

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛЕВЕН

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА

КАТЕДРА ДЕТСКИ БОЛЕСТИ

Д-Р ИРИНА БОЯНОВА ХАЛВАДЖИЯН

**ОРГАНИЗАЦИЯ И РЕЗУЛТАТИ ОТ ПАРТНЬОРСКА
ПРОГРАМА ЗА СЪТРУДНИЧЕСТВО ПРИ ОЦЕНКА И
ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕЦА С ОТКЛОНЕНИЯ В РАСТЕЖА**

АВТОРЕФЕРАТ

**на дисертационен труд за присъждане
на образователна и научна степен „Доктор“**

Научна специалност: „Педиатрия“

Научни ръководители:

Проф. Д-р Виолета Михова Йотова, д.м.н.

Доц. Д-р Чайка Кирилова Петрова, д.м.

Плевен, 2021

Дисертационният труд е написан на 237 стандартни страници и е онагледен с 15 таблици и 49 фигури. Библиографската справка съдържа 339 заглавия, от които 20 на кирилица и 319 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на Катедрен съвет към катедра по Детски болести, МУ – Плевен, състоял се на 12.04.2021 г.

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел на Факултет по Медицина, МУ – Плевен и на сайта на университета – <http://www.mu-pleven.bg>

Научно жури – външни членове:

Проф. д-р Виолета Йотова, д.м.н., МУ – Варна, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

Проф. д-р Димитричка Близнакова, д.м., МУ – Варна, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

Доц. д-р Соня Галчева, д.м., МУ – Варна, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

Научно жури – вътрешни членове

Проф. д-р Ваня Недкова, д.м. - МУ Плевен, УМБАЛ „Г. Странски“ – Плевен

Доц. д-р Бойко Шентов, д.м. – МУ Плевен, УМБАЛ „Г. Странски“ – Плевен

Резервни членове:

Проф. д-р Катя Ковачева, д.м. – МУ Плевен

Доц. д-р Мила Бояджиева, д.м. – МУ Варна, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

Защитата на дисертационният труд ще се състои на 02.07.2021 г. от 11:00 часа на открито заседание на Научното жури в зала Амброаз Паре, ТЕЛЕЦ, МУ – Плевен.

БЛАГОДАРНОСТИ

1. На научните ми ръководители проф. д-р Виолета Йотова и доц. д-р Чайка Петрова за безрезервната, непрекъсната подкрепа и менторство.
2. На целия лекарски екип на Клиника по педиатрия – Плевен, на проф. д-р Ваня Недкова, на медицинските сестри от Центъра по растеж – м.с. Цочева и м.с. Мушатова.
3. На Партньорска Програма на Българска педиатрична асоциация „Партньори за растеж/Partner4Growth” и проф. д-р В. Пилософ.
4. На личните лекари от Плевен и региона за добрата колаборация.
5. На болничното ръководство за подкрепата и съдействието.
6. На децата и семействата им за доверието.
7. На лекарите от мултидисциплинарните звена към УМБАЛ „Г. Странски“, Плевен – проф. д-р К. Ковачева, доц. д-р Ц. Луканов, д-р Св. Блажева, доц. М. Дончев, проф. А. Русева, доц. д-р П. Тончев, д-р Й. Вълешков, д-р А. Григорян, инж. П. Павлов.
8. На д-р Роберт Халваджиян, Армен, Мари и цялото ми семейство.

СЪДЪРЖАНИЕ:

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:.....	5
I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
II. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ.....	10
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	12
1. МАТЕРИАЛИ.....	12
2. МЕТОДИ.....	13
IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ.....	20
V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	58
VI. ОСНОВНИ ИЗВОДИ.....	63
VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	66
VIII. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	68

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

Анти ТРО – антитела срещу тиреоидна пероксидаза
Анти TG – антитела срещу тиреоглобулин
БПА – Българска педиатрична асоциация
ВЕЦРЕБ – Експертен център по редки ендокринни болести – Варна
ГИ – главен изследовател
ГТ – глюкагонов тест
ДЕ – детски ендокринолог
ДРХ – дефицит на растежен хормон
ИДРХ – изолиран/идиопатичен дефицит на растежен хормон
ИИХ – инсулин-индуцирана хипогликемия
ИНР – идиопатичен нисък ръст
ИТМ – индекс на телесна маса
КАТ – компютърна аксиална томография
КВ – костна възраст
КГ – кръвна глюкоза
КИРП – конституционално изоставане в растежа и пубертета
МГВ – малки за гестационната възраст
МТД – множествен тропен дефицит
НЗОК – Национална здравноосигурителна каса
НПИ – научно-приложно изследване
НР – нисък ръст
ОПЛ – общопрактикуващи лекари
ПКК – пълна кръвна картина
ПП – партньорска програма
Р – ръст
РБ – редки болести
РС – растежна скорост
РЗОК – Районна здравноосигурителна каса
РХ, GH – растежен хормон
рчРХ – рекомбинантен човешки растежен хормон
СУЕ – скорост на утаяване на еритроцитите

T – тегло
TO – таргетен обхват
TP – таргетен ръст
ФНР – фамилен нисък ръст
ХБН – хронична бъбречна недостатъчност
ХХО – хипоталамо-хипофизна област
ЦНС – централна нервна система
ЯМР – ядрено-магнитен резонанс
Anti tTG ab – антитъканна трансглутаминазни антитела
CD – цьолиакия
CDC – център за контрол на болестите
Cortisol – Кортизол
ELISA – ензимно-свързан имуносорбентен тест
IGF-1 – инсулиноподобен растежен фактор 1
IMS – Integrated Marketing Services
ISPAD – международно общество за детски и юношески диабет
IRMA – имуно-радиометричен метод
RIA – радиоимуноанализ
SRS – синдром на Silver-Russell
SDS – индекс на стандартно отклонение
TSH – тиреостимулиращ хормон
TS – синдром на Turner
FT4 – тиреоиден хормон
LH – лутейнизиращ хормон
FSH – фоликулостимулиращ хормон
Prl – пролактин
PWS – синдром на Prader-Willi
HbA_{1c} – гликиран хемоглобин
VAPES – Варненско дружество по детска ендокринология

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Оценката на растежа при децата е добър показател за здраве, като същевременно е ограничен във времето процес, завършващ в края на пубертета. Нормалният растеж е резултат от комплексно взаимодействие между генетични, хормонални, хранителни, емоционални фактори, както и подлежащи системни заболявания. Лошият темп на растеж често е първа проява на неразпознати заболявания (Йотова В., 2019). Ендокринните нарушения са сред редките причини за нисък ръст (НР), но когато са налице, те са лечими и е важно да бъдат диагностицирани своевременно. Ако лечението на отклоненията в растежа започне в ранен етап, ефектът върху крайния ръст е оптимален и качеството на живот е по-добро. За ранно идентифициране на деца с отклонения в растежа от общопрактикуващите лекари (ОПЛ) и педиатри, е необходимо да има точни и добре дефинирани критерии за насочване към специалист по детска ендокринология, в комбинация с добър мониторинг на растежа. Български национален стандарт за диагностика и лечение на деца с отклонения в растежа е разработен, но все още не е публикуван и приет.

Дефицитът на растежен хормон (ДРХ) е рядка, но важна причина за нисък ръст при децата (Пенева Л., 2003). Диагнозата на ДРХ често е трудна и се основава на клинична и ауксологичната оценка, изследване на базални и стимулирани хормонални нива, костно съзряване и образна диагностика на хипоталамо-хипофизна област (ХХО). Съществуват публикувани ръководства за диагностика и лечение на ДРХ, като процесите на диагностика и лечение се различават не само между отделните страни, но и между отделните центрове (Grimberg A., 2016; Collett-Solberg P., 2019). Освен при ДРХ, лечение с РХ се прилага и при деца със синдром на Turner (TS), синдром на Prader-Willi (PWS), деца с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) и изоставане в растежа. Индикациите за лечение с растежен хормон (РХ) включват още децата, родени малки за гестационната си възраст (МГВ) без постнатално наваксване в растежа, вкл. деца със синдром на Silver-Russell (SRS), деца със синдром на Noonan, със SHOX дефицит и с идиопатичен нисък ръст.

С изграждането на съответна инфраструктура, подобряване на диагностичните възможности, обучение на лекари и сестри, се улеснява достъпа на пациента до адекватна медицинска грижа, вкл. в областта на отклоненията в растежа (Grote F. K., 2008).

Световните данни за създаване на „побратимяващо“ партньорство (twinning, partnership) с утвърдени референтни центрове показват ползите от осигуряването на трансфер на опит, знания и умения, което води до подобряване на диагностичния процес и съкращаване на времето до достигане на диагноза и осигуряване на лечение.

До момента на започване на настоящата разработка не ни е известно да съществува изградена програма за по-бързо и съобразено с конкретната нова среда въвеждане на лечение с РХ, както и програма с възможност за приложение извън мястото на създаването и в други части на страната. Това води до неравномерно разпределение и нарушен достъп на пациентите, често с невъзможност за започване на навременно лечение, и изисква активни действия за корекция – основна предпоставка за планирането и осъществяването на настоящия дисертационен труд. По своята същност той е научно-приложно изследване.

Предпоставки за дисертационния труд:

1. При добре развита мрежа от детски ендокринолози в страната съществуват големи различия в компетентностите отн. диагностиката и лечението на нарушенията в растежа.
2. Отношението на българското население към предоставената му медицинска помощ е променено - от пасивно към активно, което налага здравната система да отговори на новите изисквания.
3. Съществуване на обозначен експертен център по редки ендокринни заболявания, повечето от които протичат с нарушен растеж, сред чиито задачи е подобряване грижите за децата с редки болести, като активно си партнира с колеги и структури по местоживеенето на децата.
4. Резултатите от лечение с рчРХ пряко зависят от възрастта, при която започва терапията.
5. В страната е все още налице ненавременна диагностика на деца с отклонения в растежа поради липса на ясен и достъпен път за диагноза и лечение.
6. В света съществува опит за въвеждане на диагностика и лечение по-бързо и по-качествено, с по-добри успехи при т. нар. “twinning” програми (партньорство) между утвърдени структури с опит и желаещи да се развият структури.
7. В гр. Плевен съществува университетска структура, в която работят квалифицирани детски ендокринолози и има изградена инфраструктура.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ:

Хипотеза

Структурираното и планирано въвеждане на партньорска Програма за диагностика и лечение на състояния, свързани с изоставане в растежа/нисък ръст, би довело до по-бързото и по-качественото им лечение.

Цел

Да се създаде, организира и въведе в клиничната практика на университетска педиатрична клиника от 3-то ниво (гр. Плевен) Програма за диагностика и лечение на деца със състояния, свързани с изоставане в растежа/нисък ръст, вкл. с необходимост от лечение с рчРХ, в активно сътрудничество с утвърден център за диагностика и лечение с рчРХ (Университетска педиатрична клиника от 3-то ниво, гр. Варна и прилежащият и Експертен център по редки ендокринни болести).

Задачи

1. Да се създаде структурирана научно-приложна Програма за диагностика и лечение на състояния, свързани с дефицит или необходимост от лечение с растежен хормон в Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Г. Странски“ - Плевен (наричана накратко по-нататък в текста „Клиниката“). Като отделни стъпки в Програмата са определени следните:

1.1. *Оценка* на актуалната за страната организация за проследяване и анализ на растежа при децата от общопрактикуващи лекари (ОПЛ) и педиатри, които следва да насочат към специалист за диагностика и провеждане на лечение с РХ.

1.2. *Ретроспективен анализ* на практиките за диагноза и лечението с РХ в Клиниката.

1.3. *Критичен анализ* на собствените ресурси и нуждите от въвеждане на нови организационни принципи на работа, методи на изследване и др. в Клиниката и в болницата, с определяне на ***барьерите*** и ***улеснителите*** в процеса на въвеждане на Програмата.

1.4. *Скрининг* на деца с отклонения в растежа и доказване на необходимост от провеждане на лечение с РХ в гр. Плевен и региона.

2. Да се организира и въведе Програмата в реални условия в Отделение по детска ендокринология, Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Г. Странски“ – Плевен, при отчитане на барьерите и улеснителите и очертаване на избрания път за разрешаването им.

2.1. Въвеждане на стандартизирано измерване на ръст и тегло при деца, подлежащи на оценка на растежа.

2.2. Изграждане на екип от лекари и специалисти по здравни грижи, обучени за работа с деца с отклонение в растежа

2.3. Супервизия от опитни специалисти от утвърден център за диагностика и лечение на деца с ДРХ при началното извършване на диагностичните процедури.

2.4. Осигуряване на лечението, вкл. с РХ, и началното терапевтично обучение на новодиагностицираните пациенти

3. Да се оценят резултатите от Програмата след въвеждането ѝ в Клиниката:

3.1. Количествени и качествени характеристики на пациентите, оценявани за изоставане в растежа/нисък ръст.

3.2. Брой деца с ДРХ и състояния, покриващи критериите за лечение с РХ.

3.3. Резултати и ефекти от лечението с РХ при структурираното проследяване на лекуваните с РХ деца по критериите на Национална здравноосигурителна каса (НЗОК).

3.4. Осигуряване на устойчивост на Програмата.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ:

1. МАТЕРИАЛИ

1.1. Вид на проучването

Пилотно *научно-приложно проучване*, целящо да създаде условия за бързо и ефективно въвеждане на съвременна диагностика и лечение с РХ в Клиника по педиатрия от 3-то ниво, в която до момента на изследването не се е провеждала такава дейност.

1.2. Обекти на проучването

- Оценка на текущите практики за откриване на деца с нарушен растеж от ОПЛ чрез структурирана анкета с ОПЛ, създадена за целите на проучването (И.Х., В.Й., С.Г., 2018), свързана с практиките и познанието им при диагностициране на нисък ръст в детството. С цел по-цялостно представяне на информацията, анкетата бе проведена в 2 областни града, като паралелно с лекарите от Плевен бяха анкетирани и ОПЛ от Варна, където успешно е утвърден модел за инициране и проследяване лечението с РХ от 2011 г., както и се провеждат програми за ранна диагноза и лечение с РХ.

- Анализ на наличните ресурси в Клиниката и болницата, необходими за въвеждане на структурирана оценка на растежа и лечение на деца с доказан ДРХ и други състояния, изискващи лечение с РХ. Сътрудничихме със следните звена от УМБАЛ „Г. Странски“:

- Клиника по образна диагностика - за рентгенография на лява длан и определяне на костна възраст (КВ); за ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) на хипоталамо-хипофизна област (ХХО); за компютърна аксиална томография (КАТ) на ХХО;
- Клинична лаборатория – за биохимичните изследвания;
- Клиника по нуклеарна медицина – за хормоналните изследвания;
- Лаборатория по клинична имунология – за хормонални и имунологични изследвания;
- Сектор по медицинска генетика, МУ-Плевен – за цитогенетичен анализ;
- Клинична лаборатория и Лаборатория по имунология, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна – за хормонални изследвания и имунология.

Последователно звената бяха посетени, съответно проверени и оценени, като многократно са проведени обяснителни разговори за целите и методите на Програмата, очакваните трудности и ползи. Оценяваха се инфраструктура, човешки ресурси, ръководство, стратегия за развитие и отношение към иновации и колаборация в гореизброените звена от УМБАЛ „Г. Странски“ и МУ - Плевен. Във всяко звено бяха проведени анализ и оценка на бариерите и улеснителите при въвеждане на Програмата, както

и възможните методи за преодоляване на трудностите на базата на самостоятелно създадени кратки анкетни карти.

1.3. Обхват на проучването.

- Ретроспективно проучване на възможностите за диагностика на ДРХ в детството в рамките на националното здравно осигуряване (амбулаторна диагностика, диспансеризация, хоспитализация и болнична практика за хоспитализация и оценка, финансово обезпечаване).
- Ретроспективно проучване на практиките за хоспитализация и диагностика на деца с нисък ръст в рамките на Клиниката.
- Проспективно проучване на децата с нарушения в растежа, скринирани в амбулаторни условия за периода от март 2018 г. до август 2019 г. (18 месеца) от Плевенски регион. От тях, идентифициране на подходящи за по-нататъшна диагностика и лечение пациенти и започване на лечението им с помощта на клиниката-партньор.
- Проспективно наблюдение на децата, провеждащи лечение с рчРХ в рамките на общо 128,5 пациенто-месеци.

2. МЕТОДИ

2.1. Организационни методи

- База на проучването.

Проучването е проведено в Клиника по педиатрия - Плевен и амбулаторни условия, под ръководството на партниращия ВЕЦРЕБ и Специализирана комисия за провеждане на лечение при ДРХ в извънболничната помощ при УМБАЛ „Св. Марина” - Варна.

В началото на настоящото проучване (януари – март 2018 г.) беше извършена ретроспективна оценка по статистическа документация на практиките отн. приема и работата с пациенти с отклонения в растежа в Клиниката в Плевен.

2.2. Клинични методи

- Структурирано интервю и физикален статус

При всички пациенти е снета подробна фамилна анамнеза, включваща данни от раждането, хранителните навици, честотата на остри заболявания и подлежащи хронични заболявания. Проведен е обстоен физикален преглед за диагностициране на евентуално неразпознати до момента хронични заболявания. Ретроспективно са оценени процесът на растеж и пубертетно съзряване на родителите. Събрана е анамнеза за родственици с нисък ръст.

- Ауксология / Антропометрия

Всички антропометрични измервания са осъществени от един обучен изследовател (автора) на място, в Клиниката и в амбулаторни условия.

Деца са изследвани без обувки, леко облечени. Ръстът бе измерен с точност до 0,1 cm на сертифициран стенен ръстомер (Harpenden) в Клиниката (предварително калибриран с помощта на калибрационна пръчка) и на стенен ръстомер (Seca) в амбулаторни условия, като всички участници са измерени лично от изследователя при първия преглед. Бе спазено правилото децата да са без обувки, с допрени до стената гръб и седалище. Главата бе позиционирана според хоризонталната Франкфуртска равнина с лека тракция от страна на измерващия (Йотова В, 2004). Родителите на децата бяха измерени по същия начин. Бе изчислен прогнозируемия/таргетен ръст (ТР) в cm за всяко от изследваните деца спрямо техния среднородителски ръст по следните формули (Tanner):

$$\text{ТРмомче} = [\text{Рбаща} + (\text{Рмайка} + 13)] / 2$$

$$\text{ТРмомиче} = [(\text{Рбаща} - 13) + \text{Рмайка}] / 2$$

Бе определен таргетния обхват (ТО) на отклонението на нормалния за всяко дете ръст, използвайки диапазона от ± 9 cm за момчета и ± 7.5 cm за момичета, което отразява 95% CI на прогнозирания ръст.

Като стандарт за оценка на линейния ръст и клинично проследяване на растежа са използвани Стандартите от 2000 г. на Центъра за контрол на заболяванията към Националния здравен институт, свободно достъпни на https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm.

Индекс на стандартно отклонение (SDS) за ръста е изчислен чрез използване на приложението на Центъра за контрол на заболяванията на САЩ от 2000 год. (peditools.org/growthpedi).

Телесното тегло на всяко дете бе измерено и в двата центъра (амбулаторен и клиничен) на сертифицирани теглилки (Tanita) с точност до 100 g, като бяха спазени правилата за измерване на децата с леко облекло и без обувки.

Индексът на телесна маса (ИТМ) е изчислен по стандартната формула:

$$\text{ИТМ (BMI)} = \text{телесна маса (kg)} / \text{ръст}^2(\text{m}^2)$$

Теглото и ИТМ са оценени чрез стандартите за двата пола на Центъра за контрол на заболяванията към Националния здравен институт на САЩ от 2000 год. (www.cdc.gov/growthcharts).

Пубертетното развитие бе оценено и стадирано по скалата на Tanner (1970), където различните етапи на полово развитие при момичета и момчета са определени въз основа на развитието на вторичните полови характеристики. Участниците в нашето проучване са

разпределени в четири фази според половото развитие: предпубертет (Tanner I), начален пубертет (Tanner II), активен пубертет (Tanner III) и късен пубертет (Tanner IV-V).

2.3. Лабораторни методи

- Биохимични методи

Биохимичните показатели първоначално са изследвани при постъпването в Клиниката от еднократно взета проба на венозна кръв с максимално щадене на пациента, след 10 часов нощен глад за постигане на максимална аналитична стойност. По същия метод са изследвани и лекуваните с РХ пациенти през 3-6 мес. интервали.

Изследването на хематологичните показатели (ПКК, СУЕ), биохимичните показатели (кръвна глюкоза, урея, креатинин, АСАТ, АЛАТ, ГГТП, АФ), КАС и гликиран хемоглобин (HbA1c%) е извършено в Клинична лаборатория към УМБАЛ „Г. Странски“ за отчитане на коморбидност и мониторинг в хода на лечението с РХ.

Стойностите на хемоглобина са определени чрез автоматична колориметрия. Стойностите на еритроцити, левкоцити, лимфоцити, моноцити и гранулоцити са установени при автоматично изброяване с апарат ABX Micros 60 (Horiba ABX) и реактиви на Diatron (Hungary). Кръвна глюкоза (КГ) – определена по хексокиназен метод

- АСАТ, АЛАТ, GGT – стандартизиран кинетичен метод IFCC, 37°C, референтни стойности 5 - 40 IU/L; Алкална фосфатаза (AP) – стандартизиран кинетичен метод IFCC, 37°C; Урея – уреазен метод с GLDH; Креатинин – Яфе кинетичен метод; КАС – автоматизиран метод

- Гликираният хемоглобин (HbA1%) е измерен в цяла кръв чрез имунотурбидометричен метод с апарат COBAS INTEGRA 400 и реактиви на Roche Diagnostics GmbH (Germany). Нормалните стойности на HbA1c% за лабораторията са 4-6%, а според държавните изисквания като изключващ фактор при лечение с РХ е стойност над 7,5%.

- Хормонални методи

Хормоналните нива са определени от същата, описана по-горе, кръвна проба на гладно. Хормоналните изследвания и антитела са извършени в Клиника по нуклеарна медицина, УМБАЛ „Г. Странски“, Клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна и лаборатория Cibalab - Плевен.

- **TSH** - серумната концентрация е определена чрез имуно-радиоиметричен метод (IRMA), В.Р.А.Н.М.С TSH1 RIA, Hennigsdorf, Germany. **FT4** - серумната концентрация е определена чрез радиоиметричен метод (RIA), FT4 (I-125) RIA KIT, Izotop, Budapest; **Анти ТРО** - RIA за количествено определяне на автоантитела срещу тиреоидна пероксидаза в

човешки серум, B.R.A.H.M.S anti-TPO_n RIA, Hennigsdorf, Germany; **анти TG** - RIA за количествено определяне на автоантитела срещу тиреоглобулин в човешки серум, anti TG (I-125) RIA KIT, Izotop, Budapest; **LH, FSH, Estradiol** - IRMA, DIAsource LHsp/FSH/E2 - IRMA Kit, Belgium; **Testosteron** - RIA TESTO-CT2, Cisbio Bioassays, France; **Prolactin** - IRMA, DIAsource PRL-IRMA Kit, Belgium; **Cortisol** в серум - RIA, Cortosol (I-125) RIA KIT, Izotop, Budapest.

- **IGF-1** – конкурентен хетерогенен хемилуминисцентен имуноанализ, имунологичен анализатор Immulite 2000;
- **GH** – конкурентен хетерогенен хемилуминисцентен имуноанализ, имунологичен анализатор Immulite 2000.
- **Антитела за цъолиакция (тъканна трансглутаминаза IgA и IgG)** – ELISA метод
- **Свободен Cortisol в 24 часова урина** – имунологичен анализатор Adiva Centaur CP, конкурентен хетерогенен хемилуминисцентен имуноанализ.

Изчисление на стандартното отклонение за IGF-1 е извършено чрез наличен он лайн калкулатор според пола и пубертетния стадий (<https://www.esoterix.com/endocrinology-services/endocrinology-tools/calculator-igf1>).

2.4. Методика на стимулационните тестове, използвани за максимална секреция на РХ

Стимулационните тестове за максимална секреция на РХ са проведени по методиката, описана от Ranke (2011), в два последователни дни. Използвани са инсулин индуцирана хипогликемия (ИИХ), глюкагонов тест (ГТ) и тест с клонидин. Проведени са по 2 стимулационни теста на всяко дете. За положителен тест, доказващ дефицит на РХ, се приема максимален отговор на РХ към фармакологични стимули <10 ng/ml във всички точки на пробовземането и при всички тестове (Табл. 1).

Табл.1. Описание на използваните стимулационни тестове за максимална секреция на РХ (по Ranke 2011)

Фармакологичен стимул	Инсулин	Глюкагон	Клонидин
Приложение	Инфузия на бързодействащ инсулин (Актрапид) 0.05-0.1 IU/kg/i.v.	0.03 mg/kg/i.m. (до 1mg max)	0.15 mg/m ² per os
Пробовземане	-30', 0', 15', 30', 45', 60', 90', 120'	-30', 0', 60', 90', 120', 150', 180'	-30', 0', 60', 90', 120', 150'
Очаквана максимална секреция на РХ	Около 60'	Около 120'	Около 90-120'
Странични ефекти	Хипогликемия	Гадене, коремна болка, хипогликемия	Хипотония, сънливост
Валидност на теста	Спадане на КГ < 2,2mmol/l и/или понижаване поне с 50% от изходната стойност		

2.5. Генетичен метод

Цитогенетичният метод е използван за откриване или доказване на хромозомни аномалии при ниски деца, най-вече за изключване на TS. Хромозомният анализ е проведен върху метафазни пластини, получени от лимфоцитни култури. Рутинно е използван GTG-бендингов метод за оцветяване (Wang и Fedoroff, 1972), а по определени показания и допълнителни методики за диференциално оцветяване (CBG- или Ag-NOR бендинг) (Babu и Verma, 1989). Хромозомният анализ е извършван в Сектор по медицинска генетика, МУ - Плевен.

Генетични изследвания за PWS са извършени в B.I.R.D. foundation, Italy и частна лаборатория „Геника“, както и за SRS и синдром на Noonan в частна лаборатория „Геника“ самостоятелно или финансирано от Фонда за лечение на деца.

2.6. Образни методи

За определянето на костната възраст (КВ) бе направена рентгенография на лява длан, оценена по използвания атлас на Thiemann&Nitz в клиниката по образна диагностика от лекар рентгенолог, като всички рентгенографии на скринирани и лекувани деца бяха преразгледани и оценени по атлас на Greulich&Pyle от главния изследовател (ГИ). Периодът, в който се извършваше контролна рентгенография за определяне на КВ, е 12 месеца.

При част от пациентите бе извършена образна диагностика на централна нервна система (ЦНС), с насоченост хипоталамо-хипофизна област (ХХО) и използване на контраст (Gadovist, Omnipac). Използван е апарат за компютърна-аксиална томография (КАТ) SIEMENS SOMATOn go UP и апарат за магнитно-резонансна образна диагностика (ЯМР) General Electric, Model 1.5T Signa HDxt в Клиниката в Плевен и апарат на Siemens 3T в Клиниката по образна диагностика във Варна.

2.7. Метод на оглед на очни дъна/фундоскопия

Офталмоскопия/фундоскопия с оглед на очното дъно (състояние на ретината и зрителния нерв) се извърши при деца с неврологични проблеми, при всички деца, започнали лечение с рчРХ, както и при тяхното проследяване в хода на лечението с рчРХ през интервал от 12 месеца. Изследването е извършено от лекар офталмолог със офталмоскоп след предварително разширение на зениците.

2.8. Научно-приложни методи

- Анкета към личните лекари (ЛЛ)/общопрактикуващи лекари (ОПЛ)
- Анкетно проучване за лабораторната техника, хормоналната диагностика, генетичните и образните възможности на колабориращите звена в УМБАЛ „Г. Странски“ преди въвеждане на Партньорската Програма (ПП).

2.9. Родителите на всички деца подписаха *информирано съгласие за обработка на данните* им, одобрено с протокол от Комисията по етика към МУ-Плевен 642/17.06.2020.

2.10. Статистически методи

Анализът на данните е извършен със статистически пакет IBM SPSS Statistics 23.0.0.

Всички стойности са представени като средна стойност±стандартно отклонение (SD). За статистически достоверни са приемани разлики, при които $p \leq 0,05$.

IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ:

1. Създаване на структурирана Програма за диагностика и лечение на състояния, свързани с дефицит или необходимост от лечение с РХ. Обосновка, планиране и провеждане.

До старта на партньорската Програма на територията на страната функционират 2 центъра (София и Варна) за диагностициране и лечение на деца с ДРХ, TS, PWS и деца с изоставане в растежа от ХБН, локализирани в Западната и Източната част на България.

Въпреки че според характера на диагнозите, свързани с отклонения в растежа, разпределението на лекуваните с РХ деца в страната би трябвало да бъде равномерно, единици са пациентите от Централна Северна България и в частност Плевенски регион, лекувани с РХ (фиг. 1). Следователно децата от нашия регион към този момент имат ограничен достъп до здравни услуги, свързани с такъв фундаментален за тяхното развитие процес като израстването на височина, което създава неравнопоставеност между българските деца.

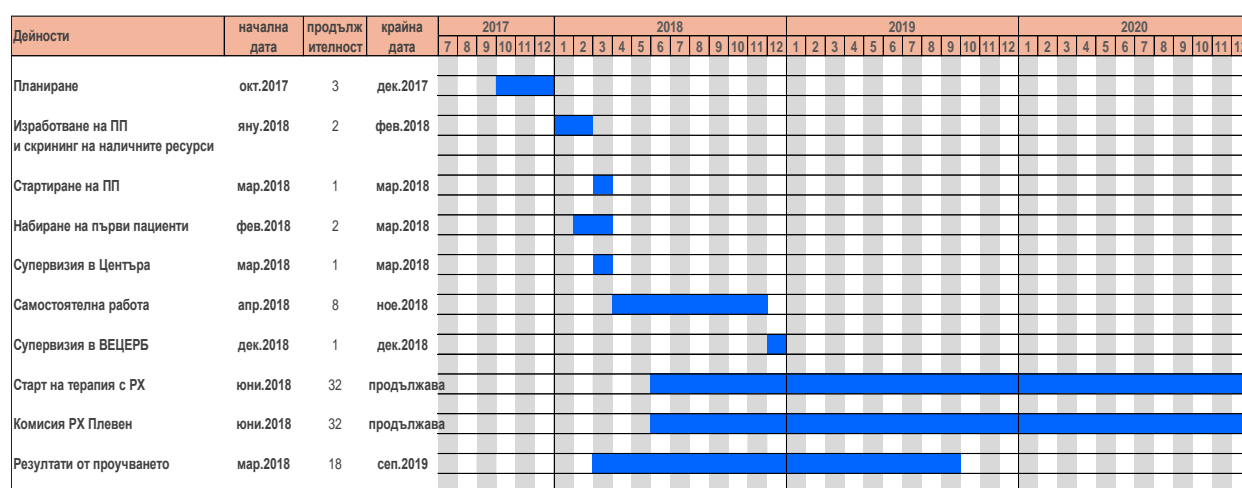


Фиг. 1. Данни за продажбите на РХ в България към 2017 г. по региони според Integrated Marketing Services (IMS).

Въз основа на тези данни решихме да съставим и въведем в Клиника по педиатрия УМБАЛ „Г.Странски“ – Плевен Партньорска Програма (ПП) за оценка и лечение на деца с нарушения в растежа, в активно сътрудничество с експертен център с опит в диагностиката и лечението с РХ – Експертен център по редки ендокринни болести – Варна, УМБАЛ „Св.

Марина“ (ВЕЦРЕБ) . Същевременно, такава програма се оформи като проект на Българска педиатрична асоциация (БПА) „Партньори за растеж/Partners4Growth” за въвеждане на диагностика и лечение в основните Университетски клиници с компетентност по детска ендокринология в страната. Специфичното побратимяване (twinning) в клиниките в Плевен и Варна стартира преди официалното начало на националния проект, включващ още 3 диагностично-лечебни звена от 3-то ниво на компетентност. Допълнителна предпоставка за това бе обучението за специалност по детска ендокринология на главния изследовател (И.Х.) в Клиниката във Варна, която позволява запазване на утвърдените стандарти.

В диаграма на Gantt са представени планираните дейности по създаването, въвеждането и цялостната реализация на проекта (Фиг. 2).



Фиг.2. План за въвеждане на Партньорска програма

1.1. Оценка на актуалната за страната организация за проследяване и анализ на растежа при децата от общопрактикуващи лекари (ОПЛ) и педиатри, които следва да насочат към специалист за диагностика и провеждане на лечение с РХ.

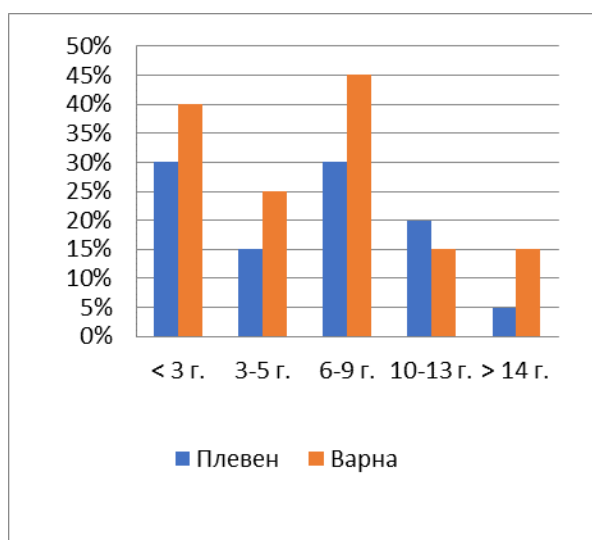
Към дата 28.06.2018 г. на територията на област Плевен живеят **49 917 деца** на възраст до 18 години по данни на служба ЕСГРАОН, гр. Плевен. Първичната здравна грижа за тези деца се поема от ОПЛ, като в амбулаторната практика на област Плевен по данни на регистъра работят около **218 ОПЛ** със специалност *обща медицина*, специалност *педиатрия* (n=34) или и двете.

През месец юни 2018 г. се проведе структурирано интервю с личните лекари, извършващи наблюдението на децата от Плевенски регион и област Варна, като за участие бяха поканени ОПЛ с над 100 деца в пациентските си листи. Попълнили анкетата в Плевен са 19 жени и 1 мъж, а във Варна 16 жени и 4 мъже. Ср. възраст на лекарите потвърждава данните за застаряване на лекарското съсловие. Анкетираният лични лекари са на възраст

над 50 г. ($54,5 \pm 8,85$ г.), като най-младият е на 27 г., а най-възрастният на 69 г. Повечето от анкетираните лекари имат стаж с педиатрична насоченост повече от 25 г. ($25,9 \pm 8,8$ г.), а районът в който работят е основно градски ($> 75\%$), като само 20% имат смесен (градски и селски) район на работа. Броят на децата до 18 г., наблюдавани във всяка практика, варира от 87 до 1550. Общият брой деца в практиките на анкетираните лични лекари е **23 079** (11 663 в Плевен, **23,36%** от всички деца в региона и 11 416 във Варна, **12,27%** от всички деца).

Според почти всички лични лекари (80%) ниският ръст е важен проблем. Повечето от тях (80%) съобщават, че използват нормативни таблици за оценка на растежа на децата; едва 4 (10%) са посочили и използване на растежни криви, но не дават информация кои. Отговорът „сравняване със среднородителския ръст“ присъства в около 60% от анкетираните, но не става ясно как на практика се извършва това. Около 5% посочват, че оценяват децата с отклонения в растежа „на око“. При ниските деца повечето от анкетираните ОПЛ (60%) правят ежегодна оценка на растежа, докато останалите 40% не проследяват растежна скорост.

На въпроса какво е възрастовото разпределение на децата с НР, отговорите са разнородни и няма превес на възрастовите групи - 35% смятат, че ниските деца са предимно в групата до 3 г. възраст, 37.5% - от 6-9 г., а най-малко са посочили възраст над 14 г. - 10%. Личните лекари от Варна посочват сигнификантно по-висок относителен дял на деца с НР, откривани в малката възраст, в сравнение с колегите си от Плевен (Фиг.3). Скрининг за ранно откриване на деца с НР се извършва от половината анкетирани ОПЛ, обратно на очакванията с изострено внимание при фамилно обременените, децата с хронични заболявания и кърмачетата.



Фиг. 3. Възрастова група на децата с НР в практиката на ОПЛ

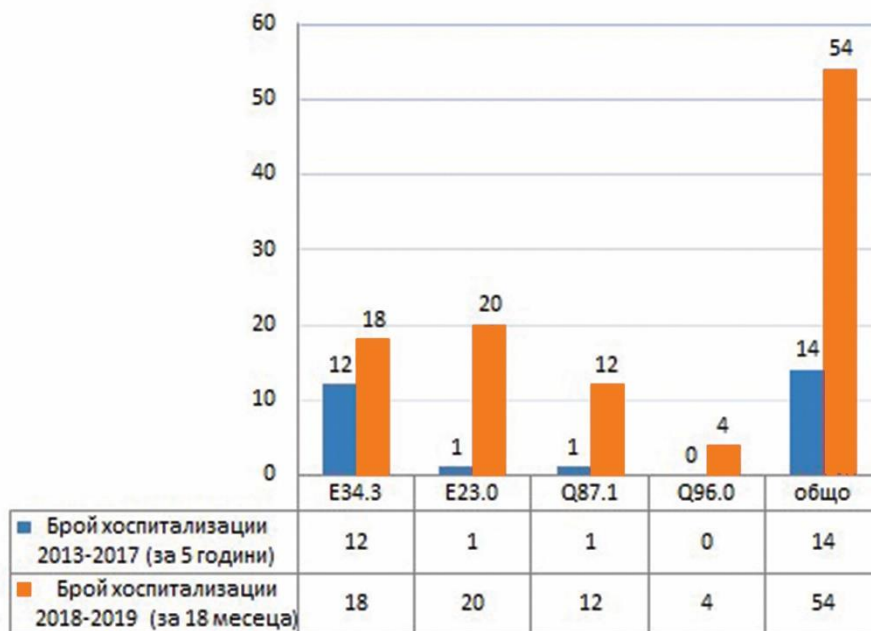
Посочените от ОПЛ възможни причини за НР са разнообразни, но 35% от анкетираните съобщават, че генетичната предразположеност е единственият определящ фактор за крайния ръст. По-малко влияние оказват начинът на живот и факторите от околната среда. Повечето лекари изтъкват, че имат трудности в процеса на диагностициране на деца с НР, като особено внимание се обръща на недостатъчните направления за консултации и изследвания, и недостига на време за цялостна оценка на децата.

Някои от ОПЛ (30%) съобщават за нежелание на пациентите и семействата им за последваща диагностика, а 20% споделят, че основна трудност е неясният „път“ на пациента до специализиран център.

1.2. Исторически данни за диагностиката и лечението с РХ на деца с нарушения в растежа в Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Г. Странски“ - Плевен.

До момента на въвеждане на ПП в Клиниката в Плевен не са лекувани пациенти с РХ. С помощта на отдел „Статистика“ беше проведен ретроспективен анализ за период от 5 години (2013-2017 г.) до старта на Програмата и проспективен анализ за 18 месеца от въвеждането ѝ (март 2018 г. - септември 2019 г.). Беше разгледана медицинската документация от хоспитализациите в Клиника по педиатрия, проведени по клинични пътеки (КП) 80.2 (преди актуализация - к.п. 109-та) с МКБ Е34.3 „Нанизъм, неклассифициран другаде“ и Е23.0 „Хипопитуитаризъм“; и КП 12 (преди 274-та), МКБ Q87.1 „Вродени аномалии, свързани предимно с нисък ръст“ и Q96.0 „Синдром на Търнър“.

Ръстът на годишна база за съответните диагнози е както следва: за Е34.3 – с **7 пъти**; за Е23.0 – с **67 пъти** и за Q87.1 – с **40 пъти**, за Q96.0 – до **4 пациента/год.** Общото увеличение пациенти за периода на проучването спрямо предходните 5 г. е с почти **13 пъти** (1200%)(Фиг. 4).



Фиг. 4. Брой хоспитализации по КП 80.2 (109) МКБ 34.3 и МКБ 23.0 и по КП 12 (274) МКБ 87.1 и МКБ 98.0 за периода 2013-2017 г. и март 2018 г. до септември 2019 г.

1.3. Оценка на наличните ресурси с определяне на бариерите и улеснителите при въвеждането на партньорската програма в Клиника по педиатрия и колабориращите диагностични звена в УМБАЛ „Г. Странски“ - Плевен

До въвеждането на ПП в Клиниката се хоспитализираха единични пациенти с нарушения в растежа, без извършване на стимулационни тестове за РХ и без диагностициране и лечение на деца с ДРХ или други състояния, изискващи лечение с РХ. За преодоляване на тази важна бариера в здравната грижа за децата от региона през м. февруари 2018 г. бе създаден Център за диагностика и лечение на деца с отклонение в растежа, разположен на територията на Клиниката (наричан за кратко Център по растеж). Към екипа от двама детски ендокринолози (ДЕ) бяха включени и обучени педиатър и две медицински сестри за извършване на ауксология на децата с изоставане в растежа и асистирание при стимулационни тестове за доказване на ДРХ. Бе създадена оборудвана функционална стая със сертифициран ръстомер и теглилка, необходими за правилна ауксологична оценка на децата. Бариера за точна ауксологична оценка бе липсващата везна и ръстомер за бебета и малки деца. Решение на проблема бе намерено чрез включване на новосъздадения Център в проекта на БПА „Партньори за растеж/Partners4Growth“. Въпреки затрудненията, в създадения Център започна ауксологична оценка на децата от основния изследовател (И.Х.) и ръководителя на проучването (Ч.П.).

Още на този етап се обсъди поведението при доказване на ДРХ, както и избора на начална доза рчРХ според доказаната диагноза поради отбелязаната по-горе липса на национално прието ръководство. Проверени бяха всички публикувани световни консенсуси за диагноза и лечение на ДРХ и бе проведено обсъждане с партньорския център. Сравнявайки настоящата практика на референтния център във Варна с наличните световни ръководства (Gravholt, С.Н., 2017; Grimberg, А., 2016) и насоките в страницата на НЗОК се спряхме на следните инициални дози рчРХ:

- 0,022-0,030 mg/kg/дн при МТД
- 0,030-0,035 mg/kg/дн при ИДРХ
- 0,045-0,050 mg/kg/дн при TS
- 0,030-0,035 mg/kg/дн при PWS

Съществен проблем, пред който се изправи новия Център, бе липсващото изследване в болничните звена на така важните за диагнозата на дете с изоставане в растежа IGF-1, РХ и антитела срещу тъканна трансглутаминаза от клас IgA и IgG (anti-t TG ab). Отново решение на проблема бе намерено чрез включването в проекта на БПА „Партньори за растеж/Partners4Growth“. След забавяне на планираните по Програмата китове, преодоляването на тази пречка бе да се използва лабораторията на УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна, заплащайки изследванията от Програмата и частично с лични средства, с цел да не се забави изпълнението ѝ.

Ръководството на Плевенската университетска болница влезе в ролята на *улеснител*, подкрепи въвеждането на Програмата и позволи активната колаборация с лекари и сестри от утвърден център извън Плевен за диагностика и лечение с РХ. Болничното ръководство показва стратегия към иновации, с положителна оценка за въвеждането на лечение с РХ в Плевен. Със съдействието на Директора на УМБАЛ „Г. Странски“ бе създадена Комисия за изписване на РХ, бяха подготвени необходимите документи за кандидатстване и разрешаването ѝ от НЗОК.

Оценени бяха бариерите и улеснителите в основното звено (Клиника по педиатрия), които са представени в табл. 2.

Табл. 2. Оценка на бариерите и улеснителите при въвеждането на Програмата в Клиника по педиатрия.

Бариери	Улеснителите
Липса на обучени медицински сестри за правилна ауксология	Обучение на медицински сестри от клиниката в Плевен от обучен в техниката лекар детски ендокринолог
Некалибриран ръстомер Harpenden	Открита калибрираща пръчка, налична в центъра в Плевен
Липсва взна и ръстомер за бебета	Предоставяне по проект на БПА „Партньори за растеж“
Липса на достатъчно опит в интерпретацията на първоначалните скринингови изследвания	Обсъждане чрез електронни писма и телефонни консултации с колеги от утвърден център за диагностика и лечение с РХ
Липсваща база за извършване на диагностични тестове	Създаване и оборудване на функционална стая
Липса на достатъчно опит в провеждането на стимулационни тестове за РХ	Планиране провеждане на първите стимулационни тестове под наблюдение от опитен лекар и медицинска сестра от утвърден център
Липса на обучена сестра за провеждане на стимулационни тестове	Планиране на обучение от опитна сестра от утвърден център на място в клиниката в Плевен
Липсваща Комисия за изписване на РХ	Създаване на локална Комисия и кандидатстване за одобрение пред НЗОК

Подобно на оценката на наличните ресурси в Клиниката при въвеждането на Програмата бяха оценени и бариерите и улеснителите в колабориращите диагностични звена на УМБАЛ „Г. Странски“, представени в табличен вид по-долу.

- *Клиника по образна диагностика.*

Бариерите и улеснителите са показани на Табл.3.

Табл. 3. Оценка на бариерите и улеснителите при въвеждане на Програмата в диагностично звено „Образна диагностика“.

Бариери	Улеснителите
Липсва обучен екип за правилно разчитане на КВ по референтен атлас на Greulich&Pyle	Ръководителят на звеното има опит и интерес към разчитането на КВ по атласа на Thiemann&Nitz. Допълнително разчитане по атлас на Greulich&Pyle от главния изследовател
Липса на опит в провеждане на образна диагностика (ЯМР) на ХХО при деца с нисък ръст	Възможност за споделяне опита на лекарите от образна диагностика на референтния център
Липса на специализирано ЯМР оборудване, позволяващо водене на анестезия при малки деца	Извършване на изследването в базата на Клиниката партньор

- *Клинична лаборатория*

Към момента на въвеждане на Програмата всички необходими за диагнозата и проследяването на децата с изоставане в растежа биохимични изследвания могат да се извършват в болничния лабораторния комплекс.

- *Клиника по нуклеарна медицина*

Барьерите и улеснителите са показани на Табл. 4.

Табл. 4. Оценка на барьерите и улеснителите при въвеждане на Програмата в диагностично звено Клиника по нуклеарна медицина

Барьеры	Улеснители
Изследване на серумен Cortisol по различна методика от останалите хормони, изискващо допълнителна кръвна проба	Възможност за изследване на серумен Cortisol в лаборатория по клинична имунология, паралелно с останалите хормони по проекта на БПА „Партньори за растеж/Partners4Growth“.
Липса на важни за растежа хормонални изследвания (IGF-1, GH, Cortisol, anti TTG, свободен Cortisol в 24ч. Урина)	Възможност за извършването им в УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна, а в следствие в лаборатория по клинична имунология УМБАЛ „Г. Странски“ – Плевен по проекта на БПА „Партньори за растеж/Partners4Growth“

- *Лаборатория по клинична имунология*

Барьерите и улеснителите са показани на Табл. 5.

Табл. 5. Оценка на барьерите и улеснителите при въвеждане на Програмата в диагностично звено „Лаборатория по клинична имунология“.

Барьеры	Улеснители
Липса на определени хормонални изследвания в структурата на болницата (IGF-1, GH, Cortisol, anti TTG, свободен Cortisol в 24ч. урина)	Налична апаратура, готовност и желание на лекарите от лаборатория по клинична имунология да започнат изследванията
Липса на средства за китове към момента на проучването	Изследвания в УМБАЛ „Св. Марина“ и активна работа за доставка на дарителски китове

- *Сектор медицинска генетика и медико-генетична консултация (МГК)*

Барьерите и улеснителите са показани на Табл. 6.

Табл. 6. Оценка на бариерите и улеснителите при въвеждане на Програмата в диагностично звено Сектор медицинска генетика

Бариери	Улеснителите
Невъведен стандарт при първоначална оценка на всяко ниско дете, отдалеченост между звената	Утвърден стандарт след старта на ПП, въвеждане през 2021 год. на геномни изследвания, включване на още генетици за преодоляване на териториалните проблеми при двете звена
Не се изследват микроделеции, не се провежда ДНК изследване	Използване на външна реферирана лаборатория, включително и изпращане на материал в чужбина

След оценка на всички бариери и улеснителите, и след съответните действия по преодоляването им, към Клиниката бе създаден специализиран **Център по растеж**, в който по-нататък протече работата по проучването.

1.4. Скринингова диагностика на деца с отклонения в растежа и доказване на необходимост от провеждане на лечение с РХ в гр. Плевен и региона.

Бяха обхванати 128 пациенти за 18 мес. (март 2018 г. – септември 2019 г.), консултирани от основния изследовател в амбулаторни условия, след като са насочени от ОПЛ и педиатър, или родителите сами са преценили, че детето им изостава в растежа. В амбулаторни условия е извършена ауксологична оценка на растежа на всяко дете, изчислен е среднородителския ръст и е изготвена индивидуална растежна крива. При децата без предоставени данни от растежа е предприето проследяване за 6 мес. и повторно оценяване. Малка част от тези пациенти не се завърнаха за повторна оценка (n=12, 9,4%). При 94 (73,43%) деца от всички обхванати в проучването (n=128) бе установен нисък ръст < -2 SDS, но не всички бяха поканени за последващо проследяване или диагностични изследвания поради данни за фамилен или синдромен нисък ръст. Към Клиниката са насочени 53 деца с изоставане в растежа за последващи диагностични изследвания. На табл. 7 е представено разпределението на участниците в проучването според пола и насочването за хоспитализация.

Табл. 7. Разпределение на оценените деца

Група	Участници N(%)	Момчета N(%)	Момичета N(%)	<i>P</i> пол
хоспитализирани	53 (41,41%)	28 (21,88%)	25 (19,53%)	p>0,05
амбулаторни	75 (58,59%)	40 (31,25%)	35 (27,34%)	p>0,05
Общо	128 (100%)	67 (52,3%)	61 (47,7%)	p>0,05

Липсата на достатъчно опит в интерпретацията на първоначалните скринингови изследвания при деца с изоставане в растежа на екипа от детски ендокринолози в новосъздадения Център бе преодоляна със съдействие от специалистите на експертен център с доказан опит. Именно това е същността на партньорската програма (ПП) по типа на „Twinning program” за оценка на децата с нарушения в растежа и последващо извършване на диагностични тестове. Всички пациенти с изоставане в растежа, скринирани в амбулаторни условия от главния изследовател, бяха обсъдени с ръководителите на проучването (В.Й., Ч.П), вкл. и чрез използването на електронни писма и телефонни консултации. За пациентите с нарушение в растежа от регион Плевен за първи път бе направена цялостна оценка на растежа на всеки потенциален кандидат за дефицит на РХ. В първия етап (01-03.2018 г.) цялата медицинска документация бе предоставена на лекар от референтен център (В.Й.), който след като бе запознат с анонимизираната медицинската история на всеки пациент, даде експертно мнение за поведение. Бяха определени пациенти, нуждаещи се от последващи изследвания и бяха поканени за диагностично уточняване в новосъздадения Център по растеж. Така бе преодолявана липсата на опит и бяха сведени до минимум свързаните с нея пропуски и възможни грешки.

2. Организиране и въвеждане на Програмата в реални условия в новосъздадения Център по растеж в Клиниката.

2.1. Въвеждане на стандартизирано измерване на ръст и тегло при деца, подлежащи на оценка на растежа

До момента на въвеждане на Програмата измерването на всяко хоспитализирано дете е извършвано в приемния кабинет от необучени медицински сестри, на уреди без сертификат. С въвеждането на ПП започна да се извършва комплексна оценка на растежа на всяко дете с отклонение в растежа, вкл. правилно измерване, оценка на растежа по световни стандарти, изчисляване на таргетен ръст и изготвяне на растежни криви по описаните методи по -горе. Въведе се унифицирано записване на събраните данни.

2.2. Изграждане на екип от лекари и специалисти по здравни грижи, обучени за работа с деца с отклонение в растежа.

При старта на Програмата в Клиника по педиатрия нямаше профилирани сестри с опит в областта на детската ендокринология. Първоначално двете медицински сестри бяха запознати с принципите на ауксологията и методиката при измерване на ръста (Р) и теглото (Т) от ГИ (И.Х.). Последва обучение, част от програмата на ISPAD/VAPES 2019, Albena, Bulgaria, с посещаване на „Училище за ауксология“ с придобиване на сертификат. В екипа бе

включен и педиатър с интерес към детската ендокринология, също взел участие в „Училище за ауксология“, ISPAD/VAPES 2019, Albena, Bulgaria.

Оформихме екип за нуждите на Центъра от двама ДЕ, 1 педиатър и 2 обучени педиатрични сестри. Лекарите активно участват в дейността на двете професионални дружества по детска ендокринология (БНСДЕ и ВАПЕД), както и в Българската БПА.

Във всяко едно от диагностичните звена в болницата бе потърсено съдействие от работещите лекари. Така към екипа ни за диагностика на ДРХ и лечение с рчРХ се добавиха заинтересувани лекари от Лаборатория по клинична имунология, Клиника по нуклеарна медицина, Сектор медицинска генетика, Клиника по образна диагностика.

2.3. Супервизия от опитни специалисти на утвърден център за диагностика и лечение на деца с ДРХ при извършване на диагностични процедури в новосъздадения център в Клиниката и базата на ВЕЦРЕБ.

Супервизията бе проведена в четири етапа:

- **Етап 1** Посещение на място с цел наблюдение върху дейността на лекарите и сестрите от Плевен.

При въвеждане на Програмата през месец март 2018 г. екип от ВЕЦРЕБ - УМБАЛ „Св. Марина“- Варна от опитен лекар (С.Г.) и мед. сестра (Г.А.) посети новосъздадения Център по растеж в Плевен. Под контрола на наблюдаващия екип бяха проведени измервания на Р и Т на децата, като бе направено съпоставяне на получените данни. За валидизацията на резултатите се проведе допълнително проучване за сравнение точността на измерване на ръста между двата екипа. Предварително измерени от ГИ и медицинска сестра от екипа 15 деца с нисък ръст (8 момчета и 7 момичета) бяха поканени в Центъра в първия ден от супервизията. Отново бяха измерени последователно като група първоначално от плевенския екип, по описаната методика и веднага след това от екипа на Варна. Резултатите бяха записвани поотделно. Данните са отчитани и изчислени с точност до 0,1 cm. Резултатите от сравнението са представени на Табл. 8.

Табл. 8. Проучване за валидизация на измерванията на ръста. Ср. ръст в cm \pm SD.

	Измерени от екипа от Плевен	Измерени от екипа от Варна	p
Момчета	126,0 \pm 20,2 cm	125,4 \pm 20,1 cm	p>0,05
Момичета	111,0 \pm 22,8 cm	111,1 \pm 22,7 cm	p>0,05

Бе установено минимално несигнификантно и практически незначимо отклонение в стойностите на ръста, измерени от изследователите на двата екипа.

Оформени бяха две групи от скринираните за нисък ръст деца, чиито медицински данни бяха представени пред екипа от ВЕЦРЕБ (Табл. 9).

Табл. 9. *Определяне на първите 2 групи деца – група 1 - за диагностични тестове и група 2 - за наблюдение*

пол	Първа група				Втора група			
	женски	мъжки	мъжки	женски	мъжки	мъжки	мъжки	женски
Възраст в год.	9,5	11,7	11,9	9,8	9,4	9,4	2,7	12,9
Ръст (cm и SDS)	96,5 -7,11	132,7 -2,28	125 -3,25	119,7 -2,77	121,6 -2,29	116,4 -3,17	81 -3,2	127,8 -3,96
тегло (kg)	12,700	27,000	24,500	18,700	21,750	18,750	8,900	28,200
Вероятна Диагноза	МТД	ИДРХ	ИДРХ	ФНР	ИДРХ	ИДРХ	ИДРХ	ИДРХ/ Цьолиакция

Всяко от първите обследвани 8 деца бе обсъдено на срещата на двата екипа, бяха интерпретирани растежните криви и резултатите от първоначалните скринингови тестове. Бе определена първата група деца, които продължиха с диагностични тестове, определиха се и децата, които бяха оставени за близко наблюдение и проследяване на растежна скорост (втора група). Пациентите с подозиран ДРХ бяха предварително обсъдени за необходимостта от провеждане на подготовка с полови стероиди преди тестовете за максимална секреция на РХ с фармакологични стимули. Всички изследвани пациенти за ДРХ от нашата кохорта са със значително изоставане на КВ спрямо календарната, като нямахме пациент с КВ ≥ 10 г. На база на литературния обзор, практиката в страната и опита на наблюдаващото звено взехме решение при началните изследвания да не провеждаме подготовка с полови стероиди преди стимулационните тестове.

- **Етап 2** Супервизия на екипа от референтния център върху подготовката и извършването на първите за нашия център стимулационни тестове при 2 деца: супервизия по време на провеждане на стимулационни тестове за РХ, с предварително обсъждане на всяка стъпка и проверка на теоретичната подготовка на изследователя; супервизия на самостоятелната работа в Плевенския център на място; супервизия при диагностициране на първите потенциални пациенти с ДРХ.

- **Етап 3.** Провеждане на диагностични тестове самостоятелно от ГИ, на базата на натрупан опит с прилагане на дистанционна супервизия.

Самостоятелно с екипа от подготвени медицински сестри от Плевен бяха извършени диагностични тестове при 2 деца, като ДРХ се доказа при 1 от тях.

- **Етап 4.** Самостоятелно извършване на диагностични тестове в базата на ВЕЦРЕБ.

След етап 3 последва самостоятелно извършване на диагностични тестове от ГИ на собствени подбрани пациенти, но в базата на ВЕЦРЕБ и със супервизия на ръководителя на проучването. Изследвани са 3 деца от Плевенски регион. Това бе начин за проверка на придобитите умения от ГИ и гласуване на доверие за напълно самостоятелна работа. Също така, преодоляване на трудностите при образната диагностика на ХХО при малки деца с подозиран ДРХ, която бе срещната при първото и единствено извършване на ЯМР изследване на ХХО под анестезия в Плевен при Пациент 1.

2.4. Започване на лечение с РХ в гр. Плевен при доказан ДРХ или състояния, лекувани с РХ. Осигуряване на РХ в аптечната мрежа. Обучение/надзор на пациентите за приложение на РХ.

Първоначално необходимите документи за инициране на лечението с РХ не можеха да се изготвят в Центъра, поради несъществуваща Комисия за изписване на РХ. За тази цел използвахме отново сътрудничество със Специализираната комисия в референтния център от Клиниката партньор. Следвайки алгоритъма от инструкции, публикуван на страницата на НЗОК, бяха подготвени необходимия набор от изследвания и документация в Центъра в Плевен. С нея пациентът и семейството му бяха насочени към Специализирана комисия.

Последвалите действия преминаха в 5 важни стъпки:

- **Стъпка 1.** След получаване на разрешение за лечение с РХ от НЗОК, пациентът трябва да получи заверен протокол от РЗОК, заверка на рецептурната книжка и рецепта от ОПЛ. Тази информация подробно бе разяснена на родителите на децата, инициращи лечение с РХ.
- **Стъпка 2.** Осъществяване на телефонен контакт с личния лекар на всеки пациент и разясняване реда за изписване на РХ. Всички ОПЛ на децата, започващи терапия с РХ, декларираха познание за реда на изписване на медикамента. За периода от старта на Програмата до септември 2019 г. бе отчетена добра колаборация с личните лекари и тяхното съдействие при всички възникнали въпроси.
- **Стъпка 3.** Осигуряване на РХ, заплащан от НЗОК, в аптечната мрежа за първи път в Плевен и региона. Бяха проведени разговори (И.Х.) с управители на 5 аптеки. Бе разяснен

редът на изписване, доставяне и съхранение на РХ, според инструкциите на фирмите производители.

- **Стъпка 4.** Участие на ГИ като координатор в първите 2 мес. за предварителната заявка и доставката на РХ до конкретната аптека. Следващите заявки за доставка на РХ, ставаха от родителите на пациентите, като спазваха инструкциите на ГИ.
- **Стъпка 5.** Закупуване от родителите на подходяща за транспортиране на РХ хладилна чанта преди получаването му от аптечната мрежа. Всички родители бяха инструктирани от ГИ за условията на транспортиране, а в последствие и съхранение у дома в хладилни условия, с вариации на температурата от 2 до 8°C.

Терапевтично обучение на новодиагностицирани пациенти с ДРХ за инициране на лечението с РХ

Пациентите, които подлежах на започване на лечение с РХ, бяха поканени със семействата си в Центъра, като бе отделено време за работа с всяко семейство поотделно в рамките на 2 часа. Предварително бе изготвен собствен план в 5 стъпки за обучение на децата и семействата, приложен при посещение на Центъра:

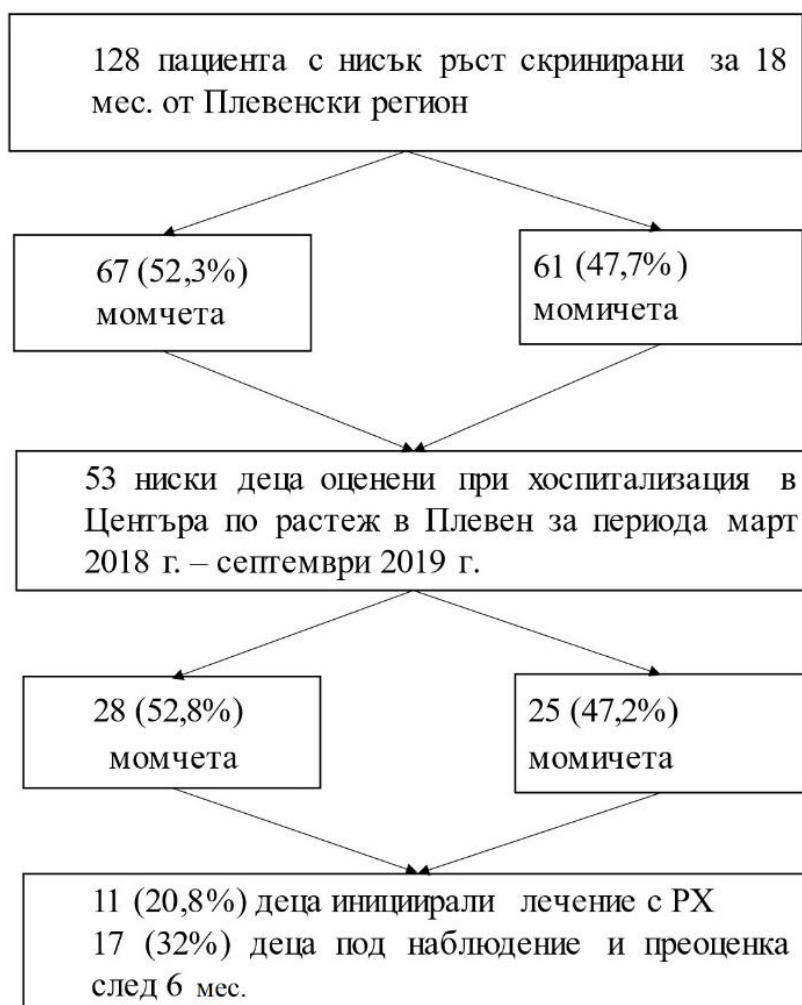
- **Стъпка 1.** Теоретично запознаване с механизма на действие на РХ, условията на съхранение и начина на приложение, срок на годност след отваряне на медикамента.
- **Стъпка 2.** Онагледяване на приложението на РХ чрез кратки видеофилми, налични в Центъра.
- **Стъпка 3.** Демонстрация от ГИ на техническите характеристики на устройствата чрез използване на демоверсия, както и на техниката за подкожно приложение на хормона чрез симулация на подкожни инжекции върху кожен макет.
- **Стъпка 4.** Приготвяне на инжекционното устройство за първо приложение на хормона.
- **Стъпка 5.** Поставяне на първата апликация в Центъра от родителите под супервизията на ГИ.

Бе разяснена необходимостта от използване на еднократни игли към инжекционните устройства с размер 4, 5 или 6 mm, както и необходимостта от премахването им след инжектиране за предпазване от изтичане на хормона.

3. Ранни резултати и ефекти от лечението с РХ при структурираното проследяване на лекуваните с РХ деца по критериите на НЗОК в Плевен.

3.1. Количествени и качествени характеристики на пациентите, скринирани амбулаторно за изоставане в растежа/нисък ръст.

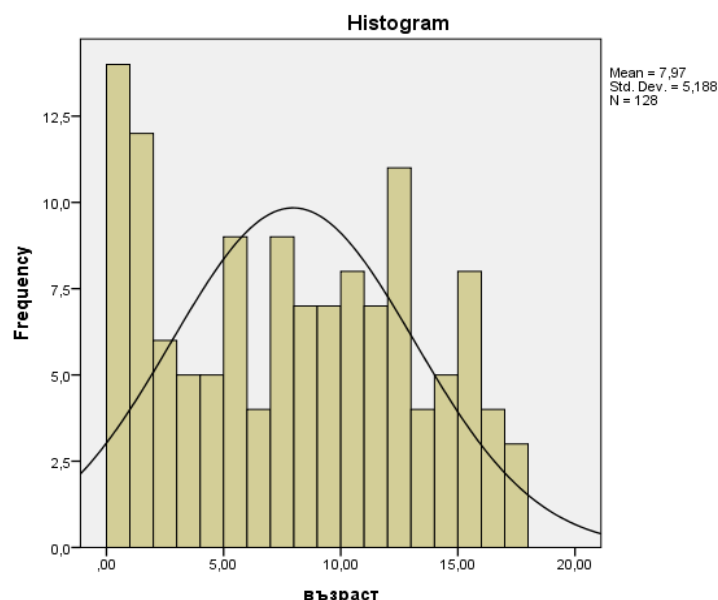
В проучването са обхванати 128 пациенти, консултирани от ГИ в амбулаторни условия. Част от тях са оценени по-нататък в Центъра по растеж, като на Фиг. 5 е показан организационния поток на работата. За яснота по-нататък двете групи деца (амбулаторно оценени и клинично изследвани) ще бъдат представени поотделно.



Фиг. 5. Организационна диаграма на работата по диагностика и лечение на децата с нисък ръст в настоящето изследване.

При разпределението на всички амбулаторно оценени деца (n=128) не се открива сигнификантна разлика по *пол* – момчетата са 52,3%, а момичетата 47,7%, $p > 0,05$.

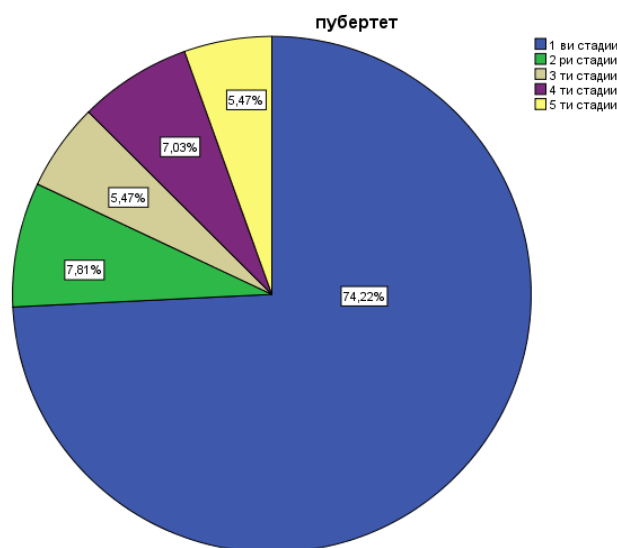
Средната възраст на насочените за първоначална амбулаторна оценка деца с изоставане в растежа е $7,97 \pm 5,2$ г. (0,5 - 17,7 г.) (Фиг. 6).



Фиг. 6. *Разпределение на оценените в амбулаторни условия деца по възраст*

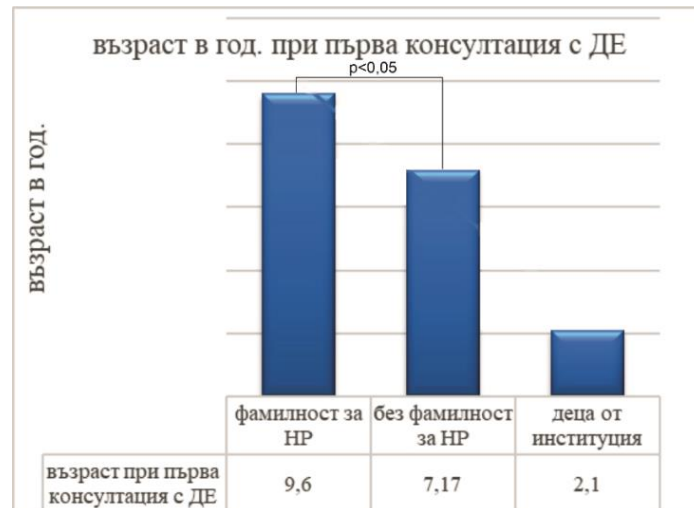
При разпределението на децата, насочени за първоначална оценка на отклонението в растежа по *населено място* се установи преобладаване на децата от градовете ($n=90$), спрямо децата от селата ($n=38$) ($p<0,001$).

Разпределението на първоначално оценените деца ($n=128$) спрямо *пубертетно съзряване*, стадирано по скалата на Tanner, показва превес на децата в предпубертетна възраст ($n=95$), с равномерно разпределение в групите с начално пубертетно развитие (Т2 - Т3) и активен пубертет (Т3-Т4) (Фиг. 7).



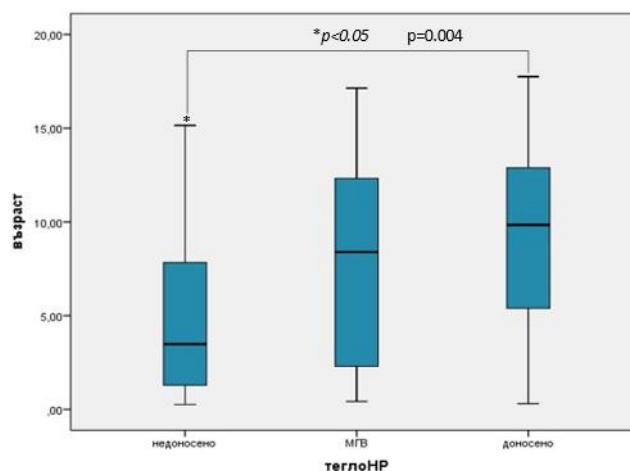
Фиг. 7. *Разпределение на амбулаторно оценените деца спрямо пубертетното развитие*

Семействата с ниски родственици обръщат внимание на изоставащия растеж на своите деца и ги консултират с детски ендокринолог (ДЕ) за първи път на средна възраст $9,6 \pm 4,6$ г., с 2 години по-късно от семействата без фамилност за нисък ръст ($7,2 \pm 5,3$ г.), $p < 0,05$. (Фиг. 8). Пациентите, настанени в институция, са насочени за оценка на средна възраст $2,1 \pm 2,0$ год., сигн. по-рано спрямо останалите ($p < 0,001$).



Фиг. 8. Сравнение между анамнеза за фамилен нисък ръст и възрастта на която децата се консултират с ДЕ за първи път.

Недоносените деца ($n=20$) се насочват за оценка на растежа значително по-рано от доносените деца ($n=53$), съответно на средна възраст $4,9 \pm 4,3$ год. vs. $9,3 \pm 4,9$ год., $p=0,004$ (Фиг. 9). Родените малки за гестационната възраст деца (МГВ) ($n=55$) са първоначално оценени на средна възраст $7,9 \pm 5,3$ год., по-рано от доносените деца.

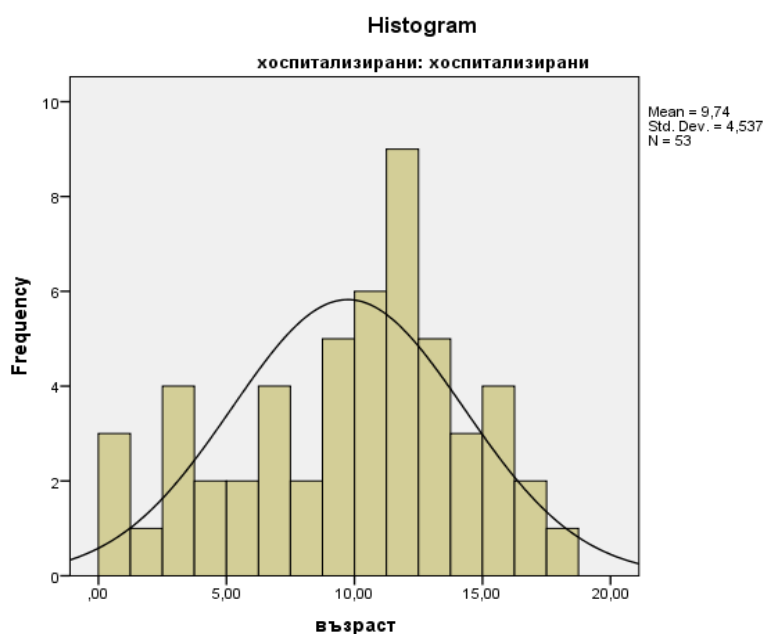


Фиг. 9. Възраст на насочване за първоначална оценка на растежа от ДЕ в зависимост от теглото при раждане.

За периода от 18 мес. към Клиниката са насочени **53** (41,4%) от консултираните в амбулаторни условия деца с изоставане в растежа. Техните основни характеристики са сходни с тези на амбулаторно скринираните деца и са представени по-долу.

При разпределението по *пол* отново не се открива сигнификантна разлика – момчетата са 52,8%, а момичетата 47,2%, $p>0,05$.

Средната възраст на хоспитализираните деца в Клиниката е $9,7\pm 4,6$ г. (0,9-17,8 г., медиана 10,3 г.). Възрастовите им данни са представени на Фиг. 10.



Фиг. 10. Разпределение на хоспитализираните деца по възраст

Данните за *населеното* място при хоспитализираните деца наподобяват тези при амбулаторните (67,9% от град с/у 32,1% от село, $p=0,008$).

Разпределението по пубертет е с малко по-напреднали стадии при хоспитализираните, което е очаквано на фона на тяхната по-голяма възраст, докато фамилността за нисък ръст е сходна с тази при скринираните (54,7% с/у 43,4%, при 1,9% пациенти с неизвестна фамилност).

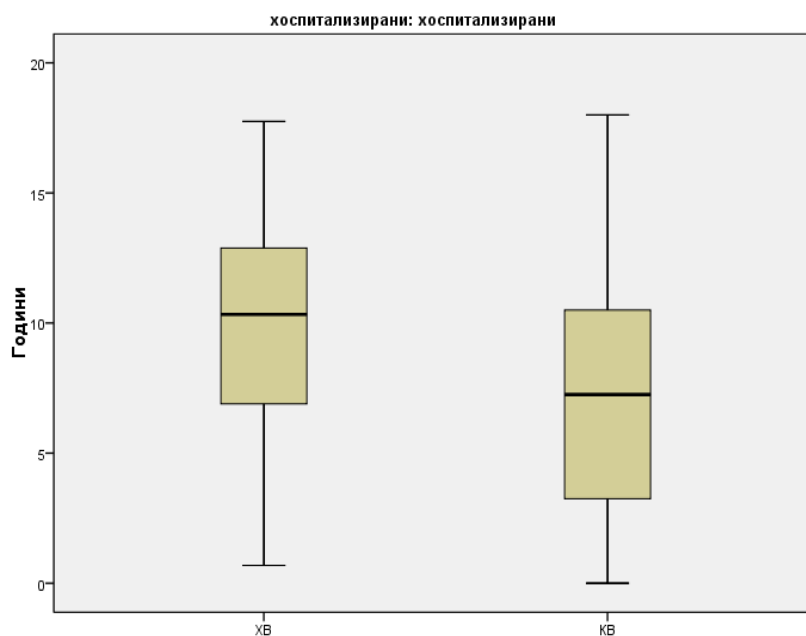
Налице е същия вид *забавяне* според фамилността за нисък ръст при хоспитализираните деца, като децата с фамилност за НР са насочени за диагностични процедури на $10,6\pm 3,7$ г. vs. $8,4\pm 5,3$ г. за децата без фамилност за НР ($p>0,05$).

При хоспитализираните деца, обаче, не се открива сигнификантна разлика във възрастта за насочване в Центъра по растеж според теглото при раждане ($p>0,05$).

В Центъра по растеж в Клиниката, използвайки капацитета на университетската болница, са осъществени *скрининговите образни и лабораторни тестове* при децата с подозиран дефицит на РХ, представени по-долу.

Рентгенография на лява длан за определяне на костна възраст

Изследване на КВ като първоначален скриниращ тест е проведено при всички хоспитализирани деца (n=53), като при 49 деца се установи изоставане (Фиг. 11).



Фиг. 11. Сравнение между ХВ и КВ на хоспитализираните пациенти при поставяне на диагнозата. На графиката ХВ – хронологична възраст; КВ – костна възраст.

При съпоставянето на двете разчитания (от рентгенолог и от ГИ) се забелязва разлика в изчислената КВ при част от децата. При разчитанията от рентгенолозите бе забелязано определяне на по-голяма КВ в рамките на 6 до 9 мес., сравнено с определянето на същата от ГИ, като това доведе до решението по-нататък да се използва само определянето по Greulich&Pyle. Не е провеждана статистическа обработка на тези данни, т.к. не са обект на настоящото проучване.

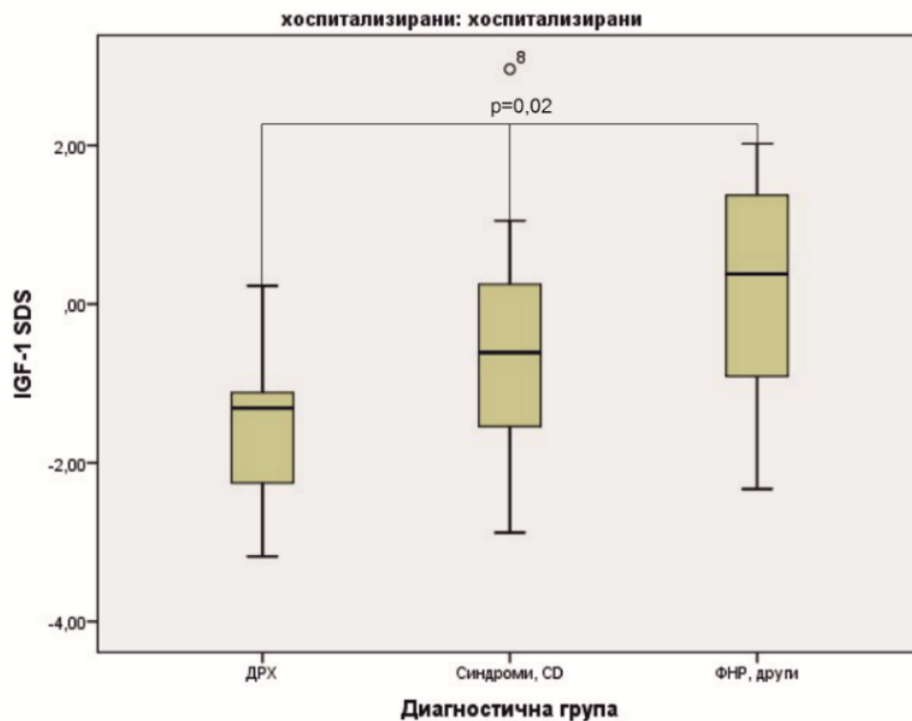
Наборът от лабораторни изследвания, който приехме като задължителен за нашия Център, отговаря на изискванията на НЗОК при диагностициране на ДРХ.

- ПКК, КГ, бъбречни и чернодробни проби, алкална фосфатаза) - при всички 53 хоспитализирани деца. При 4 деца (7,6%) бе установена КГ на гладно <3,9mmol/l.
- Урина – при всички хоспитализирани деца за изключване на бъбречна патология

- КАС при деца до 3 г. възраст - за изключване на ренална тубулна ацидоза като причина за изоставане в растежа. Извършено при 6 деца, без установяване на патология.
- Базални хормонални нива - TSH и FT4 при всички хоспитализирани деца, антитиреоидни антитела ТАТ и МАТ по преценка (12,3%), серумен Cortisol (9,4%), Prolactin (15,6%), при перипубертетни деца - изследване на гонадотропини (LH в 22,7%, FSH 22,7%, Testosteron 12,5%, Estradiol 10,9%)

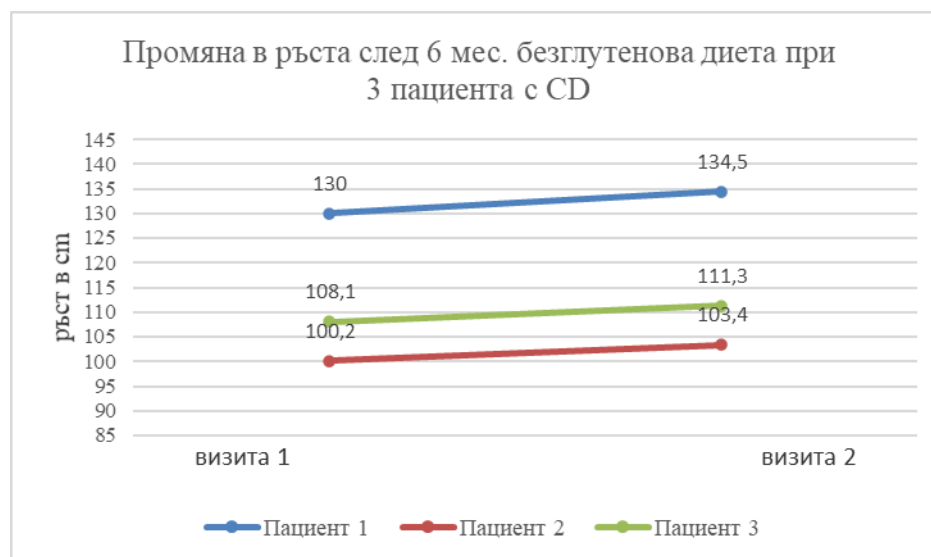
При всички хоспитализирани деца (n=53) първоначално е изследвана **тиреоидната функция**. При 4 (7,5%) пациента бе установен вторичен хипотиреозидизъм, при също толкова (n=4) първичен хипотиреозидизъм, а при един пациент рядката тиреоидна резистентност в рамките на *Псевдохипопаратиреоидизъм тип 1а (ПХПТ1а/РНР1а)*.

Изследване на **IGF-1** е извършено при 39 (73,6%) от хоспитализираните деца, като при 15 от тях се установи стойност на IGF-1 под определената за възрастта норма от референтна лаборатория, докато при 24 от тях стойността е в референциите, но често с вариации около долната граница на нормата. Пациентите са разделени в 3 групи, като нивата на IGF-1 са най-ниски в групата на пациентите с ИДРХ и МТД (p=0,02) (Фиг. 12).



Фиг. 12. Нива на IGF-1 (SDS) при диагнозата на хоспитализираните пациенти, разделени в 3 диагностични групи (код 1 – ДРХ (ИДРХ и МТД); код 2 – синдроми, CD; код 3 – ФНР, КИРП, хронични заболявания)

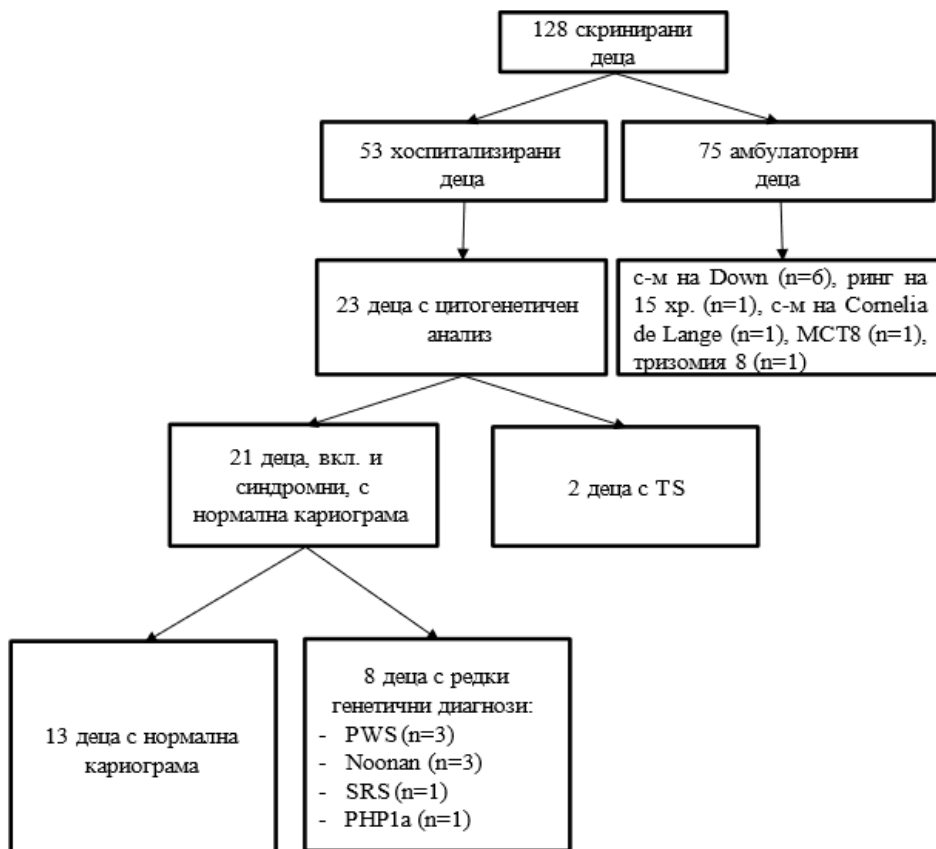
Изследване на *антитела за цьолиакия* (anti-TTG – IgG/IgA) е извършено при 45 (84,9%) от хоспитализираните деца, като при 3 (6,7%) от тях се диагностицира цьолиакия (CD) (Фиг.). Един от пациентите е с автоимунен полигландуларен синдром и нисък ръст (тип 1 захарен диабет, автоимунен тиреоидит, цьолиакия). При тези пациенти бе започната безглутенова диета и при проследяването отчитаме ускорение в растежа при всички (Фиг. 13).



Фиг. 13. Проследяване на растежа (6 мес.) при 3 пациента, диагностицирани с цьолиакия (CD) и лекувани с безглутенова диета

Цитогенетични изследвания в Центъра са проведени при 23 деца (43,4%) за продължителността на проучването. При 21 (39,6%) пациента е установена нормална кариограма, вкл. при 8 синдромни деца. Диагностицираха се 2 (8,7%) момичета с TS, чиято диагноза можеше да липсва и до момента, без извършването на скрининговите изследвания в новосъздадения Център. Едната пациентка инициира лечение с рчРХ и вече 15 мес. провежда успешно лечение. Втората пациентка бе диагностицирана на 15 г. 6мес., с пропуснато време за терапия с рчРХ. При нея успешно се индуцира пубертетно развитие с приложение на полови хормони, както и до момента ръстът и се увеличи с 6 см. При 3 (13,04%) от хоспитализираните синдромни деца с нормална кариограма предстоят да се извършат специализирани генетични изследвания. Диагностицирано е и по 1 (1,9%) дете със SRS и RHP1a. В Центъра започна проследяване и лечение на 3 (5,7%) деца с PWS и 3 (5,7%) деца със с-м на Noonan. При 10 (7,8%) от общия брой пациенти (n=128), консултирани в амбулаторни условия, има доказани генетични синдроми в нашето и в други лечебни

заведения. Те са консултирани от ГИ за оценка на растежа, но не са поканени за последващи процедури (Фиг. 14).

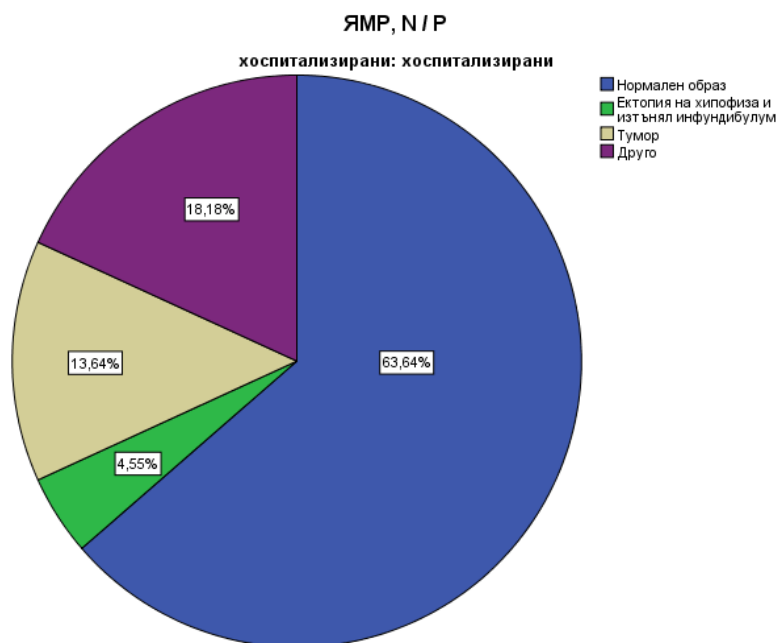


Фиг. 14. Разпределение на изследваните деца според постигнатите генетични диагнози.

Фундоскопия при хоспитализация в Клиниката първоначално е извършена при 25 (47,2%) деца. Патологичен резултат е установен при 3 (5,7%) от тях - при дете с краниофарингеом, недоносено дете с ретинопатия и дете със синдром на Noonan.

За продължителността на проучването (18 мес.) **ЯМР на ХХО** е извършено при 22 (41,5%) от хоспитализираните деца, като при 4 пациента е използвана анестезия. ЯМР изследване е осъществено преди провеждане на стимулационни тестове при децата с ДРХ, с цел изключване на мозъчни тумори и безопасност на пациентите. От изследваните, 14 (63,6%) деца са с нормален образ на ХХО, а при 8 (36,4%) е установена ЯМР находка. При 1 от децата с PWS и 2 деца със синдром на Noonan е диагностицирана умерена външна хидроцефалия, при друго дете с PWS умерена вътрешна хидроцефалия с поставяне на вентрикуло-перитонеален шънт. При 4 (18,2%) деца се установиха новооткрити патологични резултати. Това са 2-ма пациенти с тумор на ХХО (1 дете с краниофарингеом и 1 дете с фамилен нисък ръст, хиперпролактинемия и аденом на хипофизата), 1 пациент проследяван

след оперативно лечение на краниофарингеом и 1 пациент с установена ектопия на неврохипофизата и изтънял инфундибулум (Фиг. 15).



Фиг. 15. Разпределение по резултат от ЯМР изследване на ХХО при хоспитализираните деца

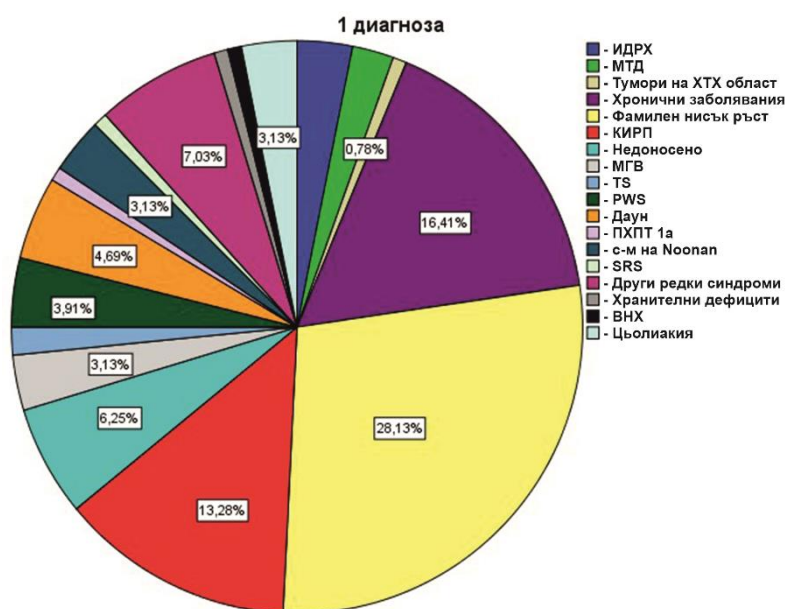
ЯМР под анестезия е извършено само при едно дете в Плевен, протекла в рамките на 50 мин., без възможност за мониториране на основните жизнени показатели на детето. От хоспитализираните деца още 3 са имали необходимост за провеждане на изследването под анестезия, но поради непреодоляна бариера за извършването ѝ на място, решение на проблема се базира на създаденото партньорство с ВЕЦРЕБ, УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна. При тези 3-ма пациенти ЯМР на ХХО бе извършено във Варна, в присъствие на главния изследовател (И. Х.).

Брой и характеристика на поставените диагнози при деца с отклонения в растежа.

На Фиг. 16 е представено разпределението по диагнози на общия брой оценени деца (n=128). Това са насочващи амбулаторни диагнози, поставени при първа консултация с ДЕ за изоставащ растеж. Най-голям е дялът на децата с фамилен нисък ръст (n=36, 28,13%), следвани от децата с хронични заболявания, определящи изоставането в растежа (n=21, 16,41%) и децата с конституционално изоставане в растежа и пубертета (КИРП) (n=17, 13,28%). Децата с ИДРХ са 4 (3,13%) от общия брой, а тези с МТД – 2 (1,6%). При синдромните диагнози: момичета със TS са 2 (1,6%), деца със PWS – 3 (2,34%) с доказан

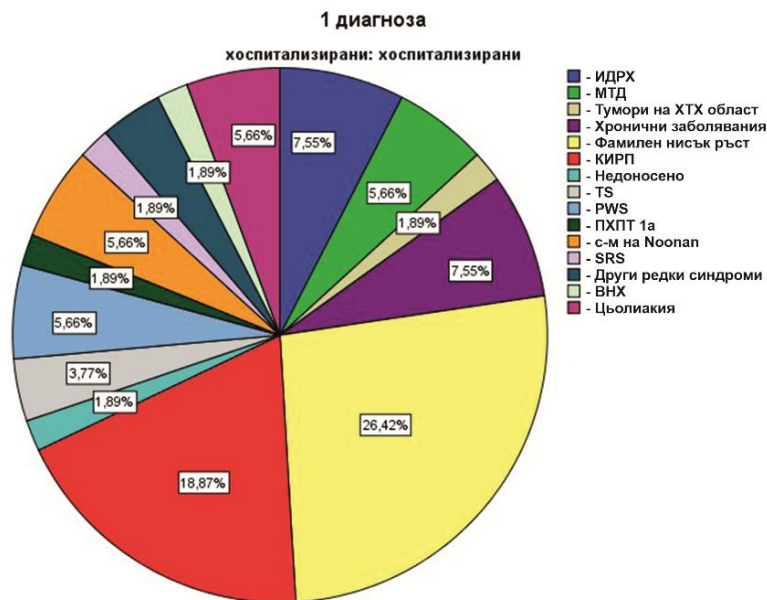
генетично и 2 (1,56%) деца, изчакващи генетично потвърждаване, 4 деца (3,13%) със синдром на Noonan, 1 (0,78%) дете със синдром на Silver-Russell (SRS). При двамата пациенти с клиника на PWS бе изпратена молба към референтен европейски център (B.I.R.D.) в Италия за бесплатно тестване на пациентите. Получихме съгласие за извършване на генетична диагноза. Предстои изпращане на пробите, след съгласие на родителите, като забавянето е във връзка с Covid-19 кризата.

Хроничните заболявания, водещи до изоставане в растежа (n=24) са хипотиреоидизъм (n=16), тумори на ЦНС (n=2), декомпенсиран тип 1 диабет (n=6).



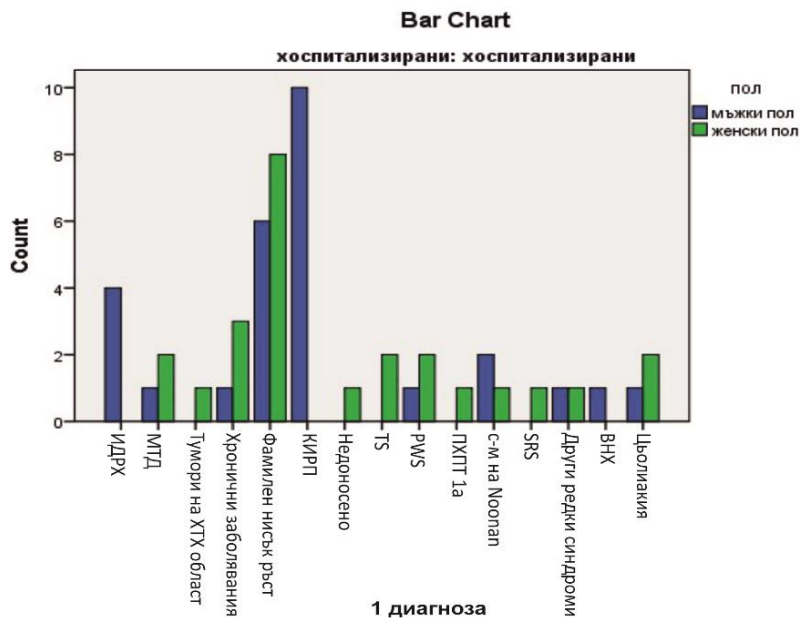
Фиг. 16. Разпределение на амбулаторно оценените деца по първоначални диагнози

При хоспитализираните деца (n=53) разпределението по диагнози е близко до това при амбулаторните пациенти (Фиг. 17). Отново най-голям е дялът на децата с фамилен нисък ръст (n=14, 26,42%), следвани от децата с КИРП (n=10, 18,9%), но дялът на хроничните заболявания е малък (n=4, 7,55%). При 4 (7,55%) деца се доказва ИДРХ, при 3 (5,66%) деца МТД (вроден и органичен). Същият брой деца са с диагностицирана цьолиакия, PWS и синдром на Noonan, а 2 (3,77%) момичета са с TS.



Фиг. 17. Разпределение на хоспитализираните деца по диагнози

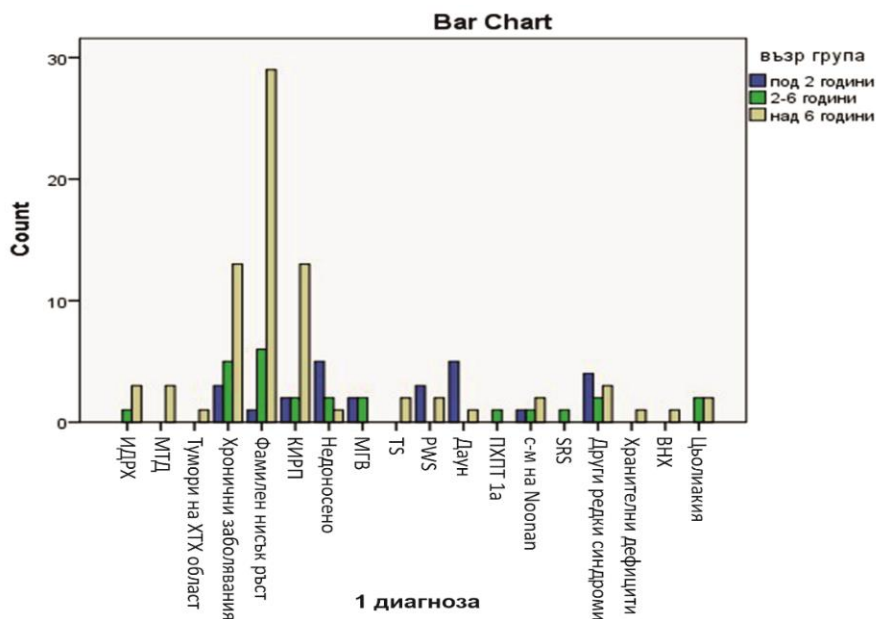
Отчита се значим превес по *пол* в полза на момчетата при КИРП и ИДРХ (Фиг. 18), докато в останалите диагнози или няма отчетлив превес, или наблюдаваният брой пациенти е изключително малък за някакви изводи.



Фиг. 18. Разпределение на хоспитализираните пациенти по пол и диагноза

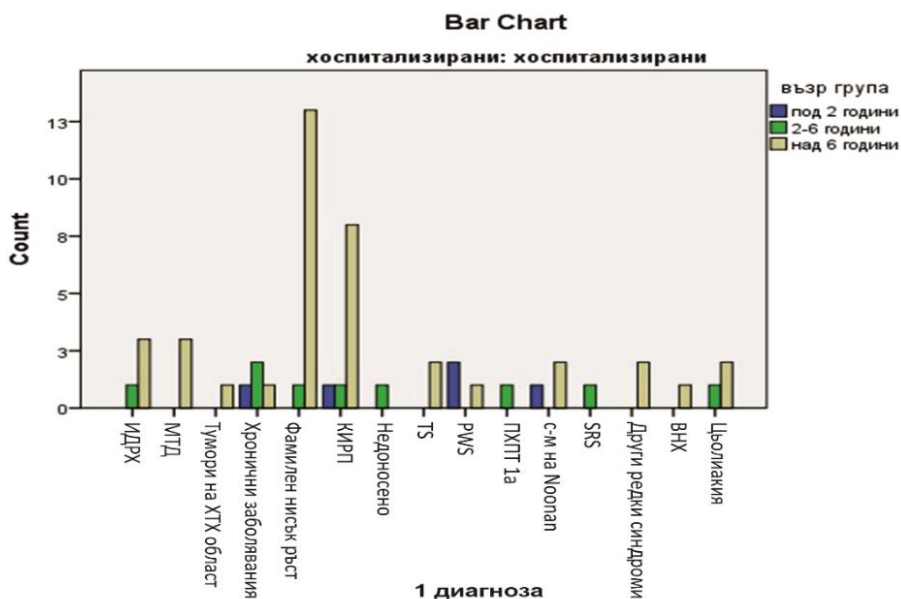
Сравняването между отделните диагнози и възрастта, на която се търси първа консултация с ДЕ за оценка на растежа, показва значително по-ранно насочване на децата

със синдромни диагнози, недоносените и родените МГВ деца ($p < 0,001$). Децата със синдром на Даун, изоставащи в растежа, се насочват сравнително рано - на $1,9 \pm 2,7$ год. (Фиг. 19).



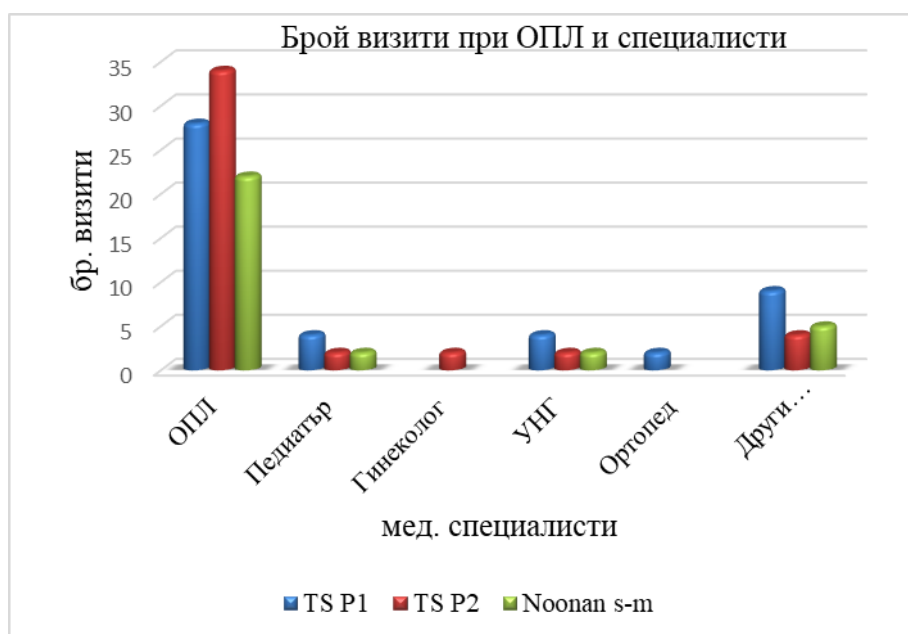
Фиг. 19. Разпределение според възрастта при първоначална оценка от ДЕ, представена в три възрастови периода и според диагнозата.

Както и при амбулаторните пациенти, при хоспитализираните на най-късна възраст се диагностицират пациентите с фамилен нисък ръст и с КИРП, следвани от децата с ИДРХ и МТД, Фиг. 20.



Фиг. 21. Възрастово разпределение на хоспитализираните пациенти по диагнози

Парадоксално на по-ниската обща възраст за диагностициране на синдром при амбулаторните деца, времето до първа консултация с ДЕ на момичетата със TS и 1 от децата със синдром на Noonan е силно удължено. И трите деца са от ангажирани с растежа и развитието на децата си семейства, с добър социално-икономически статус, редовно проследявани от личните си лекари. За изоставания растеж те са провеждали многократни разговори с тях. По повод на съпътстващи здравни проблеми са консултирани с други специалисти (УНГ, стоматолог, АГ, ортопед, хирург), без да е възникнало съмнение за синдромна диагноза (Фиг. 22).



Фиг. 22. Брой визити при интердисциплинарни специалисти на пациенти с TS и синдром на Noonan от раждането до диагнозата (ср. 40,7 визити/пациент)

3.2. Деца с ДРХ и състояния, покриващи критериите за лечение с РХ

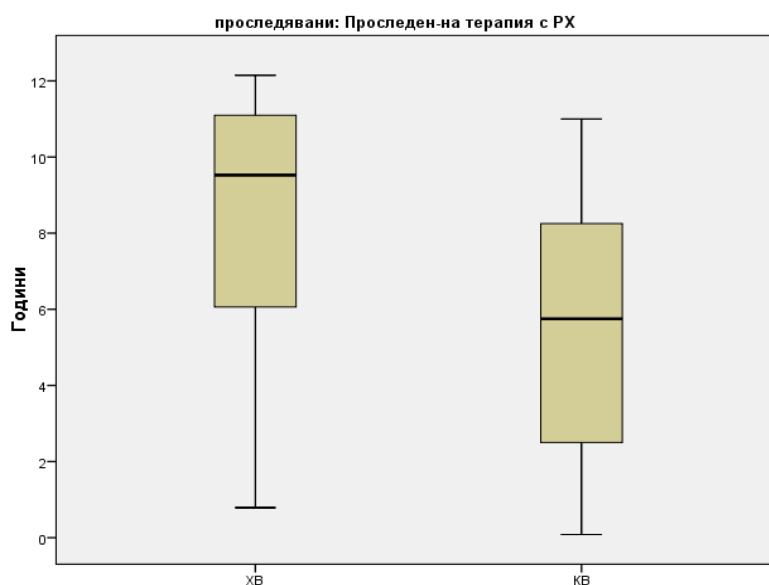
От изследваните в центъра 53 деца с изоставане в растежа, **11** (20,8%) са покрили критериите за инициране на лечение с рчРХ. Тези пациенти са насочени към Клиниката по три различни направления:

- след консултация и проследяване в амбулаторната практика на ГИ – **7 деца**
- от партньорската клиника (ВЕЦРЕБ) – **1** дете със PWS, **1** дете с МТД, възникнал след оперативно лечение на краниофарингеом, **1** дете със синдром на Noonan
- от социална институция (ДМСГД – Плевен) - **1** дете с PWS

Пациентите с ИДРХ и МТД са проследени минимум 6 мес. преди провеждане на диагностичните тестове. За периода на проучването (18мес.) лечение с реимбурсиран от НЗОК рчРХ са започнали 10 деца (19%) с диагностицирани ИДРХ, МТД, TS и PWS. Единадесетото дете - със синдром на Noonan, стартира лечение с рчРХ, осигурен от благотворителната инициатива „Българската Коледа“.

Средната възраст при диагностицирането на децата, по-късно лекувани с рчРХ, е $8,04 \pm 4,4$ г. Всички са в предпубертетен стадий по скалата за оценка на Tanner. Началото на лечение с рчРХ в рамките на Програмата е на средна възраст $8,14 \pm 4,4$ г., като най-малкият пациент е на възраст 0,9 г., а най-големият е на възраст 12,3 г.

Средната КВ преди започване на лечение с рчРХ е $5,4 \pm 3,5$ г. (Фиг. 23), изоставаща спрямо хронологичната средно $2,6 \pm 0,7$ г.



Фиг. 23. Сравнение между средната хронологична (XB) и средната костна възраст (KB) в групата на лекувани с рчРХ деца при диагнозата

Патология на ХХО бе доказана при един пациент в групата на децата с ИДРХ и МТД, започнали лечение с рчРХ в центъра в Плевен (вж. по-горе).

Резултатите от проведените хормонални изследвания при децата с ИДРХ и МТД преди започване на лечение с рчРХ са представени на Таб. 10.

Табл. 10. Базални хормонални нива на деца с ИДРХ и МТД преди началото на лечение с РХ.

Хормонални изследвания	Пациент 1 9г.6м.	Пациент 2 11г.9м.	Пациент 3 11г.11м.	Пациент 4 9г.5м.	Пациент 5 9г.5м.	Пациент 6 2г.6м.	Референци
Диагноза	МТД	ИДРХ	ИДРХ	МТД	ИДРХ	ИДРХ	
IGF-1	<25 (96-545)	102 (95-460)	89 (95-460)	115 (95-315)	88 (95-315)	29,6 (15-233)	ng/ml
FT4	9,5	15,0	20	10,1	13	15,7	10-22 pmol/L
TSH	0,1	3,7	3,1	0,916	4,0	0,7	0,4-4,0 mIU/L
Prolactin	3,2	25,8	12,2	87,1	205	365	2,7-642 mg/ml
LH	2,6	0,3	<0,1	<0,1	<0,1		<0,6 IU/L, T1
FSH	2,3	0,3	0,3	<0,1	<0,1		<3,4 IU/L, T1
Testosteron	-	0,43	0,58	0,2	0,32		ng/ml
Estradiol	150	-	-	-	-		<0,15 pg/ml, T1
Cortisol	146,0	410,6	312,2	26,61	474,21	243,4	131-642 nmol/L

Стимулационни тестове за максимална секреция на РХ бяха проведени при 7 от пациентите с подозиран ДРХ, който не се потвърди при една пациентка (Табл.11). При пациент 1 първо е заместен дефицитът на щитовидни хормони и тестовите са извършени след 3 мес.

Табл. 11. Пациенти с ИДРХ и МТД, провели стимулационни тестове за максимална секреция на РХ

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5	Пациент 6
Диагноза	МТД	ИДРХ	ИДРХ	МТД	ИДРХ	ИДРХ
Възраст при диагнозата	9г.6м.	11г.9м.	11г.11м.	9г.5м.	9г.5м.	2г.6м.
Пол	женски	мъжки	мъжки	мъжки	мъжки	мъжки
SDSрът преди лечение с РХ	-7,11	-2,28	-3,25	-2,29	-3,17	-3,2
КВ в год.	3,5	7,5	9,0	5,16	5,75	1,42
Стимулационни тестове (за дължително два)	1.Спонтанна хипогликемия 2.ГТ	1.ИИХ 2.ГТ	1.ИИХ 2.ГТ	1.ГТ 2.Клонидин	1.ГТ 2.ИИХ	1.ГТ 2.ИИХ
Максимален отговор на РХ (ng/ml)	0,29	4,50	5,72	2,6	8,69	7,44
Възраст при започване на лечение с РХ	9г.9м.	11г.10м.	12г.1м.	9г.6м.	9г.5м.	2г.7м.
Инициална доза рчРХ (mg/kg/d)	0,027	0,025	0,032	0,029	0,030	0,033

Децата с ИДРХ и МТД са диагностицирани на сходна ср. възраст $8,83 \pm 4,3$ г. vs $8,48 \pm 1,78$ г., ($p > 0,05$), като старта на лечение с рчРХ е почти веднага след поставяне на диагнозата ($9,02 \pm 4,4$ vs $9,62 \pm 0,18$ г., $p > 0,05$) при КВ $5,87 \pm 3,20$ vs $4,33 \pm 1,17$ г., ($p > 0,05$). Децата със PWS са диагностицирани в първите месеци след раждането, на ср. възраст

0,2±0,17 г., започват лечение рано, на ср. възраст 0,92 г. Пациентката със TS е диагностицирана на 12 г. възраст и стартира лечение с рчРХ веднага след диагнозата на възраст 12,25 г., при КВ 11 г. Пациентът с тумор на ХХО (краниофарингеом) е диагностициран с онкологичното заболяване на 6,42 г., провел е оперативно лечение веднага след диагнозата, но стартира лечение с рчРХ на 10,42 г., при КВ 8,25 г. и предпубертетен стадии по Tanner. Пациентката със синдром на Noonan е диагностицирана на 9,56 г., започва лечение на 9,75 г. възраст, при КВ 8,25 г.

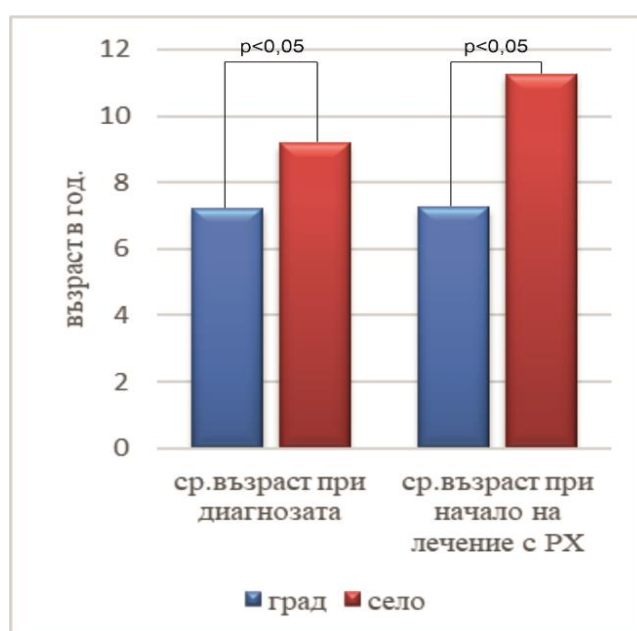
Първата консултация с ДЕ значимо изостава спрямо възрастта, при която се забелязва изоставането в растежа, което пък определя и забавяне при диагностициране на заболяването и започването на лечение с рчРХ (Табл.15). При децата с ИДРХ (n=5) забавянето в диагнозата е **4,29±6,7 г.**, а при децата с вроден МТД (n=2) забавянето е **7,00±2,3 г.** При синдромните диагнози забавяне в диагностицирането и лечението отсъства единствено при пациентите със PWS. Както вече посочихме, пациентка с TS е диагностицирана едва 9 год. след забелязаното изоставане в растежа, а пациент със с-м на Noonan е диагностициран в рамките на Програмата 7,5 г. след забелязано изоставане в растежа. Обобщено за всички пациенти от групата на лекуваните е, че изоставането в растежа е забелязано на ср. възраст **2,47±2,4 г.**, като до диагнозата минават средно **8,04±4,4 г.**, а до лечението с рчРХ **8,14±4,4 г.** Средното забавяне при всички диагностицирани пациенти (n=11), независимо от диагнозата, е **4,38±5,5 г.** (Табл. 12). Интересен факт е, че тези пациенти са редовно проследявани от ОПЛ, след 3 г. възраст имат регистриран поне по 1 преглед/ год. в ЛАК с отбелязани ръст и телесно тегло.

Табл. 12. Средната възраст на забелязано изоставане в растежа, диагноза, старт на лечение с РХ и период на закъсняла диагноза

	Забелязано изоставане		Възраст при диагнозата		Забавяне на диагнозата		Начало на лечение с РХ		N
	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	
ИДРХ	2.13	1.2	8.93	4.3	6.71	3.4	9.08	4.4	4
Вр. МТД	2.50	2.1	9.47	0.1	7.00	2.3	9.62	0.2	2
Придобит МТД (КФ)	8.50		10.46		2.00		10.42		1
TS	3.00		12.15		9.00		12.25		1
PWS	0.13	0.2	0.82	0.1	0.44	0.2	0.92	0.0	2
Noonan	2.00		9.56		7.50		9.75		1
Total	2.48	2.4	8.04	4.4	5.47	3.6	8.14	4.4	11

При лекуваните деца с рчРХ (n=11) също се забелязва закономерността за забавяне на диагноза при децата с ниски родственици. Децата с фамиленост за нисък ръст (n=4) са диагностицирани на ср. възраст $8,83 \pm 4,3$ г. и започват лечение на ср. възраст $9,04 \pm 4,4$ г., спрямо тези без анамнеза за нисък ръст (n=7), съотв. на $6,64 \pm 4,4$ г. ($p < 0,05$) и $7,35 \pm 4,4$ г. ($p < 0,05$).

При децата, живеещи на село (n=2) има забавяне в поставянето на диагнозата, ср. възраст $9,17 \pm 3,9$ г. спрямо градските деца (n=9), $7,22 \pm 4,6$ г., $p < 0,05$. Децата, живеещи в градове, започват по-рано лечение с рчРХ, на ср. възраст $7,25 \pm 4,4$ г. vs. $11,25 \pm 1,2$ г. за децата от село ($p < 0,05$) (Фиг.24).



Фиг. 24. Разпределение на лекуваните с рчРХ деца според населеното място, възраст при диагнозата и старта на лечение

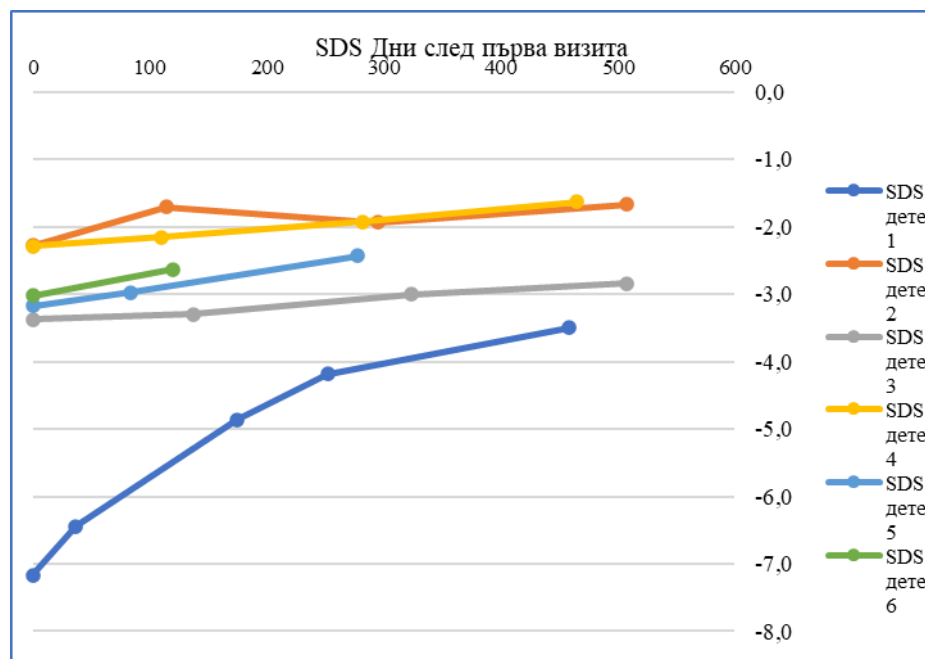
Няма сигнификантна разлика по *пол* (6 момчета и 5 момичета), както и разлика във възрастта при поставяне на диагнозата според пола. Момчетата са диагностицирани на ср. възраст $7,2 \pm 4,5$ г., а момичетата - на $7,5 \pm 4,6$ г. ($p > 0,05$).

В групата на деца с ИДРХ и МТД обаче, за разлика от общия брой лекувани деца (n=11), се забелязва доминиране на мъжкия пол (n=5). Общо, само 2 момичета (1 с вроден МТД и 1 момиче с органичен МТД) се лекуват с рчРХ.

3.3. Резултати и ефекти от лечението с РХ при структурираното проследяване на лекуваните с РХ деца по критериите на НЗОК

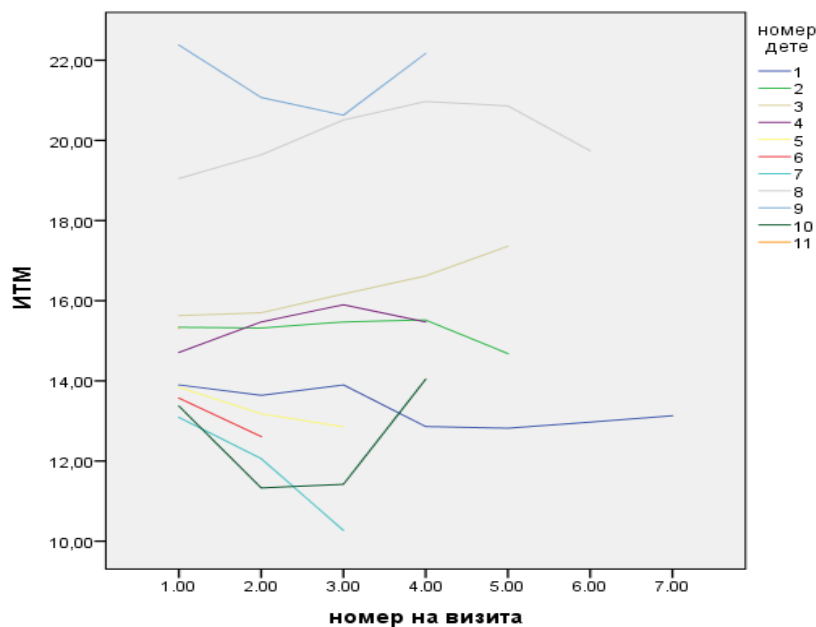
Пациентите с доказан ИДРХ, МТД, TS и PWS, иницирали лечение с рчРХ, се проследяваха през 6 мес. интервали, следвайки алгоритъма на НЗОК. На всяка визита бе проведен подробен разговор за състоянието на децата, с акцент търсене на странични ефекти от лечението и придържането към терапията. При част от пациентите са регистрирани и междинни визити, през 3 мес. интервали, с цел по-чест контакт с изследователите и спазване на добро придържане към терапията с рчРХ, както и проследяване на съпътстващата терапия при МТД.

За периода на проследяване (18мес.) при всички лекувани в центъра деца се установиха възходящи растежни криви, със средна РС за първата година от лечението $11,46 \pm 5,4$ cm, като ср. РС за децата с ДРХ и TS е $9,07 \pm 2,6$ cm. Най-изразен catch-up растеж наблюдаваме при Пациент 1 с вроден МТД (13,4 cm). Средната РС за децата с ДРХ е 10,18 cm, а на синдромните 15,7 cm, като децата с PWS имат ср. РС 21 cm, обичайна за малката им възраст. Детето с органичен МТД има РС за първата година 7,1cm. При всички пациенти отчитаме намаляваща степен на изоставане в линейния растеж (от ср. -2,82 SDS до ср. -1,76SDS, $\Delta SDS +1,06$). На фиг. 25 са представени графиките от SDSръст след началото на лечението с рчРХ при 6 деца с ДРХ. Първите пациенти в Центъра започнаха терапия с рчРХ през май 2018 г. При част от тях времето на проследяване до обявения финал на проучването е 15 мес.



Фиг. 25. Промяна в ръста, изразен в SDS след започване на лечение с рчРХ

При пациентите, започнали лечение с рчРХ, са проследени промените в телесното тегло и ИТМ. При повечето деца след включване на терапията в първите месеци от започване на лечението се наблюдава понижаване или задържане в телесното тегло и по-демонстративно намаление на ИТМ (Фиг. 26). С изключение на 2 деца, при всички останали (80%) ИТМ се намали, като промяната е от $15.5 \text{ kg/m}^2 \pm 2.8 \text{ SDS}$ при старта на терапията на $15.0 \text{ kg/m}^2 \pm 3.2 \text{ SDS}$ и на $15.2 \text{ kg/m}^2 \pm 3.6 \text{ SDS}$ съответно след 6 мес. и 12 мес. лечение ($p > 0,05$).

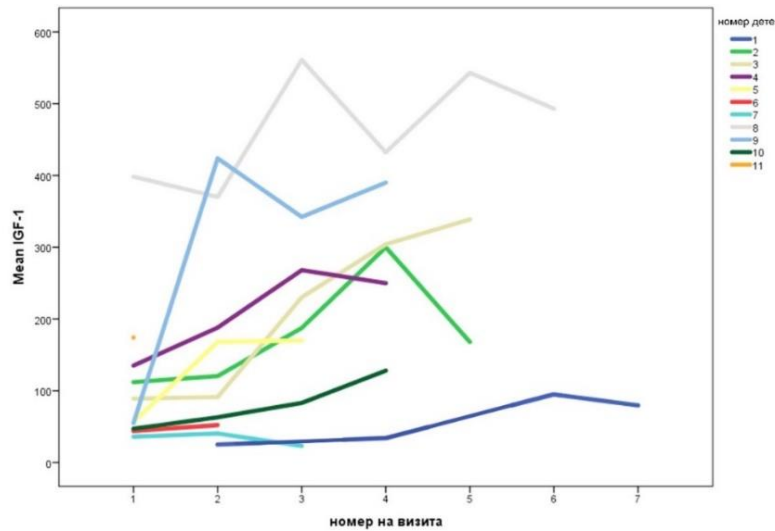


Фиг. 26. Промяна в ИТМ след започване на лечение с рчРХ

През 2-та година от лечението с РХ в Центъра вече използваме клиничната система iGro, която е допълнително средство за подкрепа при вземане на терапевтични решения.

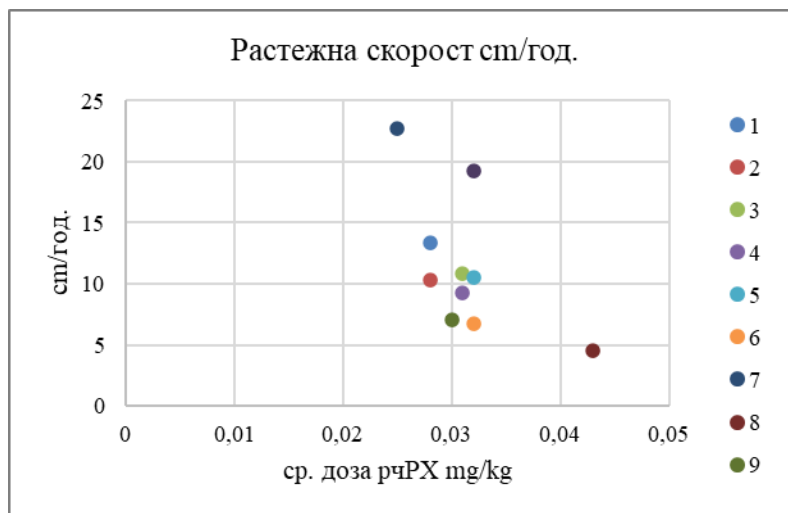
При всички лекувани с рчРХ деца КВ е оценена около година след инициране на лечението, като не се открива значимо ускорение.

Мониторингът на терапията с рчРХ освен чрез проследяване на ауксологичните показатели (ръст и телесно тегло, ИТМ) се извърши и чрез проследяване нивата на IGF-1. На Фиг. 28 е представено промяната на нивата на IGF-1 при проследените пациенти след започване на лечение с рчРХ. При всички се отчита повишаване в абсолютната стойност на IGF-1, без да се надхвърлят референтните граници за възрастта.



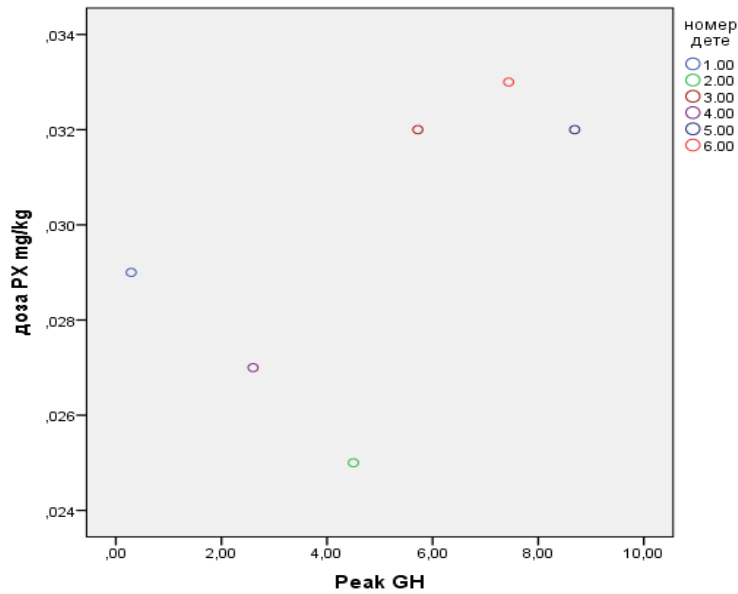
Фиг. 28. Проследяване в динамика нивата на IGF-1 при лекуваните с рчРХ пациенти

На Фиг. 29 е представена връзката между използваната ср. дневна доза, изчислена в mg/kg, и постигнатото ускорение в растежа, изразено в РС (см/год.). Пациенти 7 и 10, диагностицирани със PWS имат по-голяма РС, като това не е обусловено от лечението с рчРХ, а е характерно за този период от детството.



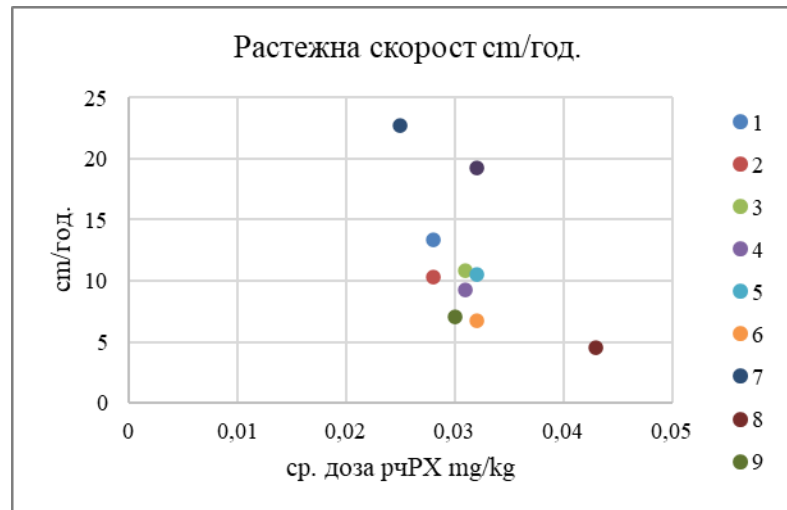
Фиг. 29. Връзка между растежната скорост и ср. дневна доза РХ

В групата на деца с ИДРХ и МТД е потвърдена връзката между пика в секреция на РХ по време на 2-та стимулационни теста и избраната начална дневна доза рчРХ в mg/kg. (Фиг. 30). Видно от фигурата, при пациентите с по-нисък максимален пик на РХ в отговор на тест за стимулация е избрана по-ниска начална дневна доза рчРХ.



Фиг. 30. Връзката между пика в секреция на РХ (най-високата стойност от 2 стимуляционни теста) и използваната дневна доза рчРХ

При нашите пациенти с ДРХ, макар и малко на брой, подобно на световния опит, ниският отговор на РХ към стимулация (<3ng/ml) определя по-добра РС през първата година от лечението (в см/год.). Данните са представени на Фиг. 31.



Фиг. 31. Връзка между максималния отговор на РХ по време на 2 стимуляционни теста (най-висока стойност) и ускорението в растежа след започване на лечение с рчРХ

За периода на проучването при лекуваните деца не са наблюдавани тежки странични реакции от приложението на рчРХ, освен краткотраен оточен синдром при пациент 1 в първия месец от инициране на терапията. При проследяването на пациентите отчитаме

добро придържане към лечението при всички, без пропуски в приложението на рчРХ. Подобен е психологичният статус и самочувствието при пациентите, отчетено на всяка визита в центъра.

3.4. Осигуряване на устойчивост на Партньорската програма

Дейността на създадения специализиран екип в Плевен продължи с увличане на нови членове, обучени в оценката на деца с нарушения в растежа. Повишената информираност на педиатрите от Клиниката доведе до насочване на нови пациенти за оценка на растежа, както и изостряне на вниманието ОПЛ към децата с нисък ръст от практиките им. Продължава насочването на пациенти от региона към Центъра за осъществяване на скрининг на ниския ръст. Започването на работа от Специализираната комисия от 06. 2019 г. е друг залог за устойчивост. Продължават и усилията за въвеждане на необходимите хормонални и имунологични изследвания на място в болницата, за чието поддържане финансирането от НЗОК е напълно достатъчно. Допълнителен аргумент в тази посока е новото увеличение в цената на педиатричните клинични пътеки, сред които ендокринните са сред най-добре финансираните.

Съществен момент за осигуряване на устойчивост на програмата е стартирането на специализация по детска ендокринология на педиатър от екипа. Изграждането във всяко диагностично звено на заинтересовани колеги, особено сред преподавателите в МУ, при увеличаващ се брой пациенти ще продължи, вкл. със съвместни публикации и участия в обучителни прояви.

Непредвидената глобална пандемия от COVID-19 затрудни прекия контакт с пациентите, проследявани в Центъра и лекувани с РХ, както и провеждането на планирани нови диагностични тестове при потенциални пациенти с ДРХ. Отново обаче бе използвана съвременната електронна технология, като нашите пациенти бяха проследявани в реално време чрез постоянни телефонни контакти и електронни писма. На фона на значителния спад в общия брой хоспитализирани остро болни пациенти в нашата Клиника след въведените протиепидемични мерки, делът на хронично болните и децата с нарушения в растежа продължава да се увеличава.

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

С настоящият труд изградихме мултидисциплинарен екип в структурата на УМБАЛ „Г. Странски“ - Плевен, включващ всички звена необходими при диагностициране на дете с нисък ръст. Центърът за диагностика и лечение на деца с отклонения в растежа в Плевен (Център по растеж) беше създаден при *партниране и копиране* на организацията на Експертния център по редки ендокринни болести (ВЕЦРЕБ) в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. За повишаване квалификационните умения на екипа в Плевен бе използван капацитета на партньорството и въведената Партньорска програма (ПП), позволяваща неограничени контакти с лекари и медицински сестри от референтен център, използвайки информационните технологии (телефонни разговори и електронна поща). Това е важен принос за справяне с проблемите на растежа в нашата педиатрична практика, специално за достигане до диагнозата ДРХ и определяне кандидатите за лечение с РХ. Нашите краткосрочни постижения в Центъра по растеж, следвайки модела на побратимяването, биха могли да подсказат, че в дългосрочен план сътрудничеството между центрове в университетските болници, е ефективна стратегия за създаване на устойчиви програми в областта на детското здравеопазване. Използването на съвременните методи на комуникация от разстояние позволи въвеждането на споделен подход за вземане на решение за последващо диагностично и лечебно поведение при всеки конкретен пациент с изоставане в растежа от област Плевен. По този начин се преодолява проблема с неравномерното разпределение и недостиг на инфраструктури и човешки ресурси в областта на здравеопазването. С непредвидената пандемия COVID-19 използването на електронната комуникация изглежда се оказва понякога и единствения начин за проследяване на пациентите, особено тези с хронични заболявания (Holander 2020). При липса на консенсус за диагноза и лечение на деца с РХ в България, споделянето на опита на референтен център с традиции в лечението с РХ допринесе за по-бързото повишаване на нашата квалификация. Периодичният колегиален надзор върху дейността в нашия Център по растеж позволи усъвършенстване на професионалните ни умения и придобиването на увереност в самостоятелно вземане на решения. Чрез този дистанционен начин бе значително скъсено времето до диагноза при пациентите от региона на Плевен със затруднен достъп до други специализирани клиники в страната.

Настоящият труд доказва, че по-бързото достигане до диагноза, избягване на грешки от липса на опит, премахване на необходимостта от пътуване на семейството, освен по основателни причини (напр. ЯМР под анестезия) е възможно и у нас с помощта на телемедицината.

Мониторирането на детския растеж се използва за откриване на заболявания, свързани с изоставане в растежа, като основната му цел е откриването им да стане навреме, колкото е възможно, в по-ранна възраст. Подобно на препоръчаната от всички водещи световни центрове необходимост за ранна интервенция, създадения Център за диагностика и лечение на деца с отклонения в растежа в Плевен дава възможност за ранна диагноза и по-ранно инициране на лечение с РХ при децата от Централна Северна България. Използването на стандартизирана ауксология от подготвени здравни работници е в основата на успешния мониторинг. В резултат на въведената ПП за първи път в Плевен се изградиха фундаментални за оценката на растежа дейности, включващи измерване на родителите, изчисляване на ТР, изготвяне на растежна крива по стандартите на cdc.growthcharts, определяне на прогнозиран краен ръст, извършване на диагностични тестове за доказване на ДРХ. От 01.06.2019 г. бе създадена и актуализирана Комисия за изписване на лечение с РХ в структурата на Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Г. Странски“ – Плевен.

По-голяма част от пациентите в настоящата ПП бяха насочени от личните лекари, участвали в анонимна анкета, предоставена им от главния изследовател при започване на проучването. Задълбоченият и анализ показва, че при първата среща с ниско дете ОПЛ нямат ясно очертан „по-нататъшен маршрут“ на пациента. Стигнахме до извода, че проблемите на растежа са важни за здравните работници, като в нашия регион са наложителни насочени дейности за обхващане на всички деца с изоставащ растеж. Отделно от това, насочването на деца към последваща консултация с ДЕ е по-активно и на по-ранна възраст, когато действат активни скринингови или информационни програми. Особено важен е фактът за наличието на очертаване на т. нар. „път на пациента“ (patient road-map) – ако личният лекар не се чувства сигурен какво и кого препоръчва, къде и как ще бъде обслужен пациентът му, той/тя се въздържа от насочване. Това е важен извод от настоящата работа и показва, че географската близост и личното познатство с насочващите, познаването на начина на работа и сигурността за здравето и за хода при собствените пациенти, получаването на обратна връзка, вкл. с активен личен контакт, има огромно значение за достъпа и изхода от дадена терапия. Това още веднъж подчертава правилния подход на националната Партньорска Програма на БПА „Партньори за растеж/Partners4Growth“, която включва инициативи за популяризиране дейността на новите Специализирани комисии за лечение с РХ сред медицинските специалисти и сред широката общественост, със специално внимание към ОПЛ.

Голям процент от децата, насочени за консултация от лични лекари и педиатри или сами потърсили консултация поради забелязано изоставане в растежа, са деца от *градовете*.

Смятаме, че причината основно е обезлюдяването на селата от Централна Северна България, със средоточаване на младото население в градовете. Но не можем да пренебрегнем факта, че достъпът в селата до квалифицирана медицинска помощ е ограничен. На дневен ред излиза важноста за създаването на т. нар. „изнесени клиники“, които могат да помогнат в решаване на проблема със забавянето на диагнозата и лечението на децата от отдалечени региони от университетските структури, както и възможностите за отдалечено консултиране, използвайки средствата и възможностите на телемедицината.

Дейностите за постигане целта на настоящия дисертационен труд допринесоха за подобрения в диагнозата на отклоненията в растежа в Клиника по Педиатрия УМБАЛ „Г. Странски“ - Плевен. Само за период от 18 месеца рязко се повиши броят на диагнозите, свързани с нисък ръст, приблизително **четирикратно** спрямо броя хоспитализирани деца със същите диагнози за предходния период от 5 години. Според консенсуса на GH Research Society 2019 би трябвало на всички деца при първоначална оценка да се извършват изследвания на KB, TSH, FT4, IGF-1, anti TTG. Дори при нашата мотивация и отдаденост, липсата на лесен достъп и реимбурсация позволи само при малко над 2/3 от хоспитализираните в Центъра деца да се изследват задължителните IGF-1 и антитела, показателни за цюлиакия. Считаме този факт като един от най-важните в настоящата работа за доказване на тясната взаимовръзка между всички елементи за постигане на най-добър лечебен резултат – географски и социално достъпно лечебно звено, информирани лекари и здравни работници от първо ниво, както и обществено популяризиране на възможностите, лесен и бърз достъп до възможно най-голям и съвременен набор от изследвания и отдаден, готов да колаборира медицински персонал. Като основна нишка през всичко това преминава финансовата обезпеченост на дейността. Ясно е, че един от тези елементи да липсва, няма достатъчен обем, да не говорим за качество на дейността. Клиничните пътеки (КП), по които се обслужват децата с нисък ръст, са достатъчно добре финансирани, за да са добре приети от болничните администрации и въпреки това, докато не се появят желаещите да работят с тях специалисти, няма начин за надграждане на дейността. Настоящата работа показва, че дори преди да се постигне цялостно изграждане на дейността, успехите започват да се появяват, успоредно с необходимостта от надграждане и допълнително подобрене. Относно липсващото пълно оборудване в създадения Център и необходимите важни реактиви за определени хормонални проби е използвана възможността за осигуряването им от проекта на БПА „Партньори за растеж“.

Децата с доказан ДРХ или състояния, лекувани с РХ, започнаха лечение веднага след поставяне на диагнозата, но при всички пациенти има закъсняване на диагностицирането от

5 до 9 години след забелязаното изоставане в растежа. Причините за това са факторите, коментирани по-горе: изчакването при анамнеза за ФНР и „израстване“ на проблема в пубертета, negliжиране на забавения растеж от родителите и личните лекари, изчаквателното поведение, неясен „маршрут“ на пациента, затруднен достъп до специализиран център при селските райони. Тези данни подкрепят нашата цел за постигане на по-ранна диагноза при децата с изоставане в растежа от Плевенски регион и снижаване на възрастта при начало на лечение с РХ, както и необходимостта от продължаващо медийно покритие.

В рамките на настоящата дисертация започнахме и т. нар. съвместно наблюдение на деца с редки ендокринни заболявания (TS, PWS и синдром на Noonan) с Експертен център (ВЕЦРЕБ), при които рутинните изследвания се извършват на място, спазвайки алгоритъма на Експертния център, а посещението до него се осъществява веднъж на 1-2 години или при нужда. Това е отражение на европейската организация и в отговор на изискването всяка държава да организира експертната си грижа. Не ни е известна подобна организация на държавно ниво все още у нас. Това запазва квалификацията на изследователя, спестява пари и време на семействата и същевременно осигурява най-високо качество на проследяването. Настоящата организация на Партньорската програма позволява консултиране на пациенти на нашия Център в европейската мрежа чрез т. нар. Clinical Patient Management System/Система за клинична грижа за пациенти (<https://endo-ern.eu/bg/дейности/клинични-дейности-и-електронното-здр/срмс/>) и ние активно ще се възползваме от това чрез партньорския ни център ВЕЦРЕБ в УМБАЛ „Св. Марина” – член на референтната мрежа Endo-ERN.

Постижение на ПП в Клиниката по педиатрия - Плевен е повишената сенсибилизация на педиатрите, ОПЛ, медицинските сестри и студентите по медицина по отношение коректното измерване на ръста на децата и интерпретирането на растежа. Функционирането на Центъра позволи предоставяне на квалифицирана грижа на пациентите от региона, без да се налага пътуване до отдалечените утвърдени центрове в София и Варна. Нашият екип се ангажира да продължи обучението в ауксологична оценка на заинтересованите ОПЛ, работещи с деца, както и изграждането на нов член със специалност детска ендокринология.

Настоящият труд доказва, че при известни усилия и подкрепа за по-голяма бързина, въвеждането на нови методи за диагностика и лечение е достатъчно обезпечено при настоящото финансиране и има огромен здравен, научен, социален и морален аспект. Очаквано е изграждането и поддържането на утвърден Център по растеж в региона да доведе до по-ранно диагностициране на деца с патологичен НР, както и снижаване на възрастта при инициране на лечение с РХ. Това ще предотврати тежкото физическо и психическо

разстройство при децата с ДРХ. Стремежът на нашия екип е изграждането на централизирано обучение и прилагане на наученото на място с последващо затвърждаване на Центъра. Обсъждаме и провеждане на специализации в Европа в референтни центрове, но такива до момента не сме реализирали поради пандемията COVID 19. С общите усилия на нашия център и Експертния център по редки ендокринни болести – Варна се създаде компетентност на място и доразвиване на специалността „Детска ендокринология“ в Клиника по педиатрия – Плевен. Партньорската програма показва, че с малки, но целенасочени дейности се постигат по-бързо и съществени резултати.

VI. ОСНОВНИ ИЗВОДИ:

Изводи към задача 1.

1. Необходима е допълнителна теоретична и практическа подготовка за ОПЛ в областта на растежа, но като цяло са налице предпоставки за въвеждането на скрининг за навременно откриване на нисък ръст, с по-реалистични нагласи в региона с утвърдени специализирана диагностика и лечение.
2. ОПЛ започват да приемат ниския ръст като здравен проблем, макар че водещата активност е все още от страна на семейството. Маршрутът на пациента до специализирана диагностика и лечение е неясен и дълъг, което демотивира поведението на лекарите спрямо тези пациенти. Липсва национален алгоритъм за начална оценка и насочване.
3. Въпреки липсата на опит, настоящите кадрови и материални условия са оценени като достатъчна предпоставка за създаване и по-бързо утвърждаване на Център за диагноза и лечение с РХ в Клиника по педиатрия от 3-то ниво на УМБАЛ „Г. Странски“ - Плевен чрез подкрепа от Партньорска програма.
4. Актуализирани са и са идентифицирани основните необходими допълнения (бариери и улеснители) - материални (техника за измерване на ръст при кърмачета, финансиране на ключови изследвания като РХ, IGF-1, anti TTG, свободен Cortisol в 24ч. урина) и човешки (обучение на медицински сестри за ауксология и асистирание при диагностичните тестове) ресурси. Същите са осигурени чрез подкрепата на проекта на БПА „Партньори за растеж” и сътрудничество с утвърден референтен център, чрез двустранното партньорство с ВЕЦРЕБ, УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна.
5. Осъщественият успешно скрининг за отклонения в растежа доказва необходимостта от създаване на условия за успешна диагностика и достъп до лечение на децата от региона на Плевен при значително подобрене в маршрута на пациента.
6. С помощта на структуриран подход и партньорство, изграждането на цялостна грижа за деца с отклонения в растежа е значително скъсено, без да се прави компромис с броя или качеството на извършените услуги.

Изводи към задача 2.

1. Въведена е стандартна методика за ауксология и комплексна оценка на растежа в клиничната практика от екипа в Клиника по педиатрия, гр. Плевен.
2. Чрез сътрудничество с колабориращите звена от УМБАЛ „Г. Странски“ в рамките на Партньорската програма тяхната дейност в областта на оценка на растежа при деца е разширена и доокомплектована.
3. В Клиниката е създаден специализиран екип от лекари и медицински сестри за оценка на растежа, вкл. провеждане на тестове за стимулирана секреция на РХ и лечение с РХ под партньорска супервизия, вкл. изготвяне на необходимите документи за инициране на лечение, реимбурсирано от НЗОК.
4. Чрез Партньорската програма е създадена организация за обучение на новодиагностицираните пациенти за приложение на РХ и осигуряването му за първи път в аптечната мрежа на Плевен.

Изводи към задача 3.

1. Със създаването и приложението на Партньорската програма за период от 18 месеца в Плевен са оценени 128 деца с отклонения в растежа, с рязко увеличение на броя им след старта на скрининговата програма. Установените амбулаторни диагнози при децата с нисък ръст от региона на Плевен отговарят на публикуваните в литературата, с превес на фамилния нисък ръст, хроничните заболявания и КИРП.
2. „Маршрутът“ на пациентите до диагнозата е дълъг и зависи от факторите фамилност, термин и тегло при раждане, наличие на генетичен синдром, местоживеење в институция и селски район, като има забавяне във всички етапи до лечението по маршрута: забелязано изоставане→насочване за оценка и диагноза→инициране на лечение с РХ. Най-голямото забавяне до диагнозата е от 5 до 9 години, особено при момичетата със синдром на Turner.
3. Лечение с РХ са започнали 11(8.6%) от скринираните деца, при 6(55%) от които диагностичните тестове са извършени от собствен екип на новосъздадения Център (на място или в базата на ВЕЦРЕБ).
4. Структурираното проследяване показва наваксващ растеж, съпоставим с очаквания, независимо от възрастта на започване на лечението, първоначално намаляване на телесното тегло и ИТМ, повишени нива на IGF-1, добро придържане към терапията и

липса на индикации за прекратяване на приложението на растежен хормон, при липса на значими странични ефекти.

5. Партньорската програма за диагноза и лечение с растежен хормон е с успешна реализация в Клиника по педиатрия от 3-то ниво, УМБАЛ „Г. Странски“ - Плевен и допринася за по-широкото, по-бързо и качествено лечение на деца с отклонения в растежа. Създадени са условия за нейното успешно повторение в други условия и на други места в страната (възпроизводимост), както и са поставени основите на нейното продължение и утвърждаване в бъдеще (устойчивост).

VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

1. Настоящият труд е първото по рода си *научно-приложно изследване* в областта на детската ендокринология в България и света с акцент върху актуалните условия за диагноза и лечение с растежен хормон на деца с отклонения в растежа в България, както и с описание и формулиране на бариерите и улеснителите в хода на работата.
2. За първи път у нас се оцени познанието на ОПЛ при диагностициране на деца с нарушения в растежа с цел увеличаване на информираността при създаването на национални критерии за оценка на деца с нарушения в растежа и изготвяне на алгоритми за насочване към диагностика и лечение на тези от тях, при които ниският ръст е патологичен.
3. За първи път у нас е направен анализ на актуалните условия при които се диагностицира и лекува дефицит на растежен хормон при децата, включващ материална база; лекарски и сестрински квалификационни умения; инструментариум, референтни растежни стандарти.
4. Настоящата работа определя пътя и създава предпоставки за въвеждане на бърза и ефективна промяна в съществуващата практика с въвеждане на нови способности на лечение, при улеснен достъп на пациенти от даден регион до съвременни медицински грижи, с което намалява здравното неравенство.
5. За първи път в областта на ДЕ в България се създадоха регламентирани партньорски връзки с ясна цел и планирани постижения, като Партньорската програма бе проведена в определени срокове и завършена с резултати и ефекти от диагностиката на деца с отклонения в растежа и лечението на деца с растежен хормон, доказващи нейното полезно значение за клиничната практика.
6. Чрез настоящата партньорска програма се осигури улеснен достъп до Експертен център за редки ендокринни болести, което е съществено изискване за своевременна грижа при пациенти с такива заболявания.
7. За първи път в Плевен се създаде Център за диагностика и лечение на деца с отклонения в растежа, при сформиран екип от лекари и специалисти по здравни грижи, обучени за диагностика и лечение на тези деца.
8. Разшири се дейността на Клиниката по педиатрия, УМБАЛ „Г. Странски“ - Плевен чрез въвеждане на стандартизирана ауксология и набор от нови изследвания, което създава условия за устойчивост и допълнителни постижения в бъдеще – както по

отношение на грижите за пациента, така и по отношение на привличането и квалификацията на кадрите.

9. За първи път се предоставят факти и доказателства, налагащи спешни мерки от страна на здравната система за „изграждане“ на маршрута на пациентите с НР, започвайки от овластяване и активиране на ОПЛ.

Настоящият труд може да служи като *структуриран модел* за успешна партньорска програма, по която съществуващите практики в педиатричните клиники от 3-то ниво могат да бъдат променени, за да отговарят на условията за диагноза и лечение на редки заболявания и синдроми. Броят диагностицирани пациенти и началните резултати от лечението с РХ потвърждават неговата ефективност и приложимост в клиничната практика.

VIII. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Халваджиян И.**, Ранкова К., Галчева С., Петрова Ч., Йотова В. Сравнителен анализ на практиките по отношение на диагностиката и лечението на ниския ръст, утвърдени в амбулаториите на лични лекари от Плевен и Варна. *Journal of the Union of Scientists - Varna, Medicine and Ecology Series, 2019, 1(24): 31-38, ISSN 1310-6031 (Print), ISSN 2603-4565 (Online)*
2. **Халваджиян И.**, Петрова Ч. Лечение при дефицит на растежен хормон: насоки и ефект и. Клиничен случай., *Практическа педиатрия, бр.10/2019; 18-20, ISSN/ISBN 1311-0756*
3. **Халваджиян И.**, В. Йотова, Ч. Петрова, В. Недкова, С. Елкина, С. Галчева, К. Ковачева, С. Блажева, Ц. Луканов, М. Дончев, Я. Бочева, М. Новакова, Л. Цанков. Първи резултати от въвеждането на Партньорска програма за диагностика и лечение на деца с отклонения в растежа от Плевенска област. *Педиатрия, бр. 2/2021, Scopus, ISSN 0479-7876, под печат*
4. **Halvadžhiyan I.** Growth hormone treatment: first results of the Partnership Program for establishment of a Growth Center at the University Clinic of Pediatrics – Pleven, *JBCR - MU Pleven, vol 14, №1, 2021, 62-69, ISSN 1313-6917 (Print), ISSN 1313-9053 (Online)*
5. **Халваджиян И.**, В. Йотова, Ч. Петрова, С. Елкина. Синдром на Търнър – все още трудно разпознаваем и късно диагностициран в клиничната практика. Научно-практична конференция „Ден на редките болести в България“ 28-29.02.2020г., София
6. **Halvadžhiyan I.**, Iotova V, Galcheva S, Petrova Ch. Implementation of a growth disorders related twinning program in pediatric endocrinology – is it necessary and feasible? 58th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), Vienna, Austria, September 19–21, 2019, *Horm Res Paediatr, Vol. 91, Suppl. 1, 2019, P2-173, IF 2,324*
7. **Halvadžhiyan I.**, Ch. Petrova, S. Galcheva, V. Iotova. A late diagnosed girl with multiple pituitary hormone deficiency – is she too short or too sick? (poster), Vth ISPAD/VAPES Postgraduate Course and Meeting “Diabetes and rare diseases”, 11-13 April 2019, Albena, Bulgaria
8. **Halvadžhiyan I.**, S. Elkina, S. Galcheva, I. Stoeva, D. Avdzieva, G. Popova, N. Kaleva, Ch. Petrova, V. Iotova. Partners for Growth - a novel program for assessment and treatment of children with short stature in the Pleven region, 4th International Meeting, BNSPE, 8-10 November 2018, Plovdiv, Bulgaria