



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

Д-р ГАЛЯ СПАСОВА ЗЛАТАНОВА-РАШКОВА

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

ДИСЕРТАЦИЯ

за присъждане на образователна и научна степен
“ДОКТОР”

Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт”

Професионално направление: „Медицина”

Научна специалност: „Педиатрия”

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

проф. д-р Емил Паскалев, дмн

София, 2023

СЪДЪРЖАНИЕ

СПИСЪК НА ТАБЛИЦИТЕ	7
СПИСЪК НА ГРАФИКИТЕ	11
СПИСЪК НА ПРИЛОЖЕНИЯТА	11
СПИСЪК НА СЪКРАЩЕНИЯТА	12
УВОД	15
I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	17
1. Анатомия и физиология на гломерула	17
1.1. Анатомия на гломерула	17
1.2. Физиология на гломерула	18
1.2.1. Гломерулна филтрация и филтрационна мембрана	18
1.2.2. Сили осъществяващи филтрацията	19
1.2.3. Регулация на гломерулната филтрация	19
2. Нефротичен синдром	21
2.1. Кратки исторически данни	21
2.2. Съвременна представа за нефротичния синдром	22
2.2.1. Определение	22
2.2.2. Лечение при дебюта на нефротичен синдром	22
2.2.3. Епидемиология	23
2.2.4. Етиология и патогенеза на нефротичния синдром	24
2.2.4.1. Циркулиращи фактори	24
2.2.4.2. Ролята на Т-клетките	26
2.2.4.3. Ролята на В-клетките	26
2.2.4.4. Ролята на подоцита	27
2.2.4.5. Връзка с HLA системата	27
2.2.4.6. Генетични фактори	27
2.2.5. Хистологични промени	29
2.2.5.1. Перкутанна бъбречна биопсия	29
2.2.5.2. Хистологични варианти	31

2.2.5.2.1. Болест на минималните промени	31
2.2.5.2.2. Мезангиопролиферативен гломерулонефрит	32
2.2.5.2.3. Фокално-сегментна гломерулна склероза	32
2.2.5.2.4. Имуннофлуоресцентни особености при описаните по-горе три хистологични варианта	34
2.2.5.2.5. Мембранозен гломерулонефрит	34
2.2.5.2.6. Мезангиокапилярен гломерулонефрит (тип I)	35
2.2.5.2.7. С3 гломерулонефрит	35
2.2.5.2.8. Болест на плътните отлагания	36
2.2.5.2.9. Дифузна мезангиална склероза	36
2.2.6. Клинична картина и лабораторни промени при деца с нефротичен синдром	38
2.2.6.1. Клинична картина на нефротичния синдром	38
2.2.6.2. Лабораторни изследвания	39
2.2.6.2.1. Уринен анализ	39
2.2.6.2.2. Кръвни тестове	39
2.2.7. Усложнения при НС	40
2.2.7.1. Остра бъбречна увреда (ОБУ)	40
2.2.7.2. Инфекции	40
2.2.7.3. Тромбоза	40
2.2.7.3. Нарушен растеж/наднормено тегло	41
2.2.7.4. Хронично бъбречно заболяване	41
2.2.8. Лечение	42
2.2.8.1. Лечение на негенетичния КРНС	42
2.2.8.1.1. Симптоматична терапия	42
2.2.8.1.1.1. Хранителен режим	42
2.2.8.1.1.2. Лечение на оточния синдром	42
2.2.8.1.1.3. Други антипротеинурични средства	43
2.2.8.1.1.4. Лечение на дислипидемията	44
2.2.8.1.1.5. Лечение на повишеното артериално налягане	45

2.2.8.1.1.6. Лечение на хипокалциемия	45
2.2.8.1.1.7. Лечение на хипотиреоидизма	45
2.2.8.1.1.8. Лечение с нестероидни противовъзпалителни средства	45
2.2.8.1.2. Профилактика и лечение на усложненията	46
2.2.8.1.2.1. Профилактика и лечение на тромботични усложнения	46
2.2.8.1.2.2. Профилактика и лечение на инфекциите. Имунизации	46
2.2.8.1.2. Патогенетична терапия	47
2.2.8.1.2.1. Лечение на първа изява	47
2.2.8.1.2.2. Лечение на КРНС	47
Пулсове с Метилпреднизолон	47
Алкилиращи агенти	48
Калциневринови инхибитори	49
Антипролиферативни медикаменти	55
Микофенолат мофетил (МФМ)	55
Моноклонални антитела и нови терапевтични агенти	56
2.2.8.2. Лечение на генетичните форми	60
2.2.8.2.1. Лечение на вроденият КРНС (основно финландски тип)	60
2.2.8.2.1.1. Антипротеинурични медикаменти	60
2.2.8.2.1.2. Вливане на белтък	61
2.2.8.2.1.3. Хранене	61
2.2.8.2.1.4. Допълнително лечение	62
2.2.8.2.1.5. Едностранна/двустранна нефректомия и диализно лечение	62
2.2.8.2.1.6. Бъбречна трансплантация	63
Прогноза при децата с КРНС	63
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	67
III. ПАЦИЕНТИ И МЕТОД	69
1. Пациенти	69
2. Използвани методи	69
IV. РЕЗУЛТАТИ	75

1. Резултати към зад. 1	75
2. Резултати към зад. 2	84
3. Резултати към зад. 3	94
4. Резултати към зад. 4	107
5. Резултати към зад. 5	120
6. Резултати към зад. 6	127
V. ОБСЪЖДАНЕ	129
1. Обсъждане към зад. 1	129
2. Обсъждане към зад. 2	140
3. Обсъждане към зад. 3	153
4. Обсъждане към зад. 4	163
5. Обсъждане към зад. 5	172
6. Обсъждане към зад. 6	181
VI. ИЗВОДИ	183
VII. ПРИНОСИ	185
VIII. БИБЛИОГРАФИЯ	187

СПИСЪК НА ТАБЛИЦИТЕ

- Табл. 1* Причини за провеждане на ПББ в детската възраст (Великобритания)
- Табл. 2* Причини за провеждане на ПББ в детската възраст (Италия)
- Табл. 3* Хистологични варианти при деца с идиопатичен НС преди и след 1990 г. (САЩ)
- Табл. 4* Хистологични варианти при деца с идиопатичен НС преди и след 1997 г. (Саудитска Арабия)
- Табл. 5* Стадиране на ХБЗ
- Табл. 6* Период на проследяване (мес.) в основната и контролната група (Mann-Whitney Test)
- Табл. 7* Честота на КРНС и КЗ/ЧРНС в България
- Табл. 8* Полово разпределение в двете групи (Chi-Square Tests)
- Табл. 9* Възраст на изява на НС в двете групи (Mann-Whitney Test)
- Табл. 10* Клинична картина при първа изява в двете групи (Chi-Square Tests)
- Табл. 11* Наличие на хематурия при изявата на НС в двете групи (Fisher's Exact Test)
- Табл. 12* Бъбречни биопсии в двете групи (Fisher's Exact Test)
- Табл. 13* Среден период (в мес.) от дебюта на НС до провеждането на ПББ в двете групи (Mann-Whitney test)
- Табл. 14* Хистологични варианти в двете групи
- Табл. 15* Връзка между хистологичен вариант и клиника при първа изява общо за двете групи
- Табл. 16* Връзка между хистологичен вариант и хематурия общо за двете групи
- Табл. 17* Патогенни и потенциално патогенни варианти в изследваните гени в основната група
- Табл. 18* Придружаващи заболявания при пациентите в двете групи
- Табл. 19* Приложение на продължителна КС терапия в двете групи (Chi-Square Tests)
- Табл. 20* Ефект от лечението с ЦФ при пациентите в двете групи (Fisher's Exact Test)
- Табл. 21* Имуносупресор на първи избор след КС в двете групи (Fisher's Exact Test)
- Табл. 22* Продължителност на лечението с ЦиА в двете групи (Mann-Whitney test)
- Табл. 23* Ефект от лечението с ЦиА в двете групи (Fisher's Exact Test)
- Табл. 24* Средни кръвни нива на ЦиА в двете групи (Fisher's Exact Test)
- Табл. 25* Връзка между кръвните нива на ЦиА (C_2/C_0) и ефекта от лечението в двете групи (Fisher's Exact Test)
- Табл. 26* Причина за преустановяване на лечението с ЦиА в двете групи (Fisher's Exact Test)

- Табл. 27** *Ефект върху заболяването след преустановяване на лечението с ЦиА в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 28** *Нужда от промяна в лечението (друг имуносупресор или комбинирана имуносупресивна терапия) при пациентите в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 29** *Продължителност на лечението с МФМ в двете групи (Mann-Whitney test)*
- Табл. 30** *Ефект от лечението с МФМ в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл.31** *Средни кръвни нива на МФМ в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 32** *Връзка между кръвното ниво на МФМ и ефекта от терапията с него в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 33** *Причина за преустановяване на лечението с МФМ в двете групи*
- Табл. 34** *Ефект върху заболяването след преустановяване на лечението с МФМ в двете групи*
- Табл. 35** *Продължителност на лечение с ЦиА и МФМ (мес.) в двете групи (Mann-Whitney test)*
- Табл. 36** *Ефект от лечението с два имуносупресора в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 37** *Нужда от приложението на ACE инхибитор в двете групи (Chi-Square Tests)*
- Табл. 38** *Влияние на пола върху нуждата от продължително КС лечение и отговора към терапията с ЦиА и МФМ в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 39** *Връзка между възраст при първа изява и нужда от продължителна КС терапия и ефекта от лечението с ЦиА и МФМ в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 40** *Връзка между етническа принадлежност и нужда от продължителна КС терапия в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 41** *Връзка между етническа принадлежност и отговор към лечението с ЦиА и МФМ в основната група (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 42** *Връзка между клиничната изява на НС и нуждата от продължителна КС терапия в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 43** *Връзка между клиничната картина при първа изява на НС и ефекта от терапията с ЦиА и МФМ в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 44** *Връзка между наличието на хематурия и нуждата от продължителна КС терапия в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 45** *Връзка между наличието на хематурия и ефекта от лечение с ЦиА и МФМ в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 46** *Връзка между хистологичен вариант (общо за двете групи) и нуждата от продължителна КС терапия (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 47** *Влияние на хистологичния вариант върху ефекта от лечението с ЦиА (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 48** *Влияние на хистологичния вариант върху ефекта от лечението с МФМ (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 49** *Отговор към терапия с ЦиА при пациенти с КРНС (с и без генетична мутация) (Fisher's Exact Test)*

- Табл. 50** *Отговор към терапия с МФМ при пациенти с КРНС (с и без генетична мутация) (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 51** *Влияние на пола, възрастта при първа изява, клиничната картина, наличието на хематурия и доказани генетични мутации върху нуждата от лечение с АСЕ инхибитор в двете групи*
- Табл. 52** *Влияние на хистологичния вариант върху нуждата от лечение с АСЕ инхибитор (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 53** *Честота на рецидивите в двете групи (Mann-Whitney test)*
- Табл. 54** *Честота на хоспитализациите в двете групи (Mann-Whitney test)*
- Табл. 55** *Данни за серумен албумин, оточен синдром и редукция на теглото в края на лечението при рецидив на НС в двете групи*
- Табл. 56** *Нужда от лечение с Хуман албумин при рецидивите на НС в двете групи (Chi-Square Tests)*
- Табл. 57** *Нужда от приложение на антикоагулант в профилактична доза при рецидивите на НС в двете групи (Chi-Square Tests)*
- Табл. 58** *Наблюдавани усложнения от основното заболяване в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 59** *Данни за повишено АН в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 60** *Влияние на хистологичния вариант върху наблюдаваните усложнения в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 61** *Влияние на възрастта при първа изява, пола и продължителната КС терапия върху наблюдаваните усложнения в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 62** *Установени странични ефекти от лечението с ЦиА в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 63** *Връзка между продължителността на лечение с ЦиА и наблюдаваните усложнения в двете групи (Mann-Whitney test)*
- Табл. 64** *Наднормен ВМІ в края на проследяването в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 65** *Връзка между пол и ВМІ в края на проследяването в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 66** *Връзка между възраст при първа изява и ВМІ в края на проследяването в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 67** *Връзка между продължителната КС терапия и ВМІ в края на проследяването (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 68** *Ръст в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 69** *Връзка между пол и ръст в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 70** *Връзка между възраст при първа изява на НС и ръст в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 71** *Връзка между приложената продължителна КС терапия и ръст в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)*
- Табл. 72** *Връзка между персистираща протеинурия и ръст в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)*

- Табл. 73** Хемоглобин в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)
- Табл. 74** Общ белтък в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)
- Табл. 75** Албумин в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)
- Табл. 76** Холестерол в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)
- Табл. 77** Триглицериди в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)
- Табл. 78** Персистираща хематурия в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)
- Табл. 79** Белтък в 24 ч. диуреза в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)
- Табл. 80** Връзка между ГФ и протеинурията в края на наблюдението (Fisher's Exact Test)
- Табл. 81** Пациенти достигнали до ХБЗ/ТБЗ в края на проследяването в двете групи (Fisher's Exact Test)
- Табл. 82** Връзка между определени характеристики на основната група (КРНС) и достигане до ХБЗ/ТБЗ (Fisher's Exact Test)
- Табл. 83** Връзка между приложената терапия и достигането до ХБЗ/ТБЗ при пациентите от основната група (Fisher's Exact Test)
- Табл. 84** Връзка между наблюдаваните усложнения и достигането до ХБЗ/ТБЗ при пациентите от основната група (Fisher's Exact Test)
- Табл. 85** Сравнение между честота на КРНС по литературни данни и нашия резултат
- Табл. 86** Сравнение между полово разпределение и възраст при първа изява по литературни данни и нашите резултати за основната група
- Табл. 87** Прилики и разлики между характеристиките на основната (КРНС) и контролната група (КЗ/ЧРНС)
- Табл. 88** Проучвания, свързани с ефекта от лечението с ЦиА при деца с КРНС
- Табл. 89** Резултат от лечението в основната и в контролната група
- Табл. 90** Влияние на пола, етническата принадлежност, възрастта при първа изява, клиничната картина и наличието на хематурия върху нуждата от продължителна КС и ефекта от лечението с ЦиА и МФМ в двете групи.
- Табл. 91** Честота на АХ при пациенти с НС
- Табл. 92** ТБЗ на десетата година при пациенти с НС с различните хистологични варианти

СПИСЪК НА ГРАФИКИТЕ

- Граф. 1** *Разпределение на пациентите в двете групи по етническа принадлежност*
- Граф. 2** *Възрастов период при първа изява на НС в двете групи*
- Граф. 3** *Хистологични варианти в двете групи*
- Граф. 4** *Генетични мутации, установени при пациентите с КРНС*
- Граф. 5** *Имуносупресор на първи избор след КС*
- Граф. 6** *Ефект върху заболяването след преустановяване на лечението с ЦиА в двете групи*
- Граф. 7** *Разпределение по етническа принадлежност (очаквано/установено съотношение) за двете групи*
- Граф. 8** *Проведена терапия при децата в основната група*
- Граф. 9** *Краен ефект от лечението в основната група*
- Граф. 10** *Проведена терапия при децата в контролната група*
- Граф. 11** *Краен ефект от лечението в контролната група*
- Граф. 12** *Връзка между хистологичен вариант и ефект след спирането на лечението с ЦиА в основната група*
- Граф. 13** *Ефект от лечението с ЦиА в основната група при отделните етнически групи*
- Граф. 14** *Ефект от лечението с МФМ в основната група при отделните етнически групи*
- Граф. 15** *Ефект от лечението с ЦиА в контролната група при отделните етнически групи*
- Граф. 16** *Ефект от лечението с МФМ в контролната група при отделните етнически групи*
- Граф. 17** *Бъбречна функция в края на наблюдението при деца с КРНС*
- Граф. 18** *Данни за ГФ в края на проследяването при отделните пациенти в основната и в контролната група*
- Граф. 19** *ГФ в края на проследяването при отделните етнически групи (очаквано/установено разпределение)*
- Граф. 20** *Връзка между ефекта от ИС терапия и достигане до ХБЗ/ТБЗ*

СПИСЪК НА ПРИЛОЖЕНИЯТА

Приложение 1. *Протокол за поведение при КРНС в детската възраст*

Приложение 2. *Протокол за поведение про КЗ/ЧРНС в детската възраст*

СПИСЪК НА СЪКРАЩЕНИЯТА

Съкращения на кирилица:

АН – артериално налягане

АРБ – ангиотензин II (АП) тип 1 (AT1) рецепторни антагонисти

АСЕ инхибитори – инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим

АХ – артериална хипертония

БЕГ – Българска етническа група

БМП – болест на минималните промени

ГФ – гломерулна филтрация

ДМС – дифузна мезангиална склероза

ИС – имunosупресор

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/Работна група по детска нефрология
BAPN – British association of pediatric nephrology/Британска асоциация по детска нефрология
BMI – индекс на телесна маса
FeNa – фракционирана екскреция на натрий
20% HAS – 20% Човешки серумен албумин
HSDS – оценка на стандартното отклонение на ръста
HSP – Пурпура на Хенох-Шонлайн
ISKDC – International Study of Kidney Disease in Children/Международна група за изучаване на бъбречните заболявания при децата
IPNA – International Pediatric Nephrology Association/Международна асоциация по детска нефрология
LDL – липопротеини с ниска плътност
LMWH – нискомолекулен хепарин
n/a – неприложим
NGS – новогенерационно секвениране
RBP – ретинол-свързващ протеин
SFSPN – *French-speaking Pediatric Nephrology Society*/ Дружество на френско говорещите детски нефролози
SLE – Системен лупус еритематозус
SWPNSG – Southwest Pediatric Nephrology Study Group Югозападна група за изучаване на бъбречните заболявания при децата

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/имуномодулатори (пулсове с КС, Циклоспорин А, Циклофосфамид, Левамизол, 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 е значително по-висока, като според някои проучвания достига до 18.5% (2.7 % при пациентите с КЧНС).

I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Анатомия и физиология на гломерула^{1, 2, 3}

1.1. Анатомия на гломерула

Нефронът е структурната и функционална единица на всеки бъбрек ($\approx 1\ 000\ 000$ нефрона/бъбрек). Той започва с бъбречното телце (Малпигиево телце), към което се присъединява сложно устроено бъбречно каналче, завършващо накрая в събирателно каналче. Бъбречните телца са разположени в кората на бъбрека. Те имат диаметър от около 200 μm и във функционално отношение представляват филтрационна структура, която е отговорна за образуването на първичната урина. Към всяко бъбречно телце се насочва една входяща артериола (аферентна). В съдовия полюс тя се разделя на кълбо от специализирани капилляри, които анастомозират помежду си. Капилярните бримки завършват в една изходяща артериола (еферентна).

Мезангиумът изпълва пространството между капилярните бримки. Той е опорната структура, която осигурява стабилността на гломерула. Състои се от мезангиални клетки и мезангиален матрикс. Мезангиалните клетки са силно разклонени и техните израстъци се свързват с гломерулната базална мембрана (ГБМ). Тези израстъци съдържат съкратителни нишки. Мезангиалните клетки могат да фагоцитират имунни комплекси. Мезангиалният матрикс изпълва пространството между мезангиалните клетки и ГБМ. Изграден е от колаген тип IV, V и IV, протеоглики, фибронектин и микрофибрили.

Бъбречното телце е вмъкнато в едно сляпо разширение на каналчето – капсула на Bowman. Капилярните бримки са покрити от висцералния епител на капсулата. Тези клетки се наричат подоцити. Между подоцитите и капилярите се намира ГБМ. Тя е изградена основно от колаген тип IV, ламинин и хепаран сулфатни протеоглики. Полианионните странични вериги на протеогликаните осигуряват на ГБМ силен отрицателен заряд и хидратиране. ГБМ се синтезира основно от подоцитите и в по-малка степен от ендотелните клетки. Дебелината на ГБМ зависи от възрастта: при едногодишно дете тя е $194 \pm 6,5$ nm, като достига $297 \pm 6,0$ nm на 11-годишна възраст. След това дебелината на мембраната е около 321 nm (SD 28 nm).

Капилярното кълбце заедно с ГБМ и подоцитите образуват гломерула.

Гломерулните капилляри са покрити от ендотелните клетки. Между тях има равномерно разпределени истински отвори (пори) с диаметър – 50–100 nm. Клетъчната им мембрана (към лумена) е покрита със силно отрицателно зареден подокаликсин.

Подоцитите са силно диференцирани епителни клетки с голямо тяло и множество израстъци (крачета), с които се прикрепят към ГБМ и се свързват помежду си. Подоцитите

са изгубили способността си за митотично делене, но имат изразен потенциал да възстановяват крачетата си. Тяхната единствена адаптационна възможност е хипертрофия. Цитоскелетът на първичните крачета (към ГБМ) съдържа микротубули и интермедиерни филаменти (виментин), а вторичните крачета съдържат актинови филаменти (α -актинин), миозин и синаптоподин. Залавянето към ГБМ става чрез трансмембранните протеини – интегрин и дестрогликан. Тези два протеина се свързват към актиновите филаменти чрез талин и утрофин. Между крачетата остават отворени разклонени филтрационни цепки. Те са широки около 30–40 nm и дълбоки около 300–500 nm. Филтрационните цепки са покрити от дебела 4 nm цепкова мембрана (диафрагма). Тя се образува от трансмембранни протеини – нефрин, кадхерин и др., които се издават между срещуположни крачета. Клетъчната мембрана на крачетата е покрита от отрицателно зареден подокаликсин. По време на увреда компонентите на цепковата мембрана не се разграждат веднага. Те се складираат вътреклетъчно, от където могат да бъдат рециклирани. Друг механизъм на възстановяване след увреда е заместването на подоцитите от епителни клетки на париеталния слой на капсулата на Bowman.⁴

Филтрационната бариера на гломерула играе изключително важна роля при много заболявания на бъбреците (нефротичен синдром, гломерулонефрити, наследствени хематурии и др.). Тя се състои от: ендотелни клетки, ГБМ и цепковата мембрана.

1.2. Физиология на гломерула

1.2.1. Гломерулна филтрация и филтрационна мембрана

Бъбрекът е богато кръвоснабден орган, който получава около 20% от минутния обем на сърцето. Цялото количество кръв, което навлиза в бъбреците, преминава през гломерулите. Обичайно около 20% от плазмата в гломерулите се филтрира в гломерулните капиляри. Кръвната плазма се превръща в крайна урина чрез три процеса: гломерулна филтрация (ГФ), тубулна реабсорбция и тубулна секреция. В гломерулите се извършва филтрацията, докато другите два процеса се извършват в тубулите.

ГФ започва, когато кръвта навлезе през аферентната артериола в гломерулните капиляри. Водата и разтворените в нея частици напускат съдовата система и попадат в капсулата на Bowman – първична урина. Тя е подобна по състав на плазмата, но липсват плазмените белтъци. Нискомолекулните съединения, които не се филтрират, както и формените елементи на кръвта и плазмените белтъци, напускат гломерулните капиляри през еферентната артериола. Първичната урина не съдържа белтъци (с изключение на някои нискомолекулни пептиди).

Филтрационната мембрана има следните физиологични характеристики: **1.** Фенестрираният ендотел на капилярите ограничава преминаването на кръвни клетки. **2.** ГБМ въз-

препятства преминаването на молекули по-големи от 8 nm. Молекулата на албумина има диаметър около 7 nm, едва около 0,1% от албумина се филтрира. През ГБМ преминават ограничено количество олигопептиди. Тази структура е основната размер определяща бариера. **3.** Филтрационната мембрана допуска свободно преминаване само на субстанции с молекулна маса до 10 000 Da (тези с молекулна маса над 100 000 Da на практика не преминават). **4.** Повърхността на всички компоненти на филтрационната мембрана е отрицателно заредена и съответно отрицателно заредените вещества се филтрират по-слабо, а положително заредените по-добре от неутралните. **5.** Електрическият заряд на филтрационната мембрана няма значение за пропускливостта ѝ за йони и нискомолекулни органични съединения, защото техните молекулни радиуси са много по-малки от тези на порите, т.е. през филтрационната мембрана свободно преминават вода, всички йони, глюкоза, урея, аминокиселини и много хормони.

1.2.2. Сили осъществяващи филтрацията

Хидростатичното налягане в гломерулните капиляри е по-високо от това в другите капиляри на организма. Това се дължи на факта, че аферентни артериоли в бъбрека са обичайно по-широки от артериолите в други органи и съответно не оказват високо съпротивление, докато еферентните артериоли оказват значително посткапилярно съпротивление. Хидростатичното налягане не спада много по протежание на капилярите и остава високо – около 45 mmHg. От друга страна, хидростатичното налягане в капсулата на Bowman е ниско – около 10 mmHg (разлика от около 35 mmHg). Плазмените белтъци, които не могат да преминат през филтрационната бариера, формират осмотичното налягане (онкотично налягане). То е около 25 mmHg в края на капилярите, докато в капсулата на Bowman е 0 mmHg. Разликата в хидростатичните налягания от двете страни на филтрационната бариера е отговорна за гломерулната филтрацията, докато осмотичното налягане, причинено от разликите в концентрациите на белтък, противодейства на филтрацията.

Филтрацията на вода води до постепенно повишаване на концентрацията на белтък в капилярния лумен, т.е. онкотичното налягане се повишава от началото към края на гломерулния капиляр. Когато плазменото онкотично налягане в гломерулите достигне 35 mmHg, хидростатичното и онкотичното налягане се изравняват и филтрацията спира.

1.2.3. Регулация на гломерулната филтрация

Бъбречна авторегулация

За да се поддържа физиологично ниво на ГФ и за да се предпазят гломерулните капиляри от хипертонични увреждания, бъбрекът разполага със свои физиологични механизми –

авторегулация на кръвотока (независимо от промените в артериалното налягане). На повишеното средно артериално налягане противодейства повишаване на съдовата резистентност, което почти неутрализира повишеното налягане. Повишеното артериално налягане води до по-голям кръвоток към бъбрека, но не пропорционално по-голям. В рамките на средното артериално налягане бъбречният кръвоток се променя слабо. Отговорът на гладките мускулни клетки в стената на съдовете е много бърз и предпазва гломерулите от промените в артериалното налягане.

От основно значение за бъбречната авторегулация е тубуло-гломерулната обратна връзка. Когато ГФ в отделния нефрон се повиши, количеството на натрий, който избягва реабсорбцията в проксималния тубул и бримката на Хенле, също се повишава (и обратно). Клетките на macula densa „усещат“ повишеното количество на натрий и хлориди в тубулния лумен и отделят трансмитери, които водят до вазоконстрикция на аферентната артериола, като по този начин намаляват хидростатичното гломерулно капилярно налягане (и обратно). Същите тези вещества предизвикват и контракция на мезангиалните клетки. Тези механизми водят до намаляване на ефективния филтрационен коефициент.

Контрол от страна на симпатиковата нервна система (СНС)

Под влияние на симпатиковата инервация се свива аферентната артериола и следователно ГФ и отделянето на урина намаляват. СНС оказва и директно влияние върху юкстагломерулните клетки – отделя се ренин. Мезангиалните клетки се съкращават, притискат капилярите и намаляват филтрационната площ.

Хормонален контрол

Различни хормони (РААС, антидиуретичен хормон, ендотелин, натриуретични хормони) оказват влияние върху аферентната артериола. Дилатацията на аферентната артериола води до увеличаване на кръвотока в гломерулните капиляри, съответно увеличава хидростатичното налягане и ГФ. Свиването на аферентната артериола има обратен ефект. Дилатацията на аферентната артериола увеличава кръвотока, но води до понижаване на ГФ поради намаляване на хидростатичното налягане в гломерулните капиляри. Свиването на аферентната артериола повишава хидростатичното налягане. При умерена констрикция на аферентната артериола ГФ се увеличава поради увеличаване на хидростатичното налягане, докато при екстремно свиване – ГФ намалява поради значително намаление на кръвотока в гломерулите.

2. Нефротичен синдром

2.1. Кратки исторически данни⁵

Най-характерният клиничен белег на НС е наличието на отоци по тялото. В исторически план заболяването основно се свързва с името на Richard Bright, за когото се смята, че пръв дава описание на синдрома. Но едно от най-ранните описания е дадено от Theodore Zwinger III of Basel (1658–1724) в неговата *Paediatrica practica* от 1722 г.: „Отокът, наричан общо хидропс, е състояние, което засяга цялото тяло. Кожата е бледа от главата до краката, жълтеникава, оточна и се характеризира със засягане на цялата периферия и значително задържане на лимфа. Отокът не е напрегнат или твърд, отпечатъкът на пръстите остава на мястото на натиск. Обикновено има изразена жажада, запек и оскъдно количество отделена урина, поради притискане на каналчетата на бъбрека. Дишането е затруднено, често със задух поради компресия на мускулите на гръдния кош и диафрагмата от отока на кожата“. Допълнително той описва персистираща повишена температура, желание за сън (напълване на мозъка със серум), суха кашлица (от дразнене на нервните окончания от солената лимфа в белия дроб). В началото отокът може да е леко изразен, но се увеличава постепенно като ангажира корема и лицето. Описват се и деца, при които отокът на клепачите е така изразен, че те не могат да отворят очите си. Гениталиите са значително оточни и изглеждат почти прозрачни. Така – около 100 години преди Bright, Zwinger описва НС и свързва заболяването с бъбреците. Zwinger обаче не прави тестове на урина. Протеинурията е описана за първи път във връзка с оточност от Domenico Cotugno (1736–1820) в неговата *De ischiade nervosa commentaries* през 1770 г. William Wells от St. Thomas' Hospital също описва протеинурията през 1812 г., около 15 години преди Richard Bright.

Едва през 1827 г. в *Reports of Medical Cases*, Richard Bright описва отока и протеинурията като първични клинични симптоми на сериозно бъбречно заболяване, на което дава и своето име – болест на Bright.

През 1905 г. немският патолог Friedrich von Muller въвежда термина „нефроза“, като влага в него смисъла на невъзпалително заболяване на бъбрека. Скоро след това терминът нефроза замества описанието на клинична картина, свързана с оток и протеинурия.

През 1913 г. Munk използва термина „липоидна нефроза“, тъй като описва наличието на липидни капки в епителните клетки на тубулите.

Leiter въвежда през 1931 г. понятието нефротичен синдром и описва асоциацията от тежка протеинурия, оток, хипопротеинемия и хиперхолестерлемия поради заболяване на бъбрека – гломерулонефрит с минимални промени в бъбрека (липоидна нефроза).

Humburger през 1961 г. използва за първи път термина „нефротичен синдром с минимални изменения“, като по този начин отбелязва липсата на хистологични промени в бъбрека при светлинна микроскопия.

В началото на миналия век заболяването е било смъртоносно за децата – малнутриция, инфекции, бъбречна недостатъчност. В годините между 1920 и 1950 с откриването на антибиотиците и глюкокортикоидите драматично се подобрява преживяемостта на тези пациенти.

Създадената и ръководена от R. Habib, R. White и J. Bernstein научна група International Study of Kidney Diseases in Children (ISKDC) поставя основите на съвременната представа за нефротичния синдром в детската възраст.

Темата за нефротичния синдром в детската възраст за пръв път е подробно разработена в България от проф. Борис Бойкинов в неговата монография от 1977 г. „Нефротичен синдром в детската възраст“.⁶

2.2. Съвременна представа за нефротичния синдром

2.2.1. Определение^{7,8}

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. В детска възраст НС се разделя на идиопатичен (ИНС) и вторичен (напр. при заболявания като SLE, HSP и др.). Вторичният НС не е обект на настоящия труд. В зависимост от времето на първа изява, НС бива вроден (поява през първите 3 месеца след раждането), инфантилен (поява през първата година от живота) и НС, проявяващ се в детската възраст (след 1 г.в.).

2.2.2. Лечение при дебюта на нефротичен синдром^{8,9}

Лечението на идиопатичния НС в детската възраст започва с КС (Prednisone/Prednisolone) 60 mg/m²/d (макс. дневна доза за детската възраст – 60 mg) за 4 до 8 седмици. След този период, при постигната ремисия, се продължава с КС 40 mg/m²/48h (т.е. през ден) за още 4 до 8 седмици. След това започва постепенно намаляване на дозата до приключване на лечението. В базата данни Cochrane от 2005 г. се установява пряка зависимост между продължителността на КС терапия и продължителността на последващата ремисия. Въз основа на отговора към КС терапия пациентите с НС се разделят на две основни групи:

1. Кортико-чувствителен НС (КЧНС)⁷: пациентите постигат ремисия в резултат на лечение само с КС. В тази група се оформят две подгрупи:

Кортико-зависим НС (КЗНС)¹⁰: НС, при протичането на който има данни за два последователни рецидива по време на КС терапия или в първите 14 дни след приключването ѝ.

Често рецидивиращ НС (ЧРНС)¹⁰: НС, при протичането на който 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. Кортико-резистентен НС (КРНС) – тук в медицинската литература има предложени две определения:

Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN)¹¹: пациентите не постигат ремисия след 4 седмично лечение с КС (Prednisone/Prednisolone) в доза 60 mg/m²/d (същото определение дава и British Association for Paediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians¹⁰).

Society of French Speaking Pediatric Nephrologists (SFSPN)¹²: пациентите не постигат ремисия след 4 седмично лечение с КС (Prednisone/Prednisolone) в доза 60 mg/m²/d и три последователни интравенозни пулса с Methylprednisolone – 1000 mg/1,73m²/dose.

2.2.3. Епидемиология

Идиопатичният НС е заболяване, което се наблюдава в целия свят. Честотата му варира с възрастта, пола и расата на пациентите. Прегледът на литературата, публикувана между 1946 и 2014 година, показва средна честота на заболяването 4,7 (1,15–16,9)/100 000 деца. В Европа, САЩ и Нова Зеландия честотата на КЧНС е от 1 до 3 случая на 100 000 детско население под 16 години.¹³ Тази честота остава стабилна през последните 30 години. Установено е, че заболяването е по-често при азиатци и араби и по-рядко при африканци.^{14, 15, 16}

Идиопатичният НС е по-чест при момчетата. Съотношението с женския пол е до 3.8:1. Тази разлика изчезва с възрастта и при по-големите деца (13–18 г.) и възрастните, половото съотношение е почти 1:1. Най-честата възраст на изява на заболяването е 2 години. Около 70–80% от всички случаи на идиопатичен НС при децата са с първа изява под 6-годишна възраст. Възрастта при дебюта на заболяването често корелира с хистологичната находка. Децата, диагностицирани с НС на възраст под 6 години, представляват 79,6% от всички случаи с болест на минималните промени (БМП) и под 50% от случаите с фокално-сегментна гломерулна склероза (ФСГС). В групата на мезангиокапилярния гломерулонефрит (МКГН тип I, по старата класификация) децата под 6 години са едва 2,6%. С напредване на възрастта намалява процентът на БМП и нараства този на ФСГС и МКГН.¹⁷

Има проучвания, които показват, че различните хистологични варианти имат определена честота в зависимост от етническата принадлежност на децата. Така например Ches-

тотата на ФСГС при деца с латино-американски произход е 11%, при европейската раса е 18% и достига 47% при афро-американците.¹⁸

Чувствителността към лечението с КС също варира с географското местоположение и етническата принадлежност. В западните страни до около 80% от децата с НС са кортико-чувствителни. От проучвания проведени в Южна Африка, Нигерия и Гана кортико-чувствителност се установява едва в 9 до 50% от децата.¹⁹

2.2.4. Етиология и патогенеза на нефротичния синдром

2.2.4.1. Циркулиращи фактори^{20, 21, 22, 23}

Според привържениците на теорията за циркулиращ фактор, КЧНС и КРНС (който не е предизвикан от мутации в гени) се дължат на белтък, имащ отношение към формата и функцията на подоцитите. В подкрепа на това твърдение са следните наблюдения:

1. Когато майка с ФСГС роди дете с клиника на НС, протеинурията изчезва спонтанно в рамките на няколко дни след раждането.

2. Перфузирането на миши гломерули с плазма от пациент с ФСГС води до появата на протеинурия.

3. След бъбречна трансплантация на пациент с ФСГС, в около 30% се развива масивна протеинурия в рамките на часове до дни след трансплантацията. Биопсията на графта показва отново ФСГС. Някои от тези пациенти се лекуват успешно с ранно приложена плазмафереза (изчистване на „циркулиращия фактор“). Прилагането на плазмаферезата преди бъбречна трансплантация при пациенти с ФСГС намалява риска от ФСГС след трансплантацията.

При проучванията в тази насока за „циркулиращ фактор“ са посочвани много секретирани от Т-клетките цитокини.²⁴ В края на деветдесетте години на 20 век Dr. Virginia Savin открива малък силно глюкозилиран и хидрофобен протеинуричен фактор – **cardiotrophin-like cytokine 1 (CLC-1)**, част от семейството на IL-6.²³ Неговата концентрация е около 100 пъти по-висока в серума на пациенти с рецидив на НС в сравнение с тази в серума на здрави лица. Инжектирането на CLC-1 на плъхове води до появата на протеинурия. CLC-1 може да бъде получен от активирани Т-лимфоцити и притежава възможността да активира В-лимфоцитите. Авторите предполагат, че приложението на галактоза в ранните стадии на заболяването може да предотврати развитието на ХБЗ при пациенти с ФСГС като предпазва от свързване на циркулиращия фактор с галактозни остатъци по мембраната на подоцита. Проведените проучвания за лечение с галактоза 0,4 g/kg/d при пациенти с КРНС (7 са деца) показват намаляване на концентрацията на циркулиращия пермеабилитетен фактор, но не и намаляване на протеинурията. Авторите на проучва-

нето предполагат, че това се дължи на късно започналото лечение, т.е. при налична вече ФСТС.^{25, 26}

Свободните кислородни радикали (СКР) също са посочвани като отговорни за изявата на НС. Има експериментални модели на НС, които са дължат на приложение на приложение на пуромицин и адриаамицин (оксидативен стрес върху гломерулите). ФСТС се свързва с изразена оксидация на плазмените албумини. Доказана е 10 пъти по-голямата продукция на СКР от неутрофилите при пациенти с НС в сравнение със здрави контроли.²⁷

Активираният хемопексин (аХ) е друго вещество с предполагаем ефект на „циркулиращ фактор“. Хемопексинът е хем-очистващ протеин, синтезиран основно в черния дроб. Смята се, че той циркулира в неактивно състояние в плазмата при здрави индивиди. По време на инфекция неговият синтез значително нараства, аХ намалява отрицателния заряд на ГБМ и повишава пропускливостта ѝ.²⁸ аХ е установен в повишена концентрация при деца с рецидив на НС. При миши модели е доказано, че аХ води до сливане на крачетата на подоцитите и до обратима протеинурия, както и до нефрин-зависима промяна в цитоскелета на подоцитите и нарушение на гломерулната бариерната функция (Cheung et al., 2000). Не е изяснен въпросът какво активира хемопексина при пациенти с НС.

През последните години обект на дискусия е и евентуалната роля на разтворимата форма на **urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR)** в патогенезата на ФСТС. Някои автори установяват значително високи нива на suPAR при пациенти с ФСТС, но не и при пациенти с БМП или мембранозен гломерулонефрит (МГН). Поредица проучвания частично опровергават тези данни. Смята се, че нивата на suPAR не могат да разграничат първичната ФСТС от другите гломерулни заболявания.²⁹

Обект на изследване е и **В-7-1 (CD80)**. CD80 е трансмембранен протеин по повърхността на антиген-представящи клетки (вкл. В-лимфоцитите). Чрез Toll-like рецепторите се засилва експресията на CD80 по повърхността на подоцитите, което от своя страна води до реорганизация на актина, промяна на формата на подоцитите и протеинурия. Вирусите стимулират експресията на CD80 върху подоцитите.³⁰ Първата изява на НС и рецидивите на заболяването често се предхождат от инфекция. Според някои автори това е физиологична реакция, при която организъмът се очиства от чужди антигени по време на инфекция или алергия.

В патогенезата на НС се обсъжда и ролята на **свинголипидите (СЛ)**. Те са част от клетъчната мембрана на подоцитите и частично са свързани с нефрина. Доказано е, че СЛ се натрупват при някои гломерулни заболявания като диабетна нефропатия, лупус нефрит и ФСТС.³¹ При ФСТС е намалена активността на SMPDL3b – ензим модулиращ активността на свингомиелиназата. Fornoni et al. доказват, че Rituximab има модулиращ

ефект върху подоцитите чрез влияние върху SMPDL3b. Приложението на Rituximab по време на бъбречна трансплантация на пациенти с ФСГС намалява риска от появата на посттрансплантационна протеинурия.³²

През последните години в експериментално създадени модели се установи, че **angiotensin-like 4** (Angptl4) играе роля при възникването на някои гломерулни заболявания. Angptl4 има две форми. Свърхрегулацията на нискосиалираната форма, която се отделя от подоцитите, води до клинични и морфологични промени като БМП. При проведено лечение с *N*-acetyl-D-mannosamine (естествен прекурсор на сиалиновата к-на) се подобрява сиализацията на Angptl4 (in vivo) и протеинурията намалява с около 40%. Венозното приложение на рекомбинантен Angptl4 (избягва разцепване) значително намалява протеинурията (до 65%) за 2 седмици след приложение на единична доза.³³

2.2.4.2. Ролята на Т-клетките²⁰

През 1974 г. Dr. Shaloub за пръв път изказва предположението, че НС се дължи на дисфункция на Т-лимфоцитите. Основание за това му дава наблюдението, че рецидивите на НС изчезват след преболедуване от морбили, тъй като вирусът потиска клетъчно медиацията на имунитет. Допълнително е установено, че лекарства, които потискат Т-клетките (КС, калциневринови инхибитори), имат ефект при лечението на НС. Рецидивите на заболяването често се отключват от инфекция или аларгична реакция, което също косвено подкрепя предположението на Dr. Shaloub. Освен това, при пациенти с идиопатичен НС са наблюдава клонална експанзия на CD-8 (+) лимфоцити.

Van de Berg и Weening установяват, че подоцитите експресират по повърхността си рецептори за IL-4, IL-10, IL-13 и TNF- α .³⁴ Свърхекспресията на IL-13 в миши модели води до протеинурия и типична хистология като при БМП със сливане на крачетата на подоцитите. IL-13 води до повишена експресия на CD-80 и неговата концентрация е повишена в урината при пациенти с БМП.

TNF- α е цитокин, който се продуцира от Т-лимфоцитите. Установени са повишени нива при пациенти с НС и нормализирането им при постигане на ремисия.³⁵ При de novo поява на НС след бъбречна трансплантация се постига успешно лечение с моноклонални антитела срещу TNF- α (**etanercept, infliximab, pirfenidone**).

2.2.4.3. Ролята на В-клетките²⁰

В-лимфоцитите също участват в патогенезата на НС. Имуноглобулини (Иг) се установяват в гломерулите на около 50% от пациентите. Лечението с Rituximab (моноклонално антитяло срещу CD-20 рецептора на В-лимфоцитите, което води до В-клетъчно изчерпване) е с добър ефект при трансплантирани пациенти и пациенти с КРНС и КЗНС. Едно

от най-цитираните проучвания е проведено от Araya и Dharnidharka при 39 човека, развили ФСГС след бъбречна трансплантация (19 са деца). Лечението с Rituximab е довело до постигане на ремисия при 43,5%.³⁶ Допълнително доказателство е фактът, че много автори приемат концепцията за ИГМ нефропатия, както и откриването на антитяло срещу актина (основен белтък в цитоскелета на подоцитните крачета) при някои пациенти с ИНС.

2.2.4.4. Ролята на подоцита³⁷

Нарушения във функцията на подоцитите или тяхната загуба водят до нарушена бариерна функция и протеинурия. Критична точка е загубата на повече от 20% от подоцитите, което води до оголване на ГБМ. Това от своя страна позволява контакт между париеталните епителни клетки и мембраната и е предпоставка за възникване на склеротична лезия. Допълнителни последици са перигломеруларното и перитубулно интерстициално възпаление и образуването на цикатрикс в бъбречната кора. Това неминуемо води към терминално бъбречно заболяване (ТБЗ).

2.2.4.5. Връзка с HLA системата^{38, 39, 40}

Human Major Histocompatibility Complex се намира на 6 хромозома и включва три класа гени: клас I (HLA – A,B,C), клас II (HLA – DR, DP, DQ) и клас III, които контролират синтеза на факторите на комплемента C2, Factor B и C4. Ролята на HLA антигените в регулацията на имунната система е изключително важна. Фенотипните проучвания при пациенти с идиопатичен НС показват връзка с различни разширени хаплотипове, а не с отделни HLA антигени. По-висока честота на КЧНС в детската възраст се наблюдава при носителство на HLA – A1, B8, DRW52, SC01, B44, DR7, DRW53, FC31. Допълнително е установено, че носителството на HLA – B8 и B44 е свързано със значително повече рецидиви на заболяването. Тези хаплотипове не са установени при пациенти с КРНС. Разширени хаплотипове са медиатори на дефектна имунорегулация при КЧНС (основен фактор при заболяването).

2.2.4.6. Генетични фактори

През последните години при много пациенти с КРНС беше проведено генетично изследване за търсене на мутации, които биха могли да доведат до заболяването. Първоначално се смяташе, че генетичните форми са редки. В момента е ясно, че моногенен дефект обяснява около 66% от появилия се КРНС през първата година от живота и до 25% от този, появил се във възрастта до 25 години. От клинична гледна точка това е изключително важно, тъй като теоретично тези пациентите не биха отговорили на лечение с имunosупресори и не биха имали рецидив на заболяването след бъбречна трансплантация.⁴¹

Генетичните дефекти засягат белтъчни молекули от изключителна важност за образуването и поддържането на гломерулната филтрационна бариера. Основно това са протеини, които са отговорни за структурата и функцията на подоцита. Към момента извесните генни мутации, които водят до синдромен и несиндромен КРНС, са над 50.⁴² Мутациите в двата гена *NPHS1* и *NPHS2*, кодиращи съответно нефрин и подоцин, са най-често отговорните за КРНС.

Автозомно-рецесивни (АР) форми на КРНС

1. Мутациите в *NPHS1* гена (кодиращ нефрина) са отговорни за почти всички случаи на вроден НС и част от случаите на инфантилен НС.⁴³ Нефринът е основен белтък, който участва в образуването на цепковата мембрана между крачетата на подоцитите.
2. Мутациите в *NPHS2* гена (кодиращ подоцина) са отговорни за повечето от случаите (около 37,5%) на ранно установен автозомно-рецесивен КРНС (в първите 6 месеца от живота), както и до 10–30% от спорадичните форми на КРНС.^{44, 45} Подоцинът е важен трансмембранен протеин, който осъществява връзката между цитоскелета на подоцита и белтъчните молекули, образуващи цепковата мембрана между крачетата на подоцитите. Той е изключително важен за структурата и функцията на диафрагмата, участва в определянето на клетъчния поларитет, има функция на механорецептор и е отговорен за регенерирането на нефрина.

Значително по-малък процент от АР форми на КРНС се дължат на мутации в следните гени:

1. *PLCE1* – генът кодира фосфолипаза С епсилон 1. Това е нефрин-свързващ белтък с отношение към клетъчната морфология и междуклетъчните връзки.⁴⁶
2. *MYO1E* – генът кодира миозин 1Е. Това е белтък участващ в изграждането на цитоскелета на подоцитите.⁴⁷

Автозомно-доминантни (АД) форми на КРНС

1. *ACTN4* – генът кодира α -актинин-4. Този белтък е отговорен за свързването между отделните актинови филаменти в крачетата на подоцитите.⁴⁸
2. *TRPC6* – генът кодира transient receptor potential cation channel 6. Този белтък е експресиран върху подоцитите, най-близо до диафрагмата между крачетата и играе роля на механорецептор, участва в поддържането на йонната хомеостаза и клетъчния растеж.⁴⁹
3. *INF2* – генът кодира обратен формин 2. Този белтък е част от семейството на формините – белтъци, свързани с ремоделирането на цитоскелета, клетъчния поларитет, морфогенезата и цитокинезиса.⁵⁰

4. *ARHGAP24* – генът кодира актинин регулиращ белтък – Rho-GAP 24, силно експресиран в подоцитите.⁵¹
5. *ANLN* – генът кодира белтъка анилин, който е актин-свързващ и е абсолютно необходим за цитокинезиса.⁵²

Използването на Next-generation sequencing (NGS) позволи откриването на още много нови мутации, свързани с появата на НС. Някои от тях са в известни вече гени, за които трудно би се предположило, че имат отношение към НС.

1. Мутациите в *LMX1B* гена водят до nail-patella syndrome. Относително нова мутация в същия ген е доказано отговорна за АД вариант на ФСГС при петима пациенти от една фамилия.⁵³
2. Двата гена *COL4A3/COL4A4* кодират $\alpha 3$ - и $\alpha 4$ -веригите на колаген тип IV и техни мутации са отдавна известни като отговорни за синдрома на Алпорт. Мутации в тези гени обаче са доказани при фамилия с КРНС и ФСГС.⁵⁴
3. *WT1* генът кодира транскрипционен фактор с изключителна важност за развитието на урогениталния тракт. Мутации в гена са свързани с широк спектър синдроми с АД унаследяване – Denys-Drash syndrome, Frasier syndrome. Мутации в *WT1* гена са доказани като отговорни за ФСГС във фамилии с изолирана АД форма на ФСГС.⁵⁵
4. Мутациите в *PAX2* гена са свързани с вродени аномалии на отделителната система и с папило-ренален синдром. Мутации в този гена бяха установени и в седем фамилии с АД форма на ФСГС.⁶⁰

2.2.5. Хистологични промени

2.2.5.1. Перкутанна бъбречна биопсия (ПББ)

НС е клинична изява на заболявания с различна хистологична картина. Златен стандарт за получаване на материал от бъбрек е перкутанната бъбречна биопсия. Методът се ползва рутинно от 1960 година и позволява поставяне на хистологична диагноза при много първични и вторични бъбречни заболявания. В България методът е разработен и подробно описан в публикуваната през 1971 г. дисертация на проф. Борис Бойкинов.⁶¹ В детската възраст изследването стандартно се извършва под ехографски контрол.

Основните показания за провеждане на ПББ в детската възраст (според British Association of Paediatric Nephrology¹⁰) са представени в Табл. 1. От данните се установява, че 22,5% от ПББ при децата са свързани с НС.

Табл. 1 Причини за провеждане на ПББ в детската възраст (Великобритания)*

Показания	Брой	%
Протеинурия	125	36
Нефротичен синдром		
■ КРНС	33	9,5
■ НС с атипична клиника	27	7,8
■ КЧНС	18	5,2
Общо	(78)	(22,5%)
Остра бъбречна увреда	37	10,7
Изолирана хематурия	34	9,8
Остър ГН	30	8,6
Лекарствена нефротоксичност	15	4,3
ХБЗ	9	2,6
Хипертония	1	0,3
Други	18	5,2
Общо	347	100

*Преработено, *British Association of Paediatric Nephrology*

Според друго голямо проучване, проведено само при деца (Report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children⁶²), процентното разпределение показва, че 33,5 % от ПББ в Италия са свързани с НС (Табл. 2).

Табл. 2 Причини за провеждане на ПББ в детската възраст (Италия)*

Показания	Брой	%
Изолирана хематурия	83	19,3
Лекостепенна протеинурия	135	31,2
Нефротична протеинурия	98	22,7
Нефротична протеинурия + хематурия	47	10,8
Нефротична протеинурия + ХБЗ	3	0,7
Остър нефритен синдром	19	4,4
Остра бъбречна увреда	23	5,3
ХБЗ	24	5,6

*Преработено, *Report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children*

Значимостта на хистологичната диагноза при деца с НС е установена още от ISKDC¹⁷. В периода от 1967 до 1974 г. проучването обхваща 521 пациента на възраст от 12 седмици до 16 години, като основната цел е да се опишат хистопатологичните, клиничните и лабораторни характеристики на НС в детската възраст. Проведените бъбречни биопсии показват, че 76,4% от децата са с БМП, 6,9% с ФСГС и 2,3% с МКГН (тип I, по старата класификация). В последствие същото проучване показва, че отговорът към кортикосте-

роидна терапия е предсказуем, когато се вземе предвид резултата от ПББ. Около 80% от децата с НС постигат пълна ремисия след провеждане на лечение с КС – това са пациентите с БМП. Едва около 25–50% от децата с ФСГС и МКГН отговарят на лечението с КС. След обработката на тези резултати, авторите на проучването препоръчват провеждане на ПББ само при децата с нетипични клинично-лабораторни характеристики или при тези, които не отговарят на лечението с КС.^{1,3} Не се налага провеждане на ПББ при деца на възраст от 1 до 10 години с типична клинична изява и постигната пълна ремисия след лечение с КС. ПББ се препоръчва при липса на отговор към КС терапия (кортико –резистентност), при деца на възраст под 1 година, наличие на макроскопска хематурия, повишено артериално налягане, промени в имунологията (например ниска С3 фракция на комплемента), персистираща бъбречна недостатъчност, преди промяна в терапията (например започване на лечение с КНИ).²⁰

2.2.5.2. Хистологични варианти

В зависимост от хистологичната находка, идиопатичният НС може да се дължи на болест на минималните промени (БМП), фокална и сегментна гломерулна склероза (ФСГС), мезангиопролиферативен гломерулонефрит (МПГН), мезангиокапилярен гломерулонефрит (МКГН), мембранозен гломерулонефрит (МГН) и дифузна мезангиална склероза (ДМС). Според ISKDC и SWPNSG (Southwest Pediatric Nephrology Study Group) светлинната микроскопия показва данни за БМП в 85–90%, за МКГН в 3–5% и за ФСГС в 5–7%.^{17, 63} В по-нови проучвания се установява честота на МГН от 3,6% и се описва нарастваща честота на МКГН – до 7,1%.⁶⁴

ПББ стандартно се подлага на светлинна микроскопия (СМ), на имунофлуоресцентна микроскопия (ИФМ) и на електронна микроскопия (ЕМ). От изключително значение за поставянето на екзактна хистологична диагноза е добрият биопсичен материал. При налични 10 гломерула в биопсичния материал, съществува риск за пропускане на диагнозата ФСГС в около 35%. Рискът намалява до 12% при налични 20 гломерула.

2.2.5.2.1. БМП

При СМ най-често се описват гломерули с нормална характеристика (нормални капилярни стени и целуларитет на мезангиума). Понякога може да има лек мезангиален хиперцелуларитет и ограничени огнища на тубулни лезии и интерстициална фиброза.⁶⁵ Биопсичният материал обикновено е негативен при ИФМ. При ЕМ винаги се описват ултраструктурни промени в подоцитите и мезангиума. Сливането на крачетата на подоцитите е постоянна находка и изразеността ѝ корелира с тежестта на протеинурията.⁶⁶

Наблюдават се много белтъчни включвания в клетъчната цитоплазма. ГБМ е с нормална характеристика. Наблюдава се оток на ендотелните клетки. Мезангиалните клетки могат да бъдат леко увеличени и да има повишен мезангиален матрикс. Кръвоносните съдове са непроменени. Според някои автори наличието на гломерулна хипертрофия при БМП е предпоставка за еволюция към ФСГС.⁶⁷

2.2.5.2.2. МПГН (мезангиопролиферативен гломерулонефрит)

СМ установява изразен мезангиален хиперцелуларитет и увеличен мезангиален матрикс. ИФ обикновено е негативна. Промени при ЕМ са подобни на тези, описани при БМП. Според някои автори мезангиалната пролиферация е лош прогностичен белег, т.е. съществува повишен риск за прогресия към бъбречна недостатъчност.⁶⁸

2.2.5.2.3. ФСГС

При СМ се установява, че промените засягат само част от гломерулите и се наблюдават в отделни сегменти на засегнатия гломерул. По-изразени са в близост до кортикомедуларната граница. Сегментните промени засягат отделни капилярни бримки, които се „слепват“ помежду си, към хилуса или периферно.⁶⁹ Според някои автори заболяването протича по-доброкачествено, когато срастването е към периферията. Склеротичните лезии съдържат хиалинна материя. Когато те влязат в контакт с капсулата на Bowman, се образува синехия. В свободната от склероза част от гломерула се наблюдават промени като при БМП или като при дифузна мезангиална пролиферация. Обикновено се установява гломерулна хипертрофия. Тубулната атрофия и интерстициалната фиброза са пропорционални на гломерулната увреда. ИФ изследване често е негативно. При ЕМ се установяват важни промени в подоцитите, които нарушават клетъчния им цикъл. Подоцитите експресират повърхностни протеини като WT-1, C3b receptor, glomerular epithelial protein-1, podocalyxin, synaptopodin, vimentin. Първият стадий на ФСГС се характеризира със загуба на тези повърхностни протеини и с експресията на белтъчни маркери, характерни за макрофагите. Допълнително се описват парамезангиални и субендотелни нежни грануларни осмофилни отлагания, оток на ендотелните клетки и увеличен мезангиален матрикс. Промени в подоцитите включват: дегенерация на цитоплазмата, разрушаване на клетъчната мембрана. На мястото на увредените подоцити остава клетъчен детрит и се формира нова мембрана. Епителните клетки се „откъсват“ от базалната мембрана.

Група патолози от Columbia University обработват и обобщават описаните много хистологични находки при ФСГС, като по този начин създават Колумбийската класификация на ФСГС.⁷⁰ Различават се пет хистологични варианта. Недостатък на класификацията е, че е базирана единствено на морфологичните промени. От нея не могат да се правят

изводи за етиологията и патогенезата на промените. Основната цел на създадената класификация е да се унифицират използваните термини:

1. Класически вариант (classical variant/not otherwise specified – NOS) – това е най-честият вариант. Терминът се използва, когато описанието на биопсичният материал не отговаря на останалите четири варианта (диагноза на изключването). Склерозата може да обхваща, която и да е част от капилярния конволт. Обикновено има адхезии между капилярите и капсулата на Bowman, установява се хиалиноза.

2. Перихилусен вариант (perihilar variant) – склеротичните лезии са разположени в близост до съдовия полюс и често има хиалиноза. Липсват върхови, клетъчни и колабиращи промени. Това е най-честата находка при вторичните форми на ФСГС, където се съчетава и с гломеруломегалия.

3. Върхов вариант (tip variant) – лезиите са разположени в близост до тубулния полюс. За поставяне на морфологичната диагноза трябва да се изключи колабиращият вариант и да се открие поне един гломерул със сегментна лезия (пенести клетки, ендокapилярна хиперцелуларитет в над 50% от конволта или склероза в над 25% от конволта) в областта на тубулния полюс. Този вариант се наблюдава при различни бъбречни заболявания със съпътстваща протеинурия, включително МГН и диабетна нефропатия. Това е най-доброкачественият вариант с ход на заболяването подобно на този при БМП.

4. Клетъчен вариант (cellular variant) – определя се от наличието на поне един гломерул със сегментна ендокapилярна пролиферация, ангажираща ламината с/без кариорексис като се изключват върховия и колабиращия вариант. Промените в подоцитите не са определящ белег за клетъчния вариант.

5. Колабиращ вариант (collapsing variant) – характеризира се с сегментно или глобално колабиране на гломерулните капилярни стени с изявена подоцитна хипертрофия и хиперплазия. Необходимо е да се установи поне една капилярна бримка с облитерация на лумена и хиперплазия/хипертрофия на прилежащите подоцити, независимо от това, дали в останалите части се наблюдават лезии, характерни за другите четири варианта на ФСГС. Обикновено колабиращият вариант на ФСГС се съчетава с тежки тубулоинтерстициални промени – микрокисти, хипертрофични епителни клетки с абсорбирани протеинови капки в цитоплазмата.

Колумбийската класификация има важно клинично значение за определяне отговора към лечението и риска за прогресия към хронично бъбречно заболяване. Колабиращият вариант има най-лоша прогноза – тежък НС и бърза прогресия към ТБЗ. През последните години се наблюдава тенденция за зачестяване на този вариант, който може да бъде иди-

опатичен или вторичен (HIV, Parvovirus B19, CMV).^{71, 72} Според много автори колабиращият вариант трябва да бъде отделен от ФСГС и да бъде самостоятелна хистологична форма.

ФСГС е неспецифична хистопатологична лезия на необратим процес на склерозиране. Може да се наблюдава и при различни заболявания като синдром на Алпорт, хипертония, пиелонефрит, затлъстяване, рефлуксна нефропатия или обструктивна уропатия.

2.2.5.2.4. Имуннофлуоресцентни особености при описаните по-горе три хистологични варианта⁷³

ИФ обикновено е негативна при трите хистологични варианта, но все пак могат да се наблюдават отлагания от ИгМ, ИгГ, С3 и по-рядко на ИгА.

Отлагане на ИгМ (ИгМ нефропатия)

Най-често наблюдаваните отлагания са от ИгМ. Според някои автори те са неспецифични. Според други това е епифеномен, а според трети – това е свързано с лош отговор към лечението с КС. ИгМ могат да се наблюдават и при дифузна мезангиална пролиферация, и при ФСГС.

Отлагане на ИгА

ИгА отлагания се наблюдават рядко при пациенти с БМП. Някои автори смятат, че се касае за ИгА гломерулонефрит. Според други, наличието им е случайно, тъй като тези пациенти много добре отговарят на лечение с КС, което не е характерно за ИгА гломерулонефрита.⁷⁴

Отлагане на С1q⁷⁵

При СМ, находката може да отговаря на мезангиална пролиферация, фокален или дифузен пролиферативен ГН или ФСГС. ИФМ показва типично доминантно (или еквивалентно) отлагане на С1q, заедно с С3 и имуноглобулини. При ЕМ, в случаите без пролиферация се наблюдава сливане на крачетата на подоцитите. Много проучвания описват различни допълнителни клинични симптоми при пациентите с С1q нефропатия. Терпевтичният отговор и прогнозата също са различни. По тази причина се предполага, че С1q нефропатията не е едно заболяване, а спектър от няколко заболявания.

2.2.5.2.5. МГН⁷⁶

При СМ се наблюдават нормоцелуларни гломерули с проминиращи капилярни бримки в резултат от субепително отлагане на имунни комплекси. Различават се 4 стадия, като за определянето им е необходимо да се проведе ЕМ. В първи стадий субепителните отлага-

ния могат да бъдат установени само чрез ЕМ, тъй като ГБМ изглежда нормална при СМ. При втори стадий има добре видими глобални субепителни отлагания с издаване на новосформиран матрикс. При трети стадий субепителните отлагания от имунни комплекси (ИК) се обгръщат от ГБМ. Четвъртият стадий е свързан със задебелена ГБМ и липсата на отлагания от ИК. Задебеляването на ГБМ може да бъде установено чрез различни оцветявания – Хематоксилин-Еозин, метанамин-сребро-ПАС, трихром. Оцветяването с метанамин-сребро-ПАС реакция показва характерните спайкове (шипчета), между не-оцветяващите се от среброто имунни отлагания. ИФМ установява грануларни отлагания от ИгГ (при всички пациенти), основно субкласове ИгГ4 и ИгГ1. В по-малък процент се наблюдават отлагания от С3 (77%). При ЕМ се установяват субепителните отлагания, които най-често са дифузно представени, но понякога могат да бъдат и сегментни. При идиопатичния МГН, отлаганията в мезангиума не са характерни (но може да ги има) и трябва да бъде изключен вторичен МГН.⁷⁵

2.2.5.2.6. МКГН (по старата класификация МКГН тип 1)⁷⁵

При СМ се установява характерна дифузна мезангиална пролиферация (увеличен брой клетки, увеличен матрикс) и ендокапилярна пролиферация – уголемени ендотелни клетки, стеснен лумен на гломерулните капиляри и промени в капилярната стена, която е задебелена и често изглежда като двойно контурирана. Двойният контур се дължи на субендотелни отлагания и на интерпозицията на мононуклеарни клетки, мезангиални клетки и понякога ендотелни клетки между ГБМ и ендотела. По този начин се сформира нова вътрешна мембрана. В началото двойният контур се наблюдава само в част от капилярните бримки, но в последствие става дифузен. Могат да се наблюдават полулуния. Гломерулът изглежда лобулиран. Виждат се мононуклеарни клетки и понякога неутрофили. При ИФМ се установява, че имуноглобулините, които основно се отлагат, са ИгГ и ИгМ, в комбинация с С3. Отлагането е неправилно по хода на капилярите и в мезангиума. ИгА се наблюдава рядко. ЕМ визуализира отлаганията в субендотелното и мезангиалното пространство. Възщност те се намират в ГБМ непосредствено под lamina densa, а новата базална мембрана е под тях. Клетъчната интерпозиция възщност представлява издавания на цитоплазмата на мезангиалните и мононуклеарните клетки между ендотелните клетки и базалната мембрана.

2.2.5.2.7. С3 гломерулонефрит⁷⁵

В 1/2 до 2/3 от пациентите, СМ установява промени като при МКГН с мезангиален и ендокапилярен хиперцелуларитет и двойно контурирана ГБМ. Около 1/4 от биопсиите показват само мезангиална пролиферация. В около 20% се наблюдава само дифузен ен-

докапилярна хиперцелуларитет, ГБМ не изглежда двойно контурирана. В много малък процент (12%) лезиите изглеждат ексудативни, а при 5% се наблюдават полулуния. Аналогично при около 1/3, ИФ показва мезангиални и субепителни отлагания без субендотелни. Може да се установи изолирано отлагане на С3 (без С1q и ИгГ). В хода на различните стадий при заболяването могат да се докажат различни Иг, като най – важно е С3 да доминира поне 2 пъти над другите отлагания. При ЕМ, мезангиалните и субендотелните отлагания са под формата на гърбици. ГБМ не изглежда плътна.

2.2.5.2.8. Болест на плътните отлагания⁷⁵

При СМ, най-често се наблюдава мезангиална пролиферация, понякога и ендокпилярна хиперцелуларитет. В ранните стадий се описват инфилтрати от полиморфонуклеарни клетки. Могат да се установят фокално-сегментни некротизиращи пролиферативни лезии и полулуния. ГБМ е уплътнена и еозинофилна. Отлаганията са PAS позитивни. Уплътнени също могат да бъдат тубулната базална мембрана и капсулата на Бауман. ИФМ показва неправилно грануларно отлагане на С3 по хода на капилярната стена. Иг не се откриват, т.е. плътните отлагания не са класически антиген-антитяло ИК. Има отделни доклади, при които се съобщава за сегментно ИгМ отлагане, рядко ИгГ и изключително рядко ИгА. И тук е в сила правилото, че С3 отлаганията трябва да бъдат поне два пъти над другите отлагания. При ЕМ се установява силно уплътнена lamina densa (без да има отлагания на ИК). Подобно уплътнение има и в мезангиума, където мезангиалният матрикс е увеличен, но няма така изразена мезангиална хиперцелуларитет и мезангиална интерпозиция. Подоцитите показват различни реактивни промени – вакуолизация, микровилозна трансформация, сливане на крачетата.

2.2.5.2.9. Дифузна мезангиална склероза⁷⁵

Най-ранните промени при СМ включват увеличен мезангиален матрикс и хипертрофия на подоцитите. В следствие мезангиалният матрикс значително се увеличава и започва да изглежда „лошо“ прикрепен, като накрая склерозира. Това води до облитерация на капилярния лумен. Липсва пролиферация на мезангиални клетки. Подоцитите изглеждат неправилно развити и наподобяват калдъръм. Дълбоко разположените кортикомедуларни гломерули са по-слабо засегнати (за разлика от тези при ФСГС). Интерстициалната фиброза и тубулната атрофия са пропорционални на гломерулната склероза. При ИФМ липсват отлагания на ИК, но ИгМ, С1q и С3 могат да присъстват в склеротичния мезангиум. На ЕМ, ГБМ изглежда сякаш задебелена и има сливане на крачетата на подоцитите.

През последните години има много съобщения за променящо се разпределението на хистологичните варианти при деца с НС, както и промяна в отговора към лечението с КС.

Нараства процентът на хистологичните варианти различни от БМП. Отчита се увеличаване на първичната и вторичната кортикорезистентност.

Srivastava et al. ретроспективно анализират медицинската документация на The Children's Mercy Hospital (Kansas City) за периода от 1984 до 1995 година. Идиопатичен НС е диагностициран при 148 деца на възраст от 1 до 16 години. Според авторите, честотата на ФСГС е 23,0%, а тази на БМП – 52,7% (значителни различия с данните на ISKDC от 1978 – съответно 6,9% и 76,4%). Не се отчита разлика в годишната честота на заболяването в детската възраст.⁷⁷

Отново в Америка, Vonilla-Felix M et al. забелязват, че ФСГС зачестява особено сред пациентите с афро-американски произход. Те провеждат ретроспективно проучване при 152 деца с идиопатичен НС. Обхванатият период от 1978 до 1997 г. е разделен на две – преди 1990 г. и след 1990 г. Резултатите от тяхното проучване са представени в Табл. 3. Честотата на ФСГС нараства два пъти във времето след 1990 г., а честотата на БМП и МПГН намалява два пъти. Авторите допълнително разделят пациентите на възраст под 8 и над 8 години. Те установяват, че БМП е много по-чест вариант при възраст под 8 г. (65%, срещу 35% във възрастта над 8 г.). МПГН също е по-чест във възрастта под 8 г. – 21%, докато във възрастта над 8 г. е едва 5%. Възрастовото разпределение при ФСГС показва, че 49% от случаите са във възрастта над 8 г. и 13% – под 8 г.¹⁸

Табл. 3. Хистологични варианти при деца с ИНС преди и след 1990 г. (САЩ) *

Хистологични варианти	Период	Брой (%)	OR	Доверителен интервал	Стойност на p
ФСГС	Преди 1990	16 (23%)	2,24	0,0533, 0,4272	0,02
	След 1990	17 (47%)			
БМП	Преди 1990	28 (41%)	0,48	-0,0367, 0,3483	0,17
	След 1990	9 (25%)			
МПГН	Преди 1990	19 (28%)	0,63	-0,0930, 0,2549	0,50
	След 1990	7 (19%)			

*Преработено, Vonilla-Felix M et al.

В своето проспективно проучване Kari JA анализира резултатите от бъбречни биопсии при 174 деца с НС на възраст под 14 години. За периода от 1983 до 1992 г. разгледаните биопсии са 127, а за периода от 1997 до 2001 г. – 47. Резултатите от проучването са представени в Табл. 4. Авторите правят извода, че честотата на ФСГС значително нараства (от 5,5% на 14,9%), както и тази на МКГН, докато честотата на БМП намалява от 82,6% на 63 <8%.⁷⁸

Табл. 4 Хистологични варианти при деца с ИНС преди и след 1997 г. (Саудитска Арабия)*

Хистологични варианти	Периоди	Брой пациенти/%
ФСГС	1983–1992	7 (5,5%)
	1997–2001	7 (14,9%)↑
МПГН	1983–1992	7 (5,5%)
	1997–2001	6 (12,8%)↑
МКГН	1983–1992	8 (6,2%)
	1997–2001	4 (8,5%)↑
БМП	1983–1992	105 (82,6%)
	1997–2001	30 (63,8%)↓

*Преработено, Kari JA

Filler G et al. анализират база данни събрана за 17 годишен период (от 1985 до 2002 г.), в която са включени 159 деца с НС. При 89 от тях, поради клиничен отговор към КС терапия е преценено, че вероятно се касае за БМП и ПББ не е проведена. Разпределението на хистологичните варианти при другите пациенти е, както следва: 14 деца са с данни за БМП (20%), 12 с ИгМ нефропатия (17,4%), 29 с ФСГС (41,4%), 3 с МГН (4,3%) и при 12,8% се установява МПГН (3 са с друг хистологичен вариант). Авторите правят заключение, че честотата на ФСГС при деца с идиопатичен НС нараства.⁷⁹

През 2004 г. Chesne R. публикува статия, в която прави обзор на медицинската литература относно променящата се честота на различните хистологични варианти при деца с НС. Авторът установява, че ФСГС значително нараства през последните две десетилетия. Резултатът частично бива обяснен с подобреното разпознаване на хистопатологичните варианти на ФСГС. Отбелязва се и фактът, че в обхванатите статии не е проучено влиянието на АХ и затлъстяването върху хистологичните резултати (социално значими проблеми в световен мащаб).⁸⁰

2.2.6. Клинична картина и лабораторни промени при деца с нефротичен синдром

2.2.6.1. Клинична картина на нефротичния синдром

Заболяването най-често има остро начало с появата на отоци, което е и неговата основна клинична характеристика. Отоците се забелязват лесно при преглед, когато задръжката на течности надхвърли 3–5% от телесното тегло. Най-често първоначално отоците са локализиращи перiorбитално. Положението им зависи от гравитацията. Кожата е бледа, отокът е мек, остават следи от дрехите или натиск от пръст. Възможно е развитието на аназарка с асцит, плеврални и перикардни изливи. За детската възраст е характерен ото-

кът в областта на гениталиите – скротум, пенис, срамни устни. Бързо набиращият се асцит води често до оплакване от коремна болка (!такава има и при усложнения като перитонит, тромбоза, панкреатит).

Диурезата намалява.

Артериалното налягане най-често е нормално.

Рядко заболяването се диагностицира по повод на случайно установена протеинурия.

2.2.6.2. Лабораторни изследвания

2.2.6.2.1. Уринен анализ

Протеинурията първоначално се доказва с тест лента – 3+/4+. Този резултат налага и количествено определяне. За нефротична протеинурия се приема белтък в урината над 50 mg/kg/d или над 40 mg/m²/h или над 1000 mg/m²/d. При малките деца е затруднено събирането на 24-часова диуреза и се използва отношението белтък/креатинин ($U_{\text{prot}}/U_{\text{creatinin}}$) от единична порция урина. Отношението корелира добре с количеството белтък в 24 часова диуреза. За нефротична протеинурия се приема $U_{\text{prot}}/U_{\text{creatinin}}$ – над 200 mg/mmol. В повечето случаи протеинурията е силно селективна – губи се основно албумин и някои ниско молекулни белтъци. Селективността може да се оцени чрез електрофореза на проба урина. Седиментът на урината често показва хиалинни цилиндри. Макроскопска хематурия се наблюдава едва при 3% от децата, докато микроскопска хематурия има при около 20%.

2.2.6.2.2. Кръвни тестове

ПКК често е с данни за повишен хемоглобин и хематокрит в резултат от хемоконцентрация. Анемия с микроцитоза може да бъде наблюдавана рядко и вероятно се дължи на загуба на сидерофилин в урината. Тромбоцитозата също е честа.

Биохимични промени:

- Хипопротеинемия, хипоалбуминемия и диспротеинемия. Диспротеинемията се изразява в повишени α_2 - и β -глобулини и намалени γ -глобулини. Силно понижени са ИгГ, по-слабо понижен е ИгА, увеличен е ИгМ, ИгЕ е в норма или повишен. Загубата на белтък в урината води до повишен фибриноген и намален антитромбин III.

- Хиперлипидемията (увеличен холестерол и LDL) се дължи на: повишен синтез на холестерол, триглицериди и липопротеини в черния дроб; на намалена активност на липопротеинлипазата и на повишена загуба на HDL в урината. Пациентите с тежка хипоалбуминемия имат значително повишени триглицериди.

■ Серумни електролити: Na^+ обикновено е в норма, но може да бъде понижен в резултата на дилуция от неадекватна задръжка на вода (неадекватна секреция на антидиуретичен хормон – ADH). По-често обаче леко намаленият Na^+ е артефакт свързан с хиперлипидемията. K^+ се повишава при олигурични пациенти. Хипопротеинемията води до нисък общ Ca^{++} , докато йонизираният Ca^{++} обикновено е в норма.

■ Азотни тела: уреята, креатининът и пикочната киселина обикновено са в норма. При дълго персистираща протеинурия, креатининът може да бъде понижен.

2.2.7. Усложнения при НС

2.2.7.1. Остра бъбречна увреда (ОБУ)⁸¹

ОБУ най-често настъпва в резултат от хиповолемия, инфекция или тромбоза и по правило е обратима.

2.2.7.2. Инфекции^{82, 83}

Инвазивните бактериални инфекции при деца с НС се наблюдават при около 1–2% от пациентите годишно. Те са водеща причина за смърт сред децата с НС. Най-често засегнатите от инфекция места са: меките тъкани (целулит) – 54%, перитонит – 21%, инфекция на дихателните пътища – 29%, ИПП – 13%, нелокализирана бактеремия – 21%. Основен патоген е *Streptococcus pneumoniae*, но *E.coli*, *Streptococcus* група В, *Haemophilus influenzae* и някои други Грам (-) микроорганизми също могат да бъдат причинители на инфекции. Факторите, допринасящи за това усложнение, са: ниски ИгГ, загуба с урината на фактор В (кофактор на С3b от алтернативния път за активиране системата на комплемента), нарушена Т-лимфоцитна функция. Не на последно място отношение има и приложеното лечение – кортикостероиди, имуносупресори. При всички даца с НС се препоръчва ваксинация срещу стрептококи.

Varicella – zoster virus предизвиква една от най-тежките вирусни инфекция при децата с НС, като при тези на терапия с КС или друг имуносупресор, е животозастрашаваща. RSV, *Influenza virus*, *Parainfluenza virus* и *Adenovirus* се свързват с рецидиви на заболяването. Вирусът на морбили, обаче се свързва с продължителна ремисия.

2.2.7.3. Тромбоза^{84, 85}

Пациентите с НС са с повишен риск от развитие на тромбоза, като честотата на клинично изявеното усложнение е около 3%. Субклиничните тромбоемболични усложнения са вероятно далеч по-чести. Това е втората по честота причина за смъртност сред децата с НС. Повечето тромбоемболични усложнения се наблюдават през първите 3 месеца

след дебюта на заболяването. Децата под 12-годишна възраст са с повишен риск. За повишената склонност към тромбоза допринасят следните фактори: състояние на хиперкоагулабилитет, хиповолемия, намалена двигателна активност, инфекциите, подлежаща генетична предразположеност към тромбофилия. При НС се описват следните промени в хемостазата: повишен брой тромбоцити и повишена склонност към агрегация, повишени прокоагулантни фактори като фибриноген, фактор V и VIII, намален антикоагулантен протеин- антитромбин III. Тези промени се дължат на загуба на фактори в урината, намалена фибринолитична активност в резултата от повишените α 2- макроглобулини и липопротеини. Най-често се наблюдават дълбоки венозни тромбози (около 97% от случаите), но са възможни и артериални.

2.2.7.3. Нарушен растеж/наднормено тегло

Растежът и теглото на децата с НС могат да бъдат сериозно засегнати във връзка с хроничното заболяване и КС терапия.

Emma et al. провеждат проучване при 56 деца с КЗ/ЧРНС за период средно от 11,7 години. Те установяват, че в предпубертетия период тези деца губят 0,49 HSDS. Описва се частичен скок в растежа след спирането на КС терапия.⁸⁶

При своето проучване в продължение на 4,2 години при 41 деца с КЗНС, Simmonds et al. доказват, че при средна кумулативна доза на Prednisolone до 0,75 mg/kg/d, HSDS не се повлиява.⁸⁷

Продължителното КС лечение при пациентите с НС често води и до наднормено тегло и затлъстяване. Elzouki et al. установяват, че при деца със затлъстяване намаляването на дозата на КС води до подобрене в ВМІ при 11 от 13 пациенти.⁸⁸

Загубата на хормони в урината също допринася за наблюдаваните нарушения в растежа и наднорменото тегло при децата с НС. Хипотиреоидизмът е добре известно усложнение на НС, което се дължи на повишена загуба в урината на тироидни хормони и на тироксин-свързващия глобулин (TBG). Това води най-често до субклиничен хипотиреоидизъм по време на рецидивите. Децата с КРНС са по-застрашени от развитие на хипотиреоидизъм в сравнение с децата с КЧНС.⁸⁹

2.2.7.4. Хронично бъбречно заболяване

Липсата на отговор към КС терапия има определящо значение за риска от развитие на прогресиращо ХБЗ. При мултицентрово проучване с включени 75 деца (ФСГС) е установено, че за период от 5 години след поставяне на диагнозата 21% развиват ТБЗ, 23% са с данни за ХБЗ, а при 37% има персистираща протеинурия. Едва 11% са в ремисия. Когато

при едно дете е поставена диагнозата ФСГС, рискът от развитие на ХБЗ или ТБЗ е почти 50% за период от 5 години.⁶³ Основна разлика между децата с КЧНС и тези с КРНС е различният потенциал за еволюция към ХБЗ. За период от 10 години до ХБЗ ще достигнат под 3% от децата с КЧНС и над 50% от тези с КРНС.^{90, 91}

2.2.8. Лечение

2.2.8.1. Лечение на негенетичния КРНС

2.2.8.1.1. Симптоматична терапия

2.2.8.1.1.1. Хранителен режим

Препоръчва се дневен прием на белтък около 130–140% от определените дневни нужди според възрастта на детето. Ограничава се приема на сол, като абсолютно безсолна храна се препоръчва само в случаите на аназарка. Количеството приети течностите се намалява при налична умерена до тежка хипонатриемия – Na^+ – 125 mmol/l. Препоръчва се и ограничаване на наситените мазнини. Въхлехидратите трябва да бъдат под форма на нишесте или декстрин-малтоза, като се избягва сукрозата, тъй като тя засилва липидните нарушения.

2.2.8.1.1.2. Лечение на оточния синдром

Две са хипотезите, които се опитват да обяснят появата на отоци при НС – хипотеза за „ненапълването“ (underfill) и хипотеза за „препълването“ (overfill). Според първата хипотеза хипопротеинемията се дължи на протеинурията и води до ниско плазмено онкотично налягане, хиповолемия и активиране на РААС. Това от своя страна води до задръжка на Na^+ и вода.⁹² Според втората теория оточният синдром основно се дължи на дефект в натриевата екскреция.⁹³ Vande Walle et al. доказват, че задръжка на Na^+ се установява преди появата на хипопротеинемия.⁹⁴ Siddall and Radhakrishanan предполагат, че има унифициран механизъм за задръжка на Na^+ при НС, независимо от интраваскуларния статус. Хипоалбуминемията не предизвиква отоците, тъй като тя се съпътства от също толкова ниска концентрация на албумин в интерстициума и повишено хидростатично налягане там (в резултат на повишеното количество течност – оток), т.е. силите, които биха предизвикали отока, са еквивалентни.⁹⁵ Протеинурията сама по себе си предизвиква натриева задръжка поради активиране на епителните натриеви каналчета (ENaC) в събирателното каналче. При масивната протеинурия в урината се отделя в повишено количество плазминоген. Той се превръща в активната си форма плазмин от urokinase-type plasminogen activator в тубулните епителни клетки. Плазминът упражнява стимулиращ ефект върху ENaC.⁹⁶ Тази теория е широко критикувана и не е приета напълно от нефролозите. В

нейна подкрепа обаче е наблюдението, че не всички децата с НС са хиповолемични. Има проучвания, които показват, че някои пациенти са нормоволемични, а други дори хиперволемични.^{94, 97}

Двете теории имат изключително важно отношение за определяне на лечението на отоchnия синдром. Леко изразените отоци могат успешно да се повлияят от ограничаване приема на течности до 2/3 от дневните нужди и ограничаване приема на Na⁺ под 2 mEq/kg/d като стриктно се следи теглото.⁹⁸ Тежкят оточен синдром налага лечение с 20% Human albumin (HAS), бримкови и тиазидни диуретици. В този случай е важно да се определи волемичният статус на пациента. При хиповолемия, водеща е първа хипотеза, при нормо/хиперволемия – втора хипотеза. При хиповолемичните пациенти се установява: хипотония в изправено положение, серумен албумин под 20 g/l, GFR над 75% от нормата за възраст и пол, FeNa под 0,2%. При хиперволемичните пациенти се установява: хипертония, серумен албумин над 20 g/l, GFR под 50% от нормата за възраст и пол, FeNa над 0,2%.⁹⁹ Пациентите от втората група с умерено изразен оточен синдром, биха се повлияли и само от тиазидни диуретици. Когато отоците са силно изразени, успешно лечение се постига само с приложение на диуретици – венозен бримков диуретик (Furosemide 1 mg/kg) и перорален калий-съхраняващ диуретик (без приложение на HAS). Поради краткото си време на действие (около 6 часа) бримковите диуретици трябва да бъдат прилагани поне два пъти дневно. Пациентите от първата група изискват лечение с HAS (1g/kg в 4 часова инфузия, взема се реалното тегло) и венозен бримков диуретик (под контрол на сърдечната честота, дихателна честота и АН).

В литературата има и отделни съобщения за успешно лечение на рефрактерен оточен синдром с приложение на селективни вазопресин V₂ рецепторни антагонисти (tolvaptan).¹⁰⁰

2.2.8.1.1.3. Други антипротеинурични средства

АСЕ-инхибитори

Ангиотензин II (АТII) е най-важният активен участник в РААС. АТII повишава гломерулната плазмена перфузия, капилярното хидростатично налягане и гломерулната филтрация. Той съдейства за клетъчна пролиферация и повишаване синтеза на екстрацелуларни матриксни протеини от мезангиалните клетки, тубулните епителни клетки, интерстициалните фибробласти и др. АСЕ инхибиторите (инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим) намаляват повишеното налягане в гломерулите и протеинурията като повлияват капилярното хидростатично налягане и пермеабилитета.¹⁰¹ Блокирането на РААС не само намалява гломерулното перфузионно налягане, но има и протективен

ефект върху подоцитите. Според някои автори, комбинацията от АСЕ-инхибитор и блокер на рецептора за ангиотензин II (АРБ) има допълнителен ефект върху редуцията на протеинурията.¹⁰²

Zhuwen et al. провеждат проучване при 45 деца с КРНС. Те прилагат лечение с fosinopril и КС (prednisone). Пациентите са разделени в две групи. Първата група от 25 деца провежда лечение с fosinopril и КС, а втората група (20 деца) – само с КС. Дозирването на КС е еднакво и в двете групи. Проследяването на 24 часовата протеинурия на 4-та, 8-та и 12-та седмица показва статистически по-добри резултати (по-ниска протеинурия) в първата група.¹⁰³

В друго проучване, проведено от Vagga et al. са включени 29 деца на възраст от 1 до 16 години, диагностицирани с КРНС. Лечението е проведено с enalapril и КС в алтерниращ режим (prednisolone). Пациентите са разделени в две групи. В група А (14 деца) лечението с enalapril е започнато в ниска доза (0,2 mg/kg/d) за 8 седмици, след това за 2 седмици децата не са приемали АСЕ инхибитор и отново започват лечение с enalapril, но във висока доза (0,6 mg/kg/d) за още 8 седмици. В група В (15 деца) лечението с enalapril е започнато във високата доза за 8 седмици, две седмици са били без лечение с АСЕ инхибитор и след това за още 8 седмици са приемали ниска доза enalapril. През цялото време в двете групи продължава и терапията с КС. Лечението с АСЕ инхибитора намалява протеинурията и в двете групи с около 74,2%, като високите дози водят до сигнификантно по-значимо намаляване на протеинурията в сравнение с ниските дози.¹⁰⁴

Ефект от лечението с АСЕ инхибитор или АРБ е отчетено и от Montane et al. При 9 деца с КРНС (биопсично установена ФСГС) е проведена терапия с Микофенолат мофетил (МФМ) и АСЕ-инхибитор/АРБ. Постиганата е частична ремисия. На шестия месец от проследяването при 72% от пациентите има намаление на протеинурията. Този резултат се запазва през следванщите 24 месеца.¹⁰⁵

Milliner et al. описват добри резултати при лечението на 6 деца с КРНС с АСЕ – инхибитор. Протеинурията намалява с 50%, като не се отчета промяна в GFR.¹⁰⁶

2.2.8.1.1.4. Лечение на дислипидемията

Персистираща хиперлипидемия най-често се наблюдава при пациенти с хистология, различна от БМП и персистираща високостепенна протеинурия. Тя е рисков фактор за развитие на атеросклероза и за прогресиране на НС към ХБЗ. Установено е, че приложението на НМГ-СоА редуктазни инхибитори (статици) намалява хиперхолестеролемията при пациенти с НС.¹⁰⁷ Приложението им трябва да бъде внимателно при предпубертетни пациенти, тъй като статините блокират вътреклетъчния синтез на холестерол, а това повлиява и клетъчното нарастване, синтезирането на хормони и на компонентите на кле-

тъчната мембрана. При тази група пациенти е по-удачна употребата на фибрати. Диетата трябва да бъде бедна на мазнини.

В проучвания при възрастни пациенти е доказано, че статините забавят прогресията на бъбречното увреждане. В детска възраст има публикувани малко подобни проучванията. Основните данни за ефекта на статините идват от статии свързани с фамилна хиперлипидемия. В тези случаи употребата им е ефективна и безопасна. Според много автори употребата на статини трябва да бъде запазена за деца над 8 годишна възраст с LDL >190 mg/dl (4,9 mmol/L), или >160 mg/dl (4,1 mmol/L) при налични други рискови фактори. Целта е LDL да бъде под 110 mg/dl (2,8 mmol/L). Употребата на статини при 25 деца с ХБЗ на възраст от 4 до 17 години показва намаляване стойностите на общия холестерол (ОХ) с 23%, на LDL с 34% и на триглицеридите (ТГ) с 21% след 3 месечен курс на лечение.¹⁰⁸ В литературата липсват данни за влиянието на статините върху васкулопатията при деца с ХБЗ.

При пациентите с НС хиперхолестеролемията и хипертриглицеридемията е най-често временно биохимично отклонение, което се нормализира при постигане на ремисия.

2.2.8.1.1.5. Лечение на повишеното артериално налягане

Kuster et al. установяват, че 19% от децата с идиопатичен НС имат АН над 95 перцентил за възрастта.¹⁰⁹ Повишеното АН налага стриктен контрол като за целта се ползват блокери на калциевите канали в острата фаза и АСЕ-инхибитори/АРБ при задържащо се високо АН.

2.2.8.1.1.6. Лечение на хипокалциемия^{110, 111}

Хипокалциемията се дължи на загуба в урината на 25-хидроксиголекалциферол и неговия белтък преносител. Това изисква лечение с калциев препарат и вит. Д за да се предотврати костната загуба на калций.

2.2.8.1.1.7. Лечение на хипотиреоидизма

Много проучвания показват ниски серумни нива на ТВГ и тироксин при деца с НС (най-често вроден).^{89, 112} Добър отговор се получава при субституция с тироксин, каквато се препоръчва от много автори при поставяне на диагнозата при тези деца. Дозата се определя от нивата на ТСХ.

2.2.8.1.1.8. Лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

НСПВС намаляват протеинурията и има автори, които използват Индометацин при

идиопатичен НС като се описват различни резултати. Ефектът основно се дължи на намаляване на гломерулната филтрация. Важно е да се отбележи, че приемът на НСПВС води до намаляване на протеинурията, но също така и до задлъжка на Na^+ (положителен Na^+ баланс) и съответно увеличаване на оточния синдром и риск от повишено артериално налягане. Пациентите с нарушена бъбречна функция са по-чувствителни към приложението на НСПВС и заслужават повишено внимание. Ефектът предизвикан от НСПВС по правило е обратим, но при деца с КРНС има случаи с установена необратима бъбречна увреда.

2.2.8.1.2. Профилактика и лечение на усложненията

2.2.8.1.2.1. Профилактика и лечение на тромботични усложнения

Превантивните мерки включват нормален двигателен режим (да се избягва залежаване), коригиране на хемоконцентрация и хиповолемия, ранно лечение на инфекциозните усложнения. Няма достоверни проучвания за ефективността и безопасността от лечението с антикоагуланти профилактично при деца с НС. Има автори, които препоръчват профилактиката да включва Warfarin или LMWH и да бъде прилагана при деца с повишен риск – серумен албумин под 20 g/l, фибриноген над 6 g/l, АТ III под 70% и D-димери над 1000 ng/ml. Даването на ниска доза Аспирин и дипиридамол е без доказан ефект.⁸⁴

При доказана тромбоза се започва лечение с хепарин в комбинация или не с тромболитик. Най-често се използва LMWH (Епохарарин) в доза 12 mg/kg всеки 12 часа, като се мониторира фактор Ха. Когато е необходим кратък полу-живот и обратима антикоагулация, се използва нефракциониран хепарин. Обикновено дозата хепарин нужна за постигане на ефект е по-висока от очакваната поради ниското ниво на АТ III. След преживяна тромбоза, децата с НС остават на задължителна профилактика от 3 до 6 месеца с антикоагулант.

2.2.8.1.2.2. Профилактика и лечение на инфекциите. Имунизации

Профилактика с перорален Penicillin срещу *S. pneumoniae* се прилага от някои автори при започване на лечение с КС, но повечето проучвания препоръчват ваксинация срещу пневмококи. Тя е ефективна дори при пациенти на лечение с КС.¹¹³ При установен спонтанен бактериален перитонит се започва антибиотично лечение с насоченост към *S.pneumoniae* и Грам (-) микроорганизми (след взета перитонеална течност за посевка).

Варицелата при деца на лечение с ежедневен КС или имуносупресор е животозастрашаващо заболяване. При неболедували пациенти е редно да се постави ваксина в период на ремисия и без лечение.

2.2.8.1.2. Патогенетична терапия

2.2.8.1.2.1. Лечение на първа изява^{114, 115, 116, 117, 118, 119, 120}

Предложените за лечение на НС в детската възраст схеми с КС са много и различни. Най-широко приетата включва висока първоначална доза за период от 4 седмици – 60 mg/m²/d. Обикновено около 10–14 ден от лечението се постига ремисия. След тези първи 4 седмици са преминава на алтерниращ режим на лечение с КС (40 mg/m²/48h) за още 4 седмици. След това започва постепенно намаляване на дозата с по 1 табл. през 2 седмици до приключване на лечението. Получената кумулативна доза КС за периода на лечение е средно в размер на 2240 mg/m². През последните години има данни, че повишаването на кумулативна доза (основно за сметка на продължителността на терапията) – от 2922 до 5235 mg/m² значително намалява риска от рецидиви в следващите 12–24 месеца. Рискът от рецидиви намалява с 40%, т.е. увеличената доза КС и по-голямата продължителност на лечението са важни за намаляване риска от рецидиви.

2.2.8.1.2.2. Лечение на КРНС

При децата, които не отговорят на 4 седмичното лечение с КС, някои автори препоръчват 3 последователни пулса с Methylprednisolone (МП). Доказано е, че децата с първична кортикорезистентност (без генетична мутация) имат намален брой рецептори за глюкокортикоиди върху мононуклеарните клетки в периферна кръв в сравнение с деца с кортикочувствителност.¹²¹ Ако и след пулс терапията не се постигне ремисия, лечението би могло да продължави по един от следните начини:

1. Лечение с имunosупресори: калциневринови инхибитори (КНИ) – циклоспорин А (ЦиА)/такролимус (ТЛ); алкилиращи агенти – Циклофосфамид (ЦФ); антиметаболити – Микофенолат мофетил (МФМ); моноклонални антитела – Ритуксимаб (Рх) и др.

2. Неимunosупресивни медикаменти – АСЕ-инхибитори, АРБ, галактоза и др.

Оптималната комбинация между тези групи медикаменти (най-ниска токсичност при най-добра ефективност) все още не е определена и лечението на деца с КРНС остава трудно.

Пулс с МП

Mendoza et al. (1990 г.) препоръчват пулсове с МП 30 mg/kg и.в. през ден за 2 седмици, веднъж седмично за 8 седмици, веднъж през две седмици за 8 седмици, веднъж месечно за 9 месеца и накрая еднократно през два месеца за 6 месеца в комбинация с р.о. КС (prednisone) и ако има нужда ЦФ или Хлорамбуцил.¹²² С този протокол на лечение при проследяване от 6 години, 21 от 32 деца са в пълна ремисия и на петата година ТБЗ се установява при 5% (сравнено с – 40% по предходни литературни данни).

В публикуваната от Yorgin et al. (2001 г.) статия, 11 деца с КРНС са лекувани с пулс терапия с МП. Ремисия (пълна при 9 пациента) се постига средно на 12 ден ($23,4 \pm 29,9$). Поддържането на ремисията се осъществява чрез приложение на ЦиА или ЦФ.¹²³

В друго проучване (2004 г.) 9 деца с КРНС са лекувани с пулс терапия с МП и хепарин (след липса на отговор към ЦФ и ЦиА). В продължение на две години пациентите са получили 14 пъти по три последователни пулса с МП (30 mg/kg/d). Четири от децата (44,4%) постигат пълна ремисия, а трима (33,3%) – частична. Липса на ефект се установява при 22,3%.¹²⁴

Публикуваното от Chang-Youn Lee et al. (1997 г.) наблюдение при деца с КРНС, лекувани с пулсове с МП, отчита ефект от терапията при 45% от пациентите (ремисия по време на лечението). След приключването му, ремисия поддържат около половината от пациентите. При 25% заболяването прогресира към ХБЗ.¹²⁵

Ефектът от лечението с пулсове МП е оценено и от Waldo et al. През 1992 г. е публикувано проучване, което е проведено при 13 деца с КРНС. Първоначално пълна ремисия е постигната при петима пациенти, а частична при двама. Ремисията при петте деца се задържа за кратко, при преминаване на алтерниращ режим на приложение на пулсовете отново се явява протеинурия. Авторите правят заключението, че лечението с пулсове с МП води до краткотрайна ремисия.¹²⁶

Във всички цитирани проучвания пациентите не са изследвани за генетични мутации.

Алкилиращи агенти

Алкилиращите агенти упражняват своето действие върху клетките по време на деленето им – алкилират ДНК. Въздействат главно върху Т-супресорити и В-лимфоцитите. Основните им странични действия са: потискане на костния мозък (левкопения, тромбоцитопения, анемия), влияние върху гонадите, склонност към инфекции и развитие на неоплазми. Циклофосфамид (ЦФ) е първият цитотоксичен медикамент, който е предложен за лечение при деца с НС с цел редуциране дозата на КС (1967 г.). ЦФ може да се прилага пулсово венозно (10–12 mg/kg/puls веднъж в месеца) или перорално ежедневно (2 mg/kg/d) в продължение на максимум 8–12 седмици.

Много проучвания показват почти пълната липса на ефект от лечението с алкилиращи агенти при деца с КРНС. Според някои автори интравенозните пулсове са по-ефективни в сравнение с р.о. приложение.

Две проучвания (84/93 деца) сравняват ефекта от лечението с р.о. ЦФ и КС (Prednisone) с този от лечението само с КС (Prednisone) при пациенти с първична кортикостероид-резистентност (ISKDC 1974; ISKDC 1996). ISKDC 1974 включва деца с БМП, ФСГС и МПГН.

ISKDC 1996 включва деца само с ФСГС. Лечението с ЦФ, сравнено с това с Prednisone/плацебо, променя малко или не променя броя на децата, които постигат пълна ремисия (RR 1.06, 95% CI 0.61–1.87).

В своето проучване от 1996 г., Tarshish et al. включват 60 деца с КРНС (ФСГС). Пациентите са разделени в две групи. В първата група лечението се състои от Prednisone 40 mg/m² през ден за 12 месеца, а във втората отново от Prednisone в същата доза, но в комбинация с 90 дневен курс на лечение с ЦФ 2,5 mg/kg в единична сутрешна даза. В двете групи по 1/4 от пациентите постигат ремисия. При децата само на КС лечение има постигната ремисия в 28%, а при децата, лекувани и с ЦФ – 25%.¹²⁷ Не се установява статистически значима разлика в двете групи.

Reppert et al. съобщават за 10 деца с КРНС (ФСГС), лекувани с пулсове с ЦФ. Петима от пациентите са с първична кортикорезистентност и при двама от тях се установява ремисия. Останалите петима пациенти са с вторична кортикорезистентност, нито един не постига ремисия.¹²⁸

Hammad et al. публикуват през 2003 г. ретроспективно проучване, в което правят оценка на ефективността от лечението с и.в. ЦФ при 5 деца с КРНС. Терапията е приложена за 6 мес. – 500 mg/m². Три от децата постигат частична ремисия, която е краткотрайна (под 1 мес. след края на лечението).¹²⁹

Gulati et al. съобщават за своя опит при лечение на 131 деца с КРНС. Пациентите са разделени в две групи. Първата група е лекувана с ТЛ за 12 мес. и втората е лекувана за 6 мес. с месечни пулсове с ЦФ. И двете групи са получавали Prednisolone в алтерниращ режим. На шестия месец 52,4 % от децата в групата на лечение с ТЛ са в пълна ремисия, докато този процент е 14,8 при децата, лекувани с ЦФ.¹³⁰

През 2018 г. Yanwei et al. публикуват ретроспективно проучване, което сравнява ефекта от лечение с ЦФ с този от лечение с ЦиА (среден период на наблюдение пет години). В проучването са включени 127 деца с КРНС. От тях 62 са лекувани с ЦФ (2–2,5 mg/kg/d за 3 до 6 мес.), а 65 с ЦиА (1–5 mg/kg/d за около 2 години). В края на проучването честотата на рецидивите е 11,2% в първата група и 6,2% във втората група, като времето до появата на първи рецидив е значително по-голяма във втората група – след 10 мес. в сравнение с 6 мес. в първата група (p<0.0001).¹³¹

Калциневринови инхибитори (КНИ)

В тази група влизат препаратите ЦиА и ТЛ. Между двата медикамента липсва структурно сходство. ЦиА е цикличен пептид, докато ТЛ има химична характеристика подобна на макролиден антибиотик. И двата препарата осъществяват имunosупресивния си

ефект чрез инхибиране на ензима калциневрин. Калциневринът активира ядрен фактор в Т-лимфоцитите, необходим за експресията на гена за IL-2. Двата препарата имат селективен ефект върху Т-хелперите и предшествениците на Т-цитотоксичните клетки. Според съвременните представи комбинацията от КНИ и ниско дозиран КС за поне 6 месеца е терапията на първи избор при деца с КРНС.

Лечението с двата препарата (ЦиА, ТЛ) има доста странични ефекти. Към честите тежки странични явления се отнасят: повишено артериално налягане, нефротоксичност, хиперплазия на венците. Към честите леки странични явления се отнасят: повишено окосмяване, грипоподобни симптоми, главоболие, стомашни болки. Към по-редките тежки странични явления се отнасят: гръдна болка, склонност към инфекции, хипомагнезиемия, обрив, гърчове, бактериален сепсис, хепатотоксичност, нарушен глюкозен толеранс, хиперурикемия, костни болки, хиперлипидемия. Към по-редките леки странични ефекти се отнасят: акне, диария, мускулни крампи, шум в ушите.

Смята се, че ТЛ е по-мощният имunosупресор. Неговите странични ефекти по отношение на хиперлипидемията и нарушения глюкозен толеранс са по-изразени. Той обаче е по-малко нефротоксичен в сравнение с ЦиА.

Мониторирането на кръвното ниво при двата препарата позволява да се определи доза, която да е достатъчна за постигане на имunosупресия, но да е с минимална нефротоксичност. Мониторирането на кръвното ниво на ЦиА се прави 12 часа след приема на дозата (C_0) или 2 часа след прием на дозата (C_2). Мониторирането на C_2 е свързано с по-добър контрол върху хипер- и хипоимunosупресията. Прицелното C_0 ниво на ЦиА е 80–120 ng/ml, а C_2 е между 400 и 600 ng/ml. Дозата на медикамента за детската възраст е от 3 до 5 mg/kg/d, разделена на два приема. Мониторирането на кръвното ниво на Такролимус се прави на 12 час след прием на дозата (C_0). Препоръчва се да бъде в интервала от 5 до 10 ng/ml. Дозата на медикамента за детската възраст е 0,1 (0,05–0,2) mg/kg/d

Циклоспорин А

Едно от първите проучвания, направени по отношение ефективността на ЦиА при КРНС, е публикувано през 1988 г. То включва 8 пациента (4 с БМП и 4 с ФСГС). Резултатите не показват промяна в протеинурията в групата, лекувана с ЦиА, докато тя нараства в контролната група. В двете групи няма разлика в степента на хипоалбуминемията. Авторите не препоръчват употребата на ЦиА за лечение на КРНС.¹³²

SFSPN (1994 г.) провежда проспективно проучване при 65 деца (БМП и ФСГС), лекувани с ЦиА в доза 150–200 mg/m² и Prednisone 30 mg/m²/d за 1 месец и след това през ден за още 5 месеца. Пълна ремисия постигат 42% от децата, 6% – частична ремисия, 52% не отговарят на лечението. Пациентите с първоначално проявена кортикочувствителност

отговарят по-добре на тази схема на лечение – 71% постигат ремисия. Децата с първична кортикорезистентност отговарят по-лошо – едва 33% постигат ремисия. Прогресия към ХБЗ и ТБЗ се наблюдава само при едно от децата с частична ремисия и при тези, които не отговарят на схемата на лечение.¹²

Inguli et al. провеждат лечение с ЦиА при 21 деца с КРНС (ФСГС) като титрират дозата на медикамента според нивото на холестерола – 4–20 mg/kg/d до постигане на ремисия. ТБЗ се установява при 24% от от децата.¹³³

В своето проучване Nino et al. включват 11 деца с КРНС, при които прилагат лечение с ЦиА за поне 12 месеца в комбинация с КС в алтерниращ режим. Осем (73%) от пациентите постигат ремисия (7 – пълна ремисия/1 – частична ремисия). След приключване на лечението при 6 от децата (55%) се наблюдава кортикочувствителност.¹³⁴

Singh et al. лекуват 42 деца с КРНС (ФСГС) с ЦиА и установяват пълна ремисия при 59,5% .¹³⁵

През 2008 г. Plank et al. публикуват своите резултати от контролирано многоцентрово рандомизирано отворено (open label) проучване, в което сравняват ефекта от лечение с ЦиА (15 деца) с този от лечение с ЦФ (17 деца) при пациенти с първично КРНС (БМП, ФСГС, МПГН). И в двете групи е прилаган Prednisone в алтерниращ режим. На 12 седмица 60% от децата, лекувани с ЦиА, са постигнали ремисия (пълна/частична) и едва 17% от тези на терапия с ЦФ. Заключение на авторите е, че ЦиА е по-ефективен от ЦФ при лечението на деца с КРНС.¹³⁶

През 2019 г. Liu et al. анализират базата данни на Cochrane като обобщават данните от 25 проучвания (1012 деца с КРНС).¹³⁷ Четири проучвания, включващи 74 деца/възрастни, сравняват ефекта от лечение с ЦиА в сравнение с плацебо, без лечение или лечение с Methylprednisolon (*Bhaumik 2002; Garin 1988; Lieberman 1996; Ponticelli 1993*). Две от проучванията (*Garin 1988; Ponticelli 1993*) включват деца с БМП и ФСГС. Други две (*Bhaumik 2002; Lieberman 1996*) включват пациенти само с ФСГС. Три от проучванията (*Bhaumik 2002; Lieberman 1996; Ponticelli 1993*) включват само пациенти с първична кортикорезистентност. Терапията с ЦиА увеличава броя на пациентите с пълна ремисия в сравнение с тези, лекувани с плацебо или оставени без лечение, независимо от резултата от бъбречната биопсия (RR 3.50, 95% CI 1.09–11.20; I²=0%. Това се наблюдава и при пациенти само с ФСГС (RR 3.14, 95% CI 0.97–10.18; I²=0%). ЦиА увеличава и броя на пациентите с частична ремисия без значение от резултата от бъбречната биопсия (RR 3.15, 95% CI 1.04–9.57; I²=0%). Това се наблюдава и при пациенти само с ФСГС (RR 2.66, 95% CI 0.85–8.31; I²=70%). Не може да се определи дали лечението повишава

риска от влошаване на артериалната хипертония, бактериалните инфекции и дали намалява риска от достигане на ТБЗ (ниска достоверност на резултата).

Две проучвания (Choudhry, 2009 – 41 деца/Valverde, 2010 – 17 деца) сравняват ефекта от лечение с р.о. ЦиА с този от лечение с ТЛ. В проучването на Choudhry са включени деца с първична и вторична кортикорезистентност, като ПББ е с данни за БМП, ФСГС и МПГН. В проучването Valverde пациентите не се групират по признак първична/вторична кортикорезистентност и хистологичен вариант. На 6 мес. има незначителна или никаква разлика по отношение на постигнатата ремисия (пълна/частична) (RR 0.86, 95% CI 0.44–1.66/ RR 1.43, 95% CI 0.62 to 3.28) при пациентите, лекувани с ЦиА (80%) или ТЛ (85,7%) според Choudhry. Подобен е резултатът и на 12 мес. (RR 0.80, 95% CI 0.45–1.42; $I^2=0\%$ / RR 1.53, 95% CI 0.92–2.56; $I^2=0\%$). И двете групи са лекувани успоредно с КС в алтерниращ режим и enalapril. Броят на децата, които рецидивират по време на лечението, е по-нисък при ТЛ – 18,2% срещу 95% при ЦиА (RR 0.22, 95% CI 0.06 to 0.90). По отношение на страничните ефекти лечението с двата препарата е без съществена разлика: промяна в ГФ (MD-0.70 mL/min, 95% CI-16.71 to 15.31); нефротоксичност (ТЛ – 4,7%/ ЦиА – 10,%) и влошаване на артериалната хипертония.^{138,139}

В клиничното проучване *FSGS-CT 2011* са включени 138 пациента (93 деца и 45 възрастни). Прави се сравнение между лечение с ЦиА и ММФ в комбинация с р.о. дексаметазон. Всички пациенти са с доказана ФСГС и първична кортикорезистентност. На 12 мес. има малка или никаква разлика между двете групи по отношение на постигнатата пълна (RR 2.14, 95% CI 0.87–5.24) и частична ремисия (RR 1.09, 95% CI 0.61–1.93). Наблюдава се малка или никаква разлика в двете групи и по отношение на броя починалите пациенти (RR 2.14, 95% CI 0.87–5.24), намаляване на ГФ с 50% (RR 2.29, 95% CI 0.46–11.41) и развитието на ТБЗ (RR 4.58, 95% CI 0.55–38.22).¹⁴⁰

Ehrich et al. представят ретроспективно проучване при 25 деца с КРНС (ФСГС), които са лекувани с дълго и интензивно приложение на ЦиА и КС (вкл. МП пулсове). В пълна ремисия са 84% от децата.¹⁴²

Такролимус

Повечето данни за ефекта от лечението с ТЛ при деца с КРНС са под формата на серии от случаи.

McCaughey et al. правят първото пилотно проучване за лечение на КРНС (деца и възрастни) с ТЛ. При шестима от включените седем пациентата се отчита намаление на протеинурията с поне 50%, като трима постигат пълна ремисия. Авторите правят заключението, че монотерапията с ТЛ е ефективна при пациенти с КРНС.¹⁴³

През 2004 г. Loeffler публикува резултатите от ретроспективно проучване, проведено при 16 деца с полирезистентен на терапия НС (ЦиА, ММФ, пулсове с МП и др.). Лечението с ТЛ води до пълна ремисия при 13 от децата (81%), средно на втория месец. Трима (19%) пациента остават без ефект. Рецидив на заболяването по време на терапията се наблюдава при три (от 13-те) деца, които са отговорили на лечението.¹⁴⁴

През 2008 г. Gulati et al. също съобщават своите резултати от проспективно проучване за оценка на ефекта от приложението на ТЛ при деца с КРНС. Включени са 22 пациента с хистологични данни за БМП, ФСГС и МПГН. Поради изява на странични ефекти, лечението е преустановено при трима. В началото децата са получавали и Prednisone, който постепенно е намален и спрял. Пълна ремисия е наблюдавана при 84% от пациентите, частична – при 10,5%, а липса на ефект – при един участник в проучването. Авторите правят заключението, че лечението с ТЛ е ефективно при КРНС в детската възраст.¹⁴⁵

Bhimma et al. също провеждат проспективно проучване при 20 деца с КРНС (ФСГС), които лекуват с ТЛ и КС в ниска доза за 12 мес. Всички пациенти получават и АСЕ инхибитор, фолиева киселина и медикаменти, понижаващи липидите. В края на наблюдението 8 деца (40%) са в пълна ремисия, 9 (45%) са в частична ремисия и 3 (15%) не отговарят на терапията. След преустановяване на лечението наблюдението продължава за още около 27 месеца. Ремисия поддържат 25% от децата, 50% са с частична ремисия, рецидиви се наблюдават при 10%.¹⁴⁶

През 2009г. Butani и Ramsamoj публикуват своите резултати от ретроспективно проучване при 16 деца с КРНС лекувани с ТЛ. Пълна ремисия е постигната при 15 (93.7%) от пациентите средно за 120 дни терапия. КС терапия е преустановена при 9 от децата. Рецидив на заболяването се наблюдава при 47% от децата, като повечето рецидиви са кортикочувствителни. Проведените контролни бъбречни биопсии показват напредване на тубулоинтерстициалната фиброза само при по-малките пациенти.¹⁴⁷

Roberti и Vyas ретроспективно обобщават своя осем годишен опит в лечението на КРНС. ТЛ е приложен при 19 деца (ФСГС – 10 деца, С1q нефропатия – 4, МГН – 2, БМП – 1, МПГН – 1, ИгА гломерулонефрит – 1). Пълна ремисия е наблюдавана при 11 от тях (58%), частична при 6 (32%) и липса на отговор – при двама (9%). Авторите правят заключение, че ТЛ е ефективен и се толерира добре при пациентите с КРНС (81% общ отговор). При 58% от децата ремисията е продължителна.¹⁴⁸

Yao et al. също обобщават своя клиничен опит от приложението на ТЛ при 21 деца с КРНС. Пациентите са лекувани и с ниски дози КС (Prednisone 0,2–0,75 mg/kg/d). За период от 1 до 3 мес., 14 от децата са постигнали пълна ремисия, а други 7 – частична. При четирима от пациентите заболяването рецидивира в рамките на първите 12 месеца

от проследяването, а при други четирима по време на вторите 12 месеца. Лечението с ТЛ е ефективно, но съществува висок риск от рецидиви при проследяването.¹⁴⁹

Проучването на Wang et al., публикувано през 2012 г., е проспективно и цели да установи ефикасността и спектъра на безопасност на ЦиА и ТЛ при лечение на деца с идиопатичен НС (КРНС, КЗ/ЧРНС). Включени са 74 пациента. При децата с КРНС се установява, че ТЛ е по-ефективен и с по-ниска нефротоксичност в сравнение с ЦиА, като няма разлика в процента на рецидивите.¹⁵⁰

Supavekin et al. също оценяват ефективността на ТЛ при лечение на деца с КРНС и КЗНС. От включените 18 пациента – 9 са КРНС. Всички деца получават в началото на лечението и Prednisolone към ТЛ. Четирима от пациентите с КРНС (44,4%) постигат пълна ремисия, петима (55,6%) не отговарят на лечението (ФСГС).¹⁵¹

В проучването на Kim et al. (ретроспективно) са включени 22 деца с КРНС, които са лекувани с ТЛ. Терапията води до пълна ремисия при 54% от пациентите, до частична - при 23% и остава без ефект при 23%.¹⁵²

Sinha et al. сравняват ефекта от лечението с ТЛ с този от МФМ при с КРНС. Първоначално терапията е започната с ТЛ. При постигане на пълна или частична ремисия децата се разделят в две групи. В първата група от 29 пациента лечението с ТЛ е заменено с МФМ около шестия месец. Във втората група влизат 31 деца, които продължават терапията с ТЛ в комбинация с КС в намаляваща доза и алтерниращ режим на приложение. В края на първата година процентът на стабилна ремисия и редки рецидиви е значително по-малък в първата група (МФМ) – 44,8%, в сравнение с втората група – 90,3%. Авторите не препоръчват замяната на ТЛ с МФМ при пациенти с КРНС.¹⁵³

В проспективното проучване на Prasad et al. са включени 45 деца с НС резистентен на лечение с КС и ЦФ. Пациентите са разделени в две групи. Едната група започва лечение с ЦиА (23 деца), а другата с ТЛ (22 деца). Допълнително всички деца получават Prednisolone и Enalapril. В края на първите 6 мес., при пациентите, които не са постигнали частична или пълна ремисия, лечението се променя. От ЦиА преминават към ТЛ и обратно. В първата група (ЦиА), 13 деца (56,5%) постигат пълна ремисия, 3 (13,04%) частична ремисия и 7 (30,5%) не отговарят на терапията. Във втората група (ТЛ) процентите са съответно – 50%, 31,8% и 18,2%. От седемте деца, резистентни на лечението с ЦиА, четири постигат ремисия при преминаване на ТЛ (1 пълна/3 частична), а три остават без ефект от ТЛ. От четирите деца първично резистентни към лечението с ТЛ, само едно постига частична ремисия след приложение на ЦиА. Авторите правят извода, че КНИ са високо ефективни при деца с НС, резистентен към КС и ЦФ. ТЛ показва известна ефективност и при пациенти, резистентни към ЦиА.¹⁵⁴

Neba Mostafa-Ahmed публикува през 2019 г. резултатите от 5 годишно наблюдение при 43 деца с КРНС. След проявена кортикорезистентност, лечението първоначално е продължено с ЦиА (в комбинация с Prednisolone в алтерниращ режим за 6 мес.). При липса на ефект, към ЦиА е добавен ММФ. При липса на ефект от двойната комбинация, започва лечение с ТЛ (в комбинация с Prednisolone в алтерниращ режим, като се преустановява терапията с ЦиА и ММФ). От включените 43 деца – 20 (46,5%) отговарят на лечението с ЦиА. Останалите 23-ма преминават към комбинация от ЦиА и МФМ. От тях на лечението отговарят 8 деца (34,7%). Останалите 15 пациента започват терапия с ТЛ. Резултатите от приложението му показват постигната пълна ремисия при 53,3% от децата, частична при 20% и липса на ефект при 26,6% (всички с ФСГС). Авторът прави заключение, че ТЛ е ефективен при НС резистентен на лечение с КС, ЦиА и ММФ.¹⁵⁵

Антипролиферативни медикаменти

Тази група лекарства упражняват своя имunosупресивен ефект чрез потискане синтеза на ДНК и РНК.

Микофенолат мофетил (МФМ)

Препаратът инхибира инозин – монофосфат дехидрогеназата, като по този начин се потиска синтезата на гуанозина и той не може да се включи в ДНК молекулата. Това от своя страна нарушава пролиферацията на Т- и В-лимфоцитите. Дозирането в детската възраст е 1200 mg/m²/d разделено в два приема. Няма убедителни данни за ефект от приложението на МФМ при деца с КРНС и доказана ФСГС.

Gargah и Lakhoua провеждат лечение с МФМ при 6 деца с КРНС, като ежедневно прилагат и Prednisolone p.o. Проведените бъбречни биопсии показват данни за ФСГС (n=4), БМП (n=1) и МПГН (n=1). Пълна ремисия постига единствено пациентът с БМП. Авторите правят извода, че МФМ е ниско ефективен при лечение на деца с КРНС.¹⁵⁶

Kwinta-Rybicka et al. прилагат МФМ при четирма пациента с полирезистентен НС (КС, ЦиА, МП, хлорамбуцил, ЦФ). Лечението позволява да се намали дозата на КС и ЦиА като се постига единствено частична ремисия.¹⁵⁷

През 2010 г. е публикувано малко по-голямо проучване от Zhihui et al., които лекуват с МФМ 24 деца с КРНС на възраст под 2 години. Терапията позволява постепенно да бъде намалена дозата на Prednisone. Пълна ремисия се наблюдава при 15 деца (62,5%), частична при 6 (25%), а липса на отговор при 3 (12,5%). Авторите правят заключение, че МФМ е ефективен при пациенти с КРНС на възраст под 2 години.¹⁵⁸

Mendizabal et al. провеждат проспективно проучване при 26 деца с КЗ и КРНС. Преди

началото на лечението с ММФ, пациентите са приемали ЦФ и ЦиА без ефект. Пет от деца са с КРНС. Пълна ремисия е постигната при едно от тези деца.¹⁵⁹

De Mello et al. провеждат лечение с МФМ при 52 деца с НС резистентен към КС и ЦФ. Децата са разделени в две групи. В първата група (n=34) пациентите са получавали ЦиА преди да започнат лечение с МФМ. Във втората група (n=18) деца получават само МФМ. В първата група пълна ремисия постигат 7 пациента (20,6%), частична – 13 (38,6%) и липса на отговор се наблюдава при 14 (41,2%). Във втората група броят (%) на пациентите е, както следва: 5 (27,8%), 6 (33,3%) и 7 (38,9%). МФМ е ефективен при 59,2% от децата в първа група и при 61.1% във втора група, т.е. между двете групи липсва статистически значима разлика.¹⁶⁰

В проучването на Barletta et al. са включени 10 деца с КРНС. Пациентите постигат ремисия в резултат от лечение с ЦиА, но проявяват КНИ-зависимост. Проведените биопсии показват данни за свързана с ЦиА нефротоксичност и интерстициална фиброза. Поради тази причина е започната терапия с ММФ. Отчита се значително намаляване в честотата на рецидивите. Пет от децата (50%) успяват да преустановят лечението с ЦиА, а едно да спре и лечението с ММФ (като се поддържа ремисия). Две от децата продължават да правят чести рецидиви, независимо от двойната имуносупресивна терапия – ЦиА и ММФ.¹⁶¹

Моноклонални антитела и нови терапевтични агенти

Ритуксимаб (Rх)

Rх представлява химерно мишо/човешко моноклонално антитяло, насочено към CD20 антигена по повърхността на В-лимфоцитите. Свързването на Rх с CD20 рецептора води до клетъчна смърт на В-лимфоцита чрез апоптоза. В момента няма категорични данни за ефективността от лечението с Rх при деца с КРНС. Отделни ретроспективни проучвания върху серии от случаи показват известен ефект при някои пациенти. Оптималната доза Rх за лечение на деца с КРНС все още не е уточнена. Публикуваните до момента статии имат един общ недостатък – при пациентите с КРНС не е проведено предварително генетично изследване. По този начин децата с подоцитопатии не се изключват от проучванията и вероятно това частично обяснява незадоволителните резултати.

В публикуваното от Vagga et al. проучване са включени 5 деца с КРНС (първична и вторична кортикорезистентност). Проведените бъбречни биопсии показват данни за БМП и ФСГС. Пациентите са лекувани предварително с КС и КНИ – без ефект. Лечението с Rх е проведено с доза 375 mg/m² и.в. веднъж седмично за 4 седмици. Продължена е и терапията с КНИ и/или Prednisolone. При четири от петте деца лечението е довело до пълна ремисия на 4-та седмица след приключване на инфузиите с Rх. При едно от

децата е постигната частична ремисия. След 6 месеца трима от пациентите все още поддържат пълна ремисия въпреки намаляващата доза на КС и КНИ.¹⁶²

Kamei et al. съобщават за 10 деца с НС резистентен към лечението с КС и КНИ, при които е приложен Rx (1–4 приложения от 375 mg/m² веднъж седмично) и пулсове с МП в три последователни дни през 2–4 седмици до постигане на ремисия. При седем от децата (70%) се наблюдава пълна ремисия, при едно – частична, а останалите две не отговарят на лечението.¹⁶³ Същите автори обобщават през 2020 г. известните до този момент данни за ефективността на Rx при деца с КРНС. Медикаментът е доказал своята ефективност при пациенти с ЧР/КЗНС, но успеваемостта му при КРНС е около 50,4%. Ремисия постигат 43,9% от децата с първична кортикорезистентност и 57,7% от тези с вторична. При пациенти с ФСГС ремисия достигат 41,5%, а при тези с БМП – 63,6%. Приема се, че успоредно лечение с пулсове МП, ежедневен прием на КС и употребата на имunosупресори може да подобри ефективността на препарата.¹⁶⁴

Gulati et al. провеждат лечение с Rx при 33 деца с КРНС (2–4 приложения). При проследяване на 6-ия месец след лечението – 27,2% от децата са в пълна ремисия, 21% са постигнали частична ремисия, а при 51,5 % липсва отговор към терапията. Процентът на ремисия е по-висок при пациентите с БМП и с вторична кортикорезистентност.¹⁶⁵

В публикацията на Magnasco et al. са включени 31 деца с КРНС на лечение с КНИ и Prednisolone. Поради липса на ефект от тази комбинация, 16 пациента получават Rx – 2 приложения от 375 mg/m². Не се отчита намаление на протеинурията при нито едно децата за период от 3 мес. след инфузиите.¹⁶⁶

Fujinaga et al. публикуват през 2019 г. своя опит от лечението с Rx при 6 деца с НС резистентен към КС и ЦиА. Приложени са две приложения на Rx (6 мес. след дебюта на заболяването) и лечението е продължило с и.в. пулсове с МП и/или висока доза Prednisolone. Всички пациенти постигат пълна ремисия средно за 158 дни. Наблюдаваните общо 17 рецидива (за 5 години) са кортикочувствителни при пет от децата. Авторите правят заключение, че ранното лечение с Rx е ефективно при пациенти с КС и ЦиА резистентен НС.¹⁶⁷

През 2015 г. е публикуван литературен обзор върху известните до момента проучвания за лечение на трудно повлияващ се идиопатичен НС (вкл. КРНС). Авторите установяват, че Rx е по-малко ефективен при пациенти с КРНС в сравнение с КЗ/ЧРНС. Ролята на останалите биологични агенти (ofatumumab, abatacept и др.) подлежи на дооточняване.¹⁶⁸

През 2017 г. отново е публикуван обзор оценяващ ефекта от лечение с Rx при деца с НС. Според цитираните проучвания няма данни, че Rx е ефективен при рефрактерен на терапия КРНС. Въпросът дали хистологичният вариант оказва влияние върху ефекта от

лечението остава без категоричен отговор. Според Sinha et al., при ФСГС отговорът е лош, докато Magnasco et al. твърдят, че няма сигурен фактор (вкл. хистологичен вариант), който да оказва влияние върху ефекта от лечението с Рх.¹⁶⁹

Kari et al. провеждат лечение с Рх при 4 деца с идиопатичен КРНС. Авторите прилагат само една апликация. Това води до В-клетъчно изчерпване (CD 19 под 1%) и ремисия при всички деца. Един от пациентите прави рецидив на заболяването на 4-ия месец след приложението на Рх, независимо от това, че в периферната кръв CD 19 е 0%. Авторите правят заключението, че е необходимо повече от една доза Рх, за да изчерпят и не-циркулиращите В – клетки.¹⁷⁰

Офатумумаб (Ом)^{171, 172, 173}

Ом представлява хуманизирано анти-CD20 моноклонално антитяло, което е подходящо за лечение на пациенти с антитела срещу Рх, свръхчувствителност срещу Рх или резистентни на лечението с Рх, вкл. при пациенти с КРНС след трансплантация. В едно от първите клинични проучвания с медикамента – всички деца (n=5) с КРНС постигат пълна или частична ремисия. В друго проучване половината от пациентите (n=4) с НС резистентен към лечение с КС, КНИ и МФМ постигат ремисия. Vonanni et al. съобщават за 174 пациента с НС и проявена силна зависимост към КС и други имunosупресори. Лечение с Рх е приложено при 137 от тях, а с Ом при 37. Ефективността в двете групи е съизмерима, но при Ом значително по-често се наблюдават странични реакции (обрив, диспнея, треска и др.). Добър контрол върху страничните прояви се постига чрез приложение на КС, антихистамин, бронходилататор и парацетамол.

Адалимумаб (Ам)

Ам е моноклонално антитяло, което блокира TNF- α . В медицинската литература има публикувани малко проучвания за ефекта му при НС. FONT I включва 21 пациента (16,0 \pm 7,5) с резистентна на терапията първична ФСГС, които са разделени в две групи. В първата група (n=10) лечението е проведено с Ам (24 mg/m² през 14 дни), а във втората с Rosiglitazone (3 mg/m²/d за 16 седмици). Стабилизиране на бъбречната функция се наблюдава при 56% от пациентите в първата група и 71% във втората група. По отношение на протеинурията – намаление с 50% се отчита при 4-ма от десетте пациента в първата група и с 40% при двама във втората група.¹⁷⁴

FONT II сравнява ефективността на Ам, галактоза и стандартна терапия (Lisinopril, Lfsartan и Atorvastatin) при трудна за лечение първична ФСГС. Ам не постига намаляване на протеинурията с 50%, докато това се наблюдава при двама пациента на лечение с галактоза и при други двама на стандартно лечение.¹⁷⁵

Абатасепт/Белатасепт¹⁷⁶

Абатасепт представлява имуноглобулин – цитотоксичен Т-лимфоцит асоцииран протеин 4 (CTLA-4), който блокира CD28:CD80/CD86. В своето проучване Yu et al. доказват наличието на свръхекспресия на B7-1 (CD80) върху подоцитната мембрана на пациенти с ФСГС и съобщават за много добри резултати от лечението с Абатасепт при четирима пациента с резистентен на терапия НС (след бъбречна трансплантация). Съществуват обаче и проучвания, които не подкрепят ефективността на Абатасепт при пациенти с ФСГС/КРНС.

Фресолимумаб¹⁷⁷

Фресолимумаб е моноклонално антитяло срещу трансформиращия растежен фактор-β (TGF-β). Белтъкът участва в образуването на фиброза, вкл. и при ФСГС. Проучването на Vincenti et al. е разделено на две фази. В първата фаза са включени 16 възрастни пациента с резистентен на лечение НС (първична ФСГС). Пълна или частична ремисия се наблюдава при трима пациента – 18% ефективност. Във втората фаза лечението е продължено за общо 112 дни – нито един от пациентите не показва повече от 50% намаление на протеинурията.

Галактоза^{178, 179, 180}

Savin et al. установяват, че ФСГС понякога се асоциира с циркулиращ пермеабилитетен фактор. Смята се, че този фактор взаимодейства с въглехидрати от гликокаликса и има висок афинитет за свързване с галактоза. Галактозата инактивира пермеабилитетния фактор и го отстранява от плазмата. В някои публикувани отделни клинични случаи на лечение с галактоза при деца и възрастни с ФСГС/КРНС се отчита добър резултат. Въз основа на доказаното от Savin et al., De Smet et al. провеждат лечение с галактоза при пациенти с КРНС (резистентни на лечение с имуносупресори и плазмафереза) и постигат ремисия.

Sgambat et al. прилагат галактоза при 7 деца с КРНС (клинично проучване фаза II), но не постигат ремисия въпреки намалената активност на плазмения пермеабилитетен фактор. Едва три от седемте пациента намаляват протеинурията с 50% след 6 месеца и поддържат този ефект 3–12 месеца след преустановяване на лечението с галактоза.¹⁸¹

Коращ et al. публикуват два клинични случая. Представят дете с ИгМ нефропатия и резистентен към терапията НС (КС, пулсове с ЦФ, ТЛ, МФМ). Контролната биопсия след 6 години е с данни за ФСГС. Тогава към терапията с ТЛ е добавена галактоза. След 1 месец протеинурията намалява с 50%. След още 6 месеца, протеинурията остава трайно под 2 g/24 h, албуминът и холестеролът се нормализират. Вторият клиничен случай е

на момиче с КРНС и биопсично установен МПГН с отлагания от C1q. Лечението с ТЛ е без ефект. Добавянето на галактоза към терапията за 3 месеца намалява протеинурията до 0,76 g/24 h. След преустановяване на лечението с галактоза протеинурията отново нараства до 2,48 g/24 h независимо от продължаващата терапия с ТЛ.¹⁸²

2.2.8.2. Лечение на генетичните форми

Теоретично всички пациенти с генетичен вариант на КРНС са резистентни към лечение с имunosупресори и не би трябвало да имат рецидиви на заболяването след бъбречна трансплантация. Съществуват обаче отделни публикации за постигната частична ремисия в резултат от имunosупресивно лечение при пациенти, които са хетерозиготи за *NPHS1*, с доминантни форми на *ACTN4* и с доказани мутации в *NPHS2* гена.¹⁸³ През 2008 г. Faul et al. правят предположение, че намаляването на протеинурията при пациенти с генетични варианти на КРНС и лечение с ЦиА се дължи не на имunosупресия, а на стабилизиране на актиновия цитоскелет на подоцитите.¹⁶⁸ Независимо от тези резултати, употребата на имunosупресори при генетичен КРНС е неоправдана и в момента лечението се свързва основно с медикаменти, намаляващи протеинурията, контрол върху оточния синдром, адекватно хранене, превенция на усложнения като тромбоза и инфекции, подобряване на липидния статус. Единственото доказано и препоръчано лечение при тези пациенти е приложението на АСЕ инхибитори (в комбинация или не с АРБ) (виж по-горе). При нужда може да се добавят и статини (виж по-горе). По този начин се дава възможност на детето да достигне съответните ръст и тегло за извършване на успешна бъбречна трансплантация.

2.2.8.2.1. Лечение на вроденият КРНС (основно финландски тип)

2.2.8.2.1.1. Антипротеинурични медикаменти (АСЕ-инхибитори и АРБ)

Най-много проучвания са проведени с Captopril (1–5 mg/kg/d), като при липса на ефект след няколко седмици може да се добави и Losartan (0,4–1,3 mg/d). При липса на ефект от комбинацията е възможна и употребата на Indomethacin (1–5 mg/kg/d).

В своето проучване от 2004 г. Vagga et al. сравняват различни дози Enalapril при 25 деца с КРНС (БМП, ФСГС или МПГН). Ниската доза (0,2 mg/kg/d) средно намалява отношението албумин/креатинин от 3,9 на 2,3. Високата доза (0,6 mg/kg/d) също намалява съотношението, но от 5,2 на 2,5. И при двете дози не се наблюдава промяна в серумния креатинин и K^+ . Лечението е преустановено при три от децата поради поява на кашлица.¹⁰⁴

През 2006 г. Yi Z et al. прилагат лечение с АСЕ инхибитор и КС при 102 деца с КРНС. Всички пациенти приемат Prednisone. В първата група от 45 деца към КС е добавен и Fosinopril. Във втората група от 57 деца лечението е било единствено с Prednisone. Ком-

бинираната терапия намалява 24-часовата екскреция на белтък на четвъртата седмица до $1,25 \pm 0,64$ g/d, на осмата до $1,16 \pm 0,45$ g/d и на 12 седмица до $1,10 \pm 0,41$ g/d. При пациентите приемали само Prednisone стойностите са съответно: $2,52 \pm 0,56$ g/24 h, $2,42 \pm 0,24$ g/24 h и $2,05 \pm 0,46$ g/24 h. Разликата и при трите резултата е статистически значима ($p < 0,05$). Установено е, че комбинираната терапия намалява също и отделянето на тубулни белтъци като RBP и $\beta 2$ -микроглобулин. В края на лечението серумният албумин и в двете групи е еднакъв, не се наблюдава промяна в АН и в серумната концентрация на K^+ . Комбинираната терапия леко намалява креатининовия клирънс.¹⁸⁴

През 2017 г. са публикувани резултатите от друго проучване – DUET. Сравняват се ефективността и изявата на странични реакции при две групи пациенти с ФСГС (96 възрастни и 109 деца). Първата група получава лечение с АРБ (Irbesartan) и блокер на ендотелин тип А рецептор (Sparsentan), втората само с АРБ. По-значима редукция на протеинурията се наблюдава в групата, лекувана и със Sparsentan (44,8%), в сравнение със самостоятелното лечение с Irbesartan (18,5%). В двете групи не се наблюдава значима разлика в изявата на странични ефекти, както и в установената хипотония, периферни отоци и хиперкалиемия.¹⁸⁵

2.2.8.2.1.2. Вливане на белтък

Количеството на белтъчната загуба през бъбрека е от основно значение за определяне терапията при децата с вроден НС. При умерена загуба на белтък нуждата от вливане на 20% HSA също е умерена. Тежката протеинурия (10–100 g/l) обаче води до животозастрашаващи отоци, белтъчен глад, забавяне на растежа и риск от усложнения. В тези случаи инфузиите на 20% HSA са задължителни и чести. По-добър ефект се постига от фракциониране на инфузиите – 1–5 ml/kg, като се разделят на три за деня, като всяка продължава за около 2 часа. Приложението им се комбинират с болус furosemide (0,5 mg/kg). Възможно е нуждите от вливане на 20% HSA да достигнат 15–20 ml/kg/d. Ефектът от субституирането с белтъчен препарат е краткотраен.

2.2.8.2.1.3. Хранене¹⁸⁶

Децата с тежка загуба на протеини се нуждаят от високоенергийна (130 kcal/kg/d) и високобелтъчна (3–4 g/kg/d) диета. Това основно се осъществява чрез прием на адаптирано мляко на базата на краве протеин, като допълнителното количество се дава под формата на белтъчни продукти на базата на суроватка и казеин. Висока енергийност на диетата се постига чрез включването на глюкозни полимери и високомастни емулсии. Храната на децата допълнително се обогатява с vit. D3 (10–40 μ g/day), а α -калцидиол (0,1–0,3 μ g/day) се добавя при завишени стойности на паратхормон. Мултивитаминозни препарати се пре-

поръчват според определените нужди при здрави деца на същата възраст. Много често се налага субституиране с магнезий (50 mg/d) и калций (500–1,000 mg/d), за да се поддържат нормални серумни нива. Приемът на течност за деня е ограничен до 100–130 mL/kg. В кърмаческа и ранна детска възраст много често се налага поставяне на назогастрална сонда или хранене през гастростома, за да се осигури адекватното хранене.

2.2.8.2.1.4. Допълнително лечение

L-Thyroxin – виж по-горе.

Warfarin – при всички деца с Финландски тип НС от края на първия месец започва лечение с медикамента. Доказано е, че то намалява тежките тромботични усложнения. Лечението се преустановява при нужда 5 дни преди предстоящи хирургични процедури, като предоперативно се влива АТШ (50 IU/kg), който временно коригира дефицита на АТШ.

Деца с вроден НС губят в урината трансферин, транскобаламин и еритропоетин. Това води до развитие на анемия, която обикновено не се повлиява от лечение с еритропоетин и налага хемотрансфузии.¹⁸⁷

Бактериалните инфекции са чест проблем при деца с вроден НС. Основни причинители са пневмококите. Някои автори препоръчват профилактична употреба на пеницилин, но според други това не намалява риска от инфекции. Най-важно остава клиничното наблюдение и ранното започване на АБ лечение при данни за инфекция. Симптомите могат да не са добре изразени и показателите за възпалителна активност да останат ниски (загуба в урината на ЦРП). Поради загуба на IgG в урината приложението на ваксини е малко ефективно.

2.2.8.2.1.5. Едностранна/двустранна нефректомия и диализно лечение^{188, 189}

Много центрове прилагат рутинно едностранната нефректомия като по този начин се намалява загубата на белтък и се облекчава ежедневната нужда от лечение. При децата с тежка загуба на белтък в урината (около 100 g/l) тази процедура обаче не намалява значително протеинурията. В тези случаи двустранната нефректомия и започването на диализно лечение е по-удачен вариант. Най-често това се извършва при достигане на телесното тегло около 7 кг. Перитонеалната диализа е вариант на избор, като перитонеалният катетър се поставя 2 седмици преди извършването на двустранна нефректомия. При достигане на тегло около 10 кг е възможно извършването на бъбречна трансплантация. Направените проучвания показват, че след започване на диализното лечение настъпва подобрене в общото състояние, повишаване на мускулната маса, децата израстват (catch-up growth). В някои центрове се извършва и ранна интраабдоминална бъбречна трансплантация.

2.2.8.2.1.6. Бъбречна трансплантация¹⁹⁰

Бъбречната трансплантация е основен подход за лечение при децата с вроден НС. Най-често тя се извършва във възрастта от 1 до 3 години, като децата получават бъбрек от възрастен донор. Това е предразполага към тромботични усложнения и изисква по-прецизна хирургична техника. De novo поява на НС в графта е на практика невъзможна (при правилно подбран здрав донор), но е наблюдавано при някои пациенти, които развиват антитела срещу нефрина. В тези случаи се прилага лечение с циклофосфамид, плазмафереза и анти-CD20 антитела (Рх), като ефектът обикновено е добър и води до ремисия.

Прогноза при децата с КРНС

През 2007 г е публикувано проучване, чиято цел е да определи причините и честотата на смърт при пациенти с НС в детската възраст. Анализират се данните за 521 деца описани от ISKDC (януари 1967 – април 1976). БМП е установена при 389 пациента. Десет от децата (2,6%) – 7 момчета и 3 момичета загиват по време на наблюдението. Водеща причина са инфекциите. Наличието на мезангиални промени и тубулна атрофия се свързват с повишена смъртност. Девет от починалите пациенти са първично кортикорезистентни или са с данни за рецидив в рамките на първите 8 седмици от лечението. Тези данни ясно показват, че отговора към терапия с КС е определящ за дългосрочната прогноза.¹⁹¹

В друго проучване от 1984 г. на ISKDC са включени само пациенти с КРНС и данни за ФСГС (n=66). При 35 от тях е постигната стабилна ремисия. На десетата година от наблюдението 90% от децата са със съхранена бъбречна функция, докато този процент спада до 48% когато не е постигната ремисия. Анализирането на данни показва, че наличието на мезангиална експанзия или върхови лезии са положителен прогностичен фактор за отговор към цитотоксичната терапия. Данните за нарушена бъбречна функция при дебюта на заболяването и изразената склероза са негативен прогностичен фактор за отговор към терапията.¹⁹²

Trautmann et al. публикуват през 2017 г. голямо проучване, което има за цел да определи дългосрочната прогноза при деца с КРНС. Включени са данните за 1354 пациента от регистъра на PodoNet. Възрастта им е от 3 месеца до 20 години. При около половината пациенти (n=612) е установен ефект от интензифицираната имунносупресивна терапия. При 212 деца имат доказан генетичен вариант на КРНС. Използваните статистически методи установяват, че пълна или частична ремисия постигат 24.5% от пациентите след 12-месечна терапия. Протоколи за лечение на базата на КНИ са използвани при 16,5% от всички пациенти. На десетата година с данни за ТБЗ са 57% от пациентите, които са резистентни към интензифицирана имунносупресивна терапия; 6% от тези, които са

постигнали пълна ремисия; 28% от постигналите частична ремисия; 73% от децата с генетични варианти; 21% с доказана БМП и 48% с ФСГС. При децата с ДМС, на петата година с ТБЗ са 79%. Проучването определя следните рискови фактори за достигане до ТБЗ: липса на отговор към интензифицираната имunosупресивна терапия, наличие на генетичен вариант, данните за ФСГС или ДМС в началната бъбречна биопсия, възрастта при дебюта на заболяването, стойност на серумния албумин и стадия на ХБЗ по време на диагнозата. Децата със спорадичен полирезистентен НС имат по-добра прогноза в сравнение с тези с генетичен вариант.¹⁹³

През 2015 г. Veins и Dell публикуват проучване, което има за цел да изясни дългосрочното влияние на лечението с КНИ върху прогресията на КРНС към ТБЗ. При включените 16 пациента на възраст от 6 месеца до 17 години са събрани демографски данни, оценен е ефектът от лечението, брой рецидиви, прогресия към ТБЗ, усложнения от лечението. При проведените ПББ се установяват 8 пациента с ФСГС, четирима с МПГН, трима с IgM нефропатия и един с БМП. Три от децата са резистентни към лечението с КНИ (18,8%), докато останалите 81,2% постигат ремисия. Шестима от пациентите прогресират до ТБЗ, като трима от тях са първоначално чувствителни към терапията с КНИ. Съхранена бъбречна функция се установява при 87%, 71% и 57% съответно на втората, петата и десетата година. Авторите правят заключението, че независимо от добрия първоначален отговор към лечението с КНИ, значителен процент от децата прогресират към ТБЗ.¹⁹⁴

Carter et al. публикуват през 2019 г. проучване, което се опитва да определи дали демографски, клинични и семейни фактори, установени при дебюта на заболяването оказват влияние върху прогнозата на идиопатичния НС. Включени са 631 деца на възраст от 1 до 18 години. Добър отговор към КС терапия и липса на рецидиви се отчита при 25,7% от пациентите. Чести рецидиви се наблюдават при 31,2%, но от тях 77,7% са без рецидиви на 18 годишна възраст. КС чувствителност не е добър прогностичен фактор по отношение честотата на рецидивите и дълготрайна ремисия. Около 1% от децата прогресират към ТБЗ, като чувствителността към КС не подобрява дългосрочната прогноза.¹⁹⁵

В проучването на Ozlu et al. са включени 372 деца с идиопатичен НС. Те са проследени за минимум 5 години. КЧНС се диагностицира при 299 (80,4%), а КРНС при 73 (19,6%). Пълна ремисия е постигната при 96% от децата с КЧНС и при 46.6% с КРНС. Проведените биопсии при пациентите с КРНС показват доминиране на ФСГС – 57%. БМП се установява при 20,6%, МПГН при 21,9%. Прогресия към ТБЗ се наблюдава при 15% от пациентите с КРНС. От проучените рискови фактори по отношение на прогнозата на заболяването, със значение се определят наличието на интеркурентни инфекции и отговорът към КС.¹⁹⁶

Проучването на Zagury et al. също си поставя за цел да се оцени ефектът от лечението с имunosупресори и да се определят рисковите фактори за прогресия на КРНС към ТБЗ. Анализирани са клинични и биохимични промени при изявата на НС, резистентността към КС терапия, хистологичния вариант, отговорът към лечение с ЦиА и ЦФ и др. Включени са 136 деца с изява на заболяването между 6 месеца и 17 години. Проследяването е средно за около 6 години. Първична кортикореизистентност е наблюдавана при 114 деца, а вторична при други 22. Липса на ефект от приложението на ЦФ се отчита при 62,9%, а от ЦиА при 35%. При своя последен преглед 57 пациента (42%) са с данни за ТБЗ. Съхранена бъбречна функция се отчита при 71,5%, 58,4%, 55,3%, 35,6% и 28,5% от децата, съответно на 5, 10, 15, 20 и 25 година. Анализът показва, че по-голямата възраст на изява, първичната кортикореизистентност, хематурията, хипертонията, данните за ФСГС и резистентността към имunosупресори са рискови фактори за прогресия към ТБЗ. Най-добрите прогностични фактори за лоша еволюция на заболяването са ФСГС и резистентността към ЦиА.¹⁹⁷

Висок процент достигане до ТБЗ при деца с КРНС установяват и Roberti и Vyas – 40% за период от 52 месеца. Включените 19 пациента са на средна възраст 10 години и са лекувани с ТЛ, като 58% постигат пълна ремисия, 32% – частична, а при 9% липса отговор към терапията. Проведените бъбречни биопсии установяват следното разпределение между хистологичните варианти: ФСГС при 10 деца, С1q нефропатия при четири, мембранозен ГН при две, и по едно дете с данни за БМП, МПГН и ИГА ГН.¹⁹⁸

През 2021 г. е публикувано друго голяма проучване, чиято цел е определянето на дългосрочната прогноза при вторична кортикореизистентност. Включени са 56 деца с вторична кортикореизистентност, установена средно 7,8 месеца след дебюта на заболяването. БМП е доминантен хистологичен вариант (64,3%). Децата са проследени средно за период от $7,8 \pm 3,2$ години, като при 10 (17,8%) се установява ТБЗ. Липсата на отговор към интензифицираната имunosупресивна терапия в рамките на първата година е независим рисков фактор за прогресия към ТБЗ. Появата на полимедикаментозна резистентност отговаря на промяна в хистологията от БМП към ФСГС.¹⁹⁹

В проучване от Индонезия (2013 г.) също се прави оценка на бъбречната функция при деца с КРНС. От включените 45 пациента, по време на наблюдението 20% загиват (!), при 31,1% се наблюдава удвояване на серумния креатинин и 13,4% достигат ТБЗ. Без данни за ТБЗ са 97%, 88%, 81%, 70% и 58%, съответно на първата, втората, третата, четвъртата и петата година от наблюдението. Възрастта при изява на заболяването, както и ГФ тогава, наличието на АХ и вида на КС резистентност не повлияват значително дългосрочната прогноза при тези пациенти.²⁰⁰

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.⁷
- 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.¹¹

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 VARN. КЗНС се характеризира с поне два последователни рецидива по време на КС терапия или в първите 14 дни след приключването ѝ.¹⁰ 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.¹⁰

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, BMI), 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 патолог (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. 5.²⁰¹

Табл. 5 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.²⁰² 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 специализираният 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. Този резултат не може да бъде отнесен директно към броя на детското население предвид наличието на още 4 центъра за лечение на деца с бъбречни заболявания в страната (Пловдив, Варна, Плевен, Стара Загора). От 198-те пациента с НС, с КЧНС са 136, а с КРНС – 62 деца. 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 настоящото проучване са включени общо 114 пациента. От тях с КРНС са 62-ма, които формират основната група. От 136-те деца с КЧНС, 52 показват данни за КЗ и/или ЧРНС. Те представляват контролната група. Периодът на проследяване в двете групи е представен на Табл. 6.

Табл. 6 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. 7).

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

Табл. 7 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

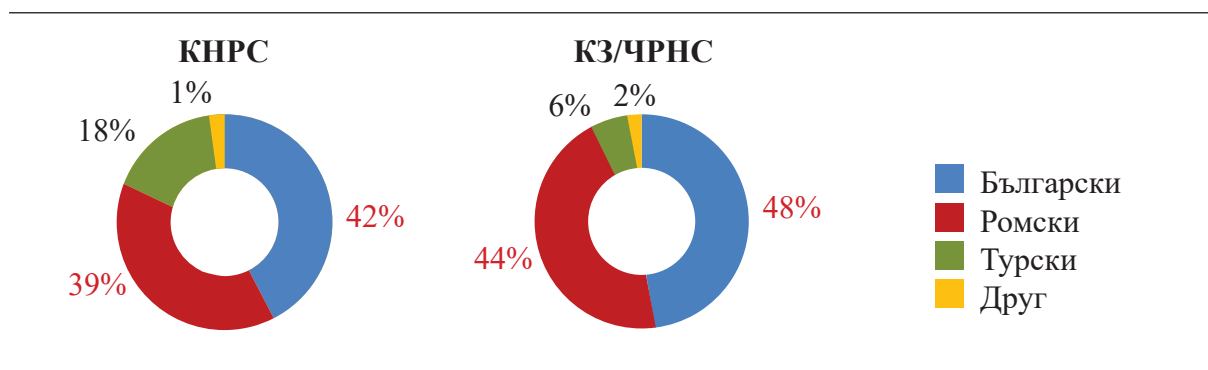
Разпределението по пол е представено в Табл. 8. Момчетата са по-често засегнати и в двете групи, но съотношението с момичетата при КРНС е 1,2:1, а при КЗ/ЧРНС е 3,3:1.

Табл. 8 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. Разликата с РЕГ е без статистическа значимост ($p=0.239$), но е минимална.



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

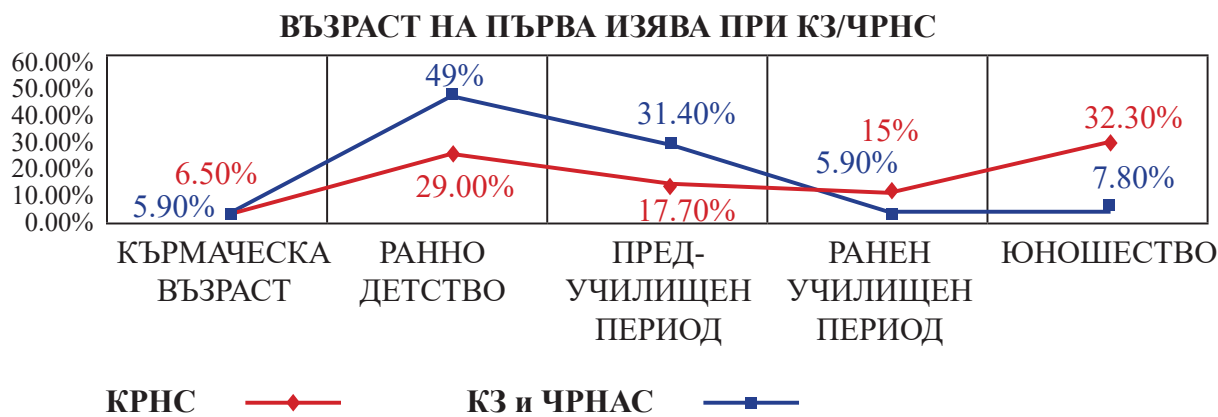
Възраст при първа изява на заболяването в двете групи

Средната възраст при първа изява на НС в двете групи е представена на Табл. 9. Децата с КЗ/ЧРНС имат по-ранна изява на заболяването.

Табл. 9 Възраст на 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. 10).

Табл. 10 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. 11 са представени данните за двете групи.

Табл. 11 Наличие на хематурия при извамата на НС в двете групи (Fisher's Exact Test)

Хематурия		КРНС	КЗ и ЧРНС	Общо	р
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 (като при 4 от тях е проведена и контролна биопсия), 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. 12 и 13).

Табл. 12 Бъбречни биопсии в двете групи (Fisher's Exact Test)

Проведена бъбречна биопсия		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	р
Да, веднъж	N	47	30	77	0,016
	%	75,8%	57,7%	67,5%	
Да, два пъти	N	4	1	5	
	%	6,5%	1,9%	4,4%	
Не е проведена	N	11	21	32	
	%	17,7%	40,4%	28,1%	
Общо	N	62	52	114	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. 13 Среден период (в мес.) от дебюта на НС до провеждането на ПББ в двете групи (Mann-Whitney test)

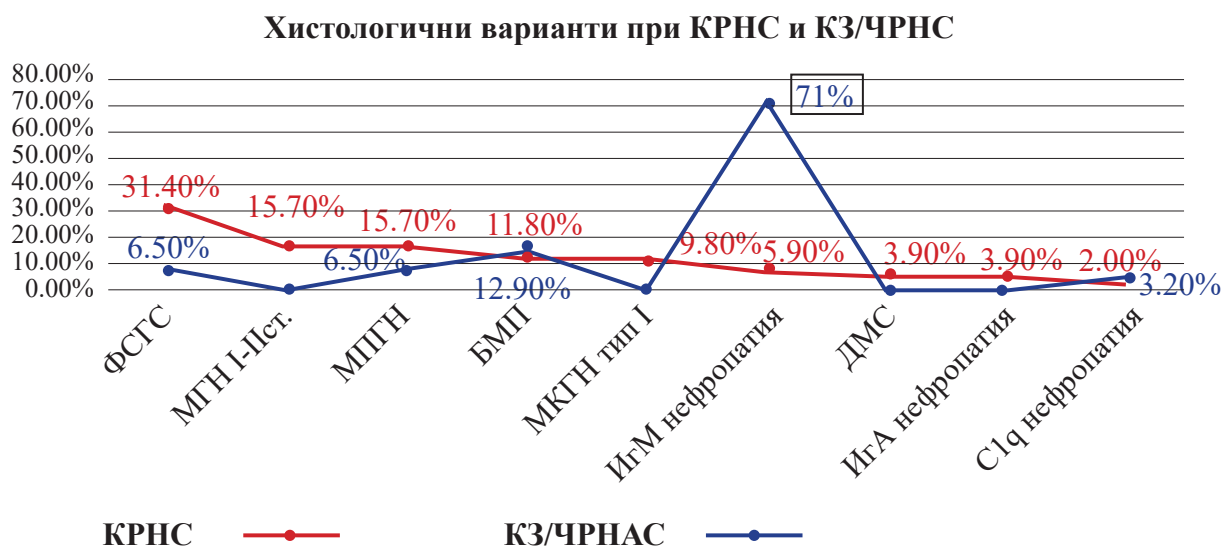
Основна група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	р
КРНС	51	14,71	3,00	32,29	0,00	162,00	<0,001
КЗ/ЧРНС	32	56,72	29,00	58,11	0,00	180,00	

В двете групи се установяват общо 9 хистологични варианта – ФСГС, МГН, МПГН, БМП, МКГН, ДМС, ИгМ, ИгА и С1q нефропатия. ФСГС заема водещо място в групата на КРНС (31,4%), а ИгМ при КЗ/ЧРНС (71%) (Табл. 14) Групите са малки и статистическа обработка не може да бъде извършена. Резултатите са онагледени на Граф. 3.

Табл. 14 Хистологични варианти в двете групи

Група	Хистологичен вариант		Общо	р
КРНС	БМП	N	6	n/a*
		%	11,8%	
	БМП (доминантно отлагане на ИгМ)	N	3	
		%	5,9%	
	БМП (доминантно отлагане на С1q)	N	1	
		%	2,0%	
	МПГН	N	8	
		%	15,7%	
	МГН I-II стадий	N	8	
		%	15,7%	
	МКГН тип 1	N	5	
		%	9,8%	
ФСГС	N	16		
	%	31,4%		
ДМС	N	2		
	%	3,9%		
ИгА	N	2		
	%	3,9%		
КЗ/ЧРНС	БМП	N	4	n/a*
		%	12,9%	
	БМП (доминантно отлагане на ИгМ)	N	22	
		%	71,0%	
	БМП (доминантно отлагане на С1q)	N	1	
		%	3,2%	
	МПГН	N	2	
		%	6,5%	
ФСГС	N	2		
	%	6,5%		

*n/a=not applicable (неприложим)



Граф. 3 Хистологични варианти в двете групи

Потърсена е връзка между хистологичния вариант и клиничната картина на първа изява на НС (вкл. хематурия). 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. 15 и 16).

Табл. 15 Връзка между хистологичен вариант и клиника при 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%	
МГН I-II стадий	N	5 _a	3 _a	8	
	%	7,7%	17,6%	9,8%	
МКГН тип 1	N	5 _a	0 _a	5	
	%	7,7%	0,0%	6,1%	

Хистологичен вариант		Клиника при първа изява		Общо	p
		Разгърнат НС	Случайно установена протеинурия		
ФСГС	N	8 _a	10 _b	18	<0,001
	%	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. 16 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%	
МПГН	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%	
ИгА	N	0 _a	2 _a	2	
	%	0,0%	5,9%	2,5%	
Общо	N	47	34	81	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

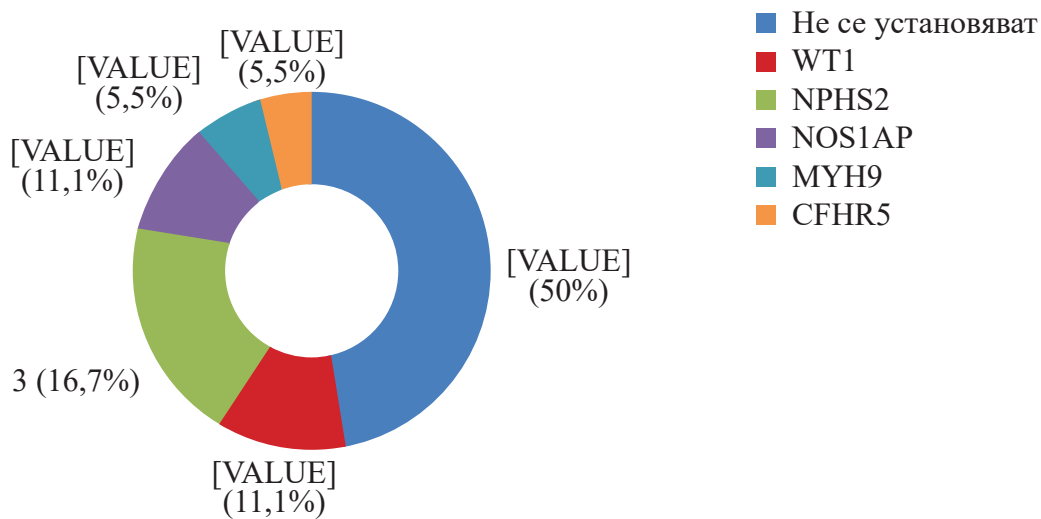
Забележка: Еднаквите индексни букви показват категориите на Клиника при първа изява, които не се различават значително при ниво 0,05. Съответно различните букви показват значимите разлики.

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. 17 и Граф. 4. При пациентите с КЗ/ЧРНС генетично изследване не е провеждано.

Табл. 17 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



Граф. 4 Генетични мутации, установени при пациентите с КРНС

Съпътстващи заболявания в двете групи

Установените съпътстващи заболявания при децата в двете групи са представени на Табл. 18. По-голяма част от пациентите са без придружаващо заболяване – 70,96% в групата на КРНС и 94,23% в групата на КЗ/ЧРНС.

Табл. 18 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%

Придружаващи заболявания		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо
Крипторхизъм	N	1	0	1
	%	1,6%	0,0%	0,9%
Таласемия минор	N	1	0	1
	%	1,6%	0,0%	0,9%
Имуnen 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. 19).

Табл. 19 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.) постига едно дете (6,25%) в групата на КРНС и при четири (25%) в групата с КЗ/ЧРНС. Не се установява статистически значима разлика между двете групи (Табл. 20).

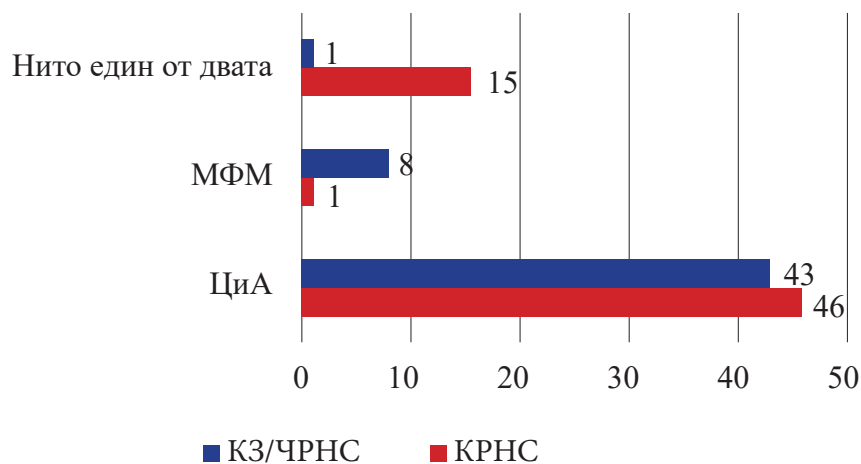
Табл. 20 Ефект от лечението с ЦФ при пациентите в двете групи (Fisher's Exact Test)

Лечение с Циклофосфамид		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	p
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. Прилаган е при 74,2% от децата в групата на КРНС и при 82,7% в групата на КЗ/ЧРНС. Употребата на МФМ в началото 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. 21 и Граф. 5).

Табл. 21 Имуносупресор на първи избор след КС в двете групи (Fisher's Exact Test)

Първи имуносупресор след КС		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	p
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%	



Граф. 5 Имносупресор на първи избор след КС в двете групи

Не се установява статистически значима разлика в продължителността на лечението с ЦиА в двете групи (Табл. 22). Медикаментът средно е приеман за около 40 месеца, но и в двете групи има деца, които са лекувани доста продължително време (над 10–12 години).

Табл. 22 Продължителност на лечението с ЦиА в двете групи (Mann-Whitney test)

Група	N	Продължителност на лечение с ЦиА (мес)					p
		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. 23. 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. 23 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	28	36	<0,001
	%	18,2%	65,1%	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	-	16	
	%	36,4%		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. По-често е изследвано C_2 (прицелно ниво 600–800 ng/ml), но понякога е изследвано и C_0 (прицелно ниво 80 and 120 ng/ml). На Табл. 24 са представени средните кръвни нива на ЦиА (в норма, ниски, високи) по време на проследяването в двете групи.

Табл. 24 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. 25 са представени резултатите от потърсената връзка между средното кръвно ниво на ЦиА и ефекта от лечението в двете групи – не се установява корелация.

Табл. 25 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	p
				Ниско	В норма	Високо		
Ефект от лечението с ЦиА	КРНС	Пълна ремисия с персистиращи 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 персистиращи 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 двугодишна 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. 26).

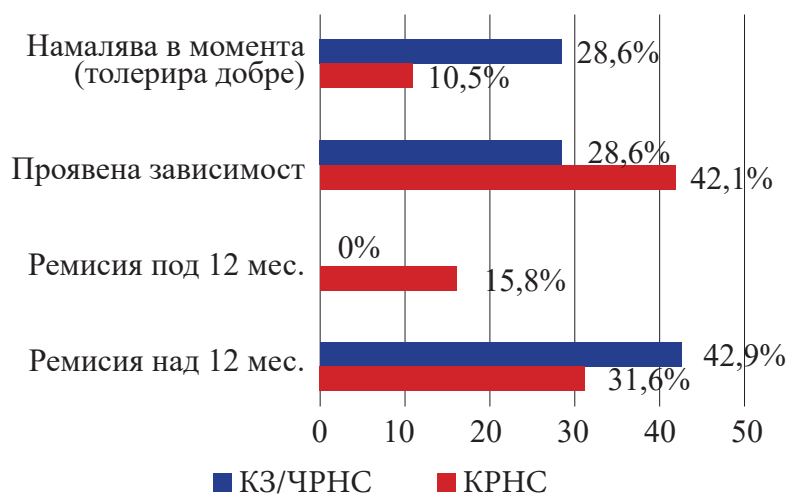
Табл. 26 Причина за преустановяване на лечението с ЦиА в двете групи (Fisher's Exact Test)

Причина за преустановяване на терапията с ЦиА		КРНС	КЗ/ЧРНС	Общо	p
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. 27 и Граф. 6).

Табл. 27 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%	



Граф. 6 Ефект върху заболяването след преустановяване на лечението с ЦиА в двете групи

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. 28)

Табл. 28 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 и ЧРНС	Общо	р
Не	N	43	46	89	0,014
	%	69,4%	88,5%	78,1%	
Да	N	19	6	25	
	%	30,6%	11,5%	21,9%	
Общо	N	62	52	114	
	%	100,0%	100,0%	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. 29 и 30).

Табл. 29 Продължителност на лечението с МФМ в двете групи (Mann-Whitney test)

Група	N	Продължителност на лечението с МФМ (мес)					р
		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 (нищо пълна, нищо 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. 30 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	13	2	
	%	9,1%	68,4%	4,9%	
Без ефект	N	15	-	15	
	%	68,2%		36,6%	
Общо	N	22	19	41	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

При децата, приемали МФМ, също е проследено кръвно ниво. За норма е приета стойност между 1.3 и 3.5 mg/L. Не се установява статистически значима разлика в средните стойности на кръвните нива (в норма, ниско, високо) в двете групи (Табл. 31).

Табл. 31 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. 32).

Табл. 32 Връзка между кръвното ниво на МФМ и ефекта от терапията с него в двете групи (Fisher's Exact Test)

Показател	Група			Средно кръвно ниво на МФМ			Общо	
				В норма	Високо	Ниско		
Ефект от лечението с МФМ	КРНС	Пълна ремисия с персистиращи рецидиви	N	1	0	0	1	n/a
			%	50,0%	0,0%	0,0%	14,3%	
		Пълна ремисия без рецидиви	N	1	0	1	2	
			%	50,0%	0,0%	25,0%	28,6%	
		Без ефект	N	0	1	3	4	
			%	0,0%	100,0%	75,0%	57,1%	
	КЗ/ЧРНС*	Пълна ремисия с персистиращи рецидиви	N	8	0	2	10	n/a
			%	88,9%	0,0%	66,7%	76,9%	
		Пълна ремисия без рецидиви	N	1	1	1	3	
			%	11,1%	100,0%	33,3%	23,1%	
	Общо	Пълна ремисия с персистиращи рецидиви	N	9	0	2	11	0,059
			%	81,8%	0,0%	28,6%	55,0%	
Пълна ремисия без рецидиви		N	2	1	2	5		
		%	18,2%	50,0%	28,6%	25,0%		
Без ефект		N	0	1	3	4		
		%	0,0%	50,0%	42,9%	20,0%		

* Пълна ремисия без рецидиви в групата на КЗ/ЧРНС означава освобождаване от приема на КС, а с рецидиви – невъзможност да се преустанови КС

n/a=not applicable (неприложим)

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. 33 е само описателна, тъй като броят на пациентите е малък и статистическа обработка не може да бъде извършена.

Табл. 33 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, които са отговорили на лечението с МФМ, след преустановяване на терапията поддържат ремисия над 12 месеца. От петимата пациенти с КЗ/ЧРНС и добър отговор към лечението с МФМ само двама поддържат ремисия над 12 месеца след спиране на терапията. Другите три деца проявяват зависимост (Табл. 34).

Табл. 34 Ефект върху заболяването след преустановяване на лечението с МФМ в двете групи

Ефект върху заболяването след спиране на лечението с МФМ		КРНС	КЗ и ЧРНС	Общо	р
Поддържа ремисия над 12 мес.	N	2	2	4	n/a
	%	100,0%	40,0%	57,1%	
Проявена зависимост	N	0	3	3	
	%	0,0%	60,0%	42,9%	
Общо	N	2	5	7	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

При 21 деца в двете групи се е наложила комбинирана имуносупресивна терапия (ЦиА и МФМ). Не се установява статистически значима разлика в продължителността на приложението ѝ (Табл. 35).

Табл. 35 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. Това са пациенти, които не са отговорили поотделно на лечение с ЦиА и МФМ (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. 36).

Табл. 36 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 нужда от приложението му – 64,5% от децата с КРНС и 50% от тези с КЗ/ЧРНС (Табл. 37).

Табл. 37 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. По отношение отговора към лечението с МФМ и в двете групи не се установява полова зависимост ($p=0,672$ и $p=0,776$, съответно). При КРНС отговорът към лечението с ЦиА е еднакъв при двата пола, докато в групата на КЗ/ЧРНС по добър резултат се наблюдава при момчетата – 75% се освобождава от приложението на КС (Табл. 38).

Табл. 38 Влияние на пола върху нуждата от продължително КС лечение и отговора към терапията с 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%	
Продължителна КС терапия при пациенти от контролната група (КЗ/ЧРНС)	Да	N	23	5	28	0,335
		%	82,1%	17,9%	53,8%	
	Не	N	17	7	24	
		%	70,8%	29,2%	46,2%	

Показател			Пол		Общо	p
			Момчета	Момичета		
Ефект от лечението с ЦиА в основната група (КРНС)	Пълна ремисия с персистиращи рецидиви	N	5	3	8	0,672
		%	23,8%	13,0%	18,2%	
	Пълна ремисия без рецидиви	N	8	7	15	
		%	38,1%	30,4%	34,1%	
	Частична ремисия	N	2	3	5	
		%	9,5%	13,0%	11,4%	
	Без ефект	N	6	10	16	
		%	28,6%	43,5%	36,4%	
Ефект от лечението с ЦиА в контролната група (КЗ/ЧРНС)	Пълна ремисия с персистиращи рецидиви (не е възможно освобождаване от приема 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%	
Ефект от лечението с МФМ в основната група (КРНС)	Пълна ремисия с персистиращи рецидиви	N	0	1	1	0,776
		%	0,0%	11,1%	4,5%	
	Пълна ремисия без рецидиви	N	3	1	4	
		%	23,1%	11,1%	18,2%	
	Частична ремисия	N	1	1	2	
		%	7,7%	11,1%	9,1%	
	Без ефект	N	9	6	15	
		%	69,2%	66,7%	68,2%	
Ефект от лечението с МФМ в контролната група (КЗ/ЧРНС)	Пълна ремисия с персистиращи рецидиви (не е възможно освобождаване от приема на КС)	N	12	1	13	1,000
		%	70,6%	50,0%	68,4%	
	Пълна ремисия без рецидиви (преустановен прием на КС)	N	5	1	6	
		%	29,4%	50,0%	31,6%	

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. 39)

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. 39).

Табл. 39 Връзка между възраст при първа изява и нужда от продължителна КС терапия и ефекта от лечението с ЦиА и МФМ в двете групи (Fisher's Exact Test)

Показател			Кърмаческа възраст	Ранно детство	Предучилищен период	Ранен училищен период	Юношеска възраст	Общо	p
Продължителна КС терапия в основната група (КРНС)	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 (КЗ/ЧРНС)	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 (КРНС)	Пълна ремисия с персистиращи 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%	

Показател			Кърмаческа възраст	Ранно детство	Пред-училищен период	Ранен училищен период	Юношеска възраст	Общо	p
Ефект от лечението с ЦиА в контролната група (КЗ/ЧРНС)	Пълна ремисия с персистиращи 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 (КРНС)	Пълна ремисия с персистиращи 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%		
Ефект от лечението с МФМ в контролната група (КЗ/ЧРНС)	Пълна ремисия с персистиращи 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. 40 и 41).

Табл. 40 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. 41 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 персистиращи 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%	
Ефект от лечението с ЦиА в контролната група (КЗ/ЧРНС)	Пълна ремисия с персистиращи 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%	

Показател			Етническа група				Общо	p
			БЕГ	РЕГ	ТЕГ	Друга		
Ефект от лечението с МФМ в основната група (КРНС)	Пълна ремисия с персистиращи 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 персистиращи 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 при пациентите в основната група. Около половината от пациентите в контролната група имат нужда от продължително лечение със стероиди, а другата половина – нямат (Табл. 42). Клиничната картина при първа изява на НС не оказва влияние върху ефекта от лечението му ЦиА и МФМ в основната група. Статистическа обработка на данните за контролната група е навъзможна, тъй като там всички деца са с клиника на разгърнат НС (Табл. 43).

Табл. 42 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%)	
Нужда от продължителна КС терапия в контролната група (КЗ/ЧРНС)	Да	28 (53,8%)		n/a
	Не	24 (46,2%)		

Табл. 43 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 персистиращи 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 ЦиА в контролната група (КЗ/ЧРНС)	Пълна ремисия с персистиращи рецидиви (продължаващ прием на КС)	N	28		28	n/a
		%	65,1%		65,1%	
	Пълна ремисия без рецидиви (преустановено КС лечение)	N	15		15	
		%	34,9%		34,9%	
Ефект от лечението с МФМ в основната група (КРНС)	Пълна ремисия с персистиращи 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%	

			Клинична картина при първа изява		Общо	p
			Разгърнат НС	Случайно установена протеинурия		
Ефект от лечението с МФМ в контролната група (КЗ/ЧРНС)	Пълна ремисия с персистиращи рецидиви (продължаващ прием на КС)	N	13		13	n/a
		%	68,4%		68,4%	
	Пълна ремисия без рецидиви (преустановено КС лечение)	N	6		6	
		%	31,6%		31,6%	

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. 44).

Табл. 44 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 и 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. 45).

Табл. 45 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 персистиращи 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%		
	КЗ/ЧРНС	Пълна ремисия с персистиращи 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 персистиращи 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 персистиращи 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. 46).

Табл. 46 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

Хистологичният вариант оказва влияние върху ефекта от лечение с ЦиА и МФМ. Най-добър ефект има при пациентите с БМП (с или без отлагане на ИгМ) и МПГН, докато най-много неповлияни пациенти има при ФСГС и ДМС (Табл. 47 и 48).

Табл. 47 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. 48 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 персистиращи 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 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. 49 и 50).

Табл. 49 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 персистиращи 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. 50 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 персистиращи 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. 51 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. 51 Влияние на пола, възрастта при първа изява, клиничната картина, наличието на хематурия и доказани генетични мутации върху нуждата от лечение с АСЕ инхибитор в двете групи

Да N (%)		Прием на АСЕ инхибитор в контролната група (КЗ/ЧРНС)		Прием на АСЕ инхибитор в основната група (КРНС)	
		Не N (%)	Да N (%)	Не N (%)	Да 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%)
		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. 52 представя общо данните за двете групи пациенти. Най-много пациенти с ФСГС се нуждаят от подобно лечение, а най-малко – с ИгМ нефропатия.

Табл. 52 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 ИгМ)	N	8 _a	17 _b	25	
	%	15,7%	54,8%	30,5%	
БМП (доминантно отлагане на С1q)	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%	

Хистологичен вариант		Нужда от лечение с АСЕ инхибитор		Общо	p
		Да	Не		
МГН I-II стадий	N	6 _a	2 _a	8	0,015
	%	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. 53 е представена честотата им в основната и в контролната група. В групата на КРНС те са средно през около 20 месеца, а в групата на КЗ/ЧРНС през около 13 месеца. 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. 54 е представена честотата на хоспитализациите в основната и в контролната група.

Табл. 53 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. 54 Честота на хоспитализациите в двете групи (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. 55, 56, 57 и 58).

Табл. 55 Данни за серумен албумин, оточен синдром и редукция на теглото в края на лечението при рецидив на НС в двете групи

Група	Серумен албумин над 20 гр/л	Серумен албумин под 20 гр/л	Леко изразен оточен синдром	Тежко изразен оточен синдром	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					

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

Табл. 56 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. 57 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. 58).

Табл. 58 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%	

*Наблюдавана е само венозна тромбоза.

Повишени стойности на АН са отчетени и в двете групи по време на проследяването (Табл. 59).

Табл. 59 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. 60 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. 61).

Табл. 60 Влияние на хистологичния вариант 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 (доминантно отлагане на ИгМ)	N	2	1	0	0	3	
			%	5,4%	33,3%	0,0%	0,0%	5,9%	
		БМП (доминантно отлагане на 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 стадий	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/КРНС	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 (доминантно отлагане на ИгМ)	N	13	2	6	1	22		
		%	61,9%	100,0%	85,7%	100,0%	71,0%		
	БМП (доминантно отлагане на 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. 61 Влияние на възрастта при първа изява, пола и продължителната КС терапия 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				
Възрастов период	КРНС	Кърмаческа възраст	N	3	0	1	0	4	0,065	
			%	6,7%	0,0%	14,3%	0,0%	6,5%		
		Ранно детство	N	14	2	1	1	18		
			%	31,1%	40,0%	14,3%	20,0%	29,0%		
		Предучилищен период	N	6	3	1	1	11		
			%	13,3%	60,0%	14,3%	20,0%	17,7%		
	Ранен училищен период	N	4	0	3	2	9			
		%	8,9%	0,0%	42,9%	40,0%	14,5%			
	Юношеска възраст	N	18	0	1	1	20			
		%	40,0%	0,0%	14,3%	20,0%	32,3%			
	КЗ/КРНС	Кърмаческа възраст	N	2	0	0	1	3		0,482
			%	5,1%	0,0%	0,0%	100,0%	5,9%		
Ранно детство		N	19	2	4	0	25			
		%	48,7%	100,0%	44,4%	0,0%	49,0%			
Предучилищен период		N	12	0	4	0	16			
		%	30,8%	0,0%	44,4%	0,0%	31,4%			
Ранен училищен период	N	3	0	0	0	3				
	%	7,7%	0,0%	0,0%	0,0%	5,9%				
Юношеска възраст	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%		
	КРНС	Момичета	N	22	2	2	2	28		
			%	48,9%	40,0%	28,6%	40,0%	45,2%		
КЗ/КРНС	Момчета	N	30	1	8	1	40	0,545		
		%	75,0%	50,0%	88,9%	100,0%	76,9%			
КЗ/КРНС	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%		
	КРНС	Не	N	30	3	6	3	42		
			%	68,2%	60,0%	85,7%	60,0%	68,9%		
КЗ/КРНС	Да	N	20	1	6	1	28	0,788		
		%	50,0%	50,0%	66,7%	100,0%	53,8%			
КЗ/КРНС	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. 62)

Табл. 62 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. 63).

Табл. 63 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. 64). Не се установява полово 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. 65, 66 и 67).

Табл.64 Наднормен BMI в края на проследяването в двете групи (Fisher's Exact Test)

BMI (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. 65 Връзка между пол и BMI в края на проследяването в двете групи (Fisher's Exact Test)

Показател	Група		Момчета	Момичета	Общо	р	
BMI (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. 66 Връзка между възраст при първа изява и ВМІ в края на проследяването в двете групи (Fisher's Exact Test)

Показател	Група			Кърмаческа възраст	Ранно детство	Предучилищен период	Ранен училищен период	Юношеска възраст	Общо	p	
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. 67 Връзка между продължителната КС терапия и ВМІ в края на проследяването (Fisher's Exact Test)

Показател	Група			Продължителна КС терапия		Общо	p	
				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. 68).

Табл.68 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. 69 и 70)

Табл. 69 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. 70 Връзка между възраст при първа изява на НС и ръст в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)

Показател	Група			Кърма- ческа възраст	Ранно детство	Пред- учили- щен период	Ранен учили- щен период	Юно- шеска възраст	Общо	p
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%	
Ръст в края на наблюдението	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. 71). При децата от контролната група продължителният прием на стероиди не оказва съществено влияние върху крайния ръст.

Табл. 71 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	p
				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. 72).

Табл. 72 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 24ч 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. 73, 74, 75, 76, 77, 78 и 79 са представени съответно данните за хемоглобина, общия белтък, албумина, холестерола, триглицеридите, персистиращата хематурия и белтък в 24-часова диуреза в двете групи.

Табл. 73 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%	
Данни за 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. 74 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. 75 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. 76 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. 77 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. 78 Персистираща хематурия в края на наблюдението в 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. 79 Белтък в 24 ч. диуреза в края на наблюдението в двете групи (Fisher's Exact Test)

Белтък в 24 ч. 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%	

Потърсена е връзка между персистиращата протеинурия в края на наблюдението и данните за ГФ при пациентите в двете групи – в норма или хиперфилтрация (Табл. 80).

Табл. 80 Връзка между ГФ* и протеинурията в края на наблюдението (Fisher's Exact Test)

Показател	Основна група		Доминантен % ГФ		Общо	p	
			В норма	Хипер-филтрация			
Белтък в 24ч диуреза	КРНС	В норма	N	8	13	21	0,789
			%	47,1%	48,1%	47,7%	
		Високостепенна протеинурия	N	6	7	13	
			%	35,3%	25,9%	29,5%	
		Нискостепенна протеинурия	N	3	7	10	
			%	17,6%	25,9%	22,7%	
	КЗ и ЧРНС	В норма	N	9	25	34	0,859
			%	81,8%	69,4%	72,3%	
Високостепенна протеинурия		N	2	8	10		
		%	18,2%	22,2%	21,3%		
Нискостепенна протеинурия	N	0	3	3			
	%	0,0%	8,3%	6,4%			

*Нарушената бъбречна функция (намалена ГФ) води до степенно намаляване на отделянето на белтък в урината – пациентите с ниска ГФ са изключени от таблицата.

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. 81.

Табл. 81 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.82, 83 и 84 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.82 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%	
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	Кърмачески период	N	3	1	4	0,286
		%	6,7%	6,7%	6,7%	
	Ранно детство	N	11	5	16	
		%	24,4%	33,3%	26,7%	
	Предучилищен период	N	9	2	11	
		%	20,0%	13,3%	18,3%	
	Ранен училищен период	N	9	0	9	
		%	20,0%	0,0%	15,0%	
	Юношество	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%	

Показател			Бъбречна функция в края на проследяването		Общо	p
			ГФ в норма	Понижена ГФ		
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%	
УЗ образ на бъбречния паренхим	Нормална ехогенност	N	9	0	9	0,024
		%	20,5%	0,0%	15,3%	
	Повишена ехогенност 1 ст.	N	31	10	41	
		%	70,5%	66,7%	69,5%	
	Повишена ехогенност 2 ст.	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 (доминантно отлагане на ИгМ)	N	3	0	3	
		%	8,3%	0,0%	5,9%	
	БМП (доминантно отлагане на С1q)	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%	

Показател			Бъбречна функция в края на проследяването		Общо	p
			ГФ в норма	Понижена ГФ		
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. 83 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 персистиращи 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 персистиращи 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%		

Показател			Бъбречна функция в края на проследяването		Общо	p
			ГФ в норма	Понижена ГФ		
Ефект от лечението с двойна имunosупресия	Пълна ремисия с персистиращи 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%	
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.84 Връзка между наблюдаваните усложнения 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		
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%	
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 с усложнения	N	2	0	2	
		%	4,4%	0,0%	3,3%	
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		
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%	
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%	

Показател			Бъбречна функция в края на проследяването		Общо	p
			ГФ в норма	Понижена ГФ		
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%	
Белтък в 24ч. 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. Настоящото 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 2009г. е създаден международен регистър за деца с КРНС от изследователски групи от Хайделберг, Париж, Рим, Бергамо, Генуа и Анкара – PodoNet.¹⁹³ Това е най-голямата база данни за пациенти с КРНС в целия свят. Регистърът съдържа ретроспективни и проспективни данни относно тежестта на бъбречното засягане, екстраренални симптоми, хистологичен резултат от ПББ, генетични изследвания, фамилност, отговор към лечението и др. Целта му е да се опишат демографски и фенотипни характеристики при пациенти с имуномедиан и генетичен вариант на КРНС, да се потърсят генотип-фенотип корелации, да се оцени ефекта от терапията и прогнозата при децата с КРНС. Крайна цел е да се установят нови генетични мутации, нови диагностични и прогностични биомаркери, свързани с 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. На Табл. 85 са представени данни за честотата на заболяването в няколко чуждестранни проучвания. Тя 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. Обяснението би могло да се дължи на нарастващата честота на ФСГС в света (най-чест хистологичен вариант при КРНС). Нашето проучване е най-скоро проведеното от цити-

раните. 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.^{77, 203}

Табл. 85 Сравнение между честота на КРНС по литературни данни и нашия резултат

Център (град), държава, автор, година	Общ брой пациенти с НС	% КРНС
София, България (2021)	N= 198	31,3%
Пакистан [Mubarak M, 2012]	N=538	31,1%
Южна Африка [Bhimma R, 2006]	N=816	27,3%
Полша [Banaszak B, 2012]	N=178	24,7%
Нова Зеландия [Wong W, 2007]	N=49	19,6%
Диарбекир, Турция [Bircan Z, 2002]	N=138	13,2%
Бостън и Ню Йорк, САЩ [Ingulli E, 1991]	N=242	10,7%
Ню Орлийнс, САЩ [Kim JS, 2005]	N=199	7,3%
Камбоджа [Copolovitch L, 2010]	N=112	6,2%
Торонто, Канада [Banh TM, 2014]	N=708	4%

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%.²⁰⁴ 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. Таковополово 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. Единични проучвания показват доминантно засягане на женския пол – от 1:1,3(1,4) до 1:1,6.²⁰⁵ При децата с КЗ/ЧРНС също се установяваполова 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. На Табл. 86 са представени данните за половото разпределение и средната възраст при първа изява на КРНС в няколко чужди проучвания. Установената при българските деца средна възраст на изява на КРНС е близка до средната за всички включени в таблицата проучвания – 7,05 години.^{206, 207, 208}

Табл.86 Сравнение между полово разпределение и възраст при първа изява по литературни данни и нашите резултати за основната група

Център (град), държава, автор, година	Брой пациенти с КРНС (N)	Момчета (M)/ Момичета(F)	Полово съотношение (момчета: момичета)	Средна възраст при изява на заболяването (год.)
Brazil [Zagury, 2013]	N=136	M88/F48	1,8:1	5,09
China [Ying, 2021]	N=56	M40/F16	2,5:1	3,9
USA [Beins, 2015]	N=16	M7/F9	1:1,3	6,9
Indonesia [Partini, 2013]	N=45	M28/F17	1,6:1	5,1
Korea [Young Seo Park, 2015]	N=11	M6/F5	1,2:1	7,1
China [Zhang, 2016]	N=63	M43/F20	2,2:1	9,5
Japan [Inaba, 2016]	N= 69	M45/F24	1,9:1	3,2
USA [Ingulli, 1995]	N=21	M13/F8	1,6:1	8,4
Canada [Loeffler, 2003]	N=7	M5/F2	2,5:1	5,6
USA [Gregory, 1996]	N= 15	M8/F7	1,1:1	8,7
USA [Lieberman, 1996]	N=30	M21/F9	2,3:1	11,2
USA [Roberti, 2010]	N=19	M8/F11	1:1,4	10
Bulgaria, 2021	N=62	M34/F28	1,2:1	7,2

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).^{206, 207, 208}

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 причина 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 5 г. 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.

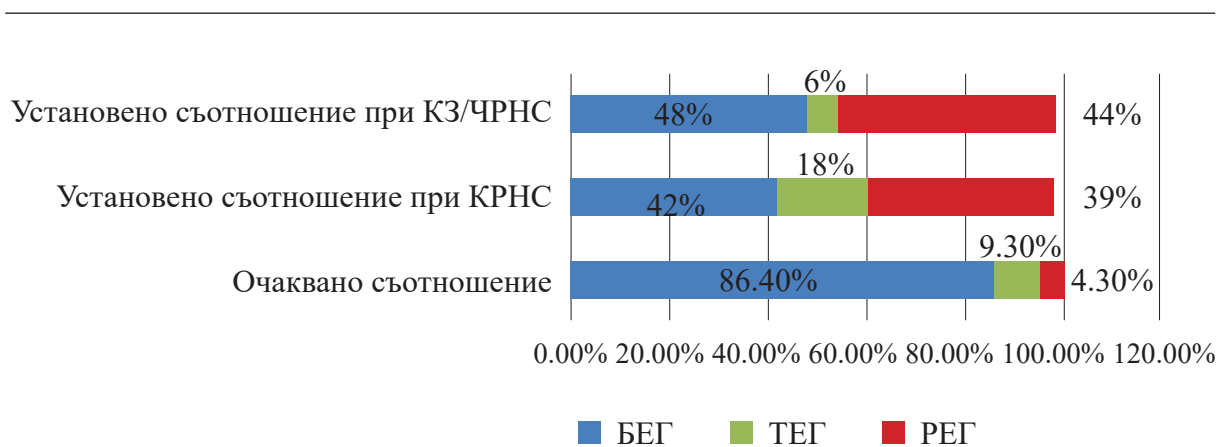
Разпределение по етнос

Данните на Националния статистически институт от преброяването на населението в България през 2011 г. 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/ЧРН по отношение на етническата принадлежност на пациентите. Забелязва се единствено несъответствие между очакваното съотношение на пациентите и установеното. Според цитираното преброяване абсолютният брой на българската етническа група се отнася към турската както 9,3:1, а към ромската както 20:1. Най-много засегнати деца има в БЕГ, която е и най-голямата, но относително по-голям брой пациенти от турската и ромската етническа група боледуват от КРНС (Граф. 7). 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. 7).



Граф. 7 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 децата 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 (тест лента за белтък) и количественото му определяне след установяване на положителен резултат (при правилно взета проба). 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), през 37,8% според Trihono (*Paediatr Indones*, 2013) 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 функ-

ция 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 патологоанатомичните заключения (независимо от общо приетите критерии за диагноза) – човешкият фактор. Установената диагностична „несъответност“ достига до почти 50% при някои проучвания. Дори в референтните патологоанатомични лаборатории е установена грешка в първоначалната диагноза от 1,4% при повторно разглеждане на биопсичен материал. Тези факти вероятно частично обясняват разликата в установените честоти на различните хистологични варианти при пациентите с КРНС (но не напълно).

Установената кортикостероидрезистентност 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 кортикостероидрезистентен КРНС⁷⁰; **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 ге-

ографска или икономическа тенденция в разпределението. В този смисъл сравнението е само описателно. Най-ниската установена честота на ФСГС е съобщена от Southwest Pediatric Nephrology Study Group (SPNSG)⁶³ – 7,1%. В световен мащаб през последните 20 години се установява нарастване на честотата на ФСГС сред пациентите с НС в детска възраст, а цитираната публикацията е от преди повече от 30 години. 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.^{21, 75, 187, 61} 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%. Filler et al. анализират 17-годишна база данни, която включва 275,000 деца, и установяват честота от 5% в проведените бъбречни биопсии по различни причини (Filler G, *Am J Kidney Dis.*, 2003). 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 проучването на Filler et al. (Filler G, *Am J Kidney Dis.*, 2003), МГН се установява при 1,9% биопсираните пациенти. 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 КРНС, 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%. Ако се включат и пациентите с БМП и доминантно отлагане на ИгМ (ИгМ нефропатия) или С1q (С1qнефропатия), честотата ще нарастне до почти 20%, т.е. идентична с тази в PodoNet. Има автори, които приемат ФСГС като по-късен етап в раз-

витието на НС и определени промени в началната хистология с данни за БМП биха могли да подсказат развитието ѝ – абнормно уголемени гломерули, фокална интерстициална фиброза и тубулна атрофия (над очакваните за възрастта), което говори за загуба на гломерули.²⁰⁹ 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 (без доминантни ИФ отлагания) 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. Общо около 84% от децата имат хистология като при БМП (с или без отлагане на ИгМ). 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. Независимо от описаните разлики в процентното представяне на различните хистологични варианти в контролната група (както и в основната), броят на децата е малък и не позволява обработка на данните за търсене на достоверно ниво на статистическа значимост (p).

Генетични мутации

През последните години броят на гените с доказана роля в патогенезата на КРНС постоянно нараства и според някои автори надминава 50.^{210, 42, 211} 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.

Огром 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.^{212, 213}

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*, *MYO1E*, *PTPRO*.²¹¹

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 имunosупресивната терапия НС. Нито едно от децата с КРНС, които са постигнали ремисия в резултат от лечение с имunosупресор, 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/ЧРНС 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.²¹⁴ Нашите пациенти не са изследвани за носителство на този хаплотип.

Съпътстваща патология²¹¹

При събирането на данни за децата 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 сходен (но малко по-нисък) с този публикуван от PodoNet – 82,7%. Съпътстващите заболявания в нашите две групи пациенти са разнообразни – ВСМ, аутистично поведение, херния, имуноен 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 *МУН9*). 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.

На Табл.87 са представени обобщено приликите и разликите в характеристиките между основната и контролната група.

Табл. 87 Прилики и разлики в характеристиките между основната (КРНС) и контролната група (КЗ/ЧРНС)

Прилики между основната и контролната група	Разлики между основната и контролната група
Доминантно засягане на мъжкия пол (по-изразено в контролната група).	По-късна средна възраст на изява на НС при деца в основната група. Два пика на заболеваемост в основната група – ранна детска възраст и юношеска възраст. Един пик при децата в контролната група – ранна детска възраст.
Липса на етническа предиспозиция.	Два типа клинична картина при дебюта на заболяването в основната група (около 1/3 са със случайно установена протеинурия). Всички пациенти в контролната група са с клиника на изразен оточен синдром при дебюта на заболяването.
Сходен процент на БМП в двете групи.	Хематурията (основно микроскопска) е по-характерна за пациентите в основната група.
Сходен процент на децата със съпътстващи заболявания в двете групи.	Около 9,7% от децата в основната група са с намалена ГФ при поставяне на диагнозата НС. Липсват деца с нарушена бъбречна функция при дебюта на заболяването в контролната група.
	Доминантен хистологичен вариант в основната група – ФСГС; в контролната група – БМП с доминантно отлагане на ИгМ. Липса на пациенти с МГН, МКГН и ДМС в контролната група.

2. Обсъждане към зад. 2.

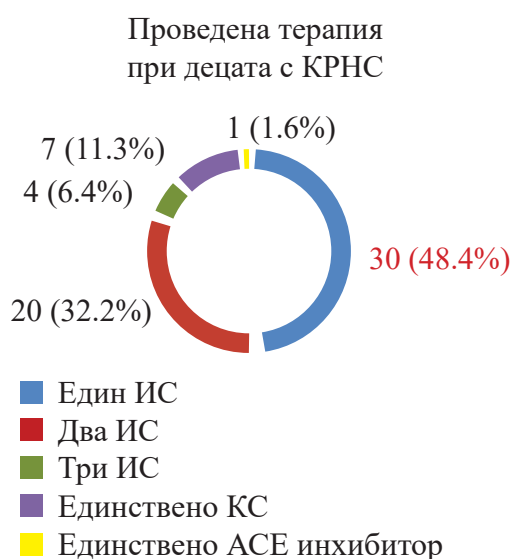
Лечението на КР и КЗ/ЧРНС продължава да бъде предизвикателство за нефролозите. В литературата са описани над 900 различни имunosупресивни протокола (PodoNet). Разгледано хронологично най-напред при тези пациенти са използвани пулсове с КС, след което е включена употребата на алкилиращи агенти (циклофосфамид, 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, ендотелин 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 терепевтичният 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.

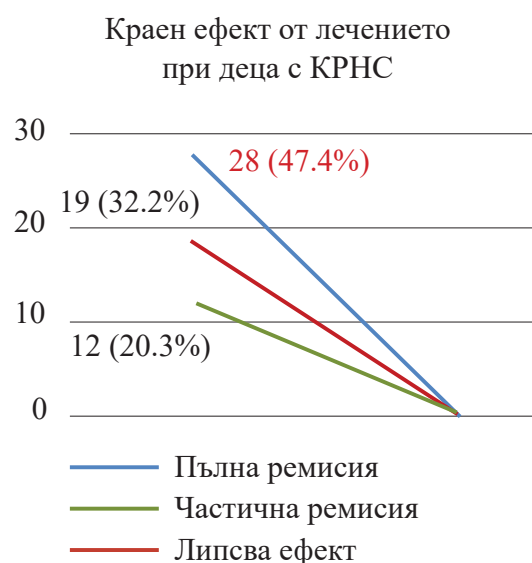
В нашата клиника лечението на КР и КЗ/ЧРНС се определя основно от достъпните на лекарствения пазар в България медикаменти и реимбурсацията им от НЗОК. КС и алкилиращи агенти (ЦФ за парентерално приложение, хлорамбуцил (Левкеран) за р.о. приложение) се използват от много години. НЗОК реимбурсира лечението с циклоспорин, но не и с такролимус 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 Ритуксимаб 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 Rx. 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 Rx. 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 Rx 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 Rx е необходимо при всички тежко зависими към КС пациенти с НС.

В нашето проучването, 30 деца с КРНС са лекувани с един имunosупресор, 20 с два и при 4 се е наложило приложението на три имunosупресора. 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. 8). 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. 9). Всички деца са приемали ЦиА с изключение на 14 пациента, при които е установена нарушена бъбречна функция при диагнозата или съпътстващо заболяване.

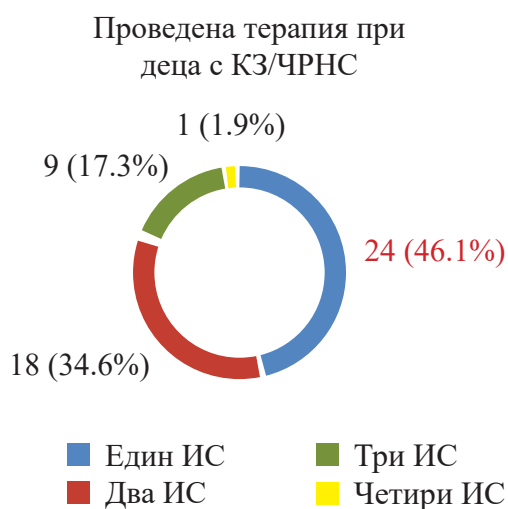
Съществена е разликата с контролната група, където децата имат по-голяма нужда от лечение с повече от един ИС. Девет пациента са приемали три ИС, а при едно от децата се е наложило лечение с четири. Причината за включването към терапията на ИС в контролната група е желанието да се преустанови продължителния 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. 10 и 11).



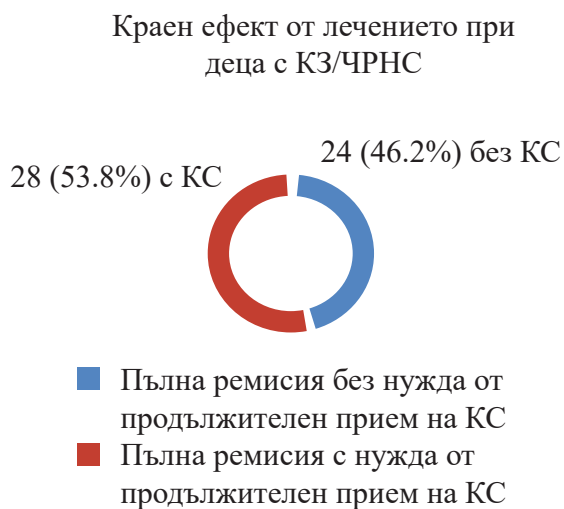
Граф. 8 Проведена терапия при децата в основната група



Граф. 9 Краен ефект от лечението в основната група



Граф.10 Проведена терапия при децата в контролната група



Граф.11 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 клиника значително намаля през последните години и диагнозата КРНС при пациентите поставяме при липса на ремисия след 4 седмично лечение с максимална доза Prednisolone (60mg/m²/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.²¹⁵ 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.²¹⁶ 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.^{127, 217} 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 500mg/m², втора – 750mg/m² и по 1000mg/m² 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 имуносупресивен 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.^{130, 132, 136, 138, 139, 140, 218, 219, 220} 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. Общата експозиция с ЦиА на организма между две дози се представя с крива, отразяваща концентрацията и времената (AUC, площ под кривата). Основната разлика във фармакодинамиката между отделните пациенти е във фазата на абсорбция (а не във фазата на

елиминация). Фазата на абсорбция се влияе от: храна, време на прием през деня, бъбречна функция, гастроинтестинални заболявания (бърз пасаж), чернодробни заболявания, разлики в активността на СУР450 3А4. 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 АСЕ инхибитори/АРБ). Препоръчва се ежеседмично мониториране на нивото на ЦиА до достигане на стабилно състояние и след това измерване на всеки 1 до 3 месеца.

В нашата клиника нивото на ЦиА се измерва първоначално на 5–10 ден след започване на терапията и след това стандартно през 6 месеца 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 месеца 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.

На Табл. 88 са представени данните от някои от най-цитираните проучвания за ефекта от лечението с ЦиА при деца с КРН.

Табл. 88 Проучвания, свързани с ефекта от лечението с ЦиА при деца с КРНС

Автор и година/ тип проучване/ държава	Брой пациенти	Възраст/полово разпределение (М-Ф)	Лечение	Ефект
Chaudhry 2009/ SC/ Индия	41	3,5–6,0/25–16	ТЛ с/у ЦиА	На 6 и 12 мес. от терапията процента на ремисия е аналогичен в двете групи. ТЛ – 85,7% ЦиА – 80% По-висок % рецидиви при ЦиА.
Garin 1988/ SC RCT/САЩ	8	3–18/6–2	ЦиА с/у плацебо или липса на терапия	Проучването не отчита ефект от ЦиА в сравнение сефекта в контролната група и не препоръчва ЦиА за лечение на КРНС (БМП или ФСГС).

Автор и година/ тип проучване/ държава	Брой паци- енти	Възраст/полово разпределение (М-Ф)	Лечение	Ефект
Lieberman1996/ mRCT/САЩ	31	7–16/21–9	ЦиА с/у плацебо или липса на терапия	ЦиА постига по- добър резултат по отношение на протеинурията (12 деца постигат ремисия като 4 са с пълна, а 8 с частична) в сравнение с плацебо (2 деца постигат частична ремисия). p<0,05
Nathan T. Beins & Katherine M. Dell 2015/ Ретроспективно/ два центъра/САЩ	16	0,6–17,6/7–9	Ефект от лечението с ЦиА	81,3% от пациентите постигат ремисия.
Ponticelli C 1993/ mRCT/Италия	41	1,8–57,7/26–15	ЦиА с/у симптоматична терапия	Протеинурията сигнификантно намалява на 6 месец от лечението с ЦиА (p<0.05)
Gipson DS 2011/ mRCT/САЩ	138	2 – над 18/73–65	ЦиА с/у венозен дексаметазон и МФМ	Частична или пълна ремисия е постигната при 22 пациенти на лечение с дексаметазон и МФМ и при 33 на лечение с ЦиА. Разликата не е статистически значима.
Ingulli 1995/ ретроспективно – два центъра/САЩ	21	3,9–12,9/13–8	Ефект от продължително лечението с ЦиА	Лечението с ЦиА значително намалява протеинурията (p<0,001)
Gregory 1996/SC/ САЩ	15	2–16/8–7	Ефект от продължително лечението с ЦиА и ниска доза КС	Ремисия се наблюдава при 86,7% от децата на втория месец от лечението.

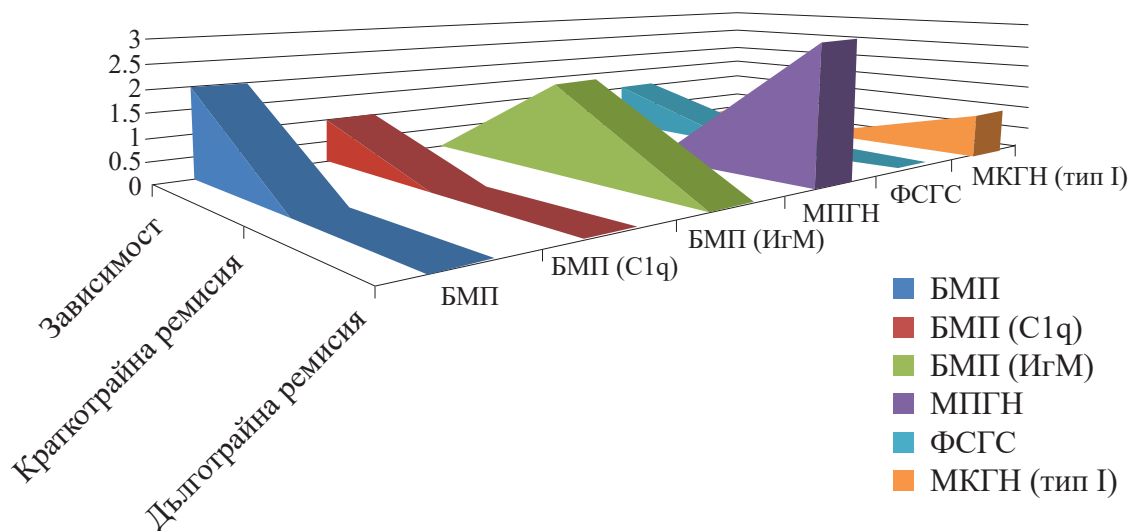
Автор и година/ тип проучване/ държава	Брой паци- енти	Възраст/полово разпределение (М-Ф)	Лечение	Ефект
Ehrich 2007/ ретроспективно/ Германия	86	3–11/?	ЦиА и венозен МП с/у ЦиА и р.о.КС	В първата група ремисия постигат (84% от децата, а във втората 64%)
Singh 1999/ ретроспективно/ SC/САЩ	83	Под 18 г.	Ефект от продължително лечение с ЦиА, пулсове с МП и р.о.КС	Ремисия постигат 84% от децата.
Hodson 2016/ Cochrane Database Systematic Reviews	773	Под 18 г.	Да се оцени съотношението полза/риск от различни протоколи на лечение при деца с КРНС	КНИ повишават шанса за пълна или частична ремисия в сравнение с плацебо/без лечение или ЦФ
Prasad 2018/ проспективно/ Индия	45	2–16 г.	ЦиА с/у ТЛ	69,5% от пациентите на ЦиА постигат ремисия на 6 месец; процента при ТЛ е 81,8% ($p=0,3$)

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.^{193,221,130} 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 месеца 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 месеца след преустановяване на лечението с ЦиА

при 15.3% от децата.²²² 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.

Хистологичните варианти, наблюдавани при посочените 17 пациента освободени от приема на ЦиА след продължителна ремисия, включват: БМП (с или без отлагания на ИгМ и С1q), МПГН, ФСГС и МКГН (тип I). Най-много деца с МПГН успяват да задържат продължителна ремисия след спиране на лечението с ЦиА (Граф. 12)



Граф. 12 Връзка между хистологичен вариант и ефект върху заболяването след спиране на лечението с ЦиА в основната група

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 МФФ. По-често преминаването от ЦиА към МФФ 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 МФФ не е вариант на първи избор за ИС в основната група. Най-често МФФ 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 генетично 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%.^{223, 224, 160, 156} Регистърът на PodoNet показва липса на ефект при 83,3% от децата с КРНС лекувани с МФМ.¹⁹³ 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.²²⁵

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 месеца. 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 месеца 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.²¹ 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.²²⁶ 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 ММФ при децата с КЗ/ЧРНС. ЦФ има сериозни странични ефекти, докато спектърът на безопасност на ММФ 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. ММФ е бил първи избор единствено в случаите със сигурни данни за ЧРНС. Отново през около 6 месеца 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.^{159, 227, 228, 229, 230, 231, 232} Нашите резултати не подкрепят съобщените 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 успеваемост 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 месеца, а другите трима проявяват зависимост.

В контролната група също има деца, които са лекувани по-продължително 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. 89 обобщено е представен резултатът от лечението в основната и в контролната група.

Табл. 89 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 неимуносупресивната терапия при пациенти с КРНС. Тези препарати намаляват вътрегломерулното налягане и съответно протеинурията.^{233, 104, 234, 235, 236} 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.^{104, 235} Не бива да се забравя, че лечението с АСЕ инхибитори може да доведе до ОБУ особено при пациенти с ХБЗ стадий 4 или в състояние на дехидратация.^{237, 238, 239} Има препарати, които нямат бъбречен метаболизъм и тяхната употреба все по-често се препоръчва (ramipril или АРБ), тъй като те не акумулират при бъбречна недостатъчност. 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 имуносупресивна 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 неприложима (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 момчетата, 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 момчетата, 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 момчетата ($p=0,672$). При употреба на МФМ, процентите са съответно 23,1% при момчетата и 11,1% момчетата ($p=0,0776$). 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 момчетата е 1,2:1. Това прави относително очакван техния „по-добър“ резултат по отношение на лечението с ЦиА – наличното съотношение с момчетата 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

влиятелно 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.²⁴⁰

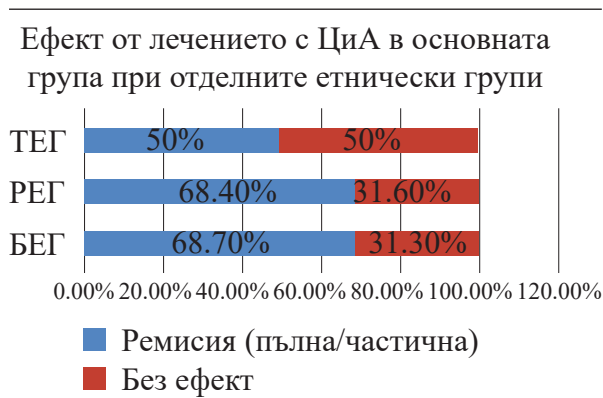
Етническа принадлежност

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).

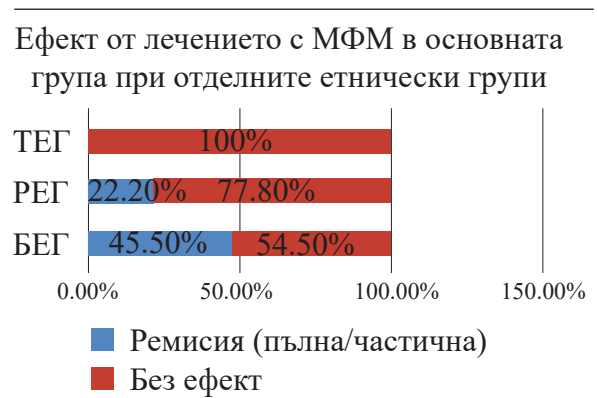
В контролната група разликата между БЕГ и РЕГ не е така изразена. По десет деца в двете групи не се нуждаят от продължителна КС терапия (съответно 41,7% и 43,5%). Подобно е съотношението и при пациентите, които се нуждаят – 14 (58,3%) за БЕГ и 13 (56,5%) за РЕГ. В ТЕГ едно дете има нужда от прием на 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 графика (Граф. 13, 14, 15, 16). 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.



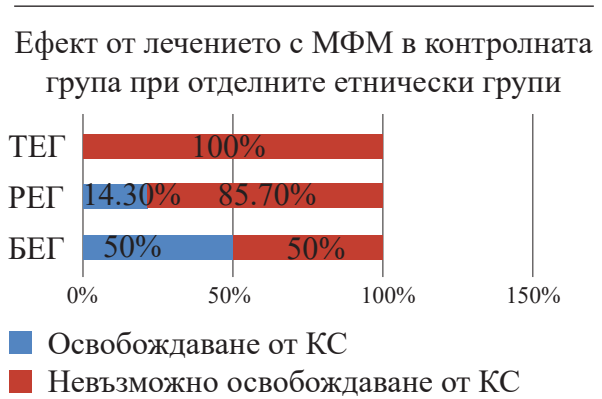
Граф. 13 Ефект от лечението с ЦиА в основната група при отделните етнически групи



Граф. 14 Ефект от лечението с МФМ в основната група при отделните етнически групи



Граф. 15 Ефект от лечението с ЦиА в контролната група при отделните етнически групи



Граф. 16 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 имуносупресорите.

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 протеинурия (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.

На Табл. 90 нагледно е представено сравнение по описаните по-горе показатели (пол, етническа принадлежност, възраст и клиника на първа изява и наличие на хематурия) и ефекта от терапията между двете групи. Резултатите не се различават съществено.

Табл. 90 Влияние на пола, етническата принадлежност, възрастта при първа изява, клиничната картина и наличието на хематурия върху нуждата от продължителна КС и ефекта от лечението с ЦиА и МФМ в двете групи

Показател	Група	Нужда от продължителна КС терапия	Отговор към лечението с ЦиА	Отговор към лечението с МФМ
Пол	Основна група (КРНС)	p=0,046	p=0,672	p=0,776
	Контролна група (КЗ/ЧРНС)	p=0,335	p=0,031	p=1,000
Етническа принадлежност	Основна група (КРНС)	p=0,075	p=0,913	p=0,902
	Контролна група (КЗ/ЧРНС)	0,813	p=0,480	p=0,327
Възраст на първа изява	Основна група (КРНС)	p=0,318	p=0,672	p=0,037
	Контролна група (КЗ/ЧРНС)	p=0,018	p=0,321	p=0,529
Клиника на първа изява	Основна група (КРНС)	p=0,615	p=0,260	p=0,356
	Контролна група (КЗ/ЧРНС)	n/a	n/a	n/a
Наличие на хематурия	Основна група (КРНС)	p=0,046	p=0,599	p=1,000
	Контролна група (КЗ/ЧРНС)	p=0,716	p=0,238	p=1,000

Хистологичен вариант

Влиянието на хистологичния вариант върху ефекта от имуносупресивното лечение е разгледано общо за двете групи. Разделянето на пациентите първоначално на кортико-резистентни и кортико-зависими/често рецидивиращи и в последствие 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 биопсияния 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 дисусията, 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.^{238, 241, 242} 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 АСЕ 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 АСЕ 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 АСЕ 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 АСЕ 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 АСЕ 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.²⁴³

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 АСЕ 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 АСЕ инхибитор. Пациентите със случайно установена протеинурия се нуждаят много по-често от добавяне на АСЕ инхибитор към основната терапия (89,5% срещу 10,5%). Същото така децата с генетична мутация приемат много по-често 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.

В нашето проучване няма пациенти с НС, които са приемали едновременно АСЕ инхибитор и АРБ.

4. Обсъждане към зад. 4

Брой рецидиви и хоспитализации

При пациентите с КРНС рецидиви на заболяването се наблюдават средно през около 19,8 месеца, а при КЗ/ЧРНС през около 13,4 месеца. Хоспитализациите и в двете групи обаче са значително по-чести от рецидивите – през около 5,4 месеца в основната и през около 6,7 месеца 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 намалее 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 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 теглото при хоспитализираните пациенти с НС е изключително важно. Нарастването му означава набиране на още отоци, 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 локализирани 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%.^{84, 85} В срав-

нение 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 0,8% (Полша, Kilis-Pstrusinska K, 2000), през 8% (САЩ – HCUP-KID, Gipson DS, 2006–2009) до 23,7% (Индия, Sharma M, 2018) и 23,5% (MWPNC – The Midwest Pediatric Nephrology Consortium (17 центъра), Rheault MN, 2015) до 41,2% (Пакистан, Afshan Yaseen, 2017).^{244, 245, 246, 247, 248} 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% (BP >95 перцентил за възрастта) според едно старо проучване от 1990 г. 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. На Табл. 91 са представени няколко публикации, при които е описана честотата на АХ при пациенти основно с КРНС. Нашите резултати се различават от повечето цитирани по-долу проучвания. Най-сходни са с тези публикувани от Индонезия.

Табл. 91 Честота на АХ при пациенти с НС (основно КРНС)

Автор	Център	Честота на АХ
Mohd Idris SS, Nasir A, Nik Ismail NZA, Rostenberghe HAV, Ilias MI. Timing and predictive factors of developing chronic kidney disease in childhood-onset idiopathic nephrotic syndrome: an Asian experience. <i>Singapore Med J.</i> 2020 Sep;61(9):483–486	Малайзия	13,4%
Alberto Zagury, Anne Louise de Oliveira, Jose Augusto Araujo Montalvão, Regina Helena Leite Novaes, Vinicius Martins de Sá, Carlos Augusto Pinheiro de Moraes, Marcelo de Sousa Tavares Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease <i>J Bras Nefrol</i> 2013 Jul–Sep;35(3):191–9	Бразилия	15%
Partini Pudjiastuti Trihono, Nina Dwi Putri, Aman B Pulungan Prognostic factors and survivals of children with steroid-resistant nephrotic syndrome <i>Paediatr Indones</i> , Vol. 53, No. 1, January 2013	Индонезия	37,7%
PodoNet		10,2% за КРНС
Shatat IF, Schoeneman M, Flynn JT, Woroniecki RP. Association of steroid and cyclosporin resistance in focal segmental glomerulosclerosis. <i>Pediatr Nephrol.</i> (2007) 22:834–9	САЩ	66,7%
Gabban NIAI, Abdullah EA, Abd HN. Nephrotic syndrome and hypertension. <i>Iraqi J Comm Med.</i> (2010) 4:271–6	Ирак	7% КЧНС, 12,6% КРНС 19,7% КЗНС

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 месеца. При децата с изходни данни за намалена бъбречна функция лечение с КНИ не е прилагано. Тогава се предпочи-

та 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 месеца 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 краен 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.^{249, 250} Допълнителени 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 постигната 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.

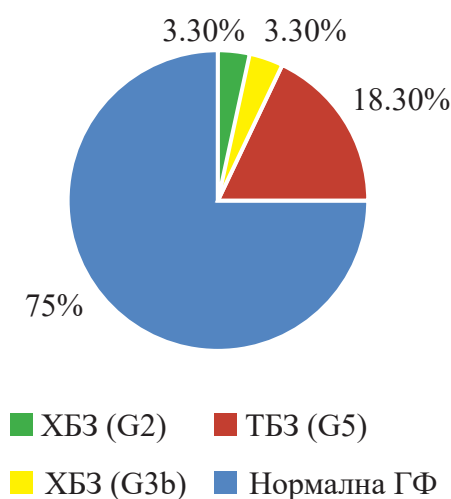
Хематурията не е характерен симптом при децата с КЧНС. По-често се открива преходно в хода на рецидивите. Това се потвърждава и от проведеното от нас проучване. Обичайно хематурия има при пациенти с КРНС и там тя не рядко персистира. Данни за хематурия в края на наблюдението се установява едва при две 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.²⁵¹ 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.²⁵²

Като обобщение на резултатите и обсъждането им, свързани с изпълнението на тази задача, 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

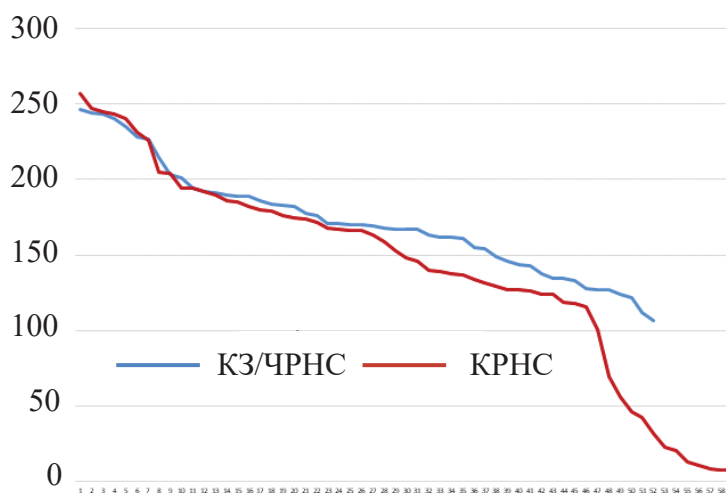
Целта на нашето проучване е да се оцени ефектът от лечението при деца с КРНС и да се определи прогнозата на заболяването при тях. Получените данни се сравняват с тези за контролната група, която се състои от пациенти с КЗ/ЧРНС, лекувани със същите медикаменти (ИС, КС, АСЕ инхибитори). Ефектът от терапията 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. 17). На Граф. 18 са представени данните за ГФ при отделните пациенти (по хоризонталата е нанесен поредния номер на детето).

Бъбречна функция в края на проследяването



Граф. 17 Бъбречна функция в края на наблюдението при деца с КРНС

ГФ в края на проследяването



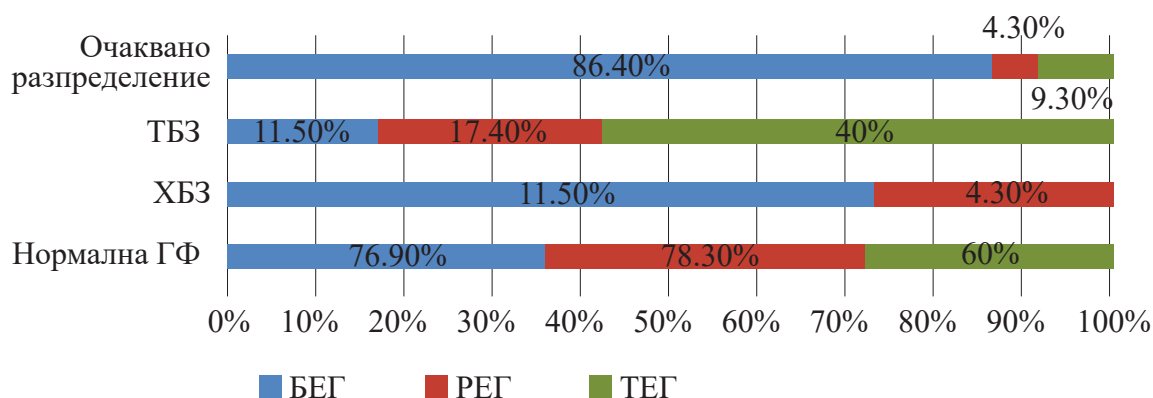
Граф. 18 Данни за ГФ в края на проследяването при отделните пациенти в основната и в контролната група

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).¹⁹³

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. 19 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 децата с доказана генетична мутация, която води до КРНС и съответно има лоша прогноза. Нашето наблюдение е само описателно.



Граф. 19 ГФ в края на проследяването при отделните етнически групи (очаквано/установено разпределение)

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 оказва 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 IgM), МПГН, МГН и МКГН не достигат до ХБЗ в хода на наблюдението. На Табл. 92 са представени нашите данни и тези от регистъра на PodoNet по отношение на някои корелации между хистология и достигане на ТБЗ на десетата година. Според същия регистър, обхващащ хиляди пациенти, резултатът от ПББ е независим фактор, т.е има самостоятелно влияние върху прогнозата на заболяването без да се вземат предвид възраст, протеинурия, изходни данни ХБЗ, генетична мутация и отговор към терапията.

Табл. 92 ТБЗ на десетата година при пациенти с НС с различните хистологични варианти

Хистологичен вариант	PodoNet, 2017 г.	София, 2020 г.
БМП	21 %	0%
МШГН	Няма данни	0%
МГН	Няма данни	0%
МКГН	Няма данни	0%
ФСГС	48%	85,7%
ДМС	100%	100%

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 усъществяване 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.²⁵³ 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 тези от тях, 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 деца с КРНС. При пациенти, 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%.

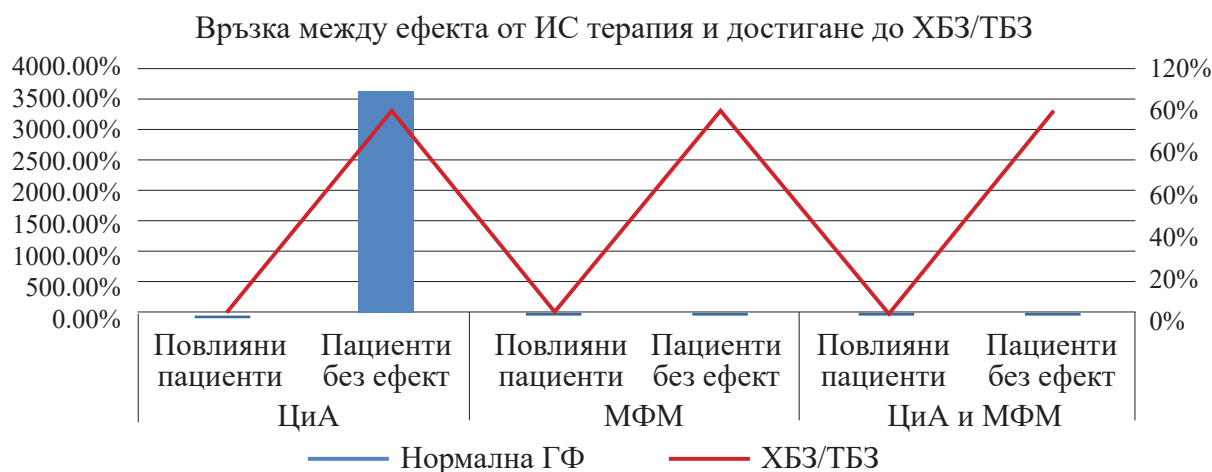
В обсъждането към зад. 2 вече беше отбелязано, че най-добър ефект при лечението на децата от основната група установяваме от приложението на ЦиА – 63,7% постигат ремисия (пълна или частична). Нито едно от нашите деца, приемали ЦиА и постигнали ремисия, не са с нарушена бъбречна функция в края на проследяването, 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 месеца няма пациенти с данни за ХБЗ/ТБЗ. При около половината от децата на лечение с препарата под 24 месеца 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. 20).



Граф. 20. Връзка 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 проследяването, 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 редуцията 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.²⁵⁴ В проучвания 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).^{255, 256, 257} 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.^{255, 258} Резултатите от нашето проучване отразяват личното решение на съответния лекар за приложение 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.^{84, 259, 85, 260} 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 обремен-

няване, задържа 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 причи-

ната 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 АСЕ 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 АСЕ 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 (суперо-

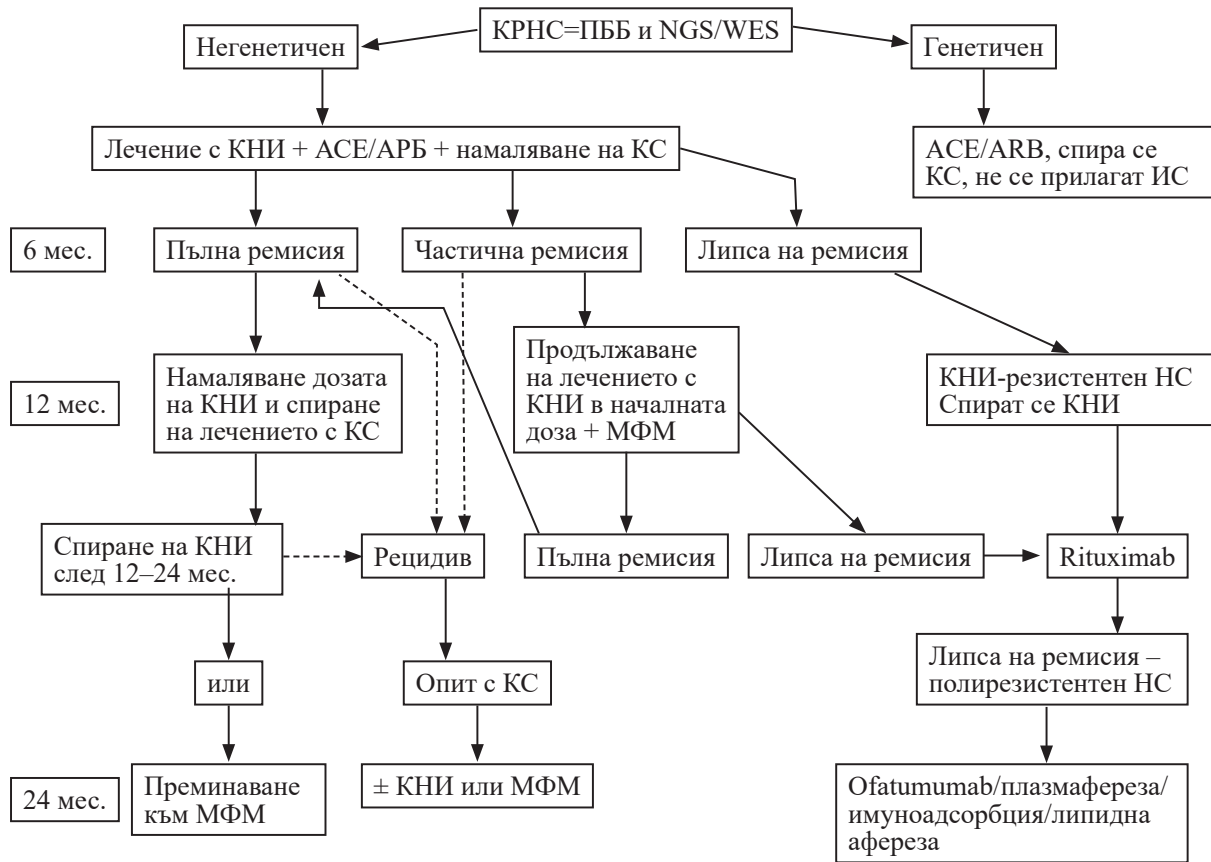
ксиден анион, водороден прекис и др.). Това нарушава отделянето на вазодилатори и растежни инхибитори от ендотела (простациклин и азотен окис) и повишава синтезирането на вазоконстриктори и растежни фактори (angiotensin II, endothelin-1 и plasminogen activator inhibitor-1). В нашето проучване се установява статистически значима връзка между хиперхолестеролемията ($p=0,020$) 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.

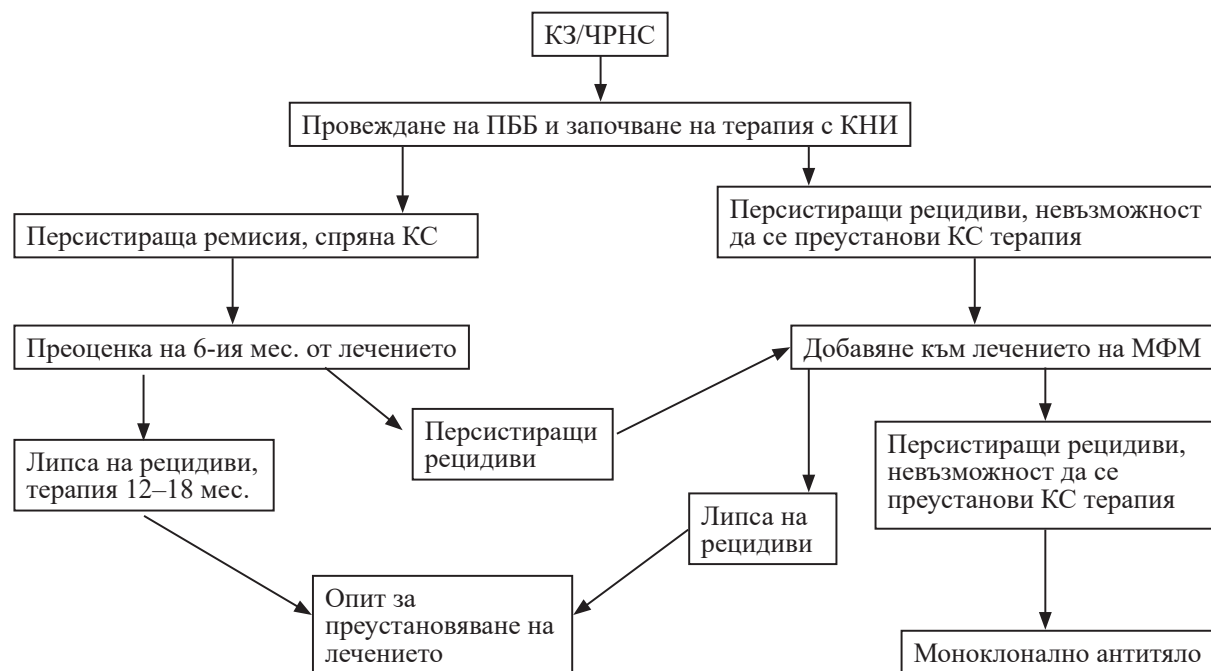
6. Обсъждане към зад. 6

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 терепевтичен 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, хипертриглицеридемията, 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. 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.

VIII. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Eaton D. C, Pooler J. (2018). *Vanders Renal Physiology*, 9th Edition, McGraw Hill/Medical
2. Ванков В., Ичев К., Сурчев Л. (2014) Топографска анатомия, 7-мо издание, АРСО, София
3. Паскалев Е (2015), Нефрология, Булгарресурс, София
4. Shankland SJ, Anders HJ, Romagnani P. (2013). Glomerular parietal epithelial cells in kidney physiology, pathology, and repair. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 22:302–309
5. Cameron JS. (2002). The Origins and Development of the Concept of a "Nephrotic Syndrome". *Am J Nephrol*, 22:240–247
6. Бойкинов Б., Дюкмеджиев Ив., Василев Ив. (1977), Нефротичен синдром в детската възраст, Монография, Медицина и физкултура
7. International Study of Kidney Disease in Children (1981) The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr*, 98:561–564
8. Niaudet P. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors: *Pediatric nephrology*, Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins
9. Hodson EM et al. (2005) Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children, *Cochrane Database Syst Rev* 25 (1):CD001533
10. Report of a Workshop by the British Association for Paediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians (1994). Consensus statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome, *Archives of Disease in Childhood*, 70: 151–157
11. Brodehl J, Krohn HP, Ehrich JH. (1982). The treatment of minimal change nephrotic syndrome (lipoid nephrosis): Cooperative studies of the Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie (APN). *Klin Padiatr* 194:162–65
12. Niaudet P. (1994). Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French society of pediatric nephrology, *J Pediatr*. 125:981–86
13. Fletcher JT, Hodson EM, Willis NS, Puckeridge S, Craig JC. (2004). Population-based study of nephrotic syndrome: Incidence, demographics, clinical presentation and risk factors, *Pediatr Nephrol* 19:C96
14. Wong W. (2007). Idiopathic nephrotic syndrome in New Zealand children, demographic, clinical features, initial management and outcome after twelvemonth follow-up: results of a three-year national surveillance study. *J Paediatr Child Health*, 43(5): 337–41
15. Srivastava RN, Mayekar G, Anand R, Choudhry VP, Ghai OP, Tandon HD. (1975) Nephrotic syndrome in Indian children. *Arch Dis Child.*, 50(8):626–30
16. Anochie I, Eke F, Okpere A. (2006). Childhood nephrotic syndrome: change in pattern and response to steroids. *J Natl Med Assoc*, 98(12):1977–81
17. ISKDC (1978): Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis, *Kidney Int* 13:159–65
18. Bonilla-Felix M et al. (1999). Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children, *Kidney Int*, 55 (5):188590
19. Doe JY et al. (2006). Nephrotic syndrome in African children: lack of evidence for ‘tropical nephrotic syndrome’? *Nephrol Dial Transplant*, 21 (3):672–76
20. Gbadegesin R and Smoyer W.E., Nephrotic Syndrome; Hodson E.M, Alexander S.I, and Graf N., Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome In Denis F. Geary, Franz Shaefer (Eds.), *Comprehensive Pediatric Nephrology*, Chapter 12 (pp. 205–216), Chapter 15 (pp.239–252)
21. P. Niaudet and O. Boyer, Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects In Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa, Francesco Emma, Stuart L. Goldstein (Eds.), *Pediatric Nephrology*, Seventh Edition, Chapter 28 (pp.839–882)
22. Davin JC. (2016). The glomerular permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol*, 31:207–215
23. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. (2010) Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:2115–2121

24. Lagrue G, Branellec A, Blanc C, Xheneumont S, Beaudoux F, Sobel A, et al. (1975) A vascular permeability factor in lymphocyte culture supernants from patients with nephrotic syndrome. II. Pharmacological and physicochemical properties. *Biomedicine*/[publiee pour l'AAICIG], 23(2):73–5
25. Trachtman H, Vento S, Gipson D, Wickman L, Gassman J, Joy M, Savin V, Somers M, Pinsk M, Greene T. (2011) Novel therapies for resistant focal segmental glomerulosclerosis (FONT) phase II clinical trial: study design. *BMC Nephrol*
26. Trachtman H, Savin VJ. (2014). Galactose treatment in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*, 29:931
27. Musante L, Candiano G, Petretto A, Bruschi M, Dimasi N, Caridi G, Pavone B, Del Boccio P, Galliano M, Urbani A, Scolari F, Vincenti F, Ghiggeri GM, (2007). Active focal segmental glomerulosclerosis is associated with massive oxidation of plasma albumin. *J Am Soc Nephrol*, 18:799–810
28. Lennon R, Singh A, Welsh GI, Coward RJ, Satchell S, Ni L, Mathieson PW, Bakker WW, Saleem MA. (2008). Hemopexin induces nephrin-dependent reorganization of the actin cytoskeleton in podocytes. *J Am Soc Nephrol*, 19:2140–2149
29. Maas RJ, Deegens JK, Wetzels JF. (2013). Serum suPAR in patients with FSGS: trash or treasure? *Pediatr Nephrol*, 28:1041–8
30. Reiser J, von Gersdorff G, Loos M, Oh J, Asanuma K, Giardino L, Rastaldi MP, Calvaresi N, Watanabe H, Schwarz K, Faul C, Kretzler M, Davidson A, Sugimoto H, Kalluri R, Sharpe AH, Kreidberg JA, Mundel P. (2004). Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest*, 113:1390–1397
31. Fornoni A, Merscher S, Kopp JB. (2014). Lipid biology of the podocyte—new perspectives offer new opportunities. *Nat Rev Nephrol*, 10:379–388
32. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, AguillonPrada R, Jauregui AN, Li J, Mattiazzi A, Ciancio G, Chen L, Zilleruelo G, Abitbol C, Chandar J, Seeherunvong W, Ricordi C, Ikehata M, Rastaldi MP, Reiser J, Burke GW. (2011). Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med*, 3(85):85ra46
33. Chugh SS, Macé C, Clement LC, Avila MdelN, Marshall CB. (2014). Angiopoietin-like 4 based therapeutics for proteinuria and kidney disease, *Front Pharmacol*. 5: 23
34. Vanden Berg JG, Weening JJ. (2004). Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Sci*, 107:125–136
35. Raveh D, Shemesh O, Ashkenazi YJ, Winkler R, Barak V. (2004). Tumor necrosis factor- α blocking agents at treatment of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 19:1281–1284
36. Araya CE, Dharnidharka VR. (2011). The Factors That May Predict Response to Rituximab Therapy in Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Systematic Review *Journal of Transplantation*, Article ID 374213, 7 pages doi:10.1155/2011/374213
37. Kriz W. (2003). The pathogenesis of 'classic' focal segmental glomerulosclerosis—lessons from rat models, *Nephrol Dial Transplant* 18 Suppl 6:vi39–44
38. Cambon-Thomsen A, Bouissou F, Abbal M, Duprat MP, Barthe P et al. (1986). HLA and Bf in idiopathic nephrotic syndrome in children: differences between corticosteroid-sensitive and corticosteroid-resistant forms, *Pathol Biol (Paris)* 34:725–30
39. Lagueruela CC, Buettner TL, Cole BR, Kissane JM, Robson AM. (1990). HLA extended haplotypes in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood, *Kidney Int* 38:145–50
40. Noss G, Bachmann HJ, Olbing H. (1981). Association of minimal change nephrotic syndrome (MCNS) with HLA-B8 and B13, *Clin Nephrol* 15:172–74
41. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S et al. (2015). A single-gene cause in 29,5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 26(6):1279–89
42. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY, Nabhan MM, Kerecuk L, Hegde S, Hughes D, Marks S, Feather S, Jones C, Webb NJ, Ognjanovic M, Christian M, Gilbert RD, Sinha MD, Lord GM, Simpson M, Koziell AB, Welsh GI, Saleem MA. (2017) Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int*. Apr;91(4):937–947

43. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, et al. (1998). Positionally cloned gene for a novel glomerular protein—nephrin—is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell*;1(4):575–82
44. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, et al. (2007). Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics*;119(4):e907–19
45. Hinkes B, Vlangos C, Heeringa S, Mucha B, Gbadegesin R, Liu J et al. (2008). Specific podocin mutations correlate with age of onset in steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*;19(2): 365–71
46. Lehtonen S, Ryan JJ, Kudlicka K, Iino N, Zhou H, Farquhar MG. (2005). Cell junction-associated proteins IQGAP1, MAGI-2, CASK, spectrins, and alpha actinin are components of the nephrin multiprotein complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.*;102 (28):9814–9.
47. Mele C, Iatropoulos P, Donadelli R, Calabria A, Maranta R, Cassis P, et al. (2011). MYO1E mutations and childhood familial focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(4):295–306
48. Ichimura K, Kurihara H, Sakai T. (2003). Actin filament organization of foot processes in rat podocytes. *J Histochem Cytochem.*51(12):1589–600
49. Nilius B, Owsianik G, Voets T, Peters JA. (2007). Transient receptor potential cation channels in disease. *Physiol Rev*;87(1):165–217
50. Brown EJ, Schlondorff JS, Becker DJ, Tsukaguchi H, Tonna SJ, Uscinski AL, et al. (2010). Mutations in the formin gene *INF2* cause focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet.*;42(1):72–6
51. Akilesh S, Suleiman H, Yu H, Stander MC, Lavin P, Gbadegesin R, et al. (2011). *Arhgap24* inactivates Rac1 in mouse podocytes, and a mutant form is associated with familial focal segmental glomerulosclerosis. *J Clin Invest.*;121(10):4127–37
52. Gbadegesin RA, Hall G, Adeyemo A, Hanke N, Tossidou I, Burchette J, et al. (2014). Mutations in the gene that encodes the F-actin binding protein anillin cause FSGS. *J Am Soc Nephrol.*; 25(9):1991–2002
53. Boyer O, Woerner S, Yang F, Oakeley EJ, Linghu B, Gribouval O, et al. (2013). *LMX1B* mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement. *J Am Soc Nephrol.*;24(8):1216–22
54. Malone AF, Phelan PJ, Hall G, Cetincelik U, Homstad A, Alonso AS, et al. (2014). Rare hereditary *COL4A3/COL4A4* variants may be mistaken for familial focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.*; 86(6):1253–9
55. Hall G, Gbadegesin RA, Lavin P, Wu G, Liu Y, Oh EC, et al. (2014). A novel missense mutation of Wilms' Tumor 1 causes autosomal dominant FSGS. *J Am Soc Nephrol.*; 26(4):831–43
60. Barua M, Stellacci E, Stella L, Weins A, Genovese G, Muto V, et al. (2014). Mutations in *PAX2* associate with adult-onset FSGS. *J Am Soc Nephrol.*; 25(9): 1942–53
61. Бойкинов Б. (1971). „Пункционна биопсия на бъбрека при деца“, Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“, МУ – Пловдив
62. Coppo R, Gianoglio B, Porcellini M.G and Maringhini S. (1998), for the Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Nephrology, Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children, *Nephrol Dial Transplant*, 13: 293–297
63. Southwest Pediatric Nephrology Study Group (1985), Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int.*;27(2):442–9
64. Banaszak B. (2012) The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* Jun; 27(6):927–32
65. Churg J, Habib R, White RH. (1970) Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet.*;760(1):1299–302
66. Powell HR. (1976). Relationship between proteinuria and epithelial cell changes in minimal lesion glomerulopathy. *Nephron.*;16(4):310–7
67. Fogo A, Hawkins EP, Berry PL, Glick AD, Chiang ML, MacDonell Jr RC, et al. (1990) Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int.*; 38(1):115–23

68. Waldherr R, Gubler MC, Levy M, Broyer M, Habib R. (1978) The significance of pure diffuse mesangial proliferation in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.*; 10(5):171–9
69. Ito H, Yoshikawa N, Aozai F, Hazikano H, Sakaguchi H, Akamatsu R, et al. (1984). Twenty-seven children with focal segmental glomerulosclerosis: correlation between the segmental location of the glomerular lesions and prognosis. *Clin Nephrol.*; 22(1):9–14
70. D'Agati, V. D. , A. B. Fogo , J. A. Bruijn , and J. C. Jennette. (2004). Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis.* 43:368–382
71. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, et al. (2006). Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int.*; 69(5):920–6
72. Valeri A, Barisoni L, Appel GB, Seigle R, D'Agati V. (1996). Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Kidney Int.* 50(5):1734–46
73. Habib R, Girardin E, Gagnadoux MF, Hinglais N, Levy M, Broyer M. (1988). Immunopathological findings in idiopathic nephrosis: clinical significance of glomerular “immune deposits”. *Pediatr Nephrol.*; 2(4): 402–8
74. Lai KN, Lai FM, Chan KW, Ho CP, Leung AC, Vallance-Owen J. (1986). An overlapping syndrome of IgA nephropathy and lipoid nephrosis. *Am J Clin Pathol.*; 86(6):716–23
75. Agnes Fogo and Michael Kashgarian MD (2016), Renal pathology atlas, 3-rd Edition, Elsevier
76. Ayalon R, Beck LH, Jr. (2015) Membranous nephropathy: not just a disease for adults. *Pediatric Nephrol.*; 30:31–9
77. Srivastava T, Simon SD, Alon US. (1999). High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood, *Pediatr Nephrol* 13(1):13–18
78. Kari JA. (2002). Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome in western Saudi Arabia, *Saudi Med J* 23 (3):317–21
79. Filler G, Young E, Geier P, Carpenter B, Drukker A, Feber J. (2003). Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am J Kidney Dis* 42 (6):1107–13
80. Chesne R. (2004). The changing face of childhood nephrotic syndrome, *Kidney Int.*, Vol. 66, pp. 1294–1302
81. VandeWalle J, Mael R, Raes A, Vandekerckhove K, Donckerwolcke R. (2004). ARF in children with minimal change nephrotic syndrome may be related to functional changes of the glomerular basal membrane. *Am J Kidney Dis.*; 43(3):399–404
82. McIntyre P, Craig JC. (1998). Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health.*; 34:314–317
83. Боцова В, Костадинова Е. (2019) Особенности на имунитета при деца с идиопатичен нефротичен синдром. *Практическа педиатрия*; 1: 20–24
84. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. (2014). Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.*; 29(6):989–97
85. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB. (2000) Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974–1996). *Pediatr Nephrol.*; 15(1–2):74–8
86. Emma F, Sesto A, Rizzoni G. (2003). Long-term linear growth of children with severe steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.*; 18:783–788
87. Simmonds J, Grundy N, Trompeter R, Tullus K. (2010). Long-term steroid treatment and growth: a study in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Arch Dis Child.*; 95:146–149
88. Elzouki AY, Jaiswal OP. (1988). Long-term, small dose prednisone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome of childhood. Effect on remission, statural growth, obesity, and infection rate. *Clin Pediatr (Phila)*; 27:387–392
89. Dagan A, Cleper R, Krause I, Blumenthal D, Davidovits M. (2012). Hypothyroidism in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.*; 27:2171–2175
90. Paik KH, Lee BH, Cho HY, Kang HG, Ha IS, Cheong HI, et al. (2007). Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol.*; 22(3):389–95
91. Gipson DS, Chin H, Presler TP, Jennette C, Ferris ME, Massengill S, et al. (2006) Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol.*; 21(3):344–9

92. Humphreys MH. (1994). Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int.*; 45:266–281
93. Palmer BF, Alpern RJ. (1997). Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl.*; 59: S21–S27
94. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, van Isselt JW, Derkx FH, Joles JA, Koomans HA. (1995). Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet.*; 346:148–152
95. Siddall E., Radhakrishnan J. (2012). The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome, *Kidney Int.*, p. 635–642
96. Svenningsen P, Friis UG, Versland JB, Buhl KB, Moller Frederiksen B, Andersen H, Zachar RM, Bistrup C, Skott O, Jorgensen JS, Andersen RF, Jensen BL.(2013). Mechanisms of renal NaCl retention in proteinuric disease. *Acta Physiol (Oxf)*; 207:536–545
97. Geers AB, Koomans HA, Boer P, Dorhout Mees EJ. (1984). Plasma and blood volumes in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron.*; 38:170–173
98. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK. (2009). Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone--a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol.*; 4:907–913
99. Schrier RW, Fassett RG. (1998). A critique of the overflow hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney Int.*; 53:1111–1117
100. Shimizu M, Ishikawa S, Yachi Y, Muraoka M, Tasaki Y, Iwasaki H, Kuroda M, Ohta K, Yachie A.(2014). Tolvaptan therapy for massive edema in a patient with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.*; 29:915–917
101. Heeg JE, Jong PE de, Hem GK van der, Zeeuw D de (1989) Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 36:272–279
102. Litwin M, Grena R, Slaowska J, et al. (2006). Add-on therapy with angiotensin II receptor 1 blocker in children with chronic kidney disease already treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pediatr Nephrol.*; 21:1716–22.
103. Zhuwen Yi, Zhihui Li, Xiao-Chuan Wu, Qing-Nan He, Xi-Qiang Dang, Xiao-Jie He. (2006). Effect of fosinopril in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome *Pediatr Nephrol.* Jul;21(7):967–72
104. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V. (2004). Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* Jan; 19(1):45–50.
105. Montane B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G. (2003). Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatr Nephrol.*;18(8):772–7
106. Milliner DS, Morgenstern BZ. (1991). Angiotensin converting enzyme inhibitors for reduction of proteinuria in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.*;5 (5):587–90
107. Wheeler DC, Bernard DB. (1994). Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences, and treatment. *Am J Kidney Dis.*; 23(3):331–46.,206
108. de Ferranti S, Ludwig S.D. (2008). Storm over Statins — The Controversy Surrounding Pharmacologic Treatment of Children, *NEJM*, 359;13
109. Kuster S, Mehls O, Seidel C, Ritz E. (1990) Blood pressure in minimal change and other types of nephrotic syndrome. *Am J Nephrol.*; 10 (Suppl 1):76–80
110. Bak M, Serdaroglu E, Guclu R. (2006). Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.*; 21(3):350–4
111. Божанова В. (2016). Проучване на серумно ниво на 25-ОН-витамин Д и отражението му върху калциево-фосфорната обмяна и костния метаболизъм на деца с идиопатичен нефротичен синдром. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”, МУ – Плевен
112. Gavin L, McMahon F, Castle I, et al. (1978). Alterations in serum thyroid hormones and thyroxin-binding globulin in patients with nephrosis. *J Clin Endocrinol Metab.*; 46:125–30
113. Ulinski T, Leroy S, Dubrel M, Danon S, Bensman A. (2008). High serological response to pneumococcal vaccine in nephrotic children at disease onset on high-dose prednisone. *Pediatr Nephrol.*; 23(7): 1107–13

114. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM (1997) Prognostic significance of the early course of minimal change nephritic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 8:769–776
115. Bagga A, Hari P, Srivastava RN. (1999). Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol*, 13(9):824–27
116. Ueda N, Chihara M, Kawaguchi S, Niinomi Y, Nonoda T et al. (1988). Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr*, 112(1):122–26
117. Norero C, Delucchi A, Lagos E, Rosati P. (1996). Initial therapy of primary nephrotic syndrome in children: evaluation in a period of 18 months of two prednisone treatment schedules. Chilean Cooperative Group of Study of Nephrotic Syndrome in Children, *Rev Med Chil*, 124(5):567–72
118. Ehrich JH, Brodehl J. (1993). Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children; Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie, *Eur J Pediatr*, 152(4):357–61
119. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Update of Cochrane Database Syst Rev*: CD001533, 2004; PMID:15106158 [Review], *Cochrane Database of Syst Rev*: CD001533, 2005
120. Jayantha UK. (2004). Comparison of ISKDC regime with a 7month regime in the first attack of nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol*, 19:C81
121. Hammad A, Yahia S, Gouida MS, Bakr A, El-Farahaty RM. (2013). Low expression of glucocorticoid receptors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 28(5):759–63
122. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM. (1990). Treatment of steroidresistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol*, 4(4):303–7
123. Yorgin PD, Krasher J, Al-Uzri AY. (2001). Pulse methylprednisolone treatment of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, Mar; 16(3):245–50
124. Mori K, Honda M, Ikeda M. (2004). Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, Nov; 19(11):1232–6
125. Lee CY, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. (1997). The Effect of Methylprednisolone Pulse Therapy against Steroid Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Chikd*, 1(2): 123–129
126. Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. (1992). Methylprednisolone treatment of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, Nov;6(6):503–5
127. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. (1996). Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol*, 10:590–593
128. Rennert WP, Kala UK, Jacobs D, Goetsch S, Verhaart S. (1999). Pulse cyclophosphamide for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*, 13(2):113–6
129. Hammad O Alshaya, Jaudah A Al-Maghrabi, Jameela A Kari. (2003). Intravenous pulse cyclophosphamide- is it effective in children with steroid-resistant nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol*, Nov;18(11):1143–6
130. Gulati A, Sinha A, Gupta A, Kanitkar M, SreenivasV, Sharma J, et al. (2012). Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 82(10):1130–5
131. Liu Y, Yang R, Yang C, Dong S, Zhu Y, Zhao M, Yuan F, Gui K. (2018). Cyclophosphamide versus cyclosporine A therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome: a retrospective study with a mean 5-year follow-up. *Journal of Int Med Research*, Vol. 46(11) 4506–4517
132. Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE. (1988). Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. *Am J Dis Child*, Sep;142(9):985–8
133. Ingulli E, Singh A, Baqi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A. (1995). Aggressive, long-termcyclosporinetherapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*, 5(10):1820–5
134. Hino S, Takemura T, Okada M, Murakami K, Yagi K, Fukushima K, Yoshioka K. (1998). Follow-up study of children with nephrotic syndrome treated with a long-term moderate dose of cyclosporine. *Am J Kidney Dis*, Jun; 31(6):932–9

135. Singh A, Tejani C, Tejani A. (1999). One-center experience with cyclosporine in refractory nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*, 13(1):26–32
136. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W. (2008). Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie, *Pediatr Nephrol*, Sep;23(9):1483–93
137. Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. (2019). Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Cochrane Database of Systematic Reviews, Version published: 21 November 2019
138. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. (2009). Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 53(5):760–9
139. Valverde S.(2010). Efficacy of prednisone-tacrolimus vs. prednisone-cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 25(9):1804
140. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, Moxey-Mims MM, Hogg RJ, Watkins SL, Fine RN, Hogan SL, Middleton JP, Vehaskari VM, Flynn PA, Powell LM, Vento SM, McMahan JL, Siegel N, D’Agati V, Friedman AL. (2011). Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int*, October; 80(8): 868–878
142. Ehrlich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J. (2007). Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant*, 22(8): 2183–93
143. McCauley J, Shapiro R, Ellis D, Igdal H, Tzakis A, Starzl TE. (1993). Pilot trial of FK 506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 8(11):1286–90
144. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V.(2004). Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, Mar;19(3):281–7
145. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A, Baburaj VP.(2008). Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant*, 23: 910–913
146. Bhimma R, Adhikari M, Asharam K, Connolly C. (2006). Management of steroid – resistant focal segmental glomerulosclerosis in children using tacrolimus. *Am J Nephrol*, 26(6):544–51
147. Butani L, Ramsamooj R.(2009). Experience with tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 24(8):1517–23
148. Roberti I, Vyas S. (2010). Long-term outcome of children with steroid-resistant nephrotic syndrome treated with tacrolimus. *Pediatr Nephrol*, 25(6):1117–24
149. Yao SH, Mao JH, Xia YH, Wang DY, Chen YF, Fang CQ, et al. (2011). Clinical application of tacrolimus with low-dose prednisone in 21 children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, Nov; 49(11):825–8
150. Wang W, Xia Y, Mao J, Chen Y, Wang D, Shen H, et al. (2012). Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 27(11):2073–9
151. Supavekin S, Surapaitoolkorn W, Kurupong T, Chaiyapak T, Piyaphanee N, Pattaragarn A, et al.(2013). Tacrolimus in steroid resistant and steroid dependent childhood nephrotic syndrome. *J Med Assoc Thai*, 96(1):33–40
152. Kim J, Patnaik N, Chorny N, Frank R, Infante L, Sethna C.(2014). Second-Line Immunosuppressive Treatment of Childhood Nephrotic Syndrome: A Single-Center Experience. *Nephron Extra*, 4:8–17
153. Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, Hari P, Dinda AK, Bagga A.(2017). Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 92, 248–257
154. Prasad N, Manjunath R, Rangaswamy D, Jaiswal A, Agarwal V, Bhadauria D, Kaul A, Sharma R, A.(2018). Efficacy and Safety of Cyclosporine versus Tacrolimus in Steroid and Cyclophosphamide Resistant Nephrotic Syndrome: A Prospective Study. *Indian J Nephrol*, Jan–Feb; 28(1): 46–52
155. Heba Mostafa-Ahmed. (2019). Tacrolimus Can Induce Remission in Cyclosporine (CsA) and Mycophenolate Mofetil (MMF) Resistant Pediatric Onset Nephrotic Syndrome. *IJKD*, 13:322–7
156. Gargah T, Lakhoua MR.(2011). Mycophenolate mofetil in treatment of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Nephrol*, Mar-Apr; 24(2):203–7

157. Kwinta-Rybicka J, Wilkosz K, Wierzchowska-Słowiacka EK, Ogarek I, Moczulska A, Stec Z, Pelkowska A, Sancewicz-Pach K, Pietrzyk JA.(2006). Mycophenolate mofetil in treatment of childhood nephrotic syndrome – preliminary report. *Przegl Lek*, 63 Suppl 3:44–8
158. Li Z, Duan C, He J, Wu T, Xun M, Zhang Y, Yin Y.(2010). Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, May;25(5):883–8
159. S Mendizábal, I Zamora, O Berbel, M J Sanahuja, J Fuentes, J Simon. (2005). Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, Jul; 20(7):914–9
160. de MelloVR, Rodrigues MT, Mastrocinque TH, Martins SP, de Andrade OV, Guidoni EB, et al. (2010). Mycophenolate mofetil in children with steroid/ cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 25(3):453–60
161. Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE, Flynn JT, Kershaw DB.(2003). Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, Aug;18(8):833–7
162. Bagga A, Sinha A, Moudgil A. (2007). Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med*, 356(26):2751–2
163. Kamei K, Okada M, Sato M, Fujimaru T, Ogura M, Nakayama M, et al. (2014). Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 29:1181–7
164. Kamei K, Ishikura K, Sako M, Ito S, Nozu K, Iijima K.(2020). Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*, Jan;35(1):17–24
165. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, et al. (2010). Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5(12):2207–12
166. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, et al. (2012). Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 23(6):1117–24
167. Fujinaga S, Nishino T, Umeda C, Tomii Y, Watanabe Y, Sakuraya K. (2019). Long-term outcomes after early treatment with rituximab for Japanese children with cyclosporine- and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, Feb; 34(2):353–357
168. Kemper MJ, Valentin L, Husen VH.(2018). Difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options. *Pediatr Nephrol*, Oct;33(10):1641–1649
169. Iijima K, Sako M, Nozu K. (2017). Rituximab for nephrotic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol*, Apr; 21(2):193–202
170. Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, Alshaya HO, Rahim KA, Edrees BM. (2011). Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, May; 26(5):733–7
171. Wang CS, Liverman RS, Garro R, George RP, Glumova A, Karp A, Jernigan S, Warsaw B. (2017). Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 32:835–841
172. Fujinaga S, Sakuraya K. (2018). Single infusion of low-dose ofatumumab in a child with complicated nephrotic syndrome with anti-rituximab antibodies. *Pediatr Nephrol*, 33:527–528
173. Bonanni A, Calatroni M, D’Alessandro M, Signa S, Bertelli E, Cioni M, Di Marco E, Biassoni R, Caridi G, Ingrassiotta G, Bertelli R, Di Donato A, Bruschi M, Canepa A, Piaggio G, Ravani P, Ghiggeri GM. (2018). Adverse events linked with the use of chimeric and humanized anti-CD20 antibodies in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Br J Clin Pharmacol*, 84:1238–1249
174. Peyser A, Machardy N, Tarapore F, Machardy J, Powell L, Gipson DS, Savin V, Pan C, Kump T, Vento S, Trachtman H. (2010). Follow-up of phase I trial of adalimumab and rosiglitazone in FSGS: III. Report of the FONT study group. *BMC Nephrol*, Jan 29;11:2
175. Trachtman H, Vento S, Herreshoff E, Radeva M, Gassman J, Stein DT, Savin V, Sharma M, Reiser J, Wei C, Somers M, Srivastava T, Gibson DS. (2015). Efficacy of galactose and adalimumab in patients with resistant focal segmental glomerulosclerosis: report of the font clinical trial group, *BMC Nephrol*, 16: 111
176. Kristensen T, Ivarsen P, Povlsen JV. (2017). Unsuccessful treatment with abatacept in recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Case Rep Nephrol Dial*, 7:1–5.
177. Vincenti F, Fervenza FC, Campbell KN, Diaz M, Gesualdo L, Nelson P, Praga M, Radhakrishnan J, Sellin L, Singh A, Thornley-Brown D, Veronese FV, Accomando B, Engstrand S, Ledbetter S,

- Lin J, Neylan J, Tumlin J. (2017). Focal Segmental Glomerulosclerosis Study Group A phase 2, double-blind, placebo-controlled, randomized study of Fresolimumab in patients with steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int Rep*, 2:800–810
178. Bierzynska A, Saleem M. (2017). Recent advances in understanding and treating nephrotic syndrome. *F1000Res* 6:121
179. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma R, Charba D, Sharma M. (2008). Galactose binds to focal segmental glomerulosclerosis permeability factor and inhibits its activity. *Transl Res*, 151:288–292
180. De Smet E, Rioux JP, Ammann H, Deziel C, Querin S. (2009). FSGS permeability factor-associated nephrotic syndrome: remission after oral galactose therapy. *Nephrol Dial Transplant*, 24:2938–2940
181. Sgambat K, Banks M, Moudgil A. (2013). Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 28(11):2131–5
182. Kopac M, Meglic A, Rus RR. (2011). Partial remission of resistant nephrotic syndrome after oral galactose therapy. *Ther Apher Dial*, 15:269–272
183. Klaassen I, Özgören B, Sadowski CE, Möller K, Husen MV, Lehnhardt A, Timmermann K, Freudenberg F, Helmchen U, Oh H, Kemper MJ. (2015). Response to cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome: discontinuation is possible. *Pediatr Nephrol*, 30:1477–1483
184. Yi Z, Li Z, Wu XC, He QN, Dang XQ, He XJ. (2006). Effect of foscipril in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 21:967–972
185. Komers R, Gipson DS, Nelson P, Adler S, Srivastava T, Derebail VK, Meyers KE, Pergola P, MacNally ME, Hunt JL, Shih A, Trachtman H. Efficacy and Safety of Sparsentan Compared With Irbesartan in Patients With Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: Randomized, Controlled Trial Design (DUET) *Kidney Int Rep*. 2017 Mar 4;2(4):654–664
186. Holmberg C, Antikainen M, Ronnholm K, et al. (1995). Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatr Nephrol*, 9:87–93
187. Toubiana J, Schlageter M, Aoun B et al. (2009). Therapy resistant anaemia in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type-implication of EPO, transferrin and transcobalamin losses. *Nephrol Dial Transplant*, 23:1338–40
188. Mattoo T, Al-Sowailem A, Al-Harbi M. (1992). Nephrotic syndrome in the 1st year of life and the role of unilateral nephrectomy. *Pediatr Nephrol*, 6:16–8
189. Holttä T, Ronnholm K, Jalanko H, Holmberg C. (2000). Clinical outcome of pediatric patients on peritoneal dialysis under adequacy control. *Pediatr Nephrol*, 11:88–98
190. Holmberg C, Jalanko H. (2014) Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*, 29:2309–17
191. Abeyagunawardena AS, Sebire NJ, Risdon RA, Dillon MJ, Rees L, Van't Hoff W, Kumarasiri PV, Trompeter RS. (2007). Predictors of long-term outcome of children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*, 22:215–221
192. Report of the International Study of Kidney Disease in Children (1984): Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years' observation. *Pediatrics*, 73:497–501
193. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Ziętkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, Anarat A, Melk A, Azocar M, Oh J, Saeed B, Gheisari A, Caliskan S, Gellermann J, Higuera LMS, Jankauskiene A, Drozd D, Mir S, Balat A, Szczepanska M, Paripovic D, Zurowska A, Bogdanovic R, Yilmaz A, Ranchin B, Baskin E, Erdogan O, Remuzzi G, Firszt-Adamczyk A, Kuzma-Mroczkowska E, Litwin M, Murer L, Tkaczyk M, Jardim H, Wasilewska A, Printza N, Fidan K, Simkova E, Borzecka H, Staude H, Hees K, Schaefer F, for the PodoNet Consortium. (2017). Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *J Am Soc Nephrol*, 28: 3055–3065
194. Beins NT, Dell KM. (2015). Long-Term Outcomes in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Treated with Calcineurin Inhibitors. *Front. Pediatr.*, Nov 27;3:104
195. Carter SA, Mistry S, Fitzpatrick J, Banh J, Hebert D, Langlois V, Pearl RJ, Chanchlani R, Licht CPB, Radhakrishnan S, Brooke J, Reddon M, Levin L, Aitken-Menezes K, Noone D, Parekh RS. (2019). Prediction of Short- and Long-Term Outcomes in Childhood Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep*, Dec 27; 5(4):426–434

196. Ozlu SG, Demircin G, Tokmeci N, Yılmaz AC, Aydog O, Bulbul M, Oner A. (2015). Long-term prognosis of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Ren Fail*, 37(4): 672–677
197. Zagury A, Oliveira AL, Montalvão JAA, Novaes RHL, Sá VM, Moraes CAP, Tavares MS. (2013). Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease. *J Bras Nefrol*, Jul–Sep 35(3):191-9
198. Roberti I, Vyas S. (2010). Long-term outcome of children with steroid-resistant nephrotic syndrome treated with tacrolimus. *Pediatr Nephrol*, 25(6):1117–24
199. Ying D, Liu W, Chen L, Rong L, Lin Z, Wen S, Zhuang H, Li J, Jiang X. (2021). Long-Term Outcome of Secondary Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Chinese Children. *KI Reports*, Volume 6, Issue 8, August, pp.2144–2150
200. Trihono PP, Putri ND, Pulungan AB. (2013). Prognostic factors and survivals of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Paediatr Indones*, Vol. 53, No. 1, January, pp.42–49
201. Gansevoort RT, de Jong PE. (2010) Challenges for the present CKD classification system. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 19(3):308–14
202. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. (2004). The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, 114 (2 Suppl 4th Report):555–76
203. Bhimma R, Coovadia HM, Adhikari M. (1997). Nephrotic syndrome in South African children: Changing perspectives over 20 years. *Pediatr Nephrol*, 11:429–34
204. Teeninga N, van Holthe J, Rijswijk N, de Mos N, Hop W, Jack F.M. Wetzels, Heijden AJ, Nauta J. (2013). Extending Prednisolone Treatment Does Not Reduce Relapses in Childhood Nephrotic Syndrome. *JASN*, 24 (1) 149–159
205. Nammalwar BR, Vijaykumar M, Prahlad N, Dilipkumar VJ. (2006). Steroid resistant nephrotic syndrome: is sustained remission attainable. *Indian Pediatr*, 43:39–43
206. Kim JS, Bellew CA, Silverstein DM, Aviles DH, Boineau FG, Vehaskari VM. (2005). High incidence of initial and late steroid resistance of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 68:1275–81
207. Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Halman N. (1982). Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child*, 57:544–8
208. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM. (2001). Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol*, 16:1040–4
209. Ichikawa I, Fogo A: Focal segmental glomerulosclerosis [Review], *Pediatr Nephrol*, 10(3):374–91
210. Vivante A, Hildebrandt F. (2016). Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, Mar; 12(3):133–46
211. Trautmann A, Lipska-Ziętkiewicz BS, Schaefer F. (2018). Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry. *Front Pediatr*, Jul 17; 6:200
212. Amar J Majmundar et al. (2021). Recessive NOS1AP variants impair actin remodeling and cause glomerulopathy in humans and mice. *Sci Adv*, Jan 1;7(1):eabe1386
213. Hua Sun. (2021). New kid on the block: NOS1AP is a newly recognized genetic cause of steroid-resistant nephrotic syndrome in infants. *Kidney Int*, Sep;100(3):496-498.
214. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van den Akker EL, Kersten MC, Boersma E, Krabbe HG, et al. (2014). Genetic and in vivo determinants of glucocorticoid sensitivity in relation to clinical outcome of childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 85:1444–53
215. Trautmann A, Vivarelli, Samuel S, Gipson DS, Sinha A, Schaefer F, Hui NK, Boyer O, Saleem MA, Feltran L, Müller-Deile J, Becker JU, Cano F, Xu H, Lim YN, Smoyer W, Anochie I, Nakanishi K, Hodson E, Haffner D. (2020). International Pediatric Nephrology Association IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, Aug; 35(8):1529–1561
216. Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer PF. (2003). Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic-syndrome: outcome and outlook. *Pediatr Nephrol*, 18:661–664
217. ISKDC. (1974). Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children. *Lancet*, 2 (7878):423–427

218. Lieberman KV, Tejani A. (1996). A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol*, 7(1):56–63
219. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvardi E, Gusmano R, Locatelli F et al. (1993). A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 43(6):1377–1384
220. Bhaumik SKMA, Barman SK. (2002). Comparison of pulse methylprednisolone vs. cyclosporine based therapy in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Indian J Nephrol*, 12(4):190
221. Li S, Yang H, Guo P, Ao X, Wan J, Li Q, Tan L. (2017). Efficacy and safety of immunosuppressive medications for steroid-resistant nephrotic syndrome in children: a systematic review and network meta-analysis. *Oncotarget*, 8:73050–73062
222. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, et al. (2012). Two-year follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7(10):1576–83
223. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS, Kidney Disease: Improving Global Outcomes. (2013). Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol*, 28:409–414
224. Li Z, Duan C, He J, Wu T, Xun M, Zhang Y, Yin Y. (2010). Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 25:883–888
225. Jiwon M. Lee, Andreas Kronbichler, Jae Il Shin, Jun Oh. (2021). Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 36:747–761
226. Cammas B, Harambat J, Bertholet-Thomas A, Bouissou F, Morin D, Guignon V, et al. (2011). Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 26(1):178–84
227. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC. (2007). Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 22(12):2059–65.
228. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. (2003). Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*, 42(6):1114–20
229. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y, et al. (2007). A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 22(1):71–6
230. Gellermann J, Querfeld U. (2004). Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol*, 19(1):101–4
231. Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruick J, Bunke M, Ault B, Baqi N, et al. (2006). Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: a report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1(6):1173–8
232. Novak I, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, Trachtman H. (2005). Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 20(9):1265–8
233. Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, HohbachHohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Moller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F. (2009). Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med*, 361(17):1639–1650
234. van den Belt SM, Heerspink HJL, Gracchi V, de Zeeuw D, Wuhl E, Schaefer F. (2018). Early proteinuria lowering by angiotensin-converting enzyme inhibition predicts renal survival in children with CKD. *Pediatr Nephrol*, 29(8):2225–2233
235. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, Zhao N, Liu L, Lv J, Zhang H, Wang H. (2016). Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis*, 67(5):728–741
236. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, Caruso M, Remuzzi G. (2017). Achieving remission of proteinuria in childhood CKD. *Pediatr Nephrol*, 32(2):321–330.

237. Weir MR, LakkisJI, JaarB, Rocco MV, Choi MJ, Kramer HJ, Ku E. (2018). Use of renin-angiotensin system blockade in advanced CKD: an NKF-KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis*, 72(6):873–884
238. Tullus K. (2011). Safety concerns of angiotensin II receptor blockers in preschool children. *Arch Dis Child*, 96(9):881–882
239. Stotter BR, Ferguson MA. (2019). Should ACE inhibitors and ARBs be used in combination in children? *Pediatr Nephrol*, 34(9):1521–1532
240. Saracco P et al. (2008). Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up. *Br J Haematol*, Jan; 140(2):197–205
241. Dogra S, Kaskel F. (2017). Steroid-resistant nephrotic syndrome: a persistent challenge for pediatric nephrology. *Pediatr Nephrol*, 32: 965–974
242. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med*. 2008; 14(9):931–8
243. L A Hebert, J A Betts, D D Sedmak, F G Cosio, W H Bay, S Carlton. (1996). Loin pain-hematuria syndrome associated with thin glomerular basement membrane disease and hemorrhage into renal tubules. *Kidney Int*, Jan; 49(1):168–73
244. Kilis-Pstrusinska K, Zwolinska D, Musial K. (2000). Acute renal failure in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pol Merkur Lekarski*, 8:462–4
245. Gipson DS, Messer KL, Tran CL, Herreshoff EG, Samuel JP, Massengill SF, et al. (2013). Inpatient health care utilization in the United States among children, adolescents, and young adults with nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*, 61:910–7
246. Sharma M, Mahanta A, Barman AK, Mahanta PJ. (2018). Acute kidney injury in children with nephrotic syndrome: a single-center study. *Clin Kidney J*, 11:655–8
247. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, et al. (2015). AKI in children hospitalized with nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10:2110–8
248. Afshan Yaseen, Vina Tresa, Ali Asghar Lanewala, Seema Hashmi, Irshad Ali, Sabeeta Khatri and Muhammed Mubarak. (2017). Acute kidney injury in idiopathic nephrotic syndrome of childhood is a major risk factor for the development of chronic kidney disease. *Ren Fail*, Vol. 39(1), 323–327
249. Shearer GC, Stevenson FT, Atkinson DN, et al. (2001). Hypoalbuminemia and proteinuria contribute separately to reduced lipoprotein catabolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 59:179–189
250. Davies RW, Staprans I, Hutchison FN, Kaysen GA. (1990). Proteinuria, not altered albumin metabolism, affects hyperlipidemia in the nephrotic rat. *J Clin Invest*, 86:600–605
251. Moreno JA, Sevillano A, Gutiérrez E, Guerrero-Hue M, Vázquez-Carballo C, Yuste C, Herencia C, Cristina García-Caballero C, Praga M and Egidio J. (2019). Glomerular Hematuria: Cause or Consequence of Renal Inflammation? *Int. J. Mol. Sci*, 20, 2205
252. Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, Cavero T, Mérida E, Rodríguez P, García A, Morales E, Fernández C, Martínez MA, Moreno JA, Praga M. (2017). Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, Oct; 28(10):3089–3099
253. Anja K. Büscher, Bodo B. Beck, Anette Melk, Julia Hoefele, Birgitta Kranz, Daniel Bamborschke, Sabrina Baig, Bärbel Lange-Sperandio, Theresa Jungraithmayr, Lutz T. Weber, Markus J. Kemper, Burkhard Tönshoff, Peter F. Hoyer, Martin Konrad and Stefanie Weber. (2016). Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *CJASN*, 11 (2) 245–253
254. Haws RM, Baum M. (1993). Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics*, 91(6):1142–1146
255. Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, Ritz E. (1999). Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 55(2): 629–634
256. Dharmaraj R, Hari P, Bagga A. (2009). Randomized cross-over trial comparing albumin and frusemide infusions in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 24(4):775–782

257. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW. (2014). Coadministration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *J Crit Care*, 29(2):253–259
258. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossettias G (2009) Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus* 7(3):216–234
259. Andrew M, Brooker LA(1996) Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediat Nephrol* (Berlin, Germany) 10(1): 88–99
260. Carpenter SL,Goldman J, Sherman AK, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, Katsoufis C, Ashoor I, Hernandez J, SupeMarkovina K, D'Alessandri-Silva C, DeJesus-Gonzalez N, Vasylyeva TL, Formeck C, Woll C, Gbadegesin R, Geier P, Devarajan P, Smoyer WE, Kerlin BA, Rheault MN (2019) Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. 34(2):261–267

