



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ –
СОФИЯ**

**КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ
КЛИНИКА ПО НЕФРОЛОГИЯ И ДИАЛИЗА**

Д-р Полина Иванова Митева - Шумналиева

**ЛЕЧЕНИЕ С РЕКОМБИНАНТЕН ЧОВЕШКИ
РАСТЕЖЕН ХОРМОН НА ДЕЦА С ХРОНИЧНО
БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ И ИЗОСТАВАНЕ В
РАСТЕЖА**

АВТОРЕФЕРАТ

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
“ДОКТОР”**

Научен ръководител: проф. д-р Радка Тинчева, д. м.

София, 2016

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

КЛИНИКА ПО НЕФРОЛОГИЯ И ДИАЛИЗА

Д-р Полина Иванова Митева - Шумналиева

**ЛЕЧЕНИЕ С РЕКОМБИНАНТЕН ЧОВЕШКИ
РАСТЕЖЕН ХОРМОН НА ДЕЦА С ХРОНИЧНО
БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ И ИЗОСТАВАНЕ В
РАСТЕЖА**

3

АВТОРЕФЕРАТ

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
“ДОКТОР”**

Област на висше образование: „ Здравеопазване и спорт „

Научна област „ Медицина „

Научна специалност „ Педиатрия „

Шифър: 03.01.50

Научен ръководител: проф. д-р Радка Тинчева, д. м.

София, 2016

Дисертационният труд е написан на 135 стандартни машинописни страници и е онагледен с 37 таблици и 37 фигури. Библиографската справка съдържа 163 литературни източника, от които 5 на кирилица и 158 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 Началник Отделение по диализа в Клиниката по нефрология и диализа на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ – ЕАД, гр. София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 1 март 2016 година от 14.00 часа в аудиторията на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ - ЕАД, гр. София, бул. „Акад. Иван Гешов“ № 11, пред научно жури в състав:

1. Доц. д-р Адриана Кирилова Анадолийска, дм
2. Проф. д-р Лилия Димитрова Пенева, дмн
3. Проф. д-р Радка Стефанова Тинчева – Йорданова, дм
4. Проф. д-р Мирослава Николова Бошева, дм
5. Доц. д-р Александра Захаријева Лачева, дм

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

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	8
1. ВЪВЕДЕНИЕ	9
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	11
2.1. Цел	11
2.2. Задачи	11
2.2.1. Определяне зависимостта на ръста, растежната скорост и крайния ръст от различни фактори	11
2.2.2. Влияние на проведеното лечение с rhGH върху метаболитната обмяна ..	11
3. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ	13
3.1. Пациенти	13
3.1.1. Проведено лечение	13
3.1.2. Условия за включване на лечение с rhGH:	14
3.1.3. Причини за прекратяване на лечението с rhGH:	14
3.2. Методи	15
3.2.1. Диагностични методи	15
3.2.2. Методи за статистическа обработка на данните	18
4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	20
4.1. Растежен и тегловен отговор в хода на лечение с rhGH	22
4.2. Растежен отговор и пол	31
4.3. Растежен отговор и възрастови групи	36
4.4. Растежен отговор и основна диагноза довела до ХБЗ	42
4.5. Растежен отговор и лечение на ХБЗ (консервативно и диализно)	46
4.6. Растежен отговор и бъбречна функция	52
4.7. Растежен отговор и хемоглобин	55
4.8. Метаболитен контрол на лекуваните деца с rhGH	60
4.9. Костна и хронологична възраст	67
4.10. Растежен отговор и кръвно налягане	68
4.11. Фундоскопия	68
5. ИЗВОДИ	69
6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	70
7. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	72
7.1. Приноси с оригинален характер	72
7.2. Приноси с потвърдителен характер	72
8. ПРИЛОЖЕНИЯ	73
8.1. Приложение 1: Алгоритъм за започване на лечение с rhGH при деца с ХБЗ и изоставане в растежа	73
8.2. Приложение 2: Алгоритъм за оценка на лечението на нисък ръст при деца с ХБЗ и изоставане в растежа	74
8.3. Приложение 3: Растежни криви	75
8.4. Приложение 4: Графики на промяна на ръста при лечение с растежен хормон продължило над 6 години	79
9. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	80
9.1. Публикации	80
9.2. Научни съобщения	80

СПИСЪК НА ТАБЛИЦИТЕ

Табл. 1. Стадии на ХБЗ според критериите на K/DOQI от 2006г.	15
Табл. 2. Общо изоставане в ръста и теглото	21
Табл. 3. Зависимост между промяната на ръста и теглото в хода на лечение с rhGH	26
Табл. 4. Процентно нарастване на ръста и теглото при лечение с rhGH на 12-я и 48-я месец.....	27
Табл. 5. Сравнителен анализ на показателите за растеж в динамика	29
Табл. 6. Корелационна връзка на продължителността на лечението с ръста и теглото в началото .30	
Табл. 7. Корелационна връзка на продължителността на лечението с ръста и теглото след 48 месеца	30
Табл. 8. Възрастово – полови разпределение на децата при диагностициране на ХБЗ	32
Табл. 9. Възрастово-полово разпределение на децата при започване лечението с rhGH	32
Табл. 10. Промяна на SDS (ръст) при момчета и момичета при тригодишно лечение с rhGH.	34
Табл. 11. Промяна на SDS (ръст) при момчета и момичета при едногодишно лечение с rhGH	35
Табл. 12. Разпределение по възрастови групи в началото на ХБЗ.....	36
Табл. 13. Разпределение по възрастови групи в началото на лечението с rhGH	36
Табл. 14. Връзка между възрастта в началото на лечението с ръста и теглото	37
Табл. 15. Изоставане на ръст при различните възрастови групи	37
Табл. 16. Растежна скорост и възрастови групи	40
Табл. 17. Разпределение на децата по основна диагноза, довела до ХБЗ.....	42
Табл. 18. Разпределение на децата по диагноза на основното заболяване, довело до ХБЗ, и възрастта на проява на заболяването	42
Табл. 19. Ръст и изоставане в ръста според диагнозата, довела до ХБЗ.....	44
Табл. 20. Промяна в изоставането на ръста според основната диагноза, довела до ХБЗ, след лечение с rhGH	45
Табл. 21. Израстване на ръст (SDS) след едногодишно лечение с rhGH.....	46
Табл. 22. Ръст и тегло при започване на лечението с rhGH според стадия на ХБЗ.....	47
Табл. 23. Средна възраст при започване на лечение с rhGH на децата на консервативно и диализно лечение	48
Табл. 24. Краен ръст (SDSp) при деца с ХБЗ 2-5 стадий	50
Табл. 25. Растежна скорост и лечение на ХБЗ (консервативно и диализно).....	51
Табл. 26. Процентно съотношение на децата с тежко изоставане в растежа в различните стадий на ХБЗ.....	54
Табл. 27. Положителна корелационна връзка между изоставането на ръст и хемоглобиновите нива при диализно лечение	56
Табл. 28. Корелационна връзка между ръст и хемоглобин в отделните възрастови групи.....	57
Табл. 29. Корелационна връзка между ръст и хемоглобин през периода на лечението с rhGH	57
Табл. 30А. Серумни нива на натрий	60
Табл. 30Б. Серумни нива на калий.....	60
Табл. 31А. Серумни нива на общ белтък	62
Табл. 31Б. Серумни нива на албумин	62
Табл. 32А. Серумни нива на АСАТ	62
Табл. 32Б. Серумни нива на АЛАТ.....	62
Табл. 32В. Серумни нива на ГГТП	63
Табл. 33А. Серумни нива на калций.....	63
Табл. 33Б. Серумни нива на фосфор.....	64
Табл. 33В. Серумни нива на алкална фосфатаза (АФ).....	64
Табл. 34. Корелационна връзка между ръст и ниво на ГФ в отделните периоди на лечение	65
Табл. 35. Корелационна връзка между тегло и нивото на ГФ в отделните периоди на лечение	65
Табл. 36А. Серумни нива на урея	66
Табл. 36Б. Серумни нива на креатинин	67
Табл. 36В. Креатининов клирънс.....	67
Табл. 37. Костна и хронологична възраст	68

СПИСЪК НА ФИГУРИТЕ

Фиг. 1. Разпределение на изследваните деца по пол.....	13
Фиг. 2. Продължителност на лечението с rhGH.....	21
Фиг. 3. Израстване на ръст при SDSp < и > -1,88.....	23
Фиг. 4. Проследяване на растежната скорост по години.....	24
Фиг. 5. Графично представяне на промяната в SDSp в началото и края на лечението с rhGH.....	24
Фиг. 6. Графично изображение на процентно нарастване на ръста и теглото при лечение с rhGH.....	27
Фиг. 7. Промяна в изоставането в ръста и теглото по време на лечението с rhGH.....	28
Фиг. 8. Графично изображение на промените в SDS ръст и SDS тегло при лечение с rhGH.....	28
Фиг. 9. Графично изображение на растежната скорост и тегловния прираст при лечение с rhGH.....	29
Фиг. 10. Корелационна зависимост между продължителността на лечението с rhGH и SDSp в началото /R = - 0.128, p = 0.381, N = 49/.....	30
Фиг. 11. Корелационна зависимост между продължителността на лечението с rhGH и SDSт в началото /R=0.048, p=0.743, N=49/.....	31
Фиг. 12. Средна възраст на изследваните деца по пол при диагностициране на ХБЗ и началото на лечение с rhGH.....	33
Фиг. 13. Разпределение по пол и провеждано лечение.....	33
Фиг. 14. Продължителност на лечение с rhGH по пол.....	34
Фиг. 15. Връзка на възрастта в началото на лечението с изоставането в ръст (SDSp).....	38
Фиг. 16. Връзка на възрастта в началото на лечението с изоставането на тегло (SDSt).....	38
Фиг. 17. Основно заболяване, довело до ХБЗ, според възрастта.....	43
Фиг. 18. Изоставане на ръста при различните заболявания, довели до ХБЗ.....	44
Фиг. 19. Разпределение на децата според лечението на ХБЗ – консервативно и диализно лечение.....	46
Фиг. 20. Процентно съотношение на тежестта в изоставането в ръста при деца с ХБЗ в различен стадий.....	47
Фиг. 21. Ръст (cm) на децата на консервативно и диализно лечение при започване на терапия с rhGH.....	48
Фиг. 22. Тегло (kg) на децата на консервативно и диализно лечение при започване на терапия с rhGH.....	48
Фиг. 23. Средна възраст при диагностициране на ХБЗ и при започване на лечение с rhGH при деца на консервативно и диализно лечение.....	49
Фиг. 24. Разлика в SDSръст при деца с ХБЗ 2÷4 стадий и ХД в началото и след лечение с rhGH.....	50
Фиг. 25. Изоставане на ръста и теглото и стойности на креатининовия клирънс в началото на лечение с rhGH.....	53
Фиг. 26. Изоставането на тегло предхожда тежкото изоставане в ръста.....	53
Фиг. 27. Връзка между ГФ и растежен отговор.....	54
Фиг. 28. Връзка между изоставането в ръста в началото на лечението с rhGH и нивото на хемоглобина.....	55
Фиг. 29. Корелационна връзка между нива на хемоглобин и SDSp при деца с ХБЗ 2÷4 стадий.....	56
Фиг. 30. Положително корелационна връзка между нива на хемоглобин и SDSp при деца с ХБЗ 5стадий- диализа.....	56
Фиг. 31. Съпоставка между средното хемоглобиново ниво и SDSp в началото и края на лечение с rhGH.....	58
Фиг. 32. Връзка между изоставането на ръст, хемоглобиновото ниво и стадия на ХБЗ.....	59
Фиг. 33. Израстване на ръст и хемоглобинови нива.....	59
Фиг. 34. Средни стойности на кръвната захар на гладно при лечение с rhGH.....	61
Фиг. 35. Корелационна връзка между височина и креатининов клирънс.....	66

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА КИРИЛИЦА

АЛАТ	аланин аминотрансфераза
АСАТ	аспартат аминотрансфераза
АФ	алкална фосфатаза
БН	бъбречна недостатъчност
ВАОС	вродена аномалия на отделителната система
ГГТП	гама-глутамилтранспептидаза
ГФ	гломерулна филтрация
ТБН	терминална бъбречна недостатъчност
ХБЗ	хронично бъбречно заболяване
ХБН	хронична бъбречна недостатъчност
ХД	Хемодиализа

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА ЛАТИНИЦА

GFR	Glomerular Filtration Rate
GH	Growth Hormone
Hb	Hemoglobin
K/DOQI	Kidney Disease-Outcomes quality Initiative
NAPRTCS	North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study
PTH	Parathyroid Hormone
rhGH	recombinant human Growth Hormone
SDS	Standard Deviation Score

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничната бъбречна недостатъчност (ХБН) е синдром, при който вследствие на различни хронични бъбречни заболявания (ХБЗ) настъпва необратима загуба на основните бъбречни функции: екскреторна, хомеостатична и ендокринна. Въпреки големия напредък в лечението на ХБЗ с начало в детската възраст и неговите усложнения, изоставането в растежа остава една от основните трудности за успешна рехабилитация на болелите деца.

ХБН при деца не е хомогенна група заболявания, а е общ краен етап от развитието на редица бъбречни заболявания, които могат да бъдат вродени или придобити, да се манифестират в ранна или късна детска възраст, с бавен или бърз ход на развитие; могат да бъдат асоциирани с различни по тежест вторични усложнения като метаболитна ацидоза, анемия, малнутриция, хиперпаратиреоидизъм. Кривата на растежа при дете с ХБЗ може да се засегне не само от бъбречната недостатъчност (БН), но също така от съпътстващи заболявания, както и от вида на бъбречно-заместителната терапия.

След 1986 г., когато става възможно по-широкото прилагане на рекомбинантния човешки растежен хормон (rhGH) в клиничната педиатрична практика, са проведени много проучвания върху лечебния му ефект при различни заболявания, придружени от забавен растеж и краен нисък ръст.

При ХБЗ няма доказани нарушения в секрецията и действието на растежния хормон, но в клиничните проучвания е доказан неговият ефект върху растежа. Въпреки тези изследвания, обаче, все още остават неуточнени: началото на терапията, продължителността на лечението, честотата на възможните странични ефекти и късните последици, тежестта на психосоциалните проблеми и др. Проучванията по всички

тези въпроси продължават, като все повече се обръща внимание на мултицентровите изследвания с цел набиране на по-голям клиничен материал. За Югоизточна Европа почти няма данни и регистри на децата с ХБЗ и нисък ръст.

Обезпечаване на високо качество на живот днес означава реализиране на генетично заложения потенциал по отношение на ръста на фона на основното заболяване. Ето защо, израстването на ръст при деца с ХБЗ може да се разглежда като маркер за качеството на работа на детските нефролози.

Макар че, в някои страни има ръководства за лечение с растежен хормон (growth hormone – GH), такава липсва в Европейски мащаб, поради което има различия при лечението на пациенти с БН и изоставане в растежа в отделните страни.

В настоящия дисертационен труд се представя ефектът от дълготрайното лечение с rhGH при лонгитудинално наблюдение на деца с ХБЗ 2-4 стадий (консервативно лечение) и на деца с ХБЗ 5 стадий (на диализно лечение) в България. Получените резултати се сравняват със съобщенията в литературата. Подчертава се необходимостта от ранната диагноза и ранното начало на лечение с rhGH за осигуряване на добри терапевтични резултати.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1. Цел

Целта на настоящия дисертационен труд е да се проследи ефекта от лечението с rhGH върху растежната скорост и крайния ръст при деца в различни стадии на хронично бъбречно заболяване, преминали през Отделението по диализа към СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, което е и единственото в България, специализирано звено за диализно лечение на деца.

2.2. Задачи

За постигането на посочената цел са поставени следните задачи:

2.2.1. Определяне зависимостта на ръста, растежната скорост и крайния ръст от различни фактори като:

- Полът;
- Възрастта на поява на бъбречната недостатъчност;
- Възрастта на започване на лечение с rhGH;
- Основното заболяване, довело до ХБЗ;
- Вида на лечението на ХБЗ - консервативно или диализно;
- Продължителността на лечение с rhGH;
- Бъбречната функция (гломерулната филтрация);
- Хемоглобиновите нива.

2.2.2. Влияние на проведеното лечение с rhGH върху:

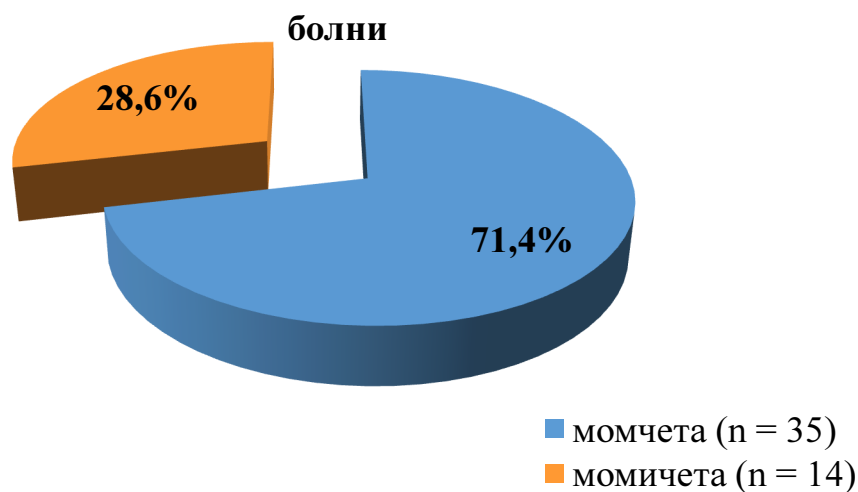
- Водно-електролитна обмяна;
- Въглехидратна обмяна;
- Белтъчна обмяна;
- Чернодробна функция;
- Липидна обмяна;
- Калциево-фосфорна обмяна;

- Бъбречна функция;
- Костна и хронологична възраст.

3. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

3.1. Пациенти

В отделението по диализа към Клиниката по нефрология и диализа на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ са наблюдавани лонгитудинално в продължение на 14 години (2000 - 2014 г.) 49 деца (35 момчета и 14 момичета) с доказано ХБЗ, на възраст от 0 до 18 години (фиг. 1).



Фиг. 1. Разпределение на изследваните деца по пол

На всички деца е направена оценка на ръста и теглото изчислени в сантиметри и килограми и средно стандартно отклонение от нормите за съответната възраст.

33 от децата са с ХБЗ 2÷4 стадий (консервативно лечение), а 16 – с ХБЗ 5 стадий (диализно лечение). В процеса на лечение 10 деца от консервативно лечение преминават на диализно лечение и три са трансплантирани. От децата на диализно лечение 4 са трансплантирани.

3.1.1. Проведено лечение

Проведено е лечение с rhGH в дозов режим 28 IU/9,4mg/m²/седмично, прилаган всяка вечер чрез подкожна апликация.

Дозата е прецизирана по време на лечението, съобразно телесната маса. Терапията с rhGH не е спирана при преминаване от консервативно към диализно лечение. След трансплантация, терапията с rhGH е преустановена. Четири деца временно прекъсват лечението поради данни за хиперпаратиреоидизъм и две – поради отказ от лечение.

На всички деца, поради данните за анемия е проведено лечение с рекомбинантен човешки еритропоетин.

3.1.2. Условия за включване на лечение с rhGH:

- ХБЗ – 2÷5 стадий;
- изоставане в растежа под -1,88 SDS, изчислен по установените през 1993 г. нормативи за оценка на ръста и тегло на българските деца от Станимирова и съавт. (2007) и/или растежна скорост по-малка от 4 cm/година.
- нормални стойности на кръвна захар;
- липса на хиперпаратиреоидизъм, чернодробни, сърдечно-съдови и очни проблеми.

3.1.3. Причини за прекратяване на лечението с rhGH:

- хиперпаратиреоидизъм – временно прекратяване;
- данни за интракраниална хипертензия – временно прекратяване;
- малигнен процес;
- затворени епифизи;
- липса на отговор към лечението – растежна скорост под 2 cm/година;
- липса на сътрудничество от страна на родителите и/или детето;
- отказ от лечение.

3.2. Методи

3.2.1. Диагностични методи

3.2.1.1. Клинични изследвания – включват подробна анамнеза и пълен обективен физикален статус.

А. Диагнозата ХБЗ е поставена по критериите на K/DOQI от 2006 г., а именно: Увреждане на бъбрека повече от 3 месеца, което се определя като структурно или функционално нарушение на бъбрека с наличие или без намаление на гломерулната филтрация (ГФ), което се проявява с един от следните признаци: изменения в урината или лабораторните показатели; морфологични нарушения; или ГФ под $60 \text{ ml/min/1,75m}^2$ в продължение на повече от 3 месеца с наличие или без признаци на бъбречно увреждане.

Стадийте на ХБЗ са определени по критериите на K/DOQI от 2006 г. (табл. 1):

Табл. 1. Стадии на ХБЗ според критериите на K/DOQI от 2006г.

Стадий	Ниво на гломерулна филтрация	Бъбречна функция
стадий 1	ГФ, равна на или повече от 90	може да има леко бъбречно увреждане с нормална или повишена ГФ
стадий 2	ГФ $60 \div 89$	леко понижение на бъбречната функция
стадий 3	ГФ $30 \div 59$	умерено намаляване на бъбречната функция
стадий 4	ГФ $15 \div 29$	тежко влошаване на бъбречната функция
стадий 5	ГФ < 15 , бъбречна недостатъчност	диализа или трансплантация са необходими за лечението

Гломерулната филтрация е изчислена по формулата на Schwartz – Lyon

k x ръст в cm

$$\Gamma\Phi = \frac{\quad}{\quad}$$

плазменния креатинин в mmol/l

където: k = 36,5 за момчета над 13 г; k = 32,5 за всички останали деца.

В. Диагнозата нисък ръст е поставена по общо - приетите критерии: SDS_{ръст} < -1,88 или 3-я перцентил от средната височина (дължина) за възрастта. Референтните стойности са взети от нормите и стандартните криви за българските деца. Растежна скорост по-малка от 4 cm/година е патологична.

Индекс на стандартни отклонения (Standard Deviation Score – SDS):

$$SDS = \frac{a - x}{\sigma}$$

където:

- a – изследвана величина
- x – средна норма
- σ – стандартно отклонение

С. Антропометрични измервания – ръст и тегло

Ръст (с точност до 0,1 cm) - измерван по стандартен протокол на Световната Здравна Организация (СЗО) като главата се позиционира във Франкфуртска равнина, с ръстомер (Seca). Децата, които не могат да стоят стабилно са измервани в легнало положение. Измерванията са правени на три месеца през първата година, след което – на всеки шест месеца.

Тегло (с точност до 0,1 kg) - измервано с електронна везна. Измерването е извършвано сутрин, с леко облекло и в затворено

помещение. Измерванията са правени на три месеца през първата година, след което – на всеки шест месеца.

3.2.1.2. Лабораторни методи

А. Стандартни лабораторни изследвания – извършени са с автоматичен клетъчен анализатор в лабораторията на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ и включват изследването на: пълна кръвна картина (еритроцити, еритроцитни индекси, хемоглобин, хематокрит, левкоцити, диференциално броене на левкоцитите, тромбоцити), скорост на утаяване на еритроцитите – СУЕ; биохимични изследвания (урей, креатинин, натрий, калий, фосфор, калций, общ белтък, албумини, кръвна захар, общ холестерол, триглицериди, аспартат аминотрансфераза (АсАТ), аланин аминотрансфераза (АлАТ), гама-глутамилтранспептидаза (ГГТП), алкална фосфатаза, С-реактивен протеин (C-reactive protein – CRP), фибриноген. Изследваните показатели са проследявани през първата година на 3 месеца, след което – на всеки шест месеца. Резултатите са отчетени в мерни единици по SI системата.

В. Изследване на паратироиден хормон (Parathyroid Hormone – PTH) – на всеки 6 месеца. Резултатите са отчетени в мерни единици по SI системата.

3.2.1.3. Инструментални изследвания

А. Рентгеново изследване за костна възраст – извършено в рентгеновото отделение на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“. Костната възраст е определяна по атласа на Greulich and Pyle. Изследването е извършвано преди започване на лечението и след това – веднъж годишно.

В. Директна офталмоскопия – изследването е извършвано преди започване на лечението и след това – веднъж годишно.

3.2.2. Методи за статистическа обработка на данните

3.2.1.4. Дескриптивна статистика.

А. Вариационен анализ (количествени променливи) – средна стойност, стандартно отклонение, медиана, минимална и максимална стойност.

В. Честотен анализ (номинални и рангови променливи) - абсолютни честоти – броят на единиците в отделно взета група; относителни честоти – броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността.

С. Графични изображения – графично представяне на резултатите (стълбовидни, линейни и секторни диаграми, хистограми).

3.2.1.5. Методи за проверка на хипотези.

А. Тест на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и тест на Шапиро-Уилк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива.

В. Т-тест при две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на средните на две независими групи при нормално разпределение.

С. Тест на Ман-Уитни (Mann-Witney) – сравняване на две независими групи, когато разпределението не е нормално.

Д. Знаково-рангов тест на Уилкоксон (Wilcoxon Signed Ranks Test) – сравняване на две зависимы групи, когато разпределението не е нормално.

Е. Тест на Кръскал-Уолис (Kruskal-Wallis) – сравняване на повече от две независими групи, когато разпределението не е нормално.

Ф. Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две категорийни променливи.

Г. Корелационен коефициент на Спирмън (Spearman's Correlation) – изследване на връзката между две количествени променливи.

Използваното критично 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 версия 13.0.

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Хроничното бъбречно заболяване е тежко състояние в детската възраст. Честотата на деца в последен стадий на ХБЗ е около 32/1 000 000 детско население под 15 години. Но много по-голям е броят на децата с гломерулна филтрация под $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, при които не се знае за съществуването на този проблем. Изоставането в растежа е едно от тежките усложнения при децата с ХБЗ. То може да служи като общ показател за тежестта на заболяването и качеството на терапията при тези деца. Около 60% от момчетата и 41% от момичетата, при които е започната бъбречно-заместителна терапия преди 15 годишна възраст имат ръст под -2 стандартни отклонения, от този за съответната възраст. Wong CS и съавт. (2000) установяват, че с 14% се увеличава смъртността при намаляване на ръста с 1 SDS.

Снижението на ръста може да започне когато гломерулната филтрация спадне под 50% от нормалната, но проблемът нараства значително при спадането на гломерулната филтрация под 25%.

През последните двадесет години, лечението с rhGH при деца с ХБЗ и изоставане в ръста допринесе много за разрешаването на този проблем. Въпреки че, неговото приложение е вече повече от две десетилетия, все още съществуват редица спорни и неизяснени въпроси. С едно всички изследователи са единни – да, rhGH е необходим за лечението на изоставане в растежа на деца с ХБЗ. Той подобрява растежната скорост, крайният ръст и психо-социалната прогноза. Почти не се наблюдават нежелани реакции. Дотук с единомислието.

Резултатите в литературата по отношение на растежната прогноза и продължителността на лечение при деца с ХБЗ 2-5 стадий, лекувани с rhGH са разнопосочни.

В настоящия дисертационен труд се проследява промяната на ръста, теглото и растежната скорост при продължително лечение с rhGH на 49 деца, с установено бъбречно заболяване и бъбречна недостатъчност по критериите на K/DOQI, 2006 г. Търсят се фактори влияещи на отговора на лечението с rhGH.

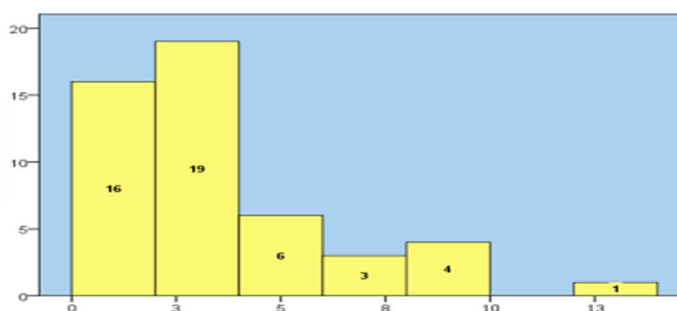
Установява се първоначално изоставане в ръста средно SDS_r - 2,75 (+/-1,18) и в теглото средно SDS_t -1,80 (+/-1,80) - табл. 2

Табл. 2. Общо изоставане в ръста и теглото

	N	Mean	SD	Min	Max
Ръст (см)	49	114,70	23,35	69,00	158,00
Тегло (кг)	49	22,41	9,83	7,10	43,20
SDS (ръст)	49	-2,75	1,18	-5,87	-0,75
SDS (тегло)	49	-1,80	0,83	-3,94	-0,45

Средната продължителност на лечението с rhGH е 3,48 (+/-2,67) години (фиг. 2). Най – дълго лекуваният пациент е с продължителност 13г и 8 месеца. След петата година децата са малка бройка, която не позволява статистически анализ. Поради това техните растежни криви са представени индивидуално в приложенията. Намалването на децата след петата година се дължи на факта, че 7 от тях са трансплантирани, 8 навършват 18 години и преминават в други центрове, 4 са с хиперпаратиреоидизъм и при 2 има отказ от лечение.

брой пациенти



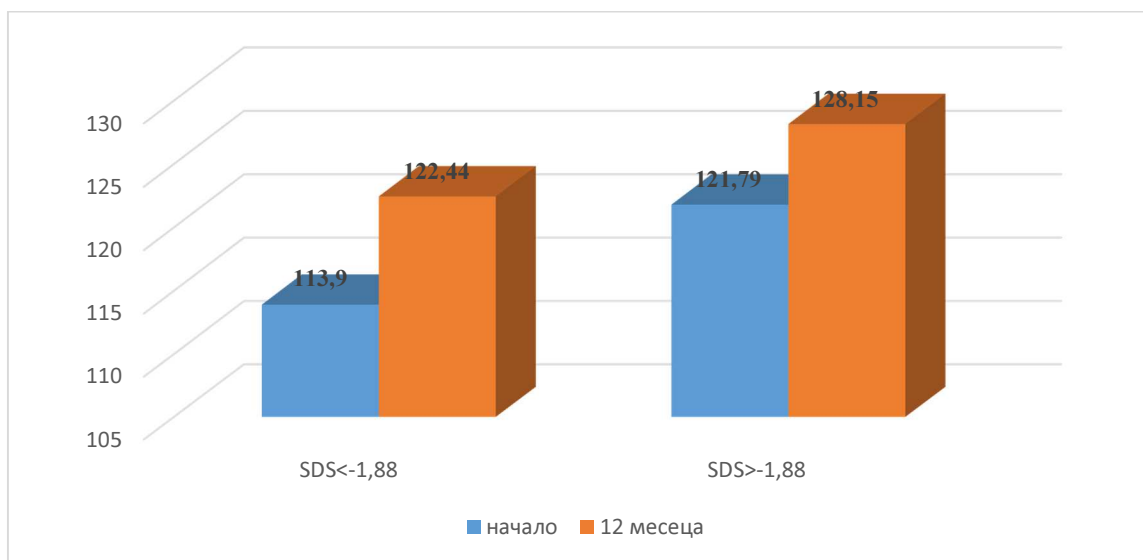
Фиг. 2. Продължителност на лечението с rhGH

4.1. Растежен и тегловен отговор в хода на лечение с rhGH

Анализът на данните показва, че лечението с rhGH (28 IU/9,2mg/m²/седмица) при деца с ХБЗ 2-5 ст. и изоставане в ръста води до значимо увеличение на крайния ръст. В подкрепа на добрите резултати, наблюдаваното намаление на изоставането в ръста е представено като промяна на SDSp от -2,75 в началото на лечението до -1,64 на петата година. Установяват се значими разлики в динамика при ръста ($p < 0.05$). При показателя SDSp статистически значима разлика се наблюдава на 12-я месеца в сравнение с началото ($p = 0.021$) и на 48-я месец в сравнение с началото ($p = 0.013$). Съществува значима обратнопропорционална зависимост ($r = -0,438$; $p < 0,002$) между ръста и продължителността на лечението - по-ниският ръст изисква по-дълго лечение. Резултатите от настоящото проучване са подобни на тези от предишни проучвания. Hokken-Koelega AC и съавт. (2000) докладват продължително и сигнификантно подобрене на ръста за период от 8 години. Fine RN и съавт. (1996) намират значими и сигнификантни подобрения във височината на пациенти с ХБЗ и лекувани с rhGH от SDSp -2,6 в началото до SDSp -0,7 на петата година. Обратно на тези съобщения, Kari J и Rees L (2005) съобщават за запазване на ръста в границите на SDS -2, без никакви подобрения при терапия над 5 години. Тази вариация на отговора на растежа при по-дългия период на лечение с rhGH между проучванията, може да се обясни с различия във възрастта, продължителността на ХБЗ, генетично зададената височина, гломерулната филтрация, височината преди лечението, храненето, комплайнса. Това доказва, че не само причините, водещи до изоставане в ръста при деца с ХБЗ, но и резултатите от лечението с rhGH са мултифакторни. Лечението трябва да бъде

индивидуализирано, съобразено изцяло със състоянието на дадения пациент.

Общото височинно израстване по време на периода на наблюдението при децата с ХБЗ на лечение с rhGH е свързано с първоначалната степен на изоставане в растежа. Децата с по-тежко изоставане в ръста ($SDSp < -1,88$) показаха по-добро израстване на височина от тези с по-малко изоставане ($SDSp > -1,88$) - фиг. 3

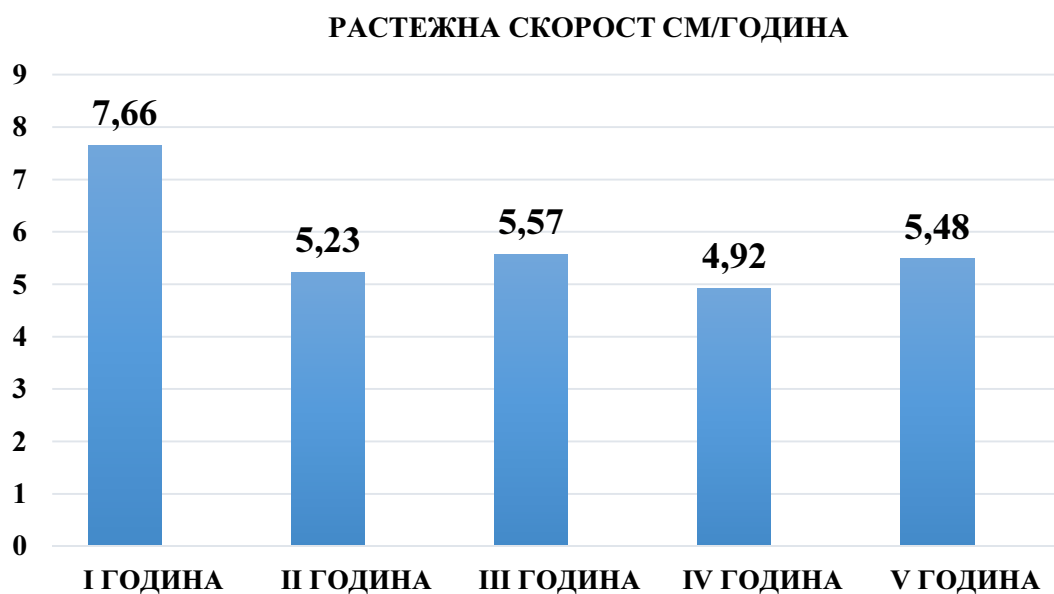


Фиг. 3. Израстване на ръст при $SDSp < и > -1,88$

Това явление се наблюдава и при деца с идиопатичен нисък ръст или синдром на Търнър, които са лекувани с растежен хормон. Предполага се, че ефикасността на лечението зависи от биологичното "търсене" за наваксване в растежа.

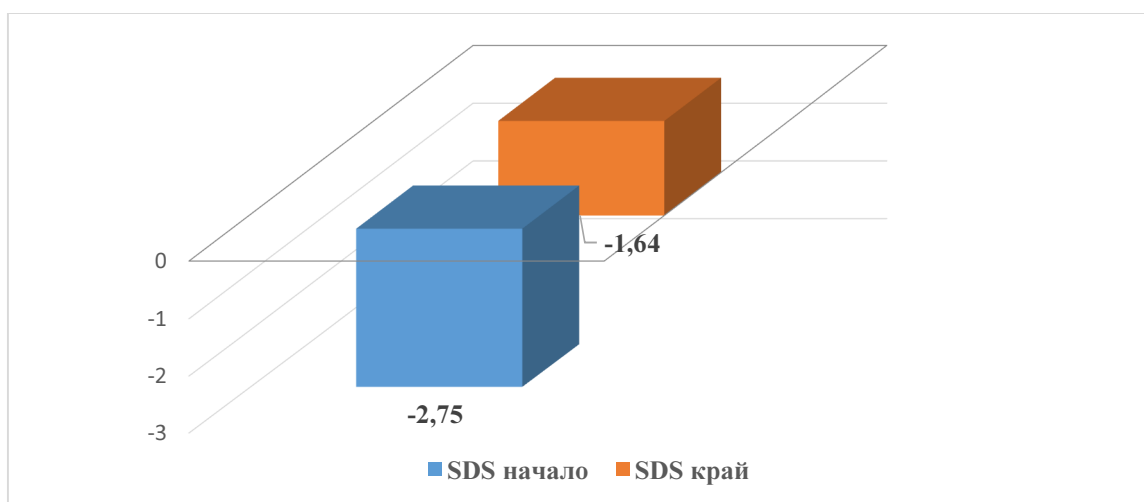
Намерената растежната скорост в проучването е най-голяма през първата година след започване на лечението с rhGH. Това се потвърждава и от всички автори. В настоящото проучването, през първата година се проявява изразен catch – up growth средно 7,66 см/год. От втората година растежната скорост намалява средно до 5,37 см/год,

което е нормално за възрастта до пубертета и еднаква за двата пола (фиг. 4).



Фиг. 4. Проследяване на растежната скорост по години

Тази растежна скорост води до повишаване на ръста на децата с ХБЗ, изразено чрез SDSr от $-2,75$ в началото на лечението до SDSr $-1,64$ в края на лечението (фиг. 5)



Фиг. 5. Графично представяне на промяната в SDSr в началото и края на лечението с rhGH

Многобройни проучвания при предпубертетни деца показват, че rhGH предизвиква почти двукратно увеличение на растежната скорост през първата година от лечението с намаляващ, но все още значим ефект върху степента на растеж през втората година - резултати сходни с тези от настоящото проучването.

Установява се значима разлика при сравнението на стойностите на растежната скорост на 12-ти и 24-ти месец ($p = 0.026$). При останалите сравнения наблюдаваните разлики са по-скоро клинически, отколкото статистически значими ($p > 0.05$). Fine RN и съавт. (1994) докладват в едно 24-месечно проучване, че пациентите лекувани с rhGH са имали по-голяма промяна във височината през първата година, отколкото през втората година на лечението. Cochrane (2012), съдържащо 16 рандомизирани контролирани проучвания, които включват 809 деца показва, че лечението с rhGH (28 IU/m²/седмица) има като резултат сигнификантно увеличение на SDS_p на първата година в 8 проучвания (391 деца), на 6-я месец – в 2 проучвания (27 деца) и на 1-вата година – в 7 проучвания (287 деца). При всичките тези проучвания растежната скорост намалява през втората година, но остава по-голяма отколкото при не лекуваните деца. Първата година от лечението е довело до нарастване на ръста с 3,88 cm повече от не лекуваните, а през втората – с 2 cm.

Различията в проучванията подчертават важноста от дългосрочни наблюдения на големи групи деца с различна етиологична причина и начало на бъбречното заболяване.

При съпоставяне изоставането в теглото, изразено в SDS_t и възрастта на децата се наблюдава значителна правопрпорционална връзка. Това поставя въпроса за храненето на децата с ХБЗ – те трябва да получават достатъчен калориен внос. Въпреки, че някои автори

считат, че „насилственото“ хранене чрез сонда не води до резултати и пак се стига до лечение с rhGH, ние сме на мнение, че то заедно с правилното консервативно лечение може да доведе до израстването на децата и по-леко изоставане в ръста. Ако въпреки всичко се наложи лечение с rhGH, то би имало по-добър ефект.

В настоящото проучване се установява, че при децата лекувани с rhGH, нарастването на тегло изпреварва това на ръста ($p < 0.05$), факт който доказва анаболния ефект на хормона, но двата показателя остават в сигнификантна правопрпорционална връзка ($p < 0,001$) през целия период на наблюдение (табл.3)

Табл. 3. Зависимост между промяната на ръста и теглото в хода на лечение с rhGH

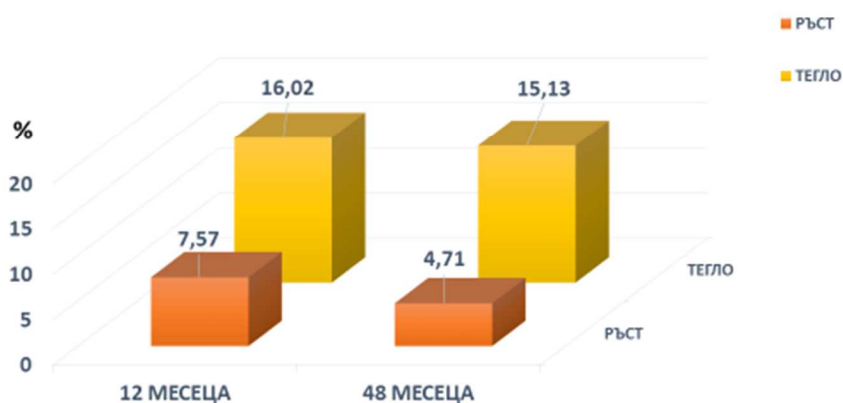
Корелационни връзки ръст-тегло			
Проследяване	r	p	N
Начало	0,96	<0,001	49
След 3 месеца	0,855	<0,001	32
След 6 месеца	0,925	<0,001	33
След 9 месеца	0,93	<0,001	37
След 12 месеца	0,903	<0,001	36
След 18 месеца	0,929	<0,001	28
След 24 месеца	0,894	<0,001	28
След 30 месеца	0,927	<0,001	23
След 36 месеца	0,953	<0,001	22
След 42 месеца	0,911	<0,001	15
След 48 месеца	0,936	<0,001	10
След 54 месеца	0,828	<0,001	12
След 60 месеца	0,766	<0,001	10

За да се сравнят измененията на ръста и теглото се изчисляват относителните нараствания изразени в проценти. Сравненията са за 12-я и 48-я месец. И в двата периода теглото нараства значимо в по-голяма степен в сравнение с ръста ($p < 0,05$) - табл. 4 и фиг. 6

Табл. 4. Процентно нарастване на ръста и теглото при лечение с rhGH на 12-я и 48-я месец

Показател	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
12 месеца – Ръст (%)	36	7,57	5,94	6,49	0,82	32,64	<0,001
12 месеца - Тегло (%)	36	16,02	12,73	12,99	-8,07	56,47	
48 месеца – Ръст (%)	9	4,71	3,26	4,76	-0,47	9,34	0,015
48 месеца - Тегло (%)	9	15,13	9,35	17,95	-2,04	28,03	

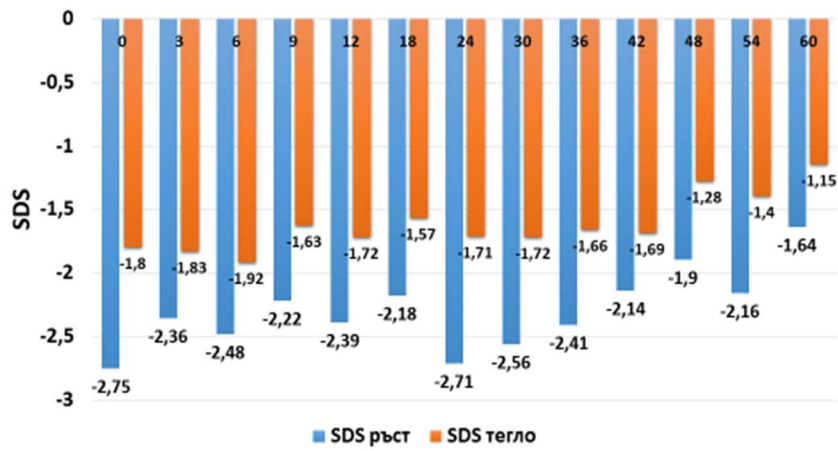
ОТНОСИТЕЛНИ НАРАСТВАНИЯ НА РЪСТ И ТЕГЛО



Фиг. 6. Графично изображение на процентно нарастване на ръста и теглото при лечение с rhGH

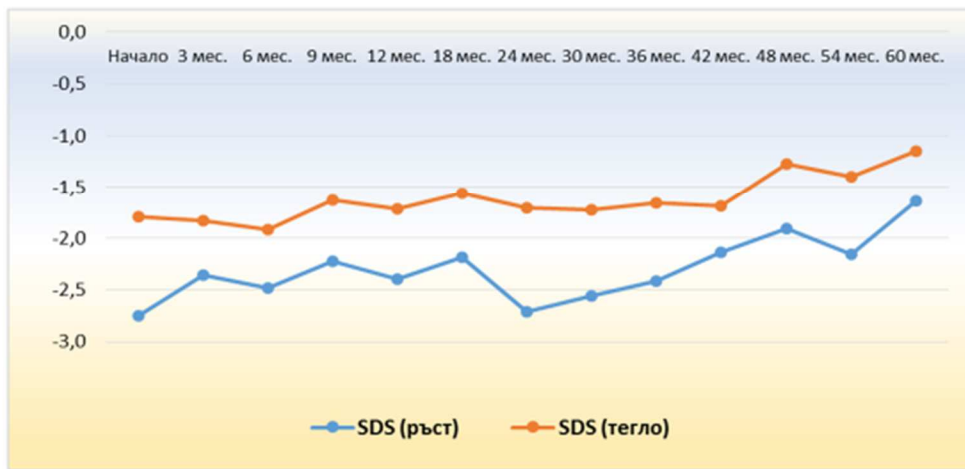
Намалението на показателя SDSp през първата година от лечението допринася за 32,4 % на общото повишаване на ръста за проследявания период (фиг. 7 и фиг. 8)

ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА SDS-РЪСТ И SDS-ТЕГЛО ПО ВРЕМЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО



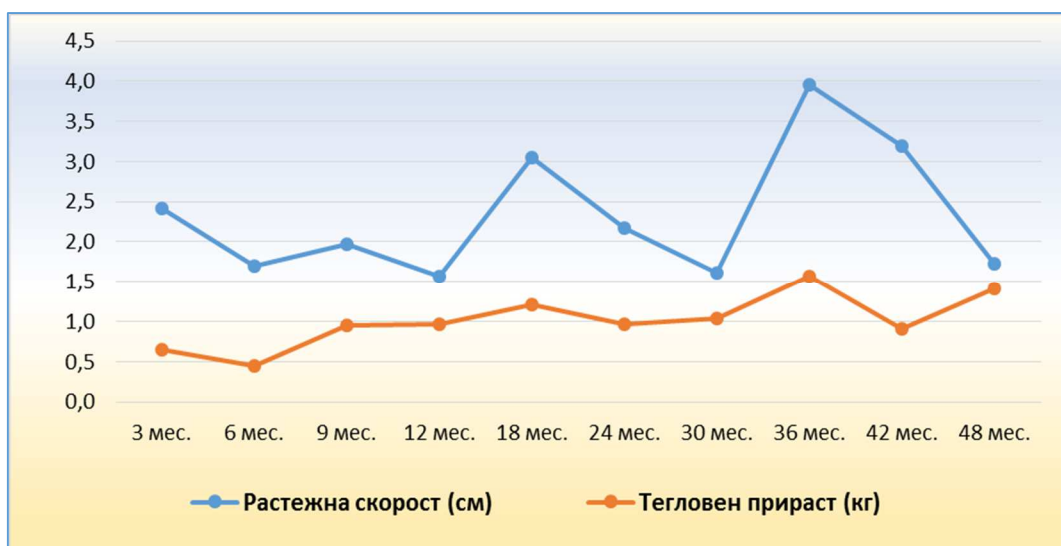
Фиг. 7. Промяна в изоставането в ръста и теглото по време на лечението с rhGH

ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА SDS-РЪСТ И SDS-ТЕГЛО ПО ВРЕМЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО



Фиг. 8. Графично изображение на промените в SDS ръст и SDS тегло при лечение с rhGH

Значима разлика се наблюдава при сравнението на стойностите на растежната скорост на 12-ти и 24-ти месец ($p=0.026$) – фиг. 9



Фиг. 9. Графично изображение на растежната скорост и тегловния прираст при лечение с rhGH

Сравнителният анализ показва значими разлики в динамика при ръста и теглото ($p < 0.05$). При показателя SDS_p статистически значима разлика се наблюдава на 12 месеца в сравнение с началото ($p = 0.021$) и на 48 месец в сравнение с началото ($p = 0.013$). Значима разлика се наблюдава и при сравнението на стойностите на растежната скорост на 12-ти и 24-ти месец ($p = 0.026$). При останалите сравнения наблюдаваните разлики не са статистически значими ($p > 0.05$) – табл. 5

Табл. 5. Сравнителен анализ на показателите за растеж в динамика

Сравнения в динамика	ръст (cm)	SDS (ръст)	тегло (kg)	SDS (тегло)	растежна скорост (cm)	тегловен прираст (kg)
	p	p	p	p	p	p
Начало vs 12 мес.	<0,001	0,021	<0,001	0,768	-	-
12 месеца vs 24 мес.	<0,001	0,639	0,001	0,639	0,026	0,262
24 месеца vs 36 мес.	<0,001	0,421	<0,001	0,332	0,575	0,919
36 месеца vs 48 мес.	0,011	0,171	0,015	0,237	0,225	0,686
Начало vs 48 мес.	<0,001	0,013	<0,001	0,114	-	-
12 месеца vs 48 мес.	-	-	-	-	0,144	0,273

Намерена е значима обратно пропорционална зависимост между продължителността на лечение и началните ръст /cm/ и тегло /kg/ ($r = -0,438$ $p = 0,002$ и $r = -0,408$ $p = 0,004$) – т. е. малкият ръст изисква по-

дълго лечение, но крайният ръст не зависи от продължителността на лечението - табл. 6 и табл. 7

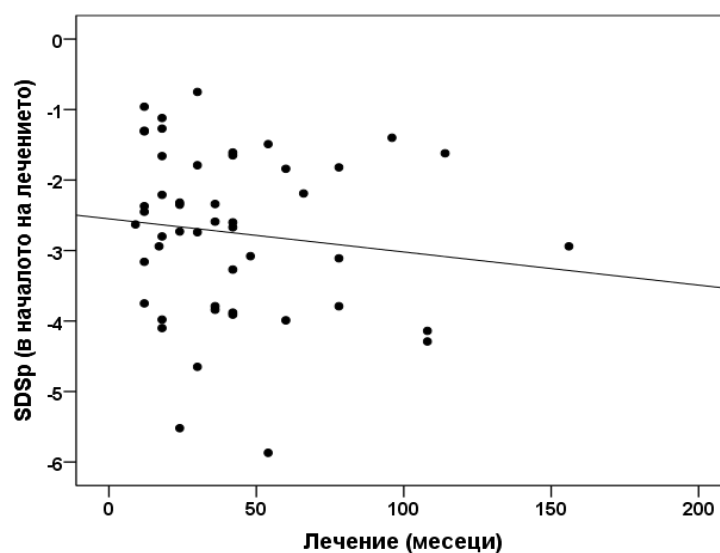
Табл. 6. Корелационна връзка на продължителността на лечението с ръста и теглото в началото

Продължителност на лечението (месеци) ↔	Ръст (cm) в началото	Тегло (kg) в началото
r	-0,438	-0,408
p	0,002	0,004
N	49	49

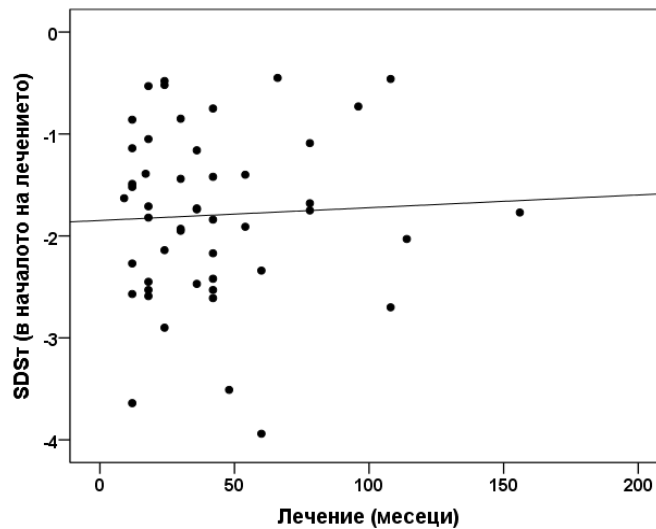
Табл. 7. Корелационна връзка на продължителността на лечението с ръста и теглото след 48 месеца

Продължителност на лечението (месеци) ↔	Ръст (cm) 48-ми месец	Тегло (kg) 48-ми месец
r	-0,191	-0,156
p	0,598	0,666
N	10	10

При показателите SDSp и SDS_T не се установи значима връзка между стойностите в началото на лечението и неговата продължителност (фиг. 10 и фиг. 11).



Фиг. 10. Корелационна зависимост между продължителността на лечението с rhGH и SDSp в началото /R = - 0.128, p = 0.381, N = 49/



Фиг. 11. Корелационна зависимост между продължителността на лечението с rhGH и SDSI в началото / $R=0.048$, $p=0.743$, $N=49$ /

Всички заболявания, независимо от етиологията на ниския ръст, които са свързани с лечение с rhGH, имат повлияване на изоставането в растежа, но все още са малко дългосрочните проучвания за ефекта от лечението. Резултатите от настоящото проучване са за 5-годишен период, поради малкия брой случаи след него. Децата с тежко изоставане в ръста, $SDSp < - 2,00$ в началото са 69,4%, а в края на петгодишния период – 40%. **Фактът, че по-ниският ръст изисква по-дълготрайно лечение, но в същото време крайният ръст не се определя от продължителността на лечение потвърждава тезата, че растежният отговор към лечението с rhGH е мултифакторен, сложен, а защо не и индивидуален.**

Ето защо е потърсена връзка на растежния отговор с пола, възрастта на началото на ХБЗ и на лечението с rhGH, основната диагноза довела до ХБЗ, лечението на ХБЗ, хемоглобиновите нива.

4.2. Растежен отговор и пол

В настоящото проучване момчетата са с по-ранна изява на бъбречното заболяване – средна възраст $3,88 (\pm 5,23)$ години срещу $6,25 (\pm 4,69)$ години при момичетата (табл. 8):

Табл. 8. Възрастово – полово разпределение на децата при диагностициране на ХБЗ

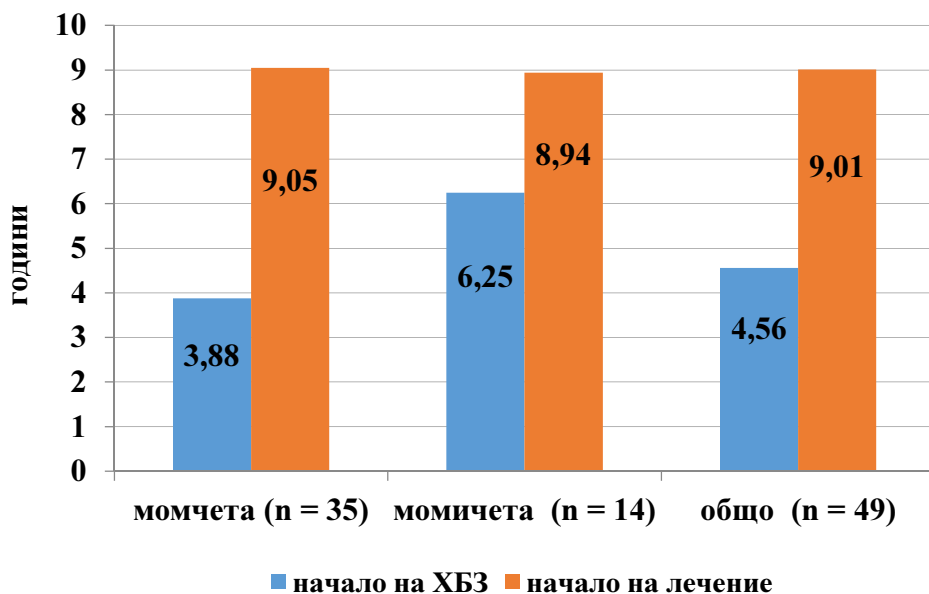
Пол	N	Възраст в години (начало на ХБЗ)			
		Mean	SD	Min	Max
Момчета	35	3,88	5,23	0,00	14,00
Момичета	14	6,25	4,69	0,00	12,00
Общо	49	4,56	5,15	0,00	14,00

Началният ръст при момчетата е по-нисък отколкото при момичета, което може да се обясни и с по-ранното засягане на бъбречната функция и последиците от това (3,88 години срещу 6,25 години). Те са и с по-голямо начално изоставане в ръста $SDSp = -3,03$ срещу $SDSp = -2,68$ при момичетата.

Лечението с rhGH и при двете групи е започнато почти на една и съща възраст – 9,02 години (табл. 9 и фиг. 12):

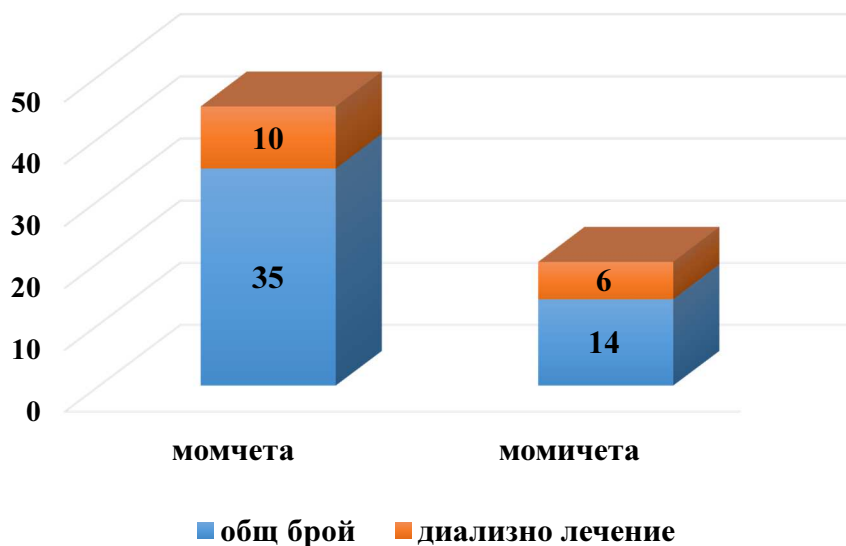
Табл. 9. Възрастово-полово разпределение на децата при започване лечението с rhGH

Пол	N	Възраст в години (начало на лечението с rhGH)			
		Mean	SD	Min	Max
Момчета	35	9,05	4,62	1,33	16,50
Момичета	14	8,94	3,52	2,00	13,17
Общо	49	9,02	4,30	1,33	16,50



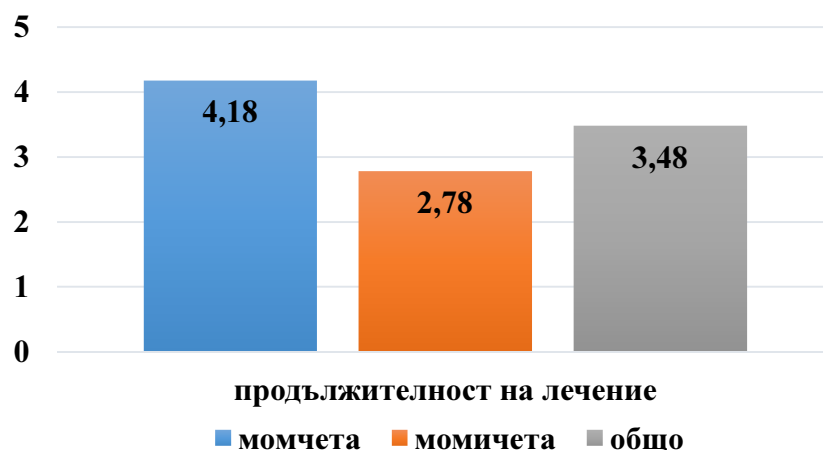
Фиг. 12. Средна възраст на изследваните деца по пол при диагностициране на ХБЗ и началото на лечение с rhGH

В началото на лечението с rhGH 10 (28,5 %) от момчетата и 6 (42,8 %) от момичетата са на диализно лечение (фиг. 13), а останалите деца - на консервативна терапия за ХБЗ.



Фиг. 13. Разпределение по пол и провеждано лечение

Момчетата са с по-голяма продължителност на лечение с rhGH отколкото момичетата (фиг. 14)



Фиг. 14. Продължителност на лечение с rhGH по пол

В групата на момчетата се наблюдава статистически значима разлика между началния и крайния ръст ($p = 0,031$) - табл. 10.

Табл. 10. Промяна на SDS (ръст) при момчета и момичета при тригодишно лечение с rhGH.

Пол	Период	N	SDS (ръст)					p
			Mean	SD	Median	Min	Max	
Момчета	начало	17	-3,03	1,00	-3,19	-4,29	-1,40	0,031
	след 36 мес.	17	-2,44	1,60	-2,47	-6,03	0,37	
Момичета	начало	5	-2,68	0,86	-2,59	-3,91	-1,65	n/a
	след 36 мес.	5	-2,80	1,10	-2,74	-4,18	-1,34	

Тъй като групата на момчетата е малка за статистическа обработка след 36-я месец, е направен сравнителен анализ на данните за първата година. При едногодишната оценка на промяната на ръста при двата пола отново групата на момчетата показва значима положителна промяна ($p = 0,014$), при незначителна такава в групата на момичетата - табл. 11.

Табл. 11. Промяна на SDS (ръст) при момчета и момичета при едногодишно лечение с rhGH

Пол	Период	N	SDS (ръст)					P
			Mean	SD	Median	Min	Max	
Момчета	начало	26	-2,69	0,98	-2,56	-4,29	-0,96	0,014
	след 12 месеца	26	-2,25	1,31	-2,17	-4,42	1,21	
Момичета	начало	10	-2,79	1,77	-2,19	-5,87	-0,75	0,878
	след 12 месеца	10	-2,75	1,44	-2,25	-5,24	-1,13	

Резултатите от проучването показват пола като предиктор на отговора на лечението с rhGH. Вероятно той не е независим фактор, защото както се вижда в проучването процентът на момичетата на диализно лечение е двойно по-голям от този на момчетата. Така че, освен полът, тук има значение още първоначалната гломерулна филтрация, както и вида на лечението.

Колко са сложни, мултифакторни и динамични промените при тълкованията на растежния отговор към лечението с rhGH говорят противоположните резултати в многобройните научни публикации. Така напр., D. Haffner и съавт. в своя публикация от 1998 г. казват, че полът не влияе върху растежния отговор, а две години по-късно (2000г) същите автори намират по-добро израстване при момчетата, сравнено с това на момичетата и посочват пола като предиктор на отговора към терапията с GH. Поради малкият брой на момичетата в продължителното проучване няма основание за определяне на пола като предиктор на дългосрочния отговор към терапията с GH, но растежният отговор в кратък срок (за първата година) е значимо по-добър при момчетата (SDSp = -2,69 и SDSp = -2,25, съответно) и много слаб при момичетата (SDSp = -2,79 и SDSp = -2,75, съответно), което е в подкрепа на тази теза.

Резултатите от проучването доказват пола като предиктор, но не независим на отговора на лечението с rhGH.

4.3. Растежен отговор и възрастови групи

Според възрастта при диагностицирането на ХБЗ децата са разпределение на четири групи:

- до 1 годишна възраст;
- от 1-6 години;
- от 6-12 години и
- над 12 години.

Децата до 1 годишна възраст са най-голям брой – 25 или 51 %, следвани от групата на деца от 6 до 12 години – 12 (24,6 %) - табл. 12

Табл. 12. Разпределение по възрастови групи в началото на ХБЗ

Начало на ХБЗ – възрастови групи	N	[%]
≤ 1 год.	25	51,0
1 – 6 год.	6	12,2
6 – 12 год.	12	24,6
> 12 год.	6	12,2
Общо:	49	100,0

Според възрастта в началото на лечение с rhGH децата са разпределение на три групи: от 1-6 години, от 6-12 години и над 12 години, тъй като деца под 1-годишна възраст не са лекувани с rhGH. Най-голям е броят на децата между 6 и 12 години – 19 деца (38,8 %) - табл. 13

Табл. 13. Разпределение по възрастови групи в началото на лечението с rhGH

Начало по възрастови групи	N	[%]
1 – 6 год.	15	30,6
6 – 12 год.	19	38,8
> 12 год.	15	30,6
Общо:	49	100,0

На всяка една от възрастовите групи е изчислен ръста (cm) и изоставането на ръст (SDS). Възрастта в началото на лечението е в положителна корелация с ръста (cm) и теглото (kg) – табл. 14

Табл. 14. Връзка между възрастта в началото на лечението с ръста и теглото

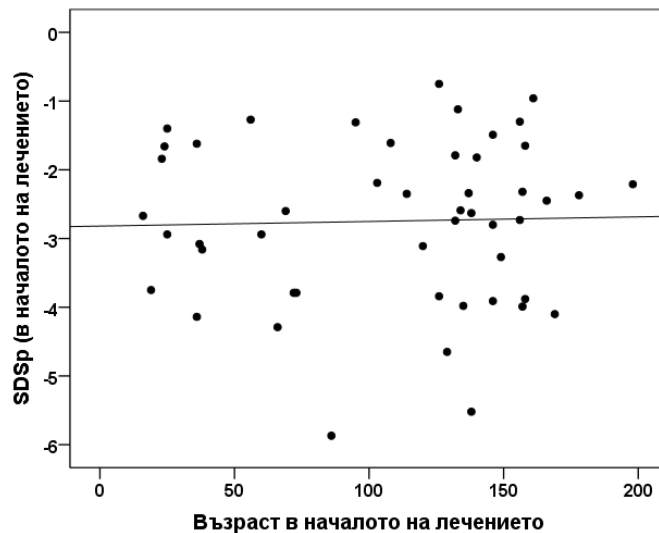
Възраст в началото на лечението ↔	Ръст (cm)	Тегло (kg)
r	0,948	0,889
p	<0,001	<0,001
N	49	49

Както общо, така и възрастово, процентът на децата с тежко изоставане е най-голям. Тези промени са показани в табл. 15.

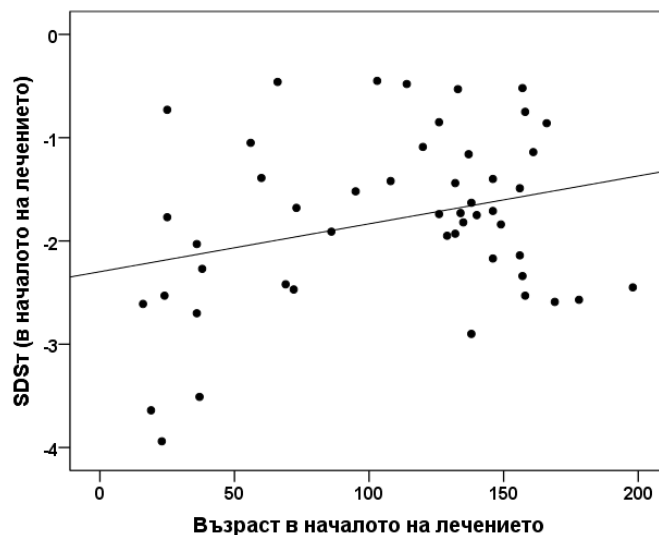
Табл. 15. Изоставане на ръст при различните възрастови групи

SDSp	Общо болни		1-6 год.		6-12 год.		> 12 год.	
	N	%	N	%	N	%	N	%
< -2,00	34	69,4	10	66,7	13	68,4	11	73,3
-2,00 ÷ -1,00	13	26,5	5	33,3	5	26,3	3	20,0
> -1,00	2	4,1	0	0	1	5,3	1	6,7
Общо:	49	100	15	36,6	19	38,8	15	36,6

Не се установява значима връзка между изоставането на ръст (SDSp) в началото на лечението и възрастта ($r = 0,048$, $p = 0,743$, $n = 49$), докато при изоставането в теглото (SDSt) се наблюдава значима право пропорционална връзка ($r = 0,287$, $p = 0,046$, $n = 49$) – фиг. 15 и фиг. 16



Фиг. 15. Връзка на възрастта в началото на лечението с изоставането в ръст (SDSp)



Фиг. 16. Връзка на възрастта в началото на лечението с изоставането на тегло (SDSr)

Проучването показва, че изоставането на ръст не е възрастово определено. Не се наблюдава статистически значима разлика в степента на изоставането между различните възрастови групи – SDSp -2,74, SDSp -2,84, SDSp -2,63, съответно за 0-6 години, 6-12 години и над 12 години.

При всичките възрастови групи, най-висок е процентът на децата с тежко изоставане в ръста (по общоприета дефиниция, това са деца с $SDSp < -2$, отговарящо на височина под 3-я перцентил за съответната

възраст). Общият брой на децата с SDSp < - 2,00 е 34 или 69,4 %, което е почти двойно повече в сравнение с резултатите на NAPRTCS за периода от 1994 - 2004 г., където този процент е 37 % и 35 % в годишния анализ за 2009 г., обхващащ 7 037 деца.

Намереното изоставане на ръст по възрастови групи в проучването също се различава от това на NAPRTCS. У нас, най-голям процент на изоставане в ръста се наблюдава при децата над 12 години – 73 %, следвани от тези на възраст 6-12 г. – 68 %, и под 5 години – 67 %, докато тези проценти в доклада на NAPRTCS са: 27 %, 38 % и 58 %, съответно.

Age & Growth

Factor	Odds ratio (value)
Age	
6–12 vs. 0–5	0.66 (<0.001)
>12 vs. 0–5	0.39 (<0.001)

Seikaly MG, Pediatr Nephrol 2006

	All Patients		Age at CRI Registration							
			0-1 year		2-5 years		6-12 years		>12 years	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Total	6673	100.0	1302	100.0	1061	100.0	2162	100.0	2148	100.0
Height SDS										
-1.88 or worse	2377	35.6	758	58.2	440	41.5	702	32.5	477	22.2
-1.88 to 0	3123	46.8	443	34.0	510	48.1	1072	49.6	1098	51.1
Better than 0	1173	17.6	101	7.8	111	10.5	388	17.9	573	26.7

From: NAPRTCS Annual Report 2007

Намереният висок процент на тежко изоставане в ръста на децата с ХБЗ във всички възрастови групи, говори за непознаването на този проблем у нас. Изоставането на ръста може да се дължи на късна диагноза на ХБЗ или късно започване на лечение с rhGH. У нас, голяма част от децата с ХБЗ се диагностицират късно, при напреднали промени в бъбречната функция, вкл. и при тежко изоставане в ръста. Това поставя и въпроса за профилактиката и ранното откриване на скрити

бъбречни заболявания при децата. В резултат на скринингово проучване на детските нефролози от Клиниката по нефрология и диализа към СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, с промени в Наредба № 40 на МЗ за основния пакет здравни дейности от 2013 г., е въведен задължителен ехографски преглед на децата на шест месечна възраст и изследване на урина за протеинурия при деца от 6 до 18 годишна възраст при профилактичните прегледи. Тези изследвания дават вече своите добри резултати. Ранната диагностика и лечение на ХБЗ е превенция на тежкото изоставане на ръст при тези деца.

Липсата на значима връзка между изоставането на ръста и възрастта в началото на лечението с rhGH доказва, че възрастта не е независим фактор, който корелира с ниския ръст.

Не се установява значима разлика и между растежната скорост в различните възрастови групи ($p > 0,05$) поне за първата година. Анализът е извършен до 12-ти месец, тъй като при следващите периоди се получават малък брой случаи в някои от групите (табл. 16).

Табл. 16. Растежна скорост и възрастови групи

Период	Възрастова група (начало на лечението)	N	Растежна скорост (cm)					P
			Mean	SD	Median	Min	Max	
3 месеца	≤ 6 год.	11	2,29	1,23	2,00	0,50	4,00	0,410
	6-12 год.	14	2,11	1,29	2,00	0,30	4,50	
	>12 год.	7	3,21	2,06	4,00	0,50	6,00	
6 месеца	≤ 6 год.	9	1,28	1,12	1,00	-0,10	2,60	0,316
	6-12 год.	10	2,02	1,32	2,00	-1,00	3,50	
	> 12 год.	7	1,79	0,94	2,50	0,50	2,60	
9 месеца	≤ 6 год.	6	1,23	0,83	0,95	0,50	2,50	0,277
	6-12 г.	10	2,67	2,09	2,00	0,50	7,50	
	> 12 год.	8	1,64	1,26	1,75	0,20	4,00	
12 месеца	≤ 6 г год.	7	0,97	0,83	1,10	-0,50	2,00	0,336
	6-12 год.	12	1,68	1,80	1,50	-1,20	5,00	
	> 12 год.	8	1,94	1,48	2,50	-1,00	3,20	

Интересен е фактът, че корелацията на растежния отговор с възрастта зависи от това, кой параметър е използван за дефиниране на растежния отговор към лечението с rhGH: **промяната в SDSp по време на лечението е обратно пропорционално свързано с възрастта**, докато промяната в абсолютната скорост на нарастване (cm/година) не зависи от възрастта, но SDSскорост на растеж е в позитивна корелация с възрастта.

Ето защо, лечението на ниския ръст при деца с ХБЗ би трябвало да започва от ранна детска възраст. Децата до 2 годишна възраст, с достатъчен калориен прием и стабилни параметри на костния метаболизъм са вече кандидати за лечение с rhGH. Това се потвърждава от много проучвания. Mencarelli и съавт. (2009 г.), докладват приложение на rhGH при 12 деца, на възраст от $0,5 \pm 0,3$ години с много добър ефект. Обратно, G. Rizzoni и съавт. в свое проучване от 1984 г. описват, че повечето пациенти са нараснали с нормална скорост; само 3 от 42 деца (7 %) и 3 от 5 бебета са загубили едно или повече стандартно отклонение по време на периода на проследяване, който е бил средно 4,3 години.

Ранната възраст е изключително чувствителен период на растеж, тъй като физиологичните темпове на растеж са с пъти по-високи, отколкото в по-късна възраст и това може да е обяснението, че по-малките деца са с по-голяма промяна в SDSp по време на лечението.

Ранното приложение на rhGH изисква по-ниски абсолютни дози, което би намалило и годишните разходи за лечението, от една страна, а от друга – ще позволи на детския организъм да се развие и по-рано да се извърши бъбречната трансплантация. Освен това, по-ранното започване на лечението с rhGH подобрява и психо-социалната среда и

дава по-голям шанс да се достигне генетично заложения ръст (Franke D и съавт. 2009).

Тези факти отново би трябвало да насочат вниманието на специалистите към ранното започване на лечението на ниския ръст при деца с ХБЗ, за да може да се получи максимално добър ефект от него.

4.4. Растежен отговор и основна диагноза довела до ХБЗ

Най-честите причини, които водят до ХБЗ при наблюдаваните деца са: вродени аномалии на отделителната система с или без везико-уретерален рефлукс (уропатиите) – 49 %, следвани от дис- и хипоплазии – общо 26,6 %. Това са и заболяванията, с най-ранна изява на бъбречна недостатъчност - табл. 17:

Табл. 17. Разпределение на децата по основна диагноза, довела до ХБЗ

Диагноза	N	%
Васкулит	1	2,0
ГН	1	2,0
Дисплазия	9	18,4
Уропатия	24	49,0
Хипоплазия	4	8,2
Други	10	20,4
Общо	49	100,0

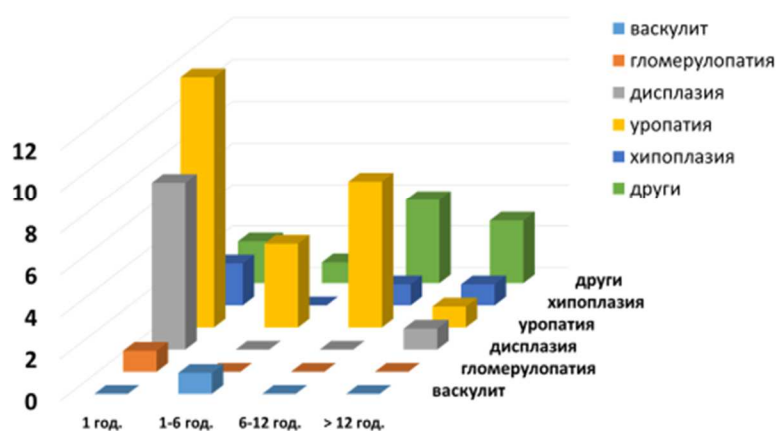
До дванадесет годишна възраст основната причина за ХБЗ са уропатиите с или без везико-уретерален рефлукс, като техният дял е най-висок при най-малките пациенти (табл. 18 и фиг. 17):

Табл. 18. Разпределение на децата по диагноза на основното заболяване, довело до ХБЗ, и възрастта на проява на заболяването

Диагноза	брой	≤ 1 год.	6-12 год.	6-12 год.	> 12 год.	Общо
Васкулит	N	0	1	0	0	1
	%	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0
ГН	N	1	0	0	0	1
	%	100,0	0,0	0,0	0,0	100,0
Дисплазия	N	8	0	0	1	9

	%	88,9	0,0	0,0	11,1	100,0
Уропатия	N	12	4	7	1	24
	%	50,0	16,7	29,2	4,1	100,0
Хипоплазия	N	2	0	1	1	4
	%	50,0	0,0	25,0	25,0	100,0
Други	N	2	1	4	3	10
	%	20,0	10,0	40,0	30,0	1,0
Общо	N	25	6	12	6	49
	%	51,0	12,2	24,6	12,2	100,0

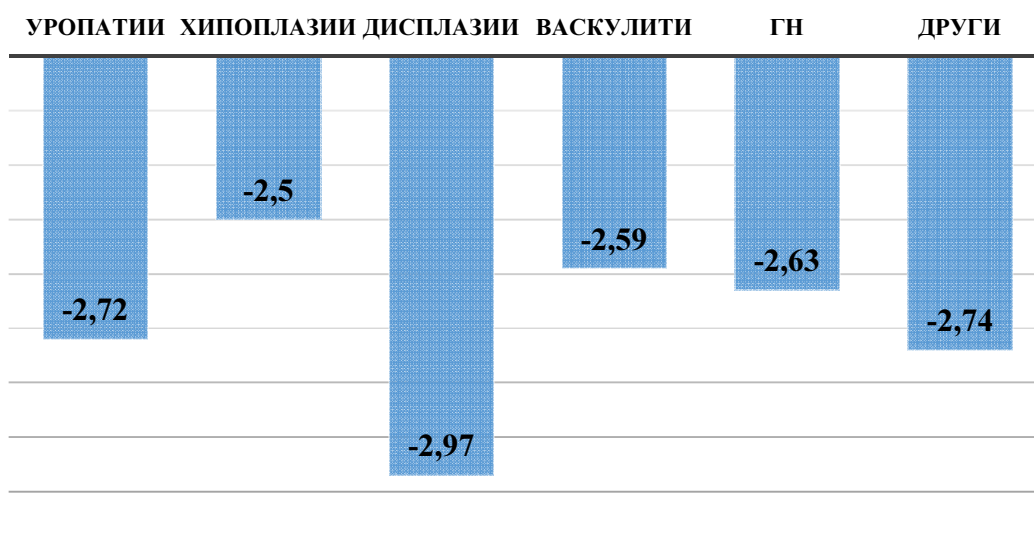
РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ДИАГНОЗА И ВЪЗРАСТОВИ ГРУПИ



Фиг. 17. Основно заболяване, довело до ХБЗ, според възрастта

Според причините, довели до ХБЗ, най-тежко изоставане в ръста се установява при децата с бъбречна дисплазия ($SDS_p -2,97 \pm 1,59$) – фиг. 18, а те обикновено са и с най-ранната изява на бъбречна недостатъчност – под едногодишна възраст (табл. 19):

SDSp в началото на лечението с rhGH



Фиг. 18. Изоставане на ръста при различните заболявания, довели до ХБЗ

Табл. 19. Ръст и изоставане в ръста според диагнозата, довела до ХБЗ

Диагноза	N	Ръст				SDS (ръст)			
		Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max
Васкулит	1	129,00		129,0	129,0	-2,59		-2,59	-2,59
ГН	1	126,50		126,5	126,5	-2,63		-2,63	-2,63
Дисплазия	9	98,78	26,60	69,0	145,5	-2,97	1,59	-5,87	-1,27
Уропатия	24	115,11	23,88	77,0	158,0	-2,72	1,15	-5,52	-0,75
Хипоплазия	4	112,25	24,39	90,0	145,0	-2,49	0,92	-3,79	-1,62
Други	10	126,42	13,28	102,0	148,5	-2,75	1,20	-4,10	-0,96
Общо	49	114,70	23,35	69,0	158,0	-2,75	1,18	-5,87	-0,75

Деца с бъбречна дисплазия са с най-тежко изоставане в растежа (SDSp -2,97), следвани от уропатиите (SDSp - 2,72). Такива са и данните от регистъра на NAPRTCS за десетгодишен период (2008) и на М. Молчанова и съавт. (2011). Най-вероятно това се дължи на факта, че при тези деца бъбречната недостатъчност започва рано (често те се раждат с компрентирана бъбречна функция). Тогава те показват значително намаление на ръст, което в края на периода (2 годишна възраст) е под -

2,00 SDSp. През втория период от детството (от 2 години до началото на пубертета) децата имат обикновено нормална скорост на растеж, но под персентила за дадената възрастова група и не достигнат на височина своите връстници. Така следващият голям спад на ръста е в пубертета, когато децата с ХБЗ не могат да направят пубертетния скок, който започва по-късно и трае по-кратко. Това допълнително обяснява и високият процент – 73 % , на децата над 12 години с тежко изоставане в ръста в проучването.

Промяната на ръста при лечение с rhGH в дългосрочен план се проследява само при уропатиите. При другите диагнози проследените случаи остават малко във времето. Установените разлики не са статистически, но са клинически значими (табл. 20):

Табл. 20. Промяна в изоставането на ръста според основната диагноза, довела до ХБЗ, след лечение с rhGH

Диагноза	Период	N	SDS (ръст)					N
			Mean	SD	Median	Min	Max	
Уропатии	Начало	11	-3,01	0,97	-3,11	-4,29	-1,65	0,374
	След 36 мес.	11	-2,64	1,64	-2,70	-6,03	-0,47	
Хипоплазия/ Дисплазия	Начало	4	-2,62	1,04	-2,64	-3,79	-1,40	N/A
	След 36 мес.	4	-1,45	1,32	-1,78	-2,60	0,37	
Други	Начало	6	-3,07	1,01	-3,22	-3,99	-1,49	N/A
	След 36 мес.	6	-3,03	1,02	-2,62	-4,41	-1,91	

Проследяването на отговора към лечението с rhGH през първата година показва статистически значима разлика в израстването на децата с уропатии ($p < 0,001$) и бъбречна дис- и хипоплазия ($p < 0,002$) - табл. 21.

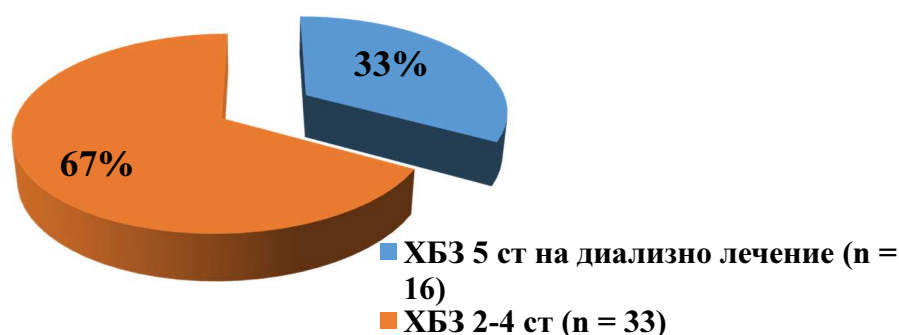
Табл. 21. Израстване на ръст (SDS) след едногодишно лечение с rhGH

Диагноза	Период	N	SDS (ръст)					p
			Mean	SD	Median	Min	Max	
Уропатия	Начало	16	-2,77	1,09	-2,55	-5,52	-1,12	<0,001
	След 12 месеца	16	-2,29	1,20	-2,07	-5,51	-0,26	
Хипоплазия/ дисплазия	Начало	12	-2,88	1,44	-2,70	-5,87	-1,27	0,002
	След 12 месеца	12	-1,93	1,73	-1,87	-5,00	0,70	
Други	Начало	9	-2,57	0,99	-2,60	-3,99	-0,96	0,678
	След 12 месеца	9	-2,49	0,83	-2,40	-3,79	-1,25	

Резултатите от проучването показват **диагнозата довела до ХБЗ при деца като предиктор за отговора на лечението с rhGH.** Бъбречната дисплазия и уропатиите водят до най-тежко изоставане в ръста при деца с ХБЗ, но резултатите от лечението с rhGH при тях са статистически значими.

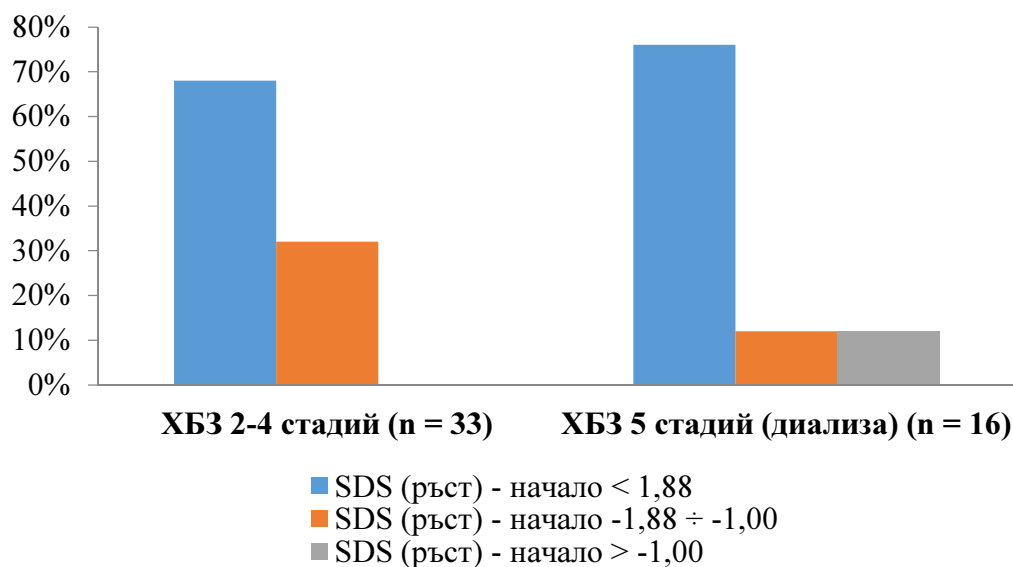
4.5. Растежен отговор и лечение на ХБЗ (консервативно и диализно)

От всичките 49 деца, 33 (67 %) са с ХБЗ 2÷4 стадий (консервативно лечение) и 16 (33 %) са с ХБЗ 5 стадий (на диализно лечение) - фиг. 19:



Фиг. 19. Разпределение на децата според лечението на ХБЗ – консервативно и диализно лечение

Относителният дял на децата с ХБЗ 5-ти стадий (диализно лечение) с по-тежко изоставане в ръста е по-голям (76 %) от този, при децата с ХБЗ 2÷4-ти стадий (68 %) - фиг. 20:

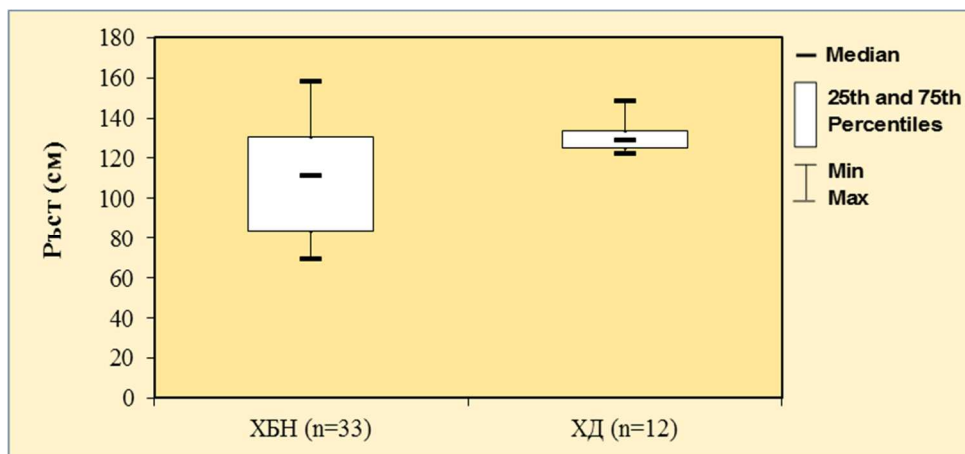


Фиг. 20. Процентно съотношение на тежестта в изоставането в ръста при деца с ХБЗ в различен стадий

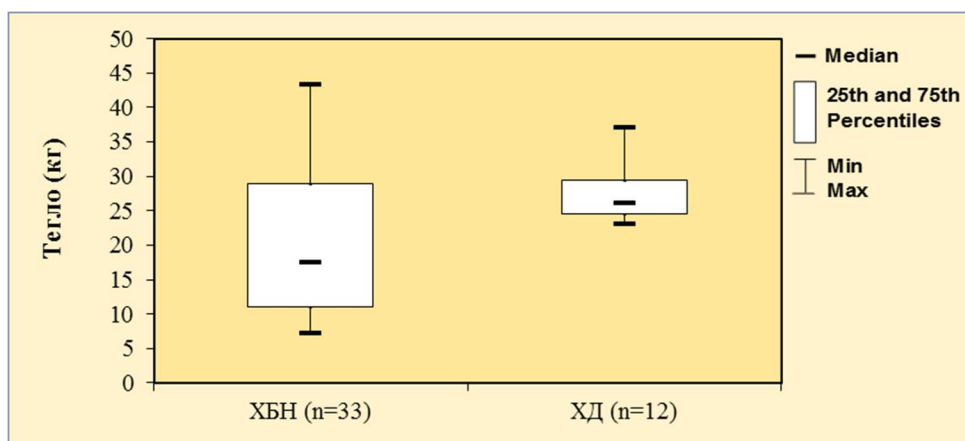
При започване лечението с rhGH, децата с ХБЗ 2÷4 стадий, са със статистически значим по-нисък ръст в (cm) ($p < 0,006$) и с по-ниско тегло (kg), отколкото тези на диализно лечение ($p < 0,033$) - табл. 22, фиг. 21 и фиг. 22:

Табл. 22. Ръст и тегло при започване на лечението с rhGH според стадия на ХБЗ

Показател	Стадий ХБЗ	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Ръст (cm)	ХБН	33	108,47	25,05	111,00	69,0	158,0	0,006
	ХД	12	130,58	8,32	128,50	122,0	148,5	
	CAPD	4	118,50	17,94	120,50	98,0	135,0	
Тегло (kg)	ХБН	33	20,87	11,13	17,50	7,1	43,2	0,033
	ХД	12	27,16	3,83	26,05	23,0	37,0	
	CAPD	4	20,83	7,25	20,40	14,0	28,5	



Фиг. 21. Ръст (cm) на децата на консервативно и диализно лечение при започване на терапия с rhGH



Фиг. 22. Тегло (kg) на децата на консервативно и диализно лечение при започване на терапия с rhGH

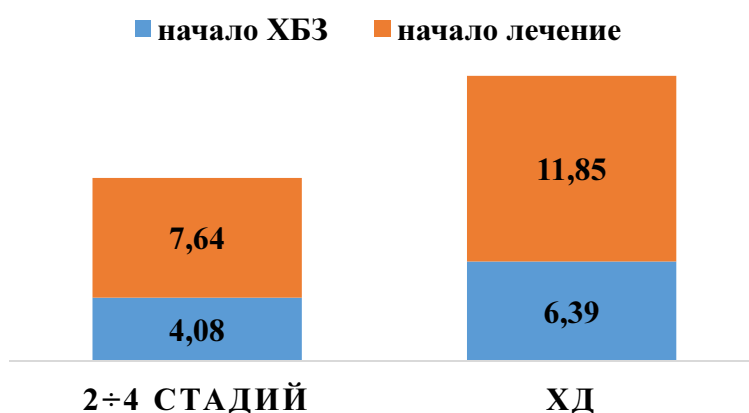
Тази статистически значима разлика в ръста и теглото се дължи на разликата в средната възраст на децата от двете групи - по-голяма средна възраст на децата от ХБЗ 5 стадий при започване лечението с rhGH (11,8 срещу 7,6) – табл. 23:

Табл. 23. Средна възраст при започване на лечение с rhGH на децата на консервативно и диализно лечение

Стадий на ХБЗ	N	Възраст в години (начало на лечението)			
		Mean	SD	Min	Max
ХБЗ 2÷4 стадий	33	7,64	4,46	1,33	16,50
ХД	16	11,85	1,97	6,00	14,83

Деца с ХБЗ 2÷4 стадий започват лечение с rhGH на средна възраст 7,64 (\pm 4,46) години, при среден ръст 108,4 cm и по-малко изоставане в ръста - SDSr -2,38. При тях бъбречното заболяване се установява на средна възраст 4,08 години.

Деца на диализно лечение започват лечение с rhGH на средна възраст 11,85 (\pm 1,97) години, при среден ръст – 130,58 cm и с по-тежко изоставане в ръста - SDSr = -2,86. При тях бъбречното заболяване се установява на средна възраст 6,39 години (фиг. 23):



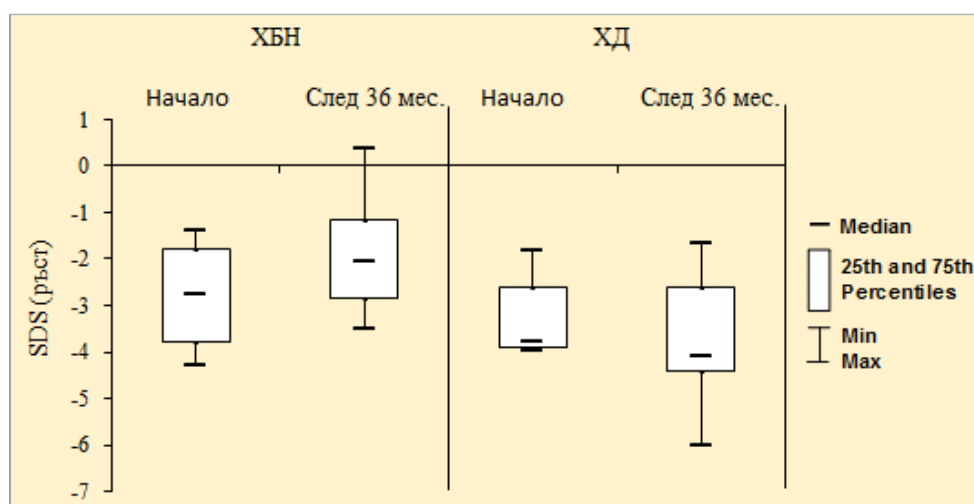
Фиг. 23. Средна възраст при диагностициране на ХБЗ и при започване на лечение с rhGH при деца на консервативно и диализно лечение

Промяната на SDSr е значително по-голяма при консервативно лекувани пациентите в сравнение с тези на диализа. Крайният ръст при деца с ХБЗ 2÷4 стадий показва значима разлика в сравнение с този в началото ($p = 0,023$), докато при децата на диализа тази разлика не е статистически значима ($p = 0,237$) - табл. 24 и фиг. 24:

През периода на наблюдение ръстът влиза в границите на нормата (> -2 SDSr) при 8 от 15 (53,33 %) болни на консервативно лечение и само при 1 от 7 (14,28 %) болни на диализа.

Табл. 24. Краен ръст (SDSp) при деца с ХБЗ 2-5 стадий

	Период	N	SDS (ръст)				P	
			Mean	SD	Median	Min		Max
ХБЗ	Начало на лечение	15	-2,76	0,99	-2,77	-4,29	-1,40	0,023
	След 36 месеца лечение	15	-1,95	1,15	-2,07	-3,51	0,37	
ХД	Начало на лечение	7	-3,32	0,83	-3,79	-3,99	-1,82	0,237
	След 36 месеца лечение	7	-3,67	1,44	-4,08	-6,03	-1,68	



Фиг. 24. Разлика в SDSръст при деца с ХБЗ 2÷4 стадий и ХД в началото и след лечение с rhGH

Дългосрочният растежен отговор към rhGH е много по-впечатляващ при децата на консервативно лечение, отколкото при тези на диализа. **Диализното лечение е важен фактор за отговора към лечението с rhGH.**

Не се наблюдава значима разлика между средната растежна скорост при ХБЗ 2÷4 стадий и ХБЗ 5 стадий (диализно лечение) ($p > 0,05$) – табл. 25:

Табл. 25. Растежна скорост и лечение на ХБЗ (консервативно и диализно)

Показател	Лечение	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Растежна скорост – 12 месеца	ХБЗ 2-4ст	17	1,28	1,39	1,10	-1,20	4,00	0,204
	Диализно лечение	10	2,07	1,63	2,40	-1,00	5,00	
Растежна скорост – 24 месеца	ХБЗ 2-4 ст	13	1,81	4,24	2,50	-11,00	5,50	0,898
	Диализно лечение	6	2,98	0,59	3,20	2,00	3,50	

Резултатите на Hokken-Koelega ACS и съавт. (1991) от проведено двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, с включени консервативно лекувани деца с ХБЗ и такива на диализно лечение, показват подобна растежна скорост при двете групи (2,9 cm/6 мес и 3,0 cm/6 мес.) – резултат, сходен с този от проучването. G. Rizzoni и съавт. (1984) също не установяват зависимост между степента на бъбречното увреждане и растежна скорост. Други автори, като В. Tönshoff и съавт. (1993) намират добро повлияване в растежната скорост и на деца на диализно лечение, D. Haffner и съавт. (1998) пък намират по-добра растежна скорост при деца с ХБЗ 2-4 ст, отколкото при тези на диализно лечение.

Въпреки еднаквата скорост на растеж, крайният ръст при децата от проучването с ХБЗ 2-4 стадий показва добро повлияване и статистически значима разлика между началото и края на лечението ($p = 0,023$), докато при децата с ХБЗ на диализа тази разлика не е статистически значима ($p = 0,237$). Едно от обясненията е по-тежкото бъбречно засягане и допълнителните негативни страничните ефекти на диализното лечение. От друга страна, средната възраст на децата с ХБЗ 5 стадий в проучването, при която е започнато лечение с rhGH, е 11,8 години, т.е. възраст, при която растежната скорост трябва да е нормално по-висока.

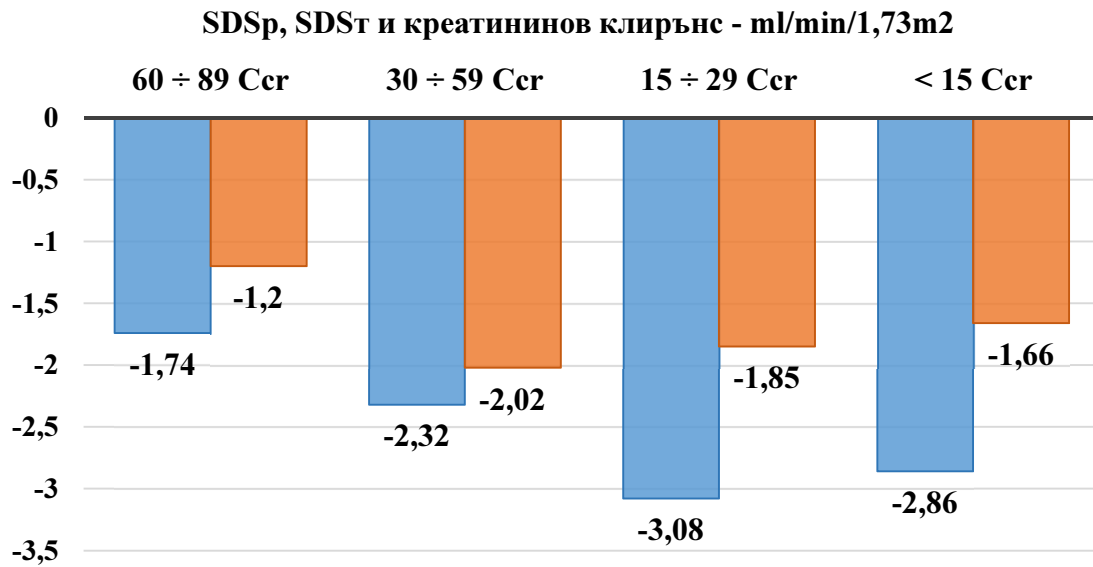
Съобщенията в литературата относно скоростта на растежа са противоречиви, но има единно мнение, че отговорът на лечението с rhGH при деца с ХБЗ 2-4 стадий е по-добър, отколкото при деца на продължително диализно лечение (Wuhl и съавт. 1996). Това показва, че ръстът само частично може да се повлияе от екзогенен GH, т.е. терапията с rhGH не премахва необходимостта от оптимизиране на лечението, с цел да се намали времето за диализно лечение.

Интересен е фактът, че въпреки съществуването на биологично „търсене“ на наваксването на ръста, децата на диализно лечение имат по-лош отговор към лечението с rhGH (Haffner D и съавт. 2000). **Предиктор на отговора на лечението с rhGH при деца с ХБЗ наред с първоначалното изоставане в ръста е и провежданото лечение на БН – консервативно или диализно.**

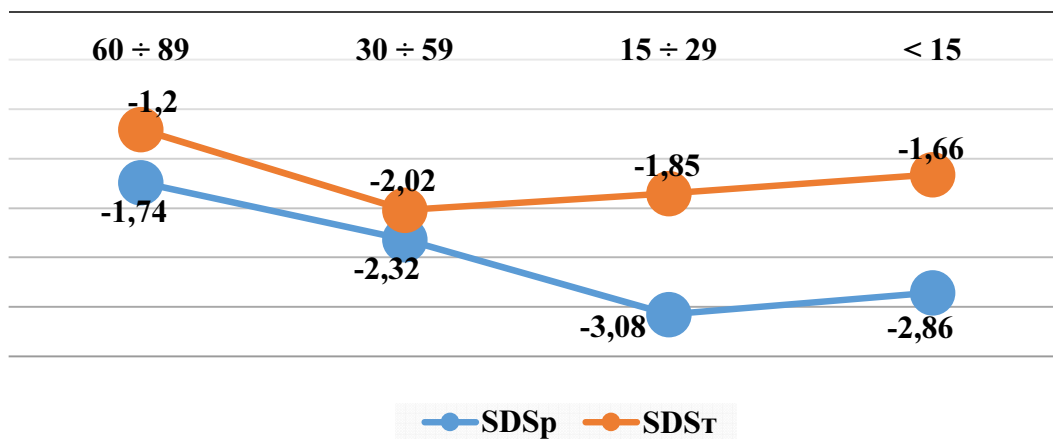
4.6. Растежен отговор и бъбречна функция

Резултатите от проучването показват най-тежко засягане на растежа при групата пациенти с креатининов клирънс $15 \div 29$ ml/min/1,73m² (SDSp -3,08), следвано от групата пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min/1,73m² (SDSp -2,86).

Изоставането на тегло е най-голямо при децата с креатининов клирънс $30 \div 59$ ml/min/1,73m² (фиг. 25 и 26):



Фиг. 25. Изоставане на ръста и теглото и стойности на креатининовия клирънс в началото на лечение с rhGH



Фиг. 26. Изоставането на тегло предхожда тежкото изоставане в ръста

Установеното по-голямо изоставане на тегло в по-ранните стадии на ХБЗ показва необходимостта от правилно хранене на децата и поставя въпроса за необходимостта от наличието на специалисти диетолози към диспансерите на деца с бъбречни заболявания. За да има добър растеж, на детето трябва да се осигури достатъчен калориен и белтъчен прием.

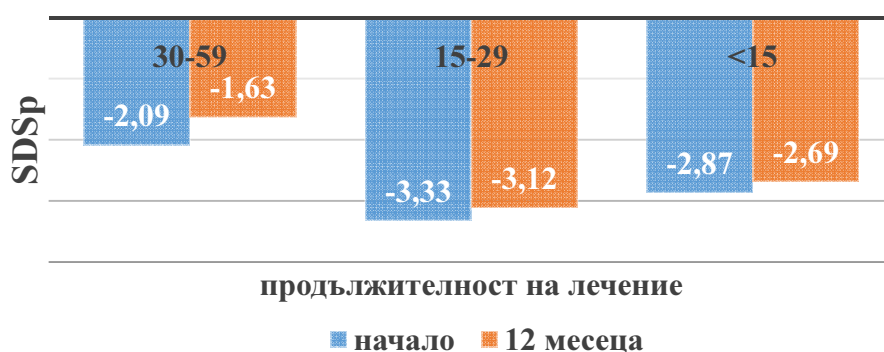
Освен най-тежко засягане в ръста, децата с креатининов клирънс 15÷29 ml/min/1,73m² са и най-многобройната група – 58,8 % от всички деца с ръст под 3-я перцентил (табл. 26):

Табл. 26. Процентно съотношение на децата с тежко изоставане в растежа в различните стадий на ХБЗ

Гломерулна филтрация ml/min/1,73m ²	% от децата < 3 ^{-ти} перцентил
< 15	33,3 %
15÷29	58,8 %
30÷59	41,6 %
60÷89	33,3 %

Високият процент на тежко изоставане в ръста в преддиализен стадий отново поставя въпроса за навременото обхващане и лечение на децата с ХБЗ и изоставане в ръста, от една страна, а от друга – за познаването на проблема. Това е един жизненоважен въпрос, върху който трябва да бъде насочено вниманието на педиатрите в широката мрежа.

Наблюдава се положителна корелация между ГФ и растежния отговор към лечението с rhGH. Тази връзка очевидно не зависи от възрастта, а от степента на бъбречното засягане. Децата с гломерулна филтрация между 30-59 ml/min/1.73m² имат най-добър отговор към лечението (фиг. 27):



Фиг. 27. Връзка между ГФ и растежен отговор

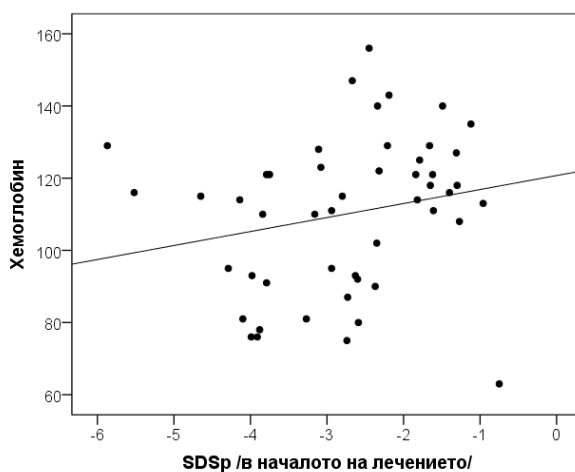
Лечението с rhGH дава значимо по-добро израстване на височина в ранните стадии на ХБЗ /3-ти стадий/, при креатининов

клирънс 30-59 ml/min/1,73m²/. Това потвърждава отново, че лечението с rhGH трябва да започва в ранните стадии на ХБЗ.

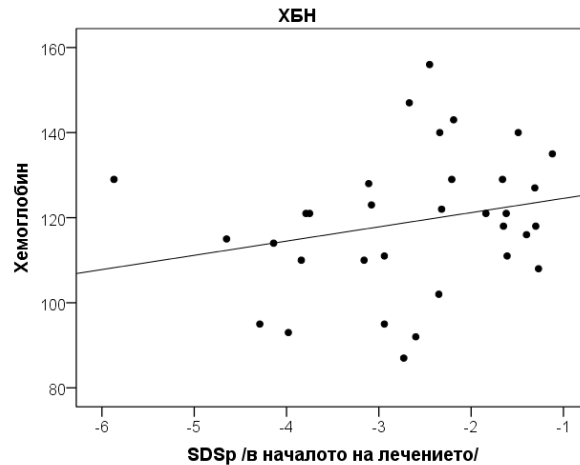
4.7. Растежен отговор и хемоглобин

Анемията се свързва класически с нисък ръст. Около 46 % от децата с ХБЗ са със стойности на хематокрита по-ниски от 34 %. Корекцията на анемията подобрява метаболизма на протеините, качеството на живот и сърдечната функция. Лечението с еритропоетин подобрява растежа, но не при всички. По литературни данни (Voeht M. и съавт. 2007) анемията има умерена, но сигнификантна връзка с ниския ръст.

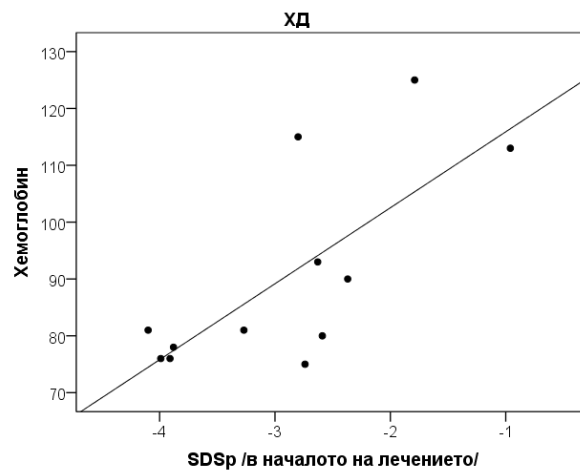
В проучването се установява значима положителна корелационна връзка между изоставането в ръста в началото на лечението с rhGH и хемоглобиновите нива ($r = 0,302$, $p = 0,035$, $n=49$) - фиг. 28, като децата на диализно лечение са с по-силно изразена корелация от децата на консервативно лечение - фиг. 29 и фиг. 30



Фиг. 28. Връзка между изоставането в ръста в началото на лечението с rhGH и нивото на хемоглобина



Фиг. 29. Корелационна връзка между нива на хемоглобин и SDSp при деца с ХБЗ 2÷4 стадий



Фиг. 30. Положително корелационна връзка между нива на хемоглобин и SDSp при деца с ХБЗ 5стадий- диализа

Децата с ХБЗ 2÷4 стадий са с по-малко изоставане в ръста и съответно по-високи хемоглобинови нива от децата на диализно лечение, при които се наблюдава статистически значима корелация между ниския ръст и ниските хемоглобинови нива ($p < 0,05$) - табл. 27.

Табл. 27. Положителна корелационна връзка между изоставането на ръст и хемоглобиновите нива при диализно лечение

	Корелационни връзки SDSp-Hb		
	r	p	N
ХБЗ 2÷4ст	0,275	0,121	33
ХД	0,579	0,049	12

Не се установява значима корелационна връзка между ръста и нивата на хемоглобина в отделните възрастови групи ($p > 0,005$) - табл. 28:

Табл. 28. Корелационна връзка между ръст и хемоглобин в отделните възрастови групи

Възрастова група	Корелационни връзки ръст - хемоглобин		
	r	p	N
≤ 1 год.	-0,370	0,069	25
6-12 год.	0,123	0,704	12

При проследяването се наблюдава значима обратно пропорционална корелационна връзка между ръста и хемоглобина ($r = -0,616$, $p = 0,019$) на 42-ия месец от лечението с rhGH. През останалото време връзката остава обратно пропорционална, но незначима (табл. 29):

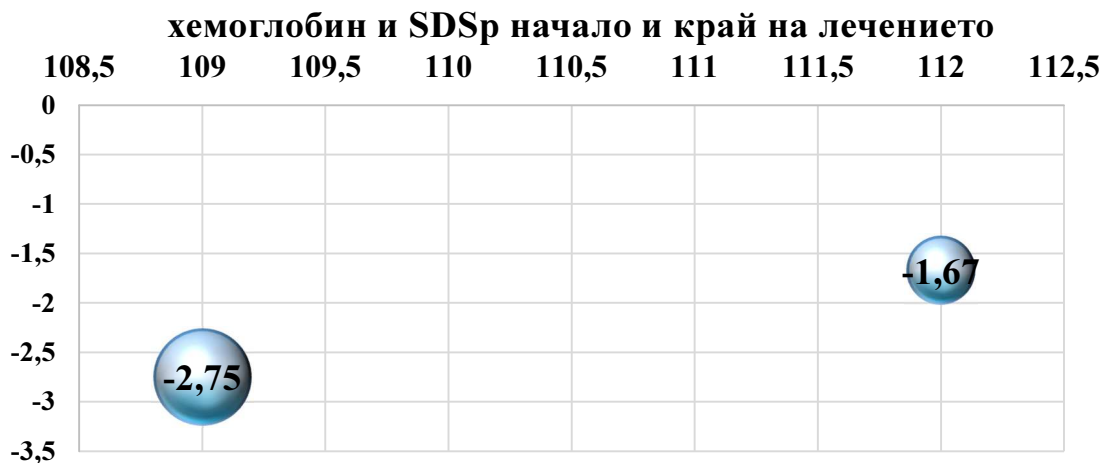
Табл. 29. Корелационна връзка между ръст и хемоглобин през периода на лечението с rhGH

Проследяване	Корелационни връзки ръст-хемоглобин		
	r	p	N
Начало	-0,152	0,297	49
След 3 месеца	-0,126	0,499	31
След 6 месеца	0,018	0,922	31
След 9 месеца	-0,103	0,545	37
След 12 месеца	-0,199	0,245	36
След 18 месеца	-0,207	0,290	28
След 24 месеца	0,218	0,285	26
След 30 месеца	-0,257	0,237	23
След 36 месеца	-0,403	0,078	20
След 42 месеца	-0,616	0,019	14
След 48 месеца	0,306	0,390	10
След 54 месеца	-0,401	0,222	11
След 60 месеца	-0,324	0,361	10

Не се установява връзка също и между растежната скорост и нивата на хемоглобина ($p > 0,05$). Резултатите от проучването, подобно на други мултицентрови проучвания, показват повлияване на

израстването на височина от хемоглобиновите нива. Анемията е независим рисков фактор за ниския ръст. В проучване с 49 деца на лечение с еритропоетин, М. Voehm и съавт.(2007) описват добър ефект по отношение на наваксването на растежа при 40 % от децата , като не се е налагало приложение на rhGH. Останалите 60 % не са имали подобен ефект.

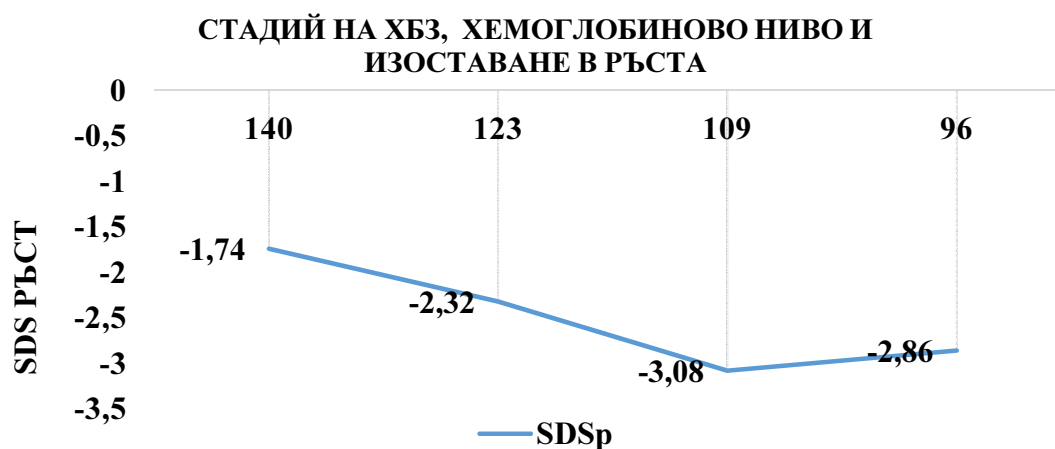
В хода на настоящото проучването, при относително стабилни и непроменливи нива на хемоглобина, се наблюдава статистически значимата промяна в ръста. Резултатите показват значително подобряване на ръста от SDS -2,75 на SDS -1,67 при едни и същи хемоглобиновите нива – 109,27 g/l в началото и 112,3 g/l на 60-тия месец от лечението с rhGH (фиг. 31):



Фиг. 31. Съпоставка между средното хемоглобиново ниво и SDSp в началото и края на лечение с rhGH

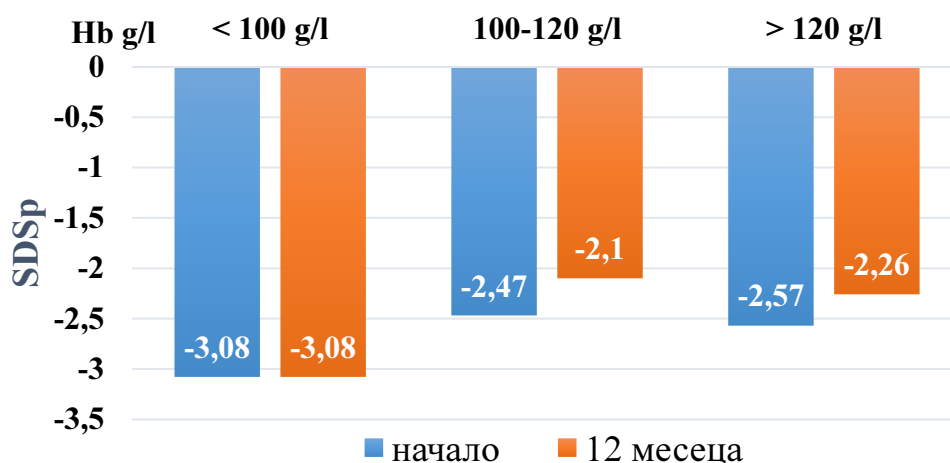
Съществува корелационна връзка между нивото на ГФ, хемоглобиновото ниво и изоставането в ръста. Колкото ГФ е по-висока, толкова хемоглобиновото ниво е по-високо, а изоставането в ръста е по-малко (фиг. 32). Затова лечението на анемията от бъбречен произход трябва да започва рано, с цел предотвъртяване на тежкото изоставане в

ръста. Въпреки че, лечението с еритропоетин не е панацея за израстването на ръст при деца с ХБЗ, то е необходимо.



Фиг. 32. Връзка между изоставането на ръст, хемоглобиновото ниво и стадия на ХБЗ

Установява се по-добро израстването на ръст при по-високи стойности на хемоглобина (фиг. 33). Това отново потвърждава, че лечението с rhGH трябва да започва в ранните стадии на ХБЗ, при стойности на хемоглобина в референтни граници за съответния пол и възраст.



Фиг. 33. Израстване на ръст и хемоглобинови нива

Анемията има сигнификантна корелация с ниския ръст при деца с ХБЗ. Отговорът към лечението с rhGH има корелация с анемията, но крайният ръст не зависи от хемоглобиновото ниво.

4.8. Метаболитен контрол на лекуваните деца с rhGH

Изхождайки от действието на ендогенния GH върху метаболитната обмяна в човешкия организъм, се проследява ефекта на лечението с rhGH върху определени показатели на обмяната, с цел ранно откриване на евентуални промени и странични действия.

- **Водно-електролитна обмяна**

При изследването на основните електролити не се наблюдават флуктуации извън референтните стойности (табл. 30А и табл. 30Б):

Табл. 30А. Серумни нива на натрий

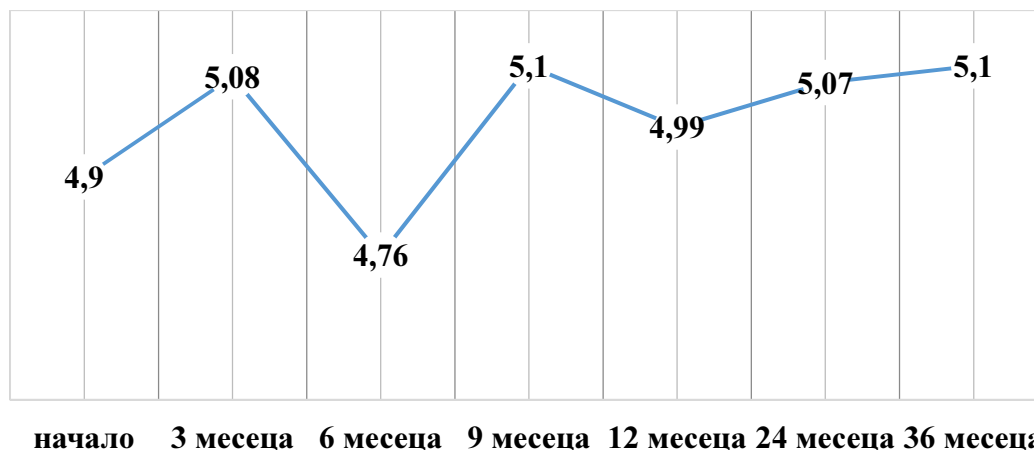
Na	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Начало	16	145,63	4,01	146,00	137,00	153,00	
3 месеца	16	142,31	6,44	144,00	126,00	150,00	
6 месеца	16	141,31	5,30	140,00	134,00	153,00	0,167
9 месеца	16	144,56	7,61	143,50	132,00	163,00	
12 месеца	16	141,69	4,84	141,50	134,00	150,00	

Табл. 30Б. Серумни нива на калий

K	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Начало	16	5,40	1,02	5,55	2,90	7,00	
3 месеца	16	5,15	1,16	4,95	3,40	7,30	
6 месеца	16	5,23	0,99	5,30	3,40	7,00	0,679
9 месеца	16	5,14	1,08	5,45	3,20	6,80	
12 месеца	16	5,08	0,94	5,10	3,50	7,00	

- **Въглехидратна обмяна**

Основната метаболитна промяна при приложение на екзогенен растежен хормон е увеличаване на серумните нива на инсулин. При болните от проучването не се намират отклонения нито в насока към хипер-, нито към хипогликемия (фиг. 34):



Фиг. 34. Средни стойности на кръвната захар на гладно при лечение с rhGH

- **Белтъчна обмяна**

Въпреки повишеният мускулен белтъчен катаболизъм и супресия на албуминовата синтеза в условията на ацидоза, 76,6 % от децата в проучването са със серумни нива на албумина със стойности нормални за възрастта, според нормите на National Kidney Foundation [159]. Няма деца с ниво на серумния албумин под 20 g/l. В същото време 70 % от децата са с тежко изоставане в растежа.

Изследванията показват, че няма корелация между изоставането в ръста (SDS = -2,92) и нивата на серумния албумин (средно 40,63 g/l при децата от проучването). Такива са и данните от анализа на NAPRTCS (2006, 2009). Подобряването само на хранителният статус не води до подобряване на растежа при деца с ХБЗ.

През целия период на лечение не се установява значима промяна при изследванията на общия белтък и албумините (табл. 31А и табл. 31Б):

Табл. 31А. Серумни нива на общ белтък

Общ белтък	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Начало	4	65,40	6,12	66,30	57,20	71,80	n/a
3 месеца	4	64,90	8,27	66,60	53,90	72,50	
6 месеца	4	63,28	6,26	64,95	54,50	68,70	
9 месеца	4	62,13	8,13	62,25	52,30	71,70	
12 месеца	4	65,23	6,13	64,65	58,90	72,70	

Табл. 31Б. Серумни нива на албумин

Албумин	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Начало	5	43,12	5,61	42,40	35,00	49,00	n/a
3 месеца	5	43,74	4,80	45,60	35,20	46,80	
6 месеца	5	45,36	5,92	47,00	35,30	50,70	
9 месеца	5	43,62	5,78	46,70	34,20	47,90	
12 месеца	5	41,14	8,43	43,40	26,80	48,20	

- **Чернодробна функция**

При проследяването по време на лечението с rhGH чернодробните показатели са в съответствие с лабораторните стандарти и показват несигнификантни вариации в рамките на нормата (табл. 32А, табл. 32Б и табл. 32В):

Табл. 32А. Серумни нива на АСАТ

АСАТ	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Начало	11	35,36	25,73	26,00	15,00	103,00	0,259
3 месеца	11	68,18	90,19	36,00	14,00	282,00	
6 месеца	11	47,73	48,47	31,00	16,00	179,00	
9 месеца	11	33,45	27,72	23,00	16,00	113,00	
12 месеца	11	29,00	13,18	26,00	13,00	51,00	

Табл. 32Б. Серумни нива на АЛАТ

АЛАТ	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Начало	11	37,09	60,12	13,00	8,00	214,00	0,446
3 месеца	11	95,64	195,20	12,00	7,00	648,00	
6 месеца	11	76,45	114,19	16,00	8,00	359,00	
9 месеца	11	27,55	40,71	12,00	8,00	147,00	
12 месеца	11	23,00	22,17	11,00	7,00	69,00	

Табл. 32В. Серумни нива на ГГТП

ГГТП	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Начало	8	25,88	37,15	12,00	6,00	117,00	
3 месеца	8	33,88	53,86	13,50	7,00	166,00	
6 месеца	8	49,38	69,93	11,50	9,00	187,00	0,795
9 месеца	8	43,63	91,14	12,00	6,00	269,00	
12 месеца	8	24,13	33,35	11,50	6,00	105,00	

• **Калциево-фосфорна обмяна, РТН**

Наблюдават се значими промени в стойностите на серумния калций ($p < 0,05$) през първата година от лечението с rhGH, което може да се обясни, от една страна, с по-бързия растеж през този период и от друга страна, с промените в калциево-фосфорната обмяна, свързани със стадия на бъбречното заболяване. Тези промени налагат корекция в терапията и доказват необходимостта от внимателно проследяване на децата с ХБЗ на лечение с rhGH (табл. 33А):

Табл. 33А. Серумни нива на калций

Калций	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Начало	15	2,37	0,37	2,54	1,70	2,84	
3 месеца	15	2,34	0,35	2,34	1,56	3,09	
6 месеца	15	2,40	0,24	2,45	1,97	2,89	0,037
9 месеца	15	2,38	0,33	2,37	1,78	3,36	
12 месеца	15	2,30	0,24	2,38	1,76	2,58	

Въпреки че, физиологичното действие на растежния хормон води до повишена тубулна реабсорбция на фосфати, не се наблюдават статистически значими промени в серумния фосфор и алкалната фосфатаза и значими корелации между растежната скорост и серумния калций ($p > 0,005$) – табл. 33Б и табл. 33В:

Табл. 33Б. Серумни нива на фосфор

Фосфор	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Начало	14	2,06	0,36	2,07	1,56	2,76	0,275
3 месеца	14	2,07	0,66	2,00	1,16	3,70	
6 месеца	14	1,98	0,50	1,95	1,32	3,29	
9 месеца	14	1,95	0,42	1,95	1,33	2,93	
12 месеца	14	1,91	0,38	1,93	1,21	2,52	

Табл. 33В. Серумни нива на алкална фосфатаза (АФ)

АФ	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Начало	13	566,38	455,03	362,00	184,00	1711,00	0,477
3 месеца	13	763,15	523,47	725,00	188,00	1810,00	
6 месеца	13	936,38	750,88	904,00	157,00	2251,00	
9 месеца	13	978,77	831,16	822,00	146,00	2626,00	
12 месеца	13	970,23	841,11	814,00	194,00	2776,00	

Серумните нива на РТН остават в границите на препоръчаните от KDOQI норми за съответния стадий на ХБЗ.

Промените в калциево-фосфорната обмяна доказват необходимостта от системно наблюдение на децата с ХБЗ на лечение с rhGH, с цел недопускане на хиперпаратиреоидизъм. В хода на проучването при четири деца се наблюдава покачване на РТН, което налага временно да се преустанови лечението. Това потвърждава наблюденията, че rhGH повишава нивото на РТН и може да доведе до влошаване на реналната остеодистрофия, поради което трябва да се проследява стриктно калциево-фосфорната обмяна и РТН при деца на лечение с rhGH.

• Бъбречна функция

Физиологичното действие на растежния хормон води до увеличаване на ГФ и реналния плазмен обем, което от своя страна, се свързва с гломерулна хиперфилтрация, водеща до гломерулосклероза. Въпреки това, при деца получаващи терапия с rhGH, не е установено влошаване на бъбречната функция. Това се потвърждава и в настоящото

проучване. Не се установи влошаване на ГФ в хода на лечение с rhGH. Корелационната връзка е обратно пропорционална през целия период на лечение, със статистическа значимост на 3-я, 6-я и 18-я месец от лечението (табл. 34):

Табл. 34. Корелационна връзка между ръст и ниво на ГФ в отделните периоди на лечение

Корелационни връзки ГФ-ръст			
Проследяване	r	p	N
Начало	-0,192	0,185	49
След 3 месеца	-0,381	0,034	31
След 6 месеца	-0,534	0,002	32
След 9 месеца	-0,240	0,152	37
След 12 месеца	-0,245	0,150	36
След 18 месеца	-0,415	0,028	28
След 24 месеца	-0,150	0,455	27
След 30 месеца	-0,322	0,143	22
След 36 месеца	-0,384	0,094	20
След 42 месеца	-0,385	0,175	14
След 48 месеца	-0,537	0,110	10
След 54 месеца	-0,333	0,318	11
След 60 месеца	-0,225	0,532	10

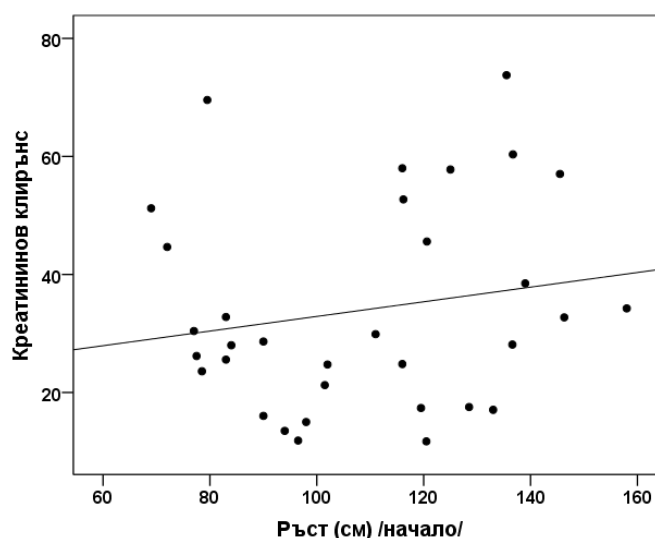
Подобна обратно пропорционална връзка, със значимост на 6-я я, 18-я и 48-я месец се наблюдава и между нарастването на тегло и нивото на гломерулна филтрация (табл. 35):

Табл. 35. Корелационна връзка между тегло и нивото на ГФ в отделните периоди на лечение

Корелационни връзки ГФ-тегло			
Проследяване	r	p	N
Начало	-0,160	0,272	49
След 3 месеца	-0,245	0,184	31
След 6 месеца	-0,497	0,004	32
След 9 месеца	-0,134	0,431	37
След 12 месеца	-0,173	0,312	36
След 18 месеца	-0,394	0,038	28
След 24 месеца	-0,160	0,425	27
След 30 месеца	-0,291	0,189	22
След 36 месеца	-0,397	0,083	20
След 42 месеца	-0,464	0,095	14
След 48 месеца	-0,681	0,030	10

След 54 месеца	-0,427	0,190	11
След 60 месеца	-0,576	0,082	10

Лечението с rhGH няма значимо влияние върху нивото на ГФ. То е свързано с нарастването на растежната скорост, но не повлиява ГФ ($r = 0,175$, $p = 0,330$, $N = 33$ деца с ХБЗ 2÷4 стадий) - фиг. 35:



Фиг. 35. Корелационна връзка между височина и креатининов клирънс

Това е описано от повечето автори през годините (Rees L и съавт. 1989 Seilkaly MG и съавт. 2006). По-нови съобщения също не намират статистически значим ефект върху серумния креатинин и бъбречната функция (Youssef D и съавт. 2012, Melts O и съавт. 2015).

В настоящото проучване не се наблюдават статистически значими промени в серумните нива на урея, креатинин и креатининов клирънс по време на лечението с rhGH - табл. 36А, 36В, 36В.

Табл. 36А. Серумни нива на урея

Уреа	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Начало	7	18,33	7,80	14,80	10,90	31,20	n/a
3 месеца	7	19,10	7,72	17,50	9,00	32,30	
6 месеца	7	18,69	6,95	16,40	11,80	31,50	
9 месеца	7	20,79	6,98	19,10	12,70	28,90	
12 месеца	7	16,81	4,99	16,40	11,80	24,70	

Табл. 36Б. Серумни нива на креатинин

Креатинин	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Начало	7	237,29	149,50	219,00	66,00	504,00	
3 месеца	7	282,14	201,07	240,00	38,00	639,00	
6 месеца	7	292,86	190,82	288,00	52,00	626,00	n/a
9 месеца	7	300,29	174,25	281,00	62,00	541,00	
12 месеца	7	325,14	178,08	318,00	91,00	608,00	

Табл. 36В. Креатининов клирънс

Креатининов клирънс	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Начало	7	29,12	12,97	32,73	11,71	51,22	
3 месеца	7	32,98	29,31	22,57	9,58	96,71	
6 месеца	7	28,14	20,21	22,81	9,99	71,61	n/a
9 месеца	7	26,09	17,34	20,67	11,74	63,22	
12 месеца	7	23,17	11,60	20,40	11,88	44,63	

Резултатите от проучването показват, **че лечението с rhGH не дава негативно отражение върху метаболитната обмяна.** Това съобщават и повечето автори. Обратно, D. Fischer и съавт. (2009) намират, че краткосрочното лечение с rhGH при пациенти с ХБЗ не засяга само секрецията на инсулин и глюкозния метаболизъм, но повлиява и липидния статус, вкл. нивата на LDL-холестерол, лептин и хомоцистеин. Те препоръчват провеждането на дългосрочни проучвания, за да се оцени въздействието на rhGH върху сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност.

4.9. Костна и хронологична възраст

Установява се силна положителна корелационна връзка между костната и хронологична възраст в началото на ХБЗ ($r=0.830$, $p=0.003$). Същата тенденция се наблюдава и при изследване на връзката между костната възраст и хронологичната възраст в началото на лечението ($r=0.921$, $p<0.001$) табл. 37

Табл. 37. Костна и хронологична възраст

Костна възраст (месеци)↔	Възраст в началото на заболяването (години)	Възраст в началото на лечението (месеци)
r	0,830	0,921
p	0,003	<0,001
N	10	10

4.10. Растежен отговор и кръвно налягане

Кръвното налягане се проследява при всяка визита на децата. Не се намират отклонения в стойностите, както на систолата, така и на диастолата. В началото на лечението средните стойности са 112/71 mmHg, а след 12-месечно лечение – 110/71 mmHg.

4.11. Фундоскопия

Преди започване на лечение с rhGH и на всеки 6 месеца след началото е извършвана фундоскопия с оглед установяване на промени в очните дъна, обусловени от повишено вътречерепно налягане. Такива не се установяват при наблюдаваните пациенти за целия период на проследяване.

5. ИЗВОДИ

1. Намерената висока честотата на тежко изоставане на ръста във всички възрастови групи при децата с ХБЗ 2-5 стадий говори за непознаване на проблема и късна диагноза

2. Лечението с rhGH има статистически и клинически значим ефект върху нарастването на ръста при деца с ХБЗ, но отговорът към лечението с rhGH е мултифакторен.

3. Резултати от проучването показват: полът, малката възраст и ранното започване на лечението с rhGH, диагнозата довела до ХБЗ, стадия на ХБЗ, лечението на ХБЗ – консервативно или диализното и анемията като фактори, определящи отговора към лечението с rhGH.

4. Наблюдава се право пропорционална корелация между костната и хронологичната възраст.

5. Лечението с rhGH при деца с ХБЗ не води до влошаване на бъбречната функция.

6. Не се установяват промени в метаболитния статус при децата на лечение с rhGH

7. Всички деца с ХБЗ 2-5 стадий и изоставане в ръста показват положително повлияване на ръста при лечение с rhGH без значими странични прояви

8. За да се достигне таргентния ръст, лечението трябва да започва в ранните стадии на ХБЗ и да е продължително.

9. Прилагането на rhGH при деца с ХБЗ 2-5 стадий и изоставане в ръста е средство на избор за достигане на нормален ръст при тези деца

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечението с rhGH подобрява растежната скорост и крайния ръст при деца с ХБЗ 2÷5 стадий. То е средство на избор за лечението на ниския ръст при тези деца. Лечението трябва да започва в по-ранните стадии на ХБЗ, при малък растежен дефицит. Тогава се очаква и по-добър ефект от лечението с rhGH.

Лечението с rhGH е ефективно и безопасно и подпомага успешния изход от една бъдеща бъбречна трансплантация.

Първоначалната степен на забавяне на растежа, подлежащо бъбречно заболяване (наследствено бъбречно заболяване), нивото на ГФ (в началото), продължителността на терапията с rhGH, продължителността на консервативно лечение и/или диализно лечение, пубертетно забавяне (> 2 стандартни отклонения), полът и възрастта при започване на лечението с rhGH са само част от значимите предиктори на отговора на терапията. Това обяснява общата вариабилност на отговора, която се движи между 33 и 61 %. Дългосрочна терапия с rhGH на пациенти с ХБЗ води до повишаване на ръста в зряла възраст, но отговорът е намален при пациенти на диализа и/или с тежко закъснял пубертет.

Въз основа на резултатите от проведеното проучване и с оглед ранната диагноза и лечение на ниския ръст при деца с ХБЗ, ние предлагаме:

1. Алгоритъм за започване на лечение с rhGH при деца с ХБЗ и нисък ръст (приложение 1);
2. Алгоритъм за оценка на лечението с rhGH при деца с ХБЗ и нисък ръст (приложение 2).

Те ще помогнат, от една страна, общопрактикуващите лекари рано да обърнат внимание на проблема и да насочат навреме децата към детски нефролог, а от друга страна, ще помогнат на лекарите – специалисти в подхода към ранната преценка и оптималното лечение на ниския ръст при деца с ХБЗ.

7. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

7.1. Приноси с оригинален характер

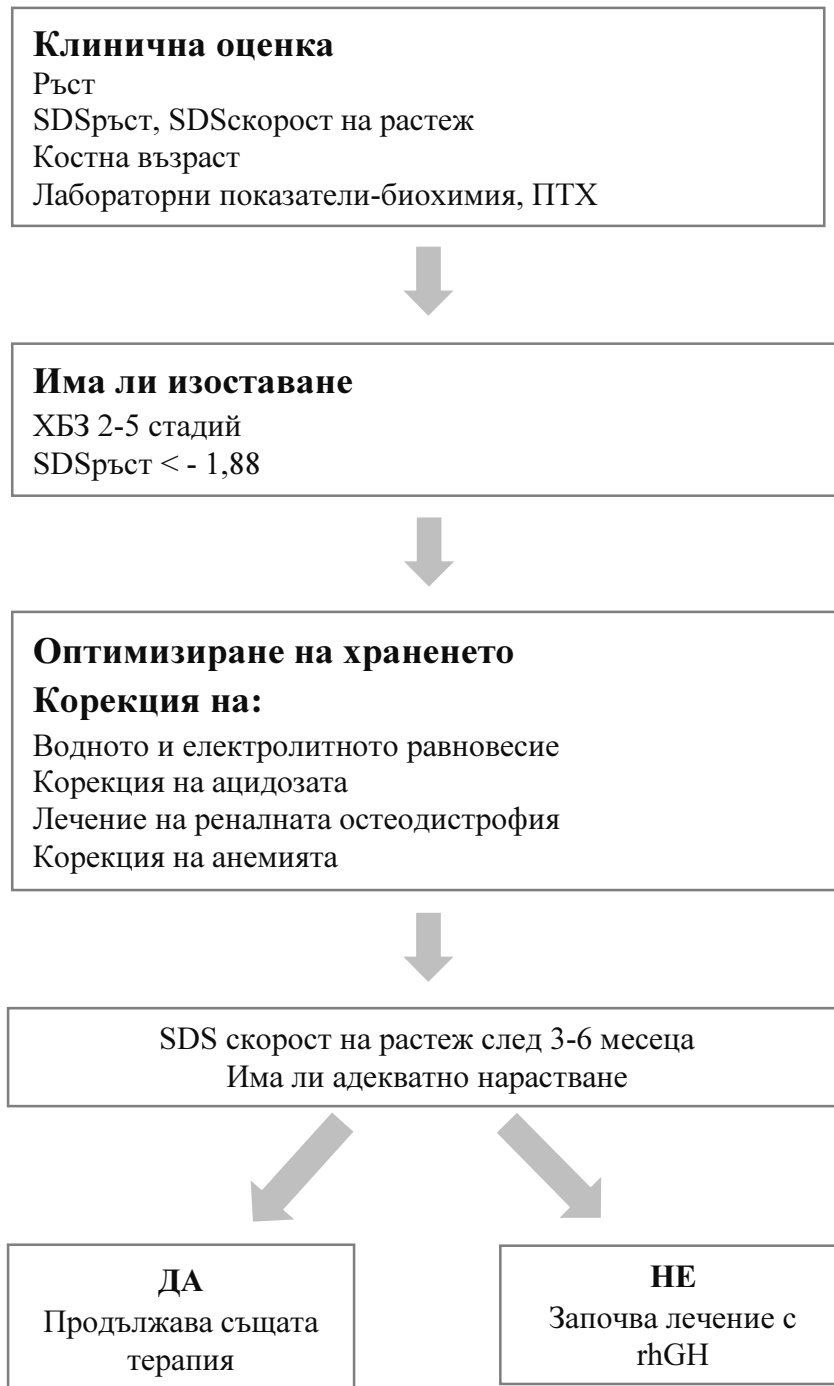
1. За първи път у нас е въведено лечение с rhGH на деца с ХБЗ 2÷5 стадий и изоставане в растежа.
2. За първи път у нас се анализира честотата и тежестта на изоставането в растежа на деца с ХБЗ 2÷5 стадий.
3. За първи път у нас е проведено лонгитудинално проучване на деца с ХБЗ 2÷5 стадий и изоставане в растежа, което е и единственото в страната до този момент.
4. Изработен и въведен в клиничната практика е алгоритъм за започване на лечение с rhGH при деца с ХБЗ 2÷5 стадий и изоставане в растежа.
5. Въведен в клиничната практика е алгоритъм за оценка на лечението с rhGH при деца с ХБЗ 2÷5 стадий и изоставане в растежа.

7.2. Приноси с потвърдителен характер

1. Резултатите от проучването потвърждават съобщенията в литературата, че лечението с rhGH е средство на избор при деца с ХБЗ 2÷5 стадий и изоставане в растежа.
2. Потвърди се мултифакторната генеза не само на ниския ръст, но и на отговора към лечението с rhGH при деца с ХБЗ 2÷5 стадий и изоставане в растежа.
3. Доказа се добрият ефект от лечение с rhGH в малката възраст при деца с ХБЗ 2÷5 стадий и изоставане в растежа.
4. Доказа се добрият ефект върху крайния ръст при продължително лечение с rhGH при деца с ХБЗ 2÷5 стадий и изоставане в растежа.

8. ПРИЛОЖЕНИЯ

8.1. Приложение 1: Алгоритъм за започване на лечение с rhGH при деца с ХБЗ и изоставане в растежа

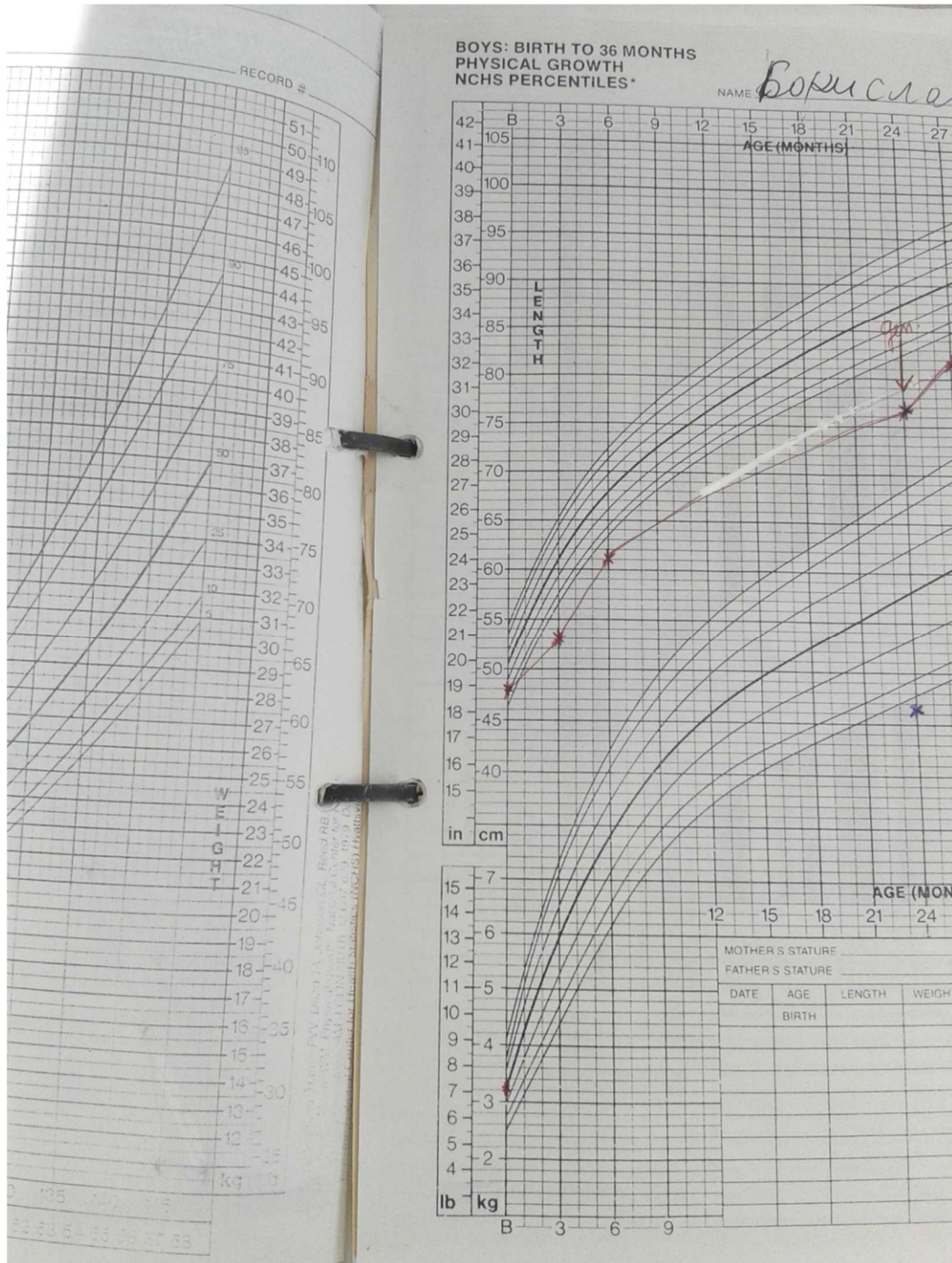


8.2. Приложение 2: Алгоритъм за оценка на лечението на нисък ръст при деца с ХБЗ и изоставане в растежа

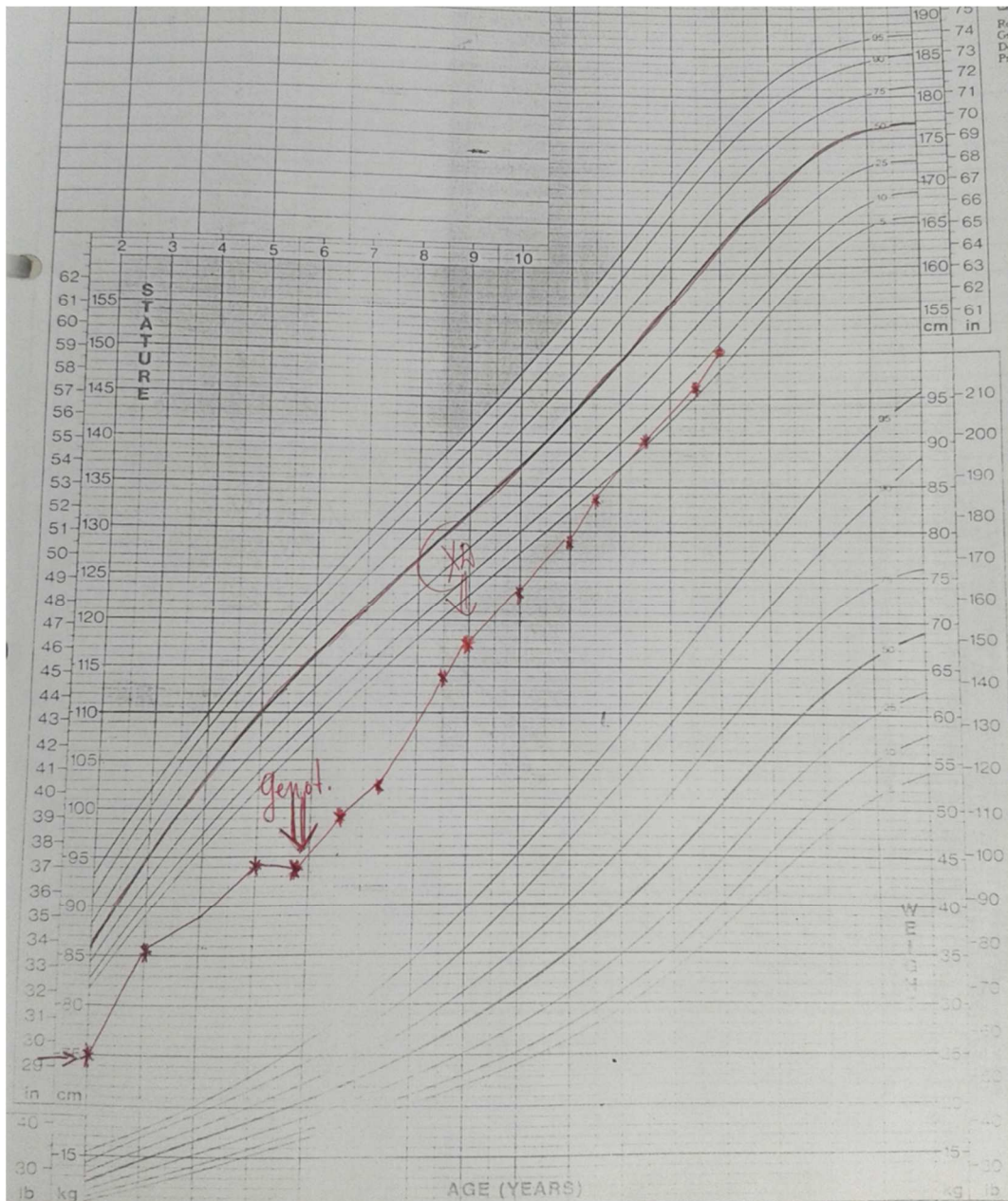
АЛГОРИТЪМ ЗА ОЦЕНКА НА ЛЕЧЕНИЕТО НА НИСЪК РЪСТ ПРИ ДЕЦА С ХБЗ



Растежна крива при дете с ХБЗ (консервативно лечение) и лечение с rhGH. На 13-годишна възраст, преминало към диализно лечение без да е спирано лечението с rhGH.

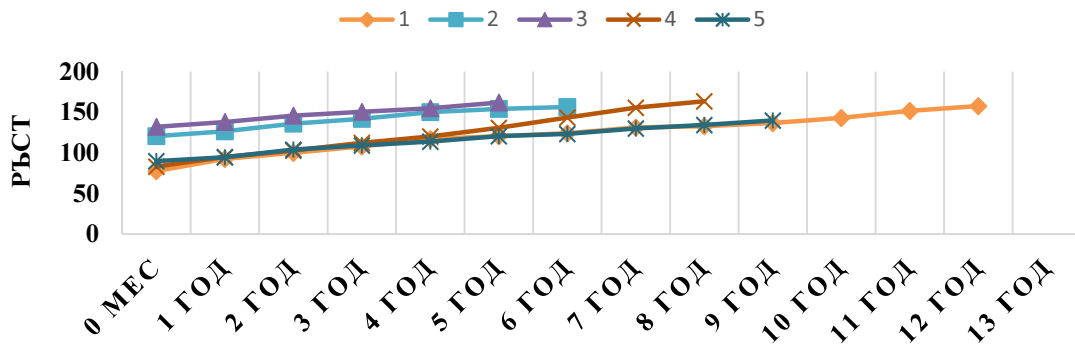


Растежна крива при дете с ХБЗ (консервативно лечение) и лечение с rhGH. На 9-годишна възраст, преминало към диализно лечение. На 13-годишна възраст е спряно лечението с rhGH поради данни за хиперпаратиреоидизъм.

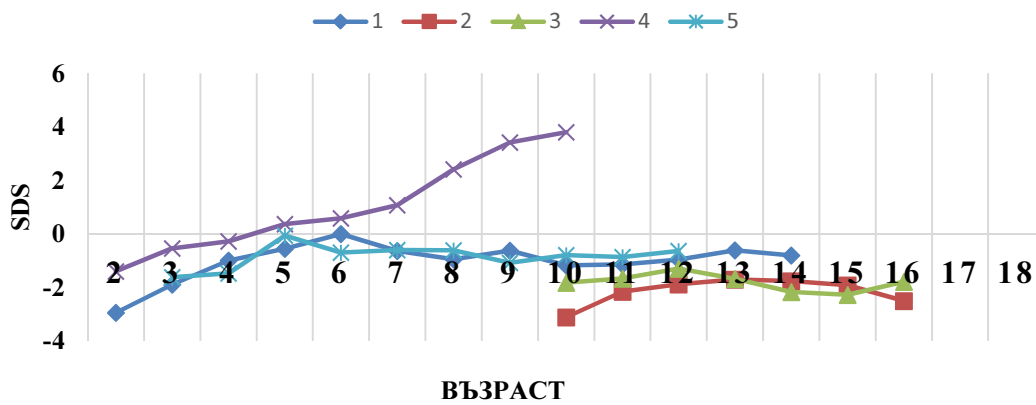


8.4. Приложение 4: Графики на промяна на ръста при лечение с растежен хормон продължило над 6 години

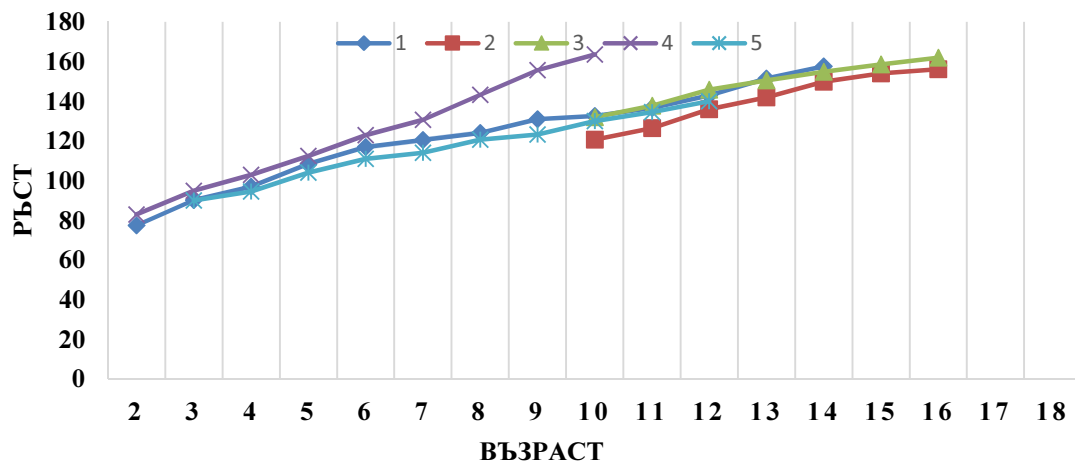
НАРАСТВАНЕ НА ВИСОЧИНА (СМ) ПРЕЗ ЦЕЛИЯ ПЕРИОД НА ЛЕЧЕНИЕ



НАРАСТВАНЕ НА SDS-РЪСТ



НАРАСТВАНЕ НА ВИСОЧИНА И НАЧАЛОТО НА ЛЕЧЕНИЕ



9. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

9.1. Публикации

Публикации в научния печат в България

1. **Митева П** - Растежен хормон, сп. Медицина и спорт, 4, 2006; 4-6
2. **Митева П** – Оценка и лечение на нисък ръст при деца с хронична бъбречна недостатъчност, сп. Педиатрия 1, 2014 supp, 18-20
3. **Митева П** – Фактори, повлияващи растежа след бъбречна трансплантация, сп. Педиатрия 1, 2016 / под печат /

9.2. Научни съобщения

Научни съобщения в България

1. Анадолийска А., Анадолийски К., **Митева П.**, Русинов Д. Лечение на деца с терминална бъбречна недостатъчност с rhGH (Genotropin – Pharmacia&Upjohn). IX-ти Педиатричен конгрес с международно участие, 31 май-2 юни, 2001, Пловдив, абстр., 120
2. **Митева П**, Д. Русинов, М. Гайдарова, К. Анадолийски- Лечение с рекомбинантен растежен хормон при деца с хронична бъбречна недостатъчност – X-ти Национален конгрес по педиатрия, 2-4.06.2005.
3. **П. Митева**, Д. Русинов, Т. Цанова, М. Гайдарова , Н. Гечев Проследяване растежа на деца след бъбречна трансплантация, XIII-ти Национален конгрес по педиатрия, 28-31.5.2015, Несебър
4. **Митева П**, Д. Русинов, Т. Цанова Лечение с рекомбинантен човешки растежен хормон при деца с ХБЗ и изоставане на ръст Нефрология, диализа и трансплантация, год.21, бр.2 2015

Научни съобщения на международни научни форуми

1. Roussinov D, Anadoliiska A, Apostolova S. & **Miteva P.** Impact of chronic renal failure on growth, physical ability and wellbeing in children. Children at risk – An international, interdisciplinary conference. 13-16 May, 1992, Bergen, Norway

2. Anadoliiska A, Roussinov D, Apostolova S, **Miteva P.** Impact of chronic renal failure on growth, physical ability and wellbeing in children. XXIX Congress of the EDTA - ERA, 28 June – 1 July 1992, Paris, France

3. Apostolova S, Anadoliiska A, Roussinov D, **Miteva P.** Growth disorders in children with end stage renal failure on maintenance haemodialysis therapy. First european paediatric congress, 9-12 March, 1994, Paris, France

4. **P.Miteva**, D. Roussinov, T.Tzanova, R. Shumnalieva. Growth after renal transplantation, 7th europaediatrics congress of EPA, V, 2015, Florence, Italia

5. **P.Miteva**, D. Roussinov, E. Stefanova, R. Shumnalieva – Impact of recombinant human growth hormone on height in children with chronic kidney disease, 54-th Annual Meeting of ESPE, X, 2015, Barcelona, Spain