

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

Д-р ПОЛИНА ИВАНОВА МИТЕВА - ШУМНАЛИЕВА

ДИСЕРТАЦИЯ

СОФИЯ, 2016

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ
КЛИНИКА ПО НЕФРОЛОГИЯ И ДИАЛИЗА

Д-р Полина Иванова Митева - Шумналиева

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

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

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

София, 2016

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	8
1. ВЪВЕДЕНИЕ	11
2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	13
2.1. Исторически данни	13
2.2. Изоставане в растежа при деца с хронично бъбречно заболяване в различните периоди от детството	15
2.2.1. Растеж в ранното детство (0-2 г.)	16
2.2.2. Растеж в детството	17
2.2.3. Растеж в пубертета.....	18
2.2.4. Растеж и бъбречна трансплантация.....	19
2.3. Патолофизиология на ниския ръст при хронично бъбречно заболяване	21
2.3.1. Подлежащо бъбречно заболяване.....	22
2.3.2. Белтъчно-енергийно недохранване	25
2.3.3. Метаболитна ацидоза.....	26
2.3.4. Загуба на електролити	28
2.3.5. Анемия	28
2.3.6. Ендокринни нарушения при уремия	28
2.3.6.1. Соматотропна хормонална ос	29
2.3.6.2. Гонадотропна хормонална ос	32
2.3.6.3. Кортикостероиди/кортикостероидно лечение.....	33
2.3.7. Нарушения в костния метаболизъм	35
2.4. Лечение на изоставането в растежа при деца с хронично бъбречно заболяване.....	36
2.4.1. Консервативно лечение	36
2.4.2. Диализа и трансплантация	36
2.4.3. Хормонално лечение.....	37
2.4.3.1. Калцитриол.....	37
2.4.3.2. Еритропоетин.....	38
2.5. Лечение с рекомбинантен човешки растежен хормон (rhGH)	39
2.5.1. Лечение при преддиализни и диализни пациенти	40
2.5.2. Лечение след трансплантация.....	41
2.5.3. Основни стратегии	42
2.5.4. Потенциални странични ефекти от лечението с rhGH	43
3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	46
3.1. Цел.....	46
3.2. Задачи.....	46
3.2.1. Определяне зависимостта на ръста, растежната скорост и крайния ръст от различни фактори	46
3.2.2. Влияние на проведеното лечение с rhGH върху обмяната	46
4. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ	48
4.1. Пациенти.....	48
4.1.1. Проведено лечение.....	48
4.1.2. Условия за включване на лечение с rhGH	49
4.1.3. Причини за прекратяване на лечението с rhGH	49
4.2. Методи	50
4.2.1. Диагностични методи	50

4.2.1.1.	Клинични изследвания – включват подробна анамнеза и пълен обективен физикален статус.	50
4.2.1.2.	Лабораторни методи.....	52
4.2.1.3.	Инструментални изследвания.....	52
4.2.2.	Методи за статистическа обработка на данните.....	53
5.	РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	55
5.1.	Растежен отговор и пол.....	57
5.2.	Растежен отговор и възрастови групи.....	61
5.3.	Растежен отговор и основна диагноза довела до ХБЗ.....	67
5.4.	Растежен отговор и лечение на ХБЗ (консервативно и диализно).....	72
5.5.	Растежен отговор и бъбречна функция.....	78
5.6.	Растежен и тегловен отговор в хода на лечение с rhGH.....	81
5.7.	Растежен отговор и хемоглобин.....	91
5.8.	Метаболитен контрол на лекуваните деца с rhGH.....	97
5.9.	Костна и хронологична връзраст.....	105
5.10.	Растежен отговор и кръвно налягане.....	106
5.11.	Фундоскопия.....	106
6.	ИЗВОДИ.....	107
7.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108
8.	ПРИНОСИ.....	110
А.	Приноси с оригинален характер.....	110
Б.	Приноси с потвърдителен характер.....	110
9.	ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА.....	111
10.	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	129
10.1.	Приложение 1: Алгоритъм за започване на лечение с rhGH при деца с ХБЗ и изоставане в растежа.....	129
10.2.	Приложение 2: Алгоритъм за оценка на лечението на нисък ръст при деца с ХБЗ и изоставане в растежа.....	130
10.3.	Приложение 3: Растежни криви.....	131
10.4.	Приложение 4: Графики на промяна на ръста при лечение с растежен хормон продължило над 6 години.....	135

СПИСЪК НА ФИГУРИТЕ

Фиг. 1. Модел на растежа при деца с вродено бъбречно заболяване.....	16
Фиг. 2. Оста GH/IGF-1 при ХБЗ	31
Фиг. 3. Разпределение на изследваните деца по пол	48
Фиг. 4. Продължителност на лечението с rhGH.....	56
Фиг. 5. Средна възраст на изследваните деца по пол при диагностициране на ХБЗ и началото на лечение с rhGH	58
Фиг. 6. Разпределение по пол и провеждано лечение	58
Фиг. 7. Продължителност на лечение с rhGH по пол	59
Фиг. 8. Връзка на възрастта в началото на лечението с изоставането в ръст (SDSp).....	63
Фиг. 9. Връзка на възрастта в началото на лечението с изоставането на тегло (SDSt)	63
Фиг. 10. Основно заболяване, довело до ХБЗ, според възрастта	69
Фиг. 11. Изоставане на ръста при различните заболявания, довели до ХБЗ.....	69
Фиг. 12. Разпределение на децата според лечението на ХБЗ – консервативно и диализно лечение.....	72
Фиг. 13. Процентно съотношение на тежестта в изоставането в ръста при деца с ХБЗ в различен стадий	73
Фиг. 14. Ръст (cm) на децата на консервативно и диализно лечение при започване на терапия с rhGH.....	74
Фиг. 15. Тегло (kg) на децата на консервативно и диализно лечение при започване на терапия с rhGH.....	74
Фиг. 16. Средна възраст при диагностициране на ХБЗ и при започване на лечение с rhGH при деца на консервативно и диализно лечение.....	75
Фиг. 17. Разлика в SDSръст при деца с ХБЗ 2÷4 стадий и ХД в началото и след лечение с rhGH	76
Фиг. 18. Изоставане на ръста и теглото и стойности на креатининовия клирънс в началото на лечение с rhGH.....	79
Фиг. 19. Изоставането на тегло предхожда тежкото изоставане в ръста.....	79
Фиг. 20. Връзка между ГФ и растежен отговор	Error! Bookmark not defined.
Фиг. 21. Израстване на ръст при SDSp < и > -1,88	82
Фиг. 22. Проследяване на растежната скорост по години	83
Фиг. 23. Графично представяне на промяната в SDSp в началото и края на лечението с rhGH	83
Фиг. 23а. Промяна на ръста (cm) в началото и края на лечението с rhGH	84
Фиг. 24. Графично изображение на процентно нарастване на ръста и теглото при лечение с rhGH	87
Фиг. 25. Промяна в изоставането в ръста и теглото по време на лечението с rhGH	87
Фиг. 26. Графично изображение на промените в SDS ръст и SDS тегло при лечение с rhGH	88
Фиг. 27. Графично изображение на растежната скорост и тегловния прираст при лечение с rhGH	88
Фиг. 28. Корелационна зависимост между продължителността на лечението с rhGH и SDSp в началото /R = - 0.128, p = 0.381, N = 49/.....	90
Фиг. 29. Корелационна зависимост между продължителността на лечението с rhGH и SDSt в началото /R=0.048, p=0.743, N=49/	90
Фиг. 30. Връзка между изоставането в ръста в началото на лечението с rhGH и нивото на хемоглобина	92
Фиг. 31. Корелационна връзка между нива на хемоглобин и SDSp при деца с ХБЗ 2÷4 стадий.....	92
Фиг. 32. Положително корелационна връзка между нива на хемоглобин и SDSp при деца с ХБЗ 5стадий- диализа	92
Фиг. 33. Съпоставка между средното хемоглобиново ниво и SDSp в началото и края на лечение с rhGH.....	95
Фиг. 34. Връзка между изоставането на ръст, хемоглобиновото ниво и стадия на ХБЗ....	96
Фиг. 35. Израстване на ръст и хемоглобинови нива.....	96

Фиг. 36. Средни стойности на кръвната захар на гладно при лечение с rhGH 98
Фиг. 37. Корелационна връзка между нарастване на височина и креатининов клирънс. 104

СПИСЪК НА ТАБЛИЦИТЕ

Табл. 1. Стадии на ХБЗ според критериите на K/DOQI от 2006г.....	50
Табл. 2. Общо изоставане в ръста и теглото.....	56
Табл. 3. Възрастово – полово разпределение на децата при диагностициране на ХБЗ	57
Табл. 4. Възрастово-полово разпределение на децата при започване лечението с rhGH .	57
Табл. 5. Промяна на SDS (ръст) при момчета и момичета при тригодишно лечение с rhGH.....	59
Табл. 6. Промяна на SDS (ръст) при момчета и момичета при едногодишно лечение с rhGH.....	60
Табл. 7. Разпределение по възрастови групи в началото на ХБЗ	61
Табл. 8. Разпределение по възрастови групи в началото на лечението с rhGH	62
Табл. 9. Връзка между възрастта в началото на лечението с ръста и теглото	62
Табл. 10. Изоставане на ръст при различните възрастови групи	62
Табл. 11. Растежна скорост и възрастови групи	65
Табл. 12. Разпределение на децата по основна диагноза, довела до ХБЗ.....	67
Табл. 13. Разпределение на децата по диагноза на основното заболяване, довело до ХБЗ, и възрастта на проява на заболяването	68
Табл. 14. Ръст и изоставане в ръста според диагнозата, довела до ХБЗ.....	70
Табл. 15. Промяна в изоставането на ръста според основната диагноза, довела до ХБЗ, след лечение с rhGH	71
Табл. 16. Израстване на ръст (SDSp) след едногодишно лечение с rhGH.....	71
Табл. 17. Ръст и тегло при започване на лечението с rhGH според стадия на ХБЗ	73
Табл. 18. Средна възраст при започване на лечение с rhGH на децата на консервативно и диализно лечение.....	74
Табл. 19. Краен ръст (SDSp) при деца с ХБЗ 2-5 стадий.....	76
Табл. 20. Растежна скорост и лечение на ХБЗ (консервативно и диализно).....	77
Табл. 21. Процентно съотношение на децата с тежко изоставане в растежа в различните стадий на ХБЗ	80
Табл. 22. Зависимост между промяната на ръста и теглото в хода на лечение с rhGH.....	85
Табл. 23. Процентно нарастване на ръста и теглото при лечение с rhGH на 12-я и 48-я месец	86
Табл. 24. Сравнителен анализ на показателите за растеж в динамика	89
Табл. 25. Корелационна връзка на продължителността на лечението с ръста и теглото в началото.....	89
Табл. 26. Корелационна връзка на продължителността на лечението с ръста и теглото след 48 месеца.....	90
Табл. 27. Положителна корелационна връзка между изоставането на ръст и хемоглобиновите нива при диализно лечение	93
Табл. 28. Корелационна връзка между ръст и хемоглобин в отделните възрастови групи	93
Табл. 29. Корелационна връзка между ръст и хемоглобин през периода на лечението с rhGH	94
Табл. 30А. Серумни нива на натрий.....	97
Табл. 30Б. Серумни нива на калий	97
Табл. 31А. Серумни нива на общ белтък.....	98
Табл. 31Б. Серумни нива на албумин	99
Табл. 32А. Серумни нива на АСАТ.....	99
Табл. 32Б. Серумни нива на АЛАТ	99
Табл. 32В. Серумни нива на ГГТП.....	100
Табл. 33А. Серумни нива на калций	100
Табл. 33Б. Серумни нива на фосфор	101
Табл. 33В. Серумни нива на алкална фосфатаза (АФ)	101
Табл. 34. Корелационна връзка между ръст и ниво на ГФ в отделните периоди на лечение	102

Табл. 35. Корелационна връзка между тегло и нивото на ГФ в отделните периоди на лечение.....	103
Табл. 36А. Серумни нива на урея.....	104
Табл. 36Б. Серумни нива на креатинин	104
Табл. 36В. Креатининов клирънс	104
Табл. 37. Костна и хронологична възраст.....	106

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА КИРИЛИЦА

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

ИЗПОЛЗАВНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА ЛАТИНИЦА

ALS	Alkaline-Labile Site
BMI	Body Mass Index
cAMP	cyclic Adenosine Monophosphate
CAPD	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EDTA	European Dialysis and Transplant Association
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Association
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GFR	Glomerular Filtration Rate
GH	Growth Hormone
GHBP	Growth Hormone Binding Protein
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone

hCG	human Chorionic Gonadotropin
Hb	hemoglobin
IGF-1, -2	Insulin-like Growth Factor -1, -2
IGFBP	Insulin-like Growth Factor-Binding Protein
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
K/DOQI	Kidney Disease-Outcomes quality Initiative
LH	Luteinizing Hormone
NAPRTCS	North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study
NFK	National Kidney Foundation
PTH	Parathyroid Hormone
mRNA	matrix Ribonucleic Acid
rhGH	recombinant human Growth Hormone
SDS	Standard Deviation Score
USRDS	United States Renal Data System
WHO	World Health Organization

1. ВЪВЕДЕНИЕ

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

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

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

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

се обръща внимание на мултицентровите изследвания с цел набиране на по-голям клиничен материал. За Югоизточна Европа почти няма данни и регистри на децата с ХБЗ и нисък ръст.

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

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

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

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. Исторически данни

Растежът е основен биологичен процес на детския организъм, който започва с оплождането на яйцеклетката и завършва с пълното узряване на детето и превръщането му във възрастен, зрял организъм. Той се осъществява от взаимодействието на: хормонални фактори, нормален отговор и чувствителност на тъканите и осигуряването на хранителни вещества и енергия. Процеси, които могат да повлияят растежа са различни: генетични, физиологични, биохимични, психологични, социално-икономически фактори и не на последно място **хронични заболявания**.

Хроничните бъбречни заболявания са относително редки заболявания в детската възраст, но комплексността на терапевтичните проблеми, които поставят, особено в терминалния им стадий, ги правят изключително важни. В детската възраст ХБЗ 5 стадий - терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) поставя за решаване редица въпроси, свързани с нейното лечение и профилактика, с лечението на възникващите усложнения и осигуряването на оптимални условия за растеж и развитие. Една от големите разлики в сравнение с възрастните е, че при децата с ТБН е необходимо не само да се поддържа техния живот, но и да им се даде възможност за развитие на личностните заложи. Обикновено, заедно с болното дете страда и цялото семейство и много често то изпитва значителни психо-емоционални, социални и разбира се, икономически затруднения. Поради тези причини ТБН в детската възраст представлява важен медицински и социален проблем, независимо от сравнително ниската честота. Установената честота на ТБН при деца у нас е 9,1 нови случая годишно. Това е по-високо от средната честота за

Европа, оценявана по регистъра на EDTA от 4 до 6 нови случая на 1 милион детско население [1].

Началните съобщения за нисък ръст при деца с ХБЗ датират още от края на 19-ти и началото на 20-ти век, но вниманието на клиницистите се заостря през 1960 г., когато е и първата бъбречна трансплантация на дете. Тогава впечатление прави трансплантацията на бъбрек в „тяло на джудже“ [2]. Въпреки големия напредък в лечението на ХБЗ, с начало детската възраст и техните усложнения, изоставането в растежа остава една от основните трудности за успешна рехабилитация на тези деца. Данни от последните години сочат, че около 43% от пациентите с ТБН, започнала през детството, не достигат нормалния си ръст като възрастни [3, 4]. Това влияе върху качеството на живот и психо-социалното развитие на болните [5, 6]. Обезпечаване на високо качество на живот днес означава реализиране на генетично заложен потенциал по отношение на ръста на фона на основното заболяване.

Изоставането в растежа при ХБЗ е свързано с повишена заболеваемост и смъртност. Според проучвания на United States Renal Data System (USRDS) болни с тежко до умерено изоставане в растежа са увеличили процентно своята хоспитализация и са с повишен смъртен риск [7]. Забавянето на растежа се оценява чрез оценка на стандартното отклонение (standard deviation score – SDS) или височинен дефицит, който измерва височината на пациента в сравнение с тази на здравите деца на същата възраст. С. Wong и съавт. демонстрират, че сред педиатричните пациенти на диализа или след бъбречна трансплантация всеки SDS намаляване на височината е свързано с увеличаване на смъртността с 14 % [8].

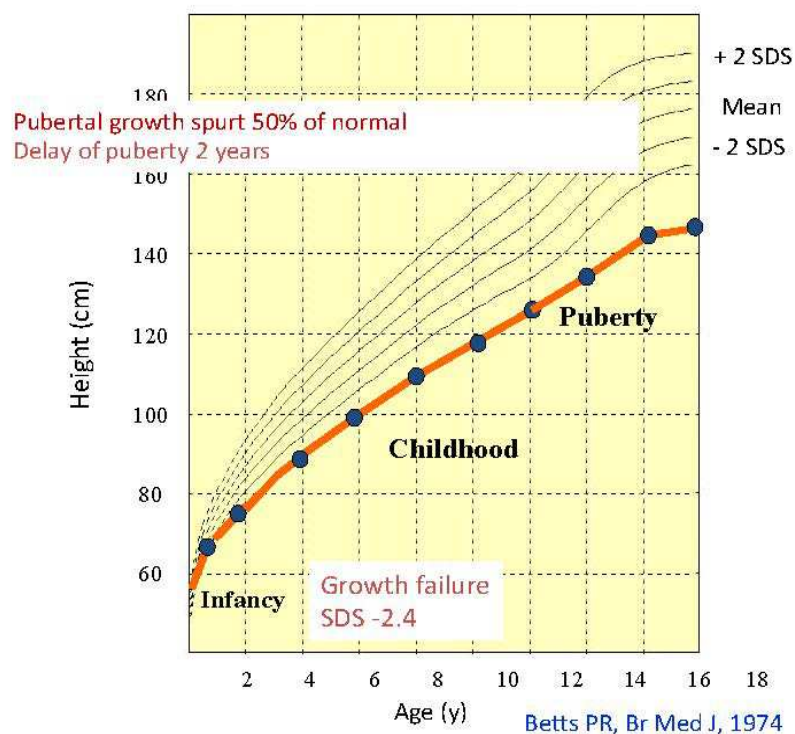
Бъбречната недостатъчност при деца не е хомогенна група заболявания, а е общ краен етап от развитието на редица бъбречни

заболявания, които могат да бъдат вродени или придобити, да се манифестират в ранна или късна детска възраст, да са с бърз или бавен ход на развитие. Те могат да бъдат асоциирани с различни по тежест вторични усложнения. Тяхното лечение също може да е различно – консервативно или бъбречно – заместително (диализа). Кривата на растежа при деца с ХБЗ може да се засегне не само от БН, но също така и от съпътстващи заболявания, както и да е ефект на терапията.

2.2. Изоставане в растежа при деца с хронично бъбречно заболяване в различните периоди от детството

Линейният растеж е уникален за детския организъм. Сложни са биологичните процеси, които са отговорни за нормалния растеж. Ранната детска възраст е период на най-бурен растеж и развитие на детето. Една трета от общия прираст е в първите две години от живота на човек и той е за сметка главно на приеманите хранителни вещества.

Растежът при деца с вродено бъбречно заболяване се характеризира с бързо нарастващ дефицит през първите две години от живота, което се последва от персентил-паралелен растежен модел в детството. В предпубертета растежната скорост намалява диспропорционално. Пубертетът настъпва по-късно и е с по-нисък растежен скок, което в крайна сметка води до необратима загуба на растежен потенциал. В резултат на това се получава нисък ръст при възрастния организъм [9] (фиг. 1).



Фиг. 1. Модел на растежа при деца с вродено бъбречно заболяване

2.2.1. Растеж в ранното детство (0-2 г.)

Нелекуваното ХБЗ в ранното детство често се асоциира с тежко изоставане в растежа [10, 11]. Загубата на относителен ръст може да достигне до 0,6 стандартно отклонение (SD) на месец през първата година от живота [12]. Детайлен анализ на растежа в ранна детска възраст при деца с вродено ХБЗ посредством модела на Karlberg **ранно детство – детство – пубертет** разкрива, че растежната фаза през **ранното детство**, която започва през интраутеринния живот, се засяга при 50 % от пациентите [13]. Те се раждат с намалена височинна SDS, която допълнително намалява през следващите 3 постнатални месеца, върви нормално между 3-я и 9-я месец и отново намалява между 10-я - 12-я месец от живота [14]. Интраутеринният период, първите три месеца след раждането и периода преди

навършване на 1 година – всеки един от тях допринася с около 1/3 за цялостното намаляване на SDS на растежа при вроденото ХБЗ.

Наблюдаваното забавяне в интраутеринния растеж поставя въпроса дали пренаталното натрупване на определени циркулиращи субстанции, които не се отстраняват от плацентата при деца с тежка бъбречна хипоплазия, могат да компроментират феталния растеж. И обратното, интраутеринната малнутриция може ли да е първичната причина не само за забавен фетален растеж, но също така и на абнормена бъбречна морфогенеза (ако е налице в ранните стадии на бременността).

17

По отношение на ранния постнатален период всички автори сочат като причини за лошия ръст анорексията, водния и електролитния дисбаланс, рецидивиращите повръщания, ацидозата, вторичния хиперпаратиреоидизъм. Ако правилното лечение започне рано, тежкото изоставане в растежа може да бъде предотвратено. И въпреки това остава открит въпроса, защо има деца с изоставане в растежа при положение, че е провеждана правилна субституираща терапия [15-18].

След преходното стабилизиране на растежа във възрастта между 0,75 и 1,5 години, настъпва следващото възрастово-зависимо изоставане. Според механистичния модел **ранно детство – детство – пубертет**, този период отразява прехода от **ранно детство** към детство.

2.2.2. Растеж в детството

През този период децата с вродени бъбречни заболявания растат около перцентилите, достигнати в края на втората година от живота си [19]. Децата, които развиват ХБЗ след втората година от своя живот, показват загуба на относителния ръст рано в хода на заболяването и по-късно, след стабилизиране на състоянието, следват растежния

персентил. Степента на бъбречната дисфункция е основен фактор, който определя вариабилността на растежа в този период. Относителният ръст има тенденция към намаляване при средна гломерулна филтрация (ГФ) $< 25 \text{ ml/min/1,73m}^2$ и растежът остава стабилен над тези стойности [11, 20].

Ретроспективен анализ на растежа през детството на деца с хипопластични бъбреци показва леко, но постоянно намален годишен прираст при пациенти с ГФ $< 25 \text{ ml/min/1,73m}^2$, сравнен с пациенти над тази стойност на ГФ. Това е довело до разлика от 6 см на десетгодишна възраст между двете групи [19]. Въпреки че растежната скорост през детството е свързана преди всичко със средната стойност на ГФ, само 10-15% от вариабилността в растежа се дължи на този показател. Наблюдавани са деца със значително намаление на ръста при всички стадии на ХБЗ [21]. Този модел на паралелен персентилен растеж при деца с ХБЗ в детството се интерпретира като „нормална“ растежна крива, която може да се очаква след загубата на растежен потенциал в ранното детство. Наблюдението, че има пълно наваксване (не винаги) в растежа при бъбречно трансплантирани деца [22], които не са лекувани с кортикостероиди, предполага че наваксването на растежа през периода на детството се потиска от действието на уремичната среда.

Персентил – паралелният модел на растеж през този период отразява баланса между растеж – супресивния ефект на уремията и наследствената тенденция на организма да наваксва изоставането в растежа.

2.2.3. Растеж в пубертета

Началото на пубертета при пациенти с ХБЗ обикновено е забавено с около 2 години. При тези деца е забавен и растежният скок. Освен, че е забавен, той е кратък и с намален темп [23].

Лонгитудинален анализ на растежни криви на 29 юноша с различно намаление на ГФ, показва че растежният скок започва със средно забавяне от 2,5 години [25]. Степента на забавяне корелира с продължителността на ХБЗ. Въпреки че по време на пубертета се наблюдава скок в растежа, той е с около 50 % до 65 % по-малък от този при здравите деца. Децата с ХБЗ имат скъсен пубертетен период с 1 година за момчета и 1,5 години за момичета. Забележителното е, че удължената фаза на предпубертетен растеж, водеща до забавено начало на пубертетния растежен скок, позволява на пациентите да достигнат почти нормална височина (-1 SDS при момчета и +0,1 SDS при момичета) непосредствено преди пубертетния растежен скок. След това, при пубертетния растежен скок, относителната височина постепенно се губи, което води до изоставане в растежа средно до -2 SDS при момчета и -2,3 SDS при момичета.

19

2.2.4. Растеж и бъбречна трансплантация

Проблемът с израстването на децата с ХБЗ остава и след бъбречната трансплантация. Успешната бъбречна трансплантация възстановява условията за нормален растеж, които са били компроментирани от състоянието на уремия при деца с ХБЗ. Но публикуваният опит за растеж след бъбречна трансплантация показва големи вариации – от прогресиращо изоставане в растежа до почти пълно възстановяване на ръста [25-27]. Основните фактори, които оказват влияние върху растежа след бъбречната трансплантация са: имunosупресивната терапия (по специално кортикостероидите), възрастта, когато е трансплантирано детето, степента на изоставане на ръста към момента на трансплантацията, функцията на графта.

Кумулиращата доза на кортикостероидите има обратно-пропорционален ефект върху посттрансплантационната промяна на ръста [25, 28]. Голямата индивидуална вариабилност на фармако-

кинетиката на кортикостероидите може да обясни защо не всички проучвания са показали значителна връзка между дозата на кортикостероидите и посттрансплантационния растеж. S. Sarna и съавт. доказват, че не кривата на времето, а площта под кривата на метилпреднизолон е предиктор на скоростта на растежа [29].

Усилията на детските нефролози са насочени към определяне на най-добрата схема на лечение на трансплантирани пациенти. Съществуват 3 групи решения:

1. Алтерниращо приложение на кортикостероидите;
2. Бързо или бавно спиране на стероидите след трансплантация;
3. Пълно стероидно отбягване.

Всичките тези стратегии са били тествани в едно- или многоцентрови проучвания и показват различни преимущества или недостатъци [30]. Дългогодишните клинични впечатления, че алтерниращата схема на лечение със същата доза кортикостероиди има благоприятен ефект върху нарастването на височина при трансплантирани деца, бяха потвърдени от епидемиологичните данни на North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) и от контролирано проспективно проучване на M. Broyer и съавт. [31, 32]. В проучванията на NAPRTCS, алтерниращото приложение на кортикостероиди (17 % от всички трансплантирани) води до позитивна промяна в SDS в продължение на първите две посттрансплантационни години, независимо от общата доза на кортикостероида. И при двете проучвания е намерено значително нарастване на SDS на височината (с 0,25 - 0,50 SD /година), докато при ежедневната употреба нарастването е малко.

Освен ефектите на кортикостероидите, посттрансплантационният растеж на децата зависи и от функцията на

трансплантирания бъбрек. Когато ГФ спадне $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ се отбелязва забележим спад в нарастването на ръст [26, 33, 34]. Мултивариационен анализ на големи кохорни проучвания установява, че супресивният ефект от лошата функция на графта върху растежа е независим от обикновено по-високите дози на кортикостероиди, давани на пациенти с хронично отхвърляне на транспланта [35].

Чрез редица уни- и мултивариационни анализи е установена връзка между възрастта и степента на изоставане на ръст към момента на трансплантация и посттрансплантационния растеж [36-40]. Потенциалът за наваксване на растежа е по-голям при по-малките деца. Граничната възраст, след която не се наблюдава значително подобрене в SDS на ръста, е 2 години [38, 39, 40] и 7 години [36] в различните проучвания. Пубертетният растеж изглежда най-малко се повлиява след трансплантацията. SDS стойностите на височината намаляват при предпубертетната възрастова група [41].

При мултивариационен анализ е установено, че възраст на реципиента над 12 години е главният негативен фактор на посттрансплантационния ръст [31]. Спекулира се, че податливостта към растеж – супресивния ефект на кортикостероидите може да се усилва по време на пубертета.

Посттрансплантационният растежен отговор е обратнопропорционален на степента на стопа в растежа към момента на трансплантацията. Колкото по-голямо е изоставането на ръст към момента на трансплантацията, толкова по-трудно е наваксването му след нея.

2.3. Патофизиология на ниския ръст при хронично бъбречно заболяване

Патофизиологията на ниския ръст при деца с ХБЗ е само частично установена. Въпреки че определена причина може да се

намери, комбинацията от няколко фактора е отговорна като цяло. Изоставането в растежа при ХБЗ е мултифакторно и се влияе както от степента на бъбречна дисфункция, така и от съпътстващите заболявания, от фактори, свързани с лечението, от генетичния растежен потенциал, определен от средния ръст на двамата родители.

2.3.1. Подлежащо бъбречно заболяване

Бъбречните заболявания могат да причинят изоставане в растежа независимо от наличието или отсъствието на БН. Различни проучвания показват, че няма корелация между ръста и ГФ [42]. Според регистрите на European Dialysis and Transplant Association (EDTA) повече от 50 % от децата с ХБЗ са с нисък ръст, като най-тежко е изоставането при деца с вродена аномалия на отделителната система (ВАОС) [21]. Вродената бъбречна дисплазия и хипоплазия, с или без обструкция на уринарния тракт, са най-честата причина за ХБЗ 5 стадий през първите години от живота на детето. Бъбречната дисплазия се характеризира с тубулна дисфункция и постепенно намаляване на ГФ. Времето за настъпване на ХБЗ 5 стадий е различно и зависи от степента на дисплазията, тубулната дисфункция и инфекциите. Повтарящите се епизоди на електролитен дисбаланс са една от основните причини за ниския ръст при тези деца. При тези вродени заболявания се наблюдава и най-тежкото засягане на ръста [43, 44]. То започва обикновено през първата година от живота. След това растежната скорост остава повече или по-малко стабилна и обикновено е достатъчна, за да поддържа ръста на детето близо до възрастовия персентила. При лечението на тези пациенти е важно да се компенсира загубата на електролитите през бъбречните тубули и ацидозата. Процесът на влошаване на бъбречната функция не може да бъде спрял, но основната цел на лечението е максимално забавяне на

прогреса чрез диета и фармакологични средства. Това може да доведе и до положителен ефект върху растежния потенциал на тези деца.

Първичната тубулна дисфункция и интерстициалните заболявания могат да доведат до тежко изоставане в растежа дори без да е налице БН, т.е. още в първия стадий на ХБЗ. Тъй като това са вродени заболявания, най-често децата се раждат с по-нисък ръст и още през първите години от живота може да се установи тежко изоставане в растежа. При бъбречната тубулна ацидоза, идиопатичната хиперкалциурия, нефрогенния инсипиден диабет, синдром на Bartter и псевдо-Bartter синдром се наблюдава супресивният ефект на тубулната дисфункция (нарушения във водно-електролитния баланс) върху растежа. Ранна и последваща корекция на електролитите, бикарбонатите и водната загуба води в част от болните до наваксване на растежа [45, 46]. Най-тежко изоставане в растежа се наблюдава при пациенти с комплексни увреждания на тубулната функция, както е при идиопатичния синдром на Fanconi [47, 48]. В тези случаи, въпреки много доброто заместване на електролитите, се наблюдава само частично наваксване на растежа.

Болестите, засягащи гломерула, могат да се проявят остро или хронично.

При деца с хроничен гломерулонефрит скоростта на растежа намалява с влошаване на гломерулната функция. Скоростта на растежа може да се засегне дори при начална БН [49].

При пациенти с нефротичен синдром самата протеинурия може да засегне растежа. Дозата и продължителността на лечение с кортикостероиди, както и гломерулната функция при нефротичния синдром са водещи фактори, влияещи на растежа. Продължителното лечение с високи дози кортикостероиди потиска растежната скорост [50, 51], но след спиране на лечението растежа се наваксва. При група

от 28 деца с кортикочувствителен нефротичен синдром K. Foote и съавт. описват краен ръст от -0,22 SDS [52]. При кортикорезистентния нефротичен синдром обикновено подлежащото заболяване е фокално-сегментната гломерулосклероза. Тъй като това заболяване най-често води до прогресираща БН, трудно е да се отдиференцира влиянието на протеинурията от намаляващата ГФ върху ръста при тези пациенти.

Вроденият нефротичен синдром се асоциира с тежко изоставане, което започва още през първия месец след раждането и когато ГФ е все още в норма, но има масивна протеинурия и отоци. Изоставането при тези деца е в резултат на белтъчно-енергийна малнутриция, рецидивирани инфекции и ендокринни промени в резултат на загубата на пептид- и протеин-свързани хормони. Някои автори препоръчват билатерална нефректомия, с цел изчезване на тежката протеинурия и отоци [52].

Тежко изоставане в растежа може да се развие при деца със системни заболявания, които засягат не само бъбреците, но и други органи и системи. При пациенти с цистиноза, началото на изоставането в растежа съвпада с манифестирането на тубулната дисфункция, което е около 6-18 месеца след раждането. При това заболяване, въпреки оптималната заместителна терапия се наблюдава изоставане в растежа. Според някои автори това се свързва с генерализирани отлагания на цистинови кристали, които причиняват дисфункция на растежната плочка и на оста хипоталамус – хипофиза, както и на хипотиреоидизъм. При тези пациенти лечението с цистин-отстраняващи агенти (цистеинамин) води до подобряване на растежната скорост [53, 54].

При пациенти с везико-уретерален рефлукс се наблюдава умерено изоставане в растежа само в случаите когато заболяването е двустранно и е придружено с цикатризация на бъбреците, което, от

своя страна, води до БН. Антирефлуксната хирургия и/или антибиотичната профилактика може да подобри растежа на пациенти с рефлуксна нефропатия, което предполага, че изоставането в растежа на тези пациенти е в резултат на рецидивиращи или персистиращи уроинфекции.

2.3.2. Белтъчно-енергийно недохранване

Един от основните проблеми при ХБЗ е липсата на апетит. Анорексията може да се прояви рано в хода на бъбречното заболяване и да се засили с прогресията му [55]. При деца с ХБЗ, спонтанният прием на хранителни вещества обикновено е нисък, когато е отнесен към възрастта на детето, и нормален, когато се отнесе към индекса на телесна маса (body mass index-BMI) [56, 57]. Следователно, трудно е да се от диференцира дали ниският енергиен прием е причина или следствие на нарушения растеж при децата.

Същото важи и за телесното съдържание на протеин при децата с ХБЗ и нисък ръст, който е достатъчен за височината, но не е достатъчен за възрастта [58]. Експериментални данни показват, че при уремия синтезът на белтъци е намален, а катаболизъмът е ускорен. При даден прием на белтък, преобразуването на хранителните в телесни белтъци е по-малко ефективно при уремия и контролна група опитни животни.

Нарушеният синтез на белтъци, резистентността към анаболния ефект на инсулина и повишеното разграждане на мускули – всичко това може би допринася за нарушения растеж. Достатъчният енергиен прием е необходим за анаболните процеси и растеж.

Нарушения в растежа настъпват, когато той е под 80 % от препоръчителните хранителни надбавки. Доказано е, че при деца с ХБЗ растежът изостава дори с енергиен прием над 80 % от

препоръчителния дневен прием. Той води по-скоро до затлъстяване, а не толкова до стимулиране на растежа [56].

Енергийната малнутриция се среща най-често при деца с уремия през първите години от живота, когато метаболитната скорост в сравнение с телесната маса е висока. Малките деца често са с поднормено тегло и промяната в клетъчната маса корелира силно със съотношението маса/ръст. SDS на височината корелира с клетъчната маса и серумния трансферин или албумин при малките деца, подчертавайки важността на малнутрицията за изоставането в растежа при тази възрастова група [58].

26

Противно на енергийния дефицит, протеиновата малнутриция е рядко наблюдавана при деца с ХБЗ и изоставането в растежа при уремия вероятно не е свързано с недостатъчен прием на белтък [56, 57, 58]. В проспективно проучване протеиновият прием целево е ограничен до безопасните нива от 0,8-1,1 g/kg/дневно според Световната здравна организация (World health organization – WHO), като в същото време е осигуряван достатъчен прием на енергия. Не е било наблюдавано изоставане в нарастването на тегло и ръста за период от 2 години [59].

2.3.3. Метаболитна ацидоза

Когато ГФ се редуцира с 50 %, способността на бъбреците да екскретират амоняка се компрометира допълнително и неизбежно се развива метаболитна ацидоза. Тежестта на ацидозата се утежнява от приема на белтък и от киселинния товар, от белтъчния катаболизъм и електролитните нарушения.

Намерена е сигнификантна връзка между белтъчния катаболизъм (измерен от наличието на leucine) и намаления линеарен ръст [60]. От децата с ХБЗ и изоставане в растежа 88 % са с ацидемия [9].

Болните с изолирана ренална тубулна ацидоза развиват тежко изоставане в растежа. Въпреки че не е известно при какви стойности на метаболитната ацидоза при пациенти с ХБЗ настъпва изоставане в растежа, още през 1956 г. С. West и W. Smith описват, че пациенти с ХБЗ и тежка ацидоза имат най-тежката степен на изоставане в растежа [61].

През последните години е установен специфичният механизъм, по който ацидозата влияе на растежа при наличие на метаболитна и ендокринна дисрегулация. Метаболитната ацидоза стимулира разграждането на белтъците чрез активиране на катаболизма на кетокиселини с разклонена верига и активиране на пътя ubiquitin-proteasome [62-64]. Освен това, метаболитната ацидоза има огромен ефект върху оста соматотропен хормон, като потиска спонтанната секреция на GH [65], експресията на рецептора за GH и матричната рибонуклеинова киселина (matrix Ribonucleic Acid - mRNA) за инсулиноподобния растежен фактор-1 (Insulin-like Growth Factor-1 – IGF-1), както и базовите GH-стимулираните серумни концентрации на IGH-1 [66, 67]. Така метаболитната ацидоза сама по себе си причинява състояние на нечувствителност, както при експериментални животни, така и при хора [68].

Експериментални проучвания са показали, че при метаболитната ацидоза, уремичните животни имат повишена продукция на глюкокортикоиди, повишено разграждане на белтък, намалена спонтанна секреция на GH от хипофизата и като допълнение нечувствителност към GH, отчасти дължаща се на намалена експресия на рецептора за GH, намалена концентрация на циркулиращия IGF-1 и намалена експресия на рецептора на IGF-I [69].

2.3.4. Загуба на електролити

Деца с ХБЗ, в резултат от бъбречна хипоплазия, често развиват синдром, характеризиращ се с ексцесивна загуба на натрий (солгубеща нефропатия), която, ако не се лекува, може да допринесе значително за изоставането в растежа при тези деца. При плъхове, дефицитът на натрий води до намаляване на синтеза на белтъци и забавяне на растежа [70]. Забавящият растежа ефект на продължителен дефицит на натрий е частично обратим, чрез пресищане с натрий при плъхове [71].

Наскоро са представени доказателства, че част от докладваните ефекти на натриевия дефицит всъщност се причиняват от изчерпване на хлора, който, ако се отстрани избирателно от наситена на натрий диета, причинява изоставане в растежа и намален мускулен синтез на белтъци [72].

2.3.5. Анемия

Хроничната анемия се свързва със забавяне на растежа и психомоторно развитие. Тези последици могат да се дължат на различни механизми, като лош апетит, интеркурентни инфекции, сърдечни усложнения и намалена доставка на кислород до различните тъкани, в това число и хрущяла. Корекцията на анемията при болните с ХБЗ чрез рекомбинантен еритропоетин е подобрила значително двигателната им активност, довела е до намаление на сърдечната честота и консумацията на кислород в покой. Въпреки това, мултицентрови проучвания не са наблюдавали наваксване в лонгитудиналния растеж.

2.3.6. Ендокринни нарушения при уремия

В резултат от многобройни клинични и експериментални проучвания още в края на миналия век са идентифицирани отделни аномалии на оста на соматотропния и на гонадотропния хормон. Това

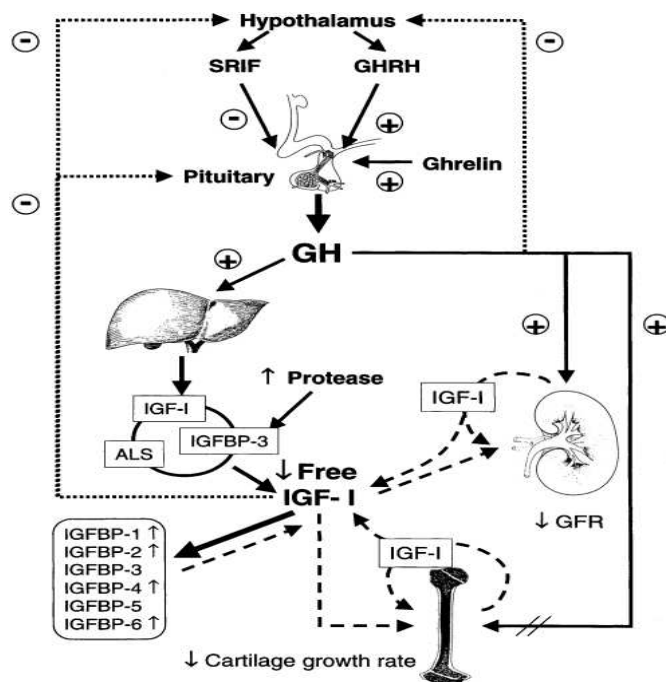
подкрепи тезата, че изоставането в растежа при деца с ХБЗ може да се тълкува като синдром на мултиендокринна резистентност, а не на недостатъчност.

2.3.6.1. Соматотропна хормонална ос

Растежният хормон е ключов регулатор на постнаталния растеж. При деца с ХБЗ са намерени нормални или повишени нива на GH на гладно. Анализът на спонтанно пулсиращи нива на GH е показал, че нормалните или повишените нива на GH са резултат от удължения полуживот на GH [73]. Този удължен полуживот, от своя страна, е резултат на намаления клирънс през бъбреците [74]. Очевидното несъответствие между нормалните или повишени нива на GH и изоставането в растеж при ХБЗ предполага наличието на нечувствителност към GH. Клинични и експериментални данни доказват наличието на резистентност към GH, причинена от множество промени в дисталните компоненти на соматотропната хормонална ос: експресията на рецептора за GH в таргетните тъкани е намалена, което се вижда от намалената експресия на mRNA за рецептора на GH в изследвания с животни и от намалените нива на GH-свързващия протеин (Growth Hormone Binding Protein – GHBP) - циркулиращата екстрацелуларна част на GH рецептор при хора [75-77]. Намалените серумни концентрации на GHBR корелират с ниския растеж, преди и след започване на лечението с рекомбинантен човешки GH (recombinant human Growth Hormone – rhGH) [78]. В резултат на нарушеното свързване с рецептора за GH и вероятни пострецепторни дефекти, е намалена генната транскрипция на IGF-1. Въпреки намалената хепатална продукция на IGF-I при деца с ХБЗ, серумните нива на IGF-1 са нормални или само леко намалени, а нивата на IGF-2 са леко повишени [75, 79-81].

Точно обратното, на близките до референтните серумни нива на IGF-1 и IGF-2 при деца с ХБЗ, биоактивността на соматомедина е значително намалена, което е резултат на ексцесивно повишените нива на IGF-свързващ протеин-2 (Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-2 – IGFBP-2) и ниско-молекулните форми на IGFBP-3 [79-83]. Повишаването на нивата на циркулиращия IGFBP е резултат от намаления бъбречен клирънс (IGFBP-3) и вероятно на повишения синтез (IGFBP-1 и IGFBP-2) [75]. При деца с ХБЗ, плазмените нива на IGFBP-1, 2, 3 са обратно пропорционални на ГФ (фиг. 2) [84].

Оста GH/IGF-1 при ХБЗ е силно променена в сравнение с нормалната ос. При ХБЗ общата концентрация на хормоните от оста GH/IGF-1 не е намалена, но има намалена ефективност на ендогенния GH и IGF-1, което вероятно играе главна роля в намаляване на линейния растеж. Намалената ефективност на ендогенния IGF-1 изглежда се дължи на понижените нива на свободния, биоактивен IGF-1, тъй като нивата на циркулиращите инхибиторни IGFBPs са повишени. В допълнение, по-малко IGF-1 циркулира в комплекса с киселинно-лабилната субединица (Alkaline-Labile Site – ALS) и IGFBP-3 като резултат от повишена протеолиза на IGFBP-3. Всички тези промени, заедно водят до понижена IGF-рецепторна активация и намалена обратна връзка към хипоталамуса и хипофизата. Ниската нива на свободния IGF-1 и високите IGFBP-1 и IGFBP-2 вероятно допринасят за намалената бъбречна функция и водят до по-нисък ръст [84].



Фиг. 2. Оста GH/IGF-1 при ХБЗ [82].

Директните ефекти на GH върху костите също са нарушени, макар и недостатъчно проучени.

В полза на хипотезата, че натрупването на IGF-BPs е всъщност главният патогенетичен фактор в основата на уремичното изоставане в растеж през детството, говори наблюдението, че SDS на ръста при деца с ХБЗ е обратно пропорционално на IGF-BP-2 и че лечението с rhGH повишава растежната скорост при пациенти с ХБЗ чрез нормализиране на съотношението IGF/IGFBP [84].

Проучвания при уремични плъхове показват, че независимо от повишеното пламено свързване на IGF, действието на IGF-1 върху таргетните тъкани е намалено на ниво фоторецептори, характеризиращо се с намалена автофосфорилация и активност на IGF-1-рецепторна тирозин киназа [85]. Това съответства на клиничните проучвания на лечението с rhGH при възрастни уремични пациенти, при които са наблюдавани нарушени метаболитни ефекти на фармакологични дози на рекомбинантен човешки IGH-1 [86].

През пубертета, под влияние на повишените нива на циркулиращите стероиди, секрецията на ГН физиологично нараства 3 пъти в сравнение с предпубертетните нива.

При ХБЗ липсва пубертетното нарастване на секрецията на ГН [75]. Липсата на корелация между серумните нива на тестостерона и скоростта на секреция на ГН показва, че през пубертетния период е променена чувствителността на оста на соматотропния хормон към стимулиращите ефекти на половите стероиди, което може да допринася за недостатъчно повишаване на скоростта на растеж и необратимата загуба на растежен потенциал, характерен за този период от живота [24].

32

2.3.6.2. Гонадотропна хормонална ос

Типичният ендокринен профил на препубертетни и перипубертетни пациенти с ХБЗ се характеризира с повишени гонадотропни хормони: лутеинизиращ хормон (Luteinizing Hormone – LH), фоликулостимулиращ хормон (Follicle Stimulating Hormone – FSH) и ниски нива на полови стероиди. Тази констелация се интерпретира като състояние на компенсиран хипергонадотропен хипогонадизъм. Стимулирането с човешки хорион гонадотропин (human Chorionic Gonadotropin – hCG) показва, че нарушен тестикуларен отговор има дори при препубертетни деца с ХБЗ. Най-силно намаленият отговор е проявен при пациенти с ХБЗ - 5 стадий [87]. През 1997 г. L. Dunkel и съавт. описват наличието на циркулираща субстанция, действаща като ендогенен инхибитор на LH в уремичен серум [88].

Степента на хипергонадотропизъм при ХБЗ, обаче, често несъответства на степента на хипогонадизъм, което предполага допълнителен дефект на хипофизарната секреция на гонадотропин. Още повече – нарастването на нощната пулсативна секреция на

гонадотропин, който известява предстоящото започване на пубертета, е забавен при ХБЗ с около 2 години [89]. Деконволюционен анализ на нощните концентрации на LH разкрива, че както при плъхове, така и при хора повишаването на базалните плазмени нива на LH е резултат от намален метаболитен бърбечен клирънс на хормона, въпреки че всъщност хипофизарната секреция на LH е дори намалена при пациенти с ХБЗ [90, 91]. In vitro и in vivo експерименти показват, че абнормната хипофизарна секреция на гонадотропин се дължи на намалено освобождаване на гонадотропин - освобождаващ хормон (Gonadotropin Releasing Hormone – GnRH) в хипофизарното кръвообращение. Предварителните данни сочат наличието на циркулиращ инхибитор на освобождаване на GnRH от хипоталамичните неврони в условия на уремичен серум [92].

Освен количествената недостатъчност на хипоталамо-хипофизарната единица, при деца и възрастни с ХБЗ е променен и спектърът на изоформите на LH, секретирани от хипофизата, в посока на алкалните изоформи, които са с по-ниска биоактивност [93, 94].

2.3.6.3.Кортикостероиди/кортикостероидно лечение

Деца с ХБЗ обикновено получават глюкокортикостероидна имunosупресия през дълги периоди от тяхната растежна фаза. Глюкокортикоидите са част от терапевтичен протокол за подлежащо бърбечно заболяване или за поддържане на имунологична супресия след бърбечна трансплантация. Следователно, механизмите, по които глюкокортикоидите влияят върху растежната скорост, са еднакво важни, както за патогенезата на изоставането в растежа при ХБЗ, така и за патофизиологията на забавянето в растежа при уремия.

Глюкокортикоидите имат бифазен ефект върху секрецията на GH. Въпреки че, кратковременното приложение на глюкокортикоиди стимулира освобождаването на GH, високите дози и дълготрайно

лечение с глюкокортикоиди има тенденция да потиска секрецията на GH чрез усилване на освобождаването на соматостатин от хипоталамуса [95, 96]. На ниво таргетна тъкан, глюкокортикоидите потискат експресията на рецептора за GH по дозозависим начин [97]. Освен това, нивата на mRNA за IGF-1 са намалени [98]. Независимо от това, базалните нива на IGF-1 в плазмата на реципиента на бъбречния трансплантант са в референтни граници [99]. Това несъответствие между клиничните и експерименталните находки предполага, че глюкокортикоидите променят транслацията, синтеза и/или секрецията на IGF-1 по начин, по който излишекът на mRNA за IGF-1 не отразява неговия белтъчен синтез. Докато концентрацията на циркулиращия имунореактивен IGF-1 не е последователно намалена, биоактивността на IGF е значително намалена при пациенти на глюкокортикоидно лечение, вероятно чрез стимулиране на синтеза на инхибитори на IGF с молекулно тегло между 12-20kDa [100]. Ролята на IGFBP по време на глюкокортикоидно лечение все още не е ясна. Въпреки че при пациенти със синдром на Cushing синтезът на IGFBP-2 е селективно увеличен, при краткотрайно лечение с дексаметазон се наблюдава намаляването му [101, 102].

Освен въздействието на глюкокортикоидите върху системната соматотропна ос, те повлияват и растежа на хондроцитите и формирането енхондралната кост. Глюкокортикоидите потискат инкорпорацията на сулфат в матрикса на хрущяла, както и минерализация и формирането на нови кости [103]. В експериментални модели с култивирани епифизиални хондроцити е доказано, че дексаметазонът намалява синтеза на дезоксирибонуклеиновата киселина (deoxyribonucleic acid – DNA) и клетъчната пролиферация, експресията на рецептора за GH и за IGF-1, както и паракринната секреция на IGF-1 [104].

2.3.7. Нарушения в костния метаболизъм

Деца с ХБЗ имат тежки промени в калциево-фосфорния метаболизъм и паратхормона, което води до развитието на ренална остеодистрофия със снижени физиологични възможности на растежа [16, 105-108].

Днес реналната остеодистрофия се разделя на няколко подформи:

1. Остеоидна фиброза – появява се при повишени обороти на костта, при продължително високи стойности на паратхормон (Parathyroid Hormone – PTH);
2. Адинамична костна болест – свързана е с ниски обороти на костта и се появява в резултат на ниски стойности на PTH, вследствие излишна терапия с витамин Д и калциеви препарати;
3. Смесена форма – патологична минерализация на костта в съчетание с високи обороти;
4. Остеомалация – нарушение на минерализацията на костта при ниски обороти [109].

Вторичният хиперпаратиреоидизъм с ексцесивно високи нива на PTH влияе на лонгитудиналния растеж, като стимулира деструкция на архитектурата на растежната плочка, с по-често плъзгане на епифизата на главата на фемура и метафизарни фрактури. Ниски дози PTH, обаче, са необходими за стимулиране на експресията на рецептора на витамин Д в растежната плочка и локалния синтез на IGF-1, който, от своя страна, стимулира локалната пролиферация и диференциация на хондроцити в растежната плочка [110]. Прякото действие на PTH върху растежната плочка не е доказано.

При деца с ХБЗ много ниските нива на PTH могат да причинят болест на забавен костен метаболизъм и тежко изоставане в растежа.

В заключение, нивото на PTH трябва да е балансирано, за да предотврати настъпването на болест на ускорен или забавен костен метаболизъм. Нивата на PTH варират от 110 pg/mL при ХБЗ 2-4 стадий до 250 pg/mL при ХБЗ - 5 стадий [111]. Все още не са намерени оптимални стойности на нивата на PTH, които да повишават растежа или да свеждат до минимум изоставането му [112].

2.4. Лечение на изоставането в растежа при деца с хронично бъбречно заболяване

2.4.1. Консервативно лечение

Достатъчният прием на хранителни вещества изглежда е най-важният фактор за растежа в ранното детство, тъй като скоростта на растеж през този период корелира с енергийния прием [113]. Следователно, при деца с ХБЗ в малката възраст се препоръчва „принудителното“ хранене чрез назогастрална сонда или гастростомия [114]. Според опита на авторите, стопът в растежа при деца с вродено ХБЗ може да се предотврати чрез осигуряване на достатъчен енергиен прием от около 100 kcal/kg дневно и белтъчен прием от 1,2 g/kg дневно (при липса на повръщане). В по-късното детство, храненето остава важен фактор за растежа. Въпреки че не може да се постигне наваксване на растежа чрез увеличаване на енергиен прием, дневният енергиен прием трябва да бъде не по-малко от 80 % от препоръчвания, тъй като е наблюдавана обратно пропорционална връзка между енергийния прием и скоростта на растеж, ако той е под тази граница [113]. Метаболитната ацидоза трябва да се лекува, за да се предотврати катаболизма на тъканите [115]. Електролитният и воден дисбаланс трябва да се избягват и своевременно да се наваксват [116].

2.4.2. Диализа и трансплантация

Въпреки че растежната скорост може да се подобри при отделни деца с уремия, при които е започнато диализно лечение, обобщените

резултати са разочаровачи [117]. Противно на очакванията, нито хемодиализата, нито перитонеалната диализа са способни са индуцират наваксване в растежа, като SDS на ръста постепенно намалява от година на година диализно лечение.

По принцип, успешната бъбречна трансплантация може да осигури нормални условия за повлияване на нарушения от уремията растеж. Функцията на бъбречния алогофт, обаче, често пъти е нарушена, което налага използване на глюкокортикоиди като имunosупресивно средство. Ето защо рядко се наблюдава наваксване в растежа и след бъбречна трансплантация.

37

2.4.3. Хормонално лечение

2.4.3.1. Калцитриол

Реналната остеодистрофия първоначално се е смятала за важна в патогенезата на ниския ръст при ХБЗ. Днес това схващане е променено. Въпреки че, напредналите скелетни аномалии могат да допринесат за забавяне в растежа, при реналната остеодистрофия не е задължително да има паралелни промени в епифизалния растеж на дългите кости. Рентгенографски често се регистрират метафизални промени при пациенти с относително добра растежна скорост. При всички случаи, остеопатията може да се демаскира от бърз растеж [118]. Растежът спира изцяло, само когато вторичният хиперпаратиреоидизъм е довел до тежка деструкция на архитектурата на костната метафиза и епифизеално хлъзване [119].

Лечение с витамин D и 1,25 дихидрокси-витамин D₃ подобрява, но не нормализира растежа при уремични плъхове [120]. Не е постигнат терапевтичен ефект и при деца с ХБЗ. Лечение с до 10 000 IU витамин D₃ дневно не е подобрило растежа при деца на диализа. През 1978 г. R. Chesney и съавт. правят едно оптимистично съобщение, което не е потвърдено в дългосрочен план [121, 122]. Това

терапевтично неповлияване контрастира на значителното подобрене на растежа при лекувани пациенти с витамин D-зависим рахит тип 1, при който е налице подобно нарушение на метаболизма на витамин D при липса на асоциация с бъбречна недостатъчност. Дали високо-дозовата пулс-терапия с 1,25 дихидроксиголекалциферол може да доведе до нисък костен метаболизъм чрез антипролиферативния ефект на 1,25 дихидрокси-витамин D₃, е предмет на доста проучвания, но все още остава без отговор.

Не е ясно и до каква степен вторичния хиперпаратиреоидизъм допринася за нарушението в растежа. Допуска се, че PTH е първичен растежен стимулатор, тъй като стимулира митозата в хондроцитите и регулира нагоре рецептора за витамин D [123]. Предполага се, че при уремия съществува резистентност към ефекта на PTH, поради намалена продукцията на цикличен аденозин монофосфат (cyclic Adenosine Monophosphate – cAMP) в хондроцитите [124]. Екскесивната секреция на PTH може, обаче, да доведе до деструкция на артитектурата на растежната плочка и разместване на епифизите [119, 125].

2.4.3.2.Еритропоетин

Анемия от бъбречен произход винаги се е дискутирала като фактор, допринасящ за нарушения растеж при ХБЗ. Вече повече от 30 години рекомбинантният еритропоетин е наличен за лечение на анемичен синдром [126]. Въпреки че, корекцията на анемията с еритропоетин води до подобряване на състояние и понякога стимулиране на апетита, не е наблюдавано системно подобряване на растежа [127]. В европейско мултицентрово проучване 29 деца на диализа са лекувани с еритропоетин до получаване на таргетени нива на хемоглобин (hemoglobin – Hb) - 10g/l. SDS на височината, намалело в първата година преди започване на лечението с еритропоетин,

допълнително е намаляло през няколкото години на лечение с еритропоетин [89]. Остава отворен въпросът дали лечението с еритропоетин при деца с ХБЗ преди диализно лечение е възможно да подобри растежа, ако се постигне таргетно ниво на Hb в референтни стойности.

2.5. Лечение с рекомбинантен човешки растежен хормон (rhGH)

Човешкият GH представлява верига от 191 аминокиселини, свързана с два дисулфидни моста и има тегло на молекулата 22 kDa. Той е относително видово специфичен и само растежният хормон на приматите е ефикасен при хора. Въпреки че важноста на хипофизната жлеза е установена още в края на 19-ти век, терапията с GH при деца с тежък дефицит на GH започва много по-късно [128].

За първи път rhGH е екстрахиран от хипофиза на човек през 1940 г., а от 1958 г. започва неговото приложение при хора. Първите съобщения оттогава са за лечение и на деца, и на възрастни, но слабото предлагане на човешки хипофизи, необходими за неговото извличане, е ограничавало приложение му (необходимо било по една хипофиза на едно дете на ден). Поради тези причини той се е прилагал само при много тежко изоставане в растежа. Въпреки малките количества на хормона, много деца са били лекувани от 6 до 9 месеца и резултатът е бил впечатляващ [43].

През 1980 г. е синтезиран rhGH. Оттогава датират и първите експерименти върху с rhGH при уремични плъхове, а през 1983 г. започват и клиничните изпитвания с rhGH с оглед подобряване ръста на деца с ХБЗ. През 1985 г. започва да се прилага при деца с изоставане в растежа [129]. ХБН при деца и изоставане в растежа при деца е първото заболяване, при което не се наблюдава дефицит на хормона, но е одобрено от Food and Drug Association (FDA) - 1993 г., и от European Medicines Agency (EMA) - 1996 г., за лечение с rhGH. За

важността на проблема говори и факта, че лечението на децата с ХБН започва преди останалите заболявания с нисък ръст.

Хронология на въвеждането на rhGH за лечение:

- 1985 г. - Growth hormone therapy
- 1993 г. - Chronic renal insufficiency
- 1996 г. - Adult growth hormone deficiency
- 1997 г. - Turner syndrome
- 2000 г. - Prader-Willi syndrome
- 2001 г. - Small for gestational age
- 2003 г. - Idiopathic short stature
- 2006 г. - Short stature homeobox-containing gene deficiency
- 2007 г. - Noonan syndrome

40

Приложението на rhGH за лечение на деца с ХБЗ и нисък ръст, започва у нас през 2000 г. в Отделението по диализа към СБАЛДБ.

2.5.1. Лечение при преддиализни и диализни пациенти

Първите клинични проучвания за ефикасността на лечението с rhGH при препубертетни деца с ХБЗ 2-4 стадий и ХБЗ 5стадий са публикувани през 1989 г. [130]. Ефектът върху растежа при препубертетни деца е бил забележителен, т.е. скоростта на растежа се е удвоила през първата година на лечението. Резултатите от тези по-ранни пилотни проучвания са потвърдени от последвали open-labelled проспективни проучвания с период на проследяване до 5 г. [131-133].

През 1994 г. R. Fine и съавт. публикуват резултатите от мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване за ефективността на лечението с rhGH в голяма кохорта от деца в ХБЗ 2-4 стадий с изоставане в растежа [132]. Дозата на използвания в тези проучвания rhGH е около 1 IU/kg седмично, давана ежедневно в еднократен прием, подкожно. По-малката дневна доза е имала значително по-слаб ефект върху растежа след първите 6 месеца

от лечението; повишаването на серумните концентрации на IGF-1 е значително по-високо при по-високите дози, докато за IFGBP-3 са наблюдавани малки промени. Няма сравнителни проучвания за дози по-големи от 4 IU /m² дози на rhGH дневно. Въпреки че, е съобщено последващо подобряване с по-високите дози, системното подобрене е под въпрос, тъй като доза 4 IU /m² rhGH е вече близо до максимума на кривата доза-отговор. Средно подобрене с 0,8 на SD на височината може да се очаква през първата година от лечението с rhGH при деца с ХБЗ и средно 2 SD подобрене за 5 години [132, 134, 135]. Трябва да се има предвид, че при по-малките препубертетни деца промяната на SDS на височината се постига в по-кратък период, отколкото при по-големи препубертетни деца. Според опита на авторите, старта на пубертетното развитие остава също забавено при лечение с rhGH [134]. Данни за крайната височина липсват към момента на написване на статията [132].

41

При препубертетни деца с ХБЗ 2-4 стадий и такива на диализа, отговорът към rhGH е общо взето по-слабо изразен при децата на диализа [136]. Тази разлика е също „стряскаща”, ако данните се анализират от гледна точка на пола, възрастта, височината и скоростта на растеж преди лечението с rhGH. Причината за тази разлика е по-силно изразената уремична нечувствителност към rhGH при ХБЗ – 5 стадаи [137].

2.5.2. Лечение след трансплантация

Все още остава спорен въпросът за лечение на ниския ръст след трансплантация. През последните години все по-малко и за по-кратко време се прилагат кортикостероидите в имunosупресивните схеми на лечение. Ако не може да се постигне наваксване в растежа чрез алтернираща схема (през ден) на кортикостероиди, лечението с rhGH е разумна стъпка, въпреки че не всички аспекти на безопасността при

трансплантирани деца са все още ефективно проучени. Кратковременният отговор към rhGH е документиран в няколко проспективни проучвания с период на проследяване до 3 години [99]. Скоростта на растежа през първата година на лечението може да се удвои с лечението с rhGH [138]. Растеж-промотиращият ефект на rhGH е наблюдаван до 5-тата година [135].

Обнадеждаващи предварителни резултати също са получени при посттрансплантационни деца в пубертета с изоставане в растежа: 18 юноши демонстрират впечатляващ отговор на rhGH със средно повишаване на ръста след 2 години от 15,7 (\pm 5,1) cm в сравнение с 5,8 (\pm 3,4) cm в ретроспективно контролирани индивиди [133]. Удвояването на дозата на rhGH до 8 IU/m² дневно не води до по-добър растежен отговор.

2.5.3. Основни стратегии

Въпреки че, лечението с rhGH при деца с ХБЗ съществува вече повече от двадесет години, остават дикутабилни доста въпроси като: оптимално време за започване на лечението, продължителност на лечението, да се спира или не при достигане на нормален ръст за възрастта и т.н.

Оптималното време за започване на лечението с rhGH при дете с ХБЗ не е ясно дефинирано. Скок-ефектът на лечението е по-малък при диализните деца, отколкото при деца на консервативно лечение. Поради тази причина е разумно започване на лечение с rhGH още в преддиалините стадии на ХБЗ. Терапията трябва да се обсъди щом пациентът падне под 3-ия перцентил на растежа. При деца с ХБЗ, лечението с rhGH може да се започне, когато се очаква пациентът скоро да влезе в програма за бъбречно-заместваща терапия [139]. Ако прогресията на ХБЗ е бавна и ако бъбречно-заместителната терапия се очаква чак във второто десетилетие от живота, лечението може да се

отложи до 5-тата година или по-късно. Ако лекуваният пациент се е върнал към таргетния персентил на височината, опит за спиране на rhGH може да се започне, което понякога се последва от нормализиране на растежната скорост [135]. Това са, обаче, единични наблюдения и за да се определят лечебните стратегии са необходими проспективни проучвания. Целта на лечението с rhGH при деца с ХБЗ е нормализиране на крайния ръст.

2.5.4. Потенциални странични ефекти от лечението с rhGH

Както и при други заболявания, така и при ХБЗ, при които е започнато лечението с rhGH, са докладвани само няколко случая на развитие на доброкачествена интракраниална хипертензия [140]. Този страничен ефект е наблюдаван главно в първите два месеца на лечението, но са описани и случаи, при които появата ѝ е до 16 месеца след лечението. Деца с ретенция на течности може би имат леко по-висок риск от усложнения. Спирането на лечението е довело до регресия на клиничните симптоми, а възстановяването на лечението с rhGH води до рецидивиращ папила едем и настоящите препоръки са за трайно прекратяване на лечението с rhGH. В резултат на тези описани случаи фундоскопията е въведена като задължително изследване преди започване на лечение с GH и веднъж годишно в периода на проследяване. Някои автори препоръчват и постепенно даване на пълната доза на GH.

Растежният хормон индуцира резистентност към действието на инсулин в дозо- и време-зависим начин. Освен това, пациентите с ХБЗ често показва глюкозен интолеранс преди започване на лечението с rhGH, главно като резултат от нарушено инсулино-зависимо доставяне на глюкоза в мускулите и мастната тъкан. Показано е, че rhGH стимулира секрецията на инсулин с повече от 50 % при деца с ХБЗ [141, 142]. Тази промяна персистира, но не прогресира за период от 5

години [142]. До този момент не е докладвана появата на необратим явен захарен диабет.

Лечението с rhGH няма голям ефект върху серумните триглицериди и серумния холестерол, но повишава циркулиращия липопротеин (генетично-детерминиран кардиоваскуларен рисков фактор) [143-145]. Клиничната значимост на този факт предстои да бъде изяснена.

Първоначалното притеснение, че rhGH може да ускори загубата на бъбречна функция при деца с ХБЗ не е потвърдено от пилотни проучвания или мултицентрови, плацебо-контролирани проучвания [133, 142]. Доколкото rhGH повишава скоростта на ГФ (Glomerular Filtration Rate – GFR) чрез действието на IGF-1 при здрави индивиди, GFR не се увеличава при пациенти с намалена бъбречна функция [146]. Ситуацията може да е различна при деца с бъбречни алографти. GH и IGF-1 имат потенциално имуностимулаторно действие и следователно може да индуцират епизоди на остро отхвърляне и да утежнят епизодите на хронично отхвърляне [147].

В мултицентрово проучване, проведено в Германия, честотата на епизодите на остро отхвърляване при деца, лекувани с rhGH не е по-висока и намаляване на функцията на трансплантата не е по-бързо, отколкото при нелекувани група на същата възраст [99]. Предварителните резултати от Европейско плацебо-контролирано проучване е показало, че честотата на епизодите на остро отхвърляне при деца, лекувани с rhGH, е малко по-висока от нелекуване деца [138]. Рискът за провокиране на остър епизод на отхвърляне изглежда съществува предимно при тези трансплантирани пациенти, които вече са имали епизоди на отхвърляване в миналото. Острите епизоди на отхвърляне са наблюдавани при 16 % от пациентите по време на първата година от лечението с rhGH, докато 39 % от пациентите

развиват остър епизод на остро отхвърляне, ако кортикостероидите се спрат изцяло [138]. Въпреки че, рискът от отхвърляне изглежда относително малък, трябва да се вземе предвид, ако се обмисля терапия с rhGH при деца с нисък ръст и бъбречна трансплантация.

В заключение, от известните досега резултати става ясно, че лечението на изоставането в ръста при деца с ХБЗ трябва да започне още в ранните стадии на заболяването. Ако добре компенсирания метаболитна ацидоза и анемия не дадат резултати върху растежната скорост, е необходимо започване на лечение с rhGH.

Въпреки че, приложението на rhGH при деца с ХБЗ и изоставане в ръста датира повече от 20 години, все още има неизяснени въпроси, а именно:

- каква е оптималната възраст на началото на терапията;
- каква трябва да бъде продължителността на лечение;
- да продължи ли лечението и след трансплантация.

Трудностите идват от това, че болните са с различни причини, довели за ХБЗ, различна е възрастта на проявата на ХБЗ, различно е лечението при трансплантация на тези деца.

По всички тези въпроси продължават проучванията като все повече се обръща внимание на мултицентровите изследвания, с цел набиране на по-голям клиничен материал.

С настоящият научен труд се надяваме да допринесем за отговорите на някои от спорните въпроси около лечението на деца с ХБЗ и изоставане в ръста.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

3.1. Цел

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

3.2. Задачи

За постигането на посочената цел са поставени следните задачи:

46

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

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

3.2.2. Влияние на проведеното лечение с rhGH върху:

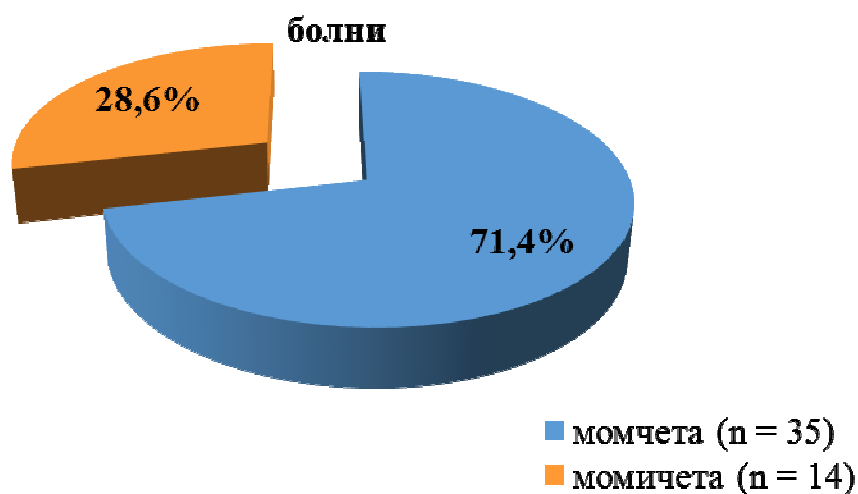
- Водно-електролитна обмяна;
- Въглехидратна обмяна;
- Белтъчна обмяна;
- Чернодробна функция;
- Липидна обмяна;
- Калциево-фосфорна обмяна;
- Бъбречна функция;

- Костна и хронологична възраст.

4. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

4.1. Пациенти

В отделението по диализа към Клиниката по нефрология и диализа на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ са наблюдавани лонгитудинално в продължение на 14 години (2000 - 2014 г.) 49 деца (35 момчета и 14 момичета) с доказано ХБЗ, на възраст от 0 до 18 години (фиг. 3).



48

Фиг. 3. Разпределение на изследваните деца по пол

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

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

4.1.1. Проведено лечение

Проведено е лечение с rhGH в дозов режим 28 IU/9,4mg/m²/седмично, прилаган всяка вечер чрез подкожна апликация. Дозата е прецизирана по време на лечението, съобразно телесната маса. Терапията с rhGH не е спирана при преминаване от

консервативно към диализно лечение. След трансплантация, терапията с rhGH е преустановена. Четири деца временно прекъсват лечението поради данни за хиперпаратиреоидизъм и две – поради отказ от лечение.

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

4.1.2. Условия за включване на лечение с rhGH:

- ХБЗ – 2÷5 стадий;
- изоставане в растежа под $-1,88$ SDS, изчислен по установените през 1993 г. нормативи за оценка на ръста и тегло на българските деца от Станимирова и съавт., и/или растежна скорост по-малка от 4 cm/година [148].
- нормални стойности на кръвна захар;
- липса на хиперпаратиреоидизъм, чернодробни, сърдечно-съдови и очни проблеми.

4.1.3. Причини за прекратяване на лечението с rhGH:

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

4.2. Методи

4.2.1. Диагностични методи

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

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

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

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

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

Гломерулната филтрация е изчислена по формулата на Schwartz – Lyon

k x ръст в cm

$$\Gamma\Phi = \frac{\text{плазмения креатинин в mmol/l}}{\text{_____}}$$

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

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

51

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

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

където:

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

С. Антропометрични измервания – ръст и тегло

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

Тегло (с точност до 0,1 kg) - измервано с електронна везна. Измерването е извършвано сутрин, с леко облекло и в затворено помещение. Измерванията са правени на три месеца през първата година, след което – на всеки шест месеца.

4.2.1.2. Лабораторни методи

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

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

4.2.1.3. Инструментални изследвания

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

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

4.2.2. Методи за статистическа обработка на данните

4.2.2.1. Дескриптивна статистика.

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

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

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

53

4.2.2.2. Методи за проверка на хипотези.

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

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

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

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

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

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

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

Използваното критично ниво на значимост е $\alpha = 0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (p-value) е по-малка от α . За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 13.0.

5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Хроничното бъбречно заболяване е тежко състояние в детската възраст. Честотата на деца в последен стадий на ХБЗ е около 32/1 000 000 детско население под 15 години. Но много по-голям е броят на децата с гломерулна филтрация под 30 ml/min/1,73m², при които не се знае за този проблем. Изоставането в растежа е едно от тежките усложнения при децата с ХБЗ. То може да служи като общ показател за тежестта на заболяването и качеството на терапията при тези деца. Около 60 % от момчетата и 41 % от момичетата, при които е започната бъбречно-заместителна терапия преди 15 годишна възраст имат ръст под -2 стандартни отклонения, от този за съответната възраст. Сnižението на ръста може да започне когато гломерулната филтрация спадне под 50 % от нормалната, но проблемът нараства значително при спадането на гломерулната филтрация под 25 %.

55

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

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

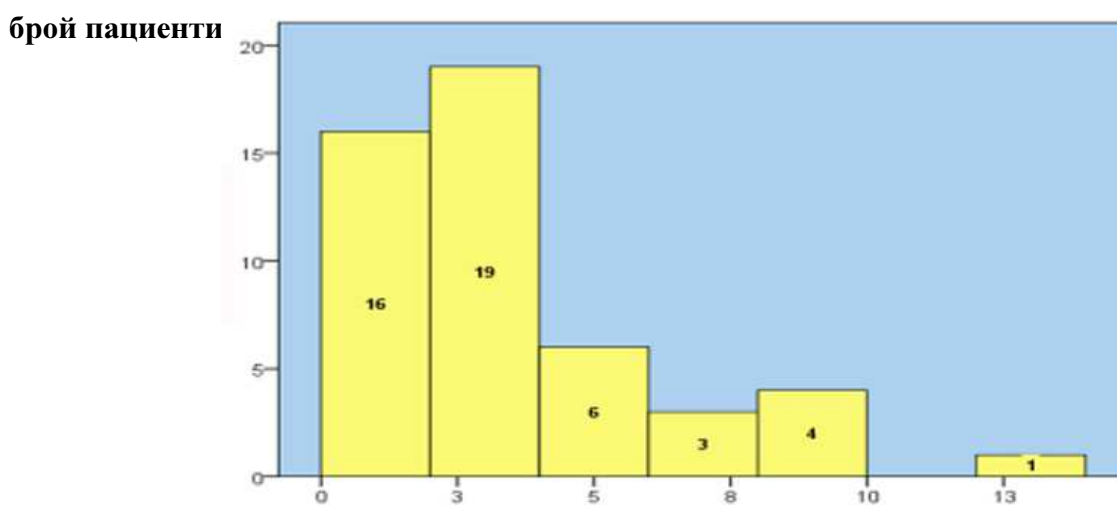
В дисертационния труд се проследява промяната на ръста, теглото и растежната скорост при продължително лечение с rhGH на 49 деца, с установено бъбречно заболяване и бъбречна недостатъчност по критериите на K/DOQI, 2006 г.

Установява се изоставане в ръста средно SDS_p -2,75 (\pm 1,18) и в теглото средно SDS_T -1,80 (\pm 1,80) - табл. 2:

Табл. 2. Общо изоставане в ръста и теглото

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

Средната продължителност на лечението с rhGH е 3,48 (\pm 2,67) години (фиг. 4). Най-дълго лекуваният пациент е с продължителност 13 год. и 8 мес. След петата година децата са малка бройка, което не позволява статистически анализ и поради това са представени индивидуално в приложенията. Намалването на децата след петата година се дължи на факта, че 7 от тях са трансплантирани, 8 са навършили 18 години и са преминали в други центрове, 4 са с данни за хиперпаратиреозидизъм и 2 са се отказали от лечение.



Фиг. 4. Продължителност на лечението с rhGH

5.1. Растежен отговор и пол

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

Табл. 3. Възрастово – полови разпределение на децата при диагностициране на ХБЗ

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

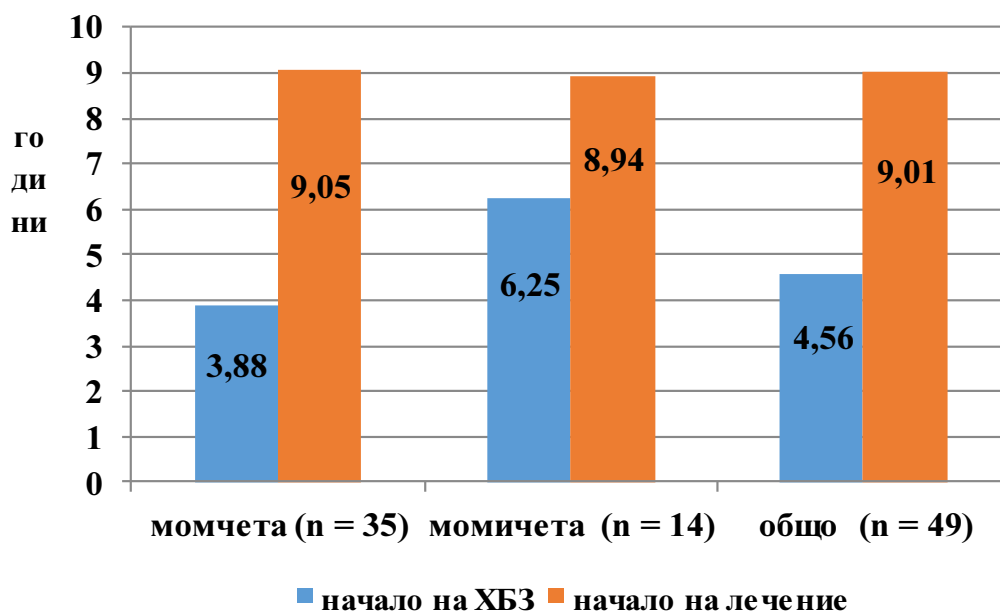
57

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

Лечението с rhGH и при двете групи е започнато почти на една и съща възраст – около 9 години (табл. 4 и фиг. 5):

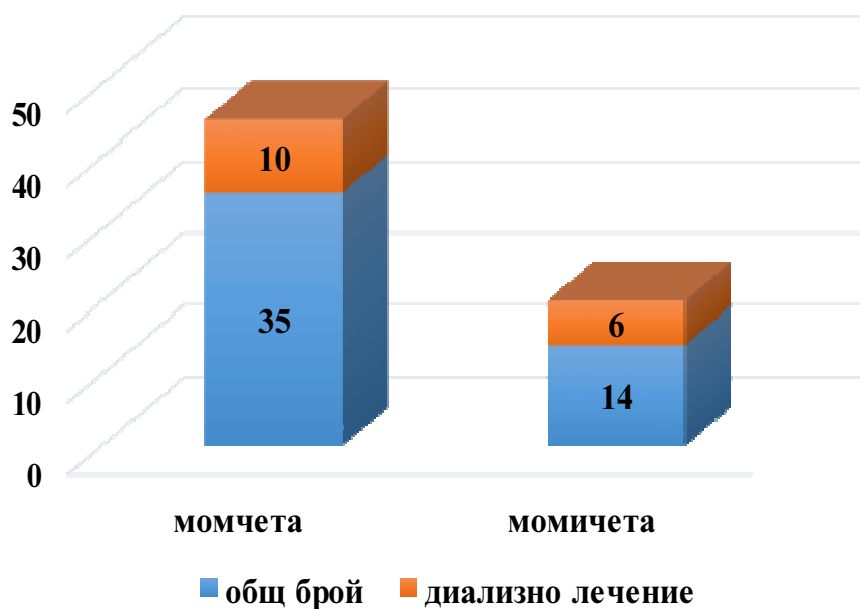
Табл. 4. Възрастово-полово разпределение на децата при започване лечението с rhGH

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



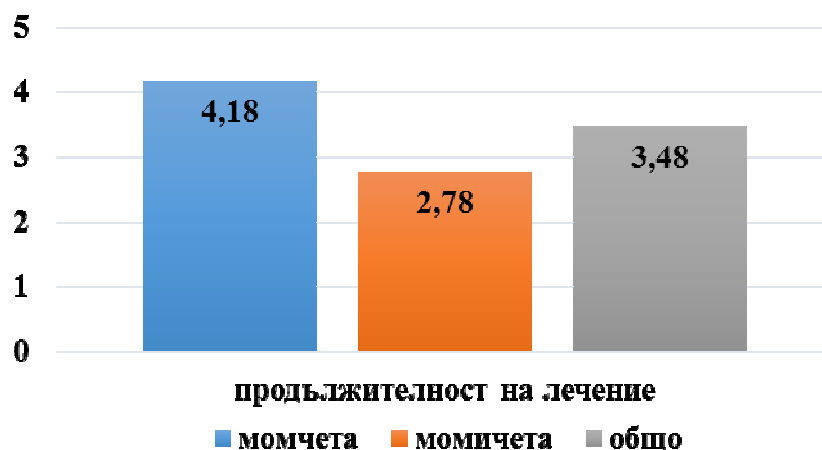
Фиг. 5. Средна възраст на изследваните деца по пол при диагностициране на ХБЗ и началото на лечение с rhGH

В началото на лечението с rhGH 10 (28,5 %) от момчетата и 6 (42,85 %) от момичетата са на диализно лечение (фиг. 6), а останалите деца - на консервативна терапия за ХБЗ.



Фиг. 6. Разпределение по пол и провеждано лечение

Момчетата са с по-голяма продължителност на лечение с rhGH отколкото момичетата (фиг. 7):



Фиг. 7. Продължителност на лечение с rhGH по пол

В групата на момчетата се наблюдава статистически значима разлика между началния и крайния ръст ($p = 0,031$) - табл. 5:

Табл. 5. Промяна на SDS (ръст) при момчета и момичета при тригодишно лечение с rhGH.

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

Тъй като групата на момичетата е малка за статистическа обработка след 36-я месец, е направен сравнителен анализ на данните за първата година. При едногодишната оценка на промяната на ръста при двата пола отново групата на момчетата показва значима положителна промяна ($p = 0,014$), при незначителна такава в групата на момичетата - табл. 6:

Табл. 6. Промяна на SDS (ръст) при момчета и момичета при едногодишно лечение с rhGH

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

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

Колко са сложни, мултифакторни и динамични промените при тълкованията на растежния отговор към лечението с rhGH говорят противоположните резултати в многобройните научни публикации. Така напр., D. Naffner и съавт. в своя публикация от 1998 г. казват, че полът не влияе върху растежния отговор, а две години (2000 г.) по-късно същите автори намират по-добро израстване при момчетата, сравнено с това на момичетата и посочват пола като предиктор на отговора към терапията с GH [150]. Поради малкия брой на момичетата в продължителното проучване няма основание за определяне на пола като предиктор на дългосрочния отговор към терапията с GH, но растежният отговор в кратък срок (за първата година) е значимо по-добър при момчетата (SDSp = -2,69 и SDSp = -2,25, съответно) и много слаб при момичетата (SDSp = -2,79 и SDSp = -2,75, съответно), което е в подкрепа на тази теза. **Резултатите от**

проучването показват пола като предиктор, но не независим на отговора на лечението с rhGH.

5.2. Растежен отговор и възрастови групи

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

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

Децата до 1 годишна възраст са най-голям брой – 25 или 51 %, следвани от групата на деца от 6 до 12 години – 12 (24,6 %) - табл. 7:

Табл. 7. Разпределение по възрастови групи в началото на ХБЗ

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

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

Табл. 8. Разпределение по възрастови групи в началото на лечението с rhGH

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

На всяка една от възрастовите групи е изчислен ръста (cm) и изоставането на ръст (SDS). Възрастта в началото на лечението е в положителна корелация с ръста (cm) и теглото (kg) – табл. 9:

62

Табл. 9. Връзка между възрастта в началото на лечението с ръста и теглото

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

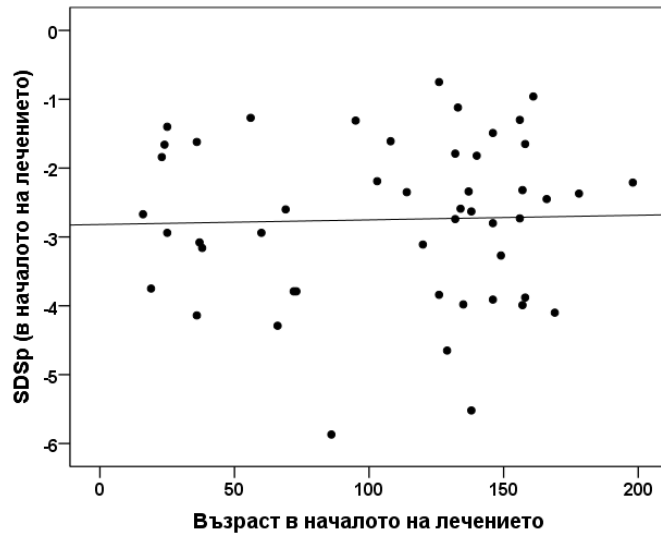
Както общо, така и възрастово, процентът на децата с тежко изоставане е най-голям. Тези промени са показани в табл. 10:

Табл. 10. Изоставане на ръст при различните възрастови групи

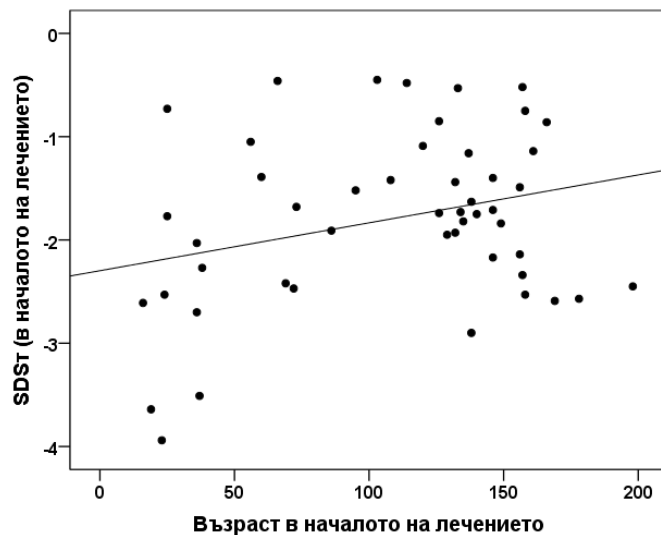
	Общо болни		1-6 год.		6-12 год.		> 12 год.	
	N	%	N	%	N	%	N	%
SDSp								
< -2,00	34	69,4	10	66,7	13	68,4	11	73,3
-2,00 ÷ -1,00	13	26,5	5	33,3	5	26,3	3	20,0
> -1,00	2	4,1	0	0	1	5,3	1	6,7
Общо:	49	100	15	36,6	19	38,8	15	36,6

Не се установява значима връзка между изоставането на ръст (SDSp) в началото на лечението и възрастта ($r = 0,048$, $p = 0,743$, $n = 49$), докато при изоставането в теглото (SDSt) се наблюдава значима

право пропорционална връзка ($r = 0,287$, $p = 0,046$, $n = 49$) – фиг. 8 и фиг. 9:



Фиг. 8. Връзка на възрастта в началото на лечението с изоставането в ръст (SDSp)



Фиг. 9. Връзка на възрастта в началото на лечението с изоставането на тегло (SDSr)

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

При всичките възрастови групи, най-висок е процентът на децата с тежко изоставане в ръста (по общоприета дефиниция, това са

деца с SDSp < -2, отговарящо на височина под 3-я перцентил за съответната възраст). Общият брой на децата с SDSp < - 2,00 е 34 или 69,4 %, което е почти двойно повече в сравнение с резултатите на NAPRTCS за периода от 1994 - 2004 г., където този процент е 37 % и 35 % в годишния анализ за 2009 г., обхващащ 7 037 деца [151].

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

Age & Growth

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

Seikaly MG, *Pediatr Nephrol* 2006

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

From: NAPRTCS Annual Report 2007

Намереният висок процент на тежко изоставане в ръста на децата с ХБЗ във всички възрастови групи, говори за непознаването на този проблем у нас. Изоставането в ръста може да се дължи на късна диагноза на ХБЗ или късно започване на лечение с rhGH. У нас,

голяма част от децата с ХБЗ се диагностицират късно, при напреднали промени в бъбречната функция, вкл. и при тежко изоставане в ръста. Това поставя и въпроса за профилактиката и ранното откриване на скрити бъбречни заболявания при децата. В резултат на скринингово проучване на детските – нефролози от Клиниката по нефрология и диализа към СБАЛДБ „ Проф. Иван Митев“, с промени в Наредба № 40 на МЗ за основния пакет здравни дейности от 2013 г., е въведен задължителен ехографски преглед на децата на шест месечна възраст и изследване на урина за протеинурия при деца от 6 до 18 годишна възраст при профилактичните прегледи. Тези изследвания дават вече своите добри резултати. Ранната диагностика и лечение на ХБЗ е превенция на тежкото изоставане на ръст при тези деца.

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

Не се установява значима разлика и между растежната скорост в различните възрастови групи ($p > 0,05$) поне за първата година. Анализът е извършен до 12-ти месец, тъй като при следващите периоди се получават малък брой случаи в някои от групите (табл. 11):

Табл. 11. Растежна скорост и възрастови групи

Период	Възрастова група (начало на лечението)	N	Растежна скорост (cm)					p
			Mean	SD	Median	Min	Max	
3 месеца	≤ 6 год.	11	2,29	1,23	2,00	0,50	4,00	0,410
	6-12 год.	14	2,11	1,29	2,00	0,30	4,50	
	>12 год.	7	3,21	2,06	4,00	0,50	6,00	
6 месеца	≤ 6 год.	9	1,28	1,12	1,00	-0,10	2,60	0,316
	6-12 год.	10	2,02	1,32	2,00	-1,00	3,50	
	> 12 год.	7	1,79	0,94	2,50	0,50	2,60	

	≤ 6 год.	6	1,23	0,83	0,95	0,50	2,50	
9 месеца	6-12 г.	10	2,67	2,09	2,00	0,50	7,50	0,277
	> 12 год.	8	1,64	1,26	1,75	0,20	4,00	
	≤ 6 г год.	7	0,97	0,83	1,10	-0,50	2,00	
12 месеца	6-12 год.	12	1,68	1,80	1,50	-1,20	5,00	0,336
	> 12 год.	8	1,94	1,48	2,50	-1,00	3,20	

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

Ето защо, лечението на ниския ръст при деца с ХБЗ би трябвало да започва от ранна детска възраст. **Децата до 2 годишна възраст, с достатъчен калориен прием и стабилни параметри на костния метаболизъм са вече кандидати за лечение с rhGH.** Това се потвърждава от много проучвания. Mencarelli и съавт. (2009 г.), докладват приложение на rhGH при 12 деца, на възраст от $0,5 \pm 0,3$ години с много добър ефект. Обратно, G. Rizzoni и съавт. в свое проучване от 1984 г. описват, че повечето пациенти са нараснали с нормална скорост [15]; само 3 от 42 деца (7 %) и 3 от 5 бебета са загубили едно или повече стандартно отклонение по време на периода на проследяване, който е бил средно 4,3 години.

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

Ранното приложение на ГН изисква по-ниски абсолютни дози на rhGH, което би намалило и годишните разходи за лечението, от една страна, а от друга – ще позволи на детския организъм да се развие и по-рано да се извърши бъбречната трансплантация. Освен това, по-ранното започване на лечението с rhGH подобрява и психо-социалната среда и дава по-голям шанс да се достигне генетично заложения ръст [128].

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

5.3. Растежен отговор и основна диагноза довела до ХБЗ

Най-честите причини, които водят до ХБЗ при наблюдаваните деца са: вродени аномалии на отделителната система с или без везико-уретерален рефлукс (уропатиите) – 49 %, следвани от дис- и хипоплазии – общо 26,6 %. Това са и заболяванията, с най-ранна изява на бъбречна недостатъчност - табл. 12:

Табл. 12. Разпределение на децата по основна диагноза, довела до ХБЗ

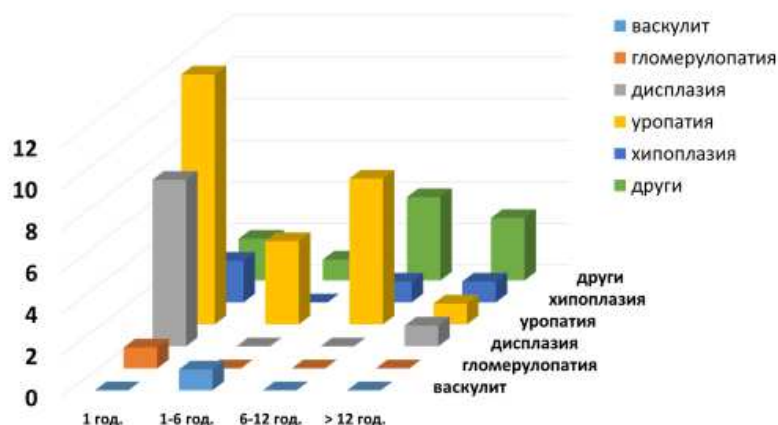
Диагноза	N	%
Васкулит	1	2,0
ГН	1	2,0
Дисплазия	9	18,4
Уропатия	24	49,0
Хипоплазия	4	8,2
Други	10	20,4
Общо	49	100,0

До дванадесет годишна възраст основната причина за ХБЗ са уропатиите с или без везико-уретерален рефлукс, като техният дял е най-висок при най-малките пациенти (табл. 13 и фиг. 10):

Табл. 13. Разпределение на децата по диагноза на основното заболяване, довело до ХБЗ, и възрастта на проява на заболяването

Диагноза	брой	≤ 1 год.	6-12 год.	6-12 год.	> 12 год.	Общо
Васкулит	N	0	1	0	0	1
	%	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0
ГН	N	1	0	0	0	1
	%	100,0	0,0	0,0	0,0	100,0
Дисплазия	N	8	0	0	1	9
	%	88,9	0,0	0,0	11,1	100,0
Уропатия	N	12	4	7	1	24
	%	50,0	16,7	29,2	4,1	100,0
Хипоплазия	N	2	0	1	1	4
	%	50,0	0,0	25,0	25,0	100,0
Други	N	2	1	4	3	10
	%	20,0	10,0	40,0	30,0	1,0
Общо	N	25	6	12	6	49
	%	51,0	12,2	24,6	12,2	100,0

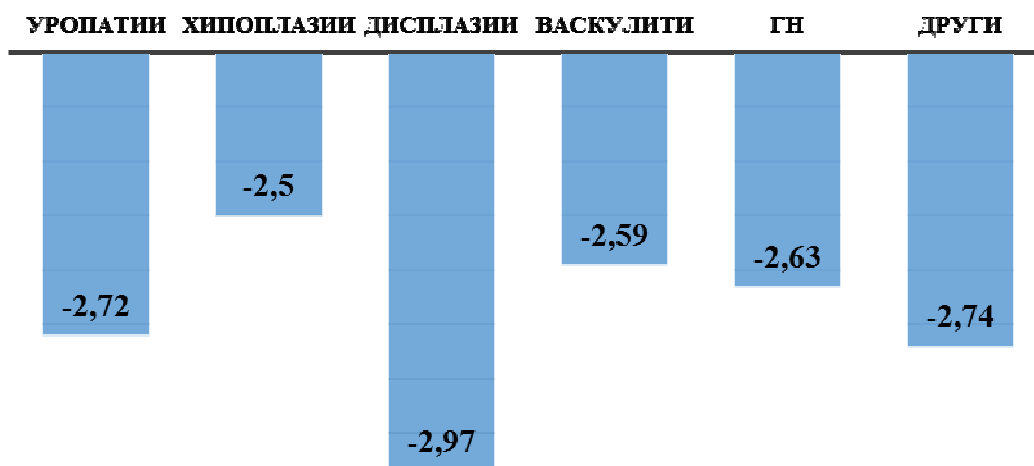
РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ДИАГНОЗА И ВЪЗРАСТОВИ ГРУПИ



Фиг. 10. Основно заболяване, довело до ХБЗ, според възрастта

Според причините, довели до ХБЗ най-тежко изоставане в ръста се установява при децата с бъбречна дисплазия ($SDSp -2,97 \pm 1,59$) – фиг. 11, а те обикновено са и с най-ранната изява на бъбречна недостатъчност – под едногодишна възраст (табл. 14):

SDSp в началото на лечението с rhGH



Фиг. 11. Изоставане на ръста при различните заболявания, довели до ХБЗ

Табл. 14. Ръст и изоставане в ръста според диагнозата, довела до ХБЗ

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

70

Децата с бъбречна дисплазия са с най-тежко изоставане в растежа (SDS -2,97), следвани от уропатиите (SDS - 2,72). Такива са и данните от регистъра на NAPRTCS за десетгодишен период [151] и на М. Молчанова и съавт. [152]. Най-вероятно това се дължи на факта, че при тези деца бъбречната недостатъчност започва рано (често те се раждат с комроментирана бъбречна функция). Тогава те показват значително намаление на ръст, което в края на периода (2 годишна възраст) е под -2,00 SDS. През втория период от детството (от 2 години до началото на пубертета) децата имат обикновено нормална скорост на растеж, но под персентила за дадената възрастова група и не достигнат на височина своите връстници. Така следващият голям спад на ръста е в пубертета, когато децата с ХБЗ не могат да направят пубертетния скок, който започва по-късно и трае по-кратко. Това допълнително обяснява и високият процент – 73 % , на децата над 12 години с тежко изоставане в ръста в проучването.

Промяната на ръста при лечение с rhGH в дългосрачен план се проследява само при уропатиите. При другите диагнози проследените

случаи остават малко във времето. Установените разлики не са статистически, но са клинически значими (табл. 15 и табл. 16):

Табл. 15. Промяна в изоставането на ръста според основната диагноза, довела до ХБЗ, след лечение с rhGH

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

71

Табл. 16. Израстване на ръст (SDSp) след едногодишно лечение с rhGH

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

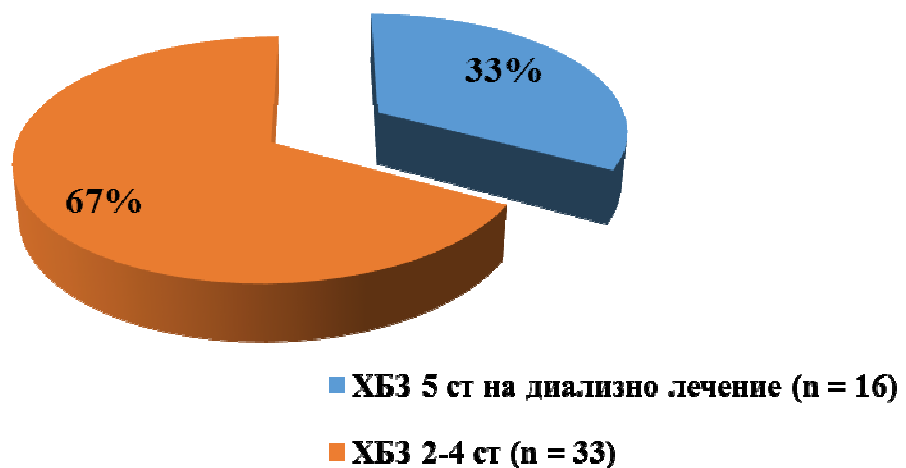
Проследяването на отговора към лечението с rhGH през първата година показва статистически значима разлика в израстването на

децата с уропатии ($p < 0,001$) и бъбречна дис- и хипоплазия ($p < 0,002$).

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

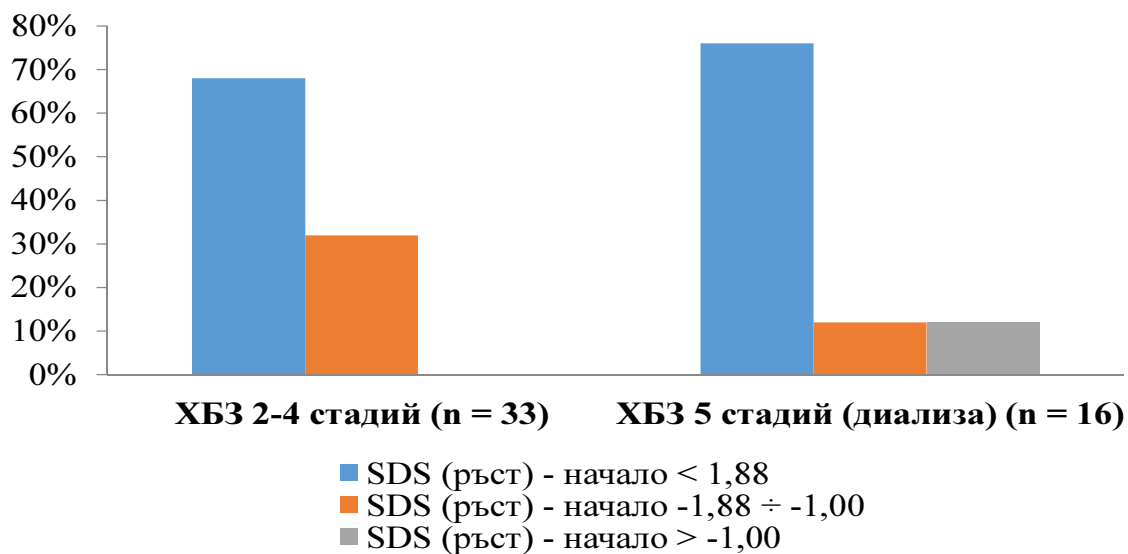
5.4. Растежен отговор и лечение на ХБЗ (консервативно и диализно)

От всичките 49 деца, 33 (67 %) са с ХБЗ 2÷4-ти стадий (консервативно лечение) и 16 (33 %) са с ХБЗ 5-ти стадий (на диализно лечение) - фиг. 12:



Фиг. 12. Разпределение на децата според лечението на ХБЗ – консервативно и диализно лечение

Относителният дял на децата с ХБЗ 5-ти стадий (диализно лечение) с по-тежко изоставане в ръста е по-голям (76 %) от този при децата с ХБЗ 2÷4-ти стадий (68 %) - фиг. 13:

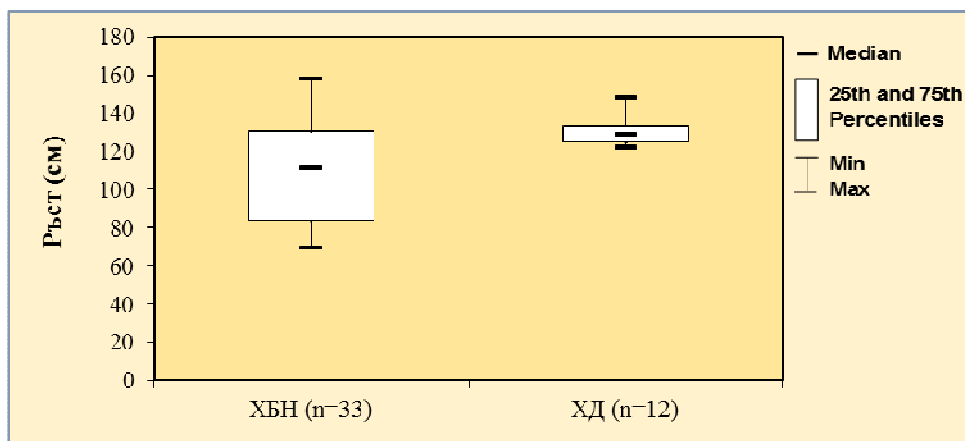


Фиг. 13. Процентно съотношение на тежестта в изоставането в рѣста при деца с ХБЗ в различен стадий

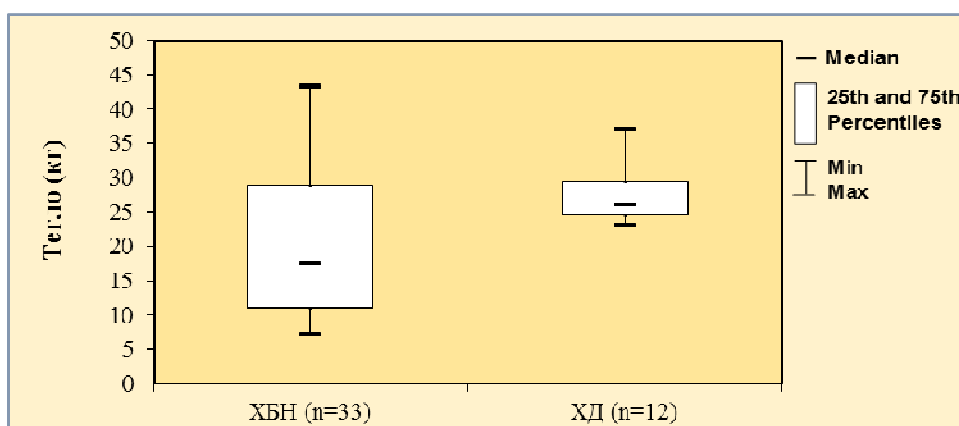
При започване лечението с rhGH, децата с ХБЗ 2÷4 стадий, са със статистически значим по-нисък рѣст в (cm) ($p < 0,006$) и с по-ниско тегло (kg), отколкото тези на диализно лечение ($p < 0,033$) - табл. 17, фиг. 14 и фиг. 15:

Табл. 17. Рѣст и тегло при започване на лечението с rhGH според стадия на ХБЗ

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



Фиг. 14. Ръст (cm) на децата на консервативно и диализно лечение при започване на терапия с rhGH



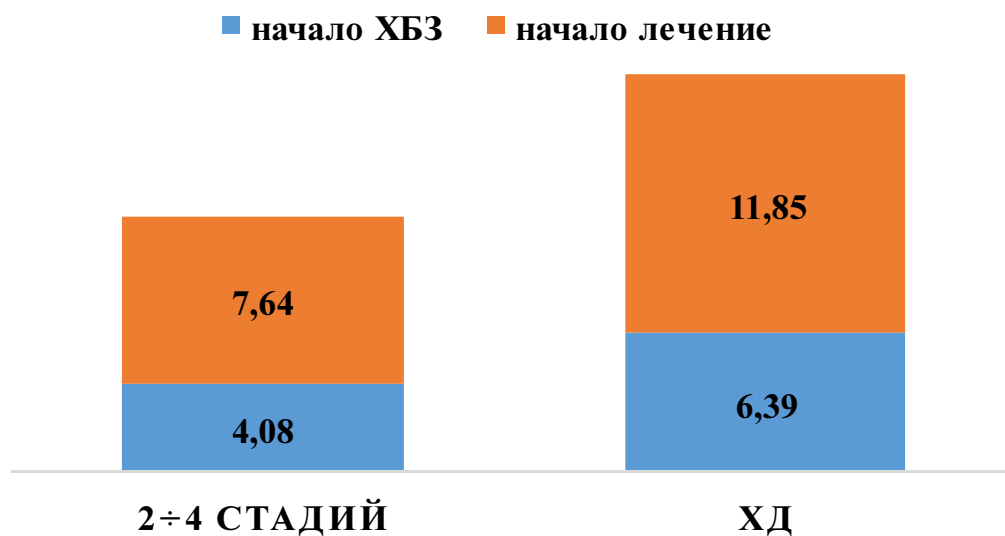
Фиг. 15. Тегло (kg) на децата на консервативно и диализно лечение при започване на терапия с rhGH

Тази статистически значима разлика в ръста и теглото се дължи на разликата в средната възраст на децата от двете групи - по-голяма средна възраст на децата от ХБЗ 5 стадий при започване лечението с rhGH - табл 18:

Табл. 18. Средна възраст при започване на лечение с rhGH на децата на консервативно и диализно лечение

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

Деца с ХБЗ 2÷4 стадий са започнали лечение с rhGH на средна възраст 7,64 (\pm 4,46) години, при среден ръст 108,4 cm и по-малко изоставане в ръста - SDSp -2,38. При тях бъбречното заболяване е установено на средна възраст 4,08 години. Деца на диализно лечение са започнали лечението с rhGH на средна възраст 11,85 (\pm 1,97) години, среден ръст – 130,58 cm и с по-тежко изоставане в ръста - SDSp = -2,86. При тях бъбречното заболяване е установено на средна възраст 6,39 години (фиг. 16):



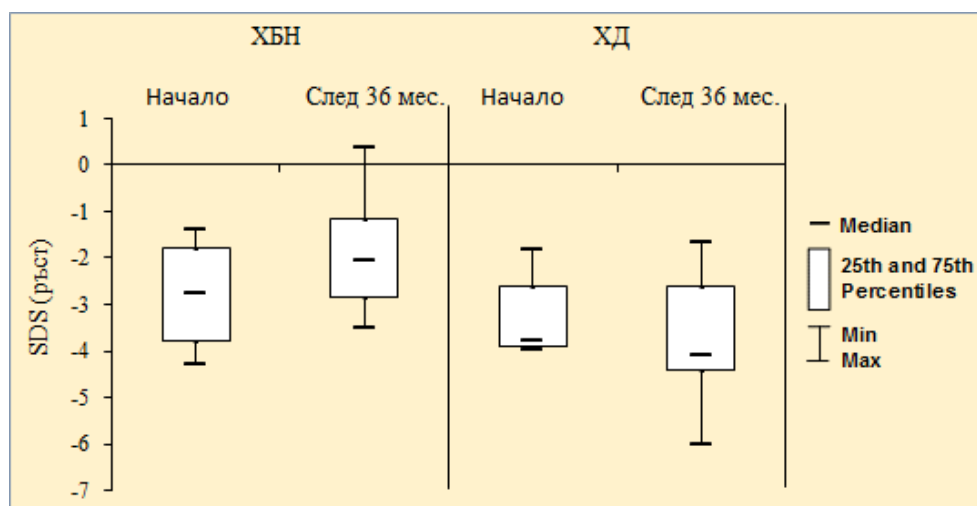
Фиг. 16. Средна възраст при диагностициране на ХБЗ и при започване на лечение с rhGH при деца на консервативно и диализно лечение

Промяната на SDSp е значително по-голяма при консервативно лекувани пациентите в сравнение с тези на диализа. Крайният ръст при деца с ХБЗ 2÷4 стадий показва значима разлика в сравнение с този в началото ($p = 0,023$), докато при децата на диализа тази разлика не е статистически значима ($p = 0,237$) - табл. 19 и фиг. 17:

През периода на наблюдение ръстът се е нормализирал (> -2 SDS) при 8 от 15 (53,33 %) болни на консервативно лечение и само при 1 от 7 (14,28 %) болни на диализа.

Табл. 19. Краен ръст (SDSp) при деца с ХБЗ 2-5 стадий

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



Фиг. 17. Разлика в SDSръст при деца с ХБЗ 2÷4 стадий и ХД в началото и след лечение с rhGH

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

Не е наблюдавана значима разлика между средната растежна скорост при ХБЗ 2÷4 стадий и ХБЗ 5 стадий (диализно лечение) ($p > 0,05$) – табл. 20:

Табл. 20. Растежна скорост и лечение на ХБЗ (консервативно и диализно)

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

Резултатите на едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, с включени консервативно лекувани деца с ХБЗ и такива на диализно лечение, показва подобна растежна скорост при двете групи (2,9 cm/6 мес и 3,0 cm/6 мес.) [153] – резултат, сходен с нашия. G. Rizzoni и съавт. също не установяват зависимост между степента на бъбречното увреждане и растежна скорост [15]. Други автори, като В. Tönshoff и съавт. намират добро повлияване в растежната скорост и на деца на диализно лечение, D. Haffner и съавт. пък намират по-добра растежна скорост при деца с ХБЗ 2-4 ст, отколкото при тези на диализно лечение [99, 150].

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

Съобщенията в литературата относно скоростта на растежа са противоречиви, но има единно мнение, че отговорът на лечението с rhGH при деца с ХБЗ 2-4 стадий е по-добър, отколкото при деца на продължително диализно лечение [137]. Това показва, че ръстът само частично може да се повлияе от екзогенен GH, т.е. терапията с rhGH не премахва необходимостта от оптимизиране на лечението, с цел да се намали времето за диализно лечение.

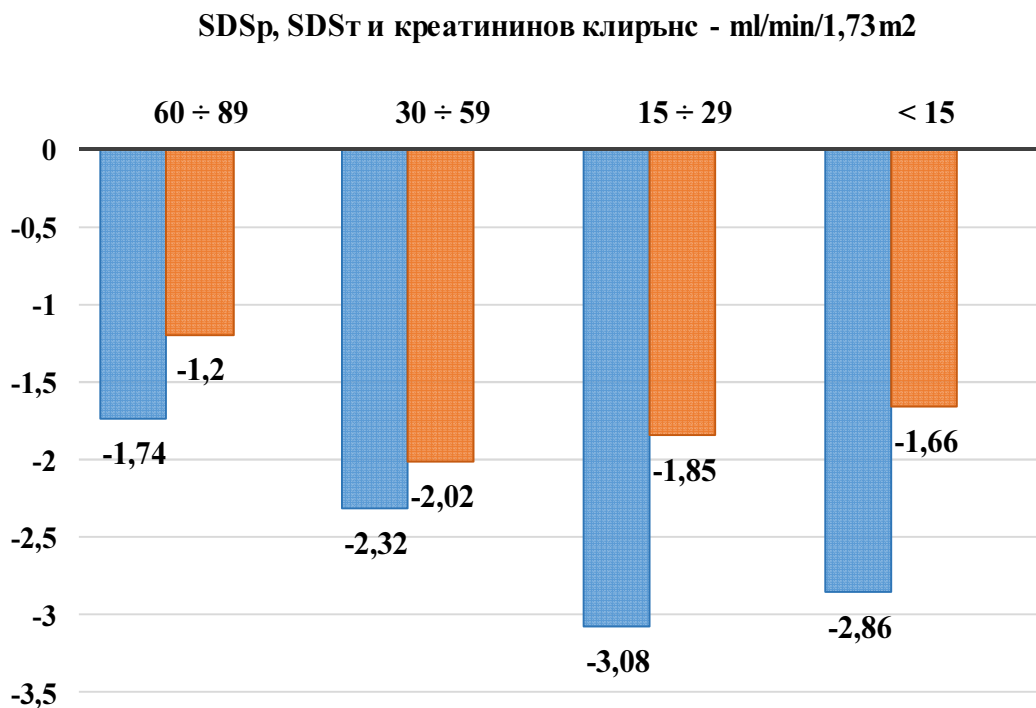
Интересен е фактът, че въпреки съществуването на биологично „търсене“ на наваксването на ръста, децата на диализно лечение имат по-лош отговор към лечението с rhGH [23]. Предиктор на отговора на лечението с rhGH при деца с ХБЗ наред с първоначалното изоставане в ръста е и провежданото лечение на БН – консервативно или диализно.

78

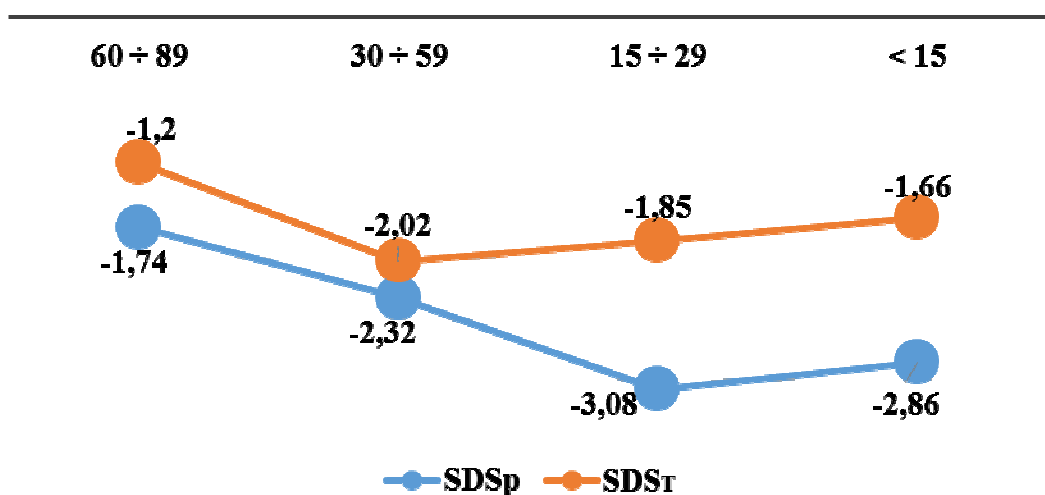
5.5. Растежен отговор и бъбречна функция

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

Изоставането на тегло е най-голямо при децата с креатининов клирънс $30 \div 59$ ml/min/1,73m² (фиг. 18 и 19):



Фиг. 18. Изоставане на ръста и теглото и стойности на креатининовия клирънс в началото на лечение с rhGH



Фиг. 19. Изоставането на тегло предхожда тежкото изоставане в ръста

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

Освен най-тежко засягане в ръста, децата с креатининов клирънс $15 \div 29 \text{ ml/min/1,73m}^2$ са и най-многобройната група – 58,8 % от всички деца с ръст под 3-я перцентил (табл. 21):

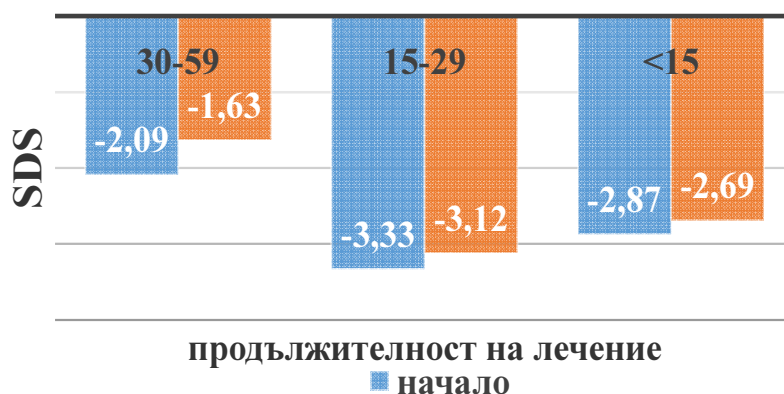
Табл. 21. Процентно съотношение на децата с тежко изоставане в растежа в различните стадий на ХБЗ

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

80

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

Наблюдава се положителна корелация между ГФ и растежния отговор към лечението с rhGH. Тази връзка очевидно не зависи от възрастта, а от степента на бъбречното засягане (фиг. 20):



Фиг. 20. Връзка между ГФ и растежен отговор

Лечението с rhGH дава значимо по-добро израстване на височина в ранните стадии на ХБЗ /3-ти стадий/, при креатининов клирънс 30-59 ml/min/1,73m²/. Това потвърждава отново, че лечението с rhGH трябва да започва в ранните стадии на ХБЗ.

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

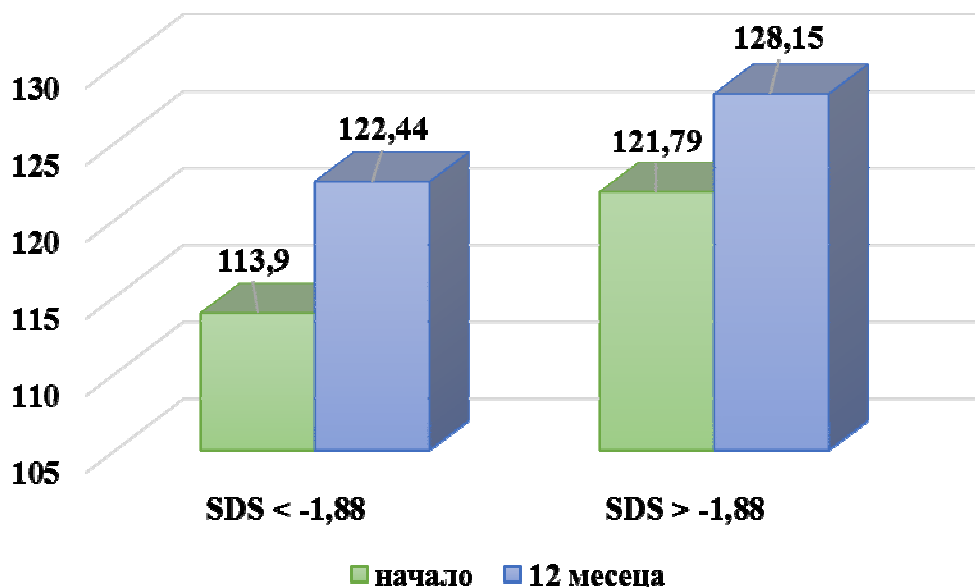
Анализът на данните показва, че лечението с rhGH (в доза 28 IU/m²/седмица) при деца с ХБЗ 2÷5 стадий води до значимо увеличение на крайния ръст. В подкрепа на добрите резултати, наблюдаваното намаление на изоставането в ръста е представено като намаление на SDSp от -2,75 до -1,64 на петата година. Установяват се значими разлики в динамика при ръста ($p < 0,05$). При показателя SDSp статистически значима разлика се наблюдава на 12-я месец ($p = 0,021$) и на 48-я месец в сравнение с началото ($p = 0,013$). Съществува обратно пропорционална зависимост между ръста и продължителността на лечението ($r = -0,438$, $p < 0,002$), при която пониският ръст изисква по-дълго лечение, но крайният ръст не зависи от продължителността на лечението. Това подкрепя изводите за мултифакторната генеза на отговора към лечението с rhGH.

Резултатите от направеното проучване са подобни на тези от предишни проучвания. A. Hokken-Koelega и съавт. докладват продължително и сигнификантно подобрене на ръста за период от 8 години [134]. R. Fine и съавт. намират значими и сигнификантни подобрения във височината на пациенти с ХБЗ, лекувани с rhGH: от SDSp = -2,6 в началото до SDSp = -0,7 на петата година [154]. Обратно на тези съобщения, J. Kari и L. Rees съобщават за запазване на ръста в границите на SDS = -2, без никакви подобрения при терапия над 5 години [155]. Тази вариация между проучванията, касаеща отговора на растежа при по-дълъг период на лечение с rhGH, може да се обясни с различия във възрастта, продължителността на ХБЗ, нивото на ГФ,

генетично заложената височина, височината преди лечението, храненето, комплайнса на пациентите [150]. Това доказва, че не само причините, водещи до изоставане в ръста при деца с ХБЗ, но и резултатите от лечението с rhGH са мултифакторни. Лечението трябва да бъде индивидуализирано, съобразено изцяло със състоянието на дадения болен.

Общото височинно израстване по време на периода на наблюдение при децата на лечение с rhGH е свързано положително с първоначалната степен на изоставане в растежа. Децата с $SDS < -1,88$ показват по-добро израстване от тези с $SDS > -1,88$ (фиг. 21):

82



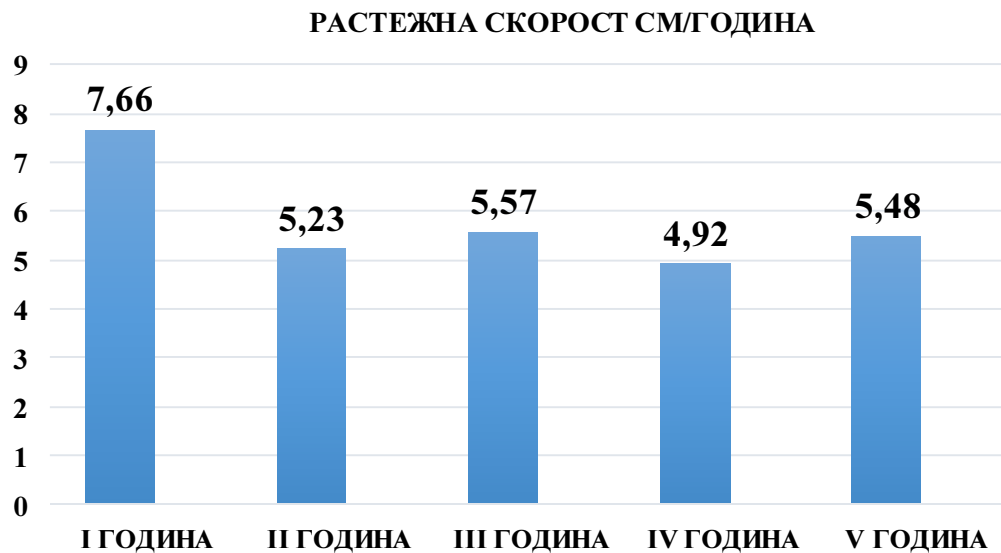
Фиг. 21. Израстване на ръст при $SDSp < и > -1,88$

Това явление е наблюдавано и при деца с идиопатичен нисък ръст или синдром на Turner, които са лекувани с rhGH. Предполага се, че ефикасността на лечението зависи от биологичното "търсене" за наваксване в растежа [23].

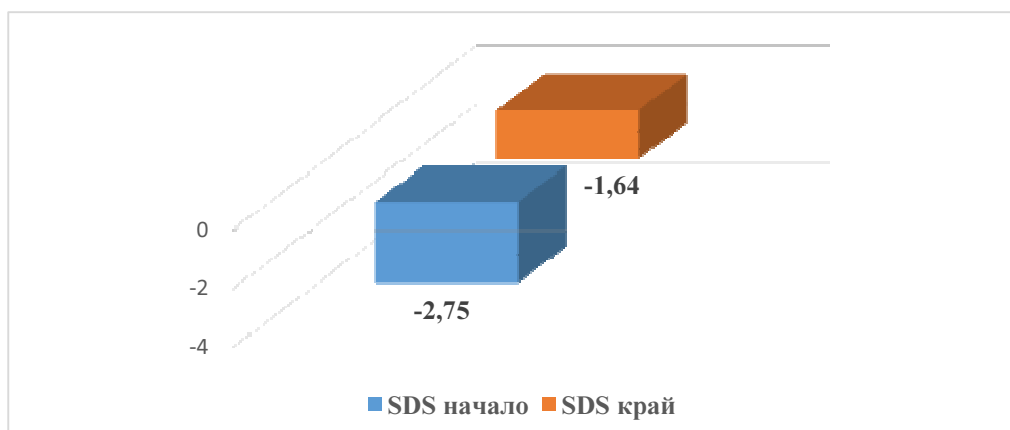
Растежната скорост, която се установява, е най-голяма през първата година след започване на лечението с rhGH. Това се потвърждава от всички автори. В направеното проучването през първата година се наблюдава изразено наваксване на растежа средно

7,66 cm/год. От втората година растежната скорост намаля средно до 5,37 cm/год., което е нормално за възрастта до пубертета и е еднакво за двата пола [134] - фиг. 22:

Фиг. 22. Проследяване на растежната скорост по години



Тази растежна скорост води до повишаване на ръста на децата с ХБЗ от 95,66 cm до 129,47 cm в края на лечението, а изразено чрез SDSp, от -2,75 в началото на лечението до -1,64 в края на лечението (фиг. 23 и фиг. 23а):



Фиг. 23. Графично представяне на промяната в SDSp в началото и края на лечението с rhGH



Фиг. 23а. Промяна на ръста (cm) в началото и края на лечението с rhGH

Многобройни проучвания при предпубертетни деца показват, че лечението с rhGH води до почти двукратно увеличение на растежната скорост през първата година от лечението с rhGH, с намаляващ, но все още значим ефект върху скоростта на растеж през втората година [134,150,154] – резултати, сходни с тези от проучването.

Установява се значима разлика при сравнението на стойностите на растежната скорост на 12-ти и 24-ти месец от началото на лечението с rhGH ($p = 0,026$).

При останалите сравнения наблюдаваните разлики са по-скоро клинично, отколкото статистически значими ($p > 0,05$). В 24-месечно проучване R. Fine и съавт. установяват, че пациентите, лекувани с rhGH, са имали по-голяма промяна във височината през първата година в сравнение с втората година на лечение [156]. Обобщавайки данните от 16 рандомизирани, двойно слепи, плацебо-контролирани проучвания с включени общо 809 деца, E. Hodson и съавт. установяват, че лечението с rhGH (в доза 28 IU/m²/седмица) води до сигнификантно увеличение на SDS_r на първата година (391 деца), на 6-я месец (27 деца) и на 1-вата година (287 деца) [157]. Във всички тези проучвания растежната скорост намалява през втората година, но

остава по-голяма, отколкото при нелекуваните деца. През първата година на лечение с rhGH се наблюдава нарастване на ръста с 3,88 cm повече в сравнение с нелекуваните деца, а през втората – с 2 cm повече [157].

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

При съпоставяне на изоставането в теглото, изразено в SDSт и възрастта на децата се наблюдава значителна право пропорционална връзка. Това поставя въпроса за храненето на децата с ХБЗ и необходимостта от достатъчен калориен внос. Въпреки, че някои автори считат, че „насилственото“ хранене чрез сонда не води до резултати и пак се стига до лечение с rhGH, ние сме на мнение, че то, заедно с правилното консервативно лечение, може да доведе до израстването на децата и по-леко изоставане в ръста. И, ако въпреки това се наложи лечение с rhGH, то би имало по-добър ефект.

Проучването установява, че при децата, лекувани с rhGH, нарастването на тегло изпреварва това на ръста ($p < 0,05$). Този факт доказва анаболния ефект на хормона. Двата показателя остават в сигнификантна право пропорционална връзка ($p < 0,001$) през целия период на наблюдение (табл. 22):

Табл. 22. Зависимост между промяната на ръста и теглото в хода на лечение с rhGH

Корелационни връзки ръст-тегло			
Проследяване	r	p	N
Начало	0,96	<0,001	49
След 3 месеца	0,855	<0,001	32
След 6 месеца	0,925	<0,001	33
След 9 месеца	0,93	<0,001	37

След 12 месеца	0,903	<0,001	36
След 18 месеца	0,929	<0,001	28
След 24 месеца	0,894	<0,001	28
След 30 месеца	0,927	<0,001	23
След 36 месеца	0,953	<0,001	22
След 42 месеца	0,911	<0,001	15
След 48 месеца	0,936	<0,001	10
След 54 месеца	0,828	<0,001	12
След 60 месеца	0,766	<0,001	10

За да се сравнят измененията на ръста и теглото, се изчисляват относителните нараствания изразени в процент. Сравненията са направени на 12-тия и 48-мия месец. И за двата периода се установява нарастване на теглото в по-голяма степен в сравнение с ръста ($p < 0,05$) - табл. 23 и фиг. 24:

Табл. 23. Процентно нарастване на ръста и теглото при лечение с rhGH на 12-я и 48-я месец

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

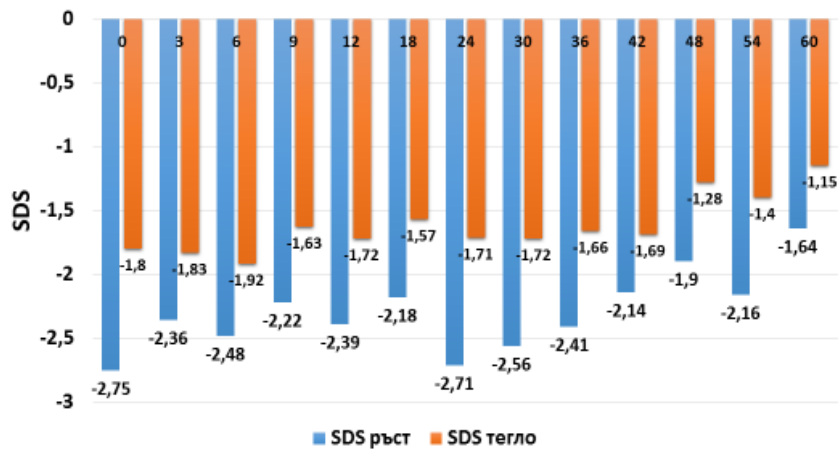
ОТНОСИТЕЛНИ НАРАСТВАНИЯ НА РЪСТ И ТЕГЛО



Фиг. 24. Графично изображение на процентно нарастване на ръста и теглото при лечение с rhGH

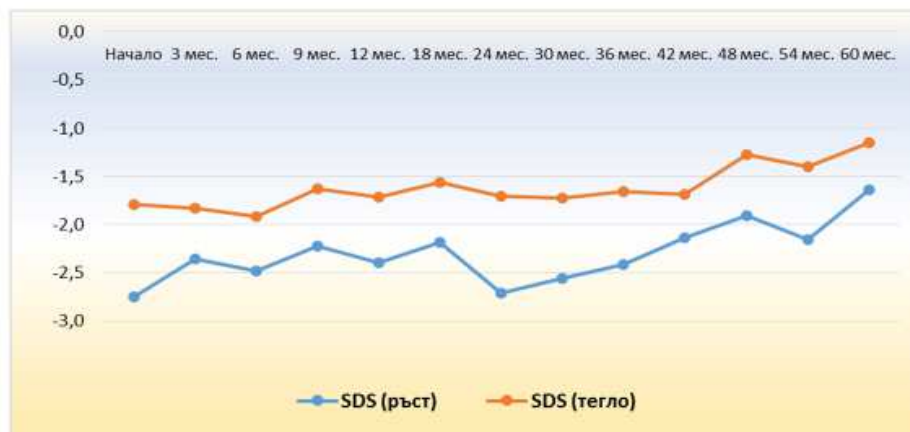
Намалението на показателя SDS_p през първата година от лечението допринася за 32,4 % общото повишаване на ръста за проследявания период (фиг. 25 и фиг. 26):

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



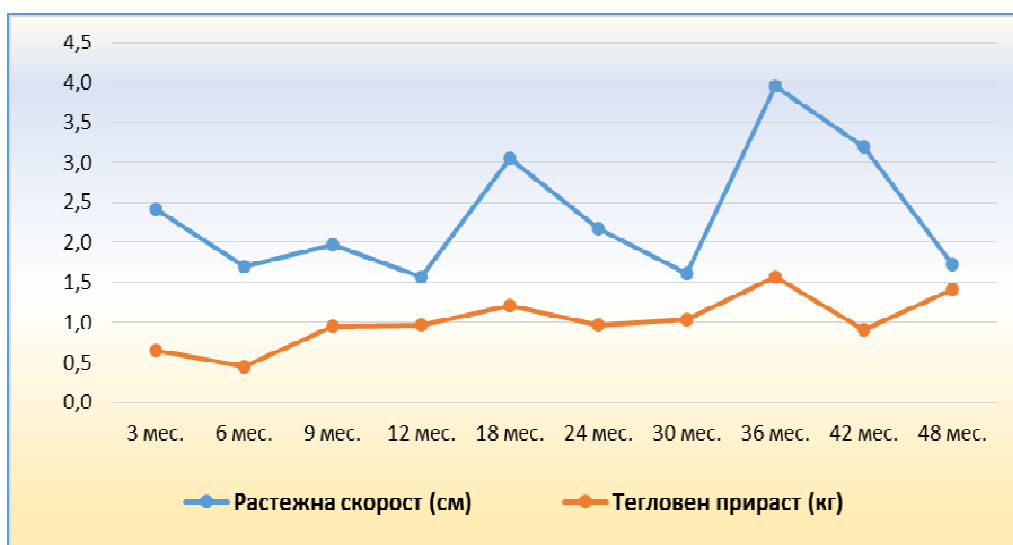
Фиг. 25. Промяна в изоставането в ръста и теглото по време на лечението с rhGH

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



Фиг. 26. Графично изображение на промените в SDS рѝст и SDS тегло при лечение с rhGH

Наблюдава се значима разлика при сравнението на стойностите на растежната скорост на 12-ти и 24-ти месец ($p = 0,026$) - фиг. 27:



Фиг. 27. Графично изображение на растежната скорост и тегловния прираст при лечение с rhGH

Сравнителният анализ показва значимо добро повлияване на ръста и теглото в динамика ($p < 0,05$). Най-добро статистически значимо израстване, изразено като SDSr се наблюдава на 12-тия и на 48-тия месец в сравнение с началото ($p = 0,021$ и $p = 0,013$, съответно). Статистически значима разлика се наблюдава и при сравнението на стойностите на растежната скорост на 12-тия спрямо 24-тия месец ($p =$

0,026). При останалите сравнения наблюдаваните разлики не са статистически значими ($p > 0,05$) – табл. 24.

Табл. 24. Сравнителен анализ на показателите за растеж в динамика

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

89

Установява се значима обратно пропорционална зависимост между продължителността на лечение и началните стойности на ръста (cm) и теглото (kg) ($r = -0,438$, $p = 0,002$ и $r = -0,408$, $p = 0,004$, съответно) – табл. 25 и табл. 26. **Това показва, че по-ниският ръст изисква по-дълго лечение. Крайният ръст, обаче, не зависи от продължителността на провежданото лечение.**

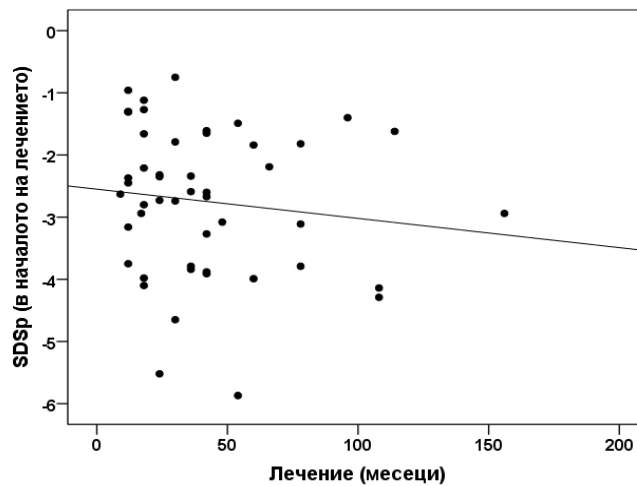
Табл. 25. Корелационна връзка на продължителността на лечението с ръста и теглото в началото

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

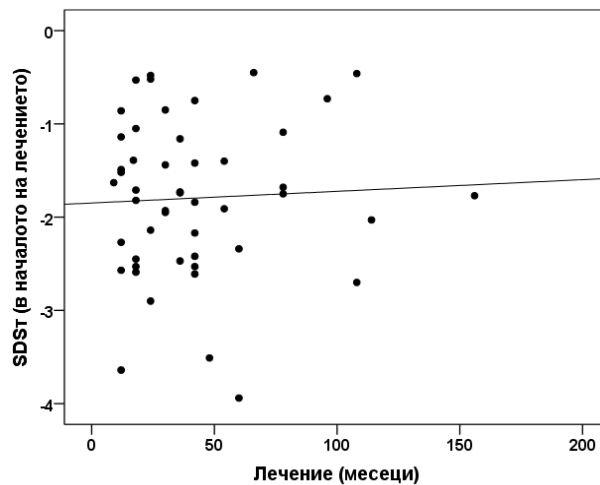
Табл. 26. Корелационна връзка на продължителността на лечението с ръста и теглото след 48 месеца

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

При показателите SDS_p и SDS_t не се установява статистически значима връзка между стойностите им в началото на лечението и неговата продължителност ($r = -0,128$, $p = 0,381$, $n = 49$ и $r = 0,048$, $p = 0,743$, $n = 49$, съответно) - фиг. 28 и фиг. 29:



Фиг. 28. Корелационна зависимост между продължителността на лечението с rhGH и SDS_p в началото / $R = -0.128$, $p = 0.381$, $N = 49$ /



Фиг. 29. Корелационна зависимост между продължителността на лечението с rhGH и SDS_t в началото / $R=0.048$, $p=0.743$, $N=49$ /

Всички заболявания, независимо от етиологията на ниския ръст, които са свързани с лечение с rhGH, имат повлияване на изоставането в растежа, но все още са малко дългосрочните проучвания за ефекта от лечението при деца с ХБЗ. Резултатите от проучването са за пет годишен период, поради малкия брой на децата след това. Децата с тежко изоставане на ръст ($SDSp < -2,00$) в началото са 69,4 %, а в края на петгодишния период – 40 %. Установи се, че дългосрочният растежен отговор към rhGH е много по-добър при деца на консервативно лечение, отколкото при деца на диализа; при момчетата отколкото при момичетата; в малката възраст в сравнени с по-голямата; при уропатиите и дис- и хипоплазиите; при ранните стадии на ХБЗ.

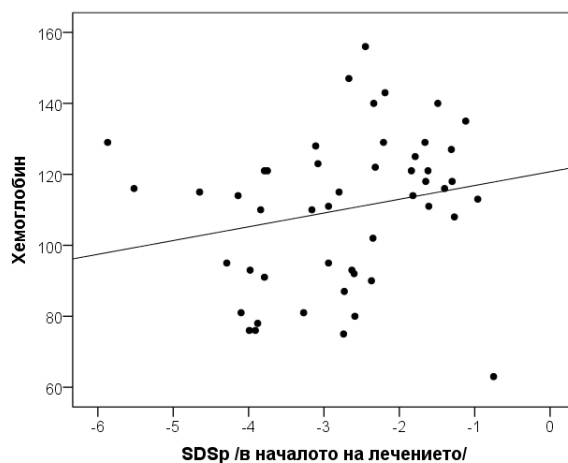
91

Това потвърждава отново тезата ни, че растежният отговор към лечението с rhGH е сложен и мултифакторно обусловен, а защо не и индивидуален.

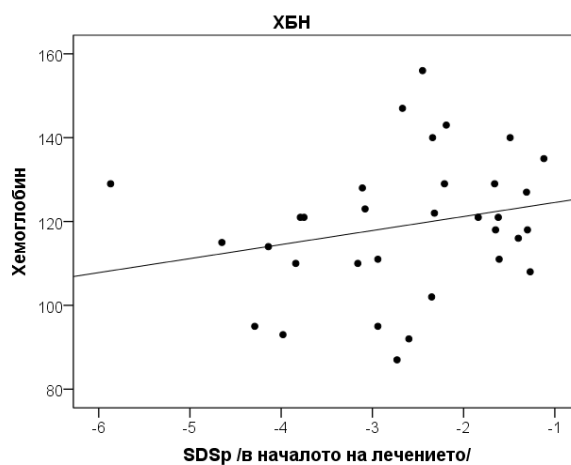
5.7. Растежен отговор и хемоглобин

Анемията се свързва класически с нисък ръст. Около 46 % от децата с ХБЗ са със стойности на хематокрита по-ниски от 34 %. Корекцията на анемията подобрява метаболизма на протеините, качеството на живот и сърдечната функция. Лечението с еритропоетин подобрява растежа, но не при всички. По литературни данни анемията има умерена, но сигнификантна връзка с ниския ръст [158].

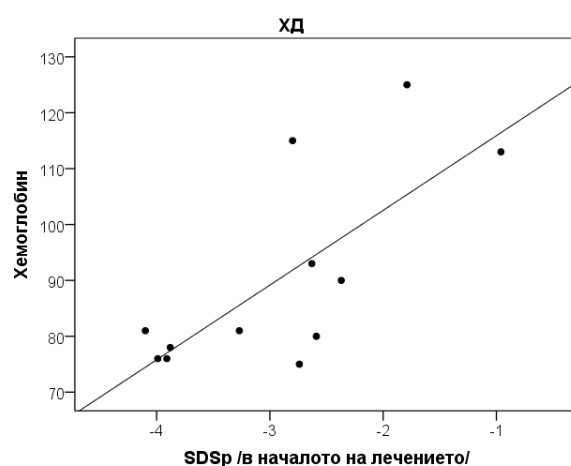
Установяваме значима положителна корелационна връзка между изоставането в ръста в началото на лечението с rhGH и хемоглобиновите нива ($r = 0,302$, $p = 0,035$, $n=49$) - фиг. 30, като децата на диализно лечение са с по-силно изразена корелация - фиг. 31 и фиг. 32.



Фиг. 30. Връзка между изоставането в ръста в началото на лечението с rhGH и нивото на хемоглобина



Фиг. 31. Корелационна връзка между нива на хемоглобин и SDSp при деца с ХБЗ 2÷4 стадий



Фиг. 32. Положително корелационна връзка между нива на хемоглобин и SDSp при деца с ХБЗ 5стадий- диализа

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

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

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

93

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

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

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

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

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

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

Не се установява връзка също и между растежната скорост и нивата на хемоглобина ($p > 0,05$). Резултатите от проучването, подобно на други мултицентрови проучвания, показват повлияване на израстването на височина от хемоглобиновите нива. Анемията е независим рисков фактор за ниския ръст. В проучване с 49 деца на лечение с еритропоедин, М. Воеhm и съвт. описват добър ефект по отношение на наваксването на растежа при 40 % от децата , като не се е налагало приложение на rhGH. Останалите 60 % не са имали подобен ефект [158].

В хода на проучването, при относително стабилни и непроменливи нива на хемоглобина, се наблюдава статистически

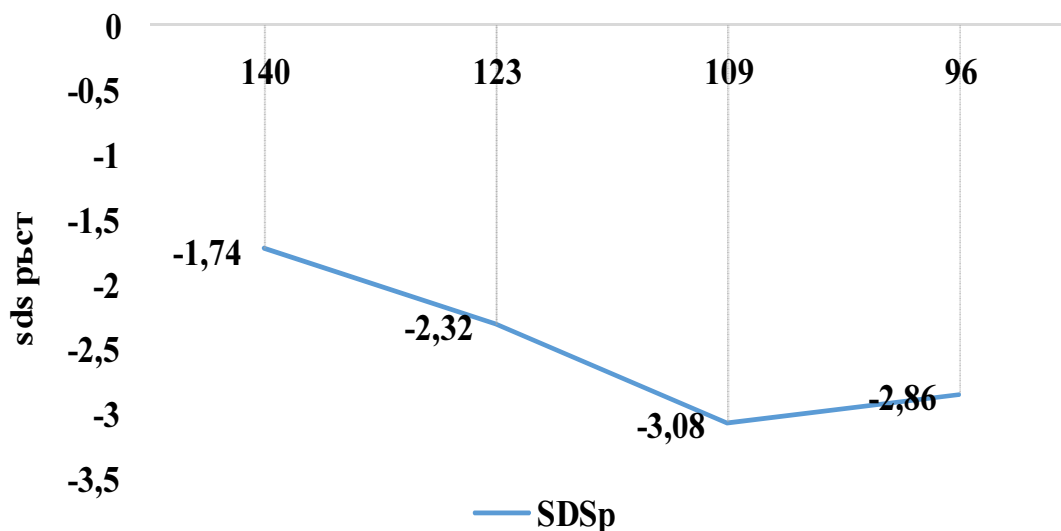
значимата промяна в ръста. Резултатите показват значително подобряване на ръста от SDS -2,75 на SDS -1,67 при едни и същи хемоглобиновите нива – 109,27 g/l в началото и 112,3 g/l на 60-тия месец от лечението с rhGH (фиг. 33):



Фиг. 33. Съпоставка между средното хемоглобиново ниво и SDSp в началото и края на лечение с rhGH

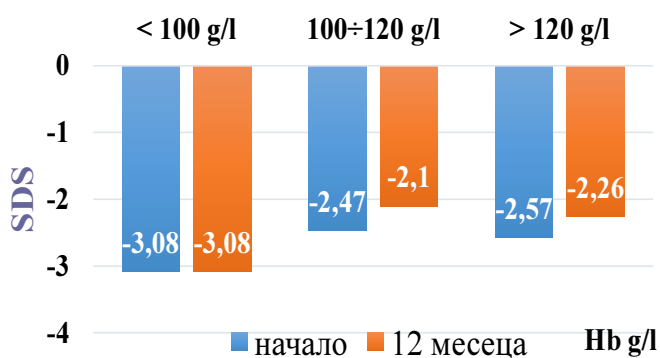
Съществува корелационна връзка между нивото на ГФ, хемоглобиновото ниво и изоставането в ръста. Колкото ГФ е по-висока, толкова хемоглобиновото ниво е по-високо, а изоставането в ръста е по-малко (фиг. 34). Затова лечението на анемията от бъбречен произход трябва да започва рано, с цел предотвъртяване на тежкото изоставане в ръста. Въпреки че, лечението с еритропоедин не е панацея за израстването на ръст при деца с ХБЗ, то е необходимо.

стадий на ХБЗ, хемоглобиново ниво и изоставане в ръста



Фиг. 34. Връзка между изоставането на ръст, хемоглобиновото ниво и стадия на ХБЗ

Установи се по-добро израстването на ръст при по-високи стойности на хемоглобина (фиг. 35). Това отново потвърждава, че лечението с rhGH трябва да започва в ранните стадии на ХБЗ, при стойности на хемоглобина в референтни граници за съответния пол и възраст.



Фиг. 35. Израстване на ръст и хемоглобинови нива

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

5.8. Метаболитен контрол на лекуваните деца с rhGH

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

➤ Водно-електролитна обмяна

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

Табл. 30А. Серумни нива на натрий

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

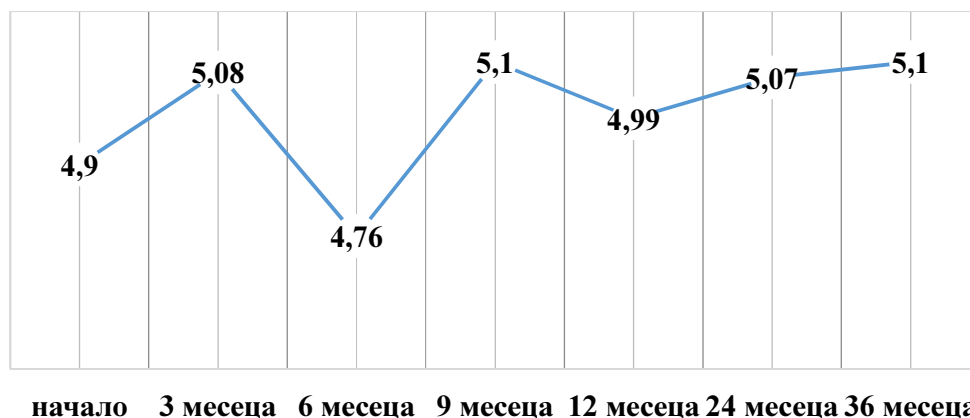
97

Табл. 30Б. Серумни нива на калий

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

➤ Въглехидратна обмяна

Основната метаболитна промяна при приложение на екзогенен растежец хормон е увеличаване на серумните нива на инсулин. При болните от проучването не се намират отклонения нито в насока към хипер-, нито към хипогликемия (фиг. 36):



Фиг. 36. Средни стойности на кръвната захар на гладно при лечение с rhGH

➤ **Белтъчна обмяна**

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

Изследванията показват, че няма корелация между изоставането в ръста ($SDS = -2,92$) и нивата на серумния албумин (средно 40,63 g/l при децата от проучването). Такива са и данните от анализа на NAPRTCS [21, 151]. Подобряването само на хранителният статус не води до подобряване на растежа при деца с ХБЗ.

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

Табл. 31А. Серумни нива на общ белтък

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

9 месеца	4	62,13	8,13	62,25	52,30	71,70
12 месеца	4	65,23	6,13	64,65	58,90	72,70

Табл. 31Б. Серумни нива на албумин

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

➤ **Чернодробна функция**

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

Табл. 32А. Серумни нива на АСАТ

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

Табл. 32Б. Серумни нива на АЛАТ

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

Табл. 32В. Серумни нива на ГГТП

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

➤ Калциево-фосфорна обмяна, PTH

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

Табл. 33А. Серумни нива на калций

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

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

Табл. 33Б. Серумни нива на фосфор

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

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

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

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

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

➤ **Бъбречна функция**

Физиологичното действие на растежния хормон води до увеличаване на ГФ и реналния плазмен обем, което от своя страна, се

свързва с гломерулна хиперфилтрация, водеща до гломерулосклероза. Въпреки това, при деца получаващи терапия с rhGH, не е установено влошаване на бъбречната функция. Това се потвърждава и в настоящото проучване. Не се установи влошаване на ГФ в хода на лечение с rhGH. Корелационната връзка е обратно пропорционална през целия период на лечение, със статистическа значимост на 3-я, 6-я и 18-я месец от лечението (табл. 34):

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

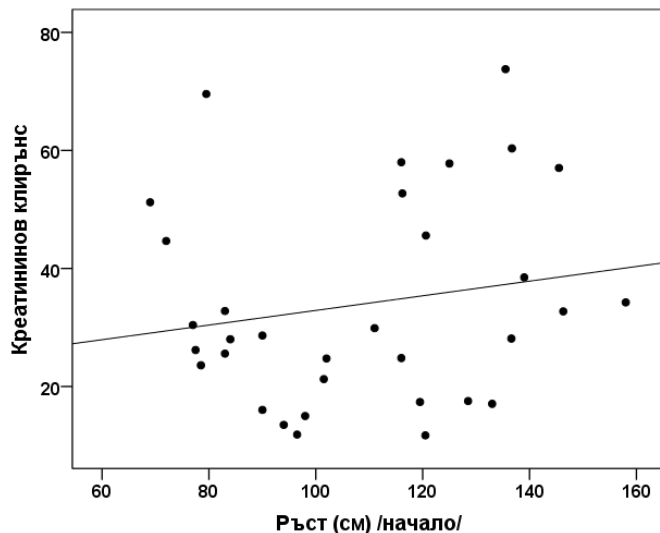
Корелационни връзки ГФ-ръст			
проследяване	r	p	N
начало	-0,192	0,185	49
след 3 месеца	-0,381	0,034	31
след 6 месеца	-0,534	0,002	32
след 9 месеца	-0,240	0,152	37
след 12 месеца	-0,245	0,150	36
след 18 месеца	-0,415	0,028	28
след 24 месеца	-0,150	0,455	27
след 30 месеца	-0,322	0,143	22
след 36 месеца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

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

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

Корелационни връзки ГФ-тегло			
проследяване	r	p	N
начало	-0,160	0,272	49
след 3 месеца	-0,245	0,184	31
след 6 месеца	-0,497	0,004	32
след 9 месеца	-0,134	0,431	37
след 12 месеца	-0,173	0,312	36
след 18 месеца	-0,394	0,038	28
след 24 месеца	-0,160	0,425	27
след 30 месеца	-0,291	0,189	22
след 36 месеца	-0,397	0,083	20
след 42 месеца	-0,464	0,095	14
след 48 месеца	-0,681	0,030	10
след 54 месеца	-0,427	0,190	11
след 60 месеца	-0,576	0,082	10

Лечението с rhGH няма значимо влияние върху нивото на ГФ. То е свързано с нарастването на растежната скорост, но не повлиява ГФ ($r = 0,175$, $p = 0,330$, $N = 33$ деца с ХБЗ 2÷4 стадий) - фиг. 37:



Фиг. 37. Корелационна връзка между нарастване на височина и креатининов клирънс

Това е описано от повечето автори през годините [11, 21, 78]. По-нови съобщения също не намират статистически значим ефект върху серумния креатинин и бъбречната функция [159-162].

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

Табл. 36А. Серумни нива на урея

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

Табл. 36Б. Серумни нива на креатинин

креатинин	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
начало	7	237,29	149,50	219,00	66,00	504,00	
3 месеца	7	282,14	201,07	240,00	38,00	639,00	n/a

6 месеца	7	292,86	190,82	288,00	52,00	626,00
9 месеца	7	300,29	174,25	281,00	62,00	541,00
12 месеца	7	325,14	178,08	318,00	91,00	608,00

Табл. 36В. Креатининов клирънс

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

Резултатите от проучването показват, **че лечението с rhGH не дава негативно отражение върху метаболитната обмяна.** Това съобщават и повечето автори. Обратно, D. Fischer и съавт. намират, че краткосрочното лечение с rhGH при пациенти с ХБЗ не засяга само секрецията на инсулин и глюкозния метаболизъм, но повлиява и липидния статус, вкл. нивата на LDL-холестерол, лептин и хомоцистеин. Те препоръчват провеждането на дългосрочни проучвания, за да се оцени въздействието на rhGH върху сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност [163].

5.9. Костна и хронологична възраст

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

Табл. 37. Костна и хронологична възраст

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

5.10. Растежен отговор и кръвно налягане

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

106

5.11. Фундоскопия

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

6. ИЗВОДИ

1. Намерената висока честотата на тежко изоставане на ръста във всички възрастови групи при децата с ХБЗ 2-5 стадий говори за непознаване на проблема и късна диагноза
2. Лечението с rhGH има статистически и клинически значим ефект върху нарастването на ръста при деца с ХБЗ, но отговорът към лечението с rhGH е мултифакторен.
3. Резултати от проучването показват: полът, малката възраст и ранното започване на лечението с rhGH, диагнозата довела до ХБЗ, стадия на ХБЗ, лечението на ХБЗ – консервативно или диализното и анемията като фактори, определящи отговора към лечението с rhGH.
4. Наблюдава се право пропорционална корелация между костната и хронологичната възраст.
5. Лечението с rhGH при деца с ХБЗ не води до влошаване на бъбречната функция.
6. Не се установяват промени в метаболитния статус при децата на лечение с rhGH
7. Всички деца с ХБЗ 2-5 стадий и изоставане в ръста показват положително повлияване на ръста при лечение с rhGH без значими странични прояви
8. За да се достигне таргентния ръст, лечението трябва да започва в ранните стадии на ХБЗ и да е продължително.
9. Прилагането на rhGH при деца с ХБЗ 2-5 стадий и изоставане в ръста е средство на избор за достигане на нормален ръст при тези деца.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

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

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

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

Те ще помогнат, от една страна, общопрактикуващите лекари рано да обърнат внимание на проблема и да насочат децата към детски нефролог навреме, а, от друга страна, ще помогнат на лекарите –

специалисти, в подхода към ранната преценка и оптималното лечение на ниския ръст при деца с ХБЗ.

8. ПРИНОСИ

А. Приноси с оригинален характер

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

Б. Приноси с потвърдителен характер

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

9. ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. Анадолийска А, Русинов Д, Митева П, Минкова М. Терминална бъбречна недостатъчност в детската възраст – 10 години детски диализен център. Педиатрия, 1996; 3: 16-18.
2. Kuss R, Legrain M, Mathe G, et al. Homologous human kidney transplantation. Experience with six patients. Postgrad. Med. J., 1962; 38: 528-531.
3. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, et al. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr. Nephrol., 2012; 27(3): 363-373.
4. Harambat J, Bonthuis M, van Stralen KJ, et al. Adult height in patients with advanced CKD requiring renal replacement therapy during childhood. Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2014; 9(1): 92-99.
5. Al-Uzri A, Matheson M, Gipson DS, et al. The impact of short stature on health-related quality of life in children with chronic kidney disease. J. Pediatr., 2013; 163(3): 736-741.
6. Hartung EA, Furth SL. Growth in children on renal replacement therapy: a shrinking problem?. Pediatr. Nephrol., 2013; 28(10): 1905-1908.
7. Furth SL, Hwang W, Yang C, et al. Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end-stage renal disease. Pediatr. Nephrol., 2002; 17(6): 450-455.
8. Wong CS, Gipson DS, Gillen DL, et al. Anthropometric measures and risk of death in children with end-stage renal disease. Am. J. Kidney Dis., 2000; 36(4): 811-819.
9. Betts PR, Magrath G. Growth pattern and dietary intake of children with chronic renal insufficiency. Br. Med. J., 1974; 2(5912): 189-193.
10. Jones R, Rigden S, Barratt T, et al. The effects of chronic renal failure in infancy on growth, nutritional status and body composition. Pediatric Research, 1982; 16(9): 784-791.

11. Rees L, Rigden S, Ward G. Chronic renal failure and growth. *Archives of Disease in Childhood*, 1989; 64: 573-577.
12. Schaefer F, Mehls O. Endocrine, metabolic and growth disorders. *Paed. Nephrol.*, 1994; 3rd Ed.: 1241-1286.
13. Karlberg J, Schaefer F, Hennicke M, et al. Early age-dependent growth impairment in chronic renal failure. *Paed. Nephrol.*, 1996; 10(3): 283-287.
14. Van Dyck M, Bilem N, Proesmans W. Conservative treatment for chronic renal failure from birth: a 3-year follow-up study, *Pediatr. Nephrol.*, 1999; 13(9): 865-869.
15. Rizzoni G, Basso T, Serati M. Growth in children with chronic renal failure on conservative treatment. *Kidney Int.*, 1984; 26(1): 52-58.
16. Кварацхелия МВ, Зверев ДВ, Нагаева ЕВ. Опыт лечения рекомбинантным человеческим гормоном роста низкорослых детей с хронической почечной недостаточностью. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2008; 5: 65-72.
17. Иванов ДД, Кушниренко СВ. Задержка роста у детей с хронической почечной недостаточностью. Пути решения проблемы. *Современная педиатрия*, 2005; 2:191-194.
18. Fine RN. Etiology and treatment of growth retardation in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a historical perspective. *Pediatr. Nephrol.*, 2010; 25(4): 725-732.
19. Schaefer F, Winger AM, Hennicke M, et al. Growth charts for prepubertal children with chronic renal failure due to congenital renal disorders. *Pediatr. Nephrol.*, 1996; 10(3): 288-293.
20. Pottel H, Hoste L, Delanaye P. Abnormal glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults starts below 75mL/min/1.73m², 2015; 30: 821-828.

21. Seikaly MG, Salhab N, Gipson D, et al. Stature in children with chronic kidney disease: analysis of NAPRTCS database. *Pediatr. Nephrol.*, 2006; 21(6): 793-799.
22. Klare B, Strom T.M, Hahn H. Remarkable long-term prognosis and excellent growth in kidney-transplant children under cyclosporine monotherapy. *Transplant Proceedings*, 1991; 23(1 Pt 2): 1013-1017.
23. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wuhl E, Tonshöff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 343(13): 923-930.
24. Schaefer F, Seidel C, Binding A, et al. Pubertal growth in chronic renal failure. *Pediatric Research*, 1990; 28(1): 5-10.
25. Saenger P, Wiedemann E, Schartz E, et al. Somatomedin and growth after renal transplantation. *Pediatric Research*, 1974; 8:163-169.
26. Broyer M, Guest G. Growth after kidney transplantation-a single centre experience. *Pediatric and Adolescent Endocrin.*, 1989; 20: 36-45.
27. Tejani A, Cortes L, Sullivan EK. A longitudinal study of the natural history of growth post-transplantation. *Kidney Int. Supp.* 1996; 53: 103-108.
28. Clot JP, Crosnier H, Guest G, et al. Effect of growth hormone on growth factors after renal transplantation. *Pediatr. Nephrol.*, 2001; 16(5): 397-403.
29. Sarna S, Hoppu K, Neuvonen PJ, et al. Methylprednisolone exposure, rather than dose, predicts adrenal suppression and growth inhibition in children with liver and renal transplantation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82(1): 75-77.
30. Grenda R. Effect of steroid avoidance and novel protocols on growth in paediatric renal transplant patients, *Pediatr. Nephrol.*, 2010; 25(4): 747-752.

31. Jabs K, Sullivan EK, Avner ED, et al. Alternate-day steroid dosing improves growth without affecting graft survival or long-term graft function. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study Transplantation, 1996; 61(1): 31-36.
32. Broyer M, Gest G, Gagnadoux M. Growth rate in children receiving alternate-day corticosteroid treatment kidney transplantation. *Journal of Pediatrics*, 1992; 120(5): 721-725.
33. Fennell RS 3rd, Love JT, Carter RL, et al. Statistical analysis of statural growth following kidney transplantation. *European J of Pediatrics*, 1986; 145(5): 377-379.
34. Harambat J, Cochat P. Growth after kidney transplantation. *Pediatr Nephrol.*, 2009; 24(7): 1297-1306.
35. Hokken-Koelega AC, Van Zaal MA, de Ridder MA, et al. Growth after renal transplantation in prepubertal children: impact of various treatment modalities. *Pediatric Research*, 1994; 35(3): 367-371.
36. Ingerlfinger J, Grupe W, Harmon W, et al. Growth acceleration following renal transplantation in children less than 7 years of age. *Pediatrics*, 1981; 68(2): 255-259.
37. Bosque M, Muniain A, Bewick M, et al. Growth after renal transplants. *Archives of Disease in Childhood*, 1983; 58: 110-114.
38. Helling TS, Nelson PW, Reed L, et al. A seven year experience with kidney transplantation for pediatric end stage renal disease. *Molecular Medicine*, 1994; 91(1): 33-37.
39. Kohaut E, Tejani A. The 1994 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatric Nephrology*, 1996; 10(4): 422-434.
40. Tejani A, Cortes L, Sullivan EK. A longitudinal study of the natural history of growth post-transplantation. *Kidney Int. Supp.*, 1996; 53: 103-108.

41. van Diemen-Steenvoorde R, Donckerwolcke R, Brackel H. Growth and sexual maturation in children after kidney transplantation. *J. Pediatrics*, 1987; 110(3): 351-356.
42. Rees L, Riqden S, Ward G. Chronic renal failure and growth. *Arch. Dis. Child.* 1989; 64(4): 573-577.
43. Gupta V, Lee M. Growth hormone in chronic renal disease. *Indian J Endocrinol. Metab.*, 2012; 16(2): 195-203.
44. Sancher CP. Growth-plate cartilage in chronic renal failure. *Pediatr. Nephrol.*, 2010; 25(4): 643-649.
45. Nash MA, Torrado AD, Greifer I. Renal tubular acidosis in infants and children. *J of Pediatrics*, 1972; 80(5): 738-748.
46. McSherry E. Acidosis and growth in nonuremic renal disease. *Kidney Int.*, 1978; 14(4): 349-354.
47. Haffner D, Weinfurth A, Seidel C. Body growth in primary de Toni-Debré-Fanconi syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 1997; 11(1): 40-45.
48. Bartsocas CS, Bernstein J, Orloff S, et al. A familial syndrome of growth retardation, severe Fanconi-type renal disease and glomerular changes--a new entity?. *Int. J. Pediatr. Nephrol.*, 1986; 7(2): 101-106.
49. Hodson E, Shaw P, Evans R, et al. Growth retardation and renal osteodystrophy in children with chronic renal failure. *J Pediatrics*, 1983; 103(5): 735-740.
50. Lam C, Arneil G. Long-term dwarfing effects of corticosteroid treatment for childhood nephrosis. *Archives of Disease in Childhood*, 1968; 43(231): 589-594.
51. Travis LB, Chesney R, McEnery P, et al. Growth and glucocorticoids in children with kidney disease. *Kidney Int.*, 1978; 14(4): 365-368.
52. Foote KD, Brockiebank JT, Meadow SR. Height attainment in children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *The Lancet*, 1985; 2(8461): 917-919.

53. da Silva VA, Zurbrügg RP, Lavanchy P, et al. Long-term treatment of infantile nephropathic cystinosis with cysteamine. *New Engl. J. Med.*, 1985; 313(23): 1460-1463.
54. Gahl WA, Reed GF, Thoene JG, et al. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *New Engl. J. Med.*, 1987; 316(16): 971-977.
55. Ikizler T, Greene J, Wingard R, et al. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc. Nephrology*, 1995; 6(5): 1386-1391.
56. Foreman JW, Abitbol CL, Trachtman H, et al. Nutritional intake in children with renal insufficiency: a report of the growth failure in children with renal diseases study. *J. Am. Coll. Nutr.*, 1996; 15(6): 579-585.
57. Orejas G, Santos F, Malaga S, et al. Nutritional status of children with moderate chronic renal failure. *Pdiatric Nephrology*, 1995; 9(1): 52-56.
58. Baur LA, Knight JF, Crowford BA, et al. Total body nitrogen in children with chronic renal failure and short staature. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1994; 48(6): 433-441.
59. Wingen A, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomized multicenter study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. *The Lancet*, 1997; 349(9059): 1117-1123.
60. Boirie Y, Broyer M, Gagnadoux MF, et al. Alterations of protein metabolism by metabolic acidosis in children with chronic renal failure. *Kidney Int.*, 2000; 58(1): 236-241.
61. West CD, Smith WC. An attempt to elucidate the cause of growth retardation in renal disease. *Am. J. Dis. Child.*, 1956; 91(5): 460-465.
62. May RC, Kelly RA, Mitch WE. Metabolic acidosis stimulates protein degradation in rat muscle by a glucocorticoid-dependent mechanism. *J. Clin. Invest.*, 1986; 77(2): 614-621.

63. Williams B, Layward E, Walls J. Skeletal muscle degradation and nitrogen wasting in rats with chronic metabolic acidosis. *Clin. Sci. (Lond.)*, 1991; 80(5): 457-462.
64. Bailey J, Wang X, England BK, et al. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *J. Clin. Invest.*, 1983; 97(6): 1447-1453.
65. Challa A, Krieg R Jr, Thabet MA, et al. Metabolic acidosis inhibits growth hormone secretion in rats: mechanism of growth retardation. *Amer. J. of Physiology*, 1993; 265 (4 Pt 1): E547-553.
66. Challa A, Chan W, Krieg RJ Jr, et al. Effect of metabolic acidosis on expression of insulin-like growth factor and growth hormone receptor. *Kidney Int.*, 1993a; 44(6): 1224-1227.
67. Brünger M, Hulter H, Krapf R. Effect of chronic metabolic acidosis on the growth hormone/IGF1 endocrine axis: new cause of growth hormone insensitivity in humans. *Kidney Int.*, 1997; 51(1): 216-221.
68. Kuemmerle N, Krieg RJ Jr, Latta K, et al. Growth hormone and insulin-like growth factor in non-uremic acidosis and uremic acidosis. *Kidney Int. Suppl.*, 1997; 58: S102-105.
69. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease, *Pediatr. Nephrol.*, 2008; 23(1): 41-48.
70. Wassner SJ. Altered growth and protein turnover in rats fed sodium-deficient diets. *Pediatr. Res.*, 1989; 26(6): 608-613.
71. Wassner SJ. The effect of sodium repletion on growth and protein turnover in sodium-depleted rats. *Pediatr. Nephrol.*, 1991; 5(4): 501-504.
72. Heinly MM, Wassner SJ. The effect of isolated chloride depletion on growth and protein turnover in young rats. *Pediatr. Nephrol.*, 1994; 8(5): 555-560.

73. Schaefer F, Veldhuis J, Stanhope R, et al. Alterations in growth hormone secretion and clearance in peripubertal boys with chronic renal failure and after renal transplantation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994; 78(6): 1298-1306.
74. Haffner D, Schaefer F, Girard J, et al. Metabolic clearance of recombinant human growth hormone in health and chronic renal failure. *J. Clin. Invest.*, 1994; 93(3): 1163-1171.
75. Tönshoff B, Powell DR, Zhao D, et al. Decreased hepatic insulin-like growth factor(IGF)-1 and increased IGF binding protein-1 and-2 gene expression in experimental uremia. *Endocrinology*, 1997a; 138(3): 938-946.
76. Baumann G, Shaw MA, Amburn K. Regulation of plasma growth hormone-binding protein in health and disease. *Metabolism*, 1989; 38(7): 683-689.
77. Postel-Vinay MC, Tar A, Crosnier H, et al. Plasma growth hormone-binding activity is low in uremic children. *Pediatr. Nephrol.*, 1991; 5(4): 545-547.
78. Tönshoff B, Cronin MJ, Reichert M, et al. Reduced concentration of serum growth hormone (GH)-binding protein in children with chronic renal failure: correlation with GH insensitivity. The European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. The German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997b; 82(4): 1007-1013.
79. Blum WF. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins in chronic renal failure: evidence for reduced secretion of IGFs. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.*, 1991; 379: 24-31.
80. Lee PD, Hintz RL, Sperry JB, et al. IGF binding proteins in growth-retarded children with chronic renal failure. *Pediatr. Res.*, 1989; 26(4): 308-315.

81. Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, et al. Growth hormone resistance and inhibition of somatomedin activity by excess of insulin-like growth factor binding protein in uremia. *Pediatr. Nephrol.*, 1991; 5(4): 539-544.
82. Phillips LS, Fusko AC, Unterman TG, et al. Somatomedin inhibitor in uremia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984; 59(4): 764-772.
83. Liu F, Powell DR, Hintz RL. Characterization of insulin-like growth factor binding proteins in human serum from patients with chronic renal failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990; 70(3): 620-628.
84. Tönshoff B, Blum WF, Wingen AM, Mehls O. Serum insulin-like growth factors(IGFs) and IGF binding proteins 1, 2 and 3 in children with chronic renal failure: relationship to height and glomerular filtration rate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995a; 80(9): 2684-2691.
85. Ding H, Gao XL, Hirschberg R, et al. Impaired actions of insulin-like growth factor 1 on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of rats with chronic renal failure. Evidence for a postreceptor defect. *J. Clin. Invest.*, 1996; 97(4): 1064-1075.
86. Fouque D, Peng SC, Kopple JD. Impaired metabolic response to recombinant insulin-like growth factor-1 in dialysis patients. *Kidney Int.*, 1995; 47(3): 876-883.
87. Schärer K, Broyer M, Vecsei P, et al. Damage to testicular function in chronic renal failure of children. *Proc. Eur. Dial Transplant Assoc.*, 1980; 17: 725-729.
88. Dunkel L, Raivio T, Laine J, Holmberg C. Circulating luteinizing hormone receptor inhibitor(s) in boys with chronic renal failure. *Kidney Int.*, 1997; 51(3): 777-784.
89. Schaefer F, Andre JL, Kurg C, et al. Growth and skeletal maturation in dialysed children treated with Rh-erythropoietin (r-HuEPO) – a multicenter study. *Pediatr. Nephrol.*, 1991; 5: C61.

90. Schaefer F, Veldhuis JD, Stanhope R, et al. Alteration in growth hormone secretion and clearance in peripubertal boys with chronic renal failure and after transplantation. Cooperative Study Group of Pubertal development in Chronic Renal Failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994c; 78(6): 1298-1303.
91. Schaefer F, Daschner M, Veldhuis JD, et al. In vivo alteration in the gonadotropin-releasing hormone pulse generator and the secretion and clearance of LH in the castrate uremic rat. *Neuroendocrinology*, 1994a; 59(3): 285-296.
92. Wibullaksanakul S, Handelsman DJ. Regulation of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion in experimental uremia: in vitro studies. *Neuroendocrinology*, 1991; 54(4): 353-358.
93. Talbot JA, Rodger RS, Robertson WR. Pulsatile bioactive luteinizing hormone secretion in men with chronic renal failure and following renal transplantation, *Nephron*, 1990; 56(1): 66-72.
94. Mitchell R, Bauerfeld C, Schaefer F, et al. Less acidic forms of LH are associated with lower testosterone secretion in men on hemodialysis treatment. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1994; 41(1): 65-73.
95. Casanueva FF, Burguera B, Tome MA, et al. Depending on the time of administration, dexamethasone potentiates or blocks growth hormone releasing hormone-induced growth hormone release in man. *Neuroendocrinology*, 1988; 47(1): 46-49.
96. Kovács G, Fine RN, Worgall S, et al. Recombinant human growth hormone prevents catabolic effects of methylprednisolone in the healthy and uremic organism. *Kidney Int.*, 1991; 40: 1032-1040.
97. Gabrielsson BG, Carmignac DF, Flavell DM, et al. Steroid regulation of growth hormone (GH) receptor and GH-binding protein messenger ribonucleic acids in the rat. *Endocrinology*, 1995; 136(1): 209-217.

98. Luo JM, Murphy LJ. Dexamethasone inhibits growth hormone induction of insulin-like growth factor-1(IGF-1) messenger ribonucleic acid (mRNA) in hypophysectomized rats and reduces IGF-1 mRNA abundance in the intact rat. *Endocrinology*, 1989; 125(1): 165-171.
99. Tönshoff B, Haffner D, Mehls O, et al. Efficacy and safety of growth hormone treatment in short children with renal allografts: three year experience. Members of the German Study Group for Growth Hormone Treatment in Children with Renal Allografts. *Kidney Int.*, 1993; 44(1): 199-207.
100. Uterman TG, Phillips LS. Glucocorticoid effects on somatomedins and somatomedin inhibitors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985; 61(4): 618-626.
101. Bang P, Degerblad M, Thorén M, et al. Insulin-like growth factor (IGF) I and II and IGF binding protein (IGFBP) 1, 2 and 3 in serum from patients with Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1993; 128(5): 397-404.
102. Miell JP, Taylor AM, Jones J, et al. The effects of dexamethasone treatment on immunoreactive and bioactive insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in normal male volunteers. *J. Endocrinol.*, 1993; 136(3): 525-533.
103. Silbermann M, Maor G. Mechanisms of glucocorticoid-induced growth retardation: impairment of cartilage mineralization. *Acta Anat. (Basel)*, 1978; 101(2): 140-149.
104. Jux C, Leiber K, Hügel U, et al. Dexamethasone impairs growth hormone (GH)-stimulated growth by suppression of local insulin-like growth factor (IGF)-I production and expression of GH and IGF-I-receptor in cultured rat chondrocytes. *Endocrinology*, 1998; 139(7): 3296-3305.
105. Salas P, Pinto V, Rodriguez J, et al. Growth retardation in children with kidney disease, *Int. J. Endocrin.*, 2013; 2013: 970946.

106. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.*, 2008; 23(1): 41-48.
107. Klaus G, Watson A, Edefonti A, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr. Nephrol.*, 2006; 21(2): 151-159.
108. Argente J, Mehls O, Barrios V. Growth and body composition in very young SGA children. *Pediatr. Nephrol.*, 2010; 25(4): 679-685.
109. Рожинская Л. Вторичны гиперпаратиреоз и почечные остеопатии при хронической почечной недостаточност. *Нефрология и диализа*, 2000; 2(4M): 241-247.
110. Klaus G, Jux C, Fernandez P, et al. Suppression of growth plate chondrocyte proliferation by corticosteroids, *Pediatr. Nephrol.*, 2000; 14(7): 612-615.
111. Souberbielle JC, Cavalier E, Jean G. Interpretation of serum parathyroid hormone concentrations in dialysis patients: what do the KDIGO guidelines change for the clinical laboratory?. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2010; 48(6): 769-774.
112. Waller S. Parathyroid hormone and growth in chronic kidney disease. *Ped. Nephrol.*, 2011; 26(2): 195-204.
113. Arnold WC, Danford D, Holliday MA. Effects of caloric supplementation on growth in uremia. *Kidney Int.*, 1983; 24(2): 205-209.
114. Strife CF, Quinlan M, Mears K, et al. Improved growth of three uremic children by nasogastric feedings. *Am. J. Dis. Child.*, 1986; 140(5): 438-443.
115. Mitch WE, May RC, Maroni BJ, Drumi W. Protein and amino acid metabolism in uremia: influence of metabolic acidosis. *Kidney Int. Suppl.*, 1989; 27: S205-207.

116. Rodriguez-Soriano J, Arant BS, Brodehl J, Norman ME. Fluid and electrolyte imbalances in children with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 1986; 7(4): 268-269.
117. Stefanidis CJ, Hewitt IK, Balfe JW. Growth in children receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J. Pediatr.*, 1983; 102(5): 681-685.
118. Mehls O, Salusky IB. Recent advances and controversies in childhood renal osteodystrophy. *Pediatr. Nephrol.*, 1987; 1(2): 212-223.
119. Mehls O, Ritz E, et al. Slipped epiphyses in renal osteodystrophy. *Arch. Dis. Child.*, 1975; 50(7): 545-554.
120. Mehls O, Ritz E. Skeletal growth in experimental uremia. *Kidney Int. Suppl.*, 1983; 15: S53-S62.
121. Chesney RW, Moorthy AV, Eisman JA, et al. Increased growth after long-term oral 1-alpha-25 vitamin D3 in childhood renal osteodystrophy. *N. Engl. J. Med.*, 1978; 298(5): 238-242.
122. Chesney RW, Hamstra A, Jax DK, et al. Influence of oral 1,25-vitamin D in childhood renal osteodystrophy. *Contrib. Nephrol.*, 1980; 18: 55-71.
123. Klaus G, von Eichel B, May T, et al. Synergistic effects of parathyroid hormone and 1,25(OH)2D3 on proliferation and vitamin D receptor expression of rat growth cartilage cell. *Endocrinology*, 1994; 135(4): 1307-1315.
124. Kreusser W, Weinkauff R, Mehls O, Ritz E. Effect of parathyroid hormone, calcitonin and growth hormone on cAMP content of growth cartilage I experimental uremia. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1982; 12(4): 337-343.
125. Krempien B, Mehls O, Ritz E. Morphological studies on pathogenesis of epiphyseal slipping in uremic children. *Virchows Archiv.*, 1974; 362(2): 129-143.

126. Анадолийска А., Русинов Д. Лечение с рекомбинантен човешки еритропоетин на деца с хронична бъбречна недостатъчност на хемодиализа. Детски болести, 1992; 1: 3-8.
127. Alexander SR. Pediatric uses of recombinant human erythropoietin: the outlook in 1991. Am. J. Kidney Dis., 1991; 18(suppl 1): 42-53.
128. Franke D, Zivicnjak M, Ehrich JH. Growth hormone treatment of renal growth failure during infancy and early childhood. Ped. Nephrol., 2009; 24(6): 1093-1096.
129. Koch VH, Lippe BM, Nelson PA, et al. Accelerated growth after recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure, J. Pediatrics, 1989; 115(3): 365-371.
130. Fine R. Recombinant human growth hormone in children with chronic renal insufficiency – clinical update: 1995, Kidney Int. Suppl., 1996; 53: S115-118.
131. Mehls O, Haffner D. Treatment of growth retardation in uremic children, Nephrology Dialysis and transplantation, 1995; suppl. 10: 80-89.
132. Fine RN, Yadin O, Moulton L, et al. Five years experience with recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure, J. Pediatr. Endocrinology, 1994; 7(1): 1-12.
133. Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Ridder MA, et al. Growth hormone treatment in growth-retarded adolescents after renal transplant, The Lancet, 1994; 343(8909): 1313-1317.
134. Hokken-Koelega AC, Mulder P, et al. Long-term effects of growth hormone treatment on growth and puberty in patients with chronic renal insufficiency. Pediatr. Nephrol., 2000; 14(7): 701-706.
135. Fine RN, Brown DF, Kuntze J, et al. Growth after discontinuation of recombinant human growth hormone therapy in children with chronic renal insufficiency. The Genentech Cooperative Study Group, J. Pediatr., 1996; 129(6): 883-891.

136. Mehls, O, Broyer, M. on behalf of The European/Australia Study Group. Growth response of recombinant human growth hormone in short prepubertal children with chronic renal failure with or without dialysis. *Acta Paediatrica*, 1994; 83(s399): 81-87.
137. Wühl E, Haffner D, Nisser R, et al. Short dialyzed children respond less to growth hormone than patients prior to dialysis. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *Pediatr. Nephrol.*, 1996; 10(3): 294-298.
138. Broyer M. Results and side-effects of treating children with growth hormone after kidney transplantation--a preliminary report. Pharmacia & Upjohn Study Group. *Acta Pediatr. Suppl.*, 1996; 417: 76-79.
139. Fine RN, Attie KM, Kuntze J, et al. Recombinant human growth hormone in infants and young children with chronic renal insufficiency. Genentech Collaborative Study Group., *Pediatr. Nephrol.*, 1995; 9(4): 451-457.
140. Malozowski S, Tanner LA, Wysowski D, Fleming GA. Growth hormone, insulin-like growth factor I, and benign intracranial hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329(9): 665-666.
141. Tönshoff B, Schaefer F, Mehls O. Disturbance of growth hormone--insulin-like growth factor axis in uremia. Implications for recombinant human growth hormone treatment. *Pediatr. Nephrol.*, 1990; 4(6): 654-662.
142. Tönshoff B, Tönshoff C, Mehls O, et al. Growth hormone treatment in children with preterminal chronic renal failure: no adverse effect on glomerular filtration rate. *Eur. J. Pediatr.*, 1992; 151(8): 601:607.
143. Laron Z, Wang XL, Klinger B, et al. Growth hormone treatment increases circulating lipoprotein(a) in children with chronic renal failure. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 1996; 9(5): 533-537.

144. Laron Z, Wang XL, Klinger B, et al. Growth hormone increases and insulin-like growth factor-I decreases circulating lipoprotein(a), *Eur. J. Endocrinol.*, 1997; 136(4): 377-381.
145. Querfeld U, Haffner D, Wühl E, et al. Treatment with growth hormone increases lipoprotein(a) serum levels in children with chronic renal insufficiency. *Eur. J. Pediatr.*, 1996; 155(10): 913.
146. Maxwell H, Nair DR, Dalton RN, et al. Differential effects of recombinant human growth hormone on glomerular filtration rate and renal plasma flow in chronic renal failure. *Pediatr. Nephrol.*, 1995; 9(4): 458-463.
147. Kelley KW. Growth hormone, lymphocytes and macrophages. *Biochem. Pharmacol.*, 1989; 38(5): 705-713.
148. Станимирова Н, Пенева Л, Балтова Ц. Физическо и пубертетно развитие на българските деца от 0 до 18 години. Норми и стандартни криви. София, 2007.
149. De Souza VC, Rabilloud M, Cochat P, et al. Schwartz formula: is one k-coefficient adequate for all children?, *PLoS One*. 2012; 7(12):e53439.
150. Haffner D, Wühl E, Schaefer F, et al. Factors predictive of the short- and long-term efficacy of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. The German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998; 9(10): 1899-1907.
151. NAPRTCS: NAPRTCS 2008, Annual Report., 2009.
152. Молчанова МС, Петросян ЭК и съавт. Анализ нарушения роста и веса у детей с ХБП II-V стадий в России по данным Российского регистра детей с ХПБ. *Клиническая нефрология*, 2011; 4.
153. Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Placebo-controlled, double blind, cross-over trial of growth hormone

treatment in prepubertal children with chronic renal failure. *The Lancet*, 1991; 338(8767): 585-590.

154. Fine RN, Kohaut E, Brown D, et al. Long-term treatment of growth retarded children with chronic renal insufficiency, with recombinant human growth hormone. *Kidney Int.*, 1996; 49(3): 781-785.

155. Kari JA, Rees L. Growth hormone for children with chronic renal failure and on dialysis. *Pediatr. Nephrol.*, 2005; 20(5): 618-621.

156. Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Perlman AJ. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. Genentech Cooperative Study Group. *J. Pediatr.*, 1994; 124(3): 374-382.

157. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic renal failure. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012; 2:CD003264.

158. Boehm M, Riesenhuber A, Winkermayer WC, et al. Early erythropoietin therapy is associated with improved growth in children with chronic kidney disease, *Ped. Nephrol.*, 2007; 22(8): 1189-1193.

159. Eknoyan G, Levin N. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines: Update 2000. Foreword. *Am. J. Kidney Dis.*, 2001; 37(1 Suppl.): S5-S6.

160. Youssef D. Results of recombinant growth hormone treatment in children with end-stage renal disease on regular hemodialysis. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 2012; 23(4): 755-764.

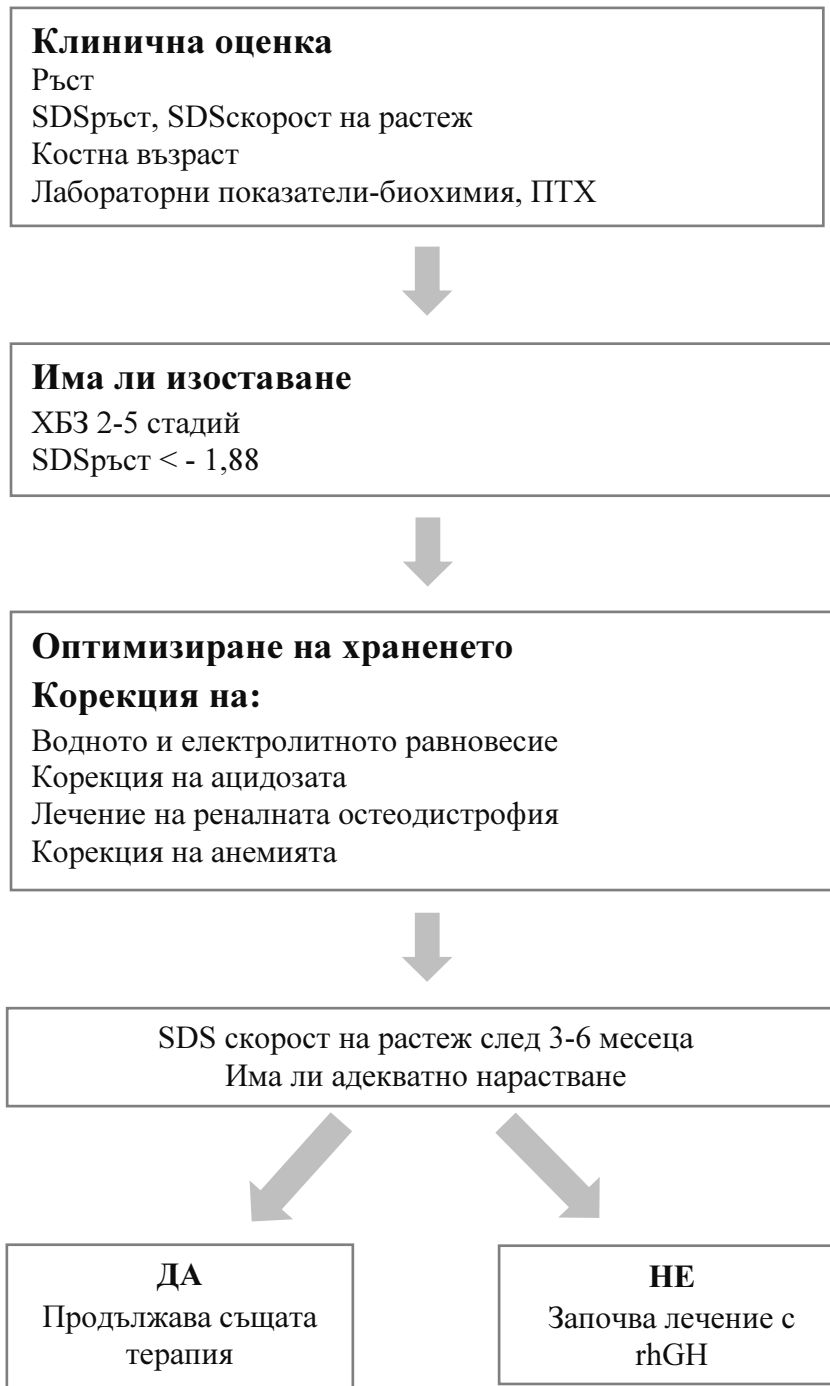
161. Haffner D, Zacharewicz S, Mehls O, et al. The acute effect of growth hormone on GFR is obliterated in chronic renal failure, *Clin. Nephrol.*, 1989; 32(6): 266-269.

162. Melts O, Lindberg A, Haffner D, et al. Long-term growth hormone treatment in short children with CKD does not accelerate decline of renal function: results from the KIGS registry and ESCAPE trial. *Ped. Nephrol.*, 2015; 30(12): 2145-2151.

163. Fischer DC, Nissel R, Puhmann A, et al. Differential effects of short-term growth hormone therapy on the cardiovascular risk profile in patients with chronic kidney disease: A pilot study. *Clin. Nephrol.*, 2009; 72(5): 344-352.

10. ПРИЛОЖЕНИЯ

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



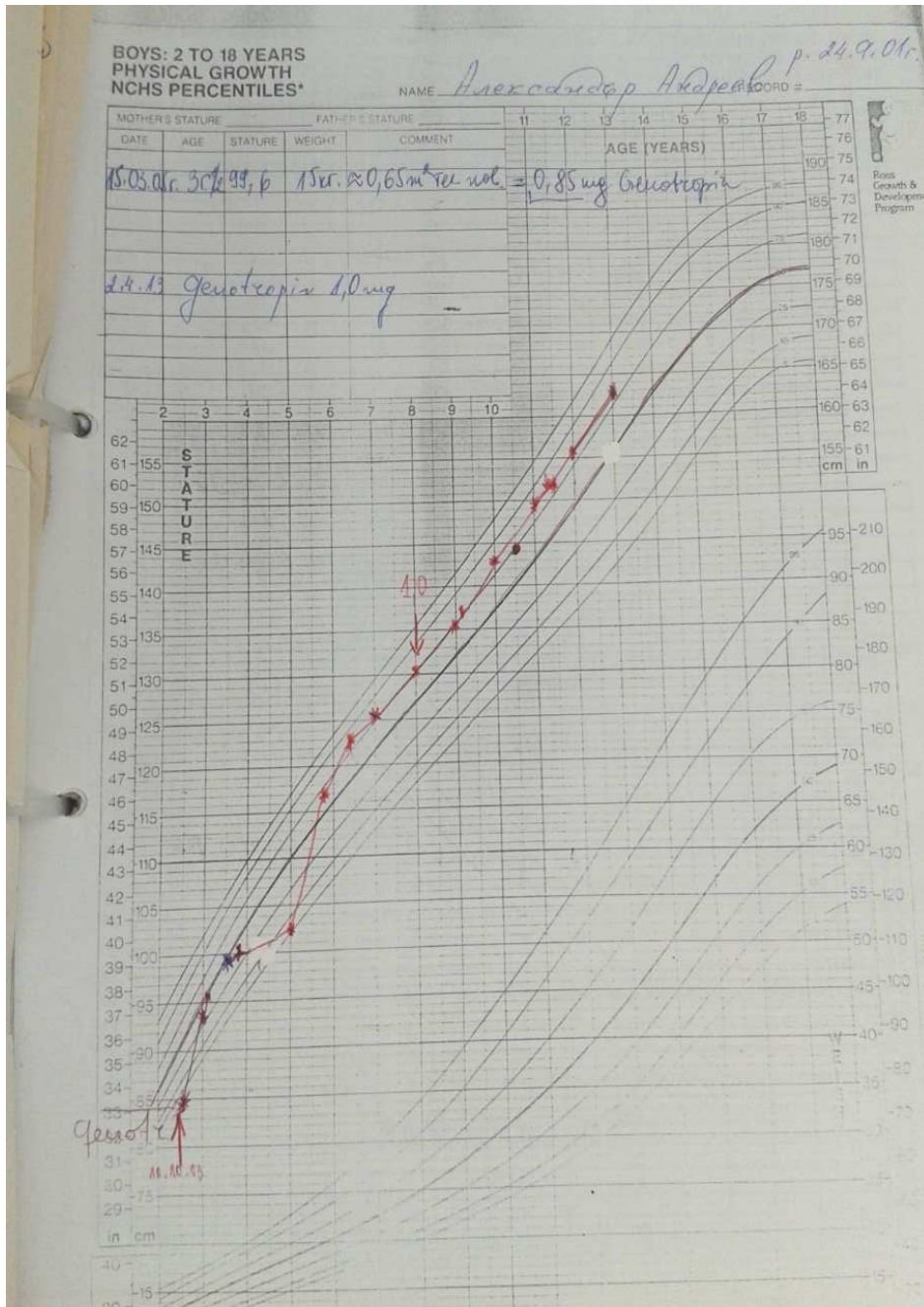
10.2. Приложение 2: Алгоритъм за оценка на лечението на нисък ръст при деца с ХБЗ и изоставане в растежа

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

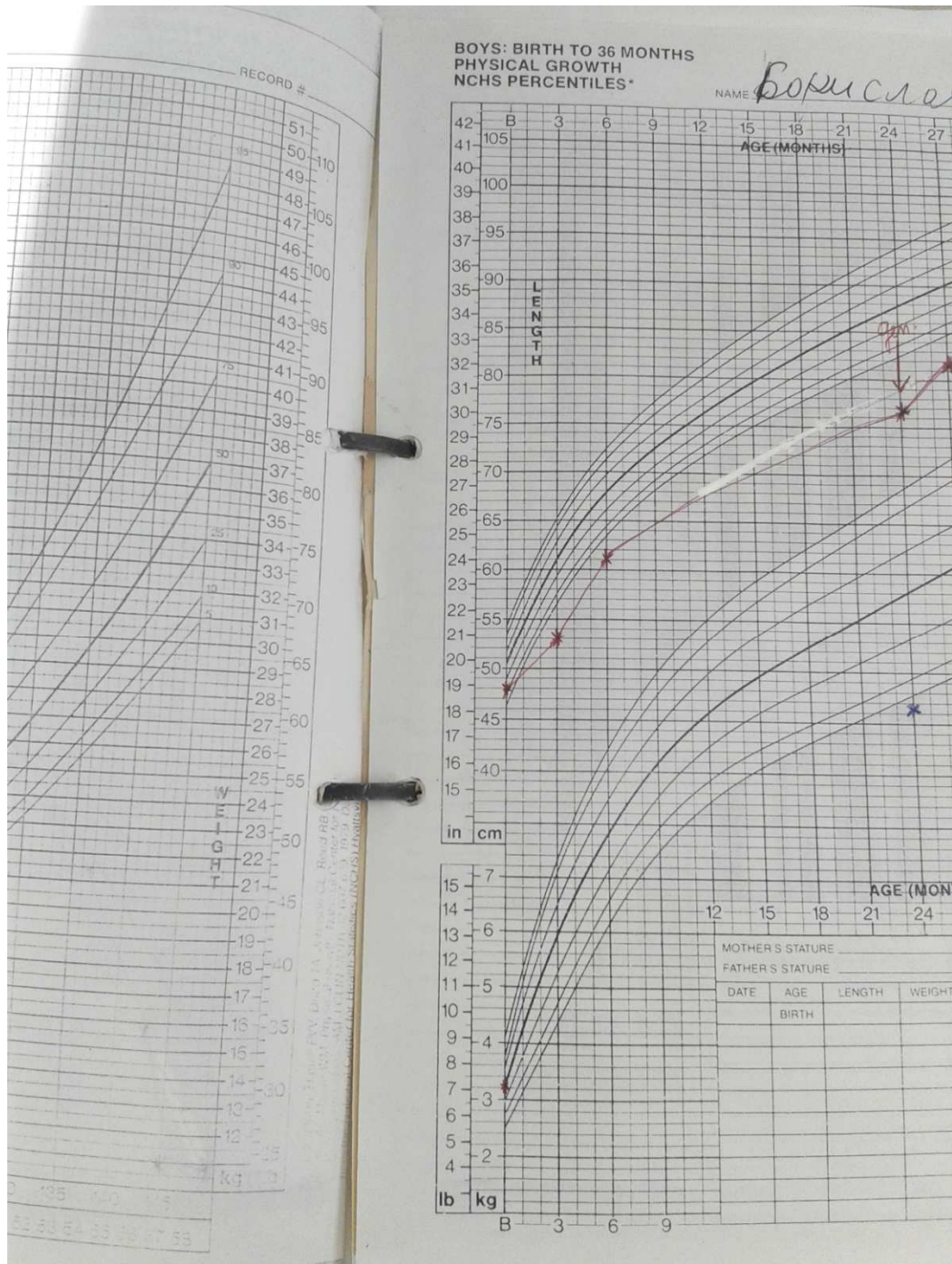


10.3. Приложение 3: Растежни криви

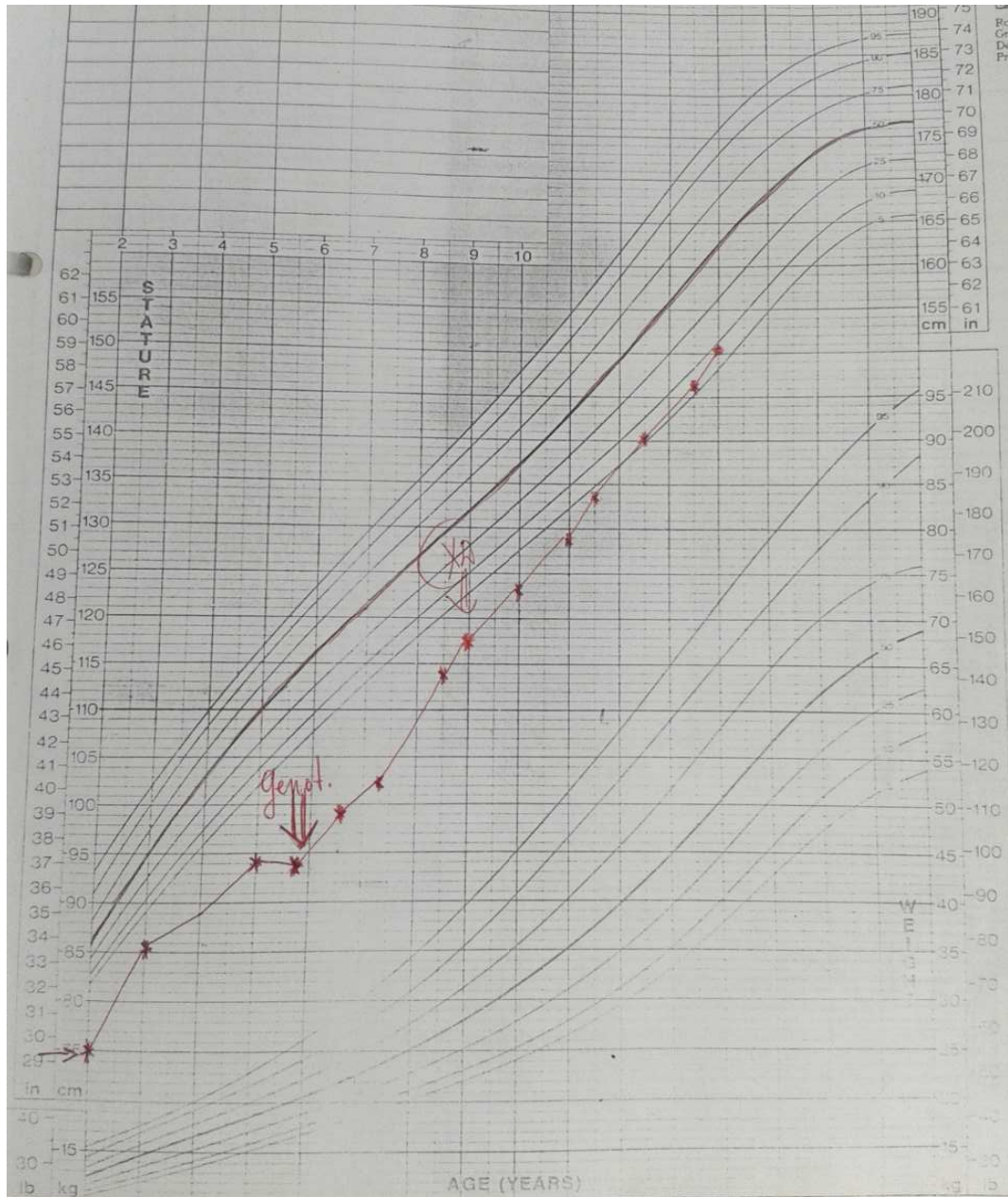
Растежна крива при дете с ХБЗ (консервативно лечение) и лечение с rhGH (11-годишен период).



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

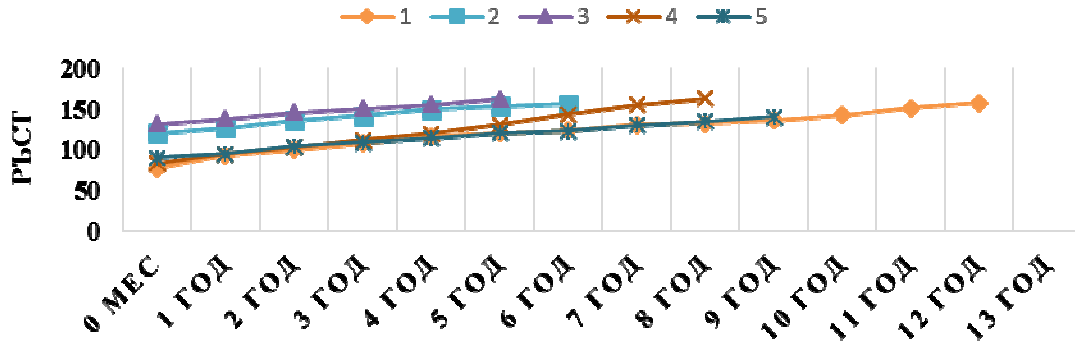


Растежна крива при дете с ХБЗ (консервативно лечение) и лечение с rhGH. На 9-годишна възраст, преминало към диализно лечение. На 13-годишна възраст е спряно лечението с rhGH поради данни за хиперпаратиреоидизъм.

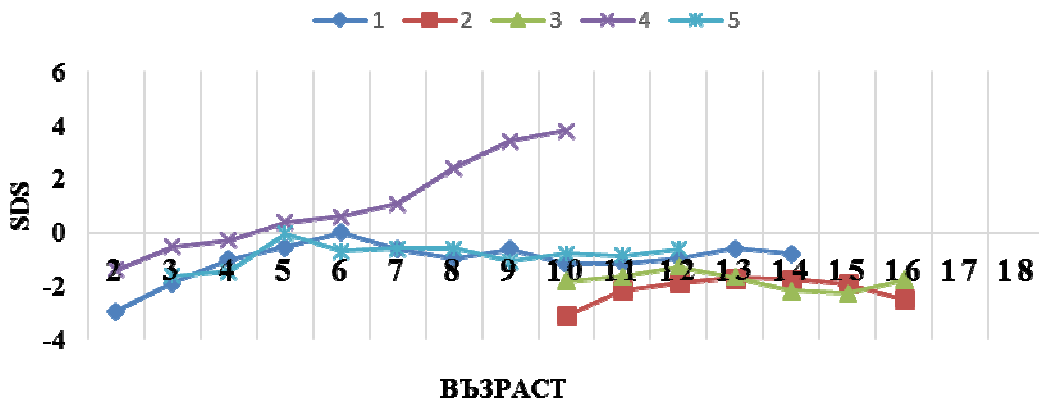


10.4. Приложение 4: Графики на промяна на ръста при лечение с растежен хормон продължило над 6 години

НАРАСТВАНЕ НА ВИСОЧИНА (СМ) ПРЕЗ ЦЕЛИЯ ПЕРИОД НА ЛЕЧЕНИЕ



НАРАСТВАНЕ НА SDS-РЪСТ



НАРАСТВАНЕ НА ВИСОЧИНА И НАЧАЛОТО НА ЛЕЧЕНИЕ

