, че няма пациентите с постигната ремисия, които да са достигнали до ХБЗ/ТБЗ за периода на наблюдение. Процентът достига до 70% при децата с персистираща протеинурия. Сред пациентите с установена генетична мутация, 87,5% са с данни за ХБЗ/ТБЗ в края на проследяването, докато при тези без данни за мутация – 12,5%. Тези резултати определят изключителното влияние на отговора към терапията и наличието на генетична мутация върху дългосрочната прогноза по отношение на бъбречната функция при децата с КРНС.

VIII. ПРИНОСИ

Приноси с оригинален характер по отношение на детското население в България

1. За първи път у нас е направено обширно пълноценно проучване върху КР и КЗ/ЧР нефротичен синдром в детската възраст, като е извършена комплексна характеристика на двете групи и е определена честотата на двете заболявания сред децата в България.
2. Критично са отчетени резултатите от приложената терапия (според достъпа до медикаменти в България) в двете групи пациенти и са изведени важни корелации между ефекта от лечението и показатели като пол, възраст и клиника при първа изява, хистологичен вариант, доказана генетична мутация, продължителност на имunosупресивното лечение и кръвните нива на съответните имunosупресори.
3. Обработени са данните за установени генетични мутации при българските пациенти с КРНС и тяхната корелация с клиничната картина и прогнозата на заболяването.
4. Предложен е диагностичен и терапевтичен алгоритъм за поведение при деца с КР и КЗ/ЧР нефротичен синдром на базата на опита на нашата клиника и посочените данни в литературата.
5. Установените от нас резултати за България са сравнени с публикуваните в международни проучвания.
6. Вниманието е насочено към направената характеристика на двете групи пациенти според етническата принадлежност, специфична за България, което позволява да се очертаят насоки за прогнозата на заболяването в отделните етнически групи и да се препоръчат определени профилактични мерки.

Приноси с общ и оригинален характер

1. В медицинската литература липсва публикувано единично аналогично проучване, сравняващо ефекта от терапията между КР и КЗ/ЧР нефротичен синдром в детската възраст с потърсени голям брой корелации.
2. Обективно е отчетена липсата на връзка между кръвните нива на ЦиА и МФМ и ефекта от лечението с тях при пациенти с КР и КЗ/ЧР нефротичен синдром в детската възраст, независимо от препоръчаните терапевтични нива в медицинската литература.
3. Нашите резултати не подкрепят установения в доста публикации добър ефект от лечение с МФМ при пациенти с КЗ/ЧРНС.

Приноси с общ и потвърдителен характер

1. Резултатите в проучването потвърждават добрия ефект от лечението с ЦиА при пациенти с КРНС в детската възраст.
2. Потвърждава се второстепенната значимост на МФМ при пациенти с КРНС.
3. Потвърждава се по-лошата дългосрочна прогноза при пациенти с КРНС в сравнение с тази при КЗ/ЧРНС, независимо от сходната терапия.
4. Потвърждава се високо рисковата значимост на: доказана генетична мутация, липсата на ефект от ИС лечение, повишеното АН, персистиращата протеинурия (\pm хематурия), хипоалбуминемията, хиперлипидемията и анемията върху достигането до ХБЗ/ТБЗ.

IX. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ

1. **G. Zlatanova¹**, D. Roussinov¹, M. Gaydarova¹, E. Paskalev² Histological patterns of steroid resistant nephrotic syndrome in Bulgarian children: A single centre study, Proceedings of the Bulgarian Academy of Sciences, под печат
2. **Г. Златанова**, А. Буева, Цв. Генчева, Д. Русинов, П. Георгиева, М. Гайдарова, К. Каменарова, К. Михова, В. Митев, Р. Кънева, О. Белчева – Генетични подходи за диагностика на пациенти със стероид-резистентен нефротичен синдром в България-Нефрология, диализа, трансплантация, 2020(1):24–32
3. **Г. Златанова**, Гайдарова М., Русинов Д., Янкова Ст. Лечение на честорецидивиращ и кортико-зависим нефротичен синдром в детската възраст Педиатрия, 2020(4):45–48
4. **Г. Златанова**, Лечение на кортикозависим нефротичен синдром в детската възраст, 4-та Национална педиатрична конференция Профилактика, диагностика и терапия в детско – юношеската възраст, 11–14.04.2019
5. **Г. Златанова**, М. Гайдарова, Ст. Янкова.-Ръст и тегло при деца с кортико-зависим и често рецидивиращ нефротичен синдром – 8-ми конгрес на Българското дружество по нефрология, 26–29.09.2019 г., Плевен.
6. **Г. Златанова Г.**, Генетика на Кортикорезистентния нефротичен синдром, Генетика в клиничната практика, 28–31.10.2021