



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ

„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА

**ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ПЕДИАТРИЯ**

д-р Николинка Йорданова Пейкова

**МЕТАБОЛИТЕН РИСК И ТЕЛЕСЕН СЪСТАВ ПРИ ДЕЦА,
РОДЕНИ МАЛКИ ЗА ГЕСТАЦИОННАТА СИ ВЪЗРАСТ
ПОРАДИ НАЛИЧНИ ГЕНЕТИЧНИ СИНДРОМИ (PRADER-
WILLI, SILVER-RUSSELL И ДРУГИ)**

АВТОРЕФЕРАТ

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

Научна специалност „Педиатрия”

Научен ръководител:

Проф. д-р Виолета М. Йотова, д.м., д.н.

ВАРНА, 2024

Дисертационният труд съдържа общо 158 страници, онагледени с 30 таблици и 8 фигури. Библиографията съдържа 382 литературни източника, от тях 11 на кирилица и 371 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита пред научно жури от Катедрен съвет към Катедра по Педиатрия на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна на 26.10.2024 г.

Научно жури:

Председател:

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

Външни членове:

Проф. д-р Даниела Авджиева-Тзавелла, д.м., СБАЛДБ „Проф. д-р Иван Митев“, гр. София

Доц. д-р Нарцис Калева – Ходжева, к.м.н., УМБАЛ „Св. Георги“, гр. Пловдив

Доц. д-р Чайка Петрова, д.м., УМБАЛ "Д-р Георги Странски", гр. Плевен

Вътрешни членове:

Доц. д-р Мира Сидерова, д.м., УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна

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

Резервни членове:

Доц. д-р Милена Белчева, д.м., УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна

Доц. д-р Маргарита Аршинкова, д.м., СБАЛДБ "Проф. д-р Иван Митев", София

Проучването и лабораторния анализ са извършени в МДЛ „Клинична лаборатория“ към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна и в лаборатория „Лабор Експрес“. DXA-скенирането в звеното по Образна диагностика към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна Докторантът работи в Първа детска клиника с ДООИЛ към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна и е част от мултидисциплинарен екип за грижа за пациенти с Прадер-Вили синдром към Варненски експертен център по редки ендокринни болести.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 12.12.2024 г. в

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел на МУВарна и са публикувани на интернет страницата на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения в текста	5
ЧАСТ I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
ЧАСТ II. ПРЕДПОСТАВКИ	9
ЧАСТ III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО.....	10
ЧАСТ IV. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ.....	11
1. Участници и методи	11
A. Подбор на участниците	11
B. Използвани методи в проспективното проучване	13
2. Статистически методи за обработка на данни	20
ЧАСТ V. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ.....	23
V.A. Трансверзално подпроучване тип „случай-контрола“, сравняващо пациенти с Прадер-Вили и контроли.....	24
1. Демографски, ауксологични и клинични характеристики на участниците.....	24
2. Диагностични рискови фактори и фамилна обремененост..	29
3. Биохимични метаболитни и хормонални лабораторни показатели.....	30
4. Показатели на телесен състав и разпределение мастна/безмастна маса.....	38
5. Оценка на качеството на живот.....	40
V.B. Трансверзално подпроучване тип „случай-контрола“, сравняващо пациенти със Силвър-Ръсел и контроли.....	42
1. Демографски, ауксологични и клинични характеристики на участниците.....	42

2. Диагностични рискови фактори и фамилна обремененост...	47
3. Биохимични метаболитни и хормонални лабораторни показатели.....	49
4. Показатели на телесен състав и разпределение мастна/безмастна маса.....	56
5. Оценка на качеството на живот.....	57
ЧАСТ VI. ОБСЪЖДАНЕ.....	60
VI.A Синдром на Прадер-Вили.....	61
VI.B Синдром на Силвър-Ръсел	79
ЧАСТ VII. ОСНОВНИ ИЗВОДИ	93
ЧАСТ VIII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	95
ЧАСТ IX. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96
ЧАСТ X. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	98
БЛАГОДАРНОСТИ.....	100

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АГВ – адекватни за гестационната си възраст
АДН - адипонектин
АН – артериално налягане
АХ – артериална хипертония
БМТ - безмастна тъкан
ДАН – диастолно артериално налягане
Т2Д – диабет тип 2
ЗД – захарен диабет
ИР – инсулинова резистентност
ИТМ – индекс на телесна маса
КГ – кръвна глюкоза
КЖ – качество на живот
КО – коремна обиколка
КМТ – кафява мастна тъкан
КП - костна плътност
МТ – мастна тъкан
МГВ – малки за гестационната си възраст
ГВ – геастационна възраст
ММ – мастна маса
МС – метаболитен синдром
МТ – мастна тъкан
НТ – наднормено тегло
НГТ – нарушен глюкозен толеранс
ОГТТ – орален глюкозо толерансен тест
ОХ - общ холестерол
ПВС – синдром на Прадер-Вили
ПК - пикочна киселина
рчРХ – рекомбинантен човешки растежен хормон
САН – систолно артериално налягане
СКО-НХ - Системата за клинично оценяване на Нетчин-Харбисън
СРС – синдром на Силвър-Ръсел
ССЗ – сърдечно-съдови заболявания
СЧ – сърдечна честота
ТГ – триглицериди
ТМ – телесна маса
ФО – фамилна обремененост
ХЗТ – хормонозаместителна терапия
ЦПП - централен преждевременен пубертет

BMC – bone mineral content (минерално костно съдържание)
BMD – bone mineral density (минерална костна плътност)
CRP – C-reactive protein (C-реактивен протеин)
DXA - dual-energy X-ray absorptiometry (двойно-енергиен рентгенов абсорбциометър)
ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay (ензимно-свързан имуносорбентен тест)
FFM – fat free mass (свободна мастна маса)
FSH – follicle-stimulating hormone (фоликуло-стимулиращ хормон)
GnRHa – gonadotropin-releasing hormone agonist (агонист на гонадотропин рилийзинг хормон)
HMW – high molecular weight (високо молекулно тегло)
HOMA-IR – Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност)
HDL-C - high-density lipoprotein cholesterol (HDL-холестерол)
IGF-1 – insulin-like growth factor-1 (инсулиноподобен растежен фактор 1)
IOTF - International Obesity Task Force (Международна работна група за борба със затлъстяването)
LM – lean mass (безмастна/мускулна маса)
LDL-C - low-density lipoprotein cholesterol (LDL-холестерол)
LH – luteinizing hormone (лутеинизиращ хормон)
OR - odds ratio (съотношение на шансовете)
PCR – polymerase chain reaction (полимеразна верижна реакция)
SDS – standard deviation score (Z-скор)
UPD - maternal uniparental disomy (майчина еднородителска дизомия)

ЧАСТ I

Въведение

Синдромът на Прадер-Вили (ПВС) е състояние, което се характеризира с изразена мускулна хипотония в неонаталния период, експесивно наддаване на тегло поради липса на чувство за ситост след 3-4 г.в., нисък ръст, хипогонадизъм и психиатрични отклонения.

Деца с Силвър-Ръсел синдром (СРС) се раждат малки за гестационната си възраст (МГВ – деца, родени с тегло и/или ръст под - 2 SD спрямо степента си на зрялост) (Hokken-Koelega et al., 2023), постнатално не наваксват в растежа, имат характерен дисморфизъм (триъгълно лице, обърнати надолу устни ъгли, микрогнатия, изпъкнало чело, неправилно съзъбие) и телесна асиметрия.

Свързващи звена при ПВС и СРС са някои от механизмите на възникване на генетичния дефект. И в двата случая се касае за *геномен импринтинг*. Алелите на някои гени се експресират само от майчиния геном, а други само от бащиния, като двата хаплоидни генома взаимно се допълват, за да обезпечат нормален фенотип. Метилирането на участък в едната от родителските хромозоми води “изключване” на гените в този регион и съответно до различни нарушения (Gabriel et al., 1998). Други общи характеристики са ниското тегло при раждане и развитието на ранни метаболитни усложнения (Clayton et al., 2007). Между 20 и 65 % от децата с ПВС се раждат МГВ (Goldstone et al., 2008; Newsome et al., 2003; Salvatoni et al., 2014; Srebnik et al., 2020), а първоначално се е смятало същото и за 100% от децата със СРС. При пациентите със СРС се наблюдават зависимости, характерни за феталната хипотеза – ниското тегло при раждането е свързано с увеличен риск от сърдечно-съдови заболявания, хипертония, дислипидемия, затлъстяване, инсулинова резистентност и тип 2 захарен диабет (Clayton et al., 2007; Huxley et al., 2000; Murtaugh et al., 2003; Takenouchi et al., 2015a; Wakeling et al., 2017). При ПВС и СРС е установен по-нисък процент мускулна маса в сравнение със здрави контроли (Azzi et al., 2015; Brambilla et al., 1997; Rubin et al., 2013; Theodoro et al., 2006; Wakeling et al., 2017). Лечението с рекомбинатен човешки растежен хормон (рчРХ) и при двете групи

пациенти води до увеличаване процента на мускулна маса. В литературата до момента не се открива публикувано проучване за установяване на корелация между намаленото количество мускулна маса и метаболитния профил при тези пациенти.

Гореизброените сходства и неизяснени все още връзки ни накураха да изберем тези две групи пациенти. Освен това, в последните години концепцията за подобрене на клиничната грижа и познание в областта на редките болести (каквито са и двата синдрома) стават все по-интересна част от съвременната наука и практика.

ЧАСТ II. ПРЕДПОСТАВКИ

1. Липса на оценка на метаболитния профил на пациентите ПВС и СРС в България и обобщени резултати, които да се съпоставят със световните данни.
2. Оскъдни глобални данни за взаимовръзките на количеството мускулна маса с метаболитния статус при пациенти с ПВС и СРС.
3. Наличие на подходяща и редовно проследявана група за изследване, с потвърдени диагнози – пациентите, лекувани в УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна от 2000 г. до сега. Като пациенти на национално обозначения от 2016 г. Експертен център по редки ендокринни болести, данните на всички пациенти са въведени в Националния регистър за редки болести.
4. Наличие в страната на реимбурсирана терапия с РХ за пациентите с ПВС и на достъп до РХ чрез Инициативата на Президента „Българската Коледа“ за пациентите със СРС. Добро обезпечаване на диагностиката и лечението на тези пациенти от НЗОК.
5. Развитие на мрежи по редки ендокринни болести в световен мащаб и нарастваща нужда от сформирание на мултидисциплинарни екипи от различни тясно профилирани специалисти, което да доведе до индивидуализиране и подобряване на грижата за пациентите с редки импринтинг синдроми, при проучване и съобразяване с желанията от пациентите и техните семейства резултати от лечението.
6. Развитие на националната колаборация в областта на импринтинг синдромите и публикуване на Национален консенсус за лечение на деца с ПВС, както и фармакотерапевтично ръководство, вкл. и за двата синдрома.

ЧАСТ III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО:

Цел

Да се направи оценка на сърдечно-съдов (СС) и метаболитен риск при пациенти с ПВС и СРС в зависимост от мастната и мускулната им маси.

Задачи

1. Да се оцени клиничния и лабораторен профил на пациенти с ПВС и СРС, които се проследяват във Варненски експертен център по редки ендокринни болести (ВЕЦРЕБ).

2. Да се определи честотата на метаболитни и СС нарушения при пациенти с ПВС и СРС в сравнение със съпоставими по пол, възраст и частично според ИТМ здрави контроли.

3. Да се анализира телесната композиция при пациенти с ПВС и СРС и връзката ѝ със СС и метаболитни показатели.

4. Да се проучи качеството на живот при тези две групи пациенти.

ЧАСТ IV. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

1. Участници и методи

А. Подбор на участниците

Проучването започна 2 месеца след получаване на етично разрешение от КЕНИ (01.07.2021 г.).

За осъществяване на поставените цел и задачи на настоящия научен проект се проведеха две паралелни трансверзални подпроучвания тип „случай-контрола“:

1. Трансверзално подпроучване тип „случай-контрола“, сравняващо пациенти с ПВС и съответстващи по пол, възраст и ИТМ здрави контроли.

2. Трансверзално подпроучване тип „случай-контрола“, сравняващо пациенти със СРС и съответстващи по пол, възраст и ИТМ здрави контроли.

В изследването, което се проведе през периода м. 09.2021 – 09.2023 г., взеха участие **82 пациенти** (25 с генетично доказан ПВС и 18 с генетично доказан или клиничен СРС, както и 39 здрави контроли, съответстващи по пол, възраст и частично по ИТМ). И двете пациентски групи (88% от ПВС и 94,4% от СРС), с изключение на трима пациенти с ПВС и един със СРС, са обследвани на фона на провеждана терапия с рчРХ. Общо 78 от всички пациенти бяха обследвани в хода на хоспитализация в Първа детска клиника с ДООИЛ, а останалите 4, поради навършване на пълнолетие, в Клиника по ендокринология и болести на обмяната на УМБАЛ „Света Марина“.

Критерии за включване на пациенти:

- Доказан генетично синдром на ПВС и клинично или генетично доказан СРС.

- Възраст от 1 мес. до 35 год.

- Подписано информирано съгласие от родител или настойник на лицата под 18 годишна възраст както и на декларация за защита на личните данни, след етично разрешение от КЕНИ.

- Подписано информирано съгласие от личен асистент (родител), както и на декларация за защита на личните данни на лицата над 18 годишна възраст, след етично разрешение от КЕНИ

- Участващите пациенти да са системно (над 6 месеца) наблюдавани в Експертен център, с изключение на новодиагностицираните в ранна неонатална възраст.

Критерии за включване на контроли:

- Възраст от 1 мес. до 35 години
- Съответствие по пол, възраст и частично по ИТМ с включените случаи.

- Подписано информирано съгласие от лице над 18 г.в., родител или настойник на лицата под 18-годишна възраст, както и на декларация за защита на личните данни след етично разрешение от КЕНИ.

Изключващи критерии за пациенти и контроли:

- Тежки придружаващи соматични или психични заболявания.

- Остра инфекция по време на изследването или в предходните 2 седмици.

- Тежки оперативни интервенции в предходните 6 месеца.
- Отказ от подписване на информирано съгласие.

За намаляване на риска при обследването на пациентите са взети следните мерки:

1. Уточняване на удобен за родителите на пациентите ден и час за рутинна планова хоспитализация, в хода на която да се извършат изследванията. Контролната група пациенти бяха обследвани в хода на хоспитализация по друг повод, като след разговор с родителите и с тяхно съгласие към предвидените изследвания бяха извършени и необходимите по протокол.

2. Даване на подробни разяснения за подписване на информирано съгласие и въпросник лично от изследователя (Н.Й.) и съизследователя (М.Д.), с въвеждане на идентификационни кодове, непозволяващи идентификация на участниците. Съхранение на информацията се осъществи в Катедрата по педиатрия и към МУ – Варна, на територията на Първа детска клиника на МБАЛ «Св. Марина».

3. Стандартни мерки за вземане на венозна кръв, след предварително подробно обяснение на родителите и детето за протичането на процедурата.

4. Предоставяне на допълнителна информация на родителите за начина на протичане на DEXA изследването, както и за липсата на негативни ефекти от него върху здравето на детето.

Б. Използвани методи в проспективното проучване

Прспективното проучване включва изследване на антропометрични показатели, метаболитни маркери, телесен състав, и качество на живот при пациенти с ПБС и СРС, корелациите между тях, както и утвърждаване на нови предиктори за СС и метаболитен риск.

Всички пациенти и контроли са включвани в проучването след запознаване на родителите (придружителите) с целите и очакваните резултати от изследването и след подписване на информирано съгласие (два вида – за пациенти под 18 г.в. и над 18 г.в.).

Участието на родителите, както и това на тяхното дете, бе напълно доброволно. Беше дадена възможност да се оттеглят от проучването по всяко време, без да дават обяснение за това и без това да води до никакви последствия за тях. Цялата събрана информация по проучването е анонимна и се съхранява на хартиен носител на територията на Първа детска клиника с ДООИЛ

След запознаване на пациентите и родителите с целта и предстоящите процедури и очаквани резултати от изследването, в деня на подписване на информирано съгласие бе провеждано интервю за събиране на анамнестични данни и на пациентската група бе предоставен въпросник, имащ за цел да се изследва качеството на живот.

Б1. Анкетен метод – В деня на подписване на информираното съгласие и декларацията за защита на личните данни се проведе интервю с пациентите и контролите. За пациентската група бяха адаптирани два отделни варианта – за ПБС и за СРС, като се имат предвид специфичните им характеристики за различните възрастови периоди. Двете пациентски групи бяха подробно разпитани за информация относно фамилна обремененост със СС и

метаболитни заболявания, данни за темп на растеж, родителски и таргетен ръст, предходни и придружаващи заболявания, включително преждевременен пубертет, беше уточнена датата на поставяне на диагнозата и вида на генетичния резултат, прием на медикаменти, включително лечение с rчРХ и GnRH-агонист, начало на терапията и дозировка.

За пациентите с ПВС към анамнезата бяха включение въпроси за липса или наличие на олигохидрамнион, полихидрамнион, намалени движения на плода, начин на зачеване, механизъм на раждане, гестационна сецмица, дължина и тегло при раждане, оценка по крива на Fenton дали се касае за плод, роден МГВ, осъществявано ли е хранене със сонда.

За пациентите със СРС се търсаха насочено данни за наличие или липса на олигохидрамнион, интраутеринна рестрикция в растежа, намалени движения на плода, начин на зачеване, механизъм на раждане, гестационна сецмица, дължина, тегло и обиколка на глава при раждане, оценка за релативна макроцефалия и оценка по крива на Fenton дали се касае за плод, роден МГВ, осъществявано ли е хранене със сонда, оплаквания от запек, нощно изпотяване, както и оценка на останалите критерии по Нетчин-Харбисън (изоставащ постнатален растеж $\leq -2\text{SDS}$ на 24-месечна възраст или $\leq -2\text{SDS}$ от MPTH на 24 месеца; затруднения в храненето и/или $\text{BMI} \leq -2\text{SDS}$ на 24-месечна възраст; изпъкнало чело на възраст 1-3 години; телесна асиметрия). На контролната група пациенти беше свалена подробна анамнеза по правилата на добрата медицинска практика, като едновременно бяха включени общите въпроси за двете пациентски групи, посочени по-горе.

B2. Въпросник за оценка качество на живот - Quality of Life Inventory–Disability (QI-Disability)

След интервюто на родителите на пациентите беше предоставен въпросник за оценка качеството на живот, адаптиран за пациенти с ментално изоставане. QI-Disability е валидиран от Downs et al. (Downs et al., 2019) сред 253 пациента с ментално изоставане (синдром на Rett, синдром на Down, церебрална парализа и пациенти от аутистичния спектър). Авторката му е дала писмено разрешение за употребата на въпросника в нашето проучване. В него се оценяват следните основни групи показатели: физическо

здраве, положителни и отрицателни емоции, социални взаимовръзки, свободно време и независимост. В заключение се установява, че въпросникът е надеждна мярка за качеството на живот в целия спектър на интелектуалните увреждания, като дава възможност по-лесно да се идентифицират интервенциите, които отговарят на специализираните нужди на пациента, както и да се отчита резултатът от тях. При обработката на данните от главния изследовател беше направено точкуване по отделно на всеки домейн по правилата на Ликертовата скала, след което резултатите бяха трансформирани в проценти.

Б3. Антропометрия.

Сутрин на гладно в деня на идването в Клиниката бе проведена антропометрия. На пациентите и здравите контроли бяха измервани ръст, тегло и коремна обиколка. Теглото се определи с точност до 0,1 kg посредством калибрирана дигитална везна SECA 861 (SECA Ltd, Hamburg, Germany), като всяко дете беше изтеглено без обувки и с леко облекло, като е поставено и инструктирано да стои неподвижно със събрани крака, в центъра на теглилката.

Ръстът бе определен със стандартен монтиран на стената изправен стоеж и глава, позиционирана при хоризонтална Франкфуртска равнина, като към вертикалната част на стадиометъра се допират главата и задните части. По този начин измерването бе провеждано в два последователни пъти и беше документирана средната стойност.

ИТМ се изчисли по стандартната формула - $\text{ИТМ} = \text{Тегло (kg)} / \text{ръст}^2 \text{ (m}^2\text{)}$. Пациентите и здравите контроли бяха класифицирани спрямо международните възрастови и полови специфични референтни стойности по Cole (Cole et al., 2000) за 85-и и 95-и персентил на ИТМ в детско-юношеска възраст (за участниците над 2-годишна възраст) и съответните диагностични стойности за възрастни (Alberti et al., 2006).

Коремната обиколка беше измервана с точност до 1 mm с помощта на еластичен, неразтеглив метър (SECA 201). Измерването бе провеждано при поставяне на метъра върху кожата по средата на средната аксиларна линия, свързваща 10-то ребро и *crista iliaca*

anterior superior в два последователни пъти, като бе документирана средната стойност. Участниците бяха класифицирани спрямо нормите за ОК за български деца и юноши по пол и възраст (Galcheva et al., 2009) или според IDF критериите при навършена 18-годишна възраст. (Zimmet et al., 2007)

Б4. Клиничен преглед.

След стандартните измервания бе извършен обстоен преглед по органи и системи, включващ измерване на артериално налягане и сърдечна честота. Пулсовата честота се измери двукратно през 5 мин. на а. radialis на дясна ръка след 10 мин. покой в седнало положение, като беше записвана втората стойност. АН се регистрира със сфигмоманометър по метода на Korotkoff в седнало положение след 10 мин. покой, двукратно през 5 мин., за анализа се използва средната аритметична стойност поотделно за САН и ДАН. Наличието на хипертония (сistolна, диastолна или и двете) беше определено като стойност над 95-ти перцентил според референтните стойности на European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents (2016), за съответните пол, възраст и ръст. (Lurbe et al., 2016)

Стадият на пубертетно развитие беше определен въз основа на вторичните полови характеристики по скалата на Tanner.

Наличието на патологични отклонения в соматичния статус, влизащи в основните характерни особености на двата синдрома бяха отбелязвани при прегледа. За ПВС това са наличие на сколиоза, крипторхизъм, за СРС – релативна макроцефалия, микрогнатия, слабо изразена мускулна маса, клинодактилия на 5-ти пръст на ръката, изпъкнала пета, раменни тръпчинки, синдактилия на втори и трети пръст на крака, телесна асиметрия, сколиоза.

Б5. Лабораторни биохимични и хормонални проби

След провеждането на антропометрия и документирането на соматичния статус се извършиха биохимични и хормонални изследвания от еднократни взета венозна кръв след 12 часова хранителна пауза. Запазван бе серум на - 800 С, с цел еднократно извършване на отделните анализи за постигане на максимална

аналитична точност. Изследваните параметри са кръвна глюкоза (КГ) и серумен инсулин на гладно и в хода на стандартен орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ при деца –натоварване с 1,75 g глюкоза на килограм тегло, с максимална доза от 75 g), със стойности, документирани на 30-та и 120-та минута, липиден профил - общ холестерол, триглицериди, HDL-холестерол, LDL-холестерол, пикочна киселина, CRP, гликиран хемоглобин, кортизол, SHBG, лептин, високомолекулен адипонектин, айризин.

Инсулиновата резистентност се оцени по сурогатната мярка HOMA-IR по следната формула:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{КГ на гладно в mmol/l} \times \text{инсулин на гладно в IU/ml}) / 22,5$$

Бяха използвани следните аналитични методи:

Глюкоза – изследвана чрез биохимичен анализатор ADVIA 1800 чрез ензимен-хексокиназен метод.

Общ холестерол – изследван с апарат - биохимичен анализатор ADVIA 1800 чрез тристъпна ензимна реакция със завършек на Триндлер.

HDL – холестерол - изследван с апарат - биохимичен анализатор ADVIA 1800 чрез директен ензимен метод с елиминация/каталаза.

LDL – холестерол – изследван с апарат - биохимичен анализатор ADVIA 1800. При стойност на триглицеридите < 4.5 mmol/L е изчислен по формулата на Friedewald:

$$\text{LDL-холестерол} = \text{общ холестерол} - (\text{HDL-холестерол} + \text{триглицериди} / 2.2).$$

При стойност на триглицеридите > 4.5 mmol/L е измерен с директен ензимен метод с елиминация/каталаза.

Триглицериди - изследвани с апарат - биохимичен анализатор ADVIA 1800 чрез тристъпна ензимна реакция със завършек на Триндлер.

CRP – изследван с апарат - биохимичен анализатор ADVIA 1800 чрез латекс усилен имунотурбидиметричен анализ.

Пикочна киселина – изследвана с апарат - биохимичен анализатор ADVIA 1800 чрез ензимен метод с уриказа.

SHBG – изследван с апарат - анализатор Immulite 2000 чрез хемилуминисцентен имуноанализ.

IGF-1 – изследван с апарат - анализатор - Immulite 2000 чрез хемилуминисцентен имуноанализ.

IGFBP-3 – изследван с апарат - анализатор - Immulite 2000 хемилуминисцентен имуноанализ.

Кортизол – изследван с апарат - анализатор - ADVIA Centaur CP чрез хемилуминисцентен имуноанализ

Инсулин – изследван с апарат - анализатор - Roche Cobas 6000 чрез електрохемилуминесцентен имуноанализ.

Гликиран хемоглобин – изследван с апарат - анализатор - Roche Cobas 6000 чрез метод, стандартизиран съгласно DCCT/NGSP. Резултатите са представени в %, изчислен от съотношението HbA1c/Total Hemoglobin (THb). HbA1c е измерен чрез турбидиметричен имуноанализ. THb е измерен чрез колориметричен метод.

Лептин – реактив с реф. № MD53001 от каталог на Тесан. Лептин имуноензимен метод – тип „Сандвич“ (ELISA), използващ две специфични антитела с висок афинитет, който служи за количествено измерване на човешки лептин. Лептинът в пробите се свързва с първото антитяло върху микротитърната плака. В следващата стъпка второто специфично анти-лептиново антитяло се свързва на свой ред с имобилизирания лептин. То е маркирано с биотин и се прилага заедно със стрептавидин-пероксидаза-ензимен конюгат. В последващата субстратна реакция промяната на цвета е катализирана количествено в зависимост от нивото на лептин в пробите. Абсорбцията е пропорционална на концентрацията на лептина. Точността на кита е: intra-assay variability 6.3-7%, inter-assay variability 7,88 – 19,21%; чувствителност <0,25 ng/ml, обхват 0,25 – 100 µg/l.

Високомолекулен /HMW/ адипонектин / АДН / – реактив с кат. № EH4453 от каталог на Fine Test. Това е имуноензимен метод – тип „Сандвич“ – (ELISA), която протича на три етапа. Анти-HMW адипонектиновото антитяло е предварително покрито върху 96-ямкова плака (първа реакция). Биотин свързано анти-HMW адипонектиново антитяло се използва като антитяло за откриване. Стандартите и пробите се добавят към ямките впоследствие. След инкубация, несвързаните конюгати се отстраняват чрез измивен

буфер. След това се добавя биотин-свързаното анти тяло за откриване за свързания с НМВ АДН, който е конюгиран върху покривното анти тяло (втора реакция). След второ измиване на несвързаните конюгати се добавя стрептавидин-пероксидаза-ензимен конюгат (трета реакция). Следва трето измиване, след което се добавят тетраметилбензидин субстрати, за да се визуализира ензимната реакция. Тетраметилбензидин се катализира от стрептавидин-пероксидаза-ензимения конюгат, в следствие на което се получава синьо оцветяване, което става жълто след добавяне на стоп разтвор. Концентрацията на НМВ АДН в пробата се изчислява от абсорбцията измерена при 450 nm и абсорбцията на стандартен разтвор измерена по същото време. Точността на кита е: чувствителност до 0,469 ng/ml, обхват 0,8-7,6 µg/ml.

Айризин – реактив с кат. №RAG018R от каталог на BioVendor. Компетитивен имуноензимен метод – тип „Сандвич“ – (ELISA) за количествено определяне на АЗ в човешки биологични течности (плазма, серум, клетъчна културална супернатанта). Поликлонално анти тяло, разпознаващо айризина реагира с поредица от предварително определени рекомбинантни айризинови стандартизирани протеини или конуриращи се проби върху плочката с айризиново покритие. Относителната им реактивност се съпоставя с тази на стандартизираните протеини. Точността на кита е: intra-assay variability 4,86 – 6,74%, inter-assay variability 9,67 – 9,71%; чувствителност до 1 ng/ml, обхват 0.001 µg/ml – 5 µg/ml.

Б6. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) – След преминаването през гореописаните процедури, с цел определяне на телесната композиция и измерване количествата на безмастна (мускулна), мастна и костна маса се проведе DXA изследване на участниците, с изключение на тези, които не дадоха съгласие или бяха неспособни да преминат през протокола на изследването (възраст под 1 година, поради невъзможност да останат неподвижни за необходимия период от време или хиперактивно поведение). Измерването се извърши без предварителна информация на изследователя относно клиничното състояние и лабораторните резултати на участниците.

DXA е рентгенова изобразителна техника, при която от рентгеновата тръба се излъчва лъчение с два енергийни пика/лъча,

при преминаване, на които през тъканите се отчита различното им отслабване според типа вещество (тъкан), през която преминават. Като резултат от изследването с DXA се получава информация за три компартмента: безмастна (мускулна), мастна и костна маса. Атенюацията на лъчите от различните тъкани се приема за константа и се използват атенюационни константи, определени за т.нар. „стандартен човек“. Поради процесите на растеж и развитие в детска възраст сравнението с константа дава по-голяма възможност за системни грешки, което налага използването на по-специфична софтуерна програма за деца (Lunar Prodigy). (Мина Латева, 2015; Ралица Попова and Виолета Йотова, 2013)

Директно отчетените от апарата параметри са следните: Bone Mineral Density (BMD)(g/cm²), BMD age-matched Z-score, LBM/height (p), BMC/LBM(p), Lean Mass (LM) (g), Fat Free mass (FFM) (g), Bone Mineral Content (BMC) (g), Fat (Мазнини) %. В анализа на данните са използвани тези от тях, които имат пряко отношение към костната плътност, безмастната и мастната маса, които са част от специфичната телесна композиция при двете пациентски групи. Z-score се определя по формулата:

$$z = (x - \mu) / \sigma,$$

където z е Z-score, x е променливата, която изследваме (в случая КМП), μ е средната стойност на величината за конкретния пол и възраст, а σ е стандартното отклонение. Z-стойността нормализира отклонението и дава възможност за сравнения, независимо от вида на използвания стандарт.

2. Статистически методи за обработка на данни

При обработката на данните се използваха следните методи на анализ:

2.1. Метод на статистическа групировка на данните – признаците са подредени според вида си във вариационни, интервални, категорийни, степенни и динамични статистически редове.

2.2. Метод на статистическо оценяване:

а) точкови оценки – за изчисляване на средната аритметична величина на непрекъснати признаци;

б) интервални оценки:

- Доверителна вероятност (сигнификантност) – p . При коефициенти $p=0,95$ (95%), грешката от I род е 0,05 (5%);

- Интервали на доверителност (CI). Използвани са 95% интервали на доверителност около точковата оценка, които се интерпретират като вероятност този интервал да съдържа реалната точкова стойност в 95% от случаите.

2.3. *Графичен метод* – използвани са линейни и плоскостни графични изображения, кръгови и кръгово-секторни диаграми, стереограми и символни диаграми.

2.4. *Непараметричен анализ* – при оценка на категориите признаци е използван критерий χ^2 (хи-квадрат) по Pearson. За сравненията по пол и възрастови групи се приложиха Mann-Whitney и Kruskal-Wallis непараметрични тестове.

2.5. *Корелационен анализ* – определени са еднопроменливи коефициенти на линейна корелация по Pearson.

При оценка на някои признаци е използван и парциален множествен корелационен анализ, където при оценка на връзката между две променливи е отчетено влиянието и на други фактори, напр. пол, възраст и др.

Корелационният коефициент r може да приема стойности между 0 и -1 при обратно пропорционална връзка и между 0 и +1 при права.

Оценка на силата на взаимовръзката между два признака чрез коефициента на корелация r е:

- Ако r е под 0,30 – слаба корелация
- Ако r е между 0,30 и 0,50 – умерена корелация
- Ако r е между 0,50 и 0,70 – значителна корелация
- Ако r е между 0,70 и 0,90 – силна корелация
- Ако r е над 0,90 – много силна корелация

2.6. *Вариационен анализ* - при сравняване на непрекъснати променливи е използван t-критерият на Student-Fisher при независими извадки, като при сравняване на данните на един и същ участник е използван t-тест по двойки. При множествени сравнения

на признаци с няколко категории е правена корекция на стойността на p по Bonferroni според броя на сравненията.

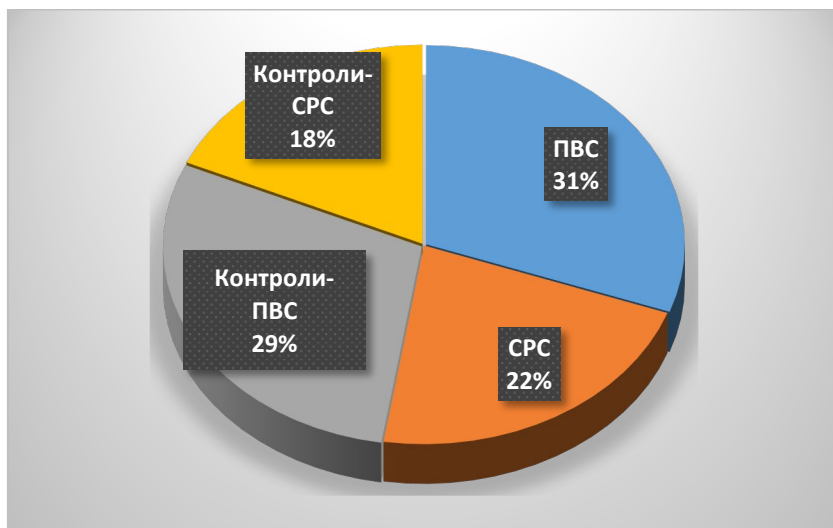
2.7. *Линеен регресионен анализ* – за комплексна оценка на независимия ефект на отделни признаци върху дадена непрекъсната променлива се приложи многофакторен линеен регресионен анализ.

Всички стойности са представени като средна стойност $\pm$ стандартно отклонение (SD). При всички сравнения $p < 0,05$ се приема за статистически сигнификантно. Данните в разработката са обработени с помощта на специализиран статистически пакет за персонален компютър – SPSS for Windows, версия 25.0 (Chicago, IL, USA)

ЧАСТ V. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

След прилагане на всички включващи и изключващи критерии на протокола за участие в проучването, общият брой на участниците е **82** (38 от мъжки пол), на средна възраст $10,3 \pm 5,9$ г. (0,25-33 г.). С оглед изпълнението на поставените задачи, те са разпределени в 4 подгрупи, представени на *Фиг. 1*.

От всички участници **25** (15 момчета) са с генетична диагноза **ПВС**, а **18** (8 момчета) - с генетична и/или клинична диагноза **СРС** съгласно установените критерии от СКО-НХ. Останалите 39 здрави контроли са разделени в 2 подгрупи: **24** здрави контроли (11 момчета), съответстващи по пол, възраст и ИТМ на пациентите с ПВС (**Контроли-ПВС**) и **15** здрави участници (4 момчета), съответстващи по изброените критерии на пациентите със СРС (**Контроли-СРС**).



Фиг. 1. Разпределение на участниците по групи (%).

V.A Трансверзално подпроучване тип „случай-контрола“, сравняващо пациенти с ПВС и съответстващи по пол, възраст и ИТМ здрави контроли.

1. Демографски, ауксологични и клинични характеристики на участниците.

В това подпроучване, след подписано информирано съгласие, взеха участие общо **49** пациента/здрави контроли (27 момчета) на средна възраст $11,3 \pm 6,4$ г. (0,3-33,0 г.), като не се установява значима разлика в разпределението по пол и възраст между участниците в двете групи (**Табл. 1**).

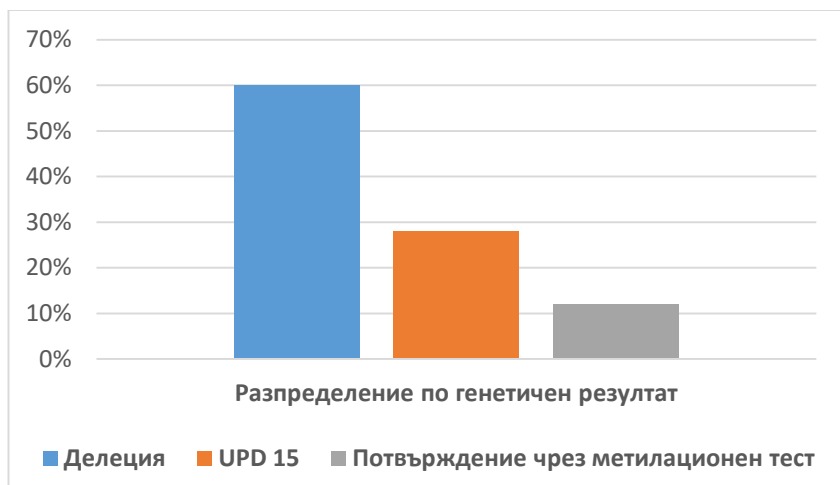
Табл. 1. Демографски характеристики на участниците по групи.

Показател	ПВС (n=25)	Контроли (n=24)	Р
Пол N (%)			NS
момче	16 (64)	11 (45,8)	
момиче	9 (36)	13 (54,2)	
Възраст (год.)	$11,3 \pm 8,2$	$11,3 \pm 3,9$	NS

Резултатите са представени като абсолютен брой (%) или средна стойност $\pm SD$.

NS – несигнификантна разлика.

Диагнозата ПВС е потвърдена при всички пациенти чрез генетичен анализ, проведен на средна възраст $3,9 \pm 5,0$ г. (0,1-15,0 г.), като разпределението на установените *генетични варианти* е представено на **Фиг. 2**. В обхванатата от нас ПВС група с най-голяма честота се доказва наличие на делеция на 15-та хромозома, докато при трима от пациентите диагнозата е потвърдена чрез метилационен тест.



Фиг. 2. Генетичен вариант при пациентите с ПБС (%).

Средната възраст на начало на лечение с рчРХ е $5,1 \pm 5,1$ г., като 88% ($n=22$) от тях са на терапия към момента на обследването, 4 % ($n=1$) никога не са се лекували, а 8% ($n=2$) са прекратили лечение поради липса на реимбурсация след навършване на пълнолетие. Средната доза е $0,024 \pm 0,001$ мг/кг/дн. (0,007-0,035), като в това число влизат и пациенти, които се лекуват с доза за възрастни (0,4-0,6 мг/дн).

Следвайки протокола на това подпроуване, при всички участници се проведеха ауксологични измервания, клинична оценка (вкл. САН, ДАН, СЧ и определяне на стадия на пубертетно развитие по Tanner).

Табл. 2. Антропометрична, клинична и пубертетна оценка на участниците по групи.

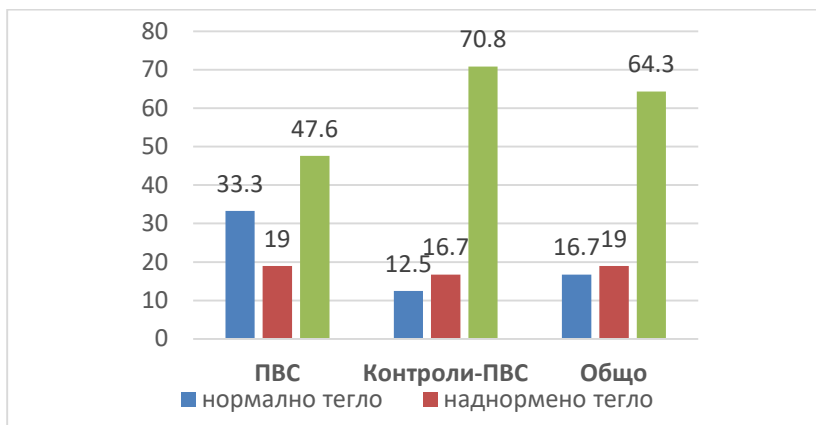
Показател	ПВС (n=25)	Контроли (n=24)	p
Тегло (kg)	57,0 (16,7-82,0)	69,7 (54,8-83,9)	NS
Ръст (cm)	137,4 (103,2-160,0)	156,2 (144,2-163,8)	0,017
ИТМ (kg/m ²)	24,1 (15,5-31,1)	29,4 (24,9-32,7)	NS
ОК (cm)	79,8 (52,5-95,1)	90,0 (79-102,0)	NS
САН (mmHg)	103,0 (95,0-113,5)	120,0 (115,0-125,5)	<0,001
ДАН (mmHg)	75,0 (65,0-79,5)	80,0 (72,5-82,5)	0,046
СЧ (уд./мин.)	93,5 (81,5-105,3)	98,0 (88,8-104,0)	NS
Пуб. стадий по Tanner N (%)			
1 ст.	11 (44) (0,6-12,8)	7 (29,2) (3-8,2)	0,046
2 ст.	5 (20) (8,6-16,6)	3 (12,5) (10,1-13,4)	
3 ст.	4 (16) (13,4-22,8)	3 (12,5) (10-15,4)	
4 ст.	4 (16) (16,3-33)	8 (33,3) (11,6-16,5)	
5 ст.	0	3 (12,5) (15,2-16,8)	

Резултатите са представени като медиана (25^{ти}-75^{ти} персентил) или абсолютен брой (%). NS – несигнификантна разлика.

От всички антропометрични показатели, единствено по отношение на ръста се установява сигнификантна разлика между участниците от двете изследвани групи (**Табл. 2**), като пациентите с ПВС са значимо по-ниски спрямо здравите контроли ($p=0,017$). Разликата в показателите на генерализирано и абдоминално затлъстяване (ИТМ и ОК) не достига степен на значимост ($p>0,05$), въпреки че случаите демонстрират по-ниски стойности на медианата спрямо тези на контролите. Прилагайки парциален корелационен анализ, след контролиране по пол и възраст, се доказва очакваната правопрпорционална корелация между ИТМ и ОК както при пациентите с ПВС ($r=0,784$, $p<0,001$), така и при контролната група ($r=0,757$, $p<0,001$).

На **Фиг. 3** е представена честотата на генерализирано наднормено тегло и затлъстяване сред участниците. Установява се,

че 1/5 от пациентите с ПВС са с наднормено тегло, а почти половината са с генерализирано затлъстяване.



Фиг. 3 Честота на наднормено тегло и затлъстяване за всички участници, с разпределение и по групи (%).

При участниците над 6-годишна възраст се изчисли и *относителния дял на абдоминално затлъстяване*. Установи се, че с централно затлъстяване са 62,7% от включените в анализа ПВС-пациенти (n=22) и 66,7% от съответстващите контроли.

Анализът на данните показва сигнификантно по-ниски стойности на САН и ДАН при пациентите с ПВС спрямо контролите ($p < 0,05$), докато разликата в измерената СЧ между двете групи не достига значимост.

Установи се, че със систолна хипертония са 4,0% от пациентите с ПВС и 29,2% от контролната група, докато диастолна хипертония се установява при 16,0% от участниците със синдромно заболяване и 20,8% от съответстващите контроли.

Коремната обиколка показва добра корелация със САН за всички участници ($r = 0,463$, $p = 0,004$). Корелационните зависимости между показателите на адипозитет, АН и СЧ, след отчитане на влиянието на възрастта и пола на участниците от двете групи, са представени на **Табл. 3**. След проконтролиране на анализа и по ИТМ, само при пациентите с ПВС се установи наличието на *права*

зависимост между ОК и САН ($r=0,864$, $p<0,001$) и ОК и ДАН ($r=0,534$, $p=0,033$), т.е. по-изразеното натрупване на абдоминална мастна тъкан при пациентите със синдромно затлъстяване се асоциира с неблагоприятни хемодинамични промени, които са независим предиктор за ССЗ в зряла възраст.

Табл. 3. Корелационни коефициенти между показателите на затлъстяване, АН и СЧ по групи, с отчитане на влиянието на пола и възрастта.

	ПВС				КОНТРОЛИ			
	ОК		ИТМ		ОК		ИТМ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
САН	0,638	0,006	0,140	NS	0,620	0,022	0,628	0,022
ДАН	0,508	0,037	0,240	NS	0,263	NS	0,095	NS
СЧ	-0,170	NS	0,186	NS	0,376	NS	0,369	NS

NS – несигнификантна разлика.

Установява се, че пациентите с ПВС са със забавяне в пубертетното развитие в сравнение със здравите контроли, въпреки липсата на сигнификантна разлика по пол и възраст между двете групи участници (**Табл. 2**). Близко 2/3 от пациентите с ПВС са в предпубертетен или начален стадий на полово развитие, при липса на пациент с напълно завършен пубертет. На фона на тези данни при двама от пациентите със синдрома (14,3%) е доказано наличие на централен преждевременен пубертет, наложило лечение с депо препарат на GnRH аналог, като след прекратяване на лечението също не са завършили напълно пубертетното си развитие.

При **8 (53,3%)** от всички момчета с ПВС е установен едностранен/двустранен крипторхизъм, наложил провеждане на орхидопексия, а при **3 (30%)** от момчетата с ПВС се съобщава за вече настъпило спонтанно или хормонално индуцирано менархе.

Всички пациенти с ПВС имат характерни дисморфични клинични характеристики на синдрома, а наличие на сколиоза се установява при **29,2%**. Подобни клинични белези не са демонстрирани при нито един от участниците-контроли.

2. Диагностични рискови фактори и фамилна обремененост.

При всички участници се анализира честотата на водещите белези, част от диагностичния алгоритъм за оценка на пациентите с ПВС, като данните за двете изследвани групи са представени на **Табл.4.**

Табл. 4. *Диагностични белези при участниците по групи*

Показател	ПВС	Контроли	p
Тегло при раждане (g)	2560±502	3084±548	0,001
Ръст при раждане (cm)	47,8±2,5	49,5±3,4	NS
Гестационна седмица	37,6±2,8	38,0±2,2	NS
Олигохидрамнион (%)	32	0	0,006
Полихидрамнион (%)	12	0	
Намалени движения на плода (%)	68	0	<0,001
Храненене със сонда (%)	60	0	<0,001

*Резултатите са представени като средна стойност±SD или %
NS – несигнификантна разлика*

Родени МГВ са **48,0%** от пациентите с ПВС и **12,5%** от съответстващите контроли ($p<0,001$), като ПВС участниците демонстрират сигнификантно по-ниско тегло при раждане ($p=0,001$). Същите са средно с 1,7 см по-малка дължина при раждане спрямо контролите, въпреки че разликата между двете групи по отношение на този показател не достига степен на достоверност. При анализ на зависимостите между теглото и ръста при раждане на участниците с настоящите им антропометрични показатели се установява, че единствено актуалният ръст в контролната група корелира сигнификантно с антропометричните измервания при раждане ($p<0,01$) (**Табл.5**).

Табл. 5. Корелационни коефициенти между настоящите антропометричните показатели и тези при раждане на участниците по групи, с отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие.

	ПВС				КОНТРОЛИ			
	Тегло при раждане		Ръст при раждане		Тегло при раждане		Ръст при раждане	
	г	р	г	р	г	р	г	р
Тегло	-0,028	NS	0,039	NS	-0,064	NS	0,373	NS
Ръст	-0,072	NS	-0,099	NS	0,734	0,007	0,759	0,004
ИТМ	-0,047	NS	0,065	NS	-0,531	NS	-0,119	NS
ОК	-0,070	NS	-0,015	NS	-0,283	NS	0,175	NS

NS – несигнификантна разлика

В групата на пациентите с ПВС сигн. по-често се съобщава за проведено по необходимост раждане по оперативен механизъм (64,0% срещу 26,1%, $p=0,008$), като при нито една контрола не е документирано наличие на олиго- или полихидрамнион, интраутеринна хипотония или хранене чрез назогастрална сонда в неонатална/кърмаческа възраст (**Табл.4**).

Важен фактор, тясно асоцииран с развитието на кардиометаболитни нарушения, е наличието на фамилна обремененост със социално-значими заболявания. За целта в настоящото подпроучване се оцени относителният дял на участниците, обременени със ССЗ и МС сред родственици от първа и/или втора генерация. При насочен разпит се установи, че в семействата на пациентите с ПВС има сигнификантно по-висока честота на фамилност със ССЗ (84,0% срещу 33,3%, $p<0,001$) и МС (84,0% срещу 45,8%, $p=0,001$) в сравнение с групата на контролите.

3. Биохимични метаболитни и хормонални лабораторни показатели.

Резултатите от изследванията на въглехидратна и липидна обмяна, и CRP са изложени на **Табл. 6**.

Табл. 6. Биохимични показатели по групов принадлежност.

Показател	ПВС	Контроли	p
Глюкоза 0 мин. (mmol/l)	4,8±0,8	4,8±0,8	NS
Глюкоза 120 мин. (mmol/l)	6,9±1,5	6,6±1,0	NS
Инсулин (mIU/L)	16,0±10,9	23,9±11,9	0,025
НОМА-IR	3,2±2,5	5,4±3,1	0,012
Гликиран хемоглобин (%)	5,6±0,4	5,4±0,4	NS
ОХ (mmol/l)	4,6±0,7	4,3±0,8	NS
ТГ (mmol/l)	1,1±0,5	1,1±0,6	NS
HDL-C (mmol/l)	1,3±0,3	1,2±0,2	NS
LDL-C (mmol/l)	2,8±0,7	2,6±0,7	NS
ПК (μmol/l)	279,6±112,8	344,0±71,4	0,030
CRP (mg/l)	1,5±1,6	4,4±3,7	0,020

Резултатите са представени като средна стойност±SD.

NS – несигнификантна разлика

Въпреки че не се установява достоверна разлика в средната стойност на пре- и постпрандиалната КГ между двете подгрупи, пациентите с ПВС показват по-добър профил на глюкозната хомеостаза със *сигнификантно по-ниска серумна концентрация на инсулин и изчислен индекс НОМА-IR* спрямо съответните контроли ($p<0,05$).

След прилагане на IDF критериите за МС (290) в цялата изследвана група се откриват 8 участници (**16,3%**) с хипергликемия на гладно ($КГ \geq 5,6$ mmol/l) - четири с ПВС (**16,0%**) и четири от групата на контролите (**16,7%**) ($p>0,05$), без значима разлика в средната КГ между групите (6,0±0,5 срещу 5,9±0,3 mmol/l, $p>0,05$).

С данни за нарушен глюкозен толеранс (КГ на 120 мин. между 7,8-11,1 mmol/l) в хода на ОГТТ са 6 от общо 36 участника (**16,7%**), чиито характеристики са представени на *Табл. 7*. Въпреки че не се установява сигн. разлика в изследваните параметри между участниците от двете подгрупи, пациентите с ПВС и НГТ демонстрират по-ниски стойности на препрандиалната КГ, серумен инсулин и изчислен индекс НОМА-IR ($p>0,05$).

Табл. 7. Характеристика и показатели на глюкозната обмяна на участниците с НГТ (по групи).

Показател	ПВС	Контроли	p
N (%)	3 (21,4)	3 (15,0)	NS
Пол (мъжки/женски)	2/1	1/2	NS
Възраст (г.)	12,6±3,9	11,4±4,5	NS
ИТМ (kg/m ²)	27,9±7,9	26,7±4,3	NS
ОК (cm)	82,8±14,4	86,5±9,2	NS
Глюкоза 0 мин. (mmol/l)	5,2±0,7	5,5±0,9	NS
Глюкоза 120 мин. (mmol/l)	9,2±0,8	8,2±0,3	NS
Инсулин (mIU/L)	23,4±8,7	30,0±13,6	NS
НОМА-IR	5,6±2,7	8,1±4,4	NS
Гликиран хемоглобин (%)	6,1±0,6	5,7±0,2	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD, абсолютен брой (%). NS – несигнификантна разлика.

Парциалният корелационен анализ след отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие, показва наличието на право пропорционална зависимост между ОК и някои от показателите на глюкозната хомеостаза само при пациентите с ПВС (**Табл. 8**). Последните демонстрират и много силна корелация на серумния инсулин с теглото при раждане ($r=0,971$, $p=0,001$), ръста при раждане ($r=0,906$, $p=0,013$) и ФО с МС ($r=0,843$, $p=0,035$).

Табл. 8. Корелационни коефициенти между антропометрични показатели и тези на глюкозната хомеостаза (по групи).

	ПВС				КОНТРОЛИ			
	ОК		ИТМ				ОК	
	r	p	r	p			r	p
КГ 0 мин.	-0,038	NS	КГ 0 мин.	-0,038	NS	КГ 0 мин.	-0,038	NS
КГ 120 мин.	-0,288	NS	КГ 120 мин.	-0,288	NS	КГ 120 мин.	-0,288	NS
Инсулин	0,796	0,006	Инсулин	0,796	0,006	Инсулин	0,796	0,006

NS – несигнификантна разлика.

Не се открива сигнификантна разлика в стойностите на изследваните серумни нива на ОХ, ТГ, HDL-C и LDL-C между участниците от двете подгрупи ($p>0,05$) (*Табл. 6*).

В цялата изследвана група се откриват 6 участника (**12,2%**) с ТГ на гладно над 1,7 mmol/l. Това са **12,0%** ($n=3$) от всички пациенти с ПБС и **12,5%** ($n=3$) от всички контроли, характеристиките на които са представени на *Табл. 9*. Въпреки че не се установява сигнификантна разлика в разпределението им по пол, възраст и показатели на адипозитет, *ПБС-пациентите с „повишени ТГ“ демонстрират сигнификантно по-високи стойности на кардиопротективен HDL-C спрямо съответните участници-контроли* ($p=0,041$).

Табл.9. Показатели на липидната обмяна на участниците с ТГ над 1,7 mmol/l (по групи).

Показател	ПБС	Контроли	p
Пол (мъжки/женски)	1/2	2/1	NS
Възраст (г.)	11,3±9,6	11,4±6,6	NS
ИТМ (kg/m ²)	27,1±11,3	29,2±0,8	NS
ОК (cm)	96,5±7,6	89,5±14,2	NS
ОХ (mmol/l)	4,6±0,9	4,4±1,3	NS
ТГ (mmol/l)	2,4±0,4	2,2±0,5	NS
HDL-C (mmol/l)	1,5±0,3	0,9±0,04	0,041
LDL-C (mmol/l)	2,2±1,1	2,5±1,2	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD, абсолютен брой. NS – несигнификантна разлика.

С HDL-C под 1,03/1,1 mmol/l (според възрастта) са 9 участници (18,4%), 12,0% от пациентите със синдром и 25,0% от контролите (*Табл.10*). Установява се, че пациентите с нисък „добър“ холестерол имат *сигнификантно по-ниски серумни концентрации на ТГ* ($p=0,024$) спрямо групата на контролите, въпреки липсата на достоверна разлика в ИТМ и ОТ.

Табл. 10. Показатели на липидната обмяна на участниците с HDL-C под 1,03 mmol/l (по групи).

Показател	ПВС	Контроли	p
Пол (мъжки/женски)	0/2	4/2	NS
Възраст (г.)	14,0±16,8	10,2±5,0	NS
ИТМ (kg/m ²)	30,0±29,4	31,2±2,9	NS
ОК (cm)	97,5±57,3	93,8±12,4	NS
ОХ (mmol/l)	3,9±0,7	4,1±0,9	NS
ТГ (mmol/l)	1,1±0,3	1,8±0,5	0,024
HDL-C (mmol/l)	0,7±0,3	0,9±0,04	NS
LDL-C (mmol/l)	2,4±0,4	2,4±0,9	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD, абсолютен брой.

NS – несигнификантна разлика.

На **Табл. 11** са представени корелационните зависимости между показателите на липидната обмяна и адипозитет, след отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие на участниците от двете подгрупи. Единствено при ПВС-групата се доказва значима *правопропорционална корелация между ОК, респ. ИТМ, и LDL-C* ($p<0,05$).

Табл. 11. Парциална корелация между показателите адипозитет и липидна обмяна (по групи).

	ПВС				КОНТРОЛИ			
	ОК		ИТМ		ОК		ИТМ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ОХ	0,622	NS	0,662	0,050	0,089	NS	0,714	NS
ТГ	0,205	NS	-0,048	NS	-0,024	NS	0,567	NS
HDL-C	-0,522	NS	-0,380	NS	-0,134	NS	-0,651	NS
LDL-C	0,698	0,037	0,772	0,015	-0,081	NS	0,121	NS

NS – несигнификантна разлика.

При допълнително обследване (по подгрупи) на корелационните коефициенти между показателите на липидната обмяна, глюкозната хомеостаза и АН, отново само в групата на ПВС се установява наличие на *достоверна обратна зависимост* между HDL-C и нивата на серумен инсулин ($r=-0,537$, $p=0,026$), респективно НОМА-IR индекса ($r=-0,477$, $p=0,05$).

Като показател за неблагоприятен метаболитен профил при участниците се изследва серумната концентрация на ПК, която е *сигнификантно по-ниска* при ПВС-пациентите (**Табл.6**). В същата подгрупа тя корелира достоверно с ОК ($r=0,735$, $p=0,002$), ИТМ ($r=0,597$, $p=0,019$), САН ($r=0,545$, $p=0,036$), серумния инсулин ($r=0,571$, $p=0,026$), НОМА-IR ($r=0,642$, $p=0,010$) и LDL-C ($r=0,522$, $p=0,046$), докато в групата на контролите се установява значима зависимост единствено между ПК и ИТМ ($r=0,763$, $p=0,010$).

Нискостепенната системна възпалителна активност при участниците се оцени чрез измерване на серумната концентрация на CRP. Последният е *сигнификантно по-нисък при пациентите с ПВС* ($p=0,020$), корелирайки правопрпорционално с ОК ($r=0,600$, $p=0,023$), ИТМ ($r=0,560$, $p=0,037$) и серумните ТГ ($r=0,589$, $p=0,027$).

Нивата на анализираниите хормонални показатели кортизол, IGF-1 (абсолютна стойност/SDS), IGFBP3 и SHBG са представени на **Табл.12**. Доказват се *сигнификантно по-високи серумни нива на SHBG при ПВС-пациентите* ($p=0,011$), което се асоциира с по-благоприятния им метаболитен профил в сравнение с контролната подгрупа. Сред участниците не се откриват данни за адrenalна дисфункция, както и значима разлика в концентрациите на IGF-1 и IGFBP3. Въпреки това пациентите с ПВС са с по-висока стойност на SDS_{IGF-1}, което може да бъде обяснено с факта, че 88% от тях провеждат лечение с рчРХ към датата на лабораторно обследване, както и с по-високата им телесна маса.

Табл. 12. Хормонален анализ на участниците по групи.

Показател	ПВС	Контроли	p-
Cortisol (nmol/l)	350,7±188,9	379,2±203,8	NS
IGF-1 (ng/ml)	223,8±166,2	239,2±110,9	NS
IGF-1 SDS	0,6±2,6	-0,3±1,4	NS
IGF-BP3 (ug/ml)	5,0±2,0	6,3±2,0	NS
SHBG (nmol/l)	55,1±41,0	28,9±21,0	0,006
HMW Adiponectin (ug/ml)	2,1±1,3	2,4±1,2	NS
Leptin (ng/ml)	22,6±1,4	28,5±16,6	NS
Irsin (ug/ml)	7,0±2,9	7,8±2,2	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD. NS – несигнификантна разлика

При сравнение на серумните нива на някои специфични хормони (адипо- и адипомиокини) между ПВС-пациентите и съответните контроли, първите демонстрират по-ниски концентрации, макар че разликите не достигат степен на достоверност (**Табл.12**).

Корелационните коефициенти между някои от изследваните хормонални, метаболитни и ауксологични показатели за групата на ПВС пациентите след проконтролиране на анализа по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие, са представени на **Табл.13**.

Табл. 13. Зависимост между хормоналните и ауксологичните/метаболични показатели при пациенти с ПБС.

		IGF-1	SHBG	Adiponectin	Leptin	Irisin
<i>ИТМ</i>	<i>r</i>	0,665	-0,694	-0,939	0,700	-0,189
	<i>p</i>	0,013	0,009	NS	0,008	NS
<i>ОТ</i>	<i>r</i>	0,774	-0,772	-0,998	0,730	-0,121
	<i>p</i>	0,002	0,002	0,044	0,005	NS
<i>САН</i>	<i>r</i>	0,701	-0,729	-0,999	0,224	0,084
	<i>p</i>	0,008	0,005	0,026	NS	NS
<i>ДАН</i>	<i>r</i>	0,613	-0,596	-0,812	0,199	-0,106
	<i>p</i>	0,026	0,032	NS	NS	NS
<i>КГ</i>	<i>r</i>	-0,065	-0,252	-0,855	0,406	0,232
	<i>p</i>	NS	NS	0,019	NS	NS
<i>инсулин</i>	<i>r</i>	0,558	-0,354	-0,150	0,394	-0,301
	<i>p</i>	0,047	NS	NS	NS	NS
<i>НОМА-IR</i>	<i>r</i>	0,622	-0,608	-0,366	0,487	-0,136
	<i>p</i>	0,014	0,028	NS	NS	NS
<i>ТГ</i>	<i>r</i>	0,075	0,134	-0,523	0,274	-0,597
	<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	0,031
<i>HDL-C</i>	<i>r</i>	-0,251	-0,037	-0,082	0,155	-0,009
	<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	NS
<i>LDL-C</i>	<i>r</i>	0,375	-0,262	0,993	0,115	-0,321
	<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	NS
<i>ПК</i>	<i>r</i>	0,657	-0,596	-0,943	0,494	-0,054
	<i>p</i>	0,015	0,032	NS	NS	NS
<i>SHBG</i>	<i>r</i>	-0,750	-	0,959	-0,426	-
	<i>p</i>	0,003	-	0,041	NS	-
<i>Adiponectin</i>	<i>r</i>	-0,690	-	-	-	-
	<i>p</i>	NS	-	-	-	-
<i>Leptin</i>	<i>r</i>	0,610	-0,426	-0,931	-	0,198
	<i>p</i>	0,027	NS	NS	-	NS
<i>Irisin</i>	<i>r</i>	0,138	-0,236	-0,764	-	-
	<i>p</i>	NS	NS	NS	-	-

В групата на ПБС-пациентите се доказва *силна права корелация между показателите на адипозитет (ИТМ и ОК) и концентрацията на IGF-1, респ. лептин*, докато зависимостите им с АДН и SHBG са *достовърни, но с негативен знак* ($p<0,05$). Адипонектинът демонстрира *значима отрицателна корелация* с КГ на гладно и САН, докато стойностите на IGF-1 и SHBG се асоциират *сигнификантно* с наличието на инсулинова резистентност. Изследваният *айризин показва значима негативна зависимост единствено със серумните ТГ* ($r=-0,597$, $p=0,031$).

Парциален корелационен анализ в групата на контролите след проконтролиране по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие няма да бъде показан, поради драстично намаляване броя на контролите след селекцията и като резултат изкуствено засилване на корелациите, които не са достовърни.

4. Показатели на телесен състав и разпределение на мастна/безмастна маса.

В рамките на протокола при 32 (65,3%) участници бе анализиран телесния състав, разпределението на мастна тъкан (МТ)/безмастна тъкан (БМТ) и костна плътност (КП) чрез цялотелесно DXA сканиране. Данните по групова принадлежност са представени на **Табл. 14**. Доказва се *сигнификантно по-ниска костна плътност при ПБС-пациентите* въпреки провежданото лечение с рчРХ, както и *по-ниско съдържание на БМТ, коригирана за ръста (БМТ/ръст)* ($p<0,05$). По отношение на останалите показатели между двете подгрупи участници не се демонстрират *сигнификантни разлики*.

Табл. 14. Телесен състав на участниците по групи.

Показател	ПБС (n=17)	Контроли (n=15)	p
БМТ (g)	26889±13260	33913±8209	NS
МТ (g)	28580±21802	30985±12767	NS
МТ (%)	48,1±10,1	49,1±4,7	NS
БМТ/ръст	56,7±35,1	82,1±12,9	0,022
андроидна/гиноидна МТ (%)	0,9±0,3	1,1±0,2	NS
БМТ (g)	26889±13260	33913±8209	NS
МТ (g)	28580±21802	30985±12767	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD. NS – несигнификантна разлика, КП, костна плътност; БМТ, безмастна тъкан; МТ, мастна тъкан

Парциалният корелационен анализ в групата на пациентите (след контрол по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие) показва, че отношението *БМТ/ръст* корелира значимо с *КП z-score* ($r=0,816$, $p=0,025$), докато *МТ* и *%МТ* се асоциират достоверно с концентрацията на лептин ($r=0,985$, $p=0,002$ и $r=0,965$, $p=0,008$, респ.) и *АЗ* ($r=0,934$, $p=0,020$ и $r=0,903$, $p=0,036$, респ.). При линейната регресия с отчитане на влиянието на фактори като възраст, пол, стадий на пубертетно развитие, *ИТМ*, *ОК*, *МТ*, *%МТ*, *БМТ* и *БМТ/ръст* се доказва, че единствено *%МТ* има предиктивно значение за нивата на лептин ($B=0,889$ (95% CI $1,3\div 3,1$), $p<0,001$). Не се установяват значими зависимости между показателите на телесен състав и метаболитните и ауксологични параметри.

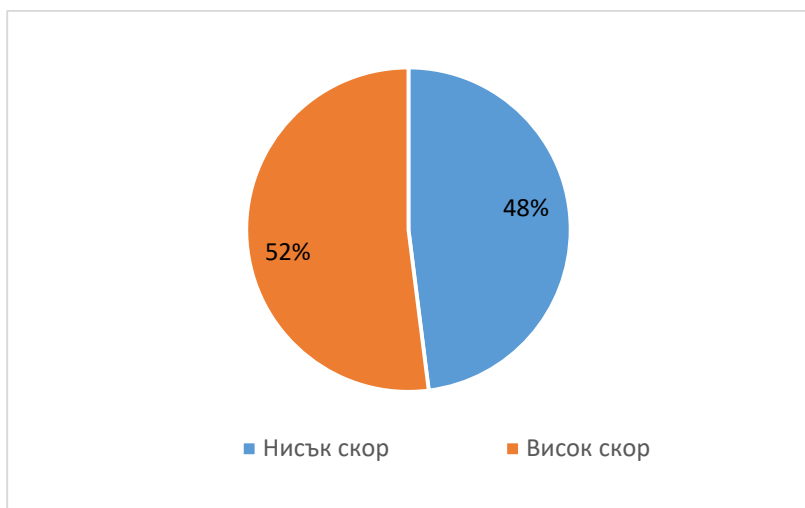
Прилагайки същия анализ в групата на контролите се доказва права сигнификантна корелация на *ИТМ* с *МТ* ($r=0,723$, $p=0,043$), *%МТ* ($r=0,958$, $p<0,001$) и *БМТ* ($r=0,712$, $p=0,047$), а *ОК* се асоциира достоверно с *%МТ* ($r=0,885$, $p=0,003$). В същата група *%МТ* демонстрира обратна връзка с *HDL-C* ($r=-0,846$, $p=0,017$), както и положителна зависимост с концентрацията на *ПК* ($r=0,860$, $p=0,013$) и концентрацията на лептин ($r=0,950$, $p=0,004$).

5. Оценка на качеството на живот (КЖ) на пациенти с ПВС.

Анализ на резултатите от въпросника за КЖ при ПВС пациентите показва, че средният общ брой точки за КЖ за цялата изследвана група е $69,0 \pm 16,6$ (21,0-92,0), а медианата (50-и персентил) се оцени на 72,0 т.

Въз основа на този резултат ПВС участниците се разпределиха условно в 2 групи: първа група с *нисък скор* на КЖ ($< 72,0$ т.) и втора група с *висок скор* на КЖ ($\geq 72,0$ т.) (**Фиг. 4**), които бяха подложени на сравнителен анализ (**Табл. 15**).

Установява се, че участниците с висок скор на КЖ са с по-малка ОК, инсулин, НОМА-IR и ТГ спрямо групата с нисък скор, въпреки че не се достига до степен на сигнификантност в разликите ($p > 0,05$).



Фиг. 4. Разпределение на ПВС-участниците според КЖ (в %).

Табл. 15. Основни лабораторни и телесни показатели при пациенти с ПВС, представени според скор на КЖ.

Показател	ПВС с нисък скор КЖ (n=12)	ПВС с висок скор КЖ (n=13)	p
Пол (м/ж)	8/4	8/5	NS
Възраст (г.)	10,4±9,1	12,1±7,8	NS
Скор на КЧ	56,6±15,0	80,4±7,2	<0,001
Тегло (kg)	48,8±38,9	55,9±35,4	NS
Ръст (cm)	124,5±36,8	134,9±30,1	NS
ИТМ (kg/m ²)	25,6±14,1	25,5±11,7	NS
ОК (cm)	79,7±29,7	77,3±24,5	NS
САН (mmHg)	96,5±15,0	108,1±10,2	0,019
ДАН (mmHg)	69,3±6,3	75,7±10,4	NS
СЧ (уд./мин.)	100,4±14,0	87,3±16,6	0,050
КТ (mmol/l)	4,8±1,0	4,8±0,7	NS
Инсулин (mIU/L)	18,4±13,1	13,6±8,0	NS
НОМА-IR	3,8±3,0	2,7±1,8	NS
ТГ (mmol/l)	1,2±0,6	1,0±0,5	NS
HDL-C (mmol/l)	1,3±0,3	1,4±0,4	NS
ПК (μmol/l)	255,2±101,0	301,8±123,0	NS
IGF-1 (ng/ml)	230,0±210,6	218,2±120,5	NS
IGF-1 SDS	0,9±3,4	0,4±1,9	NS
SHBG (nmol/l)	66,5±52,2	43,7±22,8	NS
HMW Adiponectin (ug/ml)	2,2±1,9	2,0±0,8	NS
Leptin (ng/ml)	22,4±19,6	22,7±23,5	NS
Irsin (ug/ml)	7,2±2,6	6,8±3,3	NS
КП	0,80±0,29	0,82±0,29	NS
КП z-score	0,3±1,1	0,2±0,6	NS
БМТ (g)	27901±14223	25990±13142	NS
МТ (g)	29551±23435	27717±21641	NS
МТ (%)	51,1±8,6	45,5±11,1	NS
БМТ/ръст	67,6±38,6	48,9±33,1	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD, абсолютна стойност или %.

NS – несигнификантна разлика

Прилагайки корелационен анализ за цялата група пациенти с ПВС, с проконтролиране на изследваните зависимости по пол и възраст, не се демонстрира значима корелация между изчисления скор КЖ и съответните антропометрични, лабораторни и телесни показатели ($p>0,05$). При анализ, включващ само участниците с висок скор КЖ, се установява *достоверна права зависимост между изчислените точки КЖ и IGF-1 SDS* ($r=0,662$, $p=0,05$).

V.Б Трансверзално подпроучване тип „случай-контрола“, сравняващо пациенти с СРС и съответстващи по пол, възраст и ИТМ здрави контроли.

1. Демографски, ауксологични и клинични характеристики на участниците.

В това подпроучване, след подписано информирано съгласие, взеха участие общо **33** пациента/здрави контроли (11 момчета) на средна възраст $8,7\pm4,9$ г. (1,0-17,8 г.), като не се установява значима разлика в разпределението по пол и възраст между участниците в двете групи (**Табл. 16**).

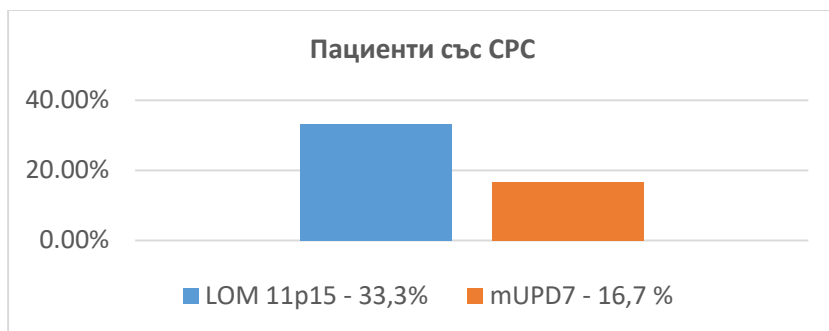
Табл. 16. Демографски характеристики на участниците по групи.

Показател	СРС (n=18)	Контроли (n=15)	p
Пол N (%)			NS
Момче	7 (38,9)	4 (26,7)	
Момиче	11 (61,1)	11 (73,3)	
Възраст (год.)	$8,5\pm4,7$	$9,0\pm5,3$	NS

Резултатите са представени като абсолютен брой (%) или средна стойност $\pm$ SD.

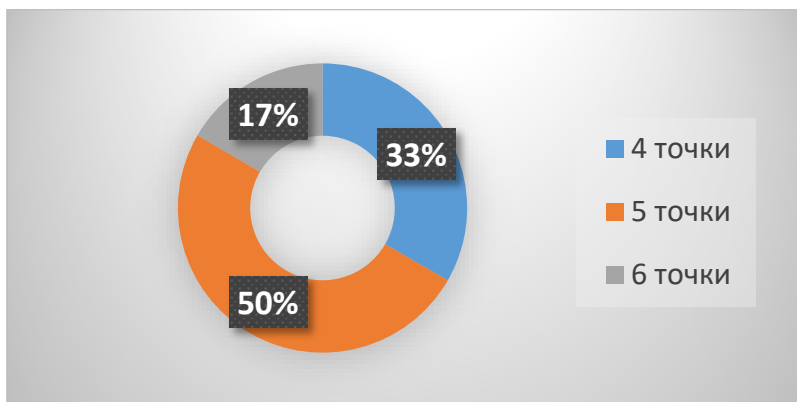
NS – несигнификантна разлика.

Генетичен анализ и клинична оценка по СКО-НХ, с цел диагностициране на синдрома, е проведен при всички участници от СРС-групата. С положителен генетичен резултат или с *генетична диагноза* са 50% от тях (n=9), а разпределението на установените *генетични варианти* е представено на **Фиг. 5**.



Фиг. 5. Генетичен вариант при пациенти със СРС (%).

При СРС-пациентите с отрицателен генетичен резултат ($n=9$), диагнозата е поставена единствено въз основа на специфични анамnestични/клинични характеристики (*клинична диагноза*), след покриване на ≥ 4 от 6 критерия по СКО-НХ. На **Фиг. 6** е представено разпределението на СРС-пациентите на база СКО-НХ, като половината покриват напълно клиничните критерии за поставяне на диагноза.



Фиг. 6. Разпределение на пациентите (в %) според клиничната оценка по СКО-НХ.

Средната възраст на начало на лечение с рЧРХ е $4,68 \pm 3,3$ г. (диапазон 2,16-12,08), като такава терапия провеждат 94,4 % от пациентите. Средната доза е $0,038 \pm 0,009$ мг/кг/дн. (0,026-0,061).

При всички участници в това подпроучване се проведеха стандартни ауксологични измервания, пълна клинична оценка с измерване на САН, ДАН, СЧ по протокол и определяне на стадия на пубертетно развитие по Tanner. Данните за СРС-участниците и съответстващите им здрави контроли са представени на Табл. 17.

Табл. 17. Антропометрична, клинична и пубертетна оценка на участниците по групова принадлежност.

Показател	СРС (n=18)	Контроли (n=15)	p
Тегло (kg)	21,3±9,8	28,1±17,4	NS
Ръст (cm)	117,2±23,1	127,4±33,2	NS
ИТМ (kg/cm ²)	14,5±2,1	15,7±2,7	NS
ОК (cm)	51,0±8,8	54,4±11,7	NS
САН (mmHg)	96,1±13,8	103,3±13,0	NS
ДАН (mmHg)	68,2±11,9	67,8±9,6	NS
СЧ (уд./мин.)	104,9±13,1	92,8±16,6	0,039
Тегло (kg)	21,3±9,8	28,1±17,4	NS
Пубертетен стадий по Tanner N (%)			
1 ст.	10 (55,6)	8 (57,1)	0,046
2 ст.	3 (16,7)	0 (0)	
3 ст.	0 (0)	2 (14,3)	
4 ст.	4 (22,2)	2 (14,3)	
5 ст.	1 (5,6)	2 (14,3)	

Резултатите са представени като средна стойност ±SD или абсолютен брой (%). NS – несигнификантна разлика.

Въпреки че пациентите със СРС са с по-ниско средно тегло и ръст спрямо контролите на същата възраст към датата на обследване, не се установява сигнификантна разлика в антропометричните показатели между участниците от двете групи, като показателите на генерализирано и абдоминално затлъстяване (ИТМ и ОК) не демонстрират разлика, която да достига степен на значимост ($p>0,05$).

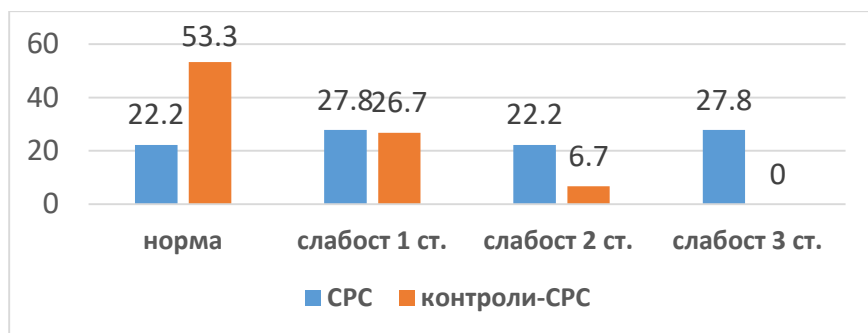
Прилагайки парциален корелационен анализ, след проконтролирането му по пол и възраст, се доказва много силна правопрпорционална корелация между телесната маса, ИТМ и ОК както при пациентите със синдром, така и при контролната група (**Табл.18**).

Табл. 18. Корелационна зависимост между ауксологичните показатели при пациенти със СРС и здрави контроли.

		СРС		Контроли	
		ИТМ	ОТ	ИТМ	ОТ
Тегло	<i>r</i>	0,826	0,616	0,979	0,923
	<i>p</i>	0,002	0,044	0,004	0,025
ОТ	<i>r</i>	0,613	-	0,962	-
	<i>p</i>	0,045	-	0,009	-

Прилагайки избраната методика, не се установяват участници с налично *генерализирано наднормено тегло* или *затлъстяване*. Сред участниците над 6-годишна възраст не се открива наличие и на *абдоминално затлъстяване* според избраните критерии.

СРС-пациентите демонстрират сигнификантно по-висока честота на 2-ра и 3-та степен на поднормено тегло спрямо здравите контроли ($p=0,035$, Pearson Chi-square test) (**Фиг. 7**).



Фиг. 7. Разпределение на участниците според степента на поднормено тегло по Cole (%).

Анализът на данните показва несигнификантна разлика в стойностите на САН и ДАН между СРС-пациентите и здравите контроли ($p>0,05$), докато разликата в измерваната СЧ между двете групи достига степен на достоверност в полза на СРС пациенти ($p=0,039$). След прилагане на избраните критерии, (291) 15,4% от пациентите със СРС и 0% от контролната група се диагностицират с наличие на систолна хипертония, докато диастолна хипертония се установява при 23,1% от участниците със синдромно заболяване и 10% от съответстващите контроли.

При бивариационен анализ на зависимостите на данните за всички участници се демонстрира *силна права корелация* на ОК със САН ($r=0,603$, $p=0,005$) и ДАН ($r=0,490$, $p=0,028$), докато ИТМ показва значима обратна зависимост със СЧ ($r=-0,454$, $p=0,013$) и положителна такава със стойностите на САН ($r=0,532$, $p=0,009$).

Корелационните коефициенти между показателите на адипозитет, АН и СЧ, след отчитане на влиянието на възрастта и пола на участниците от двете групи, са представени на **Табл. 19**. При пациентите със синдром се демонстрира *обратна зависимост между СЧ и ръста* ($r=-0,676$, $p=0,022$).

Табл. 19. Корелационни коефициенти между показателите на затлъстяване, АН и СЧ по групи, с отчитане на влиянието на пола и възрастта.

	СРС				КОНТРОЛИ -СРС			
	ОК		ИТМ		ОК		ИТМ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
САН	0,295	NS	0,224	NS	-0,562	NS	-0,660	NS
ДАН	0,180	NS	0,170	NS	-0,158	NS	-0,152	NS
СЧ	0,087	NS	0,104	NS	0,550	NS	0,680	NS

Около 2/3 от СРС-пациентите са в предпубертетен или начален стадий на полово развитие, а 1/3 са с почти приключил или напълно завършен пубертет. На фона на тези данни при пет от пациентите със синдрома (**27,8%**) се доказва наличие ранен спрямо физическите им характеристика пубертет, наложило лечение с депо препарат на GnRH аналог при 80% от тях. Средната възраст на изява

на ранни пубертетни белези на децата от нашата изследвана група (n=5) е $5,08 \pm 5,3$ г (обхват 1,33-10,25 г.) и всички са от женски пол. Най-малката пациентка е с проява на изолирано телархе на 1,33 г., което е оставено за наблюдение и е единствената, която не е била на лечение с GnRH аналог. При изключването и от групата средната възраст е $8,62 \pm 0,29$, обхват 6,41-10,25.

При **28,6%** от всички момчета със СРС е установен едностранен/двустранен крипторхизъм, с провеждане на орхидопексия, а при 3 от момчетата със синдрома се съобщава за спонтанно настъпило менархе на възраст $13,42 \pm 0,58$ г (13-14 г.).

На **Табл. 20** е представена честотата на допълнителните дисморфични клинични характеристики, установени единствено в групата на СРС-пациентите. Тези клинични белези не са демонстрирани при нито един от участниците-контроли.

Табл. 20. *Допълнителни клинични характеристики при участниците по групи.*

Показател	СРС (n=18)	Контроли (n=15)	p
Микрогнатия (n/%)	18/100,0	0	<0,001
Слабо изразена ММ (n/%)	18/100,0	0	<0,001
Синдактилия (n/%)	3/16,7	0	<0,001
Клинодактилия (n/%)	16/88,9	0	<0,001
Раменни трапчинки (n/%)	2/11,1	0	<0,001
Изпъкнала пета (n/%)	3/16,7	0	<0,001
Сколиоза (n/%)	4/22,2	0	<0,001
Аутизъм/аутистичен спектър (n/%)	4/22,2	0	<0,001

Резултатите са представени като абсолютен брой/%.

2. Диагностични рискови фактори и фамилна обременост

При всички участници се анализира честотата на водещите рискови фактори, които са част от диагностичния алгоритъм (**СКО-НХ**) за оценка на пациентите със СРС, като данните за двете изследвани групи са представени на **Табл.21**.

Табл. 21. Диагностични рискови фактори при участниците по групи.

Показател	СРС	Контроли	p
Тегло при раждане (g)	1983±528	2735±921	0,006
Ръст при раждане (cm)	43,4±3,3	47,6±5,5	0,013
Обиколка на глава (cm)	33,0±3,7	32,0±4,4	NS
Релативна макроцефалия (%)	55,6	0	<0,001
Гестационна седмица	37,1±2,4	37,3±3,7	NS
IVF (%)	16,7	0	NS
Олигохидрамнион / Полихидрамнион (%)	5,6	0	NS
ИУРП (%)	72,2	6,7	<0,001
Намалени движения на плода (%)	22,2	0	NS
Механизъм на раждане (%)			NS
Нормален механизъм	22,2	46,7	
Секцио Цезареа	77,8	53,3	
Храненене със сонда (%)	11,1	0	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD или %
NS – несигнификантна разлика

Родени МГВ са **94,4%** от децата със СРС, срещу 0 % от съответстващите контроли ($p<0,001$), като първите демонстрират сигнификантно по-ниско тегло и ръст при раждане, с наличие на релативна макроцефалия при повече от **55%** от пациентите ($p<0,05$). Почти $\frac{3}{4}$ от участниците със синдрома са били диагностицирани с вътреутробна рестрикция в растежа по време на бременността ($p<0,001$), а около $\frac{1}{4}$ от майките не са усещали добре движенията на плода.

При анализ на зависимостите между теглото и ръста при раждане на участниците с настоящите им антропометрични показатели се установява, че единствено при СРС-пациентите актуалното тегло, ИТМ и ОК корелират сигнификантно с антропометричните измервания при раждане ($p<0,05$) (**Табл.22**). Данните на контролната група пациенти не са показани, поради

драстично намаляване броя на пациентите след проконтролиране по посочените параметри, което изкривява статистическите данни изкуствено засилва корелациите между показателите.

Табл. 22. *Корелационни коефициенти между настоящите антропометричните показатели и тези при раждане на участниците със СРС, с отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие.*

СРС				
	Тегло при раждане		Ръст при раждане	
	г	Р	г	р
Тегло	0,751	0,002	0,809	<0,001
Ръст	0,395	NS	0,442	NS
ИТМ	0,753	0,002	0,765	0,001
ОК	0,651	0,012	0,566	0,035

Макар и недостоверно, в групата на пациентите със СРС често се съобщава за проведено по необходимост раждане по оперативен механизъм, наличие на олиго- или полихидрамнион и хранене чрез назогастрална сонда в неонатална/кърмаческа възраст (**Табл.22**).

Наличието на фамилна обремененост със ССЗ и МС като предпоставка за развитие на кардиометаболитни нарушения се анализира поотделно за двете групи участници в това подпроучване. Демонстрира се, че в семействата на СРС-пациентите честотата на обремененост със ССЗ е по-ниска спрямо тази при контролите (6,3% срещу 20%), докато наличието на фамилна обремененост с МС е несигнификантно по-често сред синдромните участници (8,3% срещу 6,7%) ($p>0,05$).

3. Биохимични метаболитни и хормонални лабораторни показатели.

При всички участници в подпроучването се изследваха показателите на глюкозната и липидна обмяна, пикочната киселина и CRP, като резултатите са представени на **Табл. 23**.

Табл. 23. Биохимични показатели според груповата принадлежност.

Показател	СРС	Контроли	p
Глюкоза 0 мин. (mmol/l)	4,3±1,0	4,5±1,0	NS
Инсулин (mIU/L)	14,8±16,3	6,8±6,4	NS
НОМА-IR	3,3±4,3	1,6±1,4	NS
Гликиран хемоглобин (%)	5,3±0,4	5,4±0,4	NS
ОХ (mmol/l)	3,9±0,3	4,2±0,7	NS
ТГ (mmol/l)	0,8±0,3	0,6±0,2	NS
HDL-C (mmol/l)	1,5±0,6	1,5±0,1	NS
LDL-C (mmol/l)	1,7±0,6	2,4±0,5	0,011
ПК (μmol/l)	258,2±40,3	223,9±29,1	0,030
CRP (mg/l)	2,0±4,1	0,6±0,1	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD.

NS – несигнификантна разлика

Въпреки че не се установява достоверна разлика в средните стойности на препрандиална КГ, инсулин и изчислен индекс НОМА-IR между двете подгрупи, СРС-пациентите демонстрират *влошен профил* на глюкозната хомеостаза с по-висока серумна концентрация на инсулин и НОМА-IR индекс спрямо съответните контроли ($p>0,05$).

След прилагане на IDF критериите за МС в цялата изследвана група ($n=33$), хипергликемия на гладно ($КГ \geq 5,6$ mmol/l) се установява само при 1 участник, който е от групата на пациентите със СРС (**5,6%**). НГТ или диабетна стойност на КГ не се демонстрират при нито един от участниците, дали съгласие за провеждане на ОГТТ.

Парциалният корелационен анализ, след отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие, показва наличието на права зависимост между ОК и ИТМ, и някои от показателите на глюкозната хомеостаза само при СРС-пациентите (**Табл. 24**). При последните се демонстрира и *силна обратна корелация на КГ на гладно и серумния инсулин с телото*

при раждане ($r=-0,645$, $p=0,032$ (за КГ) и $r=-0,782$, $p=0,004$ (за инсулин), респективно) и ръста при раждане ($r=-0,621$, $p=0,042$ (за КГ) и $r=-0,604$, $p=0,049$ (за инсулин), респективно). Показателите при контролната група пациенти не са показани, поради същата причина, посочена по-горе.

Табл. 24. Корелационни коефициенти между антропометричните показатели и тези на глюкозната хомеостаза при пациенти със *CPC*.

	<i>CPC</i>			
	ОК		ИТМ	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
КГ 0 мин.	0,366	NS	0,374	NS
Инсулин	0,508	0,05	0,666	0,007
НОМА-IR	0,565	0,028	0,714	0,003

При сравнение на показателите на липидната обмяна между участниците от двете подгрупи, сигнификантна разлика се открива единствено по отношение на стойностите на LDL-C, които са по-високи при здравите контроли ($p=0,011$) (**Табл. 24**).

Прилагайки IDF критериите за дислипидемия, в цялата изследвана група не се откриват участници с ТГ на гладно над 1,7 mmol/l. С HDL-C под 1,03/1,1 mmol/l (според възрастта) са 3 от всички 33 участници (**9,1%**), като те са *само от групата на пациентите с доказан CPC (16,7%)*. Установява се, че CPC-пациентите с нисък „добър“ холестерол са по-малки по възраст и с по-висок LDL-C спрямо синдромните пациенти с нормални серумни нива на HDL-C, въпреки че установените разлики не достигат степен на достоверност (**Табл.25**).

Табл.25. Показатели на липидната обмяна на CPC-участниците според стойностите на HDL-C.

Показател	CPC с нисък HDL-C	CPC с нормален HDL-C	p
Пол (мъжки/женски)	1/2	6/9	NS
Възраст (г.)	5,8±3,9	9,0±4,8	NS
ИТМ (kg/m ²)	13,1±0,9	14,8±2,2	NS
ОК (cm)	47,0±7,8	51,8±9,0	NS
ОХ (mmol/l)	3,9±0,2	3,9±0,4	NS
ТГ (mmol/l)	0,7±0,1	0,8±0,4	NS
HDL-C (mmol/l)	0,4±0,2	1,7±0,3	NS
LDL-C (mmol/l)	2,1±0,3	1,6±0,7	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD, абсолютен брой. NS – несигнификантна разлика.

При участниците и от двете подгрупи не се установява сигнификантна корелация между показателите на липидната обмяна и адипозитет, включително и след отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие (**Табл 26**).

Табл. 26. Парциална корелация между показателите на адипозитет и липидна обмяна при пациенти със CPC.

CPC				
	ОК	ИТМ	ОК	ИТМ
	r	p	r	p
ОХ	-0,056	NS	-0,056	NS
ТГ	0,012	NS	0,012	NS
HDL-C	0,294	NS	0,294	NS
LDL-C	-0,080	NS	-0,080	NS

При допълнително обследване на корелационните коефициенти между показателите на липидната обмяна, глюкозната хомеостаза и АН, в групата на СРС-участниците се установява наличие на *достоверна права зависимост между ТГ и серумния инсулин* ($r=0,638$, $p=0,019$), респективно НОМА-IR индекса ($r=0,636$, $p=0,019$) докато при здравите контроли данните не са показани поради малкия брой пациенти след проконтролиране по пол, възраст и пубертетно развитие и съответно изкривяване на статистическите данни след обработката.

Като показател за неблагоприятен метаболитен профил при участниците се изследва серумната концентрация на ПК, чиято средна стойност *е сигнификантно по-висока* при СРС-пациентите (**Табл.23**) и корелира достоверно с концентрацията на общия холестерол в същата подгрупа ($r=0,559$, $p=0,047$).

Серумната концентрация на CRP като показател за нискостепенна възпалителна активност и сърдечно-съдов риск се оцени при всички участници в това подпроучване. При пациентите със синдром се доказва по-висока средна стойност, но разликата спрямо контролната група не достига степен на значимост ($p>0,05$) (**Табл. 23**). Прилагайки парциален корелационен анализ с отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие, се установява, че при СРС-участниците CRP корелира сигнификантно с ИТМ ($r=0,782$, $p=0,001$), ОК ($r=0,645$, $p=0,013$), серумния инсулин ($r=0,904$, $p<0,001$) и НОМА-IR ($r=0,942$, $p<0,001$).

При всички участници се анализираха хормонални показатели като кортизол, IGF-1 (абсолютна стойност/SDS), IGFBP3 и SHBG (**Табл.27**). Доказват се *сигнификантно по-високи стойности на серумен IGF-1 и IGF-1 SDS* при СРС-пациентите ($p<0,05$), което може да бъде обяснено с факта, че 100% от тях провеждат лечение с рчРХ към датата на лабораторно обследване.

Табл. 27. Хормонален анализ на участниците по групи.

Показател	СРС	Контроли	p
Cortisol (nmol/l)	398,3±169,1	412,8±232,1	NS
IGF-1 (ng/ml)	235,2±132,0	144,8±94,4	0,034
IGF-1 SDS	0,3±2,8	-0,9±0,9	0,006
IGF-BP3 (ug/ml)	5,7±1,9	4,8±1,5	NS
SHBG (nmol/l)	86,6±34,0	89,1±36,2	NS
HMW Adiponectin (ug/ml)	2,4±0,5	2,8±0,7	NS
Leptin (ng/ml)	3,0±4,8	3,4±4,3	NS
Irisin (ug/ml)	9,5±1,3	8,1±1,0	0,001

Резултатите са представени като средна стойност±SD.

NS – несигнификантна разлика

В групата на пациентите със синдром се установява *сигнификантно по-висока концентрация на миоадипокина АЗ*, докато серумните нива на другите два специфични адипокина (лептин и АДН) не се различават достоверно от измерените стойности при съответните контроли (**Табл.27**).

На **Табл. 28** и **Табл. 29** са представени коефициентите на корелация между някои от изследваните хормонални, метаболитни и ауксологични показатели за двете подгрупи участници в това подпроучване, след проконтролиране на анализа по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие.

В групата на СРС-пациентите се доказва силна права корелация между показателите на адипозитет (*ИТМ и ОК*) и концентрацията на лептин. Зависимостта им със *SHBG* е достоверна, но с отрицателен знак ($p<0,05$). Нивата на лептин корелират значимо и с *НОМА-IR*, инсулин, *CRP* и *ТГ*, докато *SHBG* показва обратна сигнификантна корелация с инсулин, *НОМА-IR* и *ДАН*. Адипонектинът демонстрира значима обратна корелация с *ТГ*, докато изследваният *АЗ* не показва достоверна зависимост с антропометричните и метаболитни/хормонални показатели.

Табл. 28. Зависимост между хормоналните и ауксологичните/метаболически показатели при пациенти със СРС.

		IGF-1	SHBG	Adiponectin	Leptin	Irisin
ИТМ	<i>r</i>	-0,370	-0,579	0,554	0,907	-0,258
	<i>p</i>	NS	0,012	NS	<0,001	NS
ОТ	<i>r</i>	-0,017	-0,599	0,823	0,711	-0,085
	<i>p</i>	NS	0,009	NS	0,004	NS
САН	<i>r</i>	0,541	-0,380	0,451	-0,022	-0,049
	<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	NS
ДАН	<i>r</i>	0,376	-0,553	0,929	-0,186	-0,344
	<i>p</i>	NS	0,05	NS	NS	NS
КГ	<i>r</i>	-0,312	-0,180	-0,040	0,397	-0,032
	<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	NS
инсулин	<i>r</i>	-0,233	-0,555	-0,611	0,585	-0,346
	<i>p</i>	NS	0,039	NS	0,036	NS
НОМА-IR	<i>r</i>	-0,291	-0,546	-0,570	0,621	-0,302
	<i>p</i>	NS	0,043	NS	0,023	NS
ТГ	<i>r</i>	-0,332	-0,274	-0,997	0,587	-0,494
	<i>p</i>	NS	NS	0,047	0,013	NS
HDL-C	<i>r</i>	0,150	0,009	0,960	0,037	0,440
	<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	NS
LDL-C	<i>r</i>	-0,004	-0,076	-0,510	0,063	-0,314
	<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	NS
ПК	<i>r</i>	0,490	-0,147	-	0,288	0,048
	<i>p</i>	NS	NS	-	NS	NS
CRP	<i>r</i>	-0,584	-0,484	0,815	0,961	-0,381
	<i>p</i>	NS	NS	NS	<0,001	NS
SHBG	<i>r</i>	0,005	-	0,483	-0,539	0,418
	<i>p</i>	NS	-	NS	0,047	NS
Adiponectin	<i>r</i>	0,761	0,483	-	-0,084	0,987
	<i>p</i>	NS	NS	-	NS	NS
Leptin	<i>r</i>	0,583	-0,539	-0,084	-	-0,341
	<i>p</i>	NS	0,047	NS	-	NS
Irisin	<i>r</i>	0,855	0,418	0,987	-0,341	-
	<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	-

4. Показатели на телесен състав и разпределение на мастна/безмастна маса.

В рамките на протокола, при 20 участници се анализира телесния състав, разпределението на мастна тъкан (МТ)/безмастна тъкан (БМТ) и костна плътност (КП) чрез цялотелесно DXA сканиране. Данните по групова принадлежност са представени на **Табл. 29**. Въпреки че не се доказва сигнификантна разлика между измерените показатели на участниците от двете групи, при CPC-пациентите се установява тенденция към по-нисък КП z-score, по-ниско съдържание на БМТ (g) и по-високо съдържание на МТ (g) ($p>0,05$).

Табл. 29. Телесен състав на участниците по групи.

Показател	CPC (n=16)	Контроли-CPC (n=4)	p
КП	0,6±0,1	0,6±0,3	NS
КП z-score	-1,3±0,8	-0,3±1,3	NS
БМТ (g)	12461±5022	15342±11388	NS
МТ (g)	6036±6171	4546±2183	NS
МТ (%)	24,4±8,1	24,9±4,2	NS
БМТ/ръст	31,5±25,3	25,3±27,9	NS
андроидна/гин оидна МТ (%)	0,6±0,2	0,5±0,1	NS

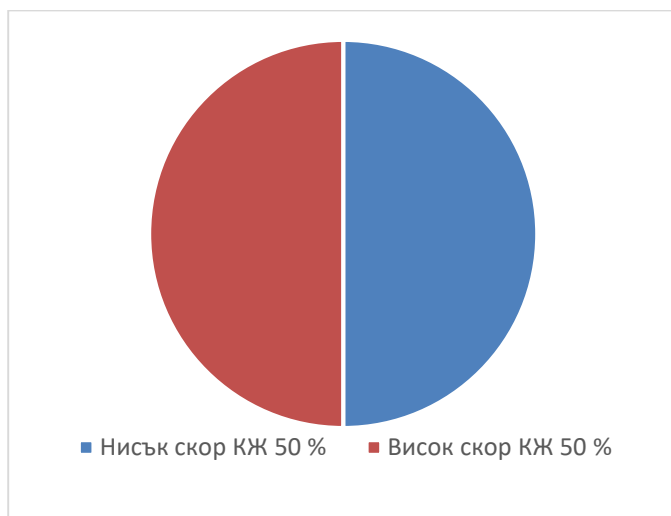
Резултатите са представени като средна стойност±SD.

NS – несигнификантна разлика

Парциалният корелационен анализ в групата на пациентите (след контрол по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие) показва, че МТ корелира значимо с ИТМ ($r=0,980$, $p=0,020$), концентрацията на инсулин ($r=0,935$, $p=0,002$), HOMA-IR ($r=0,932$, $p=0,002$), SHBG ($r=-0,809$, $p=0,027$) и лептин ($r=0,947$, $p=0,001$), докато %МТ се асоциира достоверно с инсулина ($r=0,896$, $p=0,006$), HOMA-IR ($r=0,888$, $p=0,008$), CRP ($r=0,998$, $p=0,039$), SHBG ($r=-0,847$, $p=0,016$) и лептин ($r=0,839$, $p=0,018$), респективно.

5. Оценка на качеството на живот (КЖ) на пациенти със СРС.

При всички участници от групата със синдромно заболяване се приложи специализиран въпросник. Анализът на данните показва, че средният общ брой точки за КЖ за цялата изследвана група е $74,3 \pm 2,6$ (53,0-88,0), а медианата (50-и персентил) се оцени на 79,5 т. Въз основа на този резултат участниците се разпределиха условно в 2 групи: първа група с нисък скор на КЖ ($< 79,5$ т.) и втора група с висок скор на КЖ ($\geq 79,5$ т.) (**Фиг. 8**).



Фиг. 8. Разпределение на СРС-участниците според КЖ (в %).

Демографските характеристики, биохимичните и хормонални тестове и показателите на телесен състав на двете оформени подгрупи пациенти според КЖ са представени на **Табл.30**.

Табл. 30. Основни характеристики на СРС-пациенти според КЖ.

Показател	СРС с нисък скор КЖ (n=9)	СРС с висок скор КЖ (n=9)	p
Пол (м/ж)	6/3	1/8	NS
Възраст (г.)	7,4±4,2	9,5±5,1	NS
Скор на КЧ	65,9±9,5	82,7±2,8	NS
Тегло (kg)	19,1±8,8	23,4±10,7	NS
Ръст (cm)	111,8±20,0	122,6±25,8	NS
ИТМ (kg/m ²)	14,6±2,9	14,5±1,2	NS
ОК (cm)	49,8±9,2	52,2±8,7	NS
САН (mmHg)	92,3±13,3	100,5±14,2	NS
ДАН (mmHg)	62,7±7,2	74,7±13,6	NS
СЧ (уд./мин.)	103,9±16,5	105,7±10,2	NS
КГ (mmol/l)	4,5±1,2	4,1±0,9	NS
Инсулин (mIU/L)	18,4±21,3	11,5±10,4	NS
НОМА-IR	4,4±5,9	2,4±2,3	NS
ТГ (mmol/l)	0,8±0,4	0,7±0,3	NS
HDL-C (mmol/l)	1,5±0,7	1,5±0,5	NS
ПК (μmol/l)	275,9±33,8	233,7±39,9	NS
CRP (mg/l)	3,0±5,5	0,9±0,7	
IGF-1 (ng/ml)	205,9±127,4	264,4±137,4	NS
IGF-1 SDS	-0,4±3,7	0,9±1,2	NS
SHBG (nmol/l)	81,8±33,2	91,4±36,1	NS
HMW Adiponectin (ug/ml)	2,1±0,2	3,0±0,1	NS
Leptin (ng/ml)	4,1±6,4	1,8±1,4	NS
Irsin (ug/ml)	9,3±1,3	9,8±1,4	NS
КП	0,6±0,1	0,6±0,2	NS
КП z-score	-1,5±0,9	-1,2±0,8	NS
БМТ (g)	11500±4134	13422±5903	NS
МТ (g)	4997±4021	7076±7934	NS
МТ (%)	26,2±10,5	22,4±3,8	NS
БМТ/ръст	25,5±30,9	35,5±23,1	NS

Резултатите са представени като средна стойност±SD, абсолютна стойност или %. NS – несигнификантна разлика

Установява се, че участниците с висок скор за КЖ са с по-висок ръст и IGF-1, и с по-ниски стойности на инсулин, НОМА-IR, CRP, лептин и %МТ спрямо СРС-подгрупата с нисък скор, въпреки че разликите не достигат степен на сигнификантност ($p>0,05$).

Прилагайки корелационен анализ за цялата група пациенти със СРС, с проконтролиране на изследваните зависимости по пол и възраст, се демонстрира значима корелация между изчисления скор за КЖ с IGF-1 ($r=0,584$, $p=0,028$) и БМТ (g) ($r=0,832$, $p=0,020$). При анализ, включващ само участниците с висок скор КЖ, се установява достоверна права зависимост между изчислените точки КЖ и КП ($r=0,929$, $p=0,007$), БМТ (g) ($r=0,891$, $p=0,017$) и IGF-1 ($r=0,878$, $p=0,05$).

ЧАСТ V. ОБСЪЖДАНЕ

Според общоприетата европейска дефиниция за рядко заболяване се счита такова, което има честота не повече от 5 на 10 000 души в Европейския съюз (Moliner and Waligora, 2017). С изграждането на референтни мрежи за редки ендокринни болести в европейски и световен мащаб все повече се увеличават познанията за редките болести в посока подобряване грижата за тези пациенти и увеличаване продължителността и качеството им на живот. Това засилва необходимостта от провеждане на подобен тип проучвания на национално ниво. ПВС е рядко заболяване и спрямо цитираната в обзора честота в България би трябвало да се откриват около 80 пациента. Поради липсата на функционален национален регистър броят им не е ясен. В настоящата работа са обследвани 25 пациента с ПВС (около 1/3 от очаквания брой) от цялата страна. СРС също е рядко заболяване и честотата му варира, като в молекулярно-генетичен дефект се идентифицира в около 60% от случаите (Wakeling et al., 2017). Поради тази причина точната честота в световен мащаб остава неизвестна, както и не е възможно да се пресметне очакваната бройка за нашата страна. В настоящата работа участват 18 пациенти със СРС.

За първи път в България се провежда проучване на метаболитния риск и телесния състав тези две групи пациенти с редки болести – ПВС и СРС. Сравняването с контролна група пациенти, съответстващи по пол, възраст и ИТМ дава възможност за оценка на антропометричните показатели, диагностични рискови фактори, кардио-метаболитния и хормонален профил при участниците. Откриването на зависимости между различните показатели спомага за извеждане на алгоритъм за оценка на метаболитния риск при пациентите с ПВС и СРС. В настоящия протокол е включена оценка на качеството на живот, която е една от най-популярните концепции в съвременната наука, не само в областта на психологията, но и в аспекта на всички науки, които са свързани с човешкия живот и неговото протичане. (Rozensztrauch and Śmigiel, 2022)

VA. Синдром на Прадер-Вил

По отношение на генетичното разпределение в тази група, с най-висок процент са пациентите, които са диагностицирани с делеция на 15-та хромозома (60%), следвани от mUPD15 (28%). Подобен тип съотношение на генетичното разпределение е по-близко до описаните в литературата данни от по-скорошни проучвания (Grootjen et al., 2022a). В повечето публикации преди 2015 г. процентът на делециите се е считал за близък до 75%, вероятно поради по-ограничените възможности за задълбочен генетичен анализ за доказване на унипарентна дизомия или на още по-редките варианти, които изискват насочено търсене. (Goldstone et al., 2008) При 12% от пациентите от нашата група е осъществен само метилационен тест, на база на който не е възможно да се отидиференцира генетичния вариант. Това са предимно пациентите над 18 г.в., които са били диагностицирани преди дълъг период от време, когато възможностите за генетичен тест не са били широко достъпни.

В мащабно ревю, Passone et al. (2020) обследват ползи от лечението с рчРХ при пациентите с ПВС. Авторите достигат до заключението, че в девет рандомизирани проучвания ($n=328$), при които се проследява ръста, при лекуваните пациенти се отчита увеличение със средно 1,67 SDS (при деца под 3,5 години разликата е 1,08 SDS, а при по-големи е средно 1,87 SDS). Ползите от започване на терапия на 2 г.в. са добре установени и документирани, но напоследък са налице все повече доказателства за допълнителни позитиви от начало на лечение още между 6 и 12-месечна възраст, особено по отношение на двигателното развитие, хипотонията, обиколката на главата и когнитивните способности (Goldstone et al., 2008). Някой експерти стартират лечението с рчРХ дори по-рано (Deal et al., 2013). Средната възраст на начало на лечение с рчРХ в нашата пациентска група е $5,1 \pm 5,1$ г., като в последното десетилетие активно се работи в посока повишаване информираността сред неонатолози за заболяването, което води до по-ранно диагностициране и съответно по-ранно начало на терапия. Лечение с рчРХ в момента на обследването провеждат 88% от нашите пациенти с ПВС, като независимо от липсата на реимбурсация и в унисон със съвременните насоки, повечето от

пациентите над 18 г. в. продължават приложението на растежен хормон. Най-възрастната пациентка (33 г.) никога не е била лекувана, а двама от навършилите пълнолетие са прекратили терапията поради липса на реимбурсация. На този фон очаквано се установява сигнификантна разлика по отношение на ръста в полза на контролите ($p=0,017$).

Участниците със синдромно заболяване демонстрират по-ниски стойности на медианата за ИТМ и ОК спрямо контролите, въпреки че не се достига до статистическа значимост. Причината за това би могла да бъде по-голям брой участници (5 срещу 1) в групата на ПВС на възраст под 3 г., които не са навлезли във 2b хранителна фаза, не са отключили хиперфагия и съответно не са затлъстели, както и на все по-ранното диагностициране, съответно ранно начало на терапия и положителното му въздействие върху ИТМ и телесната композиция.

На база международните възрастови и полово специфични референтни стойности по Cole (Cole et al., 2000) за 85-и и 95-и персентил на ИТМ в детско-юношеска възраст (за участниците над 2-годишна възраст) и съответните диагностични стойности за възрастни (Alberti et al., 2006) се установи, че 1/5 от пациентите с ПВС са с наднормено тегло, а почти половината са с генерализирано затлъстяване. В България липсват предходни системни публикувани данни от наблюдения относно контрола на теглото и факторите, които оказват влияние върху този процес. За сравнение, в мащабно дистанционно американско проучване, включващо 165 ПВС пациента (средна възраст 19,7 г., обхват 12-48 г.) се установява, че за период 6 месеца има минимално увеличаване на ИТМ (Vrana-Diaz et al., 2020). От осъществения мултивариационен анализ авторите посочват времето, пола, възрастта и продължителността на лечение с рчРХ като статистически значими за промените на ИТМ.

Въпреки проследяването на българските ПВС пациенти в Експертен център и системните посещения, все още контролът върху теглото е трудно осъществим, което е разбираемо след като се вземат предвид по-горе изброените фактори (разнородна като възраст група, различна възраст на диагностициране и съответно на начало на лечение). Това показва необходимостта от вземане на

допълнителни мерки, като например използване на специализиран психолози и диетолози в проследяването на пациентите, както и по-дългосрочно наблюдение. По такъв начин би могло да се достигне до по-висока информираност на семействата какъв е естествения ход на заболяването при липса на контрол на теглото и достъп до структуриран режим на хранене и двигателна активност, с които да се превенира затлъстяването.

При участниците над 6-годишна възраст се изчисли и относителния дял на абдоминално затлъстяване, прилагайки нормите за ОК за български деца и юноши по пол и възраст (Galcheva et al., 2009) и IDF критериите при навършена 18-годишна възраст (Zimmet et al., 2007). Установи се, че с централно затлъстяване са 62,7% от включените в анализа ПБС-пациенти и 66,7% от съответстващите контроли. Talebizadeh и Butler (2005) доказват, че възрастните ПБС пациенти, които се презентират с повече висцерална МТ са изложени на по-висок риск от усложнения, свързани със затлъстяването спрямо тези с по-малко висцерална МТ. При проучвания, включващи ПБС пациенти от различни възрастови групи ексцесивното натрупване на висцерална МТ се асоциира с повишена инсулинова резистентност (Goldstone et al., 2001), увеличаване на серумните липиди (Talebizadeh and Butler, 2005), намаляване на АДН нива (Kennedy et al., 2006), все маркери за повишен метаболитен риск. Предишни доклади, които обследват деца, възрастни, както и смесени групи пациенти показват, че при ПБС затлъстяването е предимно подкожно и обемът на висцералната мастна тъкан е относително нисък (Haqq et al., 2011, 2007; Kennedy et al., 2006; Talebizadeh and Butler, 2005; Tanaka et al., 2013), което още веднъж потвърждава техния по-благоприятен метаболитен статус в сравнение със затлъстели контроли. В нашето проучване се затвърждава този тренд, въпреки, че в количеството на висцералната мастна тъкан при нашите участници не е измервано чрез методите на образната диагностика, а е отразено само чрез антропометричния показател *коремна обиколка*.

В настоящото проучване коремната обиколка показва добра корелация със САН за всички участници. При пациентската група с ПБС корелационният анализ с отчитане ролята на ИТМ установи

наличието на *сигнификантна права зависимост* между ОК и САН и ОК и ДАН. Следователно по-изразеното натрупване на абдоминална мастна тъкан при пациентите със синдромно затлъстяване се асоциира с неблагоприятни хемодинамични промени, които са независим предиктор за ССЗ в зряла възраст, въпреки че както описахме по-горе за ПБС е характерен по-особен тип затлъстяване. Такава зависимост не е откривана до момента в литературата и нарастването на ОК би могла да служи за *предиктивен маркер за развитие на хипертония при синдромната група пациенти*.

Анализът на данните показва *сигнификантно по-ниски стойности на САН и ДАН при пациентите с ПБС* спрямо здравите контроли ($p < 0,05$), докато разликата в измерената СЧ между двете групи не достига степен на достоверност. Тези резултати са с потвърдителен характер спрямо описаните до момента в литературата. Brambilla et al. (2011) сравнява затлъстели и незатлъстели деца с ПБС ($n=109$) със затлъстели контроли и установява сигнификантно по-ниско САН и ДАН при незатлъстелите ПБС спрямо затлъстели ПБС и затлъстели контроли. Те определят ИТМ като предиктор за метаболитни усложнения и при двете групи пациенти. Авторите определят честотата на артериална хипертония ($АН \geq 95$ -ти перцентил за съответната възраст, пол и височина), която е отново сигнификантно по-ниска при незатлъстелите деца с ПБС (12%), спрямо съответно 32 и 35% за другите две групи. Sinnema et al. (2011) обобщават честота на АХ при юноши над 15 г. и възрастни пациенти между 9 и 24%. При нашите пациенти след прилагане критериите на European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents от 2016 г. (Lurbe et al., 2016), със систолна хипертония са 4,0% от пациентите с ПБС и 29,2% от контролната група, докато диастолна хипертония се установява при 16,0% от участниците със синдромно заболяване и 20,8% от съответстващите контроли. Това отново потвърждава по-благоприятния метаболитен профил на пациентската ни група.

Очаквано в обследваната група при пациентите с ПБС се установява забавяне в пубертетеното развитие в сравнение със

здравите контроли, въпреки липсата на сигнификантна разлика по пол и възраст между двете групи участници. Близко 2/3 от пациентите с ПБС са в предпубертетен или начален стадий на полово развитие, при липса на пациент с напълно завършен пубертет. На този фон, при двама от пациентите ни от мъжки пол е настъпил ЦПП. В литературата съществуват данни за централен преждевременен пубертет при пациенти с ПБС, което е рядко състояние. Abreu et al. (2013) прилагат цялостно секвениране на 40 души от 15 семейства (без генетично заболяване) с изявен ЦПП. Те идентифицират четири нови хетерозиготни мутации в MKRN3 (гена, кодиращ matorin RING-finger протеин 3, който е бащино експресиран, импринтиран ген, разположен в критичната област за ПБС - хромозома 15q11-q13) в 5 от 15-те семейства. Всички засегнати лица са наследили мутациите от бащите си, което показва перфектна сегрегация с начинът на унаследяване, очакван за импринтиран ген. През 2022 г. в своята публикация Kobayashi et al. (2022) обобщават, че освен техния представен случай (момче на 7 г. с делеция в региона 15q11.2) в базата данни са описани още 15 пациента с ЦПП (общо 7 момчета и 9 момичета), като не е възможно да се изясни връзката между честотата на ЦПП и генетичния вариант на ПБС, тъй като само при пет от децата (Crinò et al., 2008; Lee and Hwang, 2013; Linnemann et al., 2007; Pusz and Rotenstein, 2008) е предоставена информация на генетичния вариант. За съжаление, до момента нашите пациенти не са изследвани и не можем да посочим точната причина за техния ЦПП. При 53,3% от всички момчета с ПБС е установен едностранен/двустранен крипторхизъм, наложил провеждане на орхидопексия. По литературни данни това състояние е по-често срещано – над 80% (Goldstone et al., 2008).

В литературата за сколиоза се съобщава при 23-40% от пациентите с ПБС (Tauber and Hoybye, 2021). В нашата пациентска група 29,2% съобщават за такъв вид патология и то на фона на сходни и даже по-голям брой пациенти на лечение с рЧРХ. Тази находка е в полза на липсата на причинно-следствена връзка между сколиозата и лечението с растежен хормон. Това е доказано от Grootjen et al. (2021), които обследват 103 ПБС пациента, лекувани

дългосрочно с рчРХ (8 години) и при тях също не се наблюдава влошаване на състоянието.

При анализ на честотата на водещите рискови фактори, които са част от диагностичния алгоритъм за оценка на пациентите с ПВС се установи, че родени МГВ са 48% от пациентите с ПВС и 12,5% от съответстващите контроли, като участниците със синдром демонстрират сигнификантно по-ниско тегло при раждане. Този резултат корелира с публикациите (Srebnik et al., 2020), в които МГВ е дефиниран като ръст и/или дължина на раждане под 10-ти перцентил (de Onis and Habicht, 1996), която сме използвали и при нашата популация. При останалите проучвания, в които се използва ръст и/или дължина на раждане под 2 SD (2-ри перцентил) (Clayton et al., 2007) честотата спада до 20-21,1% (Goldstone et al., 2008; Grootjen et al., 2022b), с което се обяснява и широкия процентен диапазон за деца с ПВС, родени МГВ, посочен в Обзора към настоящата работа.

При анализ на зависимостите между теглото и ръста при раждане на участниците с настоящите им антропометрични показатели се установява, че единствено актуалният ръст в контролната група корелира сигнификантно с антропометричните измервания при раждане. Вероятна причина за липсата на корелация при ръста при пациентската група би могло да бъде провежданото лечение с екзогенен рчРХ, а за теглото – влиянието на външни фактори (култура на хранене и двигателни навици на семейството, социален статус и др.)

В групата на пациентите с ПВС сигнификантно по-често се съобщава за проведено по необходимост раждане по оперативен механизъм (64% срещу 26,1%, $p=0,008$), като при нито една контрола не е документирано наличие на олиго- или полихидрамнион, интраутеринна хипотония или хранене чрез назогастрална сонда в неонатална/кърмаческа възраст. В три други проучвания с по-голям брой пациенти - холандско ($n=244$), американско ($n=355$) и китайско ($n=134$), са изведени разнообразни честоти на останалите рискови фактори. (Grootjen et al., 2022b; Singh et al., 2018; Yang et al., 2020) Оперативно родоразрешение се съобщава съответно в 46, 54 и 82% от случаите. Хранене със сонда е било осъществено при 60% от българските пациенти спрямо

съответно 93,75 и 70% при нидерландските, американските и китайските пациенти с ПВС. По отношение на наличието на полихидрамнион се установява 12% в нашата пациентска група срещу 27, 18 и 57%. Спрямо данните за олгохидрамнион честотата му в нашата група е най-висока - 32%, срещу 5% в американската (Singh et al., 2018) и 18,7% в китайската (Yang et al., 2020) ПВС популация. Причина за тези различия би могла да бъде липсата на информираност при майката или сугестия чрез насочени въпроси, упражнена от изследователя по време на снемане на анамнеза. Макар че нямаме събрани такива данни, можем също да спекулираме, че у нас намаляването на околоплодните води не е довело до по-ранно родоразрешение.

Важен фактор, тясно асоцииран с развитието на кардиометаболични нарушения в общата популация, е наличието на фамилна обремененост със социално-значими заболявания. За целта в настоящото подпроучване се оцени относителният дял на участниците, обременени със ССЗ и МС сред родственици от първа и/или втора генерация. При насочен разпит се установи, че в семействата на пациентите с ПВС има сигнификантно по-висока честота на фамилност със ССЗ (84,0% срещу 33,3%) и МС (84,0% срещу 45,8%) в сравнение с групата на контролите. Във френско проучване, включващо 39 ПВС пациента на възраст 16,8 г. (обхват 11–24 г.) установявава, че индивидите, които развиват ранен Т2Д имат фамилна анамнеза за Т2Д и наднормено тегло. Родителите на пациентите с ПВС като цяло имат по-висока честота на Т2Д спрямо общатата френска популация, подобно на нашия случай (при ПВС честотата на Т2Д е 34,5%, срещу 5% при общата популация) (Clerc et al., 2021). Макар че не се откриват други литературни данни за фамилна обремененост при тази пациентска група, би могло да се заключи, че щателното снемане на такъв вид анамнеза е необходимо с цел откриване на ранно начало на Т2Д, което е важно за навременно започване на лечение и предпазване от усложнения.

При изследването на някои биохимични и лабораторни показатели не се установява достоверна разлика в средната стойност на пре- и постпрандиалната КГ между двете подгрупи. Въпреки това пациентите с ПВС показват по-добър профил на глюкозната хомеостаза със *сигнификантно по-ниска серумна*

концентрация на инсулин и изчислен индекс *HOMA-IR* спрямо съответните контроли, въпреки че не се установява разлика в телесната маса. Тези резултати са с потвърдителен характер спрямо проучвания за оценка на метаболитни показатели в различните възрастови групи. Naqq et al. (2011) сравняват 14 деца с ПБС с 14 затлъстели контроли (съответстващи по пол, възраст и ИТМ) и 14 слаби деца (съответстващи по пол и възраст), като потвърждават, че инсулинът на гладно и *HOMA-IR* при децата с ПБС са по-ниски спрямо затлъстелите контроли и са сходни с тези на слабите контроли. При сравнение между същите три групи, при затлъстелите контроли се наблюдава 38% по-нисък HDL-холестерол и два пъти по-висока стойност на триглицериди спрямо слабите контроли, но не и при пациентите с ПБС. Аржентинско проучване на 75 деца с ПБС сравнени със затлъстели контроли показва по-ниски базални инсулинови нива и *HOMA-IR* при първата група (Krochik et al., 2006). Публикация, включваща възрастни жени с ПБС (n=13) разкрива подобна закономерност - пациентките имат намалена инсулинова резистентност и по-леко изразена хипертриглицеридемия, в сравнение със затлъстели контроли, след съпоставяне по възраст и общо затлъстяване (Goldstone et al., 2001). Talebizadeh и Butler (2005) потвърждават тези резултати при смесена група пациенти (n=37, на възраст от 10,4 до 44 г.).

След прилагане на IDF критериите за МС (Zimmet et al., 2007), в цялата изследвана група се откриха 8 участници (16,3%) с хипергликемия на гладно ($KG \geq 5,6$ mmol/l) - четири с ПБС (16%) и четири от групата на контролите (16,7%), без значима разлика в средната КГ между групите ($6,0 \pm 0,5$ срещу $5,9 \pm 0,3$ mmol/l). За разлика от нашите резултати, Brambilla et al. (2011) съобщават за по-ниски нива на КГ препрандиално при деца от двете групи с ПБС. В проучването се сравняват пациенти с ПБС и нормално тегло, пациенти с ПБС и затлъстяване (n=109) спрямо затлъстели контроли. От този авторски колектив през 2011 год. за първи път се определя честотата на метаболитния синдром в представителна извадка от пациенти с ПБС – 7,3 %, като при нито един от незатлъстелите пациенти с ПБС не се доказва наличие на МС, за разлика от затлъстели ПБС пациенти и затлъстели контроли. Те

представят хипотеза, че затлъстяването би могло да играе основна роля върху формирането на индивидуалния метаболитен риск в ПВС популацията. Причината за по-високите стойности на КГ както при пациентите, така и при контролите, установени в нашето проучване би могла да се крие в наличието на пациенти над 18 г. в-ст.

С данни за нарушен глюкозен толеранс (КГ на 120 мин. между 7,8-11,1 mmol/l) в хода на ОГТТ са 6 от общо 36 участника (16,7%). Въпреки че не се установява сигнификантна разлика в изследваните параметри между участниците от двете подгрупи, пациентите с ПВС и НГТ демонстрират по-ниски стойности на препрандиалната КГ (Brambilla et al., 2011), серумен инсулин и изчислен индекс НОМА-IR (Haqq et al., 2011; Krochik et al., 2006), което е също резултат с потвърдителен характер спрямо изброените по-горе публикации.

Парциалният корелационен анализ след отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие показва наличието на *права зависимост между ОК (абдоминално затлъстяване) и нива на инсулин/НОМА-IR* само при пациентите с ПВС, което още веднъж заостря вниманието ни към ОК като инструмент за оценка на метаболитен риск (Соня Галчева, 2009) дори и при ПВС пациенти.

Прилагайки IDF критериите за дислипидемия (Zimmet et al., 2007), в цялата изследвана група се откриват 6 участника (12,2%) с ТГ на гладно над 1,7 mmol/l. Това са 12,0% (n=3) от всички пациенти с ПВС и 12,5% (n=3) от всички контроли. Въпреки че не се установява сигнификантна разлика в разпределението им по пол, възраст и показатели на адипозитет, ПВС-пациентите с „повишени ТГ“ демонстрират сигнификантно по-високи стойности на кардиопротективен HDL-C спрямо съответните участници-контроли. Сходни резултати на ПВС пациенти съобщават Haqq et al. (2011) през 2011 г. С HDL-C под 1,03/1,1 mmol/l (според възрастта) са 9 участници (18,4%), 12,0% от пациентите със синдром и 25,0% от контролите. Установява се, че пациентите с нисък „добър“ холестерол имат сигнификантно по-ниски серумни концентрации на ТГ спрямо групата на контролите, въпреки липсата на достоверна разлика в ИТМ и ОК. Тези два резултата за

пореден път потвърждават по-благоприятния липиден профил при участниците с ПБС.

При изследване на корелационните зависимости между показателите на липидната обмяна и адипозитет, след отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие на участниците от двете подгрупи единствено при ПБС-групата се доказва *значима правопрпорционална корелация между ОК, респ. ИТМ, и LDL-C*. В подкрепа на тази зависимост е ретроспективно италианско проучване (Bedogni et al., 2020), което обаче включва 45 възрастни пациенти и проследява процента мастна тъкан и ИТМ преди и 6 години след провеждане на мултидисциплинарна рехабилитационна програма за отслабване. Авторите отчитат вероятно клинично значима редукция на LDL-C на фона на отчетената редукция на тегло. Подобни корелации са установени при смесена група пациенти (Talebizadeh and Butler, 2005).

При допълнително обследване (по подгрупи) на корелационните коефициенти между показателите на липидната обмяна, глюкозната хомеостаза и АН, отново само в групата на ПБС се установява наличие на достоверна обратна зависимост между HDL-C и нивата на серумен инсулин, респективно НОМА-IR индекса, което отново подчертава, че те са с по-висока инсулиночувствителност спрямо затлъстели контроли. При оценка на сърдечно-съдовия рисков показател CRP се установи, че последният е сигнификантно по-нисък при пациентите с ПБС, корелирайки правопрпорционално с ОК, ИТМ и серумните ТГ на участниците в тази подгрупа. Тези резултати потвърждават описаните вече от Naqq et al. (2011).

Друг компонент от метаболитния синдром е серумната концентрация на ПК. Marzullo et al. (2020) доказват, че при сравнение на възрастни пациенти с ПБС и затлъстели контроли се установява значимо по-ниска стойност на ПК при първата група. В нашето подпроучване също се установява, че нивото на ПК е сигнификантно по-ниско при ПБС-пациентите. Тя корелира достоверно с ОК, ИТМ, САН, серумния инсулин, НОМА-IR и LDL-C. Такива корелации са доказани за пръв път при смесена група пациенти. Този резултат е в контраст с предишни констатации, показващи, че ОК не е надежден метаболитен

предиктор при ПБС поради специфично разпределяне на периферната мазнина с преобладаващо подкожно, а не висцерално натрупване на коремна мастна тъкан. (Talebizadeh and Butler, 2005)

Множество проучвания от цял свят сред педиатрични пациенти посочват понижените серумни нива на SHBG като предиктор за отключване на МС (Agirbasli et al., 2009; Al-Daghri et al., 2016; Aydın and Winters, 2016; Krishnasamy et al., 2012). От проведения хормонален анализ в нашето проучване *статистическа значимост се доказва само при серумните нива на SHBG при ПБС-пациентите*, които са по-високи спрямо контролите. Тук трябва да се вземе под внимание и факта, че SHBG търпи вариации според възрастта. При пациентската ПБС популация се съобщават данни за по-ниски стойности на SHBG спрямо възрастовите референтни граници. Публикациите в тази насока са с разнопосочни резултати. Eldar-Geva et al. (2010) установяват, че при момичета във възрастовата група от 6 м. до 7 г., при 12 от 20 от тях SHBG е под референтните норми за възрастта. Hirsch et al. (2015) изследват нивата на SHBG при 106 пациента с ПБС на възраст от 1 м. до 37 год. от получените резултати става ясно, че при мъжкия пол от 2 до 15 г.в. нивата са под долна граница на нормата, а при женския пол в по-голямата част са в норма, с изключение на детството, когато се движат леко под нормата. Регулирането на SHBG е свързано с различни фактори като възраст, пубертетен стадий, степен на затлъстяване и начина на хранене. (Park et al., 2020) В нашата пациентска група серумните нива на SHBG са по-високи и това се асоциира с по-благоприятния им метаболитен профил, като причина за това би могло да бъде и по-ниския ИТМ спрямо здравите контроли (24,1 срещу 29,4 кг/м²).

Сред участниците не се откри значима разлика в концентрациите на IGF-1 и IGFBP3 между подгрупите. Въпреки това пациентите със синдром са с по-висока стойност на SDS_{IGF-1}, което може да бъде обяснено с факта, че 88% от тях провеждат лечение с рчРХ към датата на лабораторното обследване. Подобни са данните на Bakker et al. (2015b), които сравняват 40 лекувани с рчРХ ПБС пациента с 41 здрави контроли, съвпадащи по възраст и пол.

При сравнение на серумните нива на някои специфични хормони (НМW-адопонектин, лептин и АЗ) между ПБС-пациентите и съответните контроли, първите демонстрират по-ниски концентрации, макар че разликите не достигат степен на достоверност. Както вече бе упоменато в Обзора при сравнение на ПБС пациенти със затлъстели контроли нивата на лептин са подобни при всички възрастови групи (Khan et al., 2018), като има единични доклади и за по-високи стойности (Weigle et al., 1997). Относно НМW АДН се установяват по-високи нива както при възрастни с ПБС (Hooybe et al., 2004) така и при деца (Naqq et al., 2007). За АЗ нивата са по-ниски при възрастни (Mai et al., 2020) и при деца (Mai et al., 2022) с ПБС, като съществува и публикация при смесена група, която докладва сходни айризинови нива (Faienza et al., 2021). Разминаването на нашите резултати с вече публикуваните в литературата най-вероятно се дължи на разнородната по възраст пациентска група, малкия брой участници, както и на други допълнителни фактори, които биха могли да повлияят тези хормонални нива (напр. хранителен статус, лечение с рчРХ и др.)

При провеждане на корелационен анализ между някои от изследваните хормонални, метаболитни и аукологични показатели на ПБС-пациентите след проконтролиране по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие, се доказва силна *права корелация между показателите на адипозитет (ИТМ и ОК) и концентрацията на IGF-1, респ. лептин*. Лептинът модифицира хипоталамичната регулация на секрецията на РХ чрез хипоталамични рецептори, съответно нивата на IGF-1, а при тежко недोхранване недостатъчният лептин намалява производството на РХ, в последствие IGF-1 (Hawkes and Grimberg, 2015) и обратно. Според Stejskal et al. (1997), при възрастни, стойностите на лептинемията корелират с процента на подкожната мастна тъкан. Латева (2015) изследва нивата на лептин при предпубертетни деца със затлъстяване и потвърждава тенденция към по-високи средни стойности на лептин при тези с ИТМ ≥ 85 -и персентил за съответния пол и възраст. Tanaka et al. (2013) подчертават, че при пациентите с ПБС с увеличаване на възрастта се увеличава количеството мастна тъкан и се покачват инсулиновите нива. Те

откриват позитивна корелация на лептина с подкожната мастна тъкан и ИТМ, но липса на такава с повишен риск от ССЗ и инсулинова резистентност. По отношение на лептина нашите резултатите имат потвърдителен характер. Концентрацията на IGF-1 е чувствителна към краткосрочни и дългосрочни промени в хранителния статус при децата (66,6% от нашите пациенти са с надноремно тегло и затлъстяване) и тълкуването на измерванията трябва да става след задълбочена анамнеза по отношение на храненето (Hawkes and Grimberg, 2015). Голяма част от нашата пациентска група провежда лечение с рчРХ. Bakker et al. (2015b) изследват показателите за оценка на ефективността от лечение с рчРХ и доказват, че нивата на IGF-1 са сигнификантно по-високи при пациенти, които се лекуват, спрямо нивата при здрави контроли. Тези зависимости се потвърждават и при нашите пациенти с ПБС.

Парциалният корелационен анализ в групата на пациентите, контролиран по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие показва, че *количеството на МТ (g) и МТ като процентно разпределение се асоциират достоверно с концентрацията на лептин*. Weigle et al. (1997) изследват ефекта на регионалното разпределение на мастната тъкан върху плазмените нива на лептин, като сравняват 3 групи пациенти - етнически смесена, японско-американска и на пациенти с генетично доказан ПБС, които са били подложени на компютърно томографско изследване с цел измерване на количеството на мастната тъкан. Подобно на нашите резултати, авторите достигат до заключението, че нивото на циркулиращия лептин отразява *общата мастна маса*, а не комбинацията от мастната тъкан и нейното разпределение, като наличието на ПБС не променя връзката между тези две променливи. Същата асоциация е докладвана от Myers et al. (2000b), като при техните педиатрични пациенти (n=27) количеството на мастната тъкан намаляват сигнификантно след едногодишно приложение на рчРХ. Те изключват лептиновата дисрегулация като причина за патофизиологичен механизъм на затлъстяване при ПБС. При линейна регресия с отчитане на влиянието на фактори като възраст, пол, стадий на пубертетно развитие, ИТМ, ОК, МТ, %МТ, БМТ и БМТ/ръст се доказва, че

единствено МТ като процент има предиктивно значение за нивата на лептин при нашата пациентска група, което още веднъж затвърждава горепосочените резултати.

В същата група се доказва зависимост между ИТМ и ОК с НМW АДН и SHBG, но с негативен знак. Очаквано, колкото по-нисък е ИТМ и по-малка е ОК, съответно абдоминалното затлъстяване, толкова по-високи са нивата на тези протективни за метаболитния статус маркери. *НМW АДН демонстрира значима отрицателна корелация с КГ на гладно и САН.* Мащабно бразилско проучване на Cunha et al. (2023), включващо 353 несиндромни деца утвърждават НМW АДН като метаболитен маркер за прогнозиране развитието на хипертония при затлъстели деца. В досегашни публикации, включващи пациенти с ПБС, негативна корелация на адипонектина е доказана само с НОМА-IR, инсулин и лептин (Naqq et al., 2011, 2007), но не и със САН. Настоящите резултати, въпреки малкия брой изследвани пациенти, е предпоставка в бъдеще да бъде използван в клиничната практика като предиктивен маркер за развитие на хипертония при пациенти с ПБС, поне в страна като нашата с висока честота на хипертония.

По-благоприятен глюкозен метаболизъм като цяло, който да е свързан с хиперадипонектинемия, е обобщен в обзора на Qian et al. (2022). Свързвайки се със своите рецептори, адипонектинът регулира молекулярните пътища, включващи AMPK, PPAR- α , PPAR- γ и други. PPAR- γ е от решаващо значение за метаболизма на глюкозата и за диференциацията на адипоцитите (Cristancho and Lazar, 2011), следователно повишените нива на АДН осигуряват по-благоприятен глюкозен метаболизъм и адипогенна диференциация при ПБС, модулирайки инсулиновата резистентност чрез въздействие върху микросредата на мастната тъкан. Адипонектинът действа като протеин, образуващ матрица, тъй като притежава структурно сходство с колагени VII и X. Високите му нива при ПБС могат да допринесат за добра метаболитна микросреда на глюкоза и мазнини, докато ниските нива на АДН и при общо затлъстяване може да са отражение на дисфункция на микросредата и „нездравословно“ разрастване на мастната тъкан. (Ye and Scherer, 2013)

В нашата пациентска група *стойностите на IGF-1 асоциират сигнификантно с положителен знак, а на SHBG с отрицателен към наличието на инсулинова резистентност.* Голямо датско проучване изучава асоциацията между IGF-1 и НОМА-IR при възрастни (n=3354) и установява, че нисък IGF-1 и високо нормален IGF-1 са свързани с оформянето на инсулинова резистентност. (Friedrich et al., 2012) Китайски колектив (Liang et al., 2016) обследва 210 деца и при тях не се установява такава корелация. При възрастни пациенти с ПБС (n=15) не се открива сигнификантна корелация между IGF-1 и НОМА-IR (van Nieuwpoort et al., 2018), при деца с ПБС не се откриват публикации в световната база данни. Конкретно за нашата обследвана група, позитивната корелация би могла да се дължи на малкия брой пациенти, голяма част от които са с наднормено тегло и затлъстяване (66%), както и на факта, че 88% от тях са били лекувани с рчРХ. Отрицателната корелация със SHBG още веднъж показва неговия предиктивен ефект за склонност към МС, коментиран по-горе.

Изследваният АЗ при пациентската група показва *значима негативна зависимост единствено със серумните ТГ.* Тази зависимост е обратна на доказаната от италиански автори през 2020 г. (Mai et al., 2020), но при тях изследваната група се състои само от възрастни и затлъстели пациенти (n=30, на средна възраст $35,7 \pm 1,5$ у, ИТМ $45,5 \pm 1,5$ kg/m²). Според авторите има *позитивната асоциация между айризина и процента мастна маса след контролиране за ПБС статус*, което води до заключението, че различните модели на затлъстяване предполагат потенциална връзка между циркулиращия АЗ, мускулната маса и метаболитната дисфункция, свързана със затлъстяването. При нормални метаболитни условия се счита, че мускулната маса произвежда основното количество АЗ. (Hofmann et al., 2014) Roca Rivada et al. изказват хипотезата, че при затлъстяване мастната тъкан започва да продуцира по-голямата част от циркулиращия АЗ. (Roca-Rivada et al., 2013) Последното би могло да бъде причината за разнопосочния ни резултат. Същият колектив при обследване на деца (n=25, възраст 6,6-17,8 г.) не открива асоциации между айризина и триглицеридите (Mai et al., 2022). Както и в други

пациентски популации, за момента айризинът не показва ясни корелации и трудно може да се интерпретира неговото диагностично и прогностично значение.

В нашата пациентска група нивата на АЗ показват и достоверна асоциация с количеството на МТ (g) и МТ (%), като тези данни са с потвърдителен характер на горепосочената италианска публикация, включваща възрастни с ПВС (Mai et al., 2020). За пръв път откриваме такава корелация в смесена група пациенти. При деца с ПВС същия колектив изтъква потенциалните причини за разнопосочните резултати при установяване на взаимовръзки между АЗ и затлъстяването (Mai et al., 2022). Това би могло да се дължи на взаимодействието между мастната маса, мускулната маса и тяхното съотношение в перипубертетна възраст (Elizondo-Montemayor et al., 2018), както и потенциалът на АЗ да се секретира като миокин при нормално телесно тегло (Hofmann et al., 2014) и като адипокин при затлъстели индивиди (Roca-Rivada et al., 2013). На база тези резултати авторите се насочват към изследване на безмастната маса, като установяват, че пациентите с ПВС имат сигнификантно по-малко количество БМТ и по-малка обиколка на талията спрямо контролната група. Липсата на значими корелации между тях предполага незначителната роля на БМТ да оправдае разликите в циркулиращия АЗ между синдромни и несиндромни пациенти. Въпреки че корелационния анализ при нашата пациентска група е контролиран по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие, корелациите на мастната маса с адипокините би могло да бъде повлиян и от наличието/липсата на лечение с рчРХ и/или ХЗТ, като контролирането по тези показатели не е възможно поради по-малкия брой участници, което хипотетично би могло да има отношение върху получените по-горе резултати.

Сред участниците с ПВС от нашата пациентска група не се откриват данни за адренална дисфункция, оценена единствено чрез ниво на кортизол, изследвано в диапазона от 8 до 10 часа сутринта, като такива данни са съобщени и в други две публикации (Farholt et al., 2011; Noh et al., 2022; Nyunt et al., 2010). Докладваното разпространение на централната адренална недостъпност варира от 0% до 60% при демонстриране на дефицит на кортизол въз основа на различни стимулационни тестове, което би могло да

бъде една от причините за голямото разнообразие от резултати (Heksch et al., 2017; Muscogiuri et al., 2019). Липсва единодушие между клиницистите и точен алгоритъм за диагностиката, проследяването и лечението на това състояние. Първият анализ с най-високия процент хипоадrenalизъм (60%) е на de Lind van Wijngarden et al. (2008), които са използвали метирапонов тест за доказване на централна адренална недостатъчност. При следващите проучвания са използвани други тестове (синактенов, инсулинов, глюкагонов толерансен тест и др.) при деца и възрастни, като честотата варира между 5 и 15 % (Beauloye et al., 2015; Connell et al., 2010; Corrias et al., 2012; Grugni et al., 2013). През 2022 г. Angulo et al. (2020) измерват сутрешен плазмен кортизол, спрегнат с АСТН сред 128 деца, като предлагат този метод да бъде използван като скриниращ преди назначаване на стимулационни тестове. С по-широкото разпространение на лечението с РХ при ПВС все по-често се обръща внимание на друго възможно обяснение за хипокортизолизма - рЧРХ може да намали превръщането на кортизон в кортизол чрез инхибиране на 11-бетахидроксистероид дехидрогеназа тип 1 в мастната тъкан (Angulo et al., 2020, Kusz and Gawlik, 2022), като тепърва предстоят проучвания в тази насока. В едно от последните съобщения при възрастни с ПВС (n=82) се установява честота на адреналната недостатъчност от 1,2%. Авторският колектив се обявява против рутинното предписване на кортикостероиди при възрастни с цел предотвратяване на последствията от употребата им - наддаване на тегло, остеопороза, захарен диабет и хипертония (Rosenberg et al., 2020). Диагностичния процес и терапевтичният подход към тази ендокринопатия предстои да бъдат унифицирани в световен мащаб както при възрастни, така и при деца.

При анализ на телесния състав - разпределение на МТ/БМТ и КП чрез цялотелесно DXA сканиране се доказва *сигнификантно по-ниска КМП при ПВС-пациентите въпреки провежданото лечение с рЧРХ при тях*. Както е посочено в литературния обзор на настоящия дисертационен труд, множество проучвания потвърждават наличието на намалена КМП и намалено костно минерално съдържание, както при възрастни, така и при деца с ПВС. (Brambilla et al., 1997; Höybye, 2004; van Mil et al., 2001;

Vestergaard et al., 2004) Въпросът с влиянието на лечението с рчРХ върху КМП е спорен. Jorgensen et al. (2013) при проследяване на 46 възрастни в продължение на 2 годишно лечение установяват, че липсва подобрене на КМП. Резултатите на Longhi et al. (2015) (n=41, на възраст $29,4 \pm 8,6$ г.) са в паралел с гореописаните, като те подчертават, че рчРХ влияе на костната маса, а не на КМП. Въпреки това мащабно холандско проучване на 102 възрастни пациенти с ПВС показва, че честотата на остеопорозата е висока сред възрастните, които не са получавали лечение с рчРХ по време на юношеството. (Sinnema et al., 2011) В четири други статии, които включват и деца и възрастни, не се регистрира разлика в КМП преди и след лечение. (Colmenares et al., 2011; Damen et al., 2021; de Lind van Wijngaarden et al., 2009; Höybye, 2004) Carrel et al. (2002) и Myers et al. (2000a) съобщават за увеличаване на КМП при деца след дългосрочно лечение с рчРХ. Следователно терапията с рчРХ при деца с ПВС въздейства върху костните показатели както пряко, така и косвено чрез позитивните ефекти върху телесната композиция, увеличаването на процента мускулна маса и оттам, подобряването на физическия капацитет. Необходими са повече проучвания с цел крайно заключение за ефекта на рчРХ върху КМП.

От същия анализ в популацията на ПВС се установява и *по-ниско съдържание на БМТ, коригирана за ръста (БМТ/ръст)*. В нашето проучване също е използвана корекция за ръста, понеже пациентската група е със сигнификантно по-нисък ръст спрямо съпоставените контроли. В литературата многократно е потвърдено, че тези пациенти имат по-голям процент мастна маса и по-малък процент мускулна маса, и двете с характерно преразпределение спрямо здрави контроли, като тази тенденция се наблюдава във всички възрасти (Brambilla et al., 1997; Goldstone et al., 2002; Kennedy et al., 2006; Lloret-Linares et al., 2013; Theodoro et al., 2006; van Nieuwpoort et al., 2018). По отношение на лечението с рчРХ, холандски колектив доказва, че при осем годишно проследяване на 60 предпубертетни деца сигнификантно увеличаване на мускулната маса се регистрира само в първата година от лечението със стандартна доза - $0,035 \text{ mg/kg/дневно}$ (-2,54 SDS в началото на изследването до -1.5 SDS в края на осмата

година) (Bakker et al., 2013). При тригодишно проследяване на две групи (първата е на постоянно лечение с рчРХ, а при втората лечението е преустановено за 1 г. след достигане на краен ръст, след което е възстановено) млади възрастни с ПБС (n=43, на средна възраст 19 г., лекувани с 1/3 от стандартната доза), се установява, че количеството мускулна маса не се променя сигнификантно (-2,1 до -1,9 SDS) (Damen et al., 2020). Въпреки провежданото лечение с рчРХ, пациентите с ПБС достигат до количество мускулна маса към долна граница на нормите или до ниско нормално ниво, което е потвърдено както в литературата, така и в нашата пациентска популация. Недостъчно е осветлено значението на физическата активност, което не се засяга и в настоящата работа.

Парциалният корелационен анализ в групата на пациентите, контролиран по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие показва, че БМТ/ръст корелира значимо с КП z-score. Подобна асоциация на мускулната маса, без да е контролирана за ръст, се потвърждава и в други европейски проучвания при предпубертетни пациенти (n=77) на фона на лечение с рчРХ (Bakker et al., 2015a), млади възрастни (n=27) на фона на терапия с рчРХ и/или ХЗТ (Donze et al., 2018) и млади възрастни (n=43), които са на комбинирана терапия (рчРХ+ХЗТ) (Damen et al., 2021).

На този етап ролята на особената телесна композиция при ПБС и механизма на по-благоприятния метаболитен профил и връзката с гореизброените адипокини все още остава неизяснена.

Анализът на резултатите от специализирания въпросник за оценка КЖ при групата пациенти с ПБС показва, че средният общ процент за КЖ за цялата изследвана група е $69,0 \pm 16,6$ (21,0-92,0), а медианата (50-и персентил) се оцени на 72,0%. Въз основа на този резултат участниците се разпределиха условно в 2 групи и се установи, че *участниците с висок скор на КЖ са с по-малка ОК, инсулин, НОМА-IR и ТГ спрямо групата с нисък скор за КЖ, въпреки че не се достига до степен на сигнификантност в разликите.* При корелационен анализ с проконтролиране на изследваните зависимости по пол и възраст, включващ само участниците с висок скор за КЖ, се установи достоверна права зависимост между КЖ и IGF-1 SDS. Един от факторите, описани в

литературата, който значително подобрява качеството на живот при тези пациенти е лечението с рчРХ (Höybye et al., 2005; Whitman et al., 2002). На база нашите резултати също би могло да се спекулира, че провеждането на стандартното лечение с адекватни дози и всички ползи от него се отразява положително върху КЖ на пациентите с ПВС и осигурява техния по-благоприятен метаболитен профил.

УБ Синдром на Силвър-Ръсел

Предполага се, че включените в проучването 18 пациенти със СРС представляват значима част от известните в страната педиатрични пациенти със синдрома. Средната възраст за поставяне на диагноза при пациентите със СРС е $4,6 \pm 3,7$ г. (0,9 г.-12,0 г.). Пациентите със СРС бяха сравнени с 15 контроли, като не се установява значима разлика в разпределението по пол и възраст между участниците в двете групи.

Въпреки липсата на предходни публикувани данни у нас и в чужбина, възрастта на поставяне на диагнозата сред изследваните пациенти е задоволителна. По-ранното откриване и регистриране на децата, родени МГВ, чийто краен спектър са пациентите със СРС още в родилните домове, може силно да снижи тази възраст. Такъв подход у нас, обаче, се нуждае от въвеждане на структурирана и приета от националното здравно осигуряване и от Министерството на здравеопазването програма, както се доказва от наскоро публикувано мащабно изследване (Таня Златева, 2024).

С положителен генетичен резултат са 50% ($n=9$) от пациентите. Процентът почти кореспондира със съобщените в литературата генетично потвърдени варианти (60%). Малко по-ниската честота вероятно е свързана с по-ограничените възможности за генетично тестване в страната. При СРС-пациентите с отрицателен генетичен резултат ($n=9$), диагнозата е поставена единствено въз основа на специфични анамнестични/клинични характеристики (*клинична диагноза*), след покриване на ≥ 4 от 6 критерия по СКО-НХ, без да е провеждан по-детайлен молекулярно-генетичен анализ за изключване на редките моногенни варианти, както и за други клинично припокриващи се състояния (Temple syndrome, mUPD20, mUPD16, MLID), каквито са най-съвременните

препоръки (Kurup et al., 2024). Половината от всички СРС пациенти покриват всички (6/6) клинични критерии на СКО-НХ за поставяне на диагнозата, една трета покриват 5 от 6, а останалите 17% покриват критичните 4 от 6 критерия.

След проведената антропометрична, клинична и пубертетна оценка на участниците показателите на генерализирано и абдоминално затлъстяване (ИТМ и ОК) не демонстрира разлика, която да достига степен на значимост. Прилагайки парциален корелационен анализ, след проконтролирането му по пол и възраст, очаквано се доказва много силна *правопропорционална корелация между телесната маса, ИТМ и ОК* както при пациентите със синдром, така и при контролната група.

Използвайки IOTF стойностите на ИТМ по Cole et al. за определяне на степента на поднормено тегло се доказва, че СРС-пациентите демонстрират сигнификантно по-висока честота на 2-ра и 3-та степен спрямо здравите контроли.

Анализът на данните показва *сигнификантна разлика в измерваната СЧ между двете групи* в полза на синдромните пациенти. Според теорията за метаболитното програмиране при фетусите с интраутеринна рестрикция в растежа, с цел да се съхранят важните органи, тялото се адаптира към недостатъчно количество кислород, глюкоза и аминокиселини чрез забавяне на базалния метаболизъм, намаляване концентрацията на хормони и на чувствителността на тъканите към тях, както и чрез преразпределение на кръвния поток. Феталният стрес в резултат на нарушената хомеостаза още вътреутробно, както и променената функция на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос, водят до нарушена функция на автономната нервна система при МГВ децата. При тях се засилва действието на симпатиковата компонента и като резултат се увеличава сърдечната честота. Zamecznik et al. (2017) обследват 68 МГВ пациенти на възраст между 5-10 г. и доказват, че те имат по-ускорен сърдечен ритъм и по-ниска вариабилност на сърдечната честота спрямо АГВ контроли. Това води до по-висок риск от развитие на ССЗ. През 2002 г. Йотова (2002) провежда обследване на 78 МГВ зрелостници и за първи път у нас прави оценка на ефекта от ниското тегло и ръст при раждане върху метаболитния риск, сравнявайки ги със АГВ контроли. Авторката

установява, СЧ зависи сигнификантно обратно пропорционално от размерите при раждане, като допълнителното покачване на СЧ се наблюдава при пациентите с най-изразеното постнатално израстване и при тези с относително по-висок ИТМ. Като част от МГВ групата, пациентите със СРС от нашето проучване се демонстрират с по-висока СЧ, което потвърждава по-висок риск от ССЗ при тях.

След прилагане на избраните критерии, 15,4% от пациентите със СРС се диагностицират с наличие на систолна хипертония, докато диастолна хипертония се установява при 23,1%. Lokulo-Sodipe et al. (2020) обследват смесена група СРС пациенти (n=33, възраст 13,3-69,7 г.), като докладваната честота на артериална хипертония е 27,6 %, а при пациентите над 18 г.в. е 33,3%. Takenouchi et al. (2015a) описват метаболитния профил на трима възрастни пациенти, като 100% от тях са отключили хипертония.

При бивариационен анализ на зависимостите на данните за всички участници се демонстрира *силна права корелация на ОК със САН и ДАН*. Valomenou et al. (2023) обследват телесната композиция на 106 МГВ деца (7-10 г.в.). Те установяват сигнификантно по-нисък ИТМ и подобна големина на ОК в сравнение с АГВ контроли, което индиректно води до извода, че МГВ децата в изследваната група са се презентират с абдоминално затлъстяване. Както у нас, така и в чужбина вече е доказано, че при несиндромни предпубертетни деца по-изразеното натрупване на абдоминална мастна тъкан се асоциира с неблагоприятни хемодинамични промени, които са независим предиктор за ССЗ. Същата зависимост се открива и при пациентите със СРС от нашата изследвана група. Както показвахме вече, при пациентите с ПВС от нашето проучване, така и при пациентите със СРС увеличаването на размера на ОК би могла да служи за предиктивен маркер за развитие на хипертония.

При пет от пациентите със синдрома (27,8%) се доказва наличие на ранен пубертет, наложило лечение с депо препарат на GnRH аналог. Според Goedegebuure et al. (2018) началото и прогресията на пубертета при децата със СРС (n=31) и тези, които са родени МГВ, са сходни (11,5 г. при момчета със СРС срещу 11,6 години при МГВ и съответно 10,5 г. при момичета със СРС и 10,7 години при момичета, родени МГВ). Patti et al. (2022) и Smeets et al. (2016) установяват, че пубертетът започва значително по-рано при

пациентите със СРС спрямо съпоставената МГВ-група (според втория научен колектив старт за момичета със СРС на 10,2 г. спрямо 11,2 за МГВ съответно, и за момчета със СРС на 11,4 г. спрямо 12,0 г. за МГВ).

Според Binder et al. (2017) ранното гонадархе следва ранното адrenaрхе при момчетата, но не и при момичета. Възрастта на гонадархе, установени във въпросното проучване от 2017 г., е в съответствие с данните на Smeets et al. (2016), който е изследвал холандска кохорта от 62 деца със СРС на подобна възраст на гонадархе (11,4 год. при момчета и 10,2 год. при момичета). Тази възраст е сходна с общата популация, но *физическите параметри (ръст и тегло) на засегнатите от синдрома са много по-неприемливи*. В тези две проучвания не се докладва нито един случай на преждевременен пубертет (дефиниран като начало под 8 г. за момичета и под 9 г. за момчета), което предполага, че в действителност преждевременният пубертет *е по-рядък* при СРС, отколкото преди се е смятало (Binder et al., 2017). Двете гореспоменати проучвания отчитат добър ефект върху крайната ръстова прогноза при двугодишно отлагане на пубертета чрез добавяне на GnRHа към терапията с рчРХ, като този подход е използван по индивидуална преценка при четирима от нашите пациенти. Полза от такова комбинирано лечение е доказана и при пациенти, родени МГВ, които са влезли в пубертета преди достигане на ръст от 140 cm, като терапията с двата медикамента няма дългосрочни негативни ефекти върху метаболитния статус на пациентите, сравнено с тези на лечение само с растежен хормон. Средната възраст на изява на ранни пубертетни белези от нашата изследвана група е $5,08 \pm 5,3$ г (обхват 1,33-10,25 г.). Една от пациентките е с проява на изолирано телархе на 1,33 г. и до момента при нея не е провеждано лечение с GnRH аналог. Нейното участие в анализа силно снижава средната възраст на проява на ранни пубертетни белези. При изключването и от групата средната възраст е $8,62 \pm 0,29$, обхват 6,41-10,25, като възрастта отново е пониска спрямо посочената от чуждестранни автори. Причина за това би могло да бъде включването на пациенти с поставена диагноза „клиничен СРС“, които не са преминали допълнителен молекулярно-генетичен анализ, който да потвърди наличието на

други синдроми от спектъра на CPC, с по-ранна изява на ранен пубертет.

При 28,6% от всички момчета със CPC от нашата пациентска група е установен едностранен/двустранен крипторхизъм, с провеждане на орхидопексия. При Wakeling et al. (2010) честотата на гениталните аномалии при момчетата е подобна - 23%. Както в нашето проучване, така и в тяхното такива се наблюдават само при пациенти с хипометилиран IG-DMR участък (ICR1 hypomethylation), като тежестта на вроденото състояние се асоциира със степента на хипометилация (Bruce et al., 2009).

По отношение на допълнителните белези в проучването на Wakeling et al. (2010) е установена следната честота:

Показател(n/%)	CPC (n=18)	11p15LOM (n=6)	mUPD7 (n=3)	КлиниченCPC (n=9)
Микрогнатия (n/%)	18/100,0	6/100,0	3/100,0	9/100,0
Слабо изразена ММ (n/%)	18/100,0	6/100,0	3/100,0	9/100,0
Синдактилия (n/%)	3/16,7	3/50,0	0/0	0/0
Клинодактилия (n/%)	16/88,9	6/100,0	2/66,6	8/88,9
Раменни трапчинки (n/%)	2/11,1	1/16,7	1/33,3	0/0
Изпъкнала пета (n/%)	3/16,7	1/16,7	1/33,3	1/11,1
Сколиоза (n/%)	4/22,2	0/0	1/33,3	3/33,3
Аутизъм/спектър (n/%)	4/22,2	0/0	1/33,3	3/33,3

При сравнение на процентното разпределение на допълнителните характеристики и тяхната изява с тези от последното ревю на Kurup et al. (2024) се установяват различия, което още веднъж посочва ролята на тези белези като непатогномонични и подкрепящи, а не дефиниращи основната диагноза.

Показател (%)	11p15LOM	1p15LOM	mUPD7	mUPD7
	Пац. група	(Kurup et al.)	Пац. Група	(Kurup et al.)
Микрогнатия	100,0	75,0	100,0	26,0
Слабо изразена ММ	100,0	67,0	100,0	47,0
Синдактилия	50,0	42,0	0,0	17,0
Клинодактилия	100,0	81,0	66,6	56,0
Раменни трапчинки	16,7	77,0	33,3	67,0
Изпъкнала пета	16,7	26,0	33,3	100,0
Сколиоза	0/0	10,0	33,3	16,0

По отношение на водещите рискови фактори за диагностика на СРС, родени МГВ са 94,4% от децата със СРС, като очаквано синдромната група демонстрира сигнификантно по-ниско тегло и дължина при раждане, с наличие на релативна макроцефалия при 55,6% от пациентите. В сравнение с други доклади, отчитащи честотата на макроцефалията на двата най-често срещани генетични варианти (99% при 11p15LOM и 85% при mUPD7, установени от първия колектив и съответно 70% и 90% от втория в нашето проучване процентът на макроцефалията е по-нисък. Вероятна причина за това би могло да бъде липсата на по-детайлен генетичен анализ за потвърждение на по-редките генетични варианти или на други СРС-подобни състояния при пациентите с клинична диагноза, при които би могло да има нормо- или микроцефалия. От участниците със синдром, 72,2% са били диагностицирани с вътреутробна рестрикция в растежа по време на бременността, като този процент корелира с данните от литературата (Lokulo-Sodipe et al., 2020).

СРС пациентите демонстрират влошен профил на глюкозната хомеостаза с по-висока серумна концентрация на инсулин и НОМА-IR индекс, макар че не се установява сигнификантна разлика в средните стойности на препрандиална КГ, инсулин и изчислен индекс НОМА-IR с тези на контролната група. Такива резултати съобщават Mericq et al. (2017) и Ibanez et al. (2006). Според тях децата, родени МГВ, особено тези с наваксващ постнатален растеж, са изложени на риск от бързо развитие на намалена инсулинова чувствителност в сравнение с децата, родени АГВ. Те регистрират, че първоначално средната стойност на препрандиален инсулин е по-

ниска при деца, родени МГВ спрямо родените АГВ, но в следващите 3-4 години това се променя и средната стойност става по-висока при първата група, с нарастваща ИР. Компенсаторното увеличаване на инсулиновата секреция осигурява нормогликемия. Според Iñiguez et al. (2006) наблюдаваните промени в инсулиновата чувствителност са дължат на промените в нивата на IGF-1. При родените МГВ те са пониски при раждането, но се увеличават към 3 г.в. спрямо родените АГВ деца. При МГВ деца на 1 г.в., концентрацията на IGF-1 корелира позитивно с порастването на дължина от раждането и с инсулиновата секреция. В контраст на 3 г.в. при завършено постнатално наваксване - нивата на IGF-1 корелират с ИТМ и с ИР. В заключение според последния международно възприет МГВ консенсус (Hokken-Koelega et al., 2023) при МГВ децата ИР постепенно нараства, а при тези с изразено постнатално наваксване на тегло може да бъде диагностицирана още в ранна възраст (1-4 г.в). Няма обаче доказателства, че Т2Д, НГТ, клинично значима дислипидемия или хипертония се срещат по-често при МГВ деца в сравнение с АГВ. Рискът от метаболитни нарушения може да бъде увеличен от наличието на фактори като наднормено тегло, затлъстяване, етническа принадлежност и ФО. Следователно рутинната оценка на метаболитните параметри не се препоръчва за всички МГВ деца, а само за тези с един или повече рискови фактори. Спазването на тези препоръки не могат да се възприемат безусловно при децата със СРС поради нуждата от дългосрочно проследяване на по-големи групи пациенти с цел разбиране на естествения ход на заболяването и метаболитния статус. Международно възприетия консенсус за пациенти със СРС препоръчва клиничен и биохимичен скрининг за инсулинова резистентност при по-големи деца и юноши, здравословен начин на живот и адекватен режим на хранене с цел избягване на ексцесивното и рязко наддаване на тегло и в следствие повишаване на инсулиновата резистентност.

След прилагане на избраните критерии за МС в цялата изследвана група, хипергликемия на гладно ($KG \geq 5,6$ mmol/l) се установява само при 1 участник, който е със СРС (5,6%). Smeets et al. (2017) сравнява метаболитните профили на юноши със СРС и МГВ-деца и установява, че те са подобни, което ни дава възможност да използваме този факт и при нашето проучване, използвайки за

сравнение докладите за МГВ пациенти. Йотова (2002) съобщава, че макар и в рамките на нормалните стойности, КГ на нулева минута е сигнификантно по-висока при родените МГВ юноши ($n=78$) спрямо техните АГВ връстници. В нейното проучване при юноши, както и при обследване на предпубертетни МГВ деца ($n=78$) от Sas et al. (2001) се установява НГТ съответно при 8% и 7% от пациентите. Такова отклонение не е регистрирано при нито един пациент от нашата група, както и в проучване сред предпубертетни МГВ деца ($n=93$) на полски автори. Отклонения при глюкозната хомеостаза са докладвани при възрастни пациенти със СРС, при смесена група пациенти, но не и при деца и сравнение с тях не би могло да се направи като се има предвид възрастовия диапазон на нашата обследвана група ($8,5\pm 4,7$ г.). По отношение на факторът „ускорен постнатален растеж“ в нашата кохорта не може да се направи извод поради по-различния дизайн на проучването. Както обобщихме по-горе е необходима системна оценка на метаболитния профил при СРС, с цел ранно откриване на метаболитни нарушения и превенция на усложненията.

Парциалният корелационен анализ, след отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие при СРС-пациентите демонстрира силна обратна корелация на КГ на гладно и серумния инсулин с теглото при раждане и ръста при раждане. Тези зависимости са потвърдени в чуждестранни публикации при възрастни, при юноши и при предпубертетни МГВ деца. У нас Йотова (2002) установява, че влиянието на размерите при раждане върху глюкозата на гладно е по-силно изразено, отколкото влиянието на настоящия ИТМ при МГВ-юноши, като комбинацията от най-малки размери при раждане и най-висок ИТМ водят до най-висока КГ на гладно и силно повишават сигнификантността на разликата с АГВ-контролите. Следователно децата със СРС от нашата кохорта, като част от МГВ групата, се подчиняват на зависимостите на теорията на Barker. От друга страна в своя обзор Giabiconi et al. (2018) обобщава, че феталната рестрикция в растежа може да бъде резултат от комбинация между генетични и епигенетични дефекти, фактори на околната среда, хормонална регулация или съдови проблеми и тяхното потенциално взаимодействие. В контраст на предходните съобщения те

постулират, че *ускореният постнатален растеж* на новородените с ниско тегло е *по-важен фактор* за развитието на МС в по-късна възраст спрямо раждането с ниско тегло само по себе си (79,6% от сърдечно-съдовите рискови фактори като артериално налягане, инсулинова резистентност, хипертриглицеридемия и нива на LDL- и HDL-холестерол, съобщени в проучвания на хипотезата за бързо наваксване на растежа, са статистически значими, докато съответната цифра е 58,5% за самостоятелния ефект на ниското тегло при раждане). Конкретно за пациентите със СРС са необходими повече проучвания в тази насока. Въпреки това и при двете постановки, при пациентите със СРС като част от МГВ кохоратта е необходимо системно проследяване на метаболитните показатели. Както посочихме по-нагоре по отношение на възможните опасности от бързо постнатално наваксване се налага внимателна оценка на калорийния внос и включване на подходяща двигателна активност.

Прилагайки IDF критериите за *дислипидемия* се установява, че с HDL-C под 1,03/1,1 mmol/l (според възрастта) са 3 от всички 33 участници (9,1%), като те са само от групата на пациентите с доказан СРС (16,7%). Сигнификантно понижение на с HDL-C при предпубертетни МГВ деца (n=93) спрямо здрави контроли е регистрирано и от Zamojska et al. (2023) Patti et al. (2018) установяват понижени нива на HDL-C при 28,5% от наблюдаваната група възрастни пациенти със СРС. Smeets et al. (2017) не установява сигнификантна разлика в нивата на HDL-C при смесена група СРС пациенти в сравнение с МГВ контроли. Не се откриват публикации, определящите честотата на дислипидемия при деца със СРС.

При обследване по подгрупи в групата на СРС-участниците се установява наличие на *достоверна права зависимост между ТГ и серумния инсулин, респективно НОМА-IR индекса*, което затвърждава връзката между повишения сърдечно-съдов и метаболитен риск при тези пациенти.

При участниците и от двете подгрупи не се установява сигнификантна корелация между показателите на липидната обмяна и адипозитет, включително и след отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие.

На всички участници в проучването се изследва серумната концентрация на ПК, чиято средна стойност е *сигнификантно по-висока при СРС-пациентите* и корелира достоверно с концентрацията на общия холестерол в същата подгрупа. Хиперурикемия е регистрирана при един възрастен пациент със СРС. (Takenouchi et al., 2015b) Такава зависимост не е докладвана до момента в литературата при деца и след валидиране, ПК би могла да се включи към задължителния панел на проследявани показатели за оценка на метаболитен риск при СРС.

При пациентите със синдром се доказва по-висока средна стойност на CRP, но разликата спрямо контролната група не достига степен на значимост. Сигнификантно по-високи нива на hsCRP на пациенти, родени МГВ сравнени с АГВ се съобщават от Trevisanuto et al. само при новородени. Прилагайки парциален корелационен анализ с отчитане на влиянието на пола, възрастта и стадия на пубертетно развитие, се установява, че при СРС-участниците *CRP корелира сигнификантно с ИТМ, ОК, серумния инсулин и HOMA-IR*, очаквано за маркер, който е компонент на скрининга за МС при несиндромни пациенти. Публикации относно нивото на CRP и неговите корелации при пациенти със СРС не са известни в литературата и са необходими допълнителни проучвания с цел утвърждаването му като рисков маркер при СРС пациенти.

При анализ на хормонални показатели при пациентите със СРС се установяват сигнификантно по-високи стойности на серумен IGF-1 и SDS_{IGF-1} , което може да бъде обяснено с факта, че 94,4% от тях провеждат лечение с рчРХ към датата на лабораторно обследване. Друга причина за този резултат, която би трябвало да се вземе под внимание е, че високите нива на IGF-1 не винаги съответстват на висока биоактивност на IGF при МГВ деца.

В групата на пациентите със синдром се установява *сигнификантно по-висока концентрация на миоадипокина АЗ* в сравнение със съответните контроли, което се асоциира с понижена инсулинова чувствителност. Вземайки предвид тези установени корелации от Seppa et al. (2019) можем да потвърдим отново, че и в нашата кохорта децата със СРС имат по-висок риск от развитие на МС като част от МГВ-пациентите. За пръв път в литературата се изследват нива на този хормон при деца със СРС, като в нашето

проучване с относително малък брой включени участници той не показва достоверна зависимост с антропометричните и метаболитни/хормонални показатели.

След проконтролиране на анализа по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие в групата на СРС пациентите очаквано се доказва *силна права корелация между ИТМ и ОК и концентрацията на лептин, докато зависимостта им със SHBG е достоверна, но с отрицателен знак*. Отдавна е доказано, че стойностите на лептинемията корелират с процента на подкожната мастна тъкан при възрастни и при деца, което се вижда и при нашите пациенти. Колкото е по-нисък ИТМ и колкото по-малка ОК на пациентите от нашата синдромна група, толкова по-висок е SHBG и съответно толкова по-здравословен метаболитен профил имат те. Този резултат потвърждава, че понижените серумни нива на SHBG са предиктор за отключване на МС при педиатрични пациенти и това важи и в групата на СРС. Това твърдение е допълнително подкрепено от утвърдената в същата пациентска група *обратна сигнификантна корелация на SHBG с инсулин, НОМА-IR и ДАН*. В групата на СРС пациентите *нивата на лептин корелират значимо и с НОМА-IR, инсулин, CRP и ТГ*. Miras et al. (2010) изследват връзката на инсулиновата чувствителност с лептина в популация на 23 деца, родени МГВ с постнатално наваксване, 26 МГВ-деца без наваксващ растеж и 48 предпубертетни АГА-контроли. Те установяват значима корелация на лептина с параметрите на инсулиновата чувствителност при МГВ-децата с постнатално наваксване, като предлагат *серумната концентрация на лептин да се отчита като ранен индикатор за инсулинова резистентност*. Предвид потвърждаването на тази зависимост и в нашата пациентска група, това предположение може да се вземе под внимание и за пациентите със СРС, въпреки че най-вероятно не всички имат наваксващ постнатален растеж и в настоящия дизайн не беше възможно да се направи такава оценка.

Като резултат от същия анализ в СРС групата се установява, че *НМВ АДН демонстрира значима обратна корелация единствено с ТГ*, като нашият резултат е сходен с изведния от Serrà et al. (2019), установен при МГВ-деца (n=192, 12 год. възраст). Това още веднъж потвърждава, че ниските нива на този адипокин водят до влошаване

в метаболитния профил при здрави и при МГВ пациенти, като показателят може да се вземе предвид и при СРС пациентите.

В рамките на протокола при 20 участници се анализира телесния състав. При СРС пациентите се установява тенденция към по-нисък КП z-score, по-ниско съдържание на БМТ (g) и по-високо съдържание на МТ (g), което не достига степен на значимост. През 2021 г. Ofenheimer et al. (2021) поставят акцент върху саркопеничното затлъстяване при здрави пациенти, което е комбинация между увеличено количество мастна маса и намалено количество мускулна маса. Въпреки че се среща само в 2,5% от кохортата (n=1394, 6-18 г.), то е предпоставка за по-висок риск за здравето. Този тип затлъстяване може да доведе до погрешно впечатление за леко повишен ИТМ, което може да фалшиво да замаскира повишения метаболитен риск. (Salton et al., 2022) Burrows et al. (2017) доказват, че при юноши (n=678, възраст 16-17 г.) по-малкото количество мускулна маса се асоциира със сигнификантно по-високи риск от развитие на МС спрямо незатлъстели контроли с нормално количество мускулна маса. Тук се подчертава и фактът, че пациентите, представляващи комбинация от затлъстяване и намалена мускулна маса имат най-нездравословния кардио-метаболитен профил. Въпреки, че при нашите пациенти не се достига степен на сигнификантност по отношение на по-ниска БМТ би могло да се спекулира, че и те се презентират с особен тип разпределение на БМТ и МТ и съответно имат по-неблагоприятен метаболитен профил.

От представителите на нашата пациентска група 94,4% провеждат лечение с рчРХ в момента на обследването. В литературата до момента са налични публикации за положителния ефект на рчРХ с различна продължителност на проследяване върху телесната композиция на МГВ-деца и едно за деца със СРС. Авторите на последното сравняват телесната композиция на 29 пациента със СРС спрямо пациенти, родени МГВ по време на и след 2 годишна терапия с рчРХ с помощта на DXA-скениране. Безмастната маса преди начало на лечението е в малко количество и при двете групи, което е по-изразено при пациенти със СРС, но без да се достига статистическа значимост. Две години след спиране на

терапията и при двете групи се установява намаляване на безмастната маса и увеличение на процента мастна тъкан.

Две проучвания са направени при възрастни със CPC (Lokulo-Sodipe et al., 2024; Patti et al., 2018), като и в двете са включени и пациенти, които не са провеждали лечение. По отношение на БМТ във всички гореизброени публикации се посочва по-малко количество БМТ при CPC, въпреки че останалите автори базират резултатите си на SDS, а в нашия случай количеството е измерено в грамове. В двете публикации се установява по-висок процент мастна маса, докато в нашата група тази зависимост важи за количество МТ измерено в грамове. Нашите резултати имат потвърдителен характер, въпреки че лимитиращ фактор за обсъждането на този наш резултат малкият брой контроли, които са дали съгласието си за провеждане на DXA-скениране. По отношение на КП резултатите са противоречиви. Patti et al. (2018) съобщават за нормална КП (целотелесен Z-score $0,44 \pm 0,9$) при пациенти със CPC, а Lokulo-Sodipe et al. (2024) установяват по-ниска костна плътност спрямо здрави контроли. В нашата пациентска група КП е по-ниска в сравнение с контролите въпреки провежданата терапия с рчРХ. Повече проучвания са необходими за изясняване спецификата на телесния състав при CPC.

Парциалният корелационен анализ в групата на пациентите (след контрол по пол, възраст и стадий на пубертетно развитие) показва, че *МТ корелира значимо с ИТМ, концентрацията на инсулин, НОМА-IR и лептин, както и със SHBG с обратен знак. Процентът МТ се асоциира значимо с инсулина, НОМА-IR, CRP и лептин както и със SHBG с обратен знак.* Такива зависимости не се откриват в публикациите за CPC, но са очаквани резултати в общата популация.

При всички участници от групата със синдромно заболяване се приложи специализиран въпросник, с цел да се оцени КЖ. Точкуването се осъществи аналогично както при пациентите с ПВС, след което резултатът беше преобразуван в проценти. Средният общ процент за КЖ за цялата CPC група е $74,3 \pm 2,6$ (53,0-88,0), а медианата (50-и персентил) се оцени на 79,5%. Въз основа на този резултат участниците се разпределиха условно в 2 групи: първа

група с нисък скор на КЖ ($< 79,5 \%$) и втора група с висок скор на КЖ ($\geq 79,5\%$).

Установява се, че участниците с висок скор на КЖ са с *повисок ръст и IGF-1*, и с по-ниски стойности на инсулин, НОМА-IR, CRP, лептин и %МТ спрямо СРС-подгрупата с нисък скор, въпреки че разликите не достигат степен на сигнификантност. Прилагайки корелационен анализ за цялата група пациенти със СРС, с проконтролиране на изследваните зависимости по пол и възраст, се демонстрира *значима корелация между изчисления скор за КЖ с IGF-1 и БМТ (g)*. При анализ, включващ само участниците с *висок скор КЖ*, се установява *достоверна права зависимост между изчислените точки КЖ и КП, БМТ (g) и IGF-1*. Lokulo-Sodipe et al. (2020) обследват качеството на живот при 33 възрастни пациенти със СРС при сравнение със здрави контроли, като установяват значима обратна корелация с ИТМ, тоест здравословното телесно тегло е ключ към по-добро съществуване. В нашата група с висок скор КЖ се презентира зависимост с КП, БМТ, IGF-1, като би могло да се спекулира, че лечението с рчРХ и косвеното му действие върху тези показатели и ИТМ подобрява КЖ при тези пациенти.

ЧАСТ VII. ОСНОВНИ ИЗВОДИ

По задача 1:

1.1. При пациенти с ПБС:

- установи се по-благоприятен метаболитен профил - сигнификантно по-ниска серумна концентрация на инсулин и НОМА-IR, по-благоприятен липиден профил, сигнификантно по-ниско ниво на CRP и пикочна киселина, сигнификантно по-високи нива на SHBG;

- демонстрират се по-високи стойности на систолно артериално налягане и диастолно артериално налягане поотделно или в комбинация с намаляването на нивата на HMW адипонектин;

- доказва се права корелация на коремната обиколка с ниво на инсулин, НОМА-IR, LDL-C, CRP, пикочна киселина, IGF-1, респ. лептин и обратна корелация със SHBG и HMW адипонектин;

- е налице значима негативна зависимост на айризин със серумните триглицериди.

1.2. При пациенти със СРС:

- демонстрира се влошен метаболитен профил - сигнификантно по-висока стойност на пикочна киселина; сигнификантно по-ниски серумни нива на SHBG. Налице е тенденция към влошен профил на глюкозната хомеостаза и по-висока средна стойност на CRP;

- установява се права корелация между ИТМ, коремна обиколка и ниво на лептин, както и сигнификантна обратна корелация със SHBG.

- сигнификантно по-висока концентрация на миоадипокина айризин в сравнение със съответните контроли.

По задача 2:

2.1. При пациентите с ПБС са на лице по-ниски нива на HDL, по-ниски абсолютни стойности на систолно артериално налягане и диастолно артериално налягане, по-нисък относителен дял на пациентите с нарушен глюкозен толеранс и по-нисък относителен дял на пациентите със систолна и диастолна хипертония.

2.2. В групата на СРС се установява по-висок относителен дял на пациентите със систолна и с диастолна хипертония, по-висока

сърдечна честота, по-висок относителен дял с хипергликемия на гладно, както и на с нисък HDL-с.

По задача 3:

3.1 Анализът на телесната композиция при пациентите с ПВС показва по-ниска костна плътност и по-ниско съдържание на безмастна тъкан, коригирана за ръста (БМТ/ръст) спрямо контроли;

Установи се позитивна корелация на двата показателя количество на МТ (g) и на МТ (%) с лептин, както и неагтивна асоциация на двата горепосочени показателя със SHBG;

3.2 При СРС пациентите анализът на телесната композиция и връзката и с изследваните метаболитни показатели не показва значими различия спрямо здравите контроли.

По задача 4:

4.1. При участниците с ПВС и висок скор за качество на живот се установява *достоверна права зависимост* между изчисления показател качество на живот и SDS_{IGF-1} . Налице е тенденция към благоприятен метаболитен профил (по-малка обиколка на корема, по-ниски нива на инсулин, HOMA-IR и триглицериди) при пациентската група с висок скор за качество на живот.

4.2 В цялата група пациенти със СРС се демонстрира значима корелация между изчисления скор за качество на живот с ниво на IGF-1, като сред тези с най-висок скор, освен с IGF-1, се открива корелация между качеството на живот и костната плътност/безмастната тъкан;

- Установява се тенденция към по-високо ниво IGF-1 и по-висок ръст, както и по-ниски стойности на инсулин, HOMA-IR, CRP, лептин и МТ(%) при групата с по-висок скор на качество на живот.

VIII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. До момента това проучване е *първото* в достъпната световна литература, което посочва връзка между нарастването на коремна обиколка при двете групи пациенти и намаляването на нивата на високомолекулен адипонектин при ПВС с по-висок риск от хипертония.
2. За първи път *в България* се оценява клиничния и лабораторен профил и се анализира телесната композиция на значими групи от пациенти с ПВС и СРС, които са дългосрочно проследявани в Експертен център за редки ендокринни болести
3. За пръв път *в страната* се определя честотата на метболитни и СС нарушения при пациенти с ПВС и СРС в сравнение със съпоставими по пол, възраст и частично според ИТМ здрави контроли.
4. Настоящото проучване за първи път у нас извършва оценка качеството на живот при ПВС и СРС, като популярна концепция в съвременната наука, особено в областта на редките болести.
5. За първи път в страната се изследват нива на айризин при пациенти с ПВС и СРС и се търсят корелации с метаболитните показатели и телесния състав.
6. Потвърждава се корелация на лептин с инсулин и НОМА-IR при ПВС и СРС пациентите, което го прави ранен индикатор за развитие на инсулинова резистентност.
7. Потвърждава се известната връзка между ниското тегло при раждане и ръста при раждане с кръвната глюкоза на гладно и серумния инсулин, което още веднъж показва, че пациентите със СРС метаболитно се държат като представители на МГВ кохортата и могат да се менажират по сходни за тях препоръки.
8. Утвърждава се необходимостта от рутинна оценка на метаболитните параметри при пациентите с ПВС и СРС, поради все още неясния естествен ход на заболяванията със или без наличие на един или повече рискови фактори с цел ранно откриване на отклонения.

IX. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПВС и СРС като редки ендокринни заболявания се характеризират не само с особен външен вид и характерен дизморфизъм, но и с изразени специфики в метаболитния профил и телесната композиция, които при различни условия ги поставят в по-висок риск от ранна изява на социално-значими заболявания.

Свързващите звена между двете състояния - механизмите на възникване на генетичния дефект, ниското тегло при раждане, особената телесна композиция и нуждата от лечение с рчРХ се оказват недостъпни, за да ги поставят под общ знаменател. Макар и с толкова общи характеристики по между им сложната патогенеза, предпоставките и последващите усложнения, свързани с МС при двете групи пациенти ги поставят в два противоположни полюса на метаболитното здраве. При пациентите с ПВС се потвърди по-благоприятен метаболитен профил спрямо контроли, подбрани по пол, възраст и ИТМ, като трябва да се вземе под внимание възможността от влошаването на тези показатели при липса на контрол на теглото. При СРС отново се доказват влошени метаболитни показатели от ранна детска възраст, което затвърждава принадлежността им към МГВ кохортата.

Според резултатите на настоящата работа се предлагат някои маркери за повишен метаболитен риск, които биха могли да се приложат в клиничната практика при рутинното проследяване на ПВС и СРС пациенти. Доказа се, че нарастването на коремната обиколка при двете групи и намаляването на нивата на високомолекулен адипонектин при ПВС като ранен маркер за развитие на хипертония. Установи се, че освен показателите на глюкозната хомеостаза и на липидния профил, нивата на пикочната киселина, CRP и SHBG трябва да се превърнат в част от изследваните параметри при проследяването на двете групи пациенти. Във връзка със значимата корелация на лептин с инсулин и НОМА-IR при ПВС и СРС пациентите, установяването на завишени нива на този адипокин може да се използва като ранен индикатор за развитие на инсулинова резистентност. Дискордантната корелация спрямо установената в литературата между айризин и триглицериди при ПВС и по-високото му ниво в групата на СРС заслужават внимание за бъдещи по-задълбочени изследвания.

Лимитиращ фактор за извеждане на повече значими корелации и изводи са малкия брой на нашите пациенти и техния широк възрастов диапазон. Необходими са повече и по-продължителни проучвания върху по-големи и еднородни групи пациенти за да се разучат в детайли взаимовръзките между компонентите на МС, адипомиокините и телесната композиция.

Заостря се вниманието към важността да се изготвя системна клинична оценка на качеството на живот при пациентите с редки заболявания. Това дава възможност при установено занижаване да се задейства система по предприемане съответните мерки с цел интервенция върху физическото или психичното здраве. По такъв начин подобряването на грижите за тези две групи пациенти чрез предотвратяване отключването и прогресията на тип 2 захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания ще доведе до повишаване качеството и продължителността на живота им, както и ще намали здравните и обществени разходи.

При двете пациентски групи се установиха тенденции и корелации на КЖ и метаболитните показатели с IGF-1, като би могло да се спекулира, че лечението с рчРХ има благоприятно въздействие върху тези параметри. Неговото приложение се потвърждава като необходимо за физическото и психическото добруване на пациентите с ПВС и СРС.

В заключение, резултатите от настоящия дисертационен труд сами по себе си и като потвърждение на вече доказани закономерности в световната литература определят необходимостта от системна и детайлна оценка на антропометричните показатели, физикалния статус, метаболитния и хормоналния профил, телесната композиция и качеството на живот при тези две редки ендокринни заболявания в ежедневната клинична практика с цел превенция на затлъстяването и причинените от него метаболитни усложнения в групата на пациентите с ПВС, както и за ранното им откриване във високорисковата група на пациентите със СРС. Условие за постигане на това е подкрепа към Експертните центрове по редки болести у нас и концентрация на възможно най-висок брой пациенти на едно място, за които да се грижат специфично подготвени специалисти.

Х. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации:

1. Йорданова Н., Йотова В., Баздарска Ю. и съавт., Синдром на Силвър-Ръсел – представяне на съвременните консенсусни насоки за диагноза и лечение, заедно с описание на клиничен случай, сп. Педиатрия 2020 (1), стр. 12-17
2. Йотова В., Н. Йорданова, Ю. Баздарска, С. Галчева, П. Косев, А. Хинев, Р. Попова, Б. Балев, В. Младенов, В. Бояджиев, Р. Стойчева., Синдром на Прадер-Вили – с какво е различен днес? Известия на Съюза на учените – Варна 2016, том XXI, кн. 2: 48-54

Участия:

1. Yordanova N., Iotova V., Galcheva S., Bazdarska Y., Mladenov V., Boyadzhiev V. Prader-Willi Patient with Rectal Bleeding – Experience in Center for Rare Endocrine Disorders in Varna, Bulgaria. ESPE Annual Meeting, 27-30 Sept 2018, Athens, Greece. Horm Res Paediatr 2018; 90(suppl 1): P3-P250, 468; doi: 10.1159/000492307 (постерна презентация)

2. Yordanova N, Bazdarska Y, Shishkov S, Halvadzhian I, Galcheva S, Iotova V. Evaluation of the first year of growth hormone treatment in Prader-Willi Syndrome Patients followed at an Expert Center of Rare Endocrine Diseases. 60th Annual Meeting of the ESPE, Rome, 15-17 Sep 2022. Horm Res Paediatr 2022; 95 (suppl 2): 514 (P2-160). DOI: 10.1159/000525606 (постерна презентация)

БЛАГОДАРНОСТИ

На всички пациенти и техните семейства, на лекарите, медицинските сестри и лаборантите, взели участие в проучването.

На научния ми ръководител проф. Виолета Йотова за идеята, вдъхновението и съдействието по време на целия работен процес.

На Варненското дружество по детска ендокринология и неговите членове, на УМБАЛ „Св. Марина” – Варна и на Медицински университет- Варна и техните служители за осигуряване на условия за осъществяване на проучването.

На лаборатория „Лабор Експрес“, д-р Виктория Снегарова и нейния екип.

На съпруга ми, дъщеря ми и семействата ни за търпението и безрезервната подкрепа.

В памет на моя син Йордан Атанасов Пейков, който изгубихме безвъзвратно и нелепо на 50 дневна възраст!