

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛЕВЕН

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА

КАТЕДРА ДЕТСКИ БОЛЕСТИ

Д-р Венеция Цветкова Божанова

**Проучване на серумно ниво на 25-ОН-витамин Д и
отражението му върху калциево-фосфорната обмяна и
костния метаболизъм на деца с идиопатичен нефротичен
синдром**

АВТОРЕФЕРАТ

**на дисертационен труд за присъждане на образователна
и научна степен „ ДОКТОР”**

Научна специалност: 03.01.50 - Педиатрия

Научен ръководител: Доц. Чайка Петрова, дм

Научно жури:

**Доц. Адриана Анадолийска, дм
Проф. Мая Константинова, дмн
Проф. Ваня Недкова, дм
Доц. Елисавета Стефанова, дм
Доц. Чайка Петрова, дм**

Плевен, 2016 г.

Дисертационния труд е разработен върху 160 страници, съдържа 22 фигури, 21 таблици и 3 приложения. Библиографията включва 324 източника, от които 15 на кирилица, останалите на латиница, в голямата си част от последните 10 години.

Авторът е докторант на самостоятелна форма на обучение към Катедра „ Детски болести”, Факултет по Медицина, Медицински университет - Плевен.

Дисертационният труд е обсъден и определен за защита на разширен Катедрен съвет на Катедра „Детски болести”, Факултет по Медицина, МУ - Плевен, състоял се на 17.06.2016 г.

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел на Медицински Факултет и сайта на МУ – Плевен – www.mu-pleven.bg

Състав на научното жури:

Председател:

Проф. Ваня Недкова, дм

Членове:

Доц. Адриана Анадолийска, дм - рецензент

Проф. Мая Константинова, дмн - рецензент

Доц. Елисавета Стефанова, дм

Доц. Чайка Петрова, дм

Резервни членове:

Доц. Калинка Коприварова, дм

Доц. Бойко Шентов, дм

Защитата ще се проведе на 16.09.2016г. от 12ч. в зала „Амброаз Паре” на МУ - Плевен.

Съдържание

I. Въведение.....	5
II. Цел и задачи.....	6
III. Материал и методи.....	7
1. Клинична група - деца с ИНС.....	7
2. Контролни групи.....	8
3. Методи.....	8
IV. Резултати от собствени проучвания.....	12
1. Обща характеристика на изследваните деца.....	12
2. Витамин Д статус при децата с ИНС и контролните групи. Сравнителен анализ на данните.....	13
3. Анализ на основните рискови фактори за хиповитаминоза Д при деца с ИНС.....	19
4. Влияние на хиповитаминоза Д върху растежа и костното съзряване.....	24
5. Влияние на витамин Д статуса върху калциево-фосфорната обмяна.....	29
6. Влияние на витамин Д статуса върху костния метаболизъм.....	34
7. Влияние на глюкокортикоидната терапия върху нивото на витамин Д, растежа и костния метаболизъм.....	37
8. Препоръки за суплементация с калций и витамин Д при деца с ИНС.....	41
V. Обсъждане.....	42
VI. Заключение	60
VII. Изводи.....	62
VIII. Приноси.....	64
IX. Списък с публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд.....	66

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

ИНС – Идиопатичен нефротичен синдром

ПТХ – Паратхормон

УВ лъчи – Ултравиолетови лъчи

ХБЗ – Хронично бъбречно заболяване

ГК – Глюкокортикоиди

ГКТ – Глюкокортикоидна терапия

ИТМ – Индекс на телесната маса

КМП – Костна минерална плътност

СЗО – Световна Здравна Организация

СРР – Среднородителски ръст

Ca BP- Calcium binding protein

DBP – vitamin D binding protein

DXA – dual- energy X- ray absorbtometry

FGF – fibroblast growth factor

GH - Growth hormone

IGF – 1 - Insulin like growth factor -1

IGF_s - Insulin like growth factors

IOM - Institute of Medicine

ISCD – International Society for Clinical Densitometry

ISKDC - International Study of Kidney Disease in Children

LC-MS/MS – liquid chromatography – tandem mass spectroscopy

SD - standart deviation

SDS - standart deviation score

VDDR 1 - vitamin D dependent rickets 1

VDDR 2 - vitamin D dependent rickets 2

VDR – vitamin D receptor

VEGE - vascular endothelial growth factor

Vit D₂ - vitamin D2

Vit D₃ - vitamin D3

Vit D - vitamin D

WHO – World Health Organization

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Витамин Д (Vit D) е мастноразтворима субстанция, жизнено важна за здравето на човека. Идентифициран през 1921 година като четвъртия витамин, първоначално той е установен в рибеното масло на черен дроб от треска и използван за лечение на рахит. На по-късен етап се изяснява механизма на образуването му в кожата при излагане на слънчевите ултравиолетови лъчи, а през 1930 година е установена структурата на неговите метаболити. В продължение на десетилетия научните проучванията върху биологичната роля на Vit D са били насочени предимно към калциево-фосфорната обмяна и костния метаболизъм и превенцията на техните нарушения (319).

През последната декада нарастнаха знанията относно ролята на метаболитите на Vit D извън костните структури. Редица проучвания предоставят данни за по-широк спектър на действие и доказват участието му в множество извънскелетни патофизиологични механизми. Определянето на Vit D статуса в различни популации и установената висока честота на дефицит предизвиква широк научен интерес както в световен мащаб, така и у нас.

Много клинични проучвания са насочени към връзката между дефицита на Vit D и редица хронични заболявания. Недостигът на Vit D придобива все по-голямо здравно значение във всички възрасти, което го превръща в изключително актуален проблем.

Хроничните бъбречни заболявания **са свързани** с повишен риск от развитие на дефицит на Vit D. Интересът в детска възраст доскоро беше насочен предимно към случаите на хронична бъбречна недостатъчност, където проблемът е по-добре проучен. Изследванията върху нивото на Vit D и неговите отклонения при деца с идиопатичен нефротичен синдром (ИНС) в световната литература не са достатъчни, а наличието на противоречиви резултати при тях дава основание за по-задълбочени проучвания в тази насока. **При българските деца на настоящия етап липсват данни за проведени подобни проучвания по този проблем.**

Предотвратяването на Vit D дефицита при деца с ИНС и поддържането на оптимални нива в хода на лечението може да ограничи риска от възникване и развитие на нарушения в калциево-фосфорната обмяна и костния метаболизъм. Това прави настоящия труд изключително **актуален и с важно значение** за клиничната практика.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.

ЦЕЛ:

Да се определи витамин Д статуса и се анализира влиянието му върху калциево-фосфорната обмяна и костния метаболизъм при деца с идиопатичен нефротичен синдром.

ЗАДАЧИ:

1. Да се проучи серумното ниво на 25(ОН) витамин Д за да се определи витамин Д статуса при:
 - 1.1. Деца с идиопатичен нефротичен синдром.
 - 1.2. Деца с други бъбречни заболявания (инфекции на пикочните пътища, вродени аномалии на отделителната система, нефролитиаза).
 - 1.3. Деца без бъбречни заболявания - здрави контроли.
2. Да се сравнят резултатите от витамин Д статуса на деца с идиопатичен нефротичен синдром с тези при здрави контроли и деца с други бъбречни заболявания.
3. Да се проучи влиянието на витамин Д статуса върху растежа, костното съзряване, биохимичните показатели за калциево-фосфорна обмяна и костния метаболизъм при деца с идиопатичен нефротичен синдром.
4. Да се определи влиянието на ГКТ върху серумното ниво на 25(ОН) витамин Д, растежа и костния метаболизъм при деца с идиопатичен нефротичен синдром.
5. Изработване на препоръки за превенция на хиповитаминоза Д при деца с идиопатичен нефротичен синдром.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. МАТЕРИАЛ

Дизайнът на проучването е от типа „случай-контрола“, а подборът на пациентите е направен съобразно вида на заболяването, хронологичната възраст и пола.

За периода 2013 - 2016 г. са скринирани 600 пациенти на възраст от 1 до 18 години, лекувани в Детска клиника при УМБАЛ ” Георги Странски ”- гр. Плевен и УМБАЛ - гр. Стара Загора, от които са проучени 122 деца, разпределени в четири групи - една основна и три контролни групи.

1.1. Основна група - деца с идиопатичен нефротичен синдром.

Включени са 32 деца с ИНС, дефиниран съобразно критериите на International Study of kidney disease in Children (ISKDC) (150). Пациентите са подбрани според предварително уточнени критерии за включване и изключване:

Включващи критерии - данни за ИНС без прояви на кортикорезистентност; възраст от 1г. до 18г.; нормална бъбречна функция; писмено информирано съгласие от родителите и непълнолетното дете.

Изключващи критерии - данни за кортикорезистентен нефротичен синдром; възраст под 1г. и над 18г.; нарушена бъбречна функция; несъгласие на родител и/ или дете.

В зависимост от стадия на заболяването, пациентите от Основната група са разделени в две подгрупи:

- Деца с новодиагностициран ИНС (n=3) и в епизод на рецидив (n=6)
- Деца с ИНС в епизод на ремисия (n=23).

Съобразно режима на ГКТ, пациентите от основната група са разпределени в три подгрупи:

- Деца с ИНС, провеждащи стандартна ГКТ (n=9);
- Деца в ремисия, провеждащи ГКТ по алтернираща схема (n=3);
- Деца с ИНС в ремисия, които не провеждат ГКТ за срок над една година (n=20).

1.2. I-ва контролна група - деца с други бъбречни заболявания.

Включени са 30 деца с други бъбречни заболявания, скринирани съобразно определените включващи и изключващи критерии:

Включващи критерии - възраст от 1г. до 18 г.; деца с остри инфекции на пикочните пътища, вродени аномалии на отделителната система, нефролитиаза без усложнения; нормална бъбречна функция; деца, чиито родители са дали съгласие за проучването.

Изключващи критерии - възраст под 1г. и над 18г.; деца с хронични бъбречни заболявания (хроничен пиелонефрит, тубулопатии, хроничен тубулоинтерстициален нефрит, ХБН, първични и вторични хронични гломерулонефрити); нарушена бъбречна функция; провеждане на ГКТ.

1.3. II-ра контролна група - клинично здрави деца.

Участват 30 клинично здрави пациенти, скринирани съобразно съответните критерии за включване и изключване:

Включващи критерии - възраст от 1г. до 18г.; клинично здрави деца; получено съгласие на родителите за проучването.

Изключващи критерии - възраст под 1г. и над 18г.; деца с хронични заболявания; провеждане на ГКТ

1.4. III-та контролна група - за оценка на костната минерална плътност.

Предвид липсата на точно определени критерии за оценка на костната минерална плътност (КМП) при българските деца, се формира **III-та контролна група** от 30 деца за сравняване на получените резултати, като подборът е извършен по съответните включващи и изключващи критерии:

Включващи критерии - възраст от 1г. до 18г.; деца с остри респираторни инфекции; деца, чиито родители са дали съгласие за проучването.

Изключващи критерии - чести костни фрактури; деца с хронични заболявания, вкл. такива засягащи костната система и растежа; провеждане на ГКТ.

2. МЕТОДИ

2.1. Използвани методи в проучването на Основната група (деца с ИНС) :

Анамнеза и физикален статус - снети са данни, отнасящи се до физическо развитие, фамилна обремененост с бъбречни заболявания, възраст при поставяне на диагнозата, ход на заболяването, брой на рецидивите, приложена терапевтична схема и ефект от ГКТ, данни за други хронични заболявания, диагностицирани до момента. Проведен е стандартен клиничен преглед с анализ на тежестта на заболяването и повишено внимание към прояви на нарушение в растежа и физическото развитие.

Антропометрични измервания:

Ръст, Телесна маса, Индекс на телесната маса (ИТМ)

Лабораторни изследвания:

Параклиничните изследвания са извършени в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Георги Странски“, гр. Плевен и Клинична лаборатория към Медицински център «Екзакта Медика» ООД - Плевен.

Изследване на серумно ниво на 25(ОН)D и паратхормон (ПТХ)

Проучването на 25(ОН)Vitamin D3 и ПТХ е реализирано по научно-изследователски проект № 2/ 2013 г. на Катедрата по Детски болести и Катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология“, финансиран от МУ - гр. Плевен и одобрен от Комисията по етика на научно-изследователската дейност (КЕНИД).

Количествено определяне на серумно ниво на 25(OH) Vitamin D3

Методика: електрохемилюминисцентен имуноанализ. Апарат: имунологичен анализатор Cobas e 411 на фирма Roche.

При анализа на данните са използвани референтните стойности на 25(OH)D за оценка на витамин Д статуса, приети за българската популация (8):

- Препоръчително нормално ниво ≥ 50 nmol/L
- Недостатъчност – при ниво между 25 - 49 nmol/L
- Дефицит - при ниво < 25 nmol/L

Количествено определяне на серумно ниво на ПТХ (PTH)

Изследването е проведено с електрохемилюминисцентен имунотест предназначен за имунологичен анализатор Cobas e 411 на фирма Roche.

Референтни граници: 15 - 65 pg/mL. Повишени нива на ПТХ > 65 pg/mL, изразено повишение > 100 pg/mL.

Изследването на клинично - лабораторните **биохимични показатели** е извършено в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Георги Странски“, гр. Плевен, като е използван биохимичен анализатор Integra 400 на фирма Roche.

Общ протеин – използван е колориметричен метод на базата на биуретова реакция.

Референтни стойности: 55 - 85g/L

Албумин - приложен е колориметричен метод с бромкрезолзелено (BCG)

Референтни стойности: 35 - 55g/L

Креатинин – кинетичен колориметричен метод основан на реакцията на Jaffe.

Референтни стойности: 80 - 115 μ mol/L

Общ калций – метод с хромоген 5 – нитро - 5 метил ВАРТА 9 (NM- ВАРТА)

Референтни стойности: 2,25 - 2,62mmol/L

Йонизиран калций – изследван чрез директен потенциометричен метод с йон-селективен анализатор AVL 9181

Референтни стойности: 1,16 - 1,32mmol/L

Фосфор – приложен е метод с амониев фосфолибдат – UV тест

Референтни стойности: 0,81 – 1,45mmol/L

Алкална фосфатаза – изследвана с метод по IFCC стандартизиран на 37°C.

Референтни стойности: до 460U/L

Общ протеин (урина) - използван е турбидометричен метод

Креатинин (урина) - при определяне на креатинина в урината са приложени същите методи както при изследване на серумното му ниво.

Общ калций (урина) - за оценка на уринната екскреция на калций са използвани два метода:

- количествено изследване на уринната екскреция на калций - нормални стойности < 4 mg /кг или $< 0,1$ mmol/кг т.м.

- определяне на съотношението на UCa/ UCr - нормални стойности $< 0,56$ mmol/ mmol.

Оценка на бъбречната функция е направена чрез определяне на **Скорост на гломерулна филтрация (Glomerular filtration rate, GFR)** по формулата на Schwartz.

Бъбречната функция се приема за нормална при стойности на $GFR \geq 80\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

Инструментални методи:

Рентгенография на костите на лява длан за определяне на костна възраст. Изследването е извършено чрез конвенционална рентгенография на костите на лява китка, като е използван рентгенов апарат QUANTUM. Костната възраст е оценена по атласен метод на Greulich&Pyle.

Двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA)- остеодензитометрия.

Изследването е проведено съобразно утвърдения стандарт за оценка на промените в КМП чрез измерване на лумбални прешлени в предно-задна проекция на апарат - остеодензитометър HOLOGIC QDR 4500 C.

Оценката на КМП е направена съобразно приетите диагностични критерии за остеопороза в детска възраст на Световната Здравна организация (СЗО) и Международното дружество по клинична дензитометрия (ISCD) (41). Използван е критерия Z -score, приет за диагностична величина при деца и млади индивиди. Съобразно официалната позиция на ISCD от 2007 г., Z -score ≥ -1 SD се дефинира като нормална, Z -score $\leq -2,0$ SD като понижена КМП за възрастта, а при Z -score от - 1,0 SD до - 1,9 SD се отчита наличие на риск за понижаване на КМП (313). Диагнозата остеопороза се поставя при съчетание на Z -score $\leq -2,0$ SD и наличие на клинично значими фрактури или предразполагащи фактори.

2.2. Използвани методи в проучването на I-ва контролна група (деца с други бъбречни заболявания) и II-ра контролна група (здрави контроли) :

Анамнеза и физикален статус – снети са данни, отнасящи се до физическо развитие, фамилна обремененост с бъбречни заболявания, установеното бъбречно заболяване, неговата терапия и еволюция. Проведен е стандартен клиничен преглед с анализ на тежестта на заболяването.

Антропометрични измервания - ръст и телесно тегло с повишено внимание за нарушение в растежа и физическото развитие.

Лабораторни изследвания - серумно ниво на креатинин, 25(OH)D и ПТХ.

Оценка на бъбречна функция чрез определяне на ГФ по формула на Schwartz.

2.3. Използвани методи в проучването на III-та контролна група (за оценка на КМП):

Анамнеза и физикален статус - получени са данни за физическото развитие на детето, фамилна обремененост, минали заболявания, провеждане на ГКТ, направен е пълен клиничен преглед с преценка на тежестта на остроото заболяване и наличие на признаци за нарушено физическо развитие.

Проведени са **антропометрични измервания** на ръст, телесно тегло и е определен ИТМ.

Инструментални методи - остеодензитометрия (DXA).

2.4. Статистически методи :

Данните от проучването са обработени със софтуерни статистически пакети SPSS; STATGRAPHICS и EXCEL for Windows.

Резултатите са описани чрез таблици, графики и числови показатели за структура, честота, средни стойности, корелационни коефициенти и др.

При анализа на резултатите са приложени следните тестове:

- параметрични тестове за проверка на хипотези при нормално и близко до нормалното разпределение на случаите - t – test, ANOVA с post hoc tests Tukey, Scheffe, Bonferroni, Newman-Keuls, Duncan

- непараметричните тестове при различно от нормалното разпределение на случаите - Pearson' χ^2 - test, Mann-Whitney, Kruscal-Wallis H-test.

За моделиране и прогнозиране на корелационни зависимости са използвани регресионни модели.

За статистически достоверни са приемани разлики, при които $p \leq 0,05$.

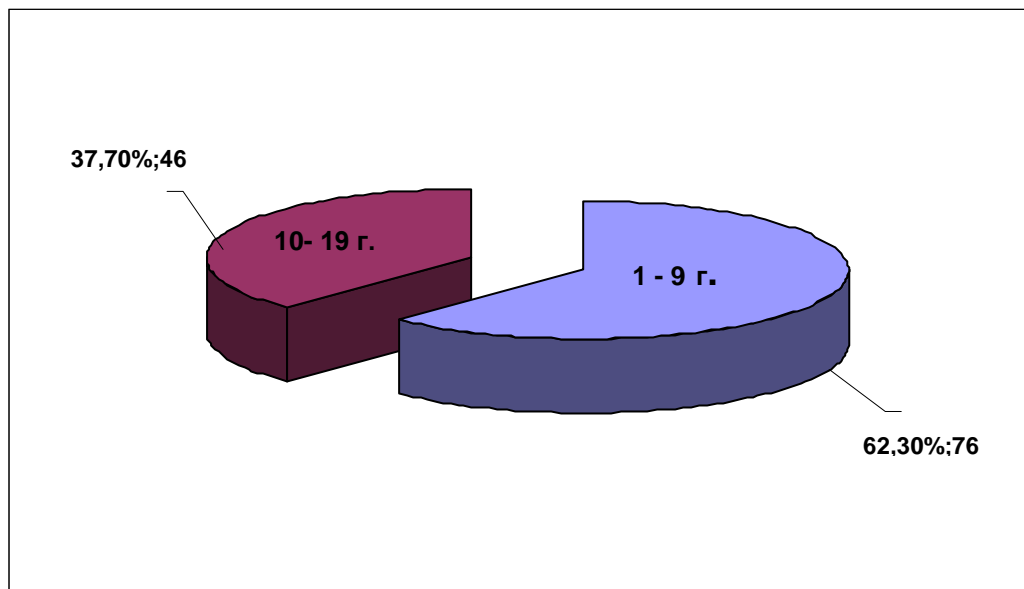
IV. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

1. Обща характеристика на изследваните деца

1.1. Разпределение на изследваните деца по възраст.

Според резултатите от проучването средната възраст на изследваните 122 деца от 1 до 18 години е $8,7 \pm 4,74$ г. Децата с **идиопатичен нефротичен синдром (ИНС)** са на средна възраст $8,24 \pm 4,29$ г; в **I-ва контролна група** (деца с други бъбречни заболявания) - $8,3 \pm 4,92$ г.; във **II-ра контролна група** (зdravi контроли) - $8,2 \pm 4,70$ г. и **III-та контролна група** (за оценка на КМП) - $10,3 \pm 4,94$ г.

Според определените сборни възрастови периоди, в проведеното проучване във възрастта от 1 до 9 години са включени 76 деца (62,30%), а от 10 до 19 години участват 46 деца (37,70%) (Фиг.1).



Фиг. 1 Разпределение на изследваните деца по възраст

От направения анализ се установява преобладаване на участниците от 1 до 9 години. Посочените данни са в потвърждение на общоприетия възрастов период в който най-често се извява ИНС.

Средната **възраст на начална изява на ИНС** при болните деца е $2,31 \pm 0,39$ г., което е в синхрон с данните от световната литература за най-висока честота на дебют на заболяването във възрастта от 2 до 6 години.

1.2. Разпределение на изследваните деца по пол.

Разпределени по **пол**, участниците включват 57 деца (46,73 %) от мъжки и 65 деца (53,27%) от женски пол. В отделните групи разпределението на изследваните деца по пол е представено в таблица 1.

Табл.1 Разпределение на участниците в отделните групи по пол

Пол	Основна група		I-ва контролна група		II-ра контролна група		III-та контролна група		Общо	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Момчета	18	14,75	15	12,3	16	13,11	8	6,56	57	46,72
Момичета	14	11,48	15	12,3	14	11,48	22	18,03	65	53,27

p>0,05

Преобладаването на децата от женски пол (53,27%) в общия брой участници не е статистически значимо (p>0,05) и се дължи на по-големия дял на момичетата в III-та контролна група. Посочените данни за Основната група (деца с ИНС) показват почти равномерно разпределение на пациентите от двата пола (момчета -14,75% и момичета-11,48%), което се различава от общоприетото твърдение за по-висока честота на ИНС при мъжкия пол.

2. Статус на витамин Д при пациентите от Основната група (деца с ИНС), I-ва и II-ра контролни групи.

Статусът на витамин Д при изследваните 92 деца от Основната група и контролни групи се дефинира като:

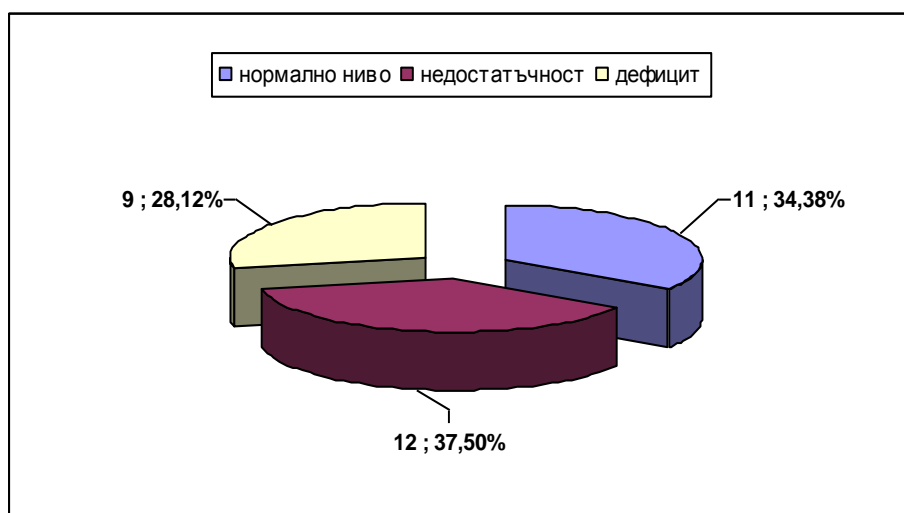
- **Препоръчително нормално ниво** ≥ 50 nmol/L
- **Недостатъчност** - при ниво между 25 - 49 nmol/L
- **Дефицит** - при ниво < 25 nmol/L

Според установените нива на 25(OH)D пациентите са разделени както следва:

- с нормални нива
- с недостатъчност
- с дефицит

2.1. Статус на витамин Д при децата с ИНС (Основна група).

Разпределението на изследваните деца от Основната група, съобразно серумното ниво на 25(OH)D е отразено на фигура 4.



Фиг.4 Разпределение на изследваните деца с ИНС според витамин Д статуса.

Получените резултати показват, че 65,62% (n=21) от пациентите в Основната група са с поднормени нива на витамин Д, като при 28,12% (n=9) от тях е налице **дефицит**, а при 37,50 % (n=12) се установява **недостатъчност**. **Нормални нива** имат едва 34,38 % (n=11) от изследваните деца.

Разпределени в подгрупи, при всички деца с новодиагностициран ИНС и в рецидив - 100% (n=9) се доказва дефицит на витамин Д. При децата в ремисия (n=23) се установява недостатъчност в 52,17% (n=12), а 47,83% (n=11) са с нормални нива на 25(OH)D. В тази подгрупа липсват данни за дефицит на витамин Д. Установената разлика във витамин Д статуса между двете подгрупи е статистически значима (p<0,05). Средните стойности на 25(OH)D при пациентите в отделните подгрупи са показани в таблица 2.

Табл. 2 Средни стойности на 25(OH)D при пациентите с ИНС, разпределени в подгрупи

Групи деца	N	Median (nmol/L)	Q ₁	Q ₃	IQR
Деца в рецидив	9	9,08*	7,5	9,8	2,3
Деца в ремисия	23	45,16*	39,12	67,0	27,88
Общо	32	41,3	16,04	53,17	37,13

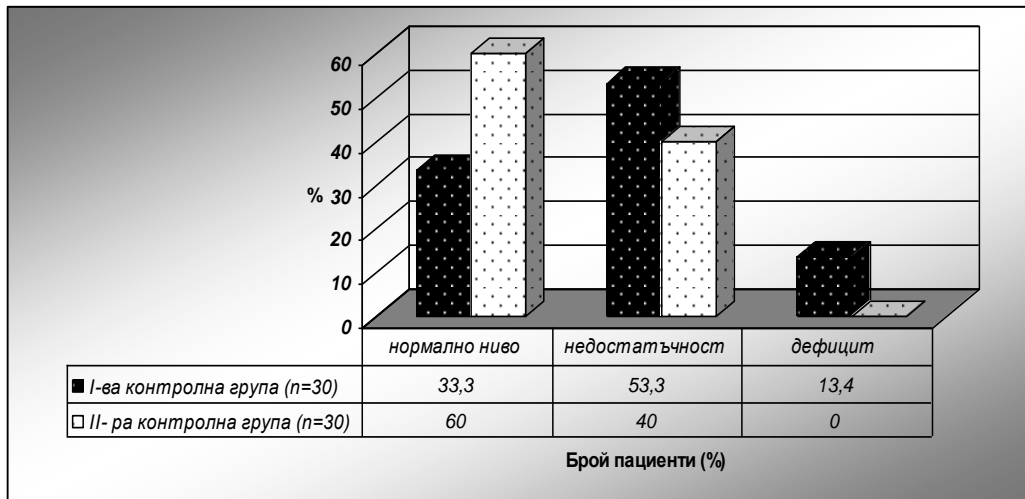
*p = 0,0001

Получените резултати показват значимо по-ниски средни стойности на 25(OH)D за децата с новодиагностициран ИНС и в рецидив (медиана 9,08nmol/L при стойности за долен квантил - 7,50 nmol/L и горен квантил - 9,8 nmol/L) в сравнение с децата в ремисия (медиана 45,16 nmol/L, стойности за долен квантил - 39,12 nmol/L и горен квантил - 67 nmol/L). Установената разлика в серумното

ниво на 25(OH)D при двете подгрупи е статистически значима ($p = 0,0001$; Kruskal-Wallis test = 18,85).

2.2. Статус на витамин Д при пациентите от I-ва контролна група (деца с други бъбречни заболявания) и II-ра контролна група (зdravi контроли)

Разпределението на пациентите от двете контролни групи според нивото на 25(OH)D е показано на фигура 5.



Фиг.5 Разпределение на пациентите от I-ва и II-ра контролни групи според нивото на 25(OH)D

При децата от **I-ва контролна група** се установява поднормено ниво на 25(OH)D в 66,7% ($n=20$). От тях 13,4% ($n=4$) имат дефицит на витамин Д, 53,3% ($n=16$) са с недостатъчност и 33,3% ($n=10$) с нормално ниво на 25(OH)D.

Съществена разлика показват резултатите на изследваните деца от **II-ра контролна група** ($p < 0,05$): при 40% ($n=12$) от децата се установява недостатъчност на витамин Д, 60% ($n=18$) са с нормално ниво, като в тази група не се доказва състояние на дефицит.

2.3. Сравнителен анализ на резултатите, получени при изследване на серумното ниво на 25(OH)D за децата с ИНС и контролните групи.

Разпределението на изследваните деца от Основната група (деца с ИНС), I-ва контролна група (деца с други бъбречни заболявания) и II-ра контролна група (зdravi контроли) съобразно статуса на витамин Д е отразено в таблица 3.

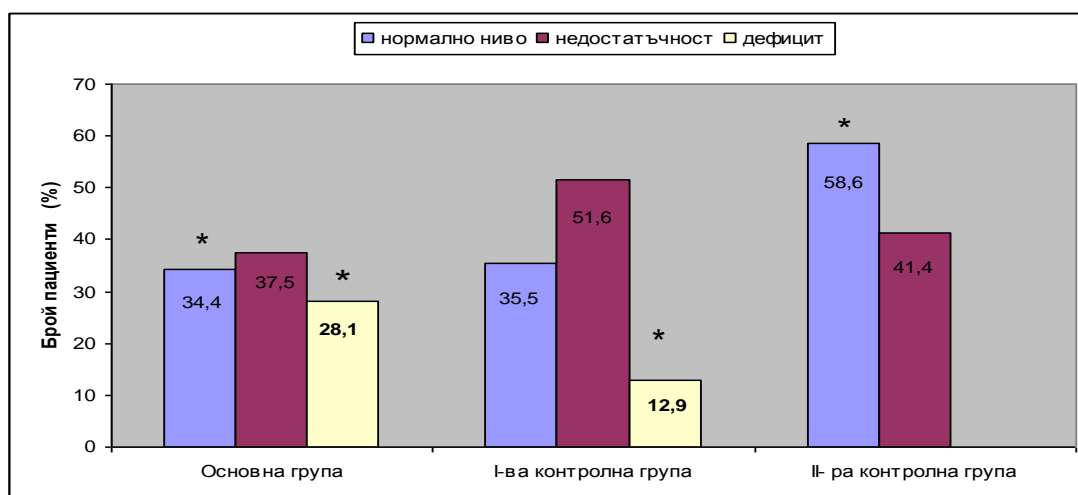
Табл. 3 Разпределение на изследваните деца с ИНС и контролни групи според статуса на витамин Д

Статус на витамин Д	Основна група		I-ва контролна група		II-ра контролна група		Общо		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Нормално ниво ≥ 50 nmol/L	11	34,4	10	35,5	17	58,6	39	42,4	p=0,001
Недостатъчност 25 - 49,9 nmol/L	12	37,5	16	51,6	13	41,4	40	43,5	p=0,01
Дефицит < 25 nmol/L	9	28,1	4	12,9	0	0	13	14,1	p=0,001

Резултатите отразени в табл. 3 показват, че **дефицитът на витамин Д** е с най-висока честота в Основната група (деца с ИНС) - при 9 деца (28,1%), в сравнение с I-ва контролна група (деца с други бъбречни заболявания) - при 4 деца (12,9%), а в групата здрави контроли това състояние не е наблюдавано.

Относително по-висок е делът на децата с **недостатъчност на витамин Д** в I-ва контролна група (деца с други бъбречни заболявания) - при 16 деца (51,6%), сравнени със здрави контроли - 13 деца (41,4%), докато в Основната група (деца с ИНС) той намалява до 12 деца (37,5%).

Нормални нива на 25(OH)D се установяват най-често в групата здрави контроли - при 17 деца (58,6%), в Основната група (деца с ИНС) при 11 деца (34,4%), а в I-ва контролна група (деца с други бъбречни заболявания) - за 10 деца (35,5%). Статусът на витамин Д при децата от Основна група и контролни групи е представен графично на фигура 6.



* p = 0,001

Фиг.6 Статус на витамин Д при децата от Основна група и контролни групи

Установените различия между Основната група и двете контролни групи съобразно статуса на витамин Д са статистически значими ($p = 0,001$ и $r = 0,32$). Средните стойности на 25(OH)D в трите групи изследвани деца са представени в таблица 4.

Табл.4 Средни стойности на 25(OH)D в трите групи изследвани деца

Групи деца	N	Median (nmol/L)	Q ₁	Q ₃	IQR
Основна група	32	41,3*	16,04	53,17	37,13
I-ва контролна група	30	45,84	33,11	59,71	26,6
II-ра контролна група	30	52,94*	39,0	67,5	18,89
Общо	92	45,68	34,165	61,3	28,5

* $p = 0,003$

При децата от Основната група (деца с ИНС) се установяват значимо по-ниски средни стойности на 25(OH)D - медиана 41,3 nmol/L при стойности на долен квартил 16,04 nmol/L и горен квартил 53,17 nmol/L в сравнение с контролните групи. Най-изразена е разликата в средното ниво на 25(OH)D между Основната група (деца с ИНС) и II-ра контролна група (здравни контроли) при която се посочва медиана 52,94 nmol/L със стойности на долен квартил 39,0 nmol/L и на горен квартил 67,5 nmol/L.

При анализа на посочените в таблицата данни се установява статистически значима разлика в нивата на 25(OH)D при трите групи изследвани деца ($p = 0,003$; Kruskal- Wallis test = 6,97).

2.4. Анализ на серумното ниво на паратхормон като критерий за достатъчност на витамин Д при изследваните деца с ИНС и контролни групи.

Средните стойности на серумното ниво на паратхормон (ПТХ) при децата от Основната група (деца с ИНС), I-ва контролна група (деца с други бъбречни заболявания) и II-ра контролна група (здравни контроли), разпределени съобразно статуса на витамин Д е представено в таблица 5.

Табл.5 Средни стойности на ПТХ при изследваните деца с ИНС и контролни групи, разпределени съобразно статуса на витамин Д (Норма: 15 - 65 pg/mL)

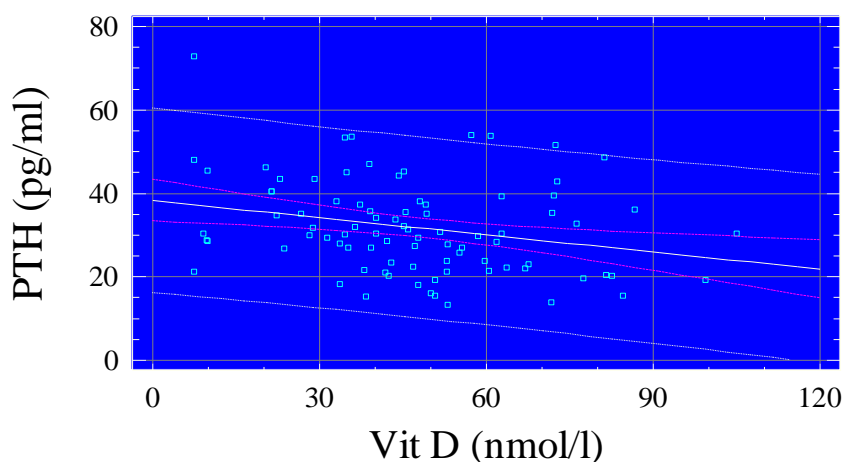
Витамин Д статус	N	Mean (pg/ml)	SD
Нормално ниво	39	27,73*	11,23
Недостатъчност	40	32,5*	9,28
Дефицит	13	39,03*	13,27
Общо	92	30,06	11,30

*p= 0,005

Данните от таблицата показват най-високи средни стойности на ПТХ при децата с дефицит на витамин Д – $39,03 \pm 13,27$ pg/mL в сравнение с децата с недостатъчност – $32,5 \pm 9,28$ pg/mL и децата с нормално ниво, при които средните стойности са най-ниски - $27,73 \pm 11,23$ pg/mL. Разликата в серумното ниво на ПТХ спрямо статуса на витамин Д при изследваните деца е статистически значима, като е най-изразена между децата с дефицит и с нормално ниво и при децата с дефицит и недостатъчност на витамин Д ($p = 0,005$; Fisher test = 5,69).

Установява се статистически значима негативна корелация между серумните нива на 25(OH)D и ПТХ ($p = 0,001$; $r = - 0,31$). Тази зависимост се потвърждава и чрез регресионен анализ, като може да бъде моделирана и прогнозирана чрез уравнението:

y (серумно ниво на ПТХ) = $38,2924 - 0,137308 x$ (серумното ниво на 25(OH)D) (Фиг. 7).



Фиг. 7 Зависимост между серумните нива на витамин Д и паратхормон ($r = - 0,30$; $p = 0,004$; паратхормон = $38,29 - 0,14 x$ серумното ниво на витамин Д)

2.5. Анализ на връзката между серумното ниво на 25(ОН)D с пола, възрастта и сезоните при изследваните деца от Основната група и контролни групи.

От изследваните **49 момчета** при 7 (14,29%) се доказва дефицит, при 20 (40,82%) недостатъчност, а при 22 (44,90%) нормално ниво на витамин Д. Подобни са данните при противоположния пол - от общо **43 момичета**, 6 (13,96%) показват дефицит на витамин Д, 20 (46,51%) недостатъчност и 17 (39,53%) нормално ниво. Не се установяват значими различия в статуса на витамин Д между двата пола ($p>0,05$).

Във **възрастта** от 1 до 9 години са изследвани общо 58 деца (63,04%), при 8 (13,79%) от които се доказва дефицит, при 25 (43,10%) недостатъчност, а 25 деца (43,10%) са с нормално ниво на витамин Д. При децата във възрастта от 10 до 19 години (36,96%), 5 деца (14,71%) показват дефицит, 15 (44,12%) са с недостатъчност и 14 деца (41,18%) - с нормално ниво на витамин Д. Разликата в статуса на витамин Д при децата от двата възрастови периода не е статистически значима ($p>0,05$).

Нивото на 25(ОН)D през **пролетта** е изследвано при 19 деца (20,65%), от които дефицит на витамин Д се установява за 5 деца (26,32%), недостатъчност за 9 деца (47,37%), а 5 деца (26,32%) са с нормално ниво. През **летния сезон** е определен статуса на витамин Д при 26 деца (28,26%), които показват следното разпределение - 4 деца (15,39%) са с дефицит, 10 (38,46%) с недостатъчност и 12 (46,15%) с нормално ниво на витамин Д.

През **есента** са изследвани 18 деца (19,57%), а разпределението им спрямо статуса на витамин Д е както следва - 1 дете (5,56%) с дефицит, 4 деца (22,22%) с недостатъчност и 13 деца (72,22%) с нормално ниво на витамин Д. През **зимния сезон** е изследвано нивото на 25(ОН)D при 29 деца (31,52%). От тях дефицит на витамин Д се доказва при 3 деца (10,34%), недостатъчност при 17 деца (58,62%), а нормално ниво при 9 деца (31,04%). Разликата в статуса на витамин Д при изследваните деца през отделните сезони не е значима ($p>0,05$).

Не се установява сигнификантна зависимост между статуса на витамин Д с пола, възрастта и сезоните при изследваните деца с ИНС.

3. Анализ на връзката между серумното ниво на 25(ОН)D и основните рискови фактори за хиповитаминоза Д при ИНС

Високата честота на витамин Д дефицита при децата с ИНС дава основание за по-задълбочени проучвания относно водещата роля на заболяването при възникване на хиповитаминоза Д. С оглед на това са анализирани основните показатели, включени в лабораторната констелация, характеризираща ИНС. Изследвани са общ протеин в урина от 24-часова диуреза и серумни нива на креатинин, общ протеин и албумини. Анализирани са клиничните признаци на хиповитаминоза Д при децата с ИНС. Потърсена е връзката между изследваните показатели и серумното ниво на 25(ОН)D. За тази цел децата с ИНС са разделени в две подгрупи - деца с новодиагностициран ИНС и в рецидив и деца в ремисия на заболяването.

3.1. Зависимост между серумното ниво на 25(OH)D и количеството на общия протеин, екскретирани с урината при децата с ИНС

Средните стойности на общия протеин, излъчен с урината за 24 ч. при децата с ИНС са представени в таблица 6.

Табл.6 Средни стойности на общия протеин в урината при децата с ИНС, разделени в подгрупи

Подгрупи	N	Median (g/24ч)	Q ₁	Q ₃	SD
Деца в рецидив	9	1,65*	0,97	2,93	1,4895
Деца в ремисия	23	0,08*	0,0	0,15	0,7408
Общо	32	0,11	0,0	0,835	1,246

*p= 0,0001

Деца с новодиагностициран ИНС и в рецидив излъчват в денонощието значително по-голямо количество общ протеин с урината - медиана 1,65 g/24ч; стойности на долен квартил 0,97 g/24ч. и горен квартил 2,93 g/24ч. в сравнение с децата в ремисия - медиана 0,08 g/24ч; стойности на долен квартил 0,0 g/24ч. и на горен квартил 0,83 g/24ч. Различията в количеството на екскретирания общ протеин с урината между двете подгрупи са статистически значими (p = 0,0001; Kruskal - Wallis test = 19,41).

Доказва се статистически значима негативна корелация между нивото на 25(OH)D и количеството на излъчения протеин с урината (непараметричен коефициент на Spearman = - 0,59 ; p = 0,006).

Сигнификантната зависимост се потвърждава при регресионен анализ и може да се моделира с уравнението:

$$y \text{ (ниво на 25(OH)D)} = 45,1392 - 10,7278 \times \text{(количество излъчен общ протеин с урината)} \\ (r = - 0,62; p = 0,0002)$$

По този начин, съобразно количеството на екскретирания общ протеин с урината може да се прогнозира серумното ниво на 25(OH)D.

3.2. Зависимост между серумното ниво на 25(OH)D с нивото на общия протеин и албумините в серума при децата с ИНС.

Средните стойности на серумното ниво на общия протеин и албумините при деца с ИНС, разпределени в подгрупи са представени в таблица 7.

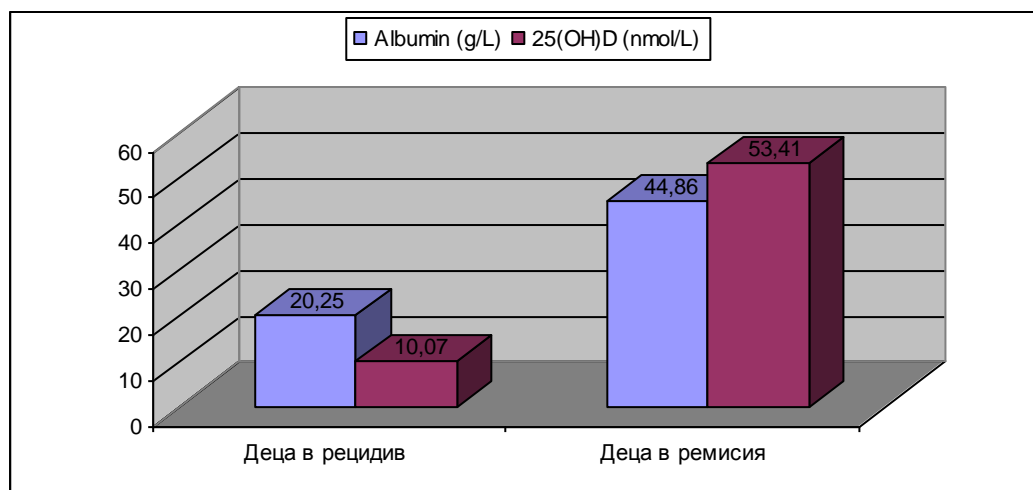
Табл. 7 Средни стойности на серумното ниво на общия протеин и албумини при деца с ИНС

Групи	N	%	Общ протеин		Албумин	
			Mean (g/L)	SD	Mean (g/L)	SD
Деца в рецидив	9	28,13	40,98*	4,39	20,25*	3,94
Деца в ремисия	23	71,87	69,08*	5,22	44,86*	4,39
Общо	32	100	61,61	13,75	37,93	12,00

*p= 0,0001

Понижени серумни нива на общия протеин и албумините се установяват при всички 9 деца (28,13%) от подгрупата в рецидив или с новодиагностициран ИНС, като средните стойности за общия протеин са $40,98 \pm 4,39$ g/L и за албумините $20,25 \pm 3,94$ g/L. При децата в ремисия - 23 деца (71, 87%) средните стойности на тези показатели са в границите на нормата, съответно за общия протеин $69,08 \pm 5,22$ g/L и за албумините $44,86 \pm 4,39$ g/L. Разликата в резултатите между двете подгрупи е статистически значима при $p = 0, 0001$; Kruskal - Wallis test = 18,86.

Доказва се сигнификантна позитивна корелация между серумното ниво на 25(OH)D и нивото на общия протеин в серума ($p = 0,0001$; $r = 0,76$). Значима позитивна връзка се установява и между нивото на 25(OH)D и серумните албумини ($p = 0,0001$; $r = 0,71$) (Фиг. 8).



$p = 0,0001$; $r = 0,71$

Фиг.8 Зависимост между серумно ниво на 25(OH)D и албумини при деца с ИНС

Чрез регресионен анализ зависимостта между серумното ниво на 25(OH)D и общия протеин се изразява с функцията:

$$y \text{ (ниво на 25(OH)D)} = - 34,6726 + 1,17993 x \text{ (серумно ниво на общ протеин)}$$

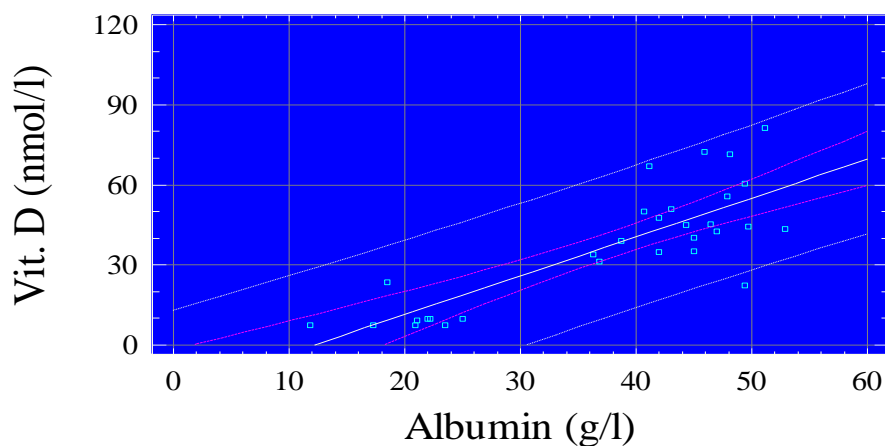
($p = 0,0001$; $r = 0,75$)

Корелацията между серумното ниво на 25(OH)D и албумините може да се моделира и прогнозира при регресионния анализ чрез уравнението:

$$y \text{ (ниво на 25(OH)D)} = - 17,7117 + 1,45553 x \text{ (серумно ниво на албумините)}$$

(p = 0,0001; r = 0,82) (Фиг 9)

Това дава възможност в зависимост от серумното ниво на албумините да се определи с голяма вероятност серумното ниво на 25(OH)D при изследваните деца с ИНС.



Фиг.9 Зависимост между серумното ниво на албумина и серумното ниво на витамин Д ($r=0,82$; $p=0,0001$; $25(OH)D = -17,7 + 1,46 x$ серумното ниво на албумина)

3.3. Зависимост между серумното ниво на 25(OH)D и скоростта на гломерулна филтрация (GFR) при изследваните деца с ИНС

Средните стойности на GFR при децата с ИНС, разделени в две подгрупи (деца с новодиагностициран ИНС или в рецидив и деца в ремисия) са показани в таблица 8.

Табл.8 Средни стойности на GFR при децата с ИНС, разпределени в подгрупи (норма $GFR \geq 80 \text{ mL/min/1,73m}^2$)

Подгрупи	Брой	Mean (mL/min/1,73m ²)	SD
Деца в рецидив	9	140,40	24,32
Деца в ремисия	23	131,85	24,90
Общо	32	134,25	24,66

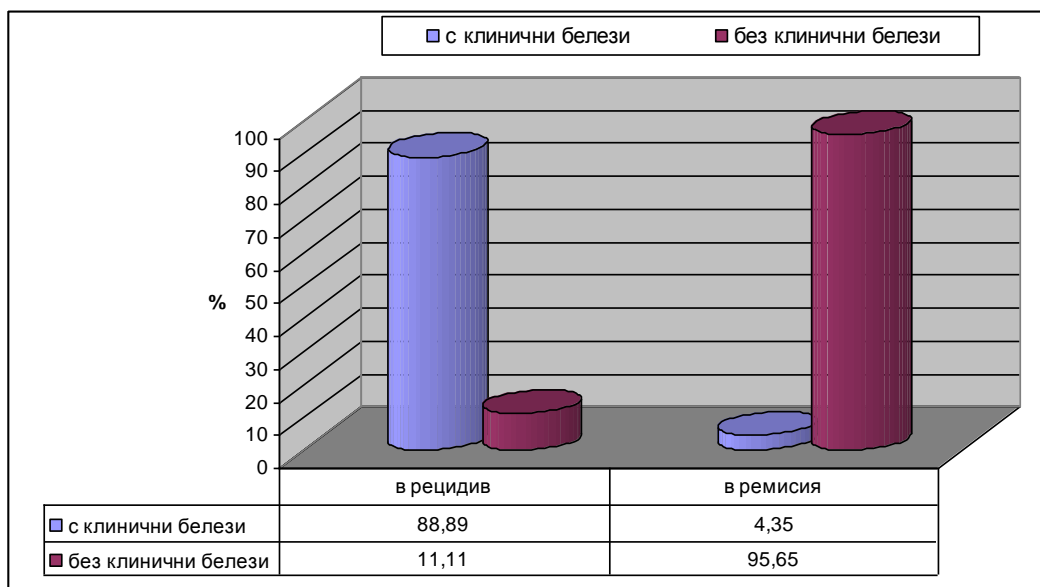
p>0,05

Резултатите при изследваните деца от подгрупата с новодиагностициран ИНС или в рецидив (n=9) показват средни стойности на GFR в границите на нормата - $140,40 \pm 24,32 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Подобни резултати се установяват за децата в ремисия (n=23) при средни стойности на GFR $131,85 \pm 24,90 \text{ mL/min/1,73m}^2$, като липсва статистически значима разлика между стойностите на GFR в двете подгрупи ($p>0,05$; Fisher test = 1,77). Не се доказва корелация между нивото на 25(OH)D и стойностите на GFR ($p>0,05$).

3.4. Зависимост между серумното ниво на 25(OH)D и наличието на клинични признаци на хиповитаминоза Д.

Клинични признаци на хиповитаминоза Д (мускулна слабост, мускулни спазми, миалгии, осалгии) са наблюдавани при 9 (28,13%) от изследваните деца с ИНС (n=32), а при 23 деца (71,87%) липсва такава симптоматика.

Разпределението на децата с ИНС в подгрупи показва наличие на клинични признаци на хиповитаминоза Д при 8/9 от децата с новодиагностициран ИНС или в рецидив (88,89%), а 1 дете (11,11%) е без симптоматика. При децата в ремисия клинична симптоматика на хиповитаминоза Д е наблюдавана при 1/23 дете (4,35%), докато при 22/23 (95,65%) тези прояви липсват. Установената разлика между двете подгрупи е статистически значима ($p = 0,0001$). Доказва се сигнификантна корелационна зависимост между витамин Д статуса и наличието на клинични признаци на хиповитаминоза Д при изследваните деца с ИНС ($p = 0,0001$; $r = 0,85$) (Фиг. 10).



Фиг.10 Разпределение на изследваните деца от основната група в зависимост от наличието на клинични белези на хиповитаминоза Д ($\chi^2=22,9$; $r=0,85$; $p=0,0001$)

4. Влияние на дефицитът на витамин Д върху растежа и костното съзряване при деца с ИНС.

4.1. Зависимост между серумното ниво на витамин Д и растежа при деца с ИНС.

При 32 деца с ИНС се проследи актуалния ръст, като се направи оценка по стандарти на Станимирова (2007г) за българските деца и по растежни криви на СЗО (2006, 2007г). Определи се индекс на телесната маса (ИТМ) и се оцени по български стандарти на Станимирова (2007г).

За оценка на ръста са приложени следните критерии:

- Висок ръст $\geq +2S$
- Избързване в растежа от $+1S$ до $+2S$
- Нормален ръст от $-1S$ до $+1S$
- Изоставане в растежа от $-1S$ до $-2S$
- Нисък ръст $\geq -2S$

Оценени по български стандарти, при 23 от изследваните деца (71,87%) се установява нормален ръст, а при 9 (28,13%) се доказват отклонения в растежа от които 6 деца (18,75%) са с изоставане в растежа, а 3 деца (9,38%) имат нисък ръст. Подобни са резултатите, получени при оценка на ръста по растежни криви на СЗО - нормален ръст се установява за 25 деца (78,13%), при 5 деца (15,63%) се доказва изоставане в растежа, а 2 от децата (6,24%) са с нисък ръст (табл.9). При изследваните деца не се установява избързване в растежа.

Табл. 9 Разпределение на децата с ИНС според актуалния ръст (SDS)

Ръст (SDS)	Станимирова (2007г)		СЗО (2006, 2007г)	
	N	%	N	%
Нормален ръст (-1S / +1S)	23	71,87%	25	78,13%
Изоставане в растежа $> -1S$	6	18,75%	5	15,63%
Нисък ръст $> -2S$	3	9,38%	2	6,24%
Общо	32	100,0%	32	100,0%

$p > 0,05$

При анализ на среднородителския ръст на децата с доказан нисък ръст (случаи № 10, 11, 31) не се установяват данни за фамилен нисък ръст.

Средните стойности на ръста в SDS при децата с ИНС, оценени по български стандарти са представени в таблица 10.

Табл.10 Средни стойности на ръста (SDS) при деца с ИНС

SDS	N	Средна стойност Ръст (SDS)	SD
Нормален ръст (-1S - +1S)	23	0,16*	0,75
Изоставане в растежа > -1S	6	-1,4*	0,18
Нисък ръст > -2S	3	-2,3*	0,28
Общо	32	-0,37	1,10

*p= 0,0001

Най-съществени са различията в средните стойности на SDS за ръста между децата с нормален ръст и децата с нисък ръст, както и при децата с нормален ръст и тези с изоставане в растежа ($p = 0,0001$; Fisher test = 28,3).

Разпределението спрямо статуса на витамин Д при децата с ИНС е представено в таблица 11. При оптимално ниво на 25(OH)D се установява нормален ръст за 10/11 деца (90,91%), а при 1/11 деца (9,09%) се доказва нисък ръст. При недостатъчност на витамин Д се установява нормален ръст за 10/12 деца (83,33%), а 2/12 деца (16,67%) имат изоставане в растежа. Децата с дефицит на витамин Д са разпределени както следва: 3/9 деца (33,34%) са с нормален ръст, 4/9 деца (44,44%) с изоставане в растежа, а 2/9 деца (22,22%) имат нисък ръст.

Табл. 11 Разпределение на децата с ИНС според SDS за ръста, разделени съобразно статуса на витамин Д

Ръст (SDS)	Витамин Д статус					
	Нормално ниво		Недостатъчност		Дефицит	
	N	%	N	%	N	%
Нормален ръст	10	90,91*	10	83,33*	3	33,34*
Изоставане в растежа	0	0	2	16,67*	4	44,44*
Нисък ръст	1	9,09*	0	0	2	22,22*
Общо	11	100	12	100	9	100

*p<0,05

При децата с дефицит на витамин Д се установява най-висока честота на отклонения в растежа (66,66%) в сравнение с останалите пациенти, като разликата е статистически значима ($p<0,05$).

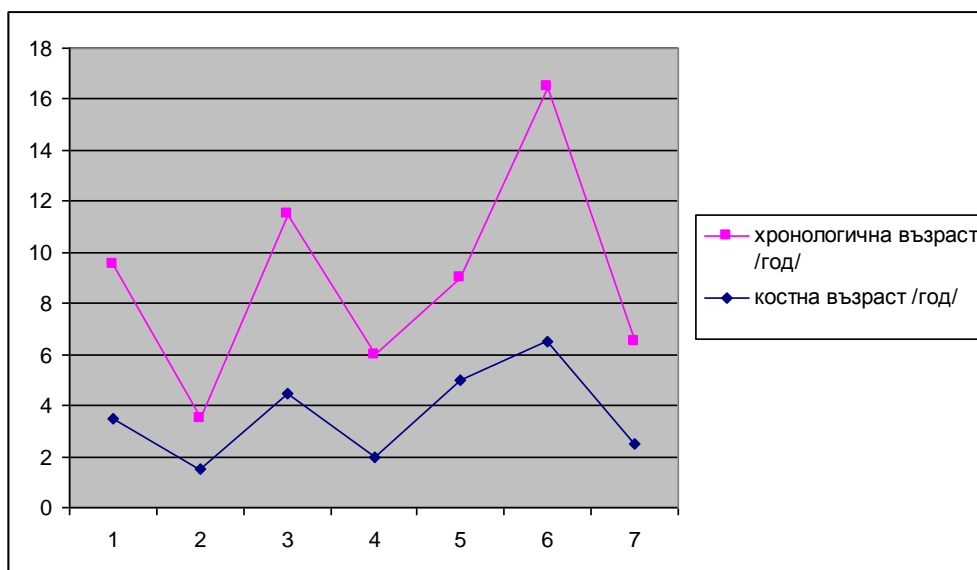
Доказва се умерена, сигнификантна негативна корелация между нивото на витамин Д и честотата на отклоненията в растежа ($p = 0,009$; $r = - 0,41$).

Разпределението на изследваните деца с ИНС в зависимост от ИТМ показва: 20 деца (62,5%) имат нормално тегло, 7 деца (21,87%) са с наднормено тегло, а 4 деца (12,5%) са със затлъстяване. Поднормено тегло се установява при 1 дете (3,13%).

Не се установява значима корелационна зависимост между серумното ниво на 25(ОН)D и ИТМ ($p > 0,05$).

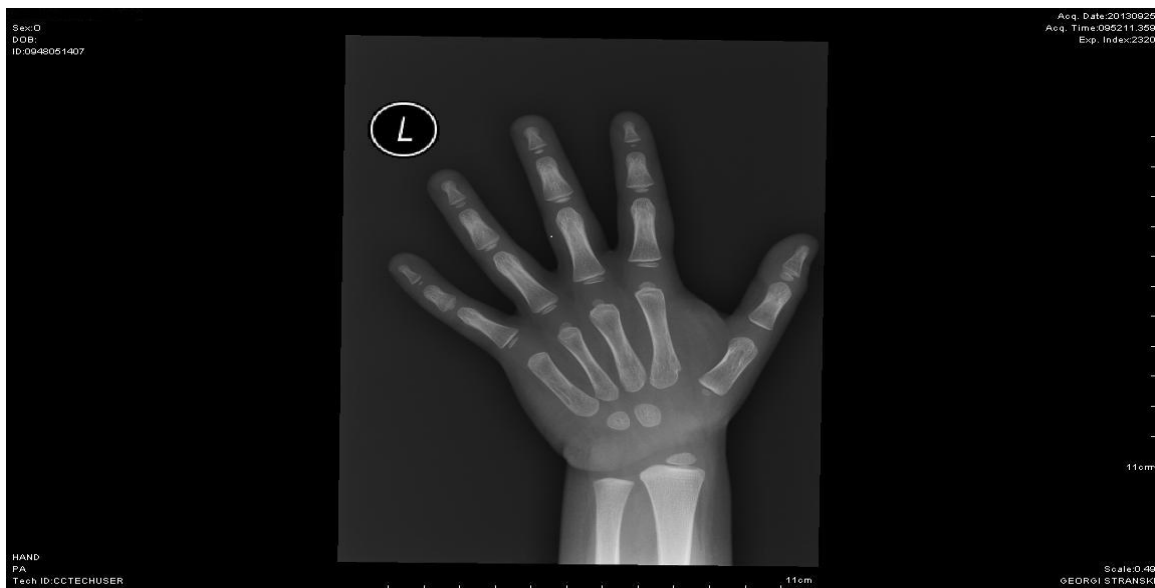
4.2. Зависимост между серумното ниво на 25(ОН)D и костната възраст при деца с ИНС.

При 32 деца с ИНС е изследвана костна възраст чрез рентгенография на костите на лява длан и направена оценка по атласен метод на Greulich&Pyle. Изоставане в костната възраст се установява за 7 от изследваните деца с ИНС при средни стойности в SDS $-1,92 \pm 0,77$. Отклоненията в костната възраст при тези пациенти са представени на фигура 11.



Фиг. 11 Изоставане в костното съзряване при деца с ИНС

Представени са рентгенографии на 4 от изследваните деца с ИНС, при които е установено изоставане в костното съзряване.



Фиг.12 Рентгенография на костите на лява длан при 4 годишно момче с ИНС

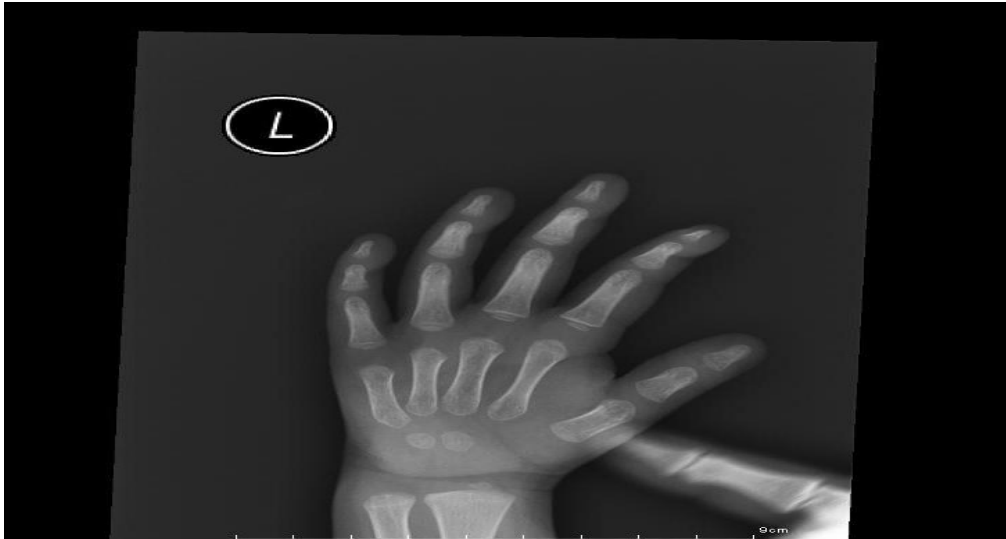
На фигура 12 е представена рентгенография на костите на лява длан за определяне на костна възраст при момче на 4 години с ИНС (случай №3). Налице са данни за значително изоставане в костното съзряване. Костната възраст изостава от календарната с две години, като се изобразяват единствено осификационните ядра на капитатум, хаматум и дисталната епифиза на радиуса. Заболяването е с давност 2 години и 6 месеца и протича с чести рецидиви. Детето е с недостатъчност на витамин Д - серумно ниво на 25(OH)D - 42,77 nmol/L.



Фиг.13 Рентгенография на костите на лява длан при 5 годишно момиче с ИНС.

На фигура 13 е представена рентгенография на лява длан на момиче на 5 години с ИНС (случай № 22). Костната възраст изостава от календарната с 3 години и 6 месеца, като от костите на двата карпални реда с нормални размери и

структура се представят единствено капитатум и хаматум. Налице са останалите осификационни ядра, но със значително по-малки размери от нормата. Заболяването е с давност 5 години, протекло с чести рецидиви до 4 годишна възраст. Установява се поднормено серумно ниво на 25(OH)D - 31,59 nmol/L.



Фиг. 14 Рентгенография на костите на лява длан при 2 годишно момче с ИНС

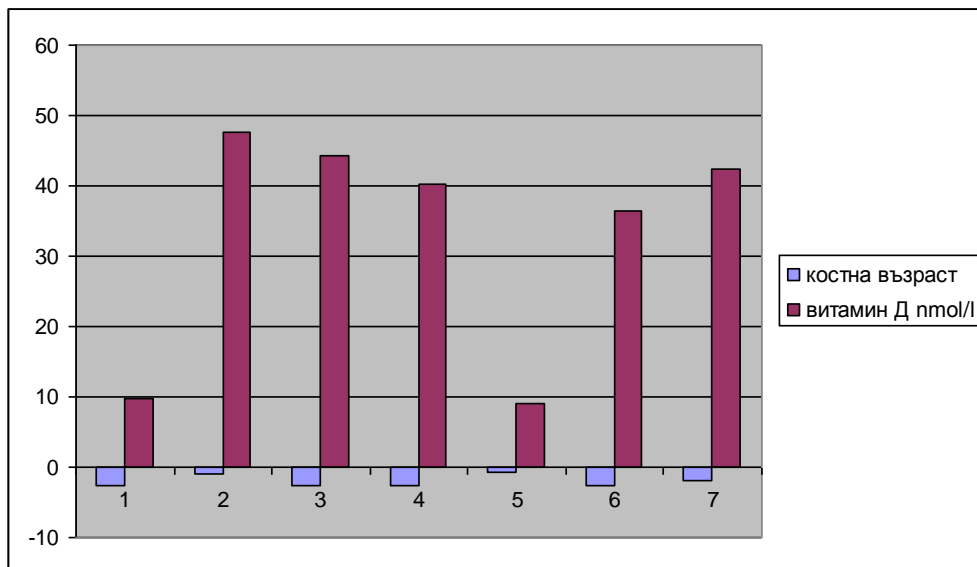
На фигура 14 е представена рентгенография на лява длан при момче на 2 години с ИНС (случай № 20). Костната възраст изостава от календарната в границите на 6 месеца и са налице осификационните центрове изключително за капитатум и хаматум. Ядрото на осификация в дисталната епифиза на радиуса е едва набелязано. Заболяването е установено преди 1 година. Детето е с дефицит на витамин Д - серумно ниво 9,08 nmol/L.



Фиг. 15 Рентгенография на костите на лява длан при 6 годишно момче с ИНС

Данните от рентгенография на лява длан (Фиг. 15) при момче на 6 години с ИНС (случай № 12) показва значително изоставане в костното съзряване, като са налице осификационните ядра на капитатум и хаматум от дисталния карпален ред и лунатум и трикветрум от проксималния карпален ред. Последните две ядра са хипопластични и със значително по-малки размери от нормата. Липсва осификационното ядро на скафоидната кост. Установяват се и други белези на дисморфизъм - псевдоепифиза в основата на II-ра метакарпална кост. Костната възраст изостава с 2 години и 6 месеца. Заболяването е установено на 3 годишна възраст. Детето е с недостатъчност на витамин Д - серумно ниво 40,03 nmol/L.

Зависимостта между серумното ниво на 25(OH)D и отклоненията в костната възраст е представена на фигура 16. Интерес представлява факта, че всички деца с изоставане в костното съзряване имат поднормено ниво на витамин Д. Въпреки това не се доказва корелация между серумното ниво на 25(OH)D и изоставането в костната възраст ($p > 0,05$).



$p > 0,05$

Фиг. 16 Изоставане в костното съзряване и дефицит на витамин Д при деца с ИНС

5. Влияние на нивото на витамин Д върху калциево-фосфорната обмяна при деца с ИНС

При 32 деца с ИНС са изследвани основните показатели на калциево-фосфорната обмяна - серумно ниво на общ и йонизиран калций, фосфор, паратхормон, алкална фосфатаза и уринна екскреция на калций. Проучена е зависимостта между нивото на 25(OH)D и изследваните показатели. При анализа на данните децата са разделени съобразно статуса на витамин Д.

5.1. Зависимост между серумното ниво на 25(OH)D и нивото на общ и йонизиран калций при деца с ИНС.

Средните стойности на серумно ниво на общ и йонизиран калций при децата с ИНС, разпределени според статуса на витамин Д са показани в таблица 12.

Табл.12 Средни стойности на общ и йонизиран калций при децата с ИНС според статуса на витамин Д

Витамин Д статус	Брой пациенти		Общ калций		Йонизиран калций	
	N	%	Mean (mmol/L)	SD	Mean (mmol/L)	SD
Нормално ниво	11	34,38	2,31*	0,118	1,23**	0,04
Недостатъчност	12	37,5	2,35*	0,131	1,21**	0,06
Дефицит	9	28,12	1,99*	0,118	1,06**	0,13
Общо	32	100	2,23	0,195	1,16	0,10

*p = 0,0001

** p = 0,001

Данните в таблица 12 показват значимо по-ниски серумни нива на общ и йонизиран калций при децата с дефицит на витамин Д в сравнение с тези с недостатъчност и с нормални нива. Средните стойности за общ калций при децата с дефицит на витамин Д са $1,99 \pm 0,11$ mmol/L, с недостатъчност $2,35 \pm 0,13$ mmol/L, а при нормални нива $2,31 \pm 0,11$ mmol/L. Подобни са резултатите за йонизиран калций или средни стойности $1,06 \pm 0,13$ mmol/L за децата с дефицит, при недостатъчност $1,21 \pm 0,06$ mmol/L и $1,23 \pm 0,04$ mmol/L при нормални нива на витамин Д. Установените разлики в средните стойности на общ и йонизиран калций съобразно статуса на витамин Д са статистически значими - ($p = 0,0001$; Fisher test = 24,54) за серумните нива на общ калций и ($p = 0,001$; Fisher test = 7,82) за йонизиран калций.

Доказва се статистически значима корелация между серумното ниво на 25(OH)D и серумното ниво на общ калций ($p=0,002$; непараметричен коефициент на Spearman = 0,56). Не се установява сигнификантна зависимост между серумните нива на 25(OH)D и йонизиран калций при децата с ИНС ($p>0,05$; непараметричен коефициент на Spearman = 0,25).

Предвид транспортната роля на серумните албумини в калциевата обмяна, се потърси връзката им със серумното ниво на общия и йонизирания калций при децата с ИНС. Установява се силна сигнификантна зависимост между серумните албумини и нивата на общ калций ($p = 0,0001$; коефициент на Pearson = 0,74) и умерена значима корелация с нивото на йонизиран калций ($p = 0,01$; коефициент на Pearson = 0,42).

5.2. Зависимост между серумното ниво на 25(OH)D и фосфора при деца с ИНС.

Средните стойности на серумното ниво на фосфор при деца с ИНС, разпределени според статуса на витамин Д са представени в таблица 13.

Табл.13 Средни стойности на серумно ниво на фосфор при деца с ИНС според статуса на витамин Д

Витамин Д статус	Брой деца		Фосфор	
	N	%	Mean (mmol/L)	SD
Нормално ниво	11	34,38	1,54	0,24
Недостатъчност	12	37,5	1,47	0,28
Дефицит	9	28,12	1,40	0,14
Общо	32	100	1,47	0,23

p>0,05

От таблицата е видно, че при децата с дефицит на витамин Д средните стойности на серумно ниво на фосфор ($1,40 \pm 0,14$ mmol/L) не се различават значително от средните им стойности при децата с недостатъчност ($1,47 \pm 0,28$ mmol/L) и децата с нормални нива ($1,54 \pm 0,24$ mmol/L) ($p>0,05$). Не се установява значима корелация между серумните нива на 25(OH)D и фосфор, както и между серумното ниво на фосфор и ПТХ ($p>0,05$).

5.3. Зависимост между серумното ниво на 25(OH)D и алкална фосфатаза при деца с ИНС

В таблица 14 са показани средните стойности на серумно ниво на алкална фосфатаза при децата с ИНС, разпределени според статуса на витамин Д. Децата с дефицит на витамин Д имат средни стойности в границата на референтните или $198,092 \pm 45,67$ IU/L, при децата с недостатъчност се установяват средни стойности $219,267 \pm 102,44$ IU/L, а при нормални нива $165,393 \pm 94,64$ IU/L. Различията между средните стойности на серумната алкална фосфатаза съобразно статуса на витамин Д не са значими ($p>0,05$).

Табл.14 Средни стойности на серумна алкална фосфатаза при деца с ИНС

Витамин Д статус	Брой пациенти		Алкална фосфатаза	
	N	%	Mean (IU/L)	SD
Нормално ниво	11	34,38	165,393	94,64
Недостатъчност	12	37,5	219,267	102,44
Дефицит	9	28,12	198,092	45,67
Общо	32	100	194,792	87,71

p>0,05

Не се доказва статистически значима корелация между серумните нива на 25(OH)D и алкалната фосфатаза ($p>0,05$).

5.4. Зависимост между серумно ниво на 25(OH)D и ПТХ при деца с ИНС .

В таблица 15 са показани средните стойности на ПТХ при децата с ИНС, разпределени според статуса на витамин Д.

Табл. 15 Средни стойности на ПТХ при децата с ИНС
(норма: 15- 65 pg/mL)

Витамин Д статус	Брой пациенти		Паратхормон	
	N	%	Mean (pg/mL)	SD
Нормално ниво	11	34,38	27,91	11,14
Недостатъчност	12	37,5	32,20	9,35
Дефицит	9	28,12	38,53	13,56
Общо	32	100	31,27	11,24

p>0,05

Средните стойности на ПТХ при изследваните деца с ИНС са в границите на нормата като се наблюдава вариране в зависимост от нивото на витамин Д. При децата с дефицит на витамин Д средните стойности на ПТХ са $38,53 \pm 13,56$ pg/mL, при децата с недостатъчност $32,20 \pm 9,35$ pg/mL, а при нормални нива $27,91 \pm 11,14$ pg/mL. Не се установява статистически значима разлика в стойностите на ПТХ при изследваните деца (p>0,05).

Доказва се умерена отрицателна сигнификантна зависимост между серумните нива на 25(OH)D и ПТХ (p = 0,001; коефициент на Pearson = - 0, 36)

5.5. Зависимост между серумното ниво на 25(OH)D и уринната калциева екскреция при деца с ИНС.

Установените средни стойности на количеството екскретиран калций с урината при децата с ИНС, разпределени спрямо статуса на витамин Д са показани в табл. 16.

Табл.16 Средни стойности на количеството екскретиран калций с урината
(норма < 0,1mmol/kg)

Витамин Д статус	Брой деца		Количество калций (ур) (mmol/ кг т.м.)		
	N	%	Median	Q ₁	Q ₂
Нормално ниво	11	34,38	0,04*	0,02	0,05
Недостатъчност	12	37,5	0,03*	0,013	0,095
Дефицит	9	28,12	0,12*	0,09	0,15
Общо	32	100	0,05	0,025	0,12

*p = 0,01

Анализът на данните от таблица 16 показва по-висока екскреция на калций при децата с дефицит на витамин Д - 0,12 mmol/kg т.м./дн (стойности на долен квартил 0,09 mmol/kg т.м./дн и на горен квартил 0,15 mmol/kg т.м./дн) спрямо децата с недостатъчност - 0,03 mmol/kg т.м./дн (стойности на долен квартил 0,01 mmol/kg т.м./дн и горен квартил 0,095 mmol/kg т.м./дн) и с нормални нива - 0,04 mmol/kg т.м./дн (стойности на долен квартил 0,02 mmol/kg т.м./дн и на горен квартил 0,05 mmol/kg т.м./дн). Разликата в средните стойности на екскретирания калций с урината е статистически значима, като е най-изразена между децата с дефицит и с недостатъчност и между децата с дефицит и нормални нива на витамин Д ($p = 0,01$; Kruskal - Wallis test = 8,81). Доказва се умерена сигнификантна зависимост между нивото на витамин Д и нивото на уринна калциева екскреция ($p = 0,01$; коефициент на Pearson = - 0,36).

Съотношението UCa/ UCr се приема за по-точен показател при определяне на нивото на калциурия. Средните стойности на UCa/ UCr при децата с ИНС, разпределени според статуса на витамин Д са представени в таблица 17.

Табл. 17 Средни стойности на съотношението UCa/ UCr при децата с ИНС
(норма UCa/ UCr < 0,56 mmol/mmol)

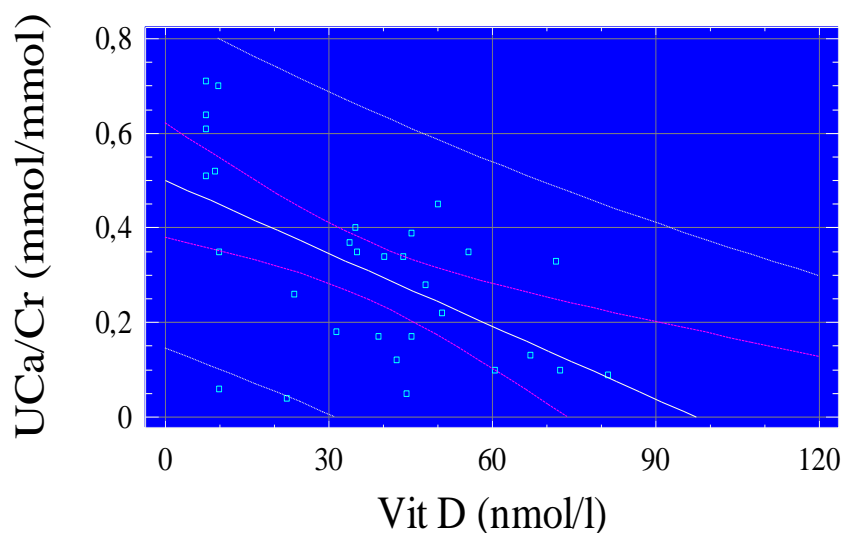
Витамин Д статус	Брой пациенти		UCa/ UCr	
	N	%	Mean (mmol/mmol)	SD
Нормално ниво	11	34,38	0,21*	0,14
Недостатъчност	12	37,5	0,26*	0,12
Дефицит	9	28,12	0,48*	0,22
Общо	32	100	0,31	0,19

* $p = 0,002$

Данните от таблицата показват, че най-високи средни стойности на съотношението UCa/ UCr имат децата с дефицит на витамин Д ($0,48 \pm 0,22$ mmol/mmol), последвани от децата с недостатъчност ($0,26 \pm 0,12$ mmol/mmol) и децата с нормално ниво ($0,21 \pm 0,14$ mmol/mmol). Установените различия в средните стойности са статистически значими ($p = 0,002$; Fisher test = 8,03).

Доказва се силна значима корелация между серумното ниво на витамин Д и съотношението UCa/ UCr ($p=0,0005$; $r = - 0,55$). Тази зависимост се потвърждава при регресионния анализ и може да се изрази с функцията:

у (съотношението UCa/ UCr) = 0,50056 – 0,00514106 х (серумното ниво на витамин Д) (Фиг. 17)



Фиг.17 Влияние на серумното ниво на витамин Д върху уринната екскреция на калций ($r = -0,57$; $p = 0,0001$; $UCa/UCr = 0,50 - 0,005 \times$ серумното ниво на витамин Д)

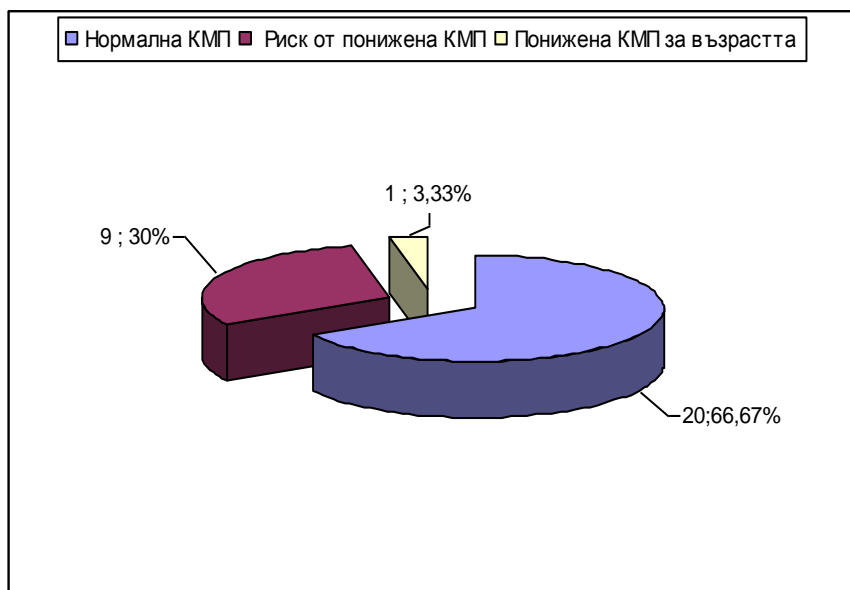
6. Влияние на витамин Д статуса върху костния метаболизъм при деца с ИНС.

При 32 деца с ИНС е проведено изследване на костната минерална плътност (КМП) - остеодензитометрия чрез метода DXA. Поради липса на точно определени стандарти за оценка на костната здравина е използвана контролна група от 30 деца за сравняване на получените резултати. Потърсена е връзката на показателите за КМП със серумното ниво на общ и йонизиран калций, фосфор, паратхормон и алкална фосфатаза, както и с ИТМ.

За оценка на КМП са приложени следните критерии (313):

- При $z - score \geq -1SD$ - нормална КМП
- При $z - score$ от $-1SD$ до $-1,9SD$ - наличие на риск от понижаване на КМП
- При $z - score \leq -2,0 SD$ - понижена КМП за възрастта

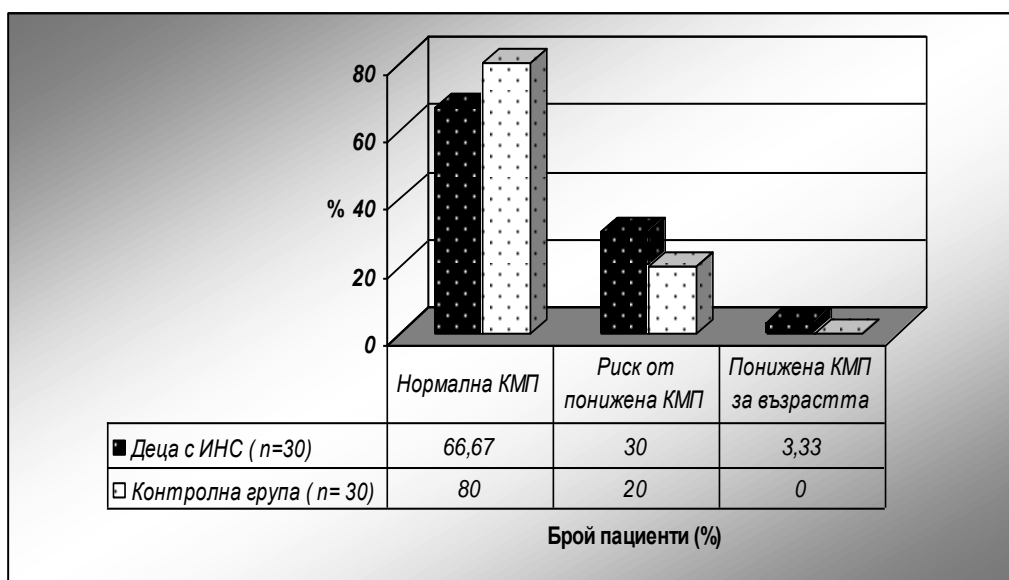
Разпределението на децата с ИНС в зависимост от КМП е показано на фигура 18.



Фиг. 18 Разпределение на децата с ИНС в зависимост от КМП

При 20 деца (66,67%) се установява нормална КМП, при 9 (30%) има риск от понижаване на КМП и при 1 дете (3,33%) КМП е понижена за възрастта.

В контролната група 24 деца (80 %) са с нормална КМП, а 6 деца (20%) носят риск от понижаване на КМП. При сравнението между двете групи е налице значително превалиране на децата с нормална КМП в контролната група в сравнение с болните деца. Установената разлика в КМП между двете групи е статистически значима ($p = 0,0001$; $r = 0,89$; $\chi^2 = 61$) (Фиг. 19).



$p = 0,0001$

Фиг19. Разпределение на децата с ИНС и контролната група според КМП

Средните стойности на z –score за КМП при децата с ИНС и контролната група са представени в табл. 18.

Табл.18 Средни стойности на z –score при деца с ИНС и контролна група

КМП	Деца с ИНС			Контролна група		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Нормална КМП	20	0,055*	0,548	24	0,041*	0,887
Риск от понижение на КМП	9	-1,68*	0,358	6	-1,75*	0,273
Ниска за възрастта КМП	1	-3,2*	0,0	0	0,0*	0,0
Общо	30	-0,57	1,062	30	-0,31	1,081

* p = 0,0001

Най-висок е дялът на децата с нормална КМП и в двете групи, като средните стойности на z –score за децата с ИНС са $0,055 \pm 0,548$ и $0,041 \pm 0,887$ в контролната група.

Деца в риск от понижение на КМП имат средни стойности на z -score $-1,68 \pm 0,358$ за групата с ИНС, а за контролната група съответно $-1,75 \pm 0,273$. Само при едно дете с ИНС се доказва ниска за възрастта КМП при стойност на z-score $-3,2$.

Установените различия в средните стойности на z -score за двете групи са статистически значими, съответно при децата с ИНС $p = 0,0001$; Fisher test = 52,08, а за контролната група $p = 0,0001$; Fisher test = 23,33.

Разпределението на децата съобразно ИТМ в групата с ИНС и контролната група е както следва - 20 (62,5%) деца с ИНС спрямо 20 (66,67%) контроли имат нормално тегло, 7 (21,87%) от децата с ИНС спрямо 2 (6,66%) от контролната група са с наднормено тегло. Затлъстяване се доказва при 4 деца (12,5%) с ИНС и при 3 деца (10%) от контролната група, а поднормено тегло при 1 дете (3,13%) с ИНС и при 5 контроли (16,67%).

Разпределението на децата с ИНС според статуса на витамин Д и съобразно КМП е представено в таблица 19.

Табл.19 Разпределение на децата с ИНС според статуса на витамин Д съобразно КМП

z – score	Витамин Д статус					
	Нормално ниво		Недостатъчност		Дефицит	
	N	%	N	%	N	%
$\geq -1SD$	9	81,82*	7	63,64*	4	50,0*
-1SD до - 1,9SD	2	18,18*	4	36,36*	3	37,5*
$\leq - 2,0 SD$	0	0,0	0	0,0	1	12,5*
Общо	11	100	11	100	8	100

*p = 0,01

В групата с нормално ниво на витамин Д най-висок е дялът на децата с нормална КМП – 9 деца (81, 82 %), а 2 деца (18,18%) носят риск от понижаване на КМП. При състояние на недостатъчност, нормална КМП имат 7 деца (63,64%), а 4 деца (36,36%) са в рисково състояние за понижаване на КМП. Разпределението при децата с дефицит на витамин Д показва както следва - 4 деца (50 %) с нормална КМП, 3 деца (37,5 %) носят риск от понижаване на КМП и 1 дете (12,5%) е с понижена КМП за възрастта. Установените различия в честотата на отклоненията на КМП в отделните групи е статистически значима (p = 0,01).

Доказва се умерена негативна корелация между серумното ниво на витамин Д и честотата на отклоненията в КМП (p = 0,04; r = - 0,31). Не се установява зависимост между КМП и серумното ниво на общ и йонизиран калций, паратхормон и алкална фосфатаза (p>0,05). Не се доказва сигнификантна корелация между показателите за КМП и ИТМ (p>0,05).

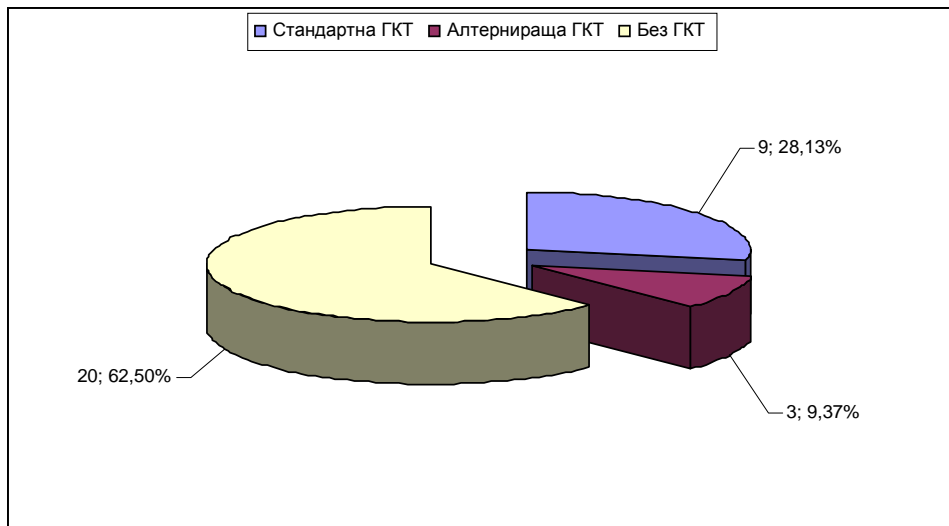
7. Влияние на глюкокортикоидната терапия върху нивото на витамин Д, растежа и костния метаболизъм при деца с ИНС.

7.1. Влияние на глюкокортикоидната терапия (ГКТ) върху нивото на витамин Д

В зависимост от ГКТ децата с ИНС са разделени в три подгрупи :

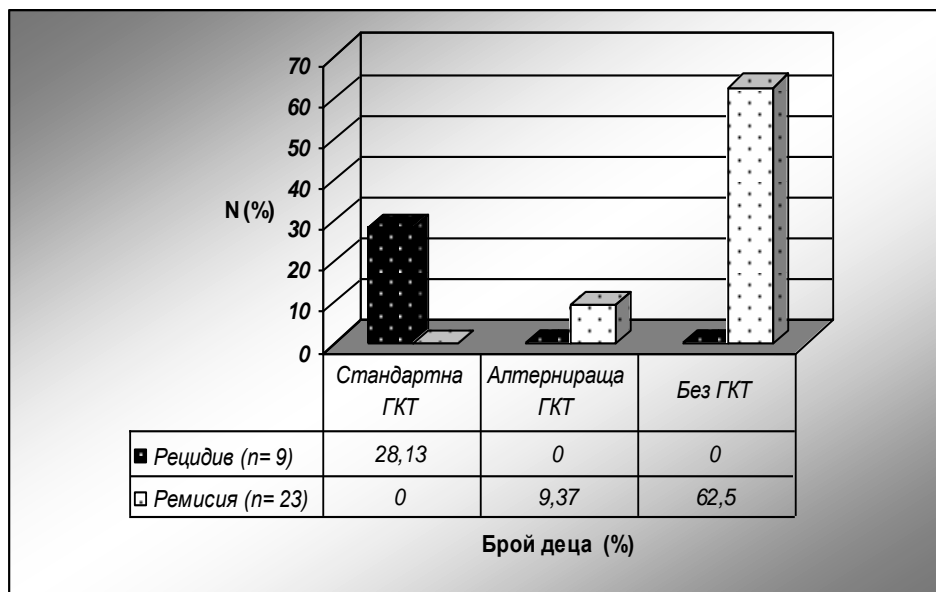
- Деца, провеждащи стандартна ГКТ (60mg/ m²/ 24ч)
- Деца, провеждащи алтернираща ГКТ (0,5 mg/ кг/ 48ч)
- Деца без ГКТ за срок над една година

Разпределението на децата от трите подгрупи е показано на фигура 20.



Фиг. 20 Разпределение на децата с ИНС според ГКТ

В зависимост от стадия на заболяването, всички 9 деца (28,13%) с новодиагностициран ИНС и в рецидив провеждат стандартна ГКТ. От децата в ремисия 3/23 (9,37%) провеждат алтернираща ГКТ, а 20/23 (62,50%) са без ГКТ (Фиг. 21).



Фиг. 21 Разпределение на децата с ИНС според режима на ГКТ в зависимост от стадия на заболяването

От табл. 20 е видно, че всички 9 деца (100%), провеждащи стандартна ГКТ имат дефицит на витамин Д. От групата пациенти на алтернираща ГКТ 2 деца (66,67%) са с недостатъчност на витамин Д, а 1 дете (33,33%) има нормално ниво. При децата без ГКТ разпределението е както следва - 10 деца (50,0%) са с недостатъчност и 10 деца (50,0%) с нормално ниво на витамин Д.

Установените различия в статуса на витамин Д в зависимост от режима на ГКТ са статистически значими ($p = 0,0001$; Fisher test = 36,36).

Табл. 20 Разпределение на децата с ИНС според нивото на витамин Д и в зависимост от режима на ГКТ

Витамин Д статус	Стандартна ГКТ (60mg/m ² / 24ч)		Алтернираща ГКТ(0,5mg/кг/48ч)		Без ГКТ	
	N	%	N	%	N	%
Нормално ниво	0	0,0*	1	33,33*	10	50,0
Недостатъчност	0	0,0*	2	66,67*	10	50,0
Дефицит	9	100,0*	0	0,0	0	0,0
Общо	9	100,0	3	100,0	20	100,0

* $p = 0,0001$

Установява се силна корелационна зависимост между честотата на отклоненията в статуса на витамин Д и режима на ГКТ ($p = 0,0001$; коефициент на Pearson = 0,81).

Предвид високата корелационна зависимост на нивото на витамин Д със серумното ниво на общ и йонизиран калций, с уринната екскреция на калций и съотношението UCa/ UCr, се потърси връзка между ГКТ и тези показатели.

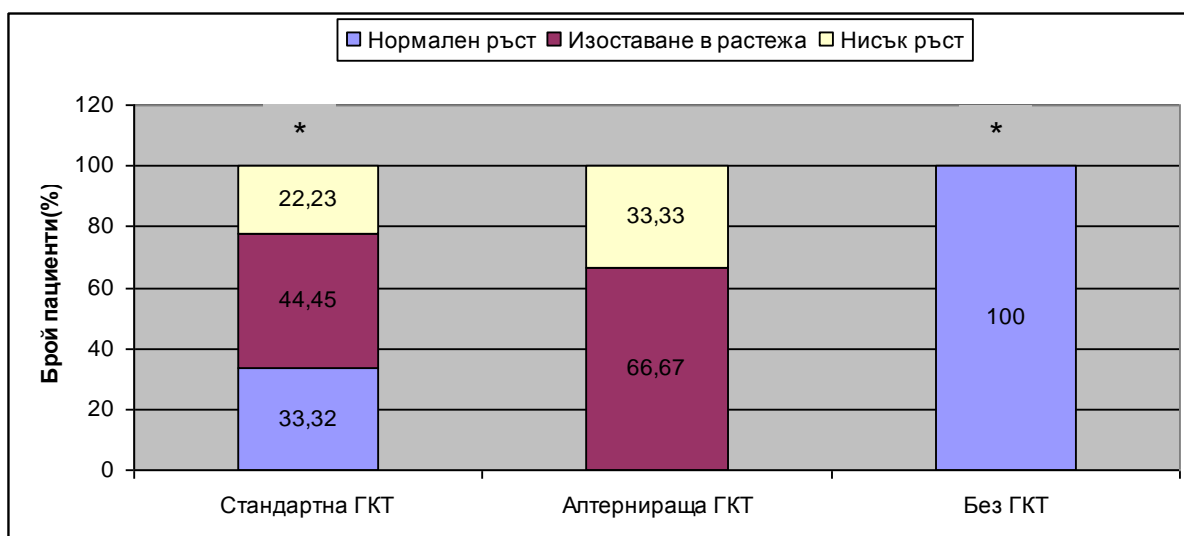
Доказва се силна сигнификантна зависимост между режима на ГКТ и серумното ниво на общ калций ($p = 0,0001$; $r = - 0,87$) и йонизиран калций ($p = 0,0001$; $r = - 0,72$). Установява се значима корелационна зависимост между режима на ГКТ и уринната екскреция на калций ($p = 0,001$; $r = 0,51$), както и със съотношението UCa/ UCr ($p = 0,0008$; $r = 0,53$).

7.2. Влияние на ГКТ върху растежа при деца с ИНС.

Групата на децата, провеждащи стандартна ГКТ ($n=9$) показва следното разпределение съобразно актуалния ръст - 3 деца (33,32%) имат нормален ръст, а 6 деца са с отклонения в растежа от които при 4 (44,45%) се доказва изоставане в растежа и за 2 деца (22,23%) се установява нисък ръст (Фиг 22).

При децата, провеждащи ГКТ в алтерниращ режим 2 (66,67%) показват изоставане в растежа, а при 1 дете (33,33%) се доказва нисък ръст.

Всички деца без ГКТ имат нормален ръст. Установените различия в актуалния ръст при децата с ИНС, разпределени съобразно ГКТ са сигнификантни ($p = 0,0002$; Fisher test = 22,11).



* p = 0,0002

Фиг. 22 Разпределение на децата с ИНС съобразно режима на ГКТ и актуалния ръст

Доказва се силна негативна корелационна зависимост между режима на ГКТ и отклоненията в ръста при изследваните деца с ИНС (p = 0,0001; коефициент на Pearson = - 0,65).

7.3. Влияние на ГКТ върху костния метаболизъм при деца с ИНС.

Разпределението на децата с ИНС според ГКТ и съобразно КМП са представени в таблица 21.

Табл.21 Разпределение на децата с ИНС съобразно ГКТ и КМП

КМП	Стандартна ГКТ (60mg/m ² /24ч)		Алтернираща ГКТ(0,5mg/кг/48ч)		Без ГКТ	
	N	%	N	%	N	%
Нормална КМП	4	44,44**	2	*66,67	15	*75,0**
Риск от понижаване на КМП	4	44,44**	1	*33,33	5	*25,0**
Ниска за възрастта КМП	1	11,12**	0	0,0	0	0,0
Общо	9	100,0	3	100,0	20	100,0

*p<0,05- при сравняване на групата, провеждаща алтернираща ГКТ терапия и групата без терапия

** p<0,001- при сравняване на групата, провеждаща стандартна ГКТ и групата без терапия

В групата деца, провеждащи стандартна ГКТ, нормална КМП се установява при 4 (44,44%), при 4 деца (44,44%) е доказан риск от понижаване на КМП, а 1 дете (11,12%) има понижена КМП за възрастта. В групата деца на алтернираща ГКТ 2 (66,67%) имат нормална КМП, а 1 дете (33,33%) се намира в риск от понижаване на КМП. Най-висок е дялът на децата с нормална КМП в групата без ГКТ - 15 деца (75%) срещу 5 деца (25%) в риск от понижаване на КМП.

Установените различия в КМП при децата с ИНС, разпределени според режима на ГКТ са статистически значими: между групата, провеждаща алтернираща ГКТ и тази без ГКТ ($p < 0,05$) и между групата деца на стандартна ГКТ и децата без ГКТ ($p < 0,001$).

Доказва се сигнификантна корелация между отклоненията в КМП и режима на ГКТ при децата с ИНС ($p = 0,03$; $r = - 0,32$).

8. Препоръки за суплементация с калций и витамин Д при деца с ИНС

Данните от световната литература и от нашето проучване доказват висока честота на хиповитаминоза Д при децата с ИНС. Най-изразени промени в статуса на витамин Д (тежък дефицит) се наблюдават в статдий на рецидив или при поставяне на диагнозата, като субнормални нива на 25(ОН)D се поддържат през целия период на глюкокортикоидната терапия (ГКТ). Нарушенията в калциево-фосфорната хомеостаза, костния метаболизъм и растежа при децата с ИНС са сериозни усложнения на хиповитаминоза Д, които влошават качеството на живот и създават условия за инвалидизиране на пациентите. Сред основните рискови фактори за дефицит на витамин Д, част от които са обусловени от самото заболяване, водеща роля има продължителната високодозова ГКТ. С оглед постигане и/или поддържане на оптимално ниво на 25(ОН)D и минимизиране на страничните ефекти от ГКТ ние правим следните препоръки:

1. Определяне на серумното ниво на 25(ОН)D при поставяне на диагнозата или в рецидив, както и проследяването му по време на ГКТ.
2. Проследяване на серумното ниво на ПТХ, посочено от Българското дружество по ендокринология като критерий за достатъчност на витамин Д с цел установяване на данни за хиперпаратиреоидизъм при тежък витамин Д дефицит и ранната му корекция.
3. Точно измерване на ръста и оценка по български стандарти при поставяне на диагнозата с последващо проследяване на всеки 6 месеца, целящо ранно установяване на нарушенията в растежа.
4. Измерване на костна минерална плътност един или два пъти годишно за оценка на костната здравина при деца с ИНС, провеждащи ГКТ.
5. При установяване на витамин Д дефицит се препоръчва провеждане на суплементация с таргетна доза витамин Д 1000 Е/дн от 4 до 8 седмици в съчетание с калций – 500 мг/дн при проследяване на серумното ниво на

25(OH)D. Приложението на диета, богата на протеини, калций и витамин Д е важна част от терапевтичната схема.

6. Профилактика на витамин Д дефицита при децата с ИНС следва да се проведе с доза на витамин Д от 400 – 600 Е /дн, независимо от режима на ГКТ.

V. ОБСЪЖДАНЕ

Дефицитът на витамин Д се определя като най-често срещаната хиповитаминоза, породила през последните години повишен интерес в научните среди. Предвид широкото му разпространение в света, недостигът на витамин Д придобива все по-голямо здравно значение за клиничната практика, което го превръща в изключително актуален проблем. Съвременни данни показват висока честота на това състояние за отделните страни – от 30-80% при деца и възрастни (45). За нашата страна едва 24,2% от възрастното население има нормално ниво на витамин Д (3). Все още липсва обобщено проучване в тази насока за детската възраст.

Децата с хронични бъбречни заболявания са предразположени към възникване на хиповитаминоза Д, като при част от тях този проблем е много добре изяснен. **Идиопатичният нефротичен синдром (ИНС)** е най-честото гломерулно заболяване в детска възраст, а проучванията в световната литература върху нивото на витамин Д при тези деца са ограничени и показват противоречиви резултати. Чрез настоящата разработка за първи път у нас се изследва витамин Д статуса при децата с ИНС и се проследява влиянието на установените отклонения върху калциево-фосфорната хомеостаза и костния метаболизъм. Подходът към изясняване на тези проблеми включва приложението на разширен кръг от диагностични дейности, касаещи анамнестични данни, клинично-лабораторни показатели и образни изследвания. Сравнението на резултатите при децата с различни бъбречни заболявания и здрави контроли дава възможност за диференциране на установените промени съобразно посочените критерии и анализиране на показателите, насочващи към патогенетичните механизми на възникване на хиповитаминоза Д и последващите я нарушения.

Съобразно **възрастта**, от направения анализ се установява преобладаване на изследваните деца от 1 до 9 години или 63,30%, спрямо 37,70% от 10 до 19 години. Резултатът е свързан предимно с преобладаването на децата с ИНС от този възрастов период, което е дало отражение при подбора на останалите участници, направен съобразно принципа случай-контрола. Посочените данни са в потвърждение на общоприетия възрастов период в който най-често се извявява ИНС (150, 2).

Средната **възраст на начална изява на ИНС** при изследваните деца е $2,31 \pm 0,39$ г., което е в синхрон с данните от световната литература за най-висока честота на дебют на заболяването във възрастта от 2 до 6 години (150, 2).

В зависимост от **пола**, сред изследваните деца преобладава броя на момчетата - 65 (53,27%) спрямо броя на момчетата - 57 (46,73 %). Превалирането на децата от женски пол (53,27%) в общия брой участници е поради значително по-големия дял на момчетата в III-та контролна група (за оценка на костната минерална плътност). Посочените данни за децата с ИНС показват почти равномерно разпределение на децата от двата пола (момчета - 14,75% и момичета - 11,48%), което се различава от общоприетото твърдение за по-висока честота на ИНС при мъжкия пол (съотношение момчета:момичета - 2:1) (2). Това е дало отражение и върху разпределението на изследваните деца от контролните групи, тъй като подборът е извършен съобразно дизайна на проучването „случай-контрола“.

Според данните посочени от редица автори, **статусът на витамин Д** показва значима разлика при децата с ИНС в сравнение с контролните групи. При изследване на 40 деца с ИНС и 40 здрави контроли Vanerjee et al. установяват поднормено ниво на 25(OH)D <20 ng/mL (<50 nmol/L) при 62,5% от болните деца в сравнение с контролната група - 20,75 ng/mL (50,37 nmol/L) (36). Nielson et al. намират субнормални нива на 25(OH)D (<50 nmol/L) в 93% от изследваните деца с новодиагностициран ИНС и нормално ниво (51 nmol/L) само при едно дете (220). Подобни са резултатите на Nurmalia et al., които доказват субнормални нива на 25(OH)D при 35 от пациентите с ИНС от които 16 или 36% са с недостатъчност, а 19 или 43% са с дефицит на витамин Д (<50 nmol/L). Авторите не установяват разлика във витамин Д статуса при децата, изследвани в стадий на рецидив и ремисия. Получените резултати се обясняват с честите рецидиви и краткия епизод на ремисия (223). Septarini et al. установяват при 26 от 28 изследвани деца с ИНС в рецидив понижени нива на 25(OH)D, като 10 от тях са с недостатъчност, а 16 с дефицит на витамин Д. Само 2 от децата имат нормални нива на 25(OH)D (258).

Резултатите от нашето проучване показват, че 65,62% ($n=21$) от децата с ИНС са с поднормени нива на Д, като при 28,12% ($n=9$) от тях е налице дефицит, а при 37,50 % ($n=12$) се установява недостатъчност. Нормални нива имат едва 34,38% ($n=11$) от изследваните деца. За разлика от Nurmalia et al. в нашето проучване се установява значима разлика във витамин Д статуса при децата в рецидив и в ремисия. При **децата с новодиагностициран ИНС в рецидив** се доказва наличие на дефицит за всички пациенти - 100% ($n=9$). Половината от **децата в ремисия** показват недостатъчност - 52,17% ($n=12$), а 47,83% ($n=11$) са с нормални нива на 25(OH)D, като липсват данни за дефицит на витамин Д. Нашите резултати са сходни с тези Goldstein et al., които доказват тежък дефицит на витамин Д при 12 деца с ИНС в рецидив - средни стойности на 25(OH)D $4 \pm 0,8$ ng/mL (10 ± 2 nmol/L) в сравнение с контроли - средни стойности на 25(OH)D $37 \pm 1,5$ ng/mL ($92,5 \pm 3,7$ nmol/L) (115). Известни различия показва проучване на Weng et al., при което се установяват по-ниски нива на 25(OH)D при децата с ИНС в ремисия - медиана 16,4 ng/mL (41 nmol/L) спрямо нашите деца в същия стадий на заболяването (медиана 53,4 nmol/L), а в

сравнение със здрави контроли разликата е маркантна - медиана 23,9 ng/mL (59,75 nmol/L) ($p < 0,001$) (310).

Сравнителният анализ на витамин Д статуса в трите групи показва най-висока честота на **витамин Д дефицит** при децата с ИНС – при 9 деца (28,1%), в сравнение с групата деца с други бъбречни заболявания – при 4 деца (12,9%), а при здрави контроли това състояние не се наблюдава. **Недостатъчност на витамин Д** се установява в относително по-висок дял при децата с други бъбречни заболявания – при 16 деца (51,6%), сравнени със здрави контроли - 13 деца (41,4%), докато в групата деца с ИНС намалява до 12 деца (37,5%). **Нормални нива на 25(OH)D** се наблюдават най-често в групата здрави контроли - при 17 деца (58,6%) спрямо 11 деца (34,4%) с ИНС, следвани от децата с други бъбречни заболявания - при 10 деца (35,5%).

Анализът на резултатите дава основание да се направи заключение, че **децата с ИНС имат значимо по-висока честота на поднормено ниво на 25(OH)D** в сравнение с контролните групи. При тези пациенти се наблюдава най-често тежък дефицит на витамин Д, а средните стойности на 25(OH)D са по-ниски - медиана 41,3 nmol/L в сравнение с контролните групи (съответно за децата с други бъбречни заболявания - 45,84 nmol/L и за здравите контроли - 52,94 nmol/L). Най-изразена е разликата в средното ниво на 25(OH)D между децата с ИНС и групата здрави контроли. Данните, получени за децата с ИНС са повлияни от изключително високата честота на дефицит на витамин Д (100%) при новодиагностициран ИНС и в стадий на рецидив. Нашите резултати съвпадат с посочените данни от редица автори за наличие на по-висока честота на хиповитаминоза Д при децата с ИНС (107, 205, 173, 286, 147). С оглед на това е изключително важно динамичното проследяване на серумното ниво на 25(OH)D в условията на рецидив или ремисия, както и преценка на необходимостта от суплементация с витамин Д в терапевтичен или профилактичен режим.

Интерес поражда фактът, че при децата **децата с други бъбречни заболявания** също се доказва висока честота на поднормено ниво на 25(OH)D (66,7%), като преобладават случаите на недостатъчност (51,61%) спрямо дефицит на витамин Д (12,9%). Най-вероятно бъбречното заболяване не е единствен фактор, повлияващ негативно серумното ниво на 25(OH)D, но се предполага че има съществено участие в патогенетичните механизми на хиповитаминоза Д. За пълното изясняване на това предположение е необходимо серумното ниво на 25(OH)D да бъде проследено в динамика при различни стадии на бъбречното заболяване.

При единични случаи и в трите групи изследвани деца се установяват значително повишени нива на 25(OH)D (случай № 18 - ниво на 25(OH)D - 100 nmol/L; случай №14 - ниво на 25(OH)D - 112,3 nmol/L; случай № 52 - ниво на 25(OH)D - 173 nmol/L; случай № 67 - ниво на 25(OH)D - 105 nmol/L) при липса на клинична симптоматика и параклинични данни за **хипервитаминоза Д**. Същевременно при един пациент (случай № 88 - ниво на 25(OH)D - 86,70 nmol/L) се наблюдава симптоматика при по-ниски, но наднормени стойности на 25(OH)D. Тези резултати потвърждават данните от някои литературни източници, че състояние на интоксикация се развива не само при стойности на

25(OH)D над 375 nmol/L, но може да се наблюдава и при по-ниски нива. Голямата вариабилност на симптоматиката в тези случаи вероятно се обяснява с индивидуалните генетични особености на пациентите, касаещи витамин Д рецептора (VDR) (204).

Промените в **серумното ниво на паратхормона (ПТХ)** са използвани като критерий за достатъчност на витамин Д, при което за нормални стойности на ПТХ се изисква оптимално ниво на 25(OH)D (8).

В нашето проучване най-високи средни стойности на ПТХ се установяват при децата с дефицит на витамин Д – $39,03 \pm 11,23$ pg/mL в сравнение с децата с недостатъчност – $32,5 \pm 9,28$ pg/mL и децата с нормално ниво, при които средните стойности са най-ниски - $27,73 \pm 11,23$ pg/mL. Въпреки че средните стойности при изследваните деца варират в границите на нормата, установените промени в нивото на ПТХ, отчетени в зависимост от статуса на витамин Д са статистически значими. Разликата в серумното ниво на ПТХ е най-изразена между децата с дефицит и с недостатъчност и при децата с дефицит и с нормално ниво на витамин Д. Нашите данни потвърждават заключението на редица автори, които също не намират значима промяна в нивото на ПТХ при деца с ИНС и дефицит на витамин Д (115, 205, 107, 286, 171, 226). Различни са резултатите на Andiran et al. при проучване на деца от турската популация, които установяват данни за умерен хиперпаратиреоидизъм при дефицит на витамин Д - средни стойности на ПТХ $40,2 \pm 33$ pg/mL и при недостатъчност - средни стойности на ПТХ $48,3 \pm 32,9$ pg/mL. Авторите обясняват получените резултати с наличието на множество фактори, оказващи продължително и негативно въздействие върху синтеза на витамин Д (25). Липсата на хиперпаратиреоидизъм при изследваните от нас деца най-вероятно се дължи на краткия период на витамин Д дефицит и реверзибилността на промените в нивото на 25(OH)D. В съответствие с литературните данни, посочени от Goldstein et al. и Marwaha et al., при изследваните от нас деца се доказва статистически значима негативна корелация между серумните нива на 25(OH)D и ПТХ (115, 195). Тази зависимост се потвърждава при регресионен анализ и може да бъде използвана с прогностична цел, като съобразно актуалното ниво на ПТХ да се определи серумното ниво на 25(OH)D. По този начин нивото на ПТХ може да се използва не само като показател за достатъчност на витамин Д, но и като критерий за прогнозиране на витамин Д статуса при децата с ИНС.

Литературните данни показват, че редица фактори като **пол, възраст и сезонност** оказват влияние върху нивото на витамин Д (300). Проучване на Andiran et al. при 440 деца доказва по-висока честота на витамин Д дефицит при момчетата - 64,8% в сравнение с момчетата - 52,1%. Авторите посочват възрастта като по-силен фактор, повлияващ синтеза на витамин Д. Те установяват значима негативна корелационна зависимост между нивото на витамин Д и възрастта на децата ($r = -0,48$; $p < 0,001$) (25). В нашето проучване не се установява значима разлика в нивото на 25(OH)D при момчетата и момичетата, както и при децата от двата възрастови периода. Не се доказва и значима корелационна зависимост между статуса на витамин Д, пола и възрастта. През различните сезони нивото на витамин Д показва определена динамика, свързана с активността на слънцегреенето (300, 195). В нашето

проучване при децата с ИНС не се доказва значима разлика в статуса на витамин Д през отделните сезони. Подобни резултати се съобщават от Nielsen et al., които при проследяване на стойностите на 25(ОН)D в динамика за една година, не намират връзка между отклоненията в нивото на витамин Д и сезонните промени при деца с ИНС (220). В заключение ние допускаме възможността за наличието и на други фактори, които оказват по-съществено влияние върху метаболизма на витамин Д при децата с ИНС.

С оглед изясняването на патогенетичните механизми за възникване на хиповитаминоза Д при децата с ИНС, от изключителна важност е познаването на **основните рискови фактори**, обусловени от самото заболяване.

Масивната протеинурия се посочва като важен патогенетичен фактор, водещ до загуба с урината на различни метаболити на витамин Д и свързващите ги протеини. Thomas et al. констатират, че серумната концентрация на 25(ОН)D при децата с ИНС е ниска поради загубата на Vit D - binding protein с урината (291). На базата на тези данни авторите определят ИНС като заболяване, предразполагащо към възникване на хиповитаминоза Д. Резултатите от нашето проучване показват значимо по-висока протеинурия при децата в рецидив и с новодиагностициран ИНС - медиана 1,65 g/24ч. в сравнение с децата в ремисия - медиана 0,08 g/24 ч. Публикация на Boraey et al. посочва по-ниски стойности на протеинурия - $0,65 \pm 0,35$ g/24 ч. при деца в рецидив в сравнение с тези в ремисия - $0,27 \pm 0,35$ g/24 ч. (50). От друга страна изследване на Nielsen et al. при деца с новодиагностициран ИНС намира по-висока протеинурия ($3,8$ g/m²/ 24 ч.) в сравнение с нашите данни (220). Подобни са данните на Mittal et al. за уринна екскреция на протеини до $7,3 \pm 0,35$ g/24 ч. (205). Установените резултати потвърждават общоприетото твърдение за наличие на високостепенна протеинурия при пациентите с ИНС при поставяне на диагнозата или в епизод на рецидив (150, 2). В съответствие с данните посочени от Goldstein et al., в настоящото проучване се доказва статистически значима негативна корелация между нивото на 25(ОН)D и количеството на излъчения протеин с урината (116). Потвърдена при регресионен анализ, посочената зависимост може да се моделира чрез определена математическа функция, като по този начин е възможно количеството на екскретирания общ протеин с урината да бъде използвано като показател за прогнозиране на серумното ниво на 25(ОН)D.

Понижението на общия белтък и албумините в серума е друг важен рисков фактор, водещ до хиповитаминоза Д, като тези промени са отчетени предимно при активност на ИНС и се свързват със загубата на различни плазмени протеини и минерали с урината (159, 116). В нашето проучване се установяват значително понижени серумни нива на общия белтък и албумините при всички 9 деца от подгрупата в рецидив или с новодиагностициран ИНС, което е в съответствие с лабораторната констелация, характерна за този стадий на заболяването (150, 2). Получените средни стойности за общия белтък ($40,98 \pm 4,39$ g/L) и за албумините ($20,25 \pm 3,94$ g/L) са значимо по-ниски при децата в рецидив в сравнение с децата в ремисия, при които средните стойности на тези показатели (общ белтък $69,08 \pm 5,22$ g/L и албумини $44,86 \pm 4,39$ g/L) са в границите на нормата. Сигнификантна е доказаната от нас позитивна корелация между серумното ниво на 25(ОН)D и нивото на общия белтък в серума, както и

между нивото на 25(OH)D и серумните албумини. Тези данни са в синхрон с резултатите на Massry et al., които установяват сигнификантна линейна корелация на 25(OH)D със серумните албумини ($p < 0,01$; $r = 0,71$) и Nielsen et al. потвърдили по-късно същата зависимост ($p = 0,031$) (196, 220). Доказаната чрез регресионен анализ връзка между серумното ниво на 25(OH)D и албумините може да се използва с прогностична цел, при което според серумното ниво на албумините е възможно да се определи с голяма вероятност серумното ниво на 25(OH)D. Тази зависимост може да послужи в практиката като критерий за прогнозиране на риска от витамин Д дефицит при децата с ИНС. Предвид активното участие на албумините в метаболизма на витамин Д, данните от нашето проучване за силна корелационна зависимост с нивото на 25(OH)D дават основание да се присъединим към твърдението на повечето автори и изтъкнем ролята на серумните албумини като **основен рисков фактор за хиповитаминоза Д при ИНС.**

Нарушената **бъбречна функция** се посочва от Lisa et al. като важен фактор, който компрометира метаболизма на витамин Д и води до състояние на дефицит (185). От друга страна, някои автори установяват висока честота на недостиг на витамин Д и при пациенти с нормална бъбречна функция (185, 205, 226). В настоящото проучване всички изследвани деца са с нормална бъбречна функция, като децата новодиагностициран ИНС и в рецидив показват средни стойности на $GFR\ 140,40 \pm 24,32\ mL/min/1,73m^2$, а децата в ремисия - $GFR\ 131,85 \pm 24,90\ mL/min/1,73m^2$. Зависимостта между нивото на 25(OH)D и стойностите на GFR при децата с ИНС не е сигнификантна. Тези резултати дават основание да се направи заключение, че нарушената бъбречна функция е важен патогенетичен фактор за метаболизма на витамин Д в условията на хронично бъбречно заболяване. Следователно съхранената бъбречна функция при децата с ИНС е предпоставка за адекватна синтеза и постигане на нормални нива на витамин Д, като се изключат негативните ефекти на други патогенетични фактори.

Редица автори посочват наличие на разнообразна **клинична симптоматика на витамин Д дефицит** при децата с ИНС, която включва мускулна слабост, парестезии, мускулни болки и гърчове (77, 286, 100). Те подчертават, че дискретните признаци на недостиг на витамин Д могат да бъдат пропуснати или недооценени, което налага да бъдат търсени активно. В нашето проучване клинични прояви на хиповитаминоза Д (мускулна слабост, болки в мускулите и костите) са наблюдавани при 8 (88,89%) от децата с новодиагностициран ИНС или в рецидив, при които е доказан и тежък дефицит на витамин Д. Значимо различни са резултатите за подгрупата в ремисия – при 22/23 деца (95,65%) липсва такава симптоматика и само при едно дете (4,35%) е наблюдавана клиника на хиповитаминоза Д. Доказаната сигнификантна корелационна зависимост между серумното ниво на 25(OH)D и наличието на клинични признаци на хиповитаминоза Д при изследваните деца с ИНС е основателен мотив да се направи заключение, че дефицитът на витамин Д често е съпроводен от клинична симптоматика при децата с новодиагностициран ИНС или в рецидив, наличието на която може да бъде използвано за преценка тежестта на хиповитаминозата.

Данните в световната литература насочват към множество фактори, които оказват негативен ефект върху **растежа при децата с ИНС** (234, 254). Същевременно проучванията в тази насока са ограничени и с противоречиви резултати.

Rees et al. посочват масивната протеинурия като една от основните причини за нарушение в растежа при децата с ИНС (241). Проучване на Lee et al. доказва, че загубата на протеини с урината води до промяна в нивата инсулиноподобни растежни фактори и свързващите ги албумини, което допринася за изоставане в растежа (176). Други автори изтъкват значението на белтъчно-енергийната малнутриция, дължаща се на намаления апетит и персистиращата хипопротеинемия (187). В повечето случаи изследванията са насочени към ефектите на глюкокортикоидната терапия върху растежа при децата с ИНС. Изследване на Abdullah et al. установява нисък ръст при 28 % от пациентите с ИНС, като е намерена два пъти по-висока честота на изоставане в растежа при момчетата в сравнение с момичетата (16). От друга страна авторите изтъкват данни за по-тежко изоставане в растежа при деца в пубертета (55%) спрямо децата в предпубертетен стадий (45%). Подобни резултати са получени от Kitamura et al., при които 30 % от децата с ИНС показват нисък ръст, като са засегнати предимно децата в пубертетен стадий (169). Ние установяваме близка честота за отклоненията в растежа – при 9 деца (28,13%), от които за 6 деца се доказва изоставане в растежа (средни стойности в SDS $-1,4 \pm 0,18$), но само 3 деца са с нисък ръст (средни стойности в SDS $-2,3 \pm 0,28$). Нормален ръст установяваме при 23 (71,87%) от изследваните деца (средни стойности в SDS $0,16 \pm 0,75$). Честотата на нисък ръст сред изследваните от нас деца с ИНС е по-ниска спрямо посочените данни от Abdullah et al. и Kitamura et al., което най-вероятно се дължи на превалирането в настоящото проучване на децата в предпубертетен стадий - от 1 до 9 г. (62,50%) спрямо възрастта от 10 до 19 г. (37,50%). Това ни дава основание да приемем заключението на авторите за по-висока честота на отклонения в растежа при децата в пубертетен стадий в сравнение с тези преди пубертета. От друга страна децата с новодиагностициран ИНС и в рецидив - 9/32 са значително по-малко от тези в ремисия 23/32, което също повлиява нашите резултати. Въпреки това, ние приемаме установената честота на изоставане в растежа - 28,13% за висока спрямо общия брой изследвани деца, което насочва нашето внимание към активно изследване и проследяване на нарушенията в растежа при ИНС. Ограничен брой проучвания не установяват отклонения в крайният ръст при деца с ИНС (249). Авторите не посочват задоволителни аргументи за получените резултати.

В световната литература не се откриват данни от проучвания, изследващи **влиянieto на отклоненията във витамин Д статуса върху растежа** при деца с ИНС. Най-висока честота на забавяне в растежа се установява при децата с дефицит на витамин Д - 66,66% от които 22,22% имат нисък ръст спрямо 44,44% с изоставане в растежа и само при една трета или 33,34% се доказва нормален ръст. Сравнени с децата с недостатъчност на витамин Д, при 16,67% се установява изоставане в растежа и при 83,33% - нормален ръст. Подобни резултати показват децата с оптимално ниво на 25(OH)D, при които се установява нисък ръст за 9,09% от изследваните деца и нормален ръст при

90,91%. Сигнификантната корелацията между нивото на витамин Д и отклоненията в растежа при децата с ИНС доказва важната роля на хиповитаминоза Д за възникването на тези нарушения. Децата с дефицит на витамин Д показват най-висока предразположеност към забавяне на растежа, което корелира и с активността на заболяването. Същевременно не може да се пренебрегне значението на друг силен фактор, повлияващ растежа при изследваните деца - глюкокортикоидната терапия. Най-вероятно нарушенията в растежа са резултат от взаимодействието на множество фактори, сред които витамин Д участва активно.

В зависимост от ИТМ при изследваните деца с ИНС се установява нормално тегло за 20 деца (62,5%), наднормено тегло за 7 деца (21,87%), а 4 деца (12,5%) са със затлъстяване. Поднормено тегло се доказва при 1 дете (3,13%). В проучване на Leonard et al. се установява по - висока честота на затлъстяване при деца с кортикочувствителен ИНС - 38% в сравнение с контроли- 16% ($p < 0,001$). Преобладаването на децата със затлъстяване при ИНС намира обяснение във високодозовия режим на продължителната ГКТ (177).

Нашите резултати показват значително по-ниска честота на затлъстяване при децата с ИНС - 12,5% в сравнение с посочените от Leonard et al. данни. От друга страна ние установяваме по-висока честота на децата с категорията наднормено тегло - 21,87%, което също може да бъде резултат от продължителната ГКТ.

Проучване на Andiran et al. при деца от турската популация доказва значително по-висок ИТМ при децата с дефицит на витамин Д в сравнение с тези с нормални нива. Авторите установяват значима негативна корелация между нивото на 25(ОН)D и ИТМ ($r = - 0,31$; $p < 0,001$) (25). В нашето изследване не се доказва значима корелационна зависимост между серумното ниво на 25(ОН)D и ИТМ ($p > 0,05$). Най-вероятно това се дължи на по-високия брой деца с нормално тегло спрямо тези със затлъстяване.

Единични са съобщенията, отразяващи данни относно костната възраст при децата с ИНС. Изследване на Polito et al. при 12 деца с ИНС не установява отклонения в **костното съзряване** спрямо хронологичната възраст (235). В нашето проучване изоставане в костната възраст се установи за 7 от изследваните деца с ИНС при средни стойности в SDS - $1,92 \pm 0,77$. Интерес представлява факта, че всички деца с изоставане в костното съзряване са с поднормено ниво на витамин Д. Въпреки това не се доказва корелация между серумното ниво на 25(ОН)D и изоставането в костната възраст, което е в синхрон с посочените от Polito et al. резултати ($p > 0,05$). Тези данни дават основание да се направи заключение, че витамин Д не е сред основните фактори, повлияващи процесите на костно съзряване при децата с ИНС.

Предвид **регулаторната роля на витамин Д върху калциево-фосфорната хомеостаза**, субоптималните нива на 25(ОН)D при децата с ИНС често са асоциирани с нарушение в калциевата обмяна. Според редица автори тези отклонения се дължат на масивната загуба на протеини с урината, участващи активно в метаболитните процеси на калция и витамин Д (106, 62, 35). В проучване на Septarini et al. при 22 от 28 изследвани деца с ИНС в рецидив се установява асимптомна хипокалциемия - средни стойности на йонизиран

калций $1,15 \text{ mmol/L}$ ($SD \pm 0,03$) (258). Подобни резултати отчитат Nurmalia et al. при средни стойности на йонизиран калций $1,14 \text{ mmol/L}$ ($SD \pm 0,04$). Авторите описват наличие на симптоматична хипокалциемия само при 1 дете, получило карпо-педални спазми (223). Авторски колектив на Dasitania et al. съобщават за признаци на латентна тетания при 8 от 30 деца с ИНС в рецидив (77). Различни са резултатите, посочени от някои изследователи, които не намират данни за хипокалциемия при децата с ИНС (173, 205, 226). В нашето проучване също не се наблюдава симптоматична хипокалциемия, въпреки отчетените по-ниски средни стойности за общ калций $1,99 \pm 0,11 \text{ mmol/L}$ и йонизиран калций $1,06 \pm 0,13 \text{ mmol/L}$ при децата с дефицит на витамин Д в сравнение с тези от посочените литературни източници. При състояние на недостатъчност на витамин Д средните стойности варират в границите на нормата (общ калций $2,35 \pm 0,13 \text{ mmol/L}$ и йонизиран калций $1,21 \pm 0,06 \text{ mmol/L}$). При децата с оптимално ниво на витамин Д средните стойности (общ калций $2,31 \pm 0,11 \text{ mmol/L}$ и йонизиран калций $1,23 \pm 0,04 \text{ mmol/L}$) също са нормални. На базата на установените статистически значими различия в средните стойности на общ и йонизиран калций съобразно статуса на витамин Д може да се направи заключение, че децата с ИНС и дефицит на витамин Д са с по-висока честота на хипокалциемия в сравнение с тези с недостатъчност и нормални нива. Установените промени са обратими и при подобряване на витамин Д статуса се наблюдава нормализиране на калциевата обмяна. Тези резултати са в известно противоречие с данните посочени от Septarini et al., които не намират разлика в нивото на йонизиран калций при децата с ИНС, съобразно статуса на витамин Д (258). Въпреки това, нашите резултати категорично аргументират твърдението относно важната роля на витамин Д за калциевата обмяна при децата с ИНС, което съвпада и с доказаните му биологични му ефекти в общата популация. Статистически значима е корелацията между серумното ниво на 25(OH)D и общ калций при изследваните от нас деца с ИНС. Липсата на сигнификантна зависимост между серумните нива на 25(OH)D и йонизиран калций при децата с ИНС насочва към заключението, че пониженото ниво на витамин Д оказва съществено влияние предимно върху нивото на общия калций, и в по-ниска степен върху йонизирания калций. Най-вероятно това се дължи на факта, че серумното ниво на общият калций е по-обективен показател, който дава по-точна информация за калциевата наличност в организма.

Ниското ниво на **серумните албумини** е важен патогенетичен фактор за възникване на нарушения в калциевата хомеостаза при ИНС. Установената от нас силна сигнификантна асоциация между нивото на серумните албумини и нивата на общ калций и умерена значима корелация с нивото на йонизиран калций при изследваните деца с ИНС доказва важната роля на албумините за метаболизма на калция и съвпада с резултатите на Goldstein et al., доказали същата зависимост при деца с ИНС (115). Следователно компенсирането на ИНС с нормализиране на серумните албумини е важна предпоставка за адекватна калциево-фосфорна обмяна.

В този аспект ние се присъединяваме към заключението на Dasitania et al., които посочват добрия контрол на заболяването и неговото адекватно лечение

като най-важния фактор за преодоляване на нарушенията в калциево-фосфорната хомеостаза при децата с ИНС (77).

При изследване на **фосфорната обмяна**, нашите резултати не показват значима разлика в средните стойности на серумно ниво на фосфор ($1,40 \pm 0,14$ mmol/L) при децата с дефицит на витамин Д в сравнение с децата с недостатъчност ($1,47 \pm 0,28$ mmol/L) и с нормални нива ($1,54 \pm 0,24$ mmol/L). Нашите данни са в синхрон с резултатите на редица автори, които не намират отклонения в серумното ниво на фосфор при децата с ИНС (204, 226, 171, 106). В настоящото проучване не се установява значима корелация между серумните нива на 25(OH)D и ПТХ с тези на фосфор при децата с ИНС. Тези резултати съвпадат с данните на Banerjee et al. и Nielsen et al., които също не намират такава зависимост при деца с ИНС (220, 36). Следователно може да се направи заключение, че дефицитът на витамин Д при изследваните деца с ИНС повлиява негативно предимно калциевата обмяна и не оказва значим ефект върху серумното ниво на фосфора.

Не се установяват значими различия в средните стойности на **серумната алкална фосфатаза** съобразно статуса на витамин Д при децата с ИНС ($p > 0,05$). Отчетените средни стойности при децата с дефицит на витамин Д варират в границата на референтните или $198,092 \pm 45,67$ IU/L, при децата с недостатъчност се установяват средни стойности $219,267 \pm 102,44$ IU/L, а при нормални нива съответно $165,393 \pm 94,64$ IU/L. Не се доказва статистически значима корелация между серумните нива на 25(OH)D и алкалната фосфатаза. Представените резултати са сходни с тези на Boreau et al., които посочват средни стойности на алкална фосфатаза $175,09 \pm 58,93$ IU/L при деца с чести рецидиви на ИНС и $182,47 \pm 62,61$ IU/L при деца в ремисия, като също не намират сигнификантна зависимост между алкалната фосфатаза и нивото на 25(OH)D (50). Нашите резултати намират обяснение в краткия период на хиповитаминоза Д в хода на заболяването и сравнително бързата корекция на това състояние при постигане на ремисия.

Средните стойности на **ПТХ** при нашите деца с ИНС са в границите на нормата, като се наблюдава вариране в зависимост от нивото на витамин Д. Посочените от нас резултати се различават от тези на Boreau et al., Goldstein et al. и Huang et al., които установяват данни за хиперпаратиреоидизъм при пациенти с ИНС (50, 116, 147).

При нашите деца с дефицит на витамин Д средните стойности на ПТХ са високи ($38,53 \pm 13,56$ pg/mL) спрямо децата с недостатъчност ($32,20 \pm 9,35$ pg/mL), а най-ниски средни стойности на ПТХ се доказват при нормални нива ($27,91 \pm 11,14$ pg/mL). Разликата в стойностите на ПТХ, съобразно статуса на витамин Д не е значима. Подобни резултати са получили Gruzonprez et al., Tessitore et al. и Freundlich et al., които също не намират значима разлика в нивото на ПТХ при деца с ИНС и контролна група (120, 286, 106). В потвърждение на данните, посочени в други литературни източници, резултатите от нашето проучване доказват умерена отрицателна сигнификантна зависимост между серумните нива на 25(OH)D и ПТХ (115, 106).

Липсата на хиперпаратиреоидизъм при изследваните деца с ИНС най-вероятно се дължи на краткия период на витамин Д дефицит, който в повечето случаи се

компенсира от добрия контрол на заболяването и субституиращата терапия с калций и витамин Д.

Ограничени са проучванията, отразяващи връзката между статуса на витамин Д и **уринната калциева екскреция** при децата с ИНС. Повечето изследвания са насочени към влиянието на глюкокортикоидната терапия върху тези показатели. Нашите резултати показват най-висока калциева екскреция с урината при децата с дефицит на витамин Д (средни стойности - 0,12 mmol/ кг т.м./дн) спрямо децата с недостатъчност (средни стойности 0,03 mmol/ кг т.м./дн) и с нормални нива (средни стойности 0,04 mmol/кг т.м./дн). Статистически значимата разлика в средните стойности, най-изразена между децата с дефицит и тези с недостатъчност и с нормални нива на витамин Д определя недостига на витамин Д като важен рисков фактор за повишеното излъчване на калций с урината при децата с ИНС. Тези данни са подкрепени от установената умерена негативна сигнификантна връзка между нивата на витамин Д и уринната калциева екскреция.

Подобни са резултатите, получени при оценка на **съотношението UCa/UCr**, като значимо по-високи средни стойности на UCa/UCr показват децата с дефицит на витамин Д ($0,48 \pm 0,22$ mmol/mmol), а при децата с недостатъчност ($0,26 \pm 0,12$ mmol/mmol) и с оптимално ниво ($0,21 \pm 0,14$ mmol/mmol) варират в границите на нормата.

Различни са резултатите в проучване на Massry et al., които установяват данни за хипокалциурия при деца с активен ИНС, част от които са с нарушена бъбречна функция. Те обясняват този феномен с ретенцията на натрий и течности, която е често срещана при ИНС (196). Поради неясния механизъм на калциевата ретенция, като най-вероятна причина за установената хипокалциурия изследователите посочват вторичния хиперпаратиреоидизъм, който се среща при голяма част от пациентите. В противоречие на това твърдение, други автори не намират зависимост между ретенцията на натрий и калций при деца с ИНС (159). В нашето проучване се доказва повишена екскреция на калций с урината, което намира обяснение в наличието на тежък витамин Д дефицит и липсата на хиперпаратиреоидизъм при изследваните деца с ИНС. Не може да бъде елиминирано значението на друг силен фактор - глюкокортикоидната терапия, който също оказва въздействие върху калциевата обмяна. Въпреки това, установената от нас значима негативна зависимост между серумното ниво на витамин Д и съотношението UCa/UCr, потвърдена чрез регресионен анализ категорично доказва силното влияние на витамин Д върху уринната калциева екскреция при децата с ИНС в състояние на витамин Д дефицит.

Оптималното ниво на витамин Д е от изключителна важност за осигуряване на нормален **костен метаболизъм при децата с ИНС** (100). Редица автори установяват понижена костна минерална плътност (КМП) при децата с ИНС в сравнение с контроли (178, 110, 121). Grimonprez et al. намират нарушения в костния метаболизъм при нефротици преди да е започната ГКТ (120).

В настоящото проучване се установява значима разлика в КМП между децата с ИНС и контролната група, като съответно 20 деца с ИНС (66,67%) спрямо 24 деца от контролната група (80 %) имат нормална КМП, при 9 (30%)

болни деца има риск от понижена КМП срещу 6 (20%) контроли и само при 1 болно дете (3,33%) КМП е понижена за възрастта.

Получените резултати се различават от тези на Gulati et al., които намират значително по-висока честота на остеопения (61%) при изследваните деца с ИНС, а при 22% доказват остеопороза (121). Подобни данни посочват Septarini et al. които установяват остеопения при 14/20 деца и остеопороза за 2/20 деца с ИНС, при средни стойности на z -score КМП -1,1(0,9SD). (258) Други автори не намират разлика в КМП между децата с ИНС и здрави контроли (177, 204, 264). В нашето проучване значимо най-висок е делът на децата с нормална КМП и в двете групи, като средните стойности на z -score за децата с ИНС са $0,055 \pm 0,548$ и $0,041 \pm 0,887$ за контролната група. Децата в риск от понижение на КМП имат сигнификантно по-ниски средни стойности на z -score в сравнение с тези с нормална КМП, съответно $-1,68 \pm 0,358$ за групата с ИНС, а за контролната група $-1,75 \pm 0,273$. Само при едно дете с ИНС се доказва ниска за възрастта КМП при стойност на z -score -3,2.

Според статуса на витамин Д, **най-често нормална КМП** се установява при изследваните деца с оптимално ниво на 25(OH)D - 81,82 %, съответно при недостатъчност - 63,64%, а при дефицит - 50 %. **Най - висока е честотата на децата с риск от понижение на КМП** при дефицит витамин Д - 37,5 % и при недостатъчност - 36,3 % спрямо 18,18% за децата с нормално ниво. **Понижена КМП** се установява само при 1 дете (12,5%) от групата с дефицит на витамин Д. На базата на тези данни може да се направи заключение, че децата с недостиг на витамин Д носят висок риск за понижение на КМП и възникване на остеопороза. Съответно на това, нормалното ниво на витамин Д е предпоставка за постигане на оптимална костна здравина при децата с ИНС.

Установената сигнификантна негативна корелация между серумното ниво на витамин Д и отклоненията в КМП е неоспоримо доказателство за изключително важната роля на витамин Д за костния метаболизъм по време на растежа и аргументира определянето на хиповитаминоза Д като водещ рисков фактор за нарушена костна минерализация.

От друга страна в нашето проучване не се установява зависимост между КМП и серумното ниво на общ и йонизиран калций, паратхормон и алкална фосфатаза, които са важни маркери за преценка на костния метаболизъм. Тези резултати съвпадат с посочените данни от някои автори за нормални нива на посочените показатели при нефротици с хистологично доказани остеопоротични изменения (185, 122, 171). В противоречие на това твърдение, други изследователи намират повишение в нивото на ПТХ и редукция на калция и метаболитите на витамин Д при пациенти с ИНС, показали нормална костна архитектура (205, 286, 177). С оглед посочените противоречиви данни, наред с основните патогенетични фактори като масивната загуба на протеини с урината и ниските нива на витамин Д, отговорни за костните увреждания при ИНС, авторите изказват съмнение за наличие на други, неизвестни все още фактори, установяването на които е предмет на бъдещи проучвания (205).

Костната здравина е пряко зависима от **ИТМ**, като от остеопороза са застрашени предимно пациентите с поднормено тегло (100). Съобразно ИТМ, при децата с ИНС и контролната група най - висока е честотата за нормално

тегло - 20 (62,5%) деца с ИНС спрямо 20 (66,67%) от контролната група, а 7 от децата с ИНС (21,87%) са с наднормено тегло спрямо 2(6,66%) от контролите. Затлъстяване се доказва при 4 деца (12,5%) с ИНС и при 3 деца (10%) от контролната група, а поднормено тегло при 1 дете (3,13%) с ИНС и при 5 деца - контроли (16,67%). Проучване на Nielsen et al. при деца с ИНС доказва повишаване на ИТМ, което корелира с ниското ниво на витамин Д и продължителността на ГКТ (220). Ние не установяваме сигнификантна зависимост между показателите за КМП и ИТМ. Този резултат най-вероятно се дължи на преобладаването на децата с нормално тегло в групата с ИНС и контролната група.

Продължителната глюкокортикоидна терапия (ГКТ) се посочва като един от основните рискови фактори, обуславящи дефицита на витамин Д при децата с ИНС. Глюкокортикоидите (ГК) имат инхибиращ ефект върху метаболизма на витамин Д. Те повлияват негативно калциево-фосфорната обмяна и костния метаболизъм, като създават условия за възникване на ГК-индуцирана остеопороза. Същевременно ГК понижават интестиналната калциева абсорбция и повишават уринарната калциева екскреция, с което се създават допълнителни предпоставки за абнормно костно структуриране (124, 242, 108).

В проучване на Zaniew et al. при 55 деца с гломерулни заболявания и нормална бъбречна функция, третирани с ГК, в 75% се установява понижено ниво на 25(ОН)D (<50 nmol/L) (321). Weng et al. доказват при 36 деца с ИНС понижение на серумното ниво на 25(ОН)D и калций по време на ГКТ и наблюдават нормализиране на показателите след преустановяване на лечението (310). Други автори установяват при деца с ИНС в ремисия недостатъчност на витамин Д на третия месец след рецидива, но не намират корелация между нивото на 25(ОН)D и ГКТ (36).

В синхрон с данните на Zaniew et al. и Weng et al. нашето проучване доказва значимо по-висока честота на витамин Д дефицит (100%) при всички 9 деца, провеждащи стандартна ГКТ, в сравнение с групата на алтернираща ГКТ, където 2 деца (66,67%) са с недостатъчност на витамин Д, а 1 дете (33,33%) има нормално ниво. Маркантна е установената от нас разлика в резултатите при децата, провеждащи ГКТ спрямо тези без терапия, при които 10 деца (50,0%) са с недостатъчност и 10 деца (50,0%) с нормално ниво на витамин Д. Установената сигнификантна разлика в статуса на витамин Д при изследваните деца с ИНС според режима на ГКТ доказва силното негативно влияние на лечението с глюкокортикоиди върху нивото на витамин Д. Това заключение се потвърждава чрез установената от нас значима корелационна зависимост между ГКТ и отклоненията в статуса на витамин Д и определя ГКТ като значим рисков фактор, обуславящ възникването на витамин Д дефицит при децата с ИНС. Високата честота на хиповитаминоза Д при децата с ИНС и сигнификантната асоциация с продължителната високодозова ГКТ е обоснован мотив за редица автори да направят препоръки за мониториране на серумното ниво на 25(ОН)D не само при дебюта на заболяването, но и по време на лечението с ГК (220, 258, 185, 177).

Освен чрез негативните си ефекти върху нивото на витамин Д, лечението с ГК оказва влияние върху **калциево-фосфорната хомеостаза**, като понижава

интестиналната калциева абсорбция и повишава уринната калциева екскреция. (91) Kosan et al. намират понижени серумни нива на калций и нарастване на уринната калциева екскреция по време на ГКТ при деца с ИНС (171). За разлика от тях, Vak et al. не установяват промяна в нивото на калций при лечение с ГК, но отчитат повишение на уринната калциева екскреция (35).

Нашите резултати са сходни с тези на Kosan et al., като се доказва силна сигнификантна негативна корелация между ГКТ и серумното ниво на общ калций и йонизиран калций, както и положителна връзка между ГКТ и уринната екскреция на калций и съотношението U_{Ca}/U_{Cr} . Дори зависимостта при тези показатели да е многофакторна, данните от нашето проучване категорично насочват към заключението за водещата роля на ГКТ в патогенетичните механизми на хиповитаминоза Д и съпровождащите я нарушения. Получените резултати дават възможност за по-детайлно изясняване на отклоненията в синтеза на витамин Д при децата с ИНС и насочват към откриване на нови рискови фактори, участващи активно в тези процеси. Тъй като ефектите на ГКТ са дозозависими, препоръките на някои автори са насочени към изработване на терапевтична стратегия за приложение в кратък срок на минималната, но максимално ефективна доза ГК (72). При децата с ИНС това не винаги е възможно поради необходимостта от продължително приложение на високи дози ГК за постигане на добър терапевтичен ефект (150). Според критерии на Ferrarì et al., включващи пациенти подложени на ГКТ в една от основните рискови групи за развитие на остеопороза, изследваните от нас деца са застрашени от възникване на хиповитаминоза Д и нарушен костен метаболизъм. За минимизиране на риска от проява на страничните ефекти на ГКТ, авторите препоръчват при децата с ИНС провеждане на съпровождаща суплементация с калций и витамин Д (100).

Продължителната ГКТ е една от основните причини за **изоставане в растежа** при децата с ИНС. Глюкокортикоидите проявяват множество супресивни ефекти върху растежа, като инхибират секрецията на растежния хормон, потискат експресията на инсулиноподобен растежен фактор 1 (IGF-1), редуцират остеогенезата и понижават костната минерализация (99, 203). Тези ефекти са значително по-изразени при ежедневна ГКТ в сравнение с алтерниращ прием (175).

В проучване на Abdullah et al. се установява висока зависимост между изоставането в растежа и проявите на стероидна токсичност. Авторите откриват признаци на ятрогенен хиперкортицизъм при 42,7% от изследваните деца, при които наред със синдрома на Cushing, артериалната хипертония и/или затлъстяването, в 53,2% се установяват данни за ръст под 3-я перцентил, което представлява около 80% от всички деца с токсични прояви на ГКТ (16). В изследване на други автори се съобщава за значително изоставане в растежа при деца с диагностициран в ранна детска възраст ИНС, получавали продължително време ГК във високи дози (206). Според Loke et al. и Tanner et al. продължителната ГКТ в алтерниращ режим не нарушава растежа при децата с ИНС (186, 284). В допълнение Niaudet et al. и Berns et al. препоръчват приложение на алтернативна терапия (Cyclosporin A, Cyclophosphamid) при децата с висок риск от забавяне на растежа (218, 235). Някои автори намират по-

висока честота на изоставане нисък ръст при деца в пубертета в сравнение с тези в ранна детска възраст (241, 169). Те правят заключение, че растежа в пубертетния стадий е по-чувствителен на продължителната и високодозова ГКТ в сравнение с предпубертетния стадий. От друга страна Rees et al. посочват продължителната протеинурия като друга вероятна причина за нарушение в растежа. Същевременно те отчитат, че децата с ИНС имат по-кратък период на протеинурия в сравнение с останалите гломерулопатии и се присъединяват към твърдението на повечето автори, приели негативните ефекти на продължителната ГКТ като основна причина за изоставане в растежа (241).

В нашето проучване, при децата с ИНС, провеждащи стандартна ГКТ се установява значимо по-висока честота на нарушение в растежа 66,68%, от които 44,45% са с изоставане в растежа и 22,23% с нисък ръст, спрямо всички деца без ГКТ, които са с нормален ръст. Нашите данни са сходни с тези на Abdullah et al., Kitamura et al. и Rees et al., които също намират висока честота (до 80%) на изоставане в растежа при деца с ИНС (16, 169, 241). В потвърждение на това Modi et al. установяват след три годишно проследяване значимо изоставане в ръста при деца с ИНС, третирани с ГК в сравнение с тези, провеждащи алтернативна терапия ($p < 0,01$) (206). Изследване на Hung et al. при 50 деца с ИНС също доказва сигнификантно прогресивно изоставане в растежа след продължителна ежедневна ГКТ ($p < 0,05$) (148).

Предвид ограничения брой на децата с ИНС, провеждащи алтернираща ГКТ в нашето проучване, резултатите се интерпретират с повишено внимание и без възможност за категорично заключение. Ние установяваме висока честота на изоставане в растежа – при 2 деца (66,67%), а при 1 дете (33,33%) се установява нисък ръст. Посочените от нас данни противоречат на установените от Loke et al., Tanner et al. и Foster et al., които не намират нарушение в растежа при деца с ИНС, лекувани с ГК в алтерниращ режим (186, 103, 284). Проучване на Jeon et al. върху 17 деца с ИНС, третирани с алтернираща ГКТ също не се установява отклонения в растежа и костната възраст (155). Разликата в нашите резултати спрямо посочените от други автори най-вероятно се дължат на наличието на чести рецидиви при изследваните деца, наложили по-продължително приложение на високодозова ГКТ, довело до нарушение в растежа.

Доказаната от нас силна негативна корелационна зависимост между ГКТ и отклоненията в ръста при изследваните деца с ИНС дава основание ГКТ да се приеме за един от основните патогенетични фактори, водещи до изоставане в растежа. Подобно заключение правят Donnati et al, Emma et al. и Tsau et al., установили същата зависимост при децата с ИНС (84, 94, 295).

Високата честота на изоставане в растежа при децата с ИНС е насочило Loke et al. към приложение на растежен хормон при прояви на кортикостеродна зависимост. Авторите отчитат значимо подобрение в показателите за растеж, костно създаване и костна минерална плътност при изследваните деца, като не са наблюдавани странични ефекти от лечението (186). Този подход се препоръчва и от Abdullah et al. и Mehls et al. в съчетание с мониториране на растежа, костната минерална плътност и активно търсене на проявите на стероидна токсичност (16, 203). Обсъждането на алтернираща ГКТ или алтернативно лечение при децата с кортикозависим ИНС е от изключителна

важност при наличие на висок риск от изоставане в растежа. Въпреки че в нашата страна приложението на растежен хормон не е прието за децата с ИНС, ние се присъединяваме към другите препоръки на авторите за контрол на ГКТ и проследяване на растежа в динамика. Резултатите от настоящото проучване допринасят за по-задълбочено изясняване на основните патогенетични механизми, водещи до нарушение на растежа при децата с ИНС. Съобщенията върху този проблем в национален мащаб са ограничени, което мотивира нашата активност за бъдещи проучвания.

Продължителната ГКТ оказва множество негативни ефекти върху процесите на **остеогенеза и костна минерализация**. Системните ефекти включват понижаване на интестиналната калциева абсорбция и тубулна реабсорбция, което води до хиперпаратиреоидизъм и стимулиране на костната резорбция. Глюкокортикоидите проявяват директен супресивен ефект върху остеоцитите и остеобластите чрез индуциране на тяхната апоптоза и нарушение на основните сигнални системи, стимулиращи остеогенезата (75). Възникналата в резултат на това остеопороза е едно от най-често срещаните прояви на ятрогенно увреждане на костната тъкан (86, 71).

Изследванията върху костната минерална плътност (КМП) при децата с ИНС са ограничени и показват противоречиви резултати.

Проучване на Voraey et al. установява значително по-ниски средни стойности на T-score ($-2,1 \pm 0,67$) при пациенти с честорецидивиращ ИНС в сравнение с тези без чести рецидиви ($-1,3 \pm 0,64$) ($p < 0,0001$). Авторите посочват данни за остеопороза при 11/55 от пациентите в първата група срещу 9/15 пациенти от втората група. Освен това те доказват значимо по-ниски средни стойности на T-score при децата с ИНС в сравнение със здрави контроли, съответно $-1,99 \pm 0,74$ срещу $-0,39 \pm 0,87$ ($p < 0,0001$) (50). Подобни резултати са получили Mittal et al., които установяват данни за остеомалация при 56,7% от изследваните пациенти с ИНС, 10% са с остеопороза и 33,3% показват нормална костна структура (205). След като намират при 61 % от изследваните деца с ИНС остеопения и при 22 % остеопороза, Gulati et al. правят заключение, че ниския прием на калций и високодозовата ГКТ са сред основните предразполагащи фактори за нарушение на костния обмен. Те доказват висока корелационна зависимост между промените в КМП и кумулативната доза на ГК (121). Различни са резултатите от проучване на Polito et al. и Esbjoner et al., които не установяват промени в КМП при деца с ИНС (235, 95). Колективът на Polito et al. получава тези резултати при изследване на деца с ИНС в ремисия приемащи алтернираща ГКТ за кратък период, протектирани с калций и витамин Д. Авторите изказват мнение за липсата на костни увреждания при провеждане на ГКТ в алтерниращ режим. В този аспект проучване на Leonard et al. не открива нарушение в КМП при интермитентна ГКТ във високи дози (177).

Ние установяваме най-висока честота на риск от понижаване на КМП - 44,44% при децата, провеждащи стандартна ГКТ спрямо 25% при децата без терапия. Високият дял на риск от понижаване на КМП при децата на алтернираща терапия (33,33%) интерпретираме с повишено внимание и можем да обясним с малкия брой пациенти в тази група. Нормална КМП се среща най-често при децата без терапия (75%) в сравнение с децата на стандартна ГКТ

(44,44%) и тези на алтернираща ГКТ (66,67%)($p < 0,05$). При 1 дете (11,12%) от групата на стандартна ГКТ има понижена КМП за възрастта. Нашите резултати съвпадат с тези на Mittal et al. и Gulati et al., но при по-ниска честота на костно увреждане.

В настоящото проучване ние доказваме сигнификантна корелация между КМП и ГКТ при децата с ИНС. Предвид установената силна корелационна зависимост между ГКТ и серумното ниво на витамин Д, общ и йонизиран калций и промените в КМП, може да се направи извод, че **ГКТ е един от основните фактори**, повлияващи негативно костния метаболизъм при децата с ИНС. В нашето проучване се установява ниска за възрастта КМП при едно дете, но застрашените от остеопороза деца са значително повече.

Наличието на множество предразполагащи фактори за възникване на остеопороза при децата с ИНС аргументира провеждането на настоящата разработка и дава възможност за диференциран подход при изясняване на сложните патогенетични механизми на нарушен костен метаболизъм в които водеща роля има ГКТ. Предвид високия риск от костни увреждания при децата с ИНС Sambrook et al. и Buckley et al. препоръчват провеждане на суплементация с калций и витамин Д за предотвратяване на костната загуба (251, 57). Тези превантивни мерки са изключително важни за децата в период на рецидив, когато се наблюдават съчетаните ефекти на основните рискови фактори за костна увреда. Gulati et al. съобщават за значително подобрене в костната здравина при деца с ИНС, профилактирани с калций и витамин Д (122). Противоречията относно този подход са породени от единични публикации, които не намират полза от приложената протективна терапия (203). Изследваните от нас деца с ИНС се профилактират с калций и витамин Д при поставяне на диагнозата или в стадий на рецидив, но отчитането на ефектите от приложената суплементация са предмет на бъдещи проучвания. Динамичното проследяване на промените в КМП при тези деца е от изключителна важност при определяне на терапевтичния подход с цел минимизиране на риска от развитие на остеопороза.

Предложените от нас **препоръки за проследяване и суплементация с калций и витамин Д** са насочени към комплексния диагностично - терапевтичен подход при децата с ИНС с оглед превенция на хиповитаминоза Д и осигуряване на оптимално костно здраве и растеж. В световен и национален мащаб няма разработена стратегия за лечение и профилактика на дефицита на витамин Д при деца с хронични заболявания, вкл. с ИНС. От друга страна, нашето проучване е единствено за България, което комплексно проследява нивото на 25(OH)D, костната минерална плътност и отклоненията в растежа при децата с ИНС. Трябва да бъде отбелязано, че изработените от нас препоръки се базират на данните от световната литература и от настоящото проучване, използвани при определяне на основните проблеми, породени от недостига на витамин Д и съпровождащите го нарушения. В този аспект предложените препоръки представляват своеобразно обобщение на световния опит и на нашата клинична практика за лечение и профилактика на дефицита на витамин Д в детската популация.

Предвид препоръките на Българското дружество по ендокринология (2012) при риск от витамин Д дефицит за деца от 0 до 1 година се прилагат дози най - малко 400 IU/ дневно, а за възрастта от 1 до 18 години - 600 IU/дневно. При лечение с ГКТ се препоръчва тази доза да бъде увеличена два до три пъти (8, 7).

Според Bask et al. терапията с калций и витамин Д при децата с ИНС е насочена към нормализиране на нивото на 25(OH)D и преодоляване на нарушенията в калциево-фосфорната обмяна и костния метаболизъм (35). Авторите отбелязват, че опитът в тази насока е ограничен и изисква по-задълбочени проучвания. Позитивен ефект от лечението с калций и витамин Д се установява в проучвания на редица автори. Septarini et al. отбелязват адекватно повишение на нивата на калций, 25(OH)D и КМП при деца с ИНС, приемали ежедневно 800 мг калций и 400 IU витамин Д за 8 седмици (258), а Gulati et al. отчитат значително подобрене в показателите от спиналната костна минерална плътност след лечението при 88 деца с ИС, приемали регулярно дневно 500 мг калций и 200 IU витамин Д за 6 до 12 месеца (122). В друго проучване на Gruppen et al. се установява значително подобрене на КМП при третирани пациенти спрямо контролната група. Като се основават на тези ефекти, съблюдавайки негативното влияние на глюкокортикоидите върху нивото на витамин Д и костния метаболизъм, авторите изказват мнение за суплементация с калций и витамин Д още при започване на ГКТ (119). Този подход се посочва като изключително важен и необходим за превенция на хиповитаминоза Д и на костните нарушения при ИНС (122). Въпреки това някои автори продължават да спорят за нейното приложение при деца с ИНС (203).

Нашите препоръки за децата с ИНС и доказан витамин Д дефицит включват приложението на таргетни дози на витамин Д от 1000 Е/дн за 4 до 8 седмици в съчетание с ежедневен прием на калций в доза 500 мг/дн при динамично проследяване на серумното ниво на 25(OH)D. Обогадената с протеини, калций и витамин Д диета е походящо допълнение на предложената терапия. Препоръчаната профилактика на дефицита на витамин Д при децата с ИНС е в доза 400 до 600 Е/дн. Като се имат в предвид страничните ефекти на ГКТ върху нивото на 25(OH)D, ние препоръчваме приложението на витамин Д в профилактичен или терапевтичен режим да се проведе през целия период на ГКТ.

Редица автори препоръчват подобни схеми за лечение на витамин Д дефицит в дози от 400 до 800 IU/дневно (204, 273, 141). Тази суплементация бързо подобрява витамин Д статуса при децата с ИНС (220). Известни противоречия показва проучване на Dasitania et al., което отчита подобрене в нивата на калций и витамин Д както при третирани пациенти с ИС, така и при нетретирания група. Това дава основание на изследователите да направят заключение, че добрия контрол върху лечението на самото заболяване е предпоставка за нормализиране на нивото на витамин Д и калций, независимо от провеждането на суплементация (77).

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В продължение на няколко десетилетия научните открития върху биологичните ефекти на витамин Д се свързват предимно с калциево-фосфорната обмяна и костния метаболизъм, както и с превенцията на техните нарушения. През последната декада нарастват познанията относно участието на този хормон в множество извънскелетни патофизиологични механизми. Тревога пораждат данните от съвременни проучвания за висока честота на разпространение на витамин Д дефицита в света и у нас, което го превръща във все по-актуален здравен проблем. Научният интерес за детска възраст е насочен предимно към връзката между хиповитаминоза Д и някои хронични заболявания.

При децата с хронични бъбречни заболявания съществува висок риск от възникване на недостиг на витамин Д, като за една част от тях този проблем е много добре изяснен. Изследванията върху нивото на 25(OH)D и неговите отклонения при децата с идиопатичен нефротичен синдром в световен мащаб са ограничени и с противоречиви резултати. Това дава основание за нови проучвания в тази насока и мотивира разработването на настоящия дисертационен труд.

Проведеното за първи път у нас изследване на витамин Д статуса при децата с ИНС установява значимо по-висока честота на недостиг на витамин Д с възникване на тежък дефицит при активност на заболяването. Тези данни потвърждават актуалността на проблема и необходимостта от по-задълбочени проучвания. В настоящия научен труд са описани и подробно анализирани основните рискови фактори за дефицит на витамин Д при ИНС. Представените резултати доказват изключително важната роля на самото заболяване при възникване на хиповитаминоза Д, като в този аспект ключово значение имат масивната загуба на протеини с урината и пониженото ниво на серумните албумини. За първи път е проучена е връзката между недостига на витамин Д и растежа при децата с ИНС, а установената сигнификантно по-висока честота на изоставане в растежа при състояние на дефицит доказва значимата роля на хиповитаминоза Д за възникването на тези нарушения. Проследено е влиянието на субоптималните нива на витамин Д върху калциево-фосфорната хомеостаза и костния метаболизъм при децата с ИНС. Установените значими негативни ефекти върху тези процеси са свързани със сериозни последствия от дефицита на витамин Д, които влошават качеството на живот и създават условия за инвалидизиране на тези пациенти. Резултатите от проведеното за първи път у нас изследване на КМП при деца с ИНС доказват сигнификантно по-висока честота на отклонения при състояние на дефицит, което определя недостига на витамин Д като един от основните рискови фактори за нарушена костна минерализация и абнормно костно структуриране. Съответно на това, нормалното ниво на витамин Д е важна предпоставка за постигане на оптимална костна здравина при децата с ИНС.

В терапевтичен аспект, представените от нас резултати потвърждават негативните ефекти на продължителната ГКТ върху нивото на витамин Д, растежа, калциево-фосфорната обмяна и костния метаболизъм при изследваните деца. Високата честота на витамин Д дефицит при децата с ИНС и значимата

корелация с продължителната ГКТ дават основание за мониториране на серумното ниво на 25(OH)D както при изява на заболяването, така и по време на лечението с ГК. Динамичното проследяване на промените в КМП при тези пациенти е от изключителна важност при определянето на терапевтичния подход с оглед минимизиране на риска от развитие на остеопороза.

Изработените препоръки за проследяване и суплементация с калций и витамин Д се базират на данни от световната литература и от нашата клиничната практика за лечение и профилактика на дефицита на витамин Д в детската популация. Те са насочени към подобряване на витамин Д статуса при децата с ИНС с цел превенция на нарушенията в растежа, калциево-фосфорната обмяна и костния метаболизъм. Важно условие за постигане на оптимален терапевтичен ефект е осигуряването на добър контрол върху самото заболяване. Изследваните от нас деца се профилактират с калций и витамин Д, но отчитането на ползите от приложената суплементация е предмет на бъдещи проучвания.

VII. ИЗВОДИ

1. Децата с ИНС имат значимо по-висока честота на поднормено ниво на 25(ОН)D в сравнение с контролните групи, като тежък дефицит на витамин Д се наблюдава най-често при поставяне на диагнозата или в епизод на рецидив на заболяването.
2. Нивото на 25(ОН)D корелира значимо с това на серумните албумини и количеството екскретиран протеин с урината. Тази зависимост може да се използва за прогнозиране на риска от хиповитаминоза Д и същевременно потвърждава ролята на масивната протеинурия и хипоалбуминемия като основни рискови фактори за витамин Д дефицит при децата с ИНС.
3. При изследваните деца с ИНС запазената бъбречна функция е предпоставка за адекватна синтеза и постигане на нормални нива на витамин Д.
4. Предвид силната корелационна зависимост между ПТХ и нивото на 25(ОН)D, ПТХ може да се използва не само като показател за достатъчност, но и за прогнозиране на витамин Д статуса и неговите отклонения при децата с ИНС.
5. Дефицитът на витамин Д често е съпроводен от клинична симптоматика при децата с новодиагностициран ИНС или в рецидив, наличието на която може да бъде използвано като показател за преценка тежестта на хиповитаминозата.
6. Витамин Д дефицитът има значим ефект върху калциевата обмяна при децата с ИНС, като повлиява негативно предимно нивото на общия калций в серума и екскрецията му с урината, същевременно без значим ефект върху фосфорната обмяна. Сигнификантната корелация на нивото на 25(ОН)D с уринната калциева екскреция може да се използва за прогнозиране на витамин Д статуса при децата с ИНС.
7. Установената значимо по-висока честота на изоставане в растежа при децата с ИНС и витамин Д дефицит доказва важната роля на хиповитаминоза Д за възникването на тези нарушения.
8. Децата с ИНС показват значимо по-висока честота на нарушения в КМП в сравнение със здравите деца. Тези отклонения корелират най-често с понижени нива на 25(ОН)D, което дава основание дефицитът на витамин Д да бъде приет като един от основните рискови фактори за нарушение на костния метаболизъм при децата с ИНС.
9. Предвид сигнификантно по-високата честота на дефицит на витамин Д при децата с ИНС, провеждащи стандартна ГКТ в сравнение с тези без

терапия, продължителното лечение с глюкокортикоиди може да се приеме като водещ рисков фактор за възникването на хиповитаминоза Д в тази група пациенти.

- 9.1. Продължителната, високодозова ГКТ има негативен ефект върху калциевата обмяна, като повлиява значимо предимно серумните нива на общ и йонизиран калций и уринната калциева екскреция.
- 9.2. Високата честота на нарушение в растежа при децата с ИНС корелира сигнификантно с режима на ГКТ, което дава основание продължителното лечение с глюкокортикоиди да се приеме за един от основните рискови фактори, водещи до изоставане в растежа.
- 9.3. Лечението с глюкокортикоиди има значим негативен ефект върху костния метаболизъм при децата с ИНС, като най-висока честота на отклонения в КМП се доказва при провеждане на стандартна ГКТ. В нашето проучване понижена за възрастта КМП се установява само при едно дете, но застрашените от остеопороза деца са значително повече. Този тревожен факт потвърждава водещата ролята на продължителната ГКТ в сложните патогенетични механизми, свързани с нарушенията в костната структура.

VIII. ПРИНОСИ

Приноси с научен и оригинален характер

1. Настоящото проучване е първото за нашата страна, в което комплексно се анализират основните патогенетични фактори, водещи до хиповитаминоза Д при децата с ИНС.
2. Проведеното за първи път у нас изследване на серумното ниво на 25(ОН)D при деца с ИНС, съпоставено с това при други бъбречни заболявания и здрави деца, доказва сигнификантно повишена честота на витамин Д дефицит при пациентите с ИНС в детска възраст.
3. Високата честота на нарушение в растежа при хиповитаминоза Д, установена при проведеното за първи път проучване върху тази зависимост при български деца с ИНС, доказва ролята на дефицита на витамин Д като значим рисков фактор за изоставане в растежа.
4. За първи път у нас е проследена КМП при деца с ИНС и е потвърдена водещата роля на дефицита на витамин Д като основен рисков фактор за възникване на нарушения в костната структура.
5. Потвърждава се значимата роля на ГКТ за възникване на витамин Д дефицита, както и за негативните ефекти върху растежа, калциево-фосфорната обмяна и костния метаболизъм при децата с ИНС.

Приноси с приложен характер

1. Резултатите от направеното проучване върху серумното ниво на 25(ОН)D при децата с ИНС и контролните групи могат да бъдат използвани при бъдещи по-мощни проучвания за определяне на честотата на хиповитаминоза Д в българската детска популация.
2. Установената сигнификантната корелационна зависимост между нивото на 25(ОН)D с нивото на серумните албумини, количеството екскретиран протеин с урината и съотношението UCa/UCr може да намери широко приложение в рутинната практика като достъпен метод за прогнозиране на витамин Д статуса при децата с ИНС.
3. Предвид утвърдения чуждестранен опит за приложение на остеодензитометрия при продължително лечение с глюкокортикостероиди, установената силна корелационна зависимост между режима на ГКТ и отклоненията в КМП дава основание методът DXA, насочен към ранна диагностика и превенция на костните нарушения при децата с ИНС, да бъде използван в рутинната практика при тази рискова група .

4. Изработените препоръки за проследяване и суплементация с калций и витамин Д са насочени към подобряване на витамин Д статуса при децата с ИНС с цел превенция на нарушенията в растежа, калциево-фосфорната обмяна и костния метаболизъм.

IX. СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

Публикации във връзка с дисертационния труд:

- 1. Боцова В, Л. Николов, П. Йорданова, С. Елкина, Ч Петрова, Е. Бързашка**
Хипервитаминоза Д – клиничен случай от педиатричната практика.
Спешна педиатрия. Гастроентерология. Лакс бук, Пловдив, 2014, 515 - 522.
- 2. В. Боцова, Е. Костадинова**
Суплементация с витамин Д и калций при деца с идиопатичен
нефротичен синдром и хиповитаминоза Д.
JP news. 2016, 5 (191), 32-34.
- 3. В. Боцова, Е. Костадинова**
Дефицит на витамин Д и костен метаболизъм при деца с идиопатичен
нефротичен синдром.
Практическа педиатрия, 2016, 3, 4-7.

Участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд:

- 1. Botzova V., Jordanova- Laleva P., Nikolov L., Petrova Ch., Elkina S., Sabri A.,**
Balgaranov N., Petrova G.
Vitamin D status in children with idiopathic nephrotic syndrome – our result -
IFCC Worldlab Istanbul – 22-26 june 2014, Istanbul, Turkey
- 2. Венеция Боцова, Павлина Йорданова - Лалева, Чайка Петрова, Лъчезар**
Николов, Станимира Елкина, Ирина Халваджиян, Гергана Петрова, Ния
Кръстева
Влияние на глюкокортикоидната терапия върху нивото на витамин Д при
деца с идиопатичен нефротичен синдром - предварителни резултати
Национална конференция по нефрология – 9-12.10.2014г.- гр. Хисаря
- 3. В.Боцова, Йорданова - Лалева П., Костадинова Е., Русева А., Петрова Ч.,**
С.Елкина, Халваджиян И., Петрова Г.
Дефицит на витамин Д при деца с идиопатичен нефротичен синдром.
XIII – ти Национален конгрес по педиатрия – 28-31.05.2015г- Несебър, България.
- 4. В.Боцова, Костадинова Е., Петрова Ч., Тоцев Н., Варчева П., Халваджиян И.,**
Елкина С.
Растеж, костно съзряване и дефицит на витамин Д при деца с идиопатичен
нефротичен синдром.
VII Национален конгрес по нефрология - гр. Хисар – 20 - 22.11.2015г.

5. Bozhanova V., Laleva P.,Kostadinova E., Russeva A., Nikolov L., Petrova Ch., Elkina S., Petrova G., Halvajian I.

Serum levels of 25/OH/D in children with idiopathic nephrotic syndrome.

48th Annual Scientific Meeting for Paediatric Nephrology - 3-5 September,2015, Brussels

