

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН**  
**ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“**  
**КАТЕДРА ПО НЕФРОЛОГИЯ, ХЕМАТОЛОГИЯ И**  
**ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ**

**Д-р Милена Янкова Стоименова**

**ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА КОРЕКЦИЯ НА НЯКОИ ОТКЛОНЕНИЯ**  
**НА КАЛЦИЕВО-ФОСФАТНИЯ МЕТАБОЛИЗЪМ И КОСТНАТА**  
**ОБМЯНА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА**  
**НЕДОСТАТЪЧНОСТ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

научна специалност „Нефрология“

Научен ръководител:  
Проф. д-р Васил Величков Тодоров, д.м.н.

Плевен, 2023 г.

Дисертационният труд съдържа 162 страници, от които: увод, цел и задачи – 2 страници, литературен обзор – 50 страници, материал и методи – 5 страници, собствени резултати – 55 страници, обсъждане 24 страници, заключение и изводи – 3 страници, приноси – 2 страници, библиография – 16 страници. Онагледен е с 35 таблици и 48 фигури. Библиографията включва 284 източника, от които 7 – на кирилица и 277 – на латиница.

Дисертационният труд е обсъден на заседание на разширен катедрен съвет на Катедрата по нефрология, хематология и гастроентерология на Медицинския Университет - Плевен и е насочен за защита пред научно жури.

Научното жури е в състав назначен със Заповед № 2915/26.09.2023 г. на Ректора на МУ- Плевен:

Вътрешни за МУ - Плевен членове:

1. Проф. д-р Снежанка Томова Тишева-Господинова, д.м.н.
2. Доц. д-р Бисер Кирилов Борисов, д.м.
3. Доц. д-р Явор Йорданов Иванов, д.м. - резервен член.

Външни за МУ- Плевен членове:

1. Проф. д-р Боряна Петрова Делийска, д.м.н.
2. Проф. д-р Валентин Христофоров Икономов, д.м.н.
3. Проф. д-р Райна Теодосиева Робева, д.м.
4. Доц. д-р Димитър Георгиев Николов, д.м. - резервен член.

Официални рецензенти:

1. Проф. д-р Боряна Петрова Делийска, д.м.н.
2. Доц. д-р Бисер Кирилов Борисов, д.м.

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на 20.11.2023 г. от 11,30 ч. в зала „Амброаз Паре“, в ТЕЛЕЦ на МУ-Плевен.

Материалите по защитата са на разположение на сайта на МУ – Плевен.

### **Използвани съкращения:**

БХ – биохимичен;

VDPA – витамин D рецепторни активатори;

ВХПТ – вторичен хиперпаратиреоидизъм;

ДВД – дефицит на витамин D;

ИБС – исхемична болест на сърцето;

и-ПТХ – интактен паратиреоиден хормон;

ИТН – индекс на телесна маса;

МОКМ – минерална обмяна и костен метаболизъм;

НВД – недостатъчност на витамин D;

т-АФ – тотална алкална фосфатаза;

ТХБН – терминална хронична бъбречна недостатъчност;

ХБЗ – хронично бъбречно заболяване;

ХБН – хронична бъбречна недостатъчност;

ХД – хемодиализа;

DOPPS - Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study;

KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes;

LCx - circumflex branch of the left coronary artery;

NKF-KDOQI - National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative;

RCA - Right coronary artery;

REIN - Renal Epidemiology Information Network

URR - urea reduction ratio



## **ВЪВЕДЕНИЕ**

В последните десетилетия хроничните бъбречни заболявания се нареждат сред най-значимите социални заболявания в световен мащаб. Засягайки приблизително 10% от световната популация те се свързват с нарастващ риск за сърдечно-съдова заболеваемост, костни фрактури и преждевременна смърт.

Нарушенията в минералната обмяна и костния метаболизъм са основен фактор за рисковият здравен профил на пациентите с хронично бъбречно заболяване. Възникващи рано с нарушаването на бъбречната функция, те са почти универсални в стадия на хроничната бъбречна недостатъчност. Определени като част от сложен клиничен синдром хиперкалциемията, хиперфосфатемията, вторичният хиперпаратиреоидизъм, реналната остеодистрофия и извънскелетните съдови калцификати са асоциирани с неблагоприятни здравни събития и изход в диализната популация пациенти. Въпреки постигането на значителен напредък в теоретичните знания, в създаването на нови медикаменти и правила за успешна терапия, смъртността сред пациентите с хронична бъбречна недостатъчност остава висока. Постигането на терапевтичните цели при всички пациенти в реалната клинична практика е непостижимо, поставяйки въпроса за факторите отговорни за несъответствието между световните правила и локалните практики и резултати. Поради това непрекъснатото мониториране на нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм, в аспекта на особеностите на изследваната популация, клинично-лабораторната изява, комплексната оценка на провежданата терапия, възможностите за тяхната корекция, постигнатите резултати и съществуващите резерви за тяхното подобряване в световен и регионален мащаб остава актуален проблем. То съдейства за поддържане на бдителността и стремежа на медицинските специалисти за подобряване на здравето благополучие на отделния пациент и обществото като цяло.

## **I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

Целта на настоящото проучване е да се направи комплексна оценка на нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм и възможностите за корекция на някои от характеризиращите я показатели при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (хронично бъбречно заболяване стадий 5D) в реалната клинична практика.

### **Задачи на проучването:**

1. Да се проучат особеностите в характеристиката на изследваната кохорта диализни пациенти, които имат отношение към клинично-лабораторния профил на нарушенията в минералната обмяна и костния метаболизъм и възможностите за тяхната терапия.

2. Да се проучи значението на възрастта под и над 65 години като фактор детерминиращ значими различия в минералната обмяна и костния метаболизъм и техните нарушения при пациентите на диализа от различните възрастови групи.

3. Да се изследва влиянието на възрастта на пациента върху провежданата терапия на отклоненията в минералната обмяна и костния метаболизъм.

4. Да се анализират постигнатите резултати и очертаващите се тенденции в контрола на нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм, като се съпоставят с наличните правила и сравнят със световните тенденции.

5. Да се очертаят резервите и новите възможности за терапевтично повлияване на нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм в изследваната кохорта от пациенти.

## **II. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

### **1. Обект на проучването.**

Проучването е едноцентрово, продължително, амбиспективно. Анализирани са данните, касаещи нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм (МОКМ) на 145 пациента с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) в стадий 5D, на хемодиализно лечение (ХЛ). Всички пациенти са на възраст над 18 години, провели са поне три месеца диализно лечение и имат поне еднократно изследване на показателите на МОКМ.

### **2. Място и време на проучването.**

Изследването е проведено в Клиниката по нефрология и диализа на УМБАЛ „д-р Г. Странски“ – Плевен и обхваща 5-годишен период от 01.01.2017 г. до 31.12.2021 г.

### **3. Администриране на проучването.**

Изготвена е анкетна карта, одобрена от Комисията по етика на към МУ - Плевен. Работата с документалните данни е извършвана от главния изследовател и е контролирана от Научния ръководител.

### **4. Използвани методи.**

#### **4.1. Документален метод.**

Осъществен е подробен анализ на данни от медицинска документация, включена в досие на пациента на хемодиализа - епикризи от хоспитализации, резултати от лабораторни изследвания, резултати от образни изследвания – рентгенографии, компютърни томографии, ехокардиографии и коронарографии. Събрани са демографски данни за възрастта, пола, индекса на телесната маса (ИТМ), основното бъбречно заболяване причина за терминална хронична бъбречна недостатъчност (ТХБН). Съпътстващата патология известна при включването на болния в проучването е обобщена и категоризирана в 7 значими заболявания: захарен диабет, артериална хипертония, исхемична болест на сърцето, периферна съдова болест, мозъчно-съдова болест. Събрани са и данни за нови събития по съответните съпътстващи заболявания настъпили в хода на проучването. Анализирани е наличната информация за преживени фрактури (на горен, долен крайник, тела на прешлени и др.) известни при включване в проучването, както и за нови такива настъпили през периода на изследването. По аналогичен начин са събрани данни за наличие на калцификати в стената на кръвоносни съдове (абдоминална аорта, илиачни артерии, бедрени артерии, радиална артерия и др.) от проведени образни изследвания. При проведени ехокардиографии и коронарографии, същите са анализирани за наличие на калцификати в сърдечните клапи (митрална и аортна клапи) и коронарните съдове при

включването на пациентите в изследването и в последващия наблюдателен период.

Продължителността на диализното лечение е определена като брой месеци на хемодиализно лечение (ХД) от първата ХД сесия до началото на проучването. Колаборативността на пациентите е оценена на база анализ на данни за взети/отказани осигурявани от Отделението по диализа медикаменти за лечение на нарушенията на МОКМ. Двигателната независимост е оценена според възможността на пациента за придвижване без чужда помощ. Събрани са данни за съдовия достъп за хемодиализа и прием на други лекарства, за които е известен негативен ефект върху МОКМ.

Обработени са ежемесечните данни за провежданата терапията за нарушенията в МОКМ, касаещи лечение с витамин D рецепторни активатори, намаляващи фосфора медикаменти, калцимитетици. Като критерии за оценка са приети препоръките на KDIGO от 2009, актуализирани през 2017 година.

Пациентите са проследени до завършване на периода на проучването, до трансфер в перитонеална диализа или до смъртен изход. Анализирани са причините за смърт в изследваната популация.

#### **4.2. Лабораторни изследвания.**

Кръвните проби на пациентите са взети при използване на стандартна техника в началото на хемодиализния сеанс и са проведени в Централната клинична лаборатория на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ - Плевен. Използвани са автоматизирани и стандартизирани методи на обработка на биологичните проби. Изследваните лабораторните показатели са: общ серумен калций, серумен фосфат (ежемесечно през 2017 г. и всеки втори месец през периода 2018-2021 г.), тоталната АФ (т-АФ), серумният албумин, нивото на креатинина преди диализна сесия (на период от 4 месеца според приетите стандарти за хемодиализно лечение), интактен паратиреоиден хормон (и-ПТХ) (на периоди от 1 до 6 месеца според предшестващите стойности, очакваната динамика и провежданото лечение), серумен магнезий. За измерване на серумните нива на тоталния вит. D е използван електрохемилюминисцентен метод с анализатор Elecsys (Roche).

Изчислено е URR% по формулата  $Urea\ Reduction\ Ratio = 100 * [1 - (Urea\ Post\ HD / Urea\ Pre\ HD)]$ .

#### **4.3. Образни методи на изследване.**

Анализирани са данните от проведени конвенционални рентгенографии на абдоминалната област, таза и гръбначния стълб в лумбо-сакралната му част във фас и профил с визуализация на коремната аорта, илиачните и бедрените артерии, рентгенографии на ръка (длан) и предмишница, на които се визуализират артериалните съдове. Използвани са също данни от компютърни томографии на същите области, проведени със 16 слайдов КТ, както и КТ-ангиографии на съдовете на долните крайници, данните от проведени



коронарографии и ехокардиографии. Отчитането на съдови и други калцификати е осъществено от специалист по образна диагностика, нефролог, или кардиолог.

#### **4.4. Статистически методи.**

Данните от проучването са обработени със софтуерни статистическите пакети IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3., като и Excel на Office 2021.

При анализа на резултатите са приложени:

- Дескриптивен анализ на честотното разпределение на разглежданите признаци;
- Графичен анализ и представяне на получените резултати;
- Сравняване на относителни дялове;
- Fisher's exact test, Fisher-Freeman-Halton exact test и Chi-square test ( $\chi^2$ ) - за проверка на хипотези за наличие на зависимост между категорийни променливи;
- Непараметричен тест на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk – за проверка на разпределението за нормалност;
- Т-критерий на Student (Student's t-test ) - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки;
- Непараметричен тест на Mann-Whitney – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки;
- Корелационен анализ - за проверка на хипотези за наличие на зависимост между количествени признаци;  
Значимостта на резултатите, изводите и заключенията са определени при ниво на значимост  $p < 0,05$ .

### III. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

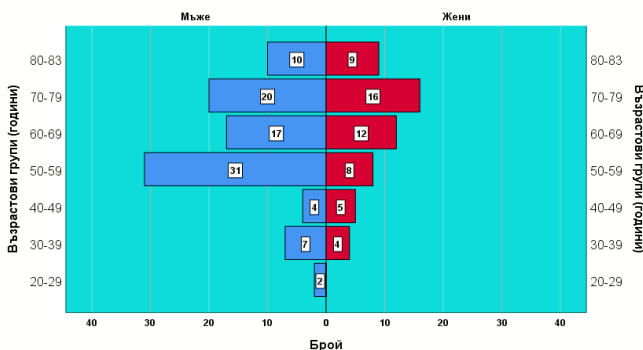
#### 1. Демографски данни

Средната **възраст** на изследваната кохорта пациенти е  $60,9 \pm 13,1$  години, с диапазон 25 – 83 години. Деведесет и един (62,8%) от изследваните са мъже, а 54 (37,2%) жени (фиг. 1).



Фигура 1. Разпределение на пациентите по пол (n=145).

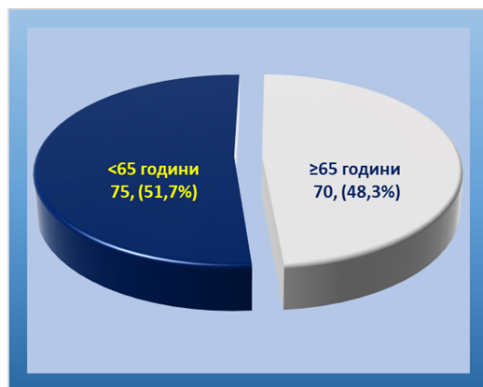
Възrastовата характеристика на проучваната кохорта пациенти показва различие според пола. Най - голямата възрастова група при мъжете е 50-59 години – 31 (34,1%), а при жените преобладава възрастовата група 70-79 години - 16 (29,6%) - фиг. 2.



Фигура 2. Разпределение на пациентите по възраст и пол, мъже (n=91), жени (n=54).

Поради натрупаните в последните десетилетия данни за значими различия в клиничната изява и терапията на нарушенията в МОКМ според възрастта, за целите на настоящото проучване бяха обособени две възрастови групи – под и над 65 години. На възраст над 65 години, са 70 (48,3%) от всички

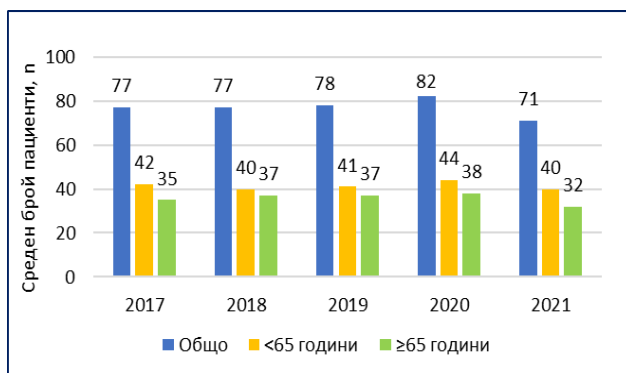
изследвани лица, а в групата на младата и средна възраст попадат 75 (51,7%) от пациентите (фиг. 3).



Фигура 3. Разпределение на пациентите по възраст (n=145).

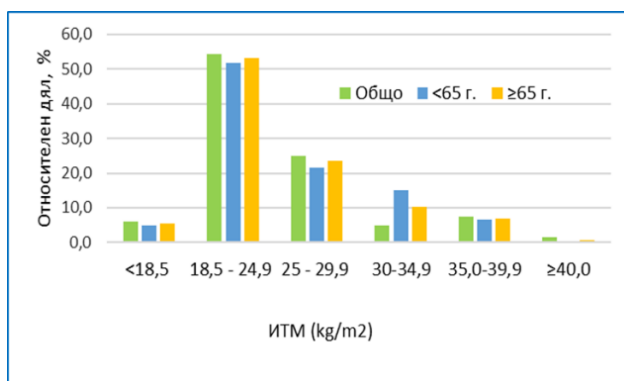
Средната възраст в по-младата възрастова група е  $50,5 \pm 9,3$  години, а при възрастните пациенти е  $72,1 \pm 4,7$  години. Двете възрастови групи не се различават значимо по пол ( $p=0,122$ ).

Средният брой пациенти в общата кохорта, броят и относителния дял на изследваните лица в двете възрастови групи остава относително постоянен през периода на проучването (фиг. 4).



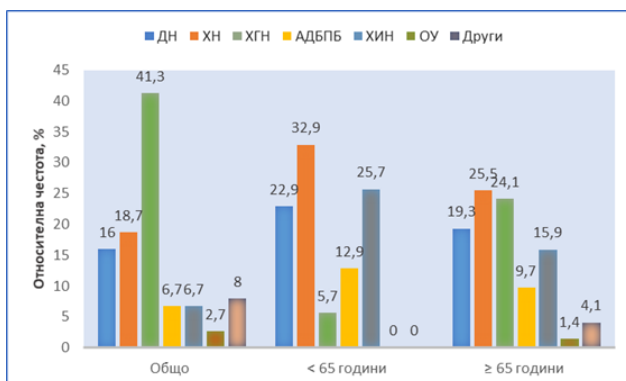
Фигура 4. Разпределение на пациентите по възраст за периода на изследването.

**Индексът на телесната маса** за цялата изследвана група има средната стойност на  $25,04 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup>. Не установихме сигнификантна разлика по ИТМ в зависимост от възрастта (фиг. 5). Най-голям е делът на пациентите с нормално тегло (ИТМ 18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>) – 51,7% и 53,1%, в двете възрастови групи съответно.



Фигура 5. Разпределение на пациентите по индекс на телесна маса (ИТМ).

Най-честите **нефропатии водещи до ТХБН** в цялата кохорта са хроничните гломерулонефрити (41,3%), хипертоничната (18,7%) и диабетната нефропатии (16,0%), съставлящи 76,0% от всички случаи. В двете възрастови групи те се подреждат по честота съответно: хипертонична нефропатия (32,9%), хроничен интерстициален нефрит (25,7%) и диабетна нефропатия (22,9%) при пациентите на възраст <65 години и хипертонична нефропатия (25,5%), хронични гломерулонефрити (24,1%) и диабетна нефропатия (19,3%) във възрастовата група ≥65 години (фиг. 6). Статистически значими различия се установиха само по отношение на хроничния интерстициален нефрит, който е по-честа патология при младите пациенти и хроничните гломерулонефрити – по-чести при по-възрастните пациенти.



Фигура 6. Разпределение на пациентите по основно бъбречно заболяване.  
 ДН – диабетна нефропатия, ХН – хипертонична нефропатия, ХГН – хроничен гломерулонефрит, АДБПБ – автозомна доминатна бъбречна поликистозна болест, ХИН – хроничен интерстициален нефрит, ОУ – обструктивна уропатия.

Почти всички изследвани пациенти (98,6%) имат поне едно значимо **съпътстващо заболяване**. В общата и в двете възрастови групи, пациентите имат най-често едно, две или три съпътстващи заболявания, като показателят за статистически значима разлика според възрастта е граничен ( $p=0,051$ ). Хипертонична болест имат 96,6% от всички пациенти, а захарен диабет - 28,3% от тях. Двете значими заболявания са по-честа съпътстваща патология при възрастните пациенти  $\geq 65$  години, в сравнение с по-младата възрастова група  $< 65$  години - 98,6% и 34,3%, в сравнение с 64,7% и 22,7% съответно, макар да няма сигнификантна разлика (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика на пациентите според съпътстващите заболявания (СЗ).

Съпътстващи заболявания	Общо		< 65 години		$\geq 65$ години	
	n	%	n	%	n	%
Без СЗ	2	1,4	2	2,7	0	0,0
С 1 СЗ	56	38,6	36	48,0	20	28,6
С 2 СЗ	45	31,0	17	22,7	28	40,0
С 3 СЗ	33	22,8	16	21,3	17	24,3
С 4 СЗ	5	3,4	3	4,0	2	2,9
С 5 СЗ	4	2,8	1	1,3	3	4,3
Захарен диабет	41	28,3	17	22,7	24	34,3
Артериална хипертония	140	96,6	71	94,7	69	98,6
ИБС при включване в проучването	54	37,2	21	28,0	33	47,1
Преживян ОМИ	12	8,3	6	8,0	6	8,6
Хронична ИБС	42	29,0	15	20,0	27	38,6
Ритъмни нарушения	11	7,6	2	2,7	9	12,9
НАП	4	2,8	1	1,3	3	4,3
Нови случаи на ИБС	19	13,1	11	14,7	8	11,4
Преживян ОМИ	5	6,7	3	4,3	8	5,5
Хронична ИБС	6	8,0	5	7,1	11	7,6
Ритъмни нарушения	2	2,7	2	2,9	4	2,8
НАП	0	0	1	1,4	1	0,7
ИБС – общ брой случаи	70	48,3	30	40,0	40	57,1
Периферна СБ при включване в проучването	14	9,7	7	9,3	7	10,0
ПСБ – нови случаи	8	5,5	4	5,3	4	5,7
ПСБ – общ брой случаи	22	15,2	11	14,7	11	15,7
МСБ при включване в проучването	20	13,8	10	13,3	10	14,3
МСБ нови случаи	13	9,0	5	6,7	8	11,4
МСБ общ брой случаи	33	22,8	15	20,0	18	25,7
Други съпътстващи заболявания	43	29,7	25	33,3	18	25,7

*СЗ – съпътстващо заболяване, ИБС – исхемична болест на сърцето, ОМИ – остър миокарден инфаркт, НАП – нестабилна ангина пекторис, СБ – съдова болест, ПСБ – периферна съдова болест, МСБ – мозъчно-съдова болест.*

Пациентите с данни за различни клинични форми на исхемична болест на сърцето (**ИБС**), при включване в проучването са 54 (37,2%), като честотата е значимо по-висока при по-възрастните болни - 33 (47,1%) в сравнение с младата възрастова група 21 (28,0%),  $p=0,021$ . В края на периода на наблюдението, случаите на ИБС са нараснали до 70 (48,3%) в цялата популация, като по-високата честота сред възрастните пациенти над 65 години се запазва ( $p=0,047$ ). Две от клиничните форми на ИБС – хронична ИБС и ритъмни нарушения са значимо по-честа патология отново при пациентите над 65 години – 27 (38,6%) в сравнение с 15 (20%),  $p=0,014$  при пациентите с хронична ИБС на възраст над 65 години и под 65 години и 9 (12,9%) в сравнение с 2 (2,7%),  $p=0,021$ , от случаите с регистрирани ритъмни нарушения в двете групи. Не се откриха значими различия по отношение новите регистрирани случаи на ИБС по време на изследвания период в двете възрастови групи.

Случаите на **периферна съдова болест** и **мозъчно-съдова болест** при началото на изследването и през периода на наблюдение не показват значимо различие в двете изследвани групи.

**Диализно лечение.** В общата изследваната кохорта 76 пациенти (52,4%) са провеждали хемодиализно лечение преди включване в проучването, със средната продължителност от  $37,8 \pm 63,0$  месеца. Новозапочналите хемодиализно лечение към момента на включване в проучването са 69 (47,6%) пациента. Във възрастовата група  $\geq 65$  години относителният дял на пациентите започващи хемодиализно лечение е по-голям, докато в по-младата възрастова група преобладават пациентите които вече имат „диализен стаж“, ( $p=0,408$ ). Продължителността на предшестващото ХД лечение е без сигнификантна разликата ( $p=0,400$ ) в двете възрастови групи.

**Ефективността на провежданата хемодиализна терапия** е оценена с URR е със средна стойност  $67 \pm 8$  % за цялата популация пациенти и не показва зависимост от възрастта. За двете възрастови групи средната стойност на URR възлиза на  $66 \pm 8$ %.

Освен стойността на ИТМ, нивото на серумния албумин и серумния креатинин в началото на хемодиализния сеанс дават допълнителна информация за нутритивния статус на пациентите (табл. 2 и 3). Серумният албумин и серумният креатинин в началото на диализата са с по-високи средни стойности при младата възрастова група, в сравнение с възрастните пациенти, като статистически достоверни различия са налице в по-голямата част от

изследвания период – в 7 от 12 изследвания за серумния албумин (табл. 9) и в 7 от 12 изследвания за серумния креатинин.

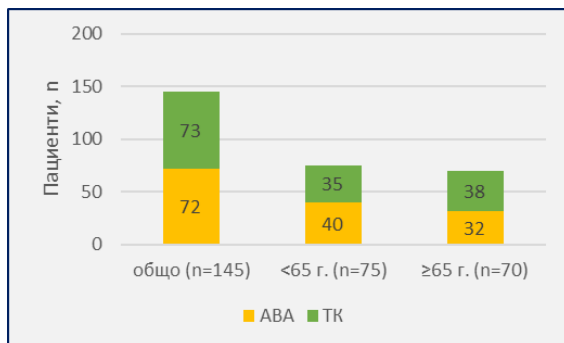
Таблица 2. Среден серумен албумин (g/L).

Година	Общо		<65 години		≥65 години	
	Среден брой пациенти	Серумен албумин	Среден брой пациенти	Серумен албумин	Среден брой пациенти	Серумен албумин
2017	75±4	40,01±4,13	41±3	41,19±4,27	35±2	38,65±3,55
2018	77±2	40,24±3,65	40±1	41,26±3,31	37±1	39,14±3,68
2019	75±7	40,06±4,09	41±4	40,02±3,65	34±3	39,16±4,32
2020	82±4	40,14±3,43	43±1	41,25±3,30	39±2	38,90±3,15
2021	72±1	41,72±3,68	40±1	42,10±3,70	32±1	41,22±3,61

Таблица 3. Серумен креатинин (μmol/L).

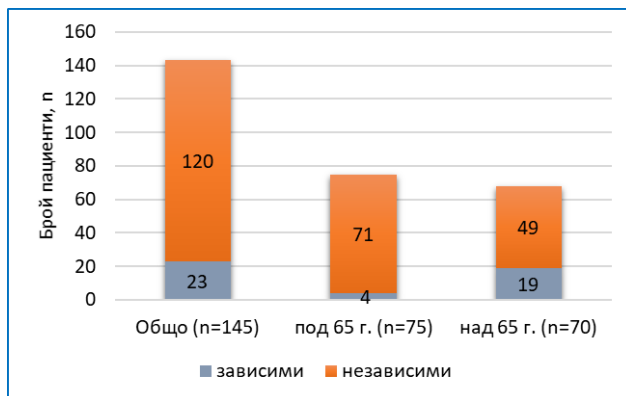
Година	Общо		<65 години		≥65 години	
	Среден брой пациенти	Серумен креатинин	Среден брой пациенти	Серумен креатинин	Среден брой пациенти	Серумен креатинин
2017	75±4	756±209	40±3	782±184	35±2	731±234
2018	77±2	821±234	40±1	873±235	37±1	763±223
2019	75±7	833±245	41±4	875±234	34±3	784±252
2020	82±4	810±209	43±1	869±213	39±2	744±187
2021	72±1	831±240	40±1	906±237	32±1	736±208

**Съдов достъп.** Случаите на съдов достъп с артерио-венозната анастомоза и тези с тунелизирания катетър в общата популация пациенти са почти еквивалентно представени (фиг. 7). Артерио-венозната анастомоза е по-честият вариант на съдов достъп за ХД при младите пациенти, докато при възрастните незначително доминират тунелизираните катетри. Разликите са несигнификантни.



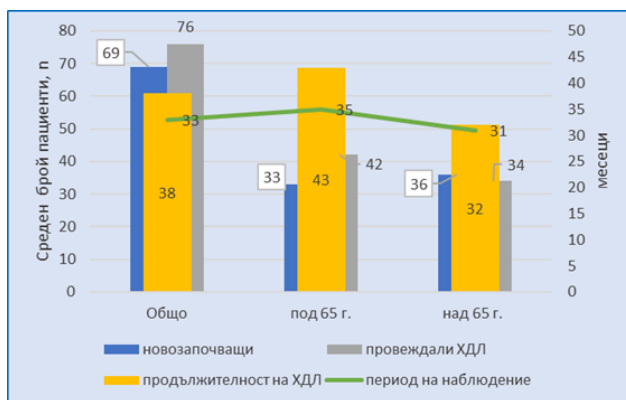
Фигура 7. Разпределение на пациентите по съдов достъп. АВА – артерио-венозна анастомоза, ТК – тунелизиран катетър.

Изследването на **двигателната независимост** показва че, младата възрастова група пациенти има значимо по-голяма двигателна независимост ( $p < 0,001$ ) – фиг. 8.



Фигура 8. Разпределение на пациентите според двигателната независимост.

**Средната продължителност на периода на наблюдение** е  $32,8 \pm 19,7$  месеца в общата група. Средният период на наблюдение при младите пациенти е  $34,6 \pm 21,0$  месеца, докато възрастните болни са наблюдавани средно  $31 \pm 18,6$  месеца (фиг. 9). Не се откриват статистически значими различия.



Фигура 9. Разпределение на пациентите според продължителността на хемодиализното лечение (ХДЛ) и периода на наблюдение.



## 2. Характеристика на нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм при ХБЗ в стадий 5D. Биохимични маркери.

### 2.1. Серумен калций

Лабораторните данни от проведените изследвания на серумните нива на тоталния серумен калций са обобщени в таблица 4.

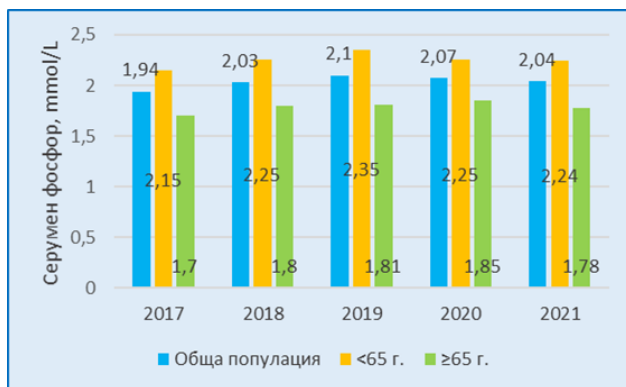
Таблица 4. Среден серумен калций (mmol/L).

Година	Общо		<65 години		≥65 години	
	Среден брой пациенти	Среден Са	Среден брой пациенти	Среден Са	Среден брой пациенти	Среден Са
2017	77±3	<b>2,22±0,21</b>	42±2	<b>2,22±0,20</b>	35±2	<b>2,23±0,21</b>
2018	77±1	<b>2,24±0,18</b>	40±1	<b>2,24±0,19</b>	37±1	<b>2,24±0,16</b>
2019	78±2	<b>2,21±0,18</b>	41±2	<b>2,21±0,20</b>	37±1	<b>2,22±0,15</b>
2020	82±3	<b>2,15±0,21</b>	44±2	<b>2,14±0,22</b>	38±2	<b>2,15±0,19</b>
2021	71±1	<b>2,16±0,24</b>	40±2	<b>2,16±0,25</b>	32±2	<b>2,17±0,21</b>

Средният тотален серумен калций, през изследвания период, варира от 2,15±0,21 до 2,24±0,18 mmol/L в общата група от наблюдавани пациенти. Възрастовата група <65 години е със среден тотален калций 2,14-2,22 mmol/L, а пациентите на възраст ≥65 години средният тотален калций варира между 2,15 и 2,24 mmol/L. За целия изследван период сравнителният анализ на показателя не показва наличие на значими възрастово-детерминирани различия.

### 2.2. Серумен фосфор

Нивата на серумните фосфати в общата популация през периода на наблюдение са със средна стойност варираща от 1,94±0,63 до 2,1±0,72 mmol/L. През всички периоди по-младата възрастова група пациенти има по-високи средни стойности на серумния фосфор (от 2,15±0,65 до 2,35±0,71 mmol/L) в сравнение с по-възрастните пациенти (от 1,7±0,49 до 1,85±0,61 mmol/L), като разликите са статистически значими ( $p < 0,05$ ) (фиг. 10).



Фигура 10. Разпределение на пациентите по среден серумен фосфор (mmol/L).

### 2.3. Калциево-фосфатно производство

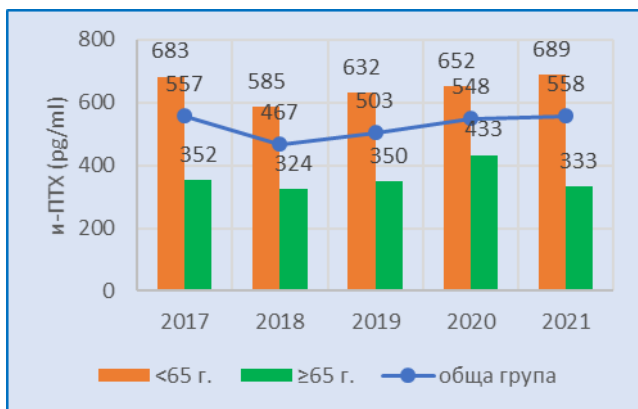
Статистически значима разлика в двете възрастови групи под и над 65 години се установи и по отношение стойността на калциево-фосфатното производство – по-високо производство се отчита по-често при младите пациенти, в сравнение с възрастните (от  $4,8 \pm 1,6$  до  $5,2 \pm 1,6$  mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup>, в сравнение с  $3,8 \pm 1,2$  до  $4,0 \pm 1,4$  mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup> съответно). Всички стойности на производението са в таргетните граници при по-възрастните пациенти (табл.5).

Таблица 5. Калциево-фосфатно производство (Ca x P, mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup>).

Година	Общо		<65 години		≥65 години	
	Среден брой пациенти	Средно Ca x P mmol <sup>2</sup> /L <sup>2</sup>	Среден брой пациенти	Средно Ca x P mmol <sup>2</sup> /L <sup>2</sup>	Среден брой пациенти	Средно Ca x P mmol <sup>2</sup> /L <sup>2</sup>
2017	77±3	<b>4,3±1,5</b>	42±2	<b>4,8±1,6</b>	35±2	<b>3,8±1,2</b>
2018	77±1	<b>4,6±1,5</b>	40±1	<b>5,0±1,6</b>	37±1	<b>4,0±1,2</b>
2019	78±2	<b>4,6±1,6</b>	41±2	<b>5,2±1,6</b>	37±1	<b>4,0±1,4</b>
2020	82±3	<b>4,4±1,5</b>	44±2	<b>4,9±1,4</b>	38±2	<b>3,9±1,3</b>
2021	71±1	<b>4,4±1,5</b>	40±2	<b>4,8±1,6</b>	32±2	<b>3,9±1,2</b>

### 2.4. Паратиреоиден хормон

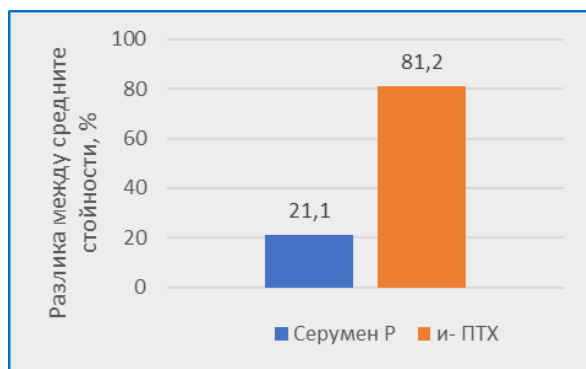
Средните стойности на серуения интактен ПТХ в цялата изследвана популация варират от  $558 \pm 481$  до  $467 \pm 431$  pg/ml по години, през периода на изследването. По-високи средни стойности на и-ПТХ се отчитат отново по-често при по-младите пациенти, в сравнение с тези на възраст ≥65 години (фиг. 11), макар сигнификантна разлика да не се установява за целия период на проучването.



Фигура 11. Разпределение на пациентите по среден интактен ПТХ.

В общо 60-те месеца на наблюдение, тестовите за сигнификантност на разликата в нивата на серумния и-ПТХ според възрастта са положителни ( $p < 0,05$ ) само в 10 от тях. Липсата на значима разлика в стойностите на и-ПТХ в зависимост от възрастта в останалите месеци може да се обясни с факта, че изследването на показателя е провеждано през различен интервал от време от 1 до 6 месеца за отделните пациенти и не обхваща ежемесечно всички болни едновременно. По-възрастните пациенти с нисък и-ПТХ, особено тези с ПТХ под 100 pg/ml са изследвани по-рядко, тъй като не е очаквана значима динамика в краткосрочен план. Така в сравнителния анализ попадат по-често данни на пациенти с висок ПТХ.

Сравнителният анализ на **средните стойности** на серумния фосфат и ПТХ на двете възрастови групи <65 и ≥65 години **за целия период**, показва значима разлика от 21,1% и 81,2% съответно за двата показателя (фиг. 12).



Фигура 12. Разлика (%) в средните стойности на серумния фосфор (P) и ПТХ за целия период на изследването между възрастови групи <65 и ≥65 години.

## 2.5. Тотална алкална фосфатаза

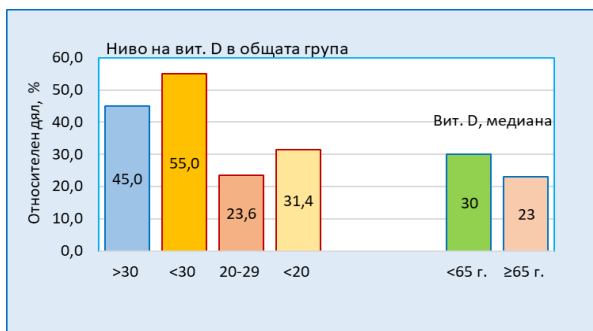
Средната тотална АФ при пациентите на възраст <65 години е между 112-123 IU/L, а при пациентите на възраст ≥65 години варира между 106-113 IU/L. Сравнителният анализ установи, че различията на показателят в двете възрастови групи са незначими (табл. 6).

Таблица 6. Серумни нива на тоталната алкална фосфатаза (IU/L).

Година	Общо		<65 години		≥65 години	
	Среден брой пациенти	Средна т-АФ	Среден брой пациенти	Средна т-АФ	Среден брой пациенти	Средна т-АФ
2017	75±4	<b>118±55</b>	40±3	<b>123±60</b>	35±2	<b>113±47</b>
2018	74±2	<b>110±44</b>	38±2	<b>113±48</b>	37±1	<b>107±40</b>
2019	77±3	<b>111±49</b>	40±2	<b>112±53</b>	36±2	<b>110±46</b>
2020	77±4	<b>109±46</b>	39±2	<b>112±53</b>	38±2	<b>106±39</b>
2021	69±1	<b>114±48</b>	38±2	<b>118±52</b>	31±2	<b>110±44</b>

## 2.6. 25(ОН)Витамин D

Серумното ниво на 25(ОН)D е проучено еднократно през месец октомври 2020 година на 90 пациента провеждащи ХДЛ към момента на изследването и показва състоянието на витамин D статуса в края на летния сезон. Нивото на 25(ОН)D е с медиана 26,3 (4,30-92,5) ng/ml. Разпределението на пациентите според статуса на вит. D показва, че 55,0 % са със субоптимално ниво на 25(ОН)D (<30 ng/mL), от които с недостатъчно ниво (20-29 ng/ml) са 23,6%, а 31,4% са с дефицит на витамина (<20 ng/ml). Тежък дефицит на тоталния вит. D (<10 ng/mL) се открива при 8,8% от изследваните лица. Достатъчно ниво на 25(ОН)D – над 30 ng/mL имат 45% от пациентите на диализно лечение, от които с ниво на вит. D над 40 ng/mL са 23,5%. По-възрастните пациенти имат по-ниски нива на 25(ОН)D – 23 (Q1-3: 15-34) в сравнение с 30 (Q1-3: 20-51) при по-младата възрастова група, p=0,012 (фиг. 13).



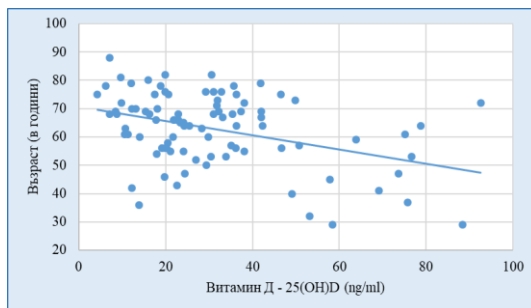
Фигура 13. Ниво на витамин D (pg/ml) в общата и двете възрастови групи.

Пациентите в тази субгрупа показаха сигнификантни възрастови различия и по показателите представени в таблица 7.

Таблица 7. Показатели със значими възрастови различия при изследване на витамин D статус.

	Общо	< 65 години	≥ 65 години	p
Брой пациенти, n (%)	90 (100,0%)	44 (48,9%)	46 (51,1%)	-
Захарен диабет	24 (26,7%)	7 (15,9%)	17 (37,0%)	0,041
Фосфати, mmol/L	1,97 (0,83-3,94)	2,14 (1,26-3,94)	1,78 (0,83-3,37)	0,008
Са x P, mmol2/L2	4,27 (1,76-8,33)	4,53 (2,50-8,33)	4,02 (1,76-7,58)	0,006
Сер. албумин, g/L	40,80±2,851	41,59±3,040	40,04±2,460	0,009
PTH (15-65 pg/ml)	307 (15-2895)	408 (35-2895)	199(15-1637)	0.000
25(OH)D, ng/ml	26,2 (4,3-92,5)	29,9 (10,6-88,4)	22,88 (4,3-92,5)	0,012

Установи се наличие на значима негативна корелация на нивото на витамин D с възрастта ( $p < 0,01$ ) (фиг. 13).



Фигура 14. Корелация на нивото на витамин D с възрастта.

## 2.7. Серумен магнезий

Изследване на нивата на серумния магнезий е осъществено еднократно през месец ноември 2021 година на 70 пациента провеждащи хемодиализа (табл. 8).

Таблица 8. Среден серумен магнезий (Mg), mmol/L.

Общо		< 65 години		≥ 65 години		p
Брой пациенти	Mg $\bar{X} \pm SD$	Брой пациенти	Mg $\bar{X} \pm SD$	Брой пациенти	Mg $\bar{X} \pm SD$	
70	1,32±0,24	41	1,33±0,26	29	1,30±0,23	0,235

Всички пациенти са диализирани при концентрация на магнезия в диализния разтвор от 1,5 mmol/L, поради което средният серумен магнезий в общата популация и в двете групи <65 и ≥65 години е с високи стойности (норма 0,66-1,07 mmol/L) и без значими възрастови различия. Един пациент е с данни за хипомагнезиемия, 9 (12,9%) от пациентите са с нормални серумни нива на магнезия, а всички останали 60 (85,7%) имат лекостепенна хипермагнезиемия до 1,75 mmol/L.

Проведеният **корелационен анализ** за зависимост между възрастта и лабораторните показатели на МОКМ не доказва наличието на статистически достоверна корелация между възрастта и ниво на серумния калций, ИТМ (-0,021 при  $p < 0,01$ ), и серумния магнезий (-0,183, при  $p < 0,01$ ). Слаба обратно пропорционална корелация е налице между възрастта и серумно ниво на тоталната АФ. Възрастта корелира отрицателно с нивото на витамин D и умерено по сила с нивото на серумния фосфат в почти всички периоди на наблюдение. Интактният ПТХ корелира негативно с възрастта на пациентите в малък брой от изследваните периоди като корелацията е различна по сила – от умерена до силна.

## 3. Костна болест

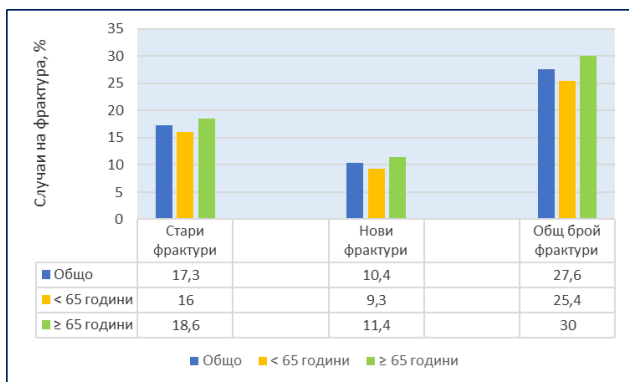
**Костните фрактури** са една от значимите клинични изяви на нарушенията в МОКМ и от своя страна - рисков фактор за повишена заболяемост и смъртност в диализната популация пациенти. Двайсет и пет (17,3%) от изследваните пациенти са преживели една или две фрактури преди включването им в клиничното изследване, 12 (16,0%) от тях са на възраст <65 години, а 13 (18,6%) са на възраст ≥65 години (табл. 9).

Най-чести са фрактурите на долен крайник (11,0% в общата, и 9,3% и 12,9% в двете възрастови групи съответно) и горен крайник (4,1%, 4,0% и 4,3% съответно), като не се отчитат значими различия според възрастта. Фрактури на прешлени са налице само при двама от по-възрастните пациенти.

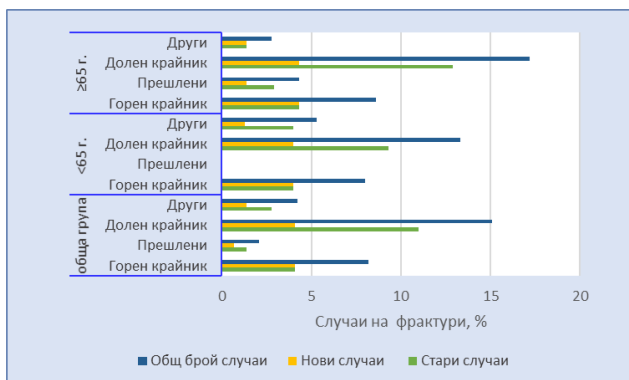
Таблица 9. Костни фрактури и друга костна болест.

	Общо		< 65 г.		≥ 65 г.		p
	n	%	n	%	n	%	
Фрактури при включване в изследването							
1 фрактура	22	15,2	11	14,7	11	15,7	0,861
2 фрактури	3	2,1	1	1,3	2	2,9	
Вид на фрактурите							
Горен крайник	6	4,1	3	4,0	3	4,3	0,928
Прешлени	2	1,4	0	0	2	2,9	0,139
Долен крайник	16	11,0	7	9,3	9	12,9	0,491
Други	4	2,8	3	4,0	1	1,4	0,340
Нови случаи на фрактури	15	10,4	7	9,3	8	11,4	0,887
Вид на фрактурите							
Горен крайник	6	4,1	3	4,0	3	4,3	
Прешлени	1	0,7	0	0,0	1	1,4	
Долен крайник	6	4,1	3	4,0	3	4,3	
Други	2	1,4	1	1,3	1	1,4	
Общ брой фрактури	40	27,6	19	25,4	21	30	0,706
Общ брой случаи на остеопороза	16	11,0	5	6,7	11	15,7	0,112

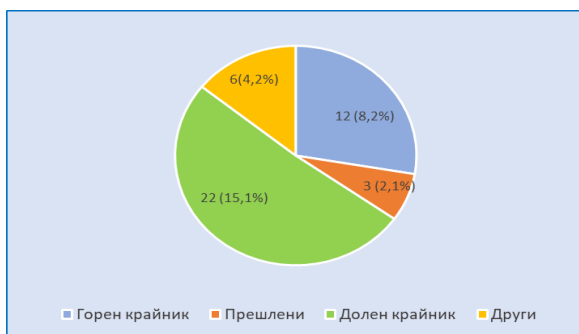
В хода на проучването, за период от 5 години са регистрирани общо 15 (10,4%) нови случаи на фрактури, 7 (9,3%) в младата възрастова група и 8 (11,4%) от възрастните пациенти над 65 години. Най-чести отново са фрактурите на горен и долен крайник, които са с аналогична честота, в общата популация и в двете възрастови групи. Общо 40 (27,6%) от изследваните имат костна фрактура в общата кохорта, под 65 г. - 19 (25,4%) от пациентите, над 65 г. - 21 (30%), без статистически значими различия (фиг. 15, 16 и 17).



Фигура 15. Общ брой случаи на фрактури.



Фигура 16. Разпределение на случаите с костни фрактури по възраст и локализация.



Фигура 17. Разпределение на общия брой случаи с костна фрактура по локализация.



Специализирано изследване на костната плътност (DXA) е проведено при малък брой пациенти. Данни за промяна в костната структура са екстрахиран и от проведени рентгенографии на кости. Поради това само при 16 (11,0%) от всички пациенти са налице данни за остеопороза, 5 (6,7%) при пациентите в младата възрастова група и 11 (15,7%) при пациентите на възраст  $\geq 65$  години.

#### **4. Извънкостни калцификати**

*При включване в клиничното проучване* 23 (15,8%) от всички пациенти са с установени при рентгенологични образни изследвания калцификати: в абдоминалната аорта са 9 (6,2%) случаи, в илиячните артерии – 6 (4,1%), в бедрените – 6 (4,1%) и в радиалните артерии – 2 (1,4%). В групите на възраст <65 години и  $\geq 65$  години засегнатите пациенти са съответно 12 (16%) и 11 (15,8%) общо, без значима разлика в зависимост от възрастта. При част от случаите е налице множествена локализация на съдовата калцификация.

*През периода на изследването* нови случаи на съдови калцификати са установени при общо 39 (26,9,7%) пациента: в абдоминалната аорта при 19 (13,1%) от пациентите, в илиячните артерии 10 (6,9%), в бедрените артерии 12 (8,3%) и радиалните артерии 2(1,4%). Новодиагностицирани калцификати в съдовата стена на големи кръвоносни съдове е 20 (26,6%) при пациентите под 65 години и 23 (32,9%) при пациентите на възраст над 65 години, без да се отчита статистически значима разлика. Не се установиха значими различия в локализация на калцификатите в зависимост от възрастта.

*При включване в клиничното наблюдение* проведени ЕхоКГ са налице при 26 пациенти. При 10 от ЕхоКГ не е отбелязано наличие на клапна калциноза, а при 16 (61,5% от всички ехографии; 11% от пациентите в проучването) се отчита наличие на калцификати на сърдечните клапи, съответно 8 случая на митрална и 8 случая на аортна клапна калциноза с обхващане на клапния пръстен и платна; според възрастта съответно са 4 случая с аортна клапна калциноза и 3 - на митралната клапа в младата възрастова група пациенти и 4 и 5 случая съответно при пациентите на възраст над 65 години. *През периода на наблюдението ЕхоКГ* е проведена при 20 пациенти. Шест от изследванията се без данни за клапна калциноза, а 17 (85% от случаите с ехография, 11,7% от всички проучени пациенти) са с положителен резултат – 6 случая на калциноза на Ао клапа и 11 случая на калциноза на М клапа; 4 Ао и 5 М клапи при възраст под 65 години и 2 Ао и 6 М клапа при по-възрастните пациенти. Засягането на митралната клапа е по-често в сравнение с аортната – 19 случая (13,1% от всички изследвани пациенти) и 14 случая (9,6% от пациентите) съответно. Не се установява статистически значима разлика според възрастта.

Няма данни за коронарна калциноза установена с коронарографии при включване в проучването. През изследвания период при общо 6 пациенти (3 под 65 г. и 3 над 65 г.) е осъществена коронарография с данни за калциноза на LСх, RСА. При един пациент (под 65 г.) проведената коронарографията е без данни за калциноза.

При обобщаване на данните за наличие на извънкостни калцификати, независимо от тяхната локализация, установихме еднакво засягане на пациентите, без сигнификантна възрастова зависимост (фиг. 18).



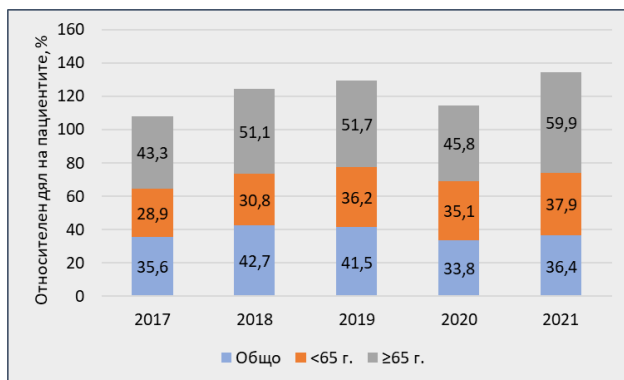
Фигура 18. Локализация на регистрираните мекотъканни калцификати. (Графиката представя честотата на всички случаи на извънкостни калцификати, при включване в проучването и в наблюдателния период).

## 5. Анализ на провежданата терапия

**5.1. Терапия с витамин D рецепторни активатори** (калцитриол, парикалцитол).

За лечение на вторичния хиперпаратиреоидизъм (ВХПТ) са използвани два медикамента - калцитриол в перорална форма и парикалцитол в перорална и венозна форма. С цел сравнителен анализ, витамин D рецепторните активатори (BDPA) са обединени в обща група и представени в еквивалентни дози, приравнени към тези на по-често използвания препарат калцитриол ( $0,25 \mu\text{g}$  калцитриол =  $1 \mu\text{g}$  парикалцитол).

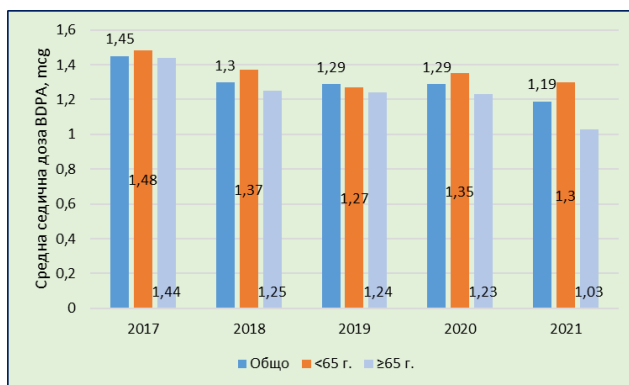
Относителният дял на пациентите в общата група, лекувани с BDPA, през периода на изследването варира от  $33,8 \pm 4,1$  до  $42,7 \pm 2,9\%$  (фиг. 19). BDPA са използвани в терапията на нарушената МОКМ по-често при възрастните пациенти (от  $43,3 \pm 4,5$  до  $59,9 \pm 7,6\%$  за периода), отколкото при по-младата възрастова група (от  $28,9 \pm 5,8$  до  $37,9 \pm 3,8\%$ ). Статистически значими разлики в честотата на употреба на BDPA според възрастта се установиха само в 4 от общо 60 изследвани месеца.



Фигура 19. Лечение на пациентите с витамин D рецепторни активатори.

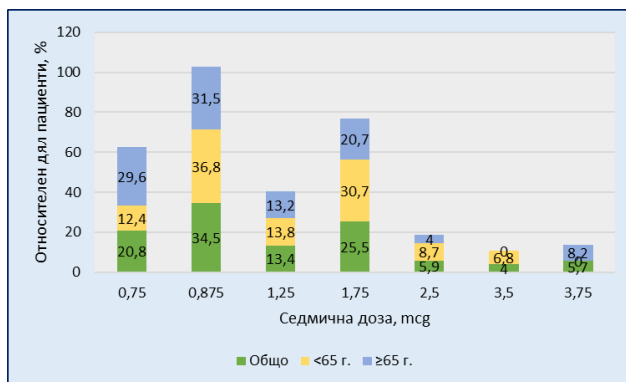
При част от пациентите на възраст <65 години наличието на хиперфосфатемия е било ограничение за предписването на ВДРА, въпреки наличен ВХПТ. Калциево-фосфатния профил на пациентите на възраст ≥65 години е значимо по-добър в сравнение с младите пациенти, което позволява терапия с ВДРА при съответни индикации. Във възрастовата група ≥65 години, ВДРА (калцитриол) са назначавани в ниски дози с цел корекция на съпътстваща хипокалциемия.

Средната седмична доза ВДРА използвана в общата група пациенти варира от 1,19 до 1,45 µg/седмично. При пациентите <65 години тя е значимо по-висока (1,27-1,48 µg/седмично,  $p < 0,05$ ) в сравнение с пациентите на възраст над 65 години (1,03-1,44 µg/седмично) в три от 5 изследвани години (фиг. 20).



Фигура 20. Лечение с витамин D рецепторни активатори – средна седмична доза.

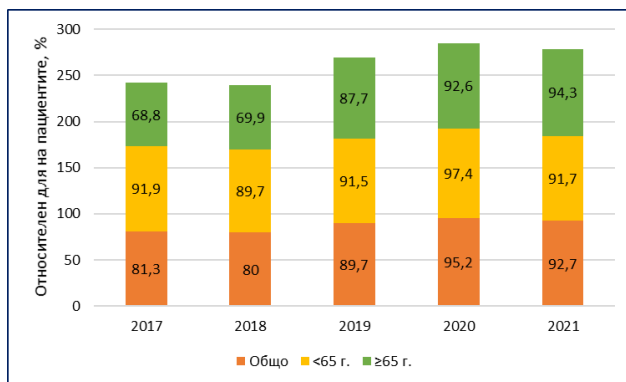
Ниските седмични дози ВДРА 0,75-0,875 mcg са използвани по-често (в 55,3%) и по-дълго (51-60 месеца) в сравнение с по-високите дози 2,5-3,75 mcg /седмично в 15,6% от пациентите за 22-34 месеца терапия в общата кохорта (фиг. 21). От пациенти на възраст над 65 години - 61,1% са приемали дози от 0,75-0,85 mcg/седмично, в сравнение с 49,2% от пациентите на възраст под 65 години. При високите дози (2,5-3,75 mcg/седм.) честотата е малко по-висока при младите пациенти 15,5% в сравнение с 12,2% при възрастните. Анализираните групи са малки и тестовите за статистическа значимост остават негативни.



Фигура 21. Разпределение на пациентите по седмична доза на ВДРА.

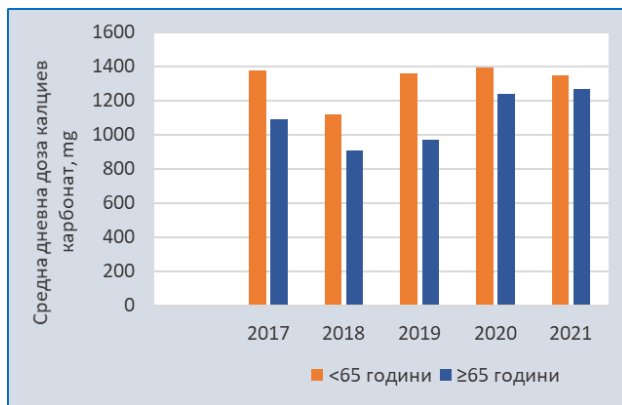
## 5.2. Лечение с фосфатни уловители. Калциев карбонат.

Калциевият карбонат намира най-често приложение като фосфатен уловител, в комплексното лечение на нарушенията на МОКМ. Като източник на елементарен калций употребата му може да бъде наложена и при лечение на състояния на хипокалциемия. Значителен дял от общата изследвана популация пациенти има терапия с калциев карбонат - от  $80,0 \pm 1,5$  до  $95,2 \pm 2,1$  % от тях. Младите пациенти получават по-често калциев карбонат в сравнение с възрастните, но значими различия в двете възрастови групи не се установиха (фиг. 22).



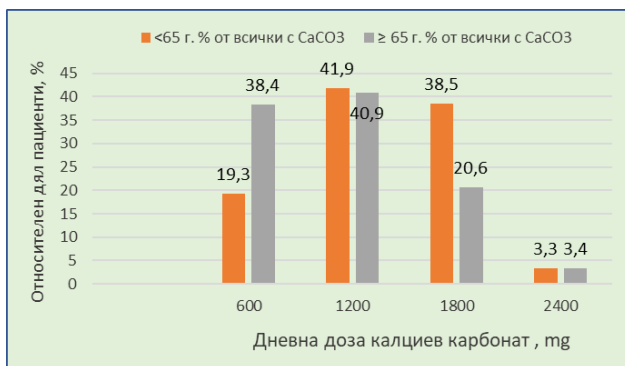
Фигура 22. Лечение с калциев карбонат.

Анализът на **средната дневна доза** на калциевия карбонат показва, че тя е значимо по-висока при по-младите пациенти под <65 години (вариращи от 1120 до 1378 mg дневно) в сравнение с възрастните (906-1266 mg дневно) (фиг. 23).



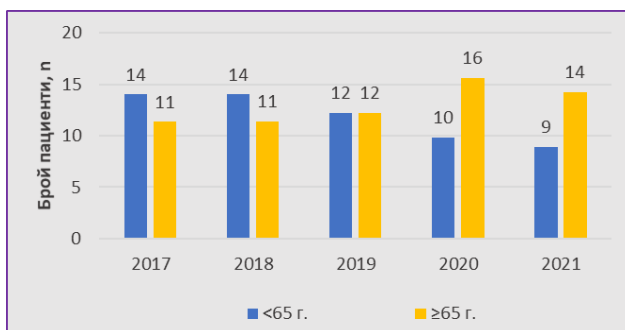
Фигура 23. Средна дневна доза калциев карбонат по възрастови групи.

Най-често използваните **дозы калциев карбонат** са 600, 1200 и 1800 mg дневно (фиг. 24). Най-голям дял от пациентите са с предписана дневна доза 1200 mg - 41,6%, 41,9% и 40,9% съответно в общата популация и двете възрастови подгрупи под и над 65 години. По-високите дози на медикамента отново са по-чести при младите пациенти. Статистически значими разлики се установиха в 31 от 60 изследвани месеци терапия за пет годишния период.



Фигура 24. Разпределение на пациентите по възраст и дневна доза калциев карбонат (CaCO<sub>3</sub>). Резултатите са представени като относителен дял (%) от всички пациентите приемащи калциев карбонат.

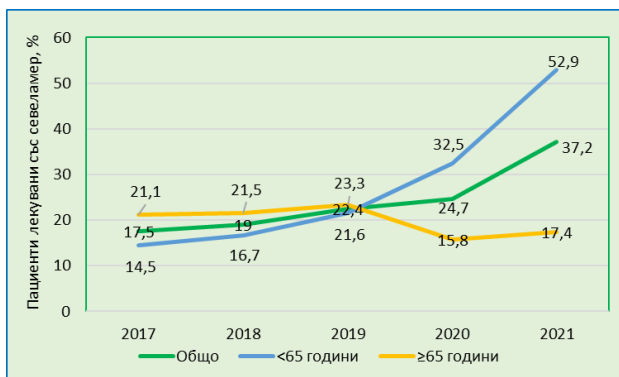
Лечение на нарушенията на МОКМ **само с калциев карбонат** (при хипокалциемия и/или хиперфосфатемия) е провеждана средно при 25 пациенти в **общата група**, при 13 пациенти на възраст **над 65 г.** и 12 на възраст **под 65 г.** през периода на изследването (фиг. 25).



Фигура 25. Монотерапия с калциев карбонат по възрастови групи.

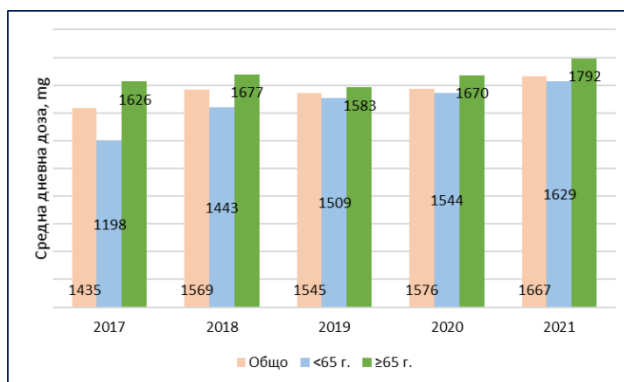
### 5.3. Лечение със севеламер хидрохлорид/карбонат.

Между 17,5% към 2017 година и 37,2% към 2021 година от всички пациенти са лекувани със севеламер. В изследвания период употребата на медикамента нараства в младата възрастова група (от 14,5 до 52,9%) и намалява във възрастовата група над 65 години (от 23,3 до 17,4%), което може да се обясни с по-малка честота на хиперфосфатемията и по-добрият и контрол при възрастните пациенти (фиг. 26).



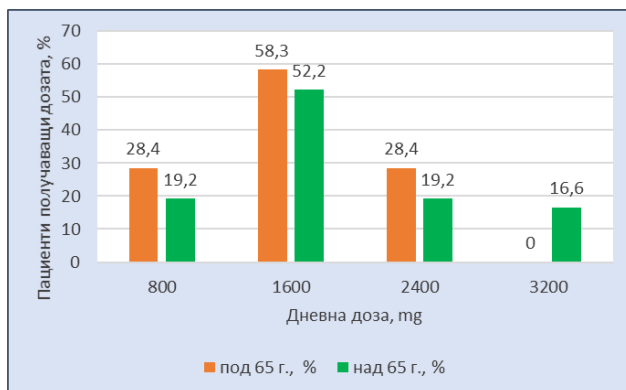
Фигура 26. Лечение със севеламер.

Само в два от изследваните 60 месеца е налице значима разлика в средната и най-често използваните дневни дози според възрастта. Причина за това е използването на относително ниски дози, поради странични ефекти, нередовен прием на медикамента от някои пациенти и комбинирана терапия с калциев карбонат (фиг. 27).



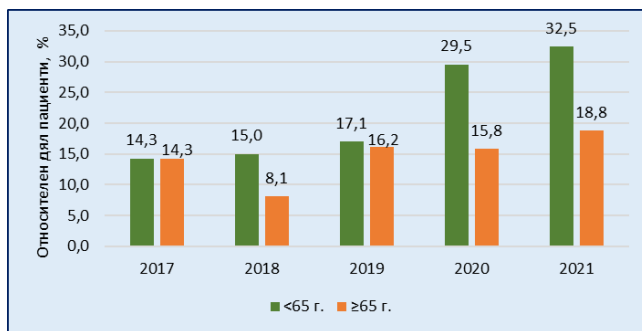
Фигура 27. Лечение със севеламер – разпределение на пациентите според средната дневна доза (mg) и възрастта.

Най-честите дневни дози на севеламер са 800, 1600 и 2400 mg (фиг. 28).



Фигура 28. Лечение със севеламер - разпределение на пациентите под и над 65 години според дневната доза.

Комбинирана терапия със севеламер и калциев карбонат е провеждана при неголям брой пациенти - 14 в общата група, поради комбинирани отклонения в калция и фосфатите, незадоволителен ефект от монотерапията с фосфатен уловител или странични ефекти изискващи намаление на дозата. Фигура 29 представя разпределението на случаите според възрастта.



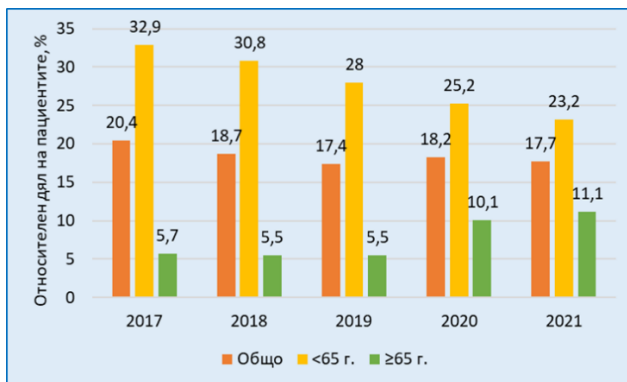
Фигура 29. Комбинирана терапия с фосфатни уловители (севеламер и калциев карбонат).

#### 5.4. Лечение със синакалцет

Между 17% и 20% от общата популация пациенти са с тежък ВХПТ (ПТХ > 800 pg/ml) или биохимичен профил, наложил включване в терапията на синакалцет. Относителният дял на младите пациенти на възраст под 65 години на терапия със синакалцет е по-голям от този на възрастните пациенти (между 23,2 и 32,9% в сравнение с 5,5 и 11,1% при възрастните). Групата на пациентите на възраст над 65 години е с недостатъчна статистическа



представителност, поради което статистически анализ не може да бъде направен (фиг. 30).



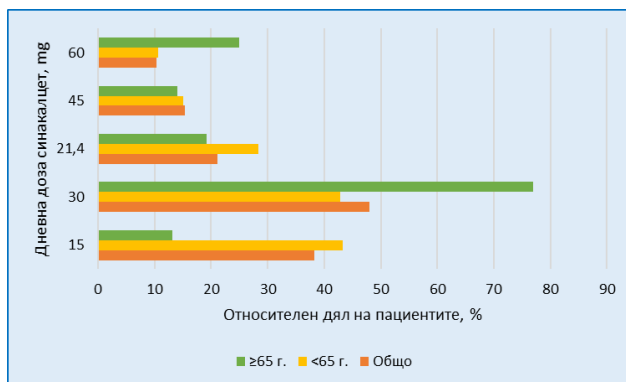
Фигура 30. Лечение със синакалцет в общата и двете възрастови групи.

Средните дневни дози на синакалцет са сравними в двете възрастови групи (фиг. 31).



Фигура 31. Сравнителен анализ по средна дневна доза на синакалцет.

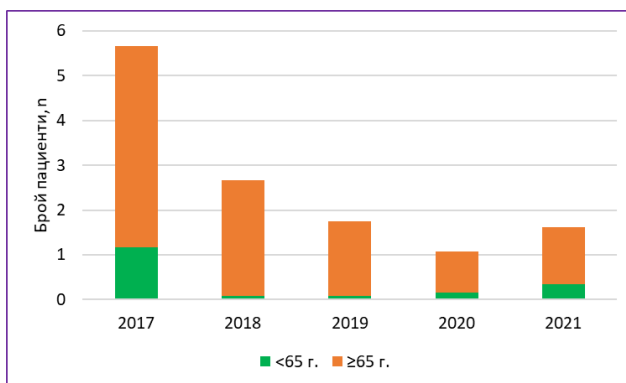
Най-често използваните дневни дози са 30 mg/48 ч, 30 mg/ден и 30 mg в 5 дни от седмицата (фиг. 32).



Фигура 32. Сравнителен анализ по дневна доза на синакалцет. Отразен е относителния дял на пациентите с посочената доза от общия брой пациенти лекувани със синакалцет в съответната група.

### 5.5. Пациенти без терапия

Пациентите, които не провеждат медикаментозна терапия за нарушенията на МОКМ са малко, както в общата група (от 1 до 6 пациенти), така и в двете възрастови подгрупи (1 до 2 в младата възрастова група и 1-8 при възрастните пациенти в изследваните месечни периоди) (фиг. 33).

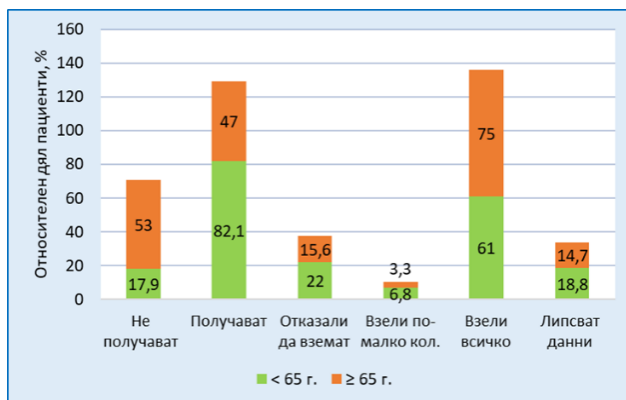


Фигура 33. Пациенти без медикаментозна терапия за нарушенията на МОКМ.

Лечение със **синтром** е налице при 6 (9,3%) от пациентите под 65 години и при 1 (1,4%) от изследваните на възраст над 65 години.

Сравнителният анализ на **колаборативността на пациентите**, на базата на данни за употребата на медикаменти, осигурявани от Отделението по диализа (фиг. 34) показва че: 1. Значимо по-малък дял от възрастните

пациенти получават медикаменти за лечение на нарушенията на МОКМ ( $p < 0,05$ ). 2. Не се установява сигнификантна разлика между двете възрастови групи в редовното използване на осигуряваните безплатни медикаменти - BDPA, севеламер и синакалцет.

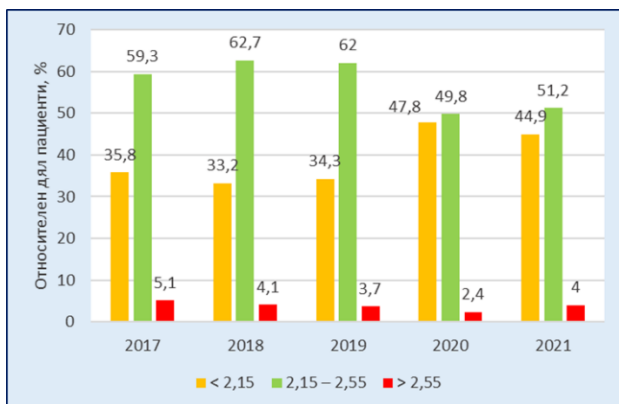


Фигура 34. Колаборативност на пациентите.

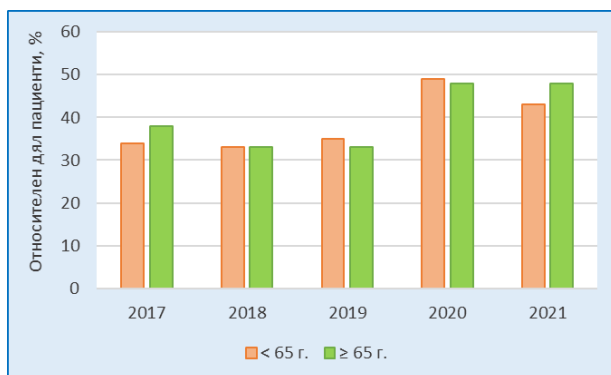
## 6. Терапевтични резултати

### 6.1. Терапевтични резултати. Серумен калций.

Не установихме сигнификантна разлика в двете възрастови групи според нивото на серумния калций  $< 2,1$  mmol/L,  $2,1-2,55$  mmol/L и  $> 2,55$  mmol/L. Няма ясно изразена тенденция на зависимост между възрастта и този биохимичен показател. За всички изследвани периоди в общата популация и в двете възрастови подгрупи доминират нивата на серумен калций в референтните стойности  $2,1-2,55$  mmol/L (фиг. 35), следвани по честота от пациенти с хипокалциемия под  $2,1$  mmol/L представена на фигура 35 по възрастови групи. Единици от изследваните са със хиперкалциемия над  $2,55$  mmol/L.



Фигура 35. Разпределение на пациентите в общата група според нивото на серумния калций <2,1 mmol/l, 2,1-2,55 mmol/l и ≥2,55 mmol/l.

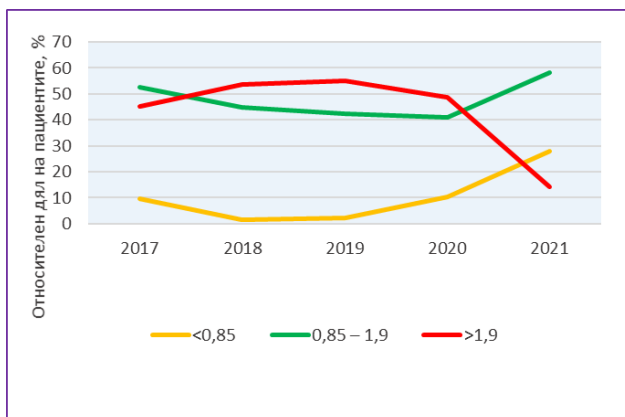


Фигура 36. Разпределение на пациентите с хипокалциемия <2,1 mmol/L по възрастови групи.

Отчита се негативна тенденция на нарастване на относителния дял на пациентите с хипокалциемия (фиг. 36).

## 6.2. Терапевтични резултати. Серумен фосфор.

Фигура 37 представя разпределението на пациентите в общата група според нивото на серумния фосфор. Налице е **тенденция** за леко нарастване на случаите с хипофосфатемия <0,85 mmol/L, задържане и последващо нарастване на случаите с фосфатемия в границите на 0,85-1,9 mmol/L и намаляване на случаите на хиперфосфатемия над 1,9 mmol/L.

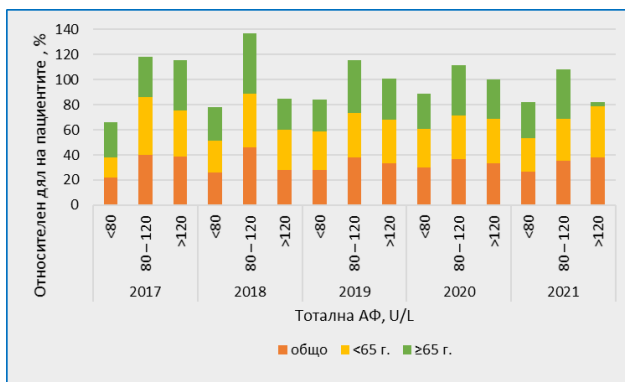


Фигура 37. Разпределение на пациентите в общата група според нивото на постигнатия серумен фосфор < 0,85 mmol/l, 0,85-1,9 mmol/l и  $\geq 1,9$  mmol/l.

Аналогично разпределение и тенденция установихме и в двете възрастови групи под и над 65 години.

Пациентите от по-младата възрастова група имат значимо по-често високи нива на серумните фосфати, в сравнение с пациентите на възраст над 65 години, които са по-често със стойности на серумния фосфор в желаните граници ( $p < 0,05$ ). Хиперфосфатемията остава важен проблем в лечението и контрола на нарушенията на МОКМ.

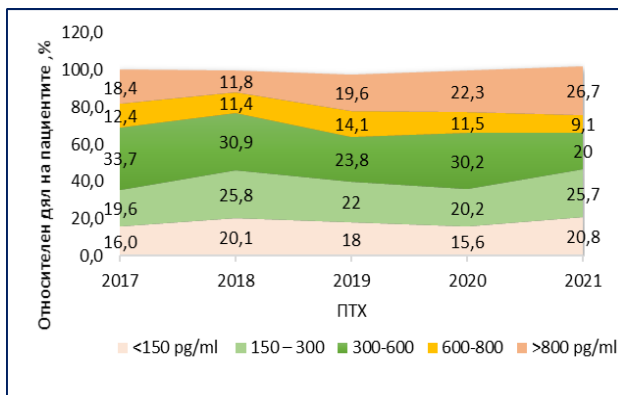
**6.3.Алкална фосфатаза.** Не открихме значима връзка между различните нива на тоталната алкална фосфатаза и възрастта. Във всички групи доминират пациентите със серумни нива на АФ от 80 до 120 IU/L, които са в лабораторните граници (фиг. 38).



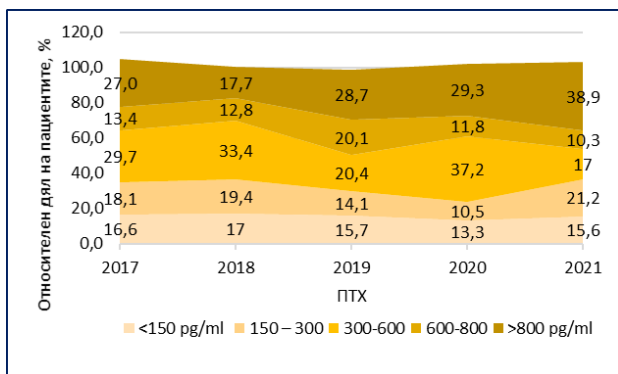
Фигура 38. Сравнителен анализ на пациентите по нива на АФ.

## 6.4. Паратиреоиден хормон.

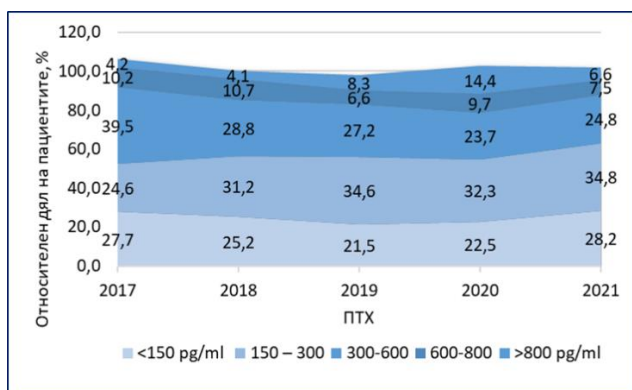
Фигури 39, 40 и 41 представят разпределението на пациентите според серумните нива на и-ПТХ в общата и двете възрастови групи. Във всички изследвани периоди доминират пациентите със стойност на и-ПТХ 300-600 pg/ml и 150-300 pg/ml, т. е. в желаните стойности, следвани от пациентите със стойности <150 pg/ml, 600-800 pg/ml и тези над 800 pg/ml.



Фигура 39. Разпределение на пациентите в общата група според нивата на ПТХ.



Фигура 40. Разпределение на пациентите <65 години според нивата на ПТХ.

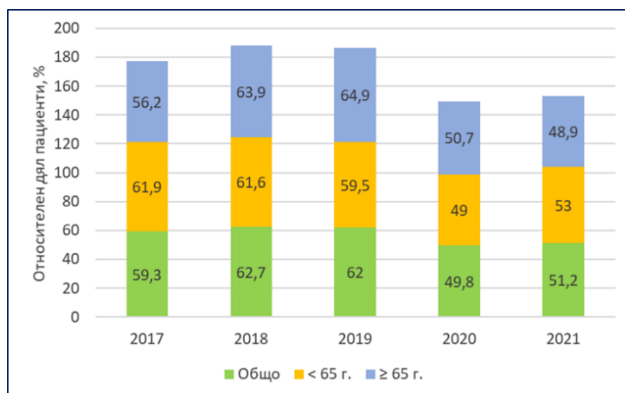


Фигура 41. Разпределение на пациентите  $\geq 65$  години според нивата на ПТХ.

В динамиката на средните нива на и-ПТХ в двете възрастови групи се наблюдават положителни тенденции за нарастване на броя пациенти с ПТХ 150-300 pg/ml и намаляване на случаите с ПТХ 600-800 и 800 pg/ml. Статистическият анализ на постигнатите нива на паратхормона според възрастта е затруднен, поради различната честотата на изследване по месеци, в различните години, в двете възрастови групи. Установени са сигнификантни разлики в нивата на ПТХ според възрастта в 5 от 60 изследвани месеца с разнопосочен характер. При проучване на нивото на витамин D през октомври 2020 г. (представено по-горе в анализ на витамин D) е изследвано нивото на и-ПТХ при всички пациенти едновременно. Той показва че, по-възрастните пациенти имат по-ниски нива на ПТХ – 199 (Q1-3: 96-421), в сравнение с 435 (Q1-3: 240-772) при пациентите на възраст под 65 г., при  $p=0.000$ .

### 6.5. Анализ на постигнати таргетни стойности на серумния Са (2,15-2,55 mmol/L).

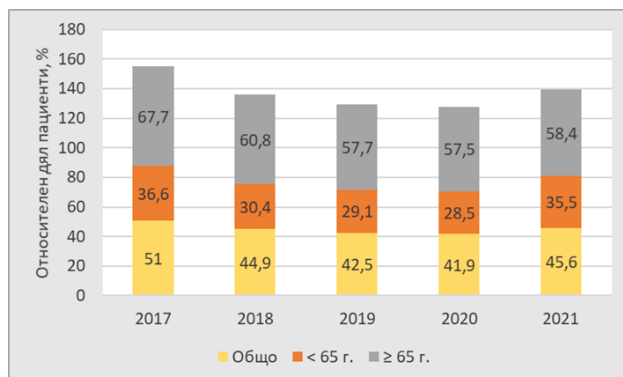
Между 49,8 и 62,7% от всички пациентие са постигнали таргетни стойности на серумния калций (фиг. 42). При по-младите пациенти този дял е **незначимо** по-малък в сравнение с пациентите на възраст над 65 години - 49,0% и 61,9%, в сравнение с 50,7 и 64,9%, съответно. Не се установи статистически значима разлика, зависима от възрастта през целия период на изследването.



Фигура 42. Разпределение на пациентите с таргетен серумен калций (2,1-2,55 mmol/L). Относителният дял е изчислен спрямо общият брой пациенти в дадената година.

### 6.6. Анализ на постигнати таргетни стойности за серумените фосфати (0,85-1,9 mmol/L).

Установихме, че за цялата извадка относителният дял на пациентите постигнали тези стойности варира между 41,9 и 59,0% (фиг. 43).



Фигура 43. Сравнителен анализ на пациентите постигнали таргетен серумен фосфор (0,85-1,9 mmol/L).

Добър контрол на фосфатемията се постига по-рядко при по-младите пациенти отколкото при възрастните между 29,1 и 36,6%, в сравнение с 57,5 и 67,7%, съответно. Разликата между двете възрастови групи е сигнификантна. Налице е бавна тенденция към подобряване на показателя.



### 6.7. Анализ на постигнати таргетни стойности за ПТХ (150-600 pg/ml).

Постигането на стойности на и-ПТХ в границите на 150-600 pg/ml е често при пациентите на възраст над 65 г. В общата група от 31,3% до 76,9% от пациентите имат и-ПТХ в посочения обхват (фиг. 44).

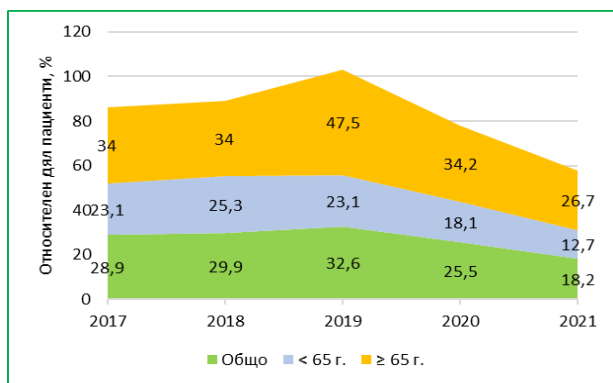


Фигура 44. Разпределение на пациентите с таргетен и-ПТХ 150-600 pg/ml.

За изследваният пет годишен период са налице леки флукуации, без значима промяна в общата тенденция.

### 6.8. Анализ на постигнати таргетни стойности едновременно за серумния Ca (2,15-2,55 mmol/L) и ПТХ (150-600 pg/ml).

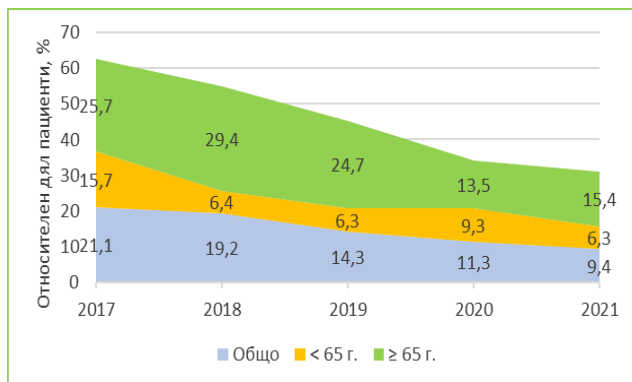
Едновременно таргетните стойности на серумния калций и и-ПТХ са постигнали 18,2 и 32,6% от пациентите в общата група, 12,7 и 25,3% във възрастова група <65 години и 26,7 и 47,5% при възрастните пациенти ≥65 години (фиг. 45).



Фигура 45. Разпределение на пациентите с и-ПТХ (150-600 pg/ml) и калций (2,1-2,55 mmol/L).

### 6.9. Анализ на постигнати таргетни стойности едновременно за три показателя - серумен Са (2,15-2,55 mmol/L), P (0,85-1,9 mmol/L) и ПТХ (150-600 pg/ml).

Трите основни биохимични показателя на МОКМ са постигнати едновременно при малък относителен дял пациенти - в 9,4-21,1% в общата група, между 6,3 и 15,7% при по-младите пациенти и между 13,5 и 29,4% във възрастовата група над 65 години (фиг. 46).



Фигура 46. Разпределение на пациентите с постигнати три таргета – Са (2,1-2,55 mmol/l), P (0,85-1,9 mmol/l) и u-PTH (150-600 pg/ml).

### 7. Изход от изследването.

В края на изследвания период 72 (49,7%) пациента продължават хемодиализно лечение, починали са 71 (49,0%), двама от пациентите са сменили диализния център (табл. 11). В абсолютна и относителна стойност, смъртният изход е по-чест при пациентите над 65 годишна възраст, но статистически значима разлика между възрастовите групи не бе установена.

Таблица 11: Разпределение на пациентите според изхода от изследването.

Изход от изследването	Общо		< 65 години		≥ 65 години	
	п	%	п	%	п	%
Живи	72	49,7	43	57,3	29	41,4
Починали	71	49,0	31	41,3	40	57,1
Друг изход	2	1,4	1	1,3	1	1,4

Не открихме сигнификантна разлика в причините за смъртен изход според възрастта. Основна причина за смъртен изход през изследвания период са инфекциозни усложнения 23 (32,4%) в общата популация, 9 (29,0%) и 14 (35,0%) в двете възрастови групи съответно. Инфекциите са били свързани със

съдовия достъп (11 пациента, 47,8%) и Sars-Cov2 инфекция (12 пациента, 52,2%). На второ място като причина за смърт се нареждат сърдечно-съдовите заболявания – 15 (21,1%), 6 (19,4%) и 9 (22,5%) в общата група, при пациентите <65 и ≥65 години съответно (фиг. 47).



Фигура 47. Разпределение на общия брой смъртни случаи по причина (%).  
 CCZ – сърдечно-съдови заболявания, МСЗ – мозъчно-съдови заболявания, Нео – неоплазма.

## Обсъждане

Въпреки значителните научни постижения в световен мащаб, в реалната клиничната практика диагнозата и лечението на нарушенията на МОКМ асоциирани с хронично бъбречно заболяване продължават да бъдат предизвикателство. Настоящото едноцентрово амбиспективно изследване представя анализ на клинично-лабораторните характеристики на нарушената МОКМ и възможностите за корекция на някои от тези отклонения при пациенти с ХБН (ХБЗ в стадий 5D), на хемодиализно лечение.

### Демографски характеристика

Изследваната от нас кохорта от 145 пациента е със средна възраст  $60,9 \pm 13,1$  години, която съответства на средната възраст на американската ( $63,0 \pm 14,9$  г.) и общо европейската (62,1 г.) диализни популации, по-млада е с 4,5 години от тази на японската популация ( $65,5 \pm 12,3$ ), с 10 години от френската и с около 6 години от диализната популация в Западна Европа.

Възрастовата характеристика на изследваната група съответства на световните тенденции във възрастовата структура на диализната популация - 48,3% от пациентите са на възраст  $\geq 65$  години, а 51,7% от тях са във възрастовата група  $< 65$  години. По данни от Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) Practice Monitor – Hemodialysis, към февруари 2021 година, 51,2% от пациентите на хемодиализно лечение в САЩ са на възраст 55-74 години, 22,0% - на възраст  $\geq 75$  години. В Европа към декември 2020 година 45% от започващите БЗЛ са на възраст  $\geq 65$  години, а по данни от Renal Epidemiology Information Network (REIN) registry (Франция) към декември 2017 година е налице тенденция за нарастване на абсолютния брой на пациентите провеждащи БЗЛ, което е особено изразено в групата на пациентите на възраст от 65-74 г., 75-84 г. и над 84 години.

Мъжете доминират в изследваната от нас диализна популация, съставляйки 62,8%. Това напълно съответства на разпределението на пациентите по пол в общо европейската (мъже 60%) и американската (мъже 59,1%) диализни популация. Не установихме сигнификантна разлика по пол според възрастовата група на пациентите. В изследваната популация при мъжете доминира възрастовата група 50-59 г., а при жените 70-79 г.

За разлика от данните за други диализни популации, диабетната нефропатия не е водещата нефропатия в изследваната от нас кохорта пациенти. Тя се нарежда на трето място като причина за ХБН в общата група с дял от 16,0%, след хроничните гломерулонефрити 41,3%, и хипертоничната нефропатия 18,7%. В сравнение, диабетната нефропатия е с честота 21% от случаите с ТХБН в европейските страни, следвана от хипертоничната нефропатия (14%), „разни“ (14%) и хроничните гломерулонефрити (11%).

Значимо по-висока е честотата на диабетната нефропатия и в САЩ – към февруари 2021 тя възлиза на 49,6% от случаите на ХБЗ 5D стадий. Различия установихме и по отношение на основното бъбречно заболяване в зависимост от възрастта. Пациентите на възраст под и над 65 години запазват като водеща причина за терминална ХБН захарния диабет съответно в 22% и 24% от случаите в Европа, а при изследваните от нас пациенти водещо хронично бъбречно заболяване в двете възрастови групи е хипертонична нефросклероза в 32,9% и 24,1% съответно.

Не открихме значими възрастово обусловени различия в ИТМ, за разлика от други автори, намиращи по-нисък индекс на телесна маса при пациентите над 65 години. Според М. Lassalle et al. обезитетът (ИТМ  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup>) е значимо по-чест при пациентите под 70 години във френската диализна популация. ИТМ за цялата изследвана от нас кохорта е със средна стойност от  $25,0 \pm 5,40$  kg/m<sup>2</sup>, резултат аналогичен с данните от други европейски проучвания и DOPPS фаза 5, но различен от данните за диализните кохорти в Китай ( $21,8 \pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup>) и Япония ( $21,5 \pm 3,5$  kg/m<sup>2</sup>). Не открихме данни (ИТМ, серумен албумин и ниво на серумния креатинин преди ХД сеанс), въз основа на които да твърдим, че възрастните пациенти страдат от малнутриция.

В световен мащаб пациентите с ХБЗ стадий 5D имат значим съпътстващ коморбидитет. Доминиращата част от изследваните от нас болни 134 (92,4%) имат от 1 до 3 съпътстващи заболявания. Най-често това са хипертоничната болест (96,6%), захарният диабет (28,3%) и различните форми на ИБС (37,2%-48,3%). Подобни данни са докладвани за други диализни популации, макар да са налице и различия. По данни от 2017 Annual Report Digest of REIN registry във френската диализна популация, честотата на захарния диабет и сърдечно-съдовите заболявания при инцидентни диализни пациенти е по-висока, изчислена на 47 и 57% съответно. При субанализ на 6307 пациента от мултицентрово европейско проучване на нарушенията в МОКМ при пациенти на хемодиализа (COSMOS) е установена значително по-висока честота на сърдечно-съдови заболявания – в 72,1% от случаите. В кохорта от 5132 пациента на възраст под 70 години и 5874 на възраст над 70 години, М. Lassalle et al. установяват значима разлика в честотата на захарния диабет, ИБС, хроничната СН, ритъмните нарушения, периферна съдова болест, мозъчно-съдови инциденти и карциноми, свързани с възрастта. Ние установихме сигнификантни възрастови различия в честотата на ИБС (хронична ИБС) и ритъмните нарушения, регистрирани при включване в проучването, но не намерихме такива по отношение на другите съпътстващи заболявания и новите случаи в хода на изследването.

Средната продължителност на диализното лечение при пациентите провеждали такова преди включване в проучването е  $37,8 \pm 63,0$  месеца (медиана 57,6 месеца (IQR 20,1-89,2)). Диализният „стаж“ на изследваните от нас пациенти е подобен на този на пациентите в Източна Европа и е по-малък от този в западно европейските страни обхванати в COSMOS и този в Япония, докладван в DOPPS фаза 5. Пациентите от младата възрастова група се провеждали по-дълго диализно лечение в сравнение с пациентите на възраст над 65 г. (средно 43 мес. в сравнение с 32 мес.), но не открихме сигнификантна разлика в зависимост от възрастта.

Диализната терапия, оценена с URR% е ефективна в двете възрастови групи, и е без значими различия.

Употребата на тунелизиран катетър като съдов достъп за хемодиализа е значително по-висока от обичайно отчитаната в други диализни популации и е подобна в двете възрастови групи. Това може да бъде обяснено със значим относителен дял на възрастните пациенти и асоциирана с възрастта съпътстваща съдова патология, захарния диабет, нежелание на пациентите за конструиране на артерио-венозна анастомоза и др.

### **Особености на минералната обмяна и костния метаболизъм.**

#### **Биохимичен профил.**

#### **БХ профил. Серумен калций.**

Натрупването на множества доказателства за съществуваща връзка между калциевото натоварване на организма, хиперкалциемия и калцификацията на съдовата стена с повишената сърдечно-съдова заболяемост и смъртност при пациентите с ХБЗ, направи нефролозите в световен мащаб по-внимателни в контрола на серумния калций. По данни от фаза 5 на DOPPS средната концентрация на серумния калций варира от 2,31 mmol/L в Европа и САЩ и до 2,27 mmol/L и 2,28 mmol/L в представителните извадки за Япония и Китай. За периода 2016-2020 година в мониторинг доклад на DOPPS се отчита запазване на тенденцията за понижаване нивото на серумния калций. В изследваната от нас кохорта диализни пациенти средната серумна концентрация на тоталния калций варира от 2,15-2,24 mmol/L за периода на наблюдението. Аналогични данни отчитаме при двете възрастови групи пациенти. Липсва възрастово детерминирана разлика в нивото на калциемията през целият период на изследването, както посочват в своите резултати и S. Pelletier et al. Не установихме наличието на корелация между възрастта и нивото на серумния калций (-0,021 при  $p < 0,01$ ).

Използването на различна концентрацията на калций в диализния разтвор (1,25, 1,5 и 1,75 mmol/L) се базират на доказателствата, че повишаването му води до повишен внос на калций в организма на болния и редуцира синтеза и секрецията на ПТХ. Обратно понижаването му намалява

леко серумното ниво на калция, но стимулира секрецията на ПТХ и повишава костния обмен. В проведеното от нас проучване използваната концентрация на диализатния калций е 1,5 mmol/L според препоръките на KDIGO. По-ниската 1,25 mmol/L и по-висока концентрация 1,75 mmol/L са използвани за кратък период (през 2017 г.) от изследването при динамична костна болест и хипокалциемия.

### **БХ профил. Серумен фосфор.**

Контролът на серумния фосфор е определян като крайъгълен камък в лечението на нарушенията на МОКМ при пациентите с ХБЗ 3-5 стадий. Това произтича от значението му като фактор за нарушен минерален метаболизъм, развитие на реналната костна болест, костни фрактури, съдова калцификация и повишена сърдечно-съдова смъртност. Постигането на таргетните стойности е трудно в реалната клинична практика при пациентите на хемодиализа, поради което настоящите правила препоръчват терапията да цели достигане на близки до нормалните лабораторни стойности.

Хиперфосфатемията е почти универсално отклонение при пациентите с терминална ХБН и независимо от наличните възможности за терапия честотата и остава висока. За периода 2016-2020 г. в американската диализна популация по данни от DOPPS нивата на серумния фосфор продължават да растат и относителният дял на пациентите с фосфор >2,26 mmol/L се е повишил от 13 на 18%. Към август 2021 година средното серумно ниво в същата популация е  $1,8 \pm 0,01$  mmol/L. В изследваната от нас диализна кохорта средния серумен фосфор варира от  $1,94 \pm 0,63$  до  $2,1 \pm 0,72$  mmol/L, което очертава хиперфосфатемията като актуален проблем. Подобни резултати отчитат в Китай ( $1,94 \pm 0,66$  mmol/L), а значително по-добри в Западна Европа ( $1,57 \pm 0,49$  mmol/L) и в Япония ( $1,75 \pm 0,43$  mmol/L). Вероятно причините за тези разлики са множество: по-големият дял на възрастните пациенти  $\geq 65$  г., поддържащи по-ниски нива и по-лесен контрол на фосфатемията в различните популации, по-висока честота на захарния диабет като основна или съпътстваща патология, по-често провежданата конвенционална диализа с high flux диализатори, по-ефективно използване на образователни програми за пациентите, финансови и маркетингови различия, различни локални правила в клиничната практика и не на последно място различна колаборативност от страна на пациентите.

Нивата на серумния фосфат са зависими от възрастта на пациента. Нашите резултати потвърждават изводите на S. Pelletier и I. Kiss - пациентите на възраст  $\geq 65$  години имат значимо по-ниски стойности на серумните фосфати от по-младите пациенти. По-ниското серумно ниво на фосфатите при изследваните възрастни пациенти най-вероятно се дължи на намален диетичен прием на фосфати и нисък костен обмен. Възрастта корелира отрицателно и

умерено по сила с нивото на серумният фосфат в почти всички периоди при нашето наблюдение.

### **БХ профил. Калциево-фосфатно производство.**

Поради малките вариации в нивото на серумния калций и възможността за по-големи такива в стойностите на серумния фосфор, стойността на калциево-фосфатното производство се определя в по-голяма степен от последния. Данните в настоящото проучване показват статистически достоверна ( $p < 0,05$ ) разлика в калциево-фосфатното производство между двете възрастови групи. Възрастните имат по-ниски стойности на калциево-фосфатното производство – от  $3,8 \pm 1,2$  до  $4,0 \pm 1,4$   $\text{mmol}^2/\text{L}^2$ , всички в таргетни нива, в сравнение с  $4,8 \pm 1,6$  до  $5,2 \pm 1,6$   $\text{mmol}^2/\text{L}^2$  при пациентите във възрастовата група под 65 години. Понастоящем се препоръчва усилията на нефролозите да бъдат насочени към постигане на максимално добри стойности на серумните нива на калций и фосфор, които ще доведат и до таргетна стойност на производението между тях.

### **БХ профил. Паратиреоиден хормон.**

Оптималното ниво на ПТХ при пациентите на хемодиализа остава неуточнен параметър. Според препоръките на KDIGO 2017 то трябва да се движи в интервала между 2 до 9 пъти над горната нормална стойност на ПТХ, за съответната лаборатория, която е 65  $\text{pg/ml}$ , включително за Централната клинична лаборатория на УМБАЛ – Плевен. Така оптималната стойност на и-ПТХ за пациентите с ХБЗ 5D се определя в интервала 130(150)-600  $\text{pg/ml}$ . Средната стойност на и-ПТХ в общата популация, в нашето проучване е с минимална стойност от  $467 \pm 431$   $\text{pg/ml}$  и максимална  $558 \pm 481$   $\text{pg/ml}$ . Нивото му е по-високо при пациентите на възраст под 65 г. -  $689 \pm 511$   $\text{pg/ml}$  и  $585 \pm 500$   $\text{pg/ml}$ , сравнено с нивото при пациентите на възраст над 65 години – максимална средна стойност  $433 \pm 357$   $\text{pg/ml}$ , минимална средна стойност  $324 \pm 220$   $\text{pg/ml}$ . В САЩ към август 2020 година средния ПТХ е  $491,1 \pm 10,7$   $\text{pg/ml}$ . За Европа данните от DOPPS фаза 5 сочат среден и-ПТХ от  $333 \pm 320$   $\text{pg/ml}$ , а в Япония -  $149 \pm 130$   $\text{pg/ml}$ . В интерпретацията и оценката на тези резултати не трябва да се забравя фактът, че популациите са различни, както и че съществуват различни правила на национално ниво към които се придържат съответните специалисти. На база на анализ на данните от националния регистър на японските пациенти на диализа, поставяйки смъртността за “крайна точка”, Японското дружество по диализна терапия препоръчва като най-подходящи за японската диализна популация нивата на: и-ПТХ от 60 до 240  $\text{pg/ml}$ , серумен калций 2,1-2,5  $\text{mmol/L}$ , серумен фосфор – 1,13-1,938  $\text{mmol/L}$ . В анализ на данните на 4500 пациента на поддържащо хемодиализно лечение от 20 европейски страни J. Fernandes-Martin et al. установяват минимален относителен риск за смърт (по всички причини) при нива на ПТХ



398 pg/ml, и безопасен интервал (интервалът с най-нисък относителен риск за смърт) между 168 и 674 pg/ml за европейската диализна популация. Авторите предлагат тези стойности да бъдат допълнение или алтернатива към препоръките на KDIGO.

Сигнификантна разлика в нивата на хормона според възрастта се установи в 10 от 60-те месеца на наблюдение. Обвързваме резултатите с начина на проследяване и изследване на ПТХ в настоящото проучване и смятаме, че нашите данни не противоречат на резултатите на други автори. При субпроучване на нивото на витамин D на изследвани от нас диализни пациенти установихме, че по-възрастните от тях имат значимо по-ниски нива на паратиреоидния хормон (ПТХ) – 199 (Q1-3: 96-421), в сравнение с 435 (Q1-3: 240-772) при  $p=0.000$ . Налице е негативна корелация между възраст и ниво на и-ПТХ, умерена до силна.

#### **БХ профил. Тоталната АФ.**

Въпреки по-високата средна стойност на тоталната АФ в изследваната по-млада възрастова група, не открихме статически значима разлика в сравнение с възрастовата група над 65 години. Средната алкална фосфатаза в обща група пациенти е със стойност от 109-118 IU/L в изследваните периоди, което в комбинация с нивото на и-ПТХ показва тенденция към ВОКБ. Слаба статистически достоверна обратнопропорционална корелация е налице между възрастта и серумно ниво на тоталната АФ в настоящото проучване.

#### **БХ профил. 25(ОН)D.**

Проведеното проучване на статуса на витамин D показва наличие на недостатъчни нива в 55% от пациентите. По-ниският резултат в сравнение с данните на J. Guillaume et al. можем да обясним с особености на изследваната от нас популация пациенти - важни рискови фактори за дефицит на вит. D като захарен диабет, затлъстяване и малнутриция са с по-ниска честота, изследването съвпадна с COVID 19 пандемията, по време на която беше препоръчван повишен прием на витамината като хранителна добавка. Налице е наличие на значима отрицателна корелация между възрастта и нивото на 25(ОН)D в съзвучие с резултатите на по-горе цитираните автори. Наличните данни че, 25(ОН)D осъществява ефективен паракринен ефект на ниво на ПЩЖ и води до значима редукция в нивата на и-ПТХ при пациенти с ХБЗ 3-4 стадий, ни карат да смятаме че оптимизацията на терапията и поддържане на ниво  $>50$  ng/ml на нативния вит. D в изследваната от нас популация би имал позитивен ефект. За ефективния контрол е необходимо регулярното изследване на нивото му в серума, което следва да бъде официално регламентирано.

#### **БХ профил. Серумен магнезий.**

Скорошни наблюдателни проучвания установяват, че по-високите нива на серумния магнезий при пациентите на хемодиализа са асоциирани с по-

ниска сърдечно-съдова и обща смъртност, вероятно поради факта че, асоциацията фосфатемия - сърдечно-съдова смъртност се „неутрализира“ при по-високите магнезиеви нива. Поради това M. Vervloet определя магнезия като модифициращ фосфатната токсичност фактор. При използването на диализен разтвор с концентрация на магнезия от 1,5 mmol/L, отчитаме средна стойност на серумния магнезий от  $1,32 \pm 0,24$  mmol/L в общата популация и в двете възрастови групи, т. е. наличие на лека хипермагнезиемия. Не открихме значими възрастови различия и не доказахме, че възрастта корелира с нивото на серумния магнезий (-0,183, при  $p < 0,01$ ) при изследваните от нас пациенти.

### **Костна болест. Костен метаболизъм.**

Точната оценка на костните нарушения в ХБЗ стадий 5D, за даден пациент, в даден период от време, може да бъде направена само с костна биопсия и хистоморфологично изследване. Костната биопсия не е рутинен метод и най-често използван в клинична интерпретация на костния обмен е и-ПТХ. Според S. M. Sprague et al. и-ПТХ има добра, но субоптимална възможност за оценка на обмяната на костта. С цел да се избегне свръхсупресията на костния обмен и лечение на пациенти с висок серумен ПТХ, но хистологично нисък костен търновър, KDIGO разширява прицелните стойности за ПТХ посочени по-горе. S. M. Sprague et al. установяват, че нива на ПТХ от 2 до 9 пъти над горната нормална стойност имат висока специфичност (85,8%), но ниска чувствителност (37%) в разграничаването на висок от не-висок костен обмен. В разграничаването на нисък от не-нисък костен обмен, ПТХ има еквивалентни сензитивност и специфичност, съответно 65% и 67%. Авторите намират, че предсказващата диагностична точност на ПТХ е аналогична на тази на костната АФ. Комбинирането на ПТХ и костната АФ може да подобри диференцирането на нисък и висок костен обмен. В светлината на тези твърдения в изследваната в нашето проучване популация с ПТХ  $< 150$  pg/ml и вероятно нисък костен обмен са между 16 и 20% от пациентите в общата група, 13 и 16% във групата на възраст под 65 години и между 22% и 28% при пациентите на възраст над 65 г. Установената при нас честота е по-ниска от докладваната от H. Malluche et al., които откриват данни за нисък костен търновър в 62% от 630 костни биопсии при диализни пациенти от кавказката раса. С висок костен търновър (и-ПТХ  $> 600$  pg/ml) са 23-36% от общата популация пациенти, 31-49% от пациентите под 65 години и 14-24% от пациентите на възраст над 65 години. Резултатът е по-висок от докладваните данни в DOPPS фаза 5.

### **Костни фрактури.**

Еволюцията на ХБЗ е свързана с нарастваща честотата на костни фрактури, достигаща пик при пациентите на диализно лечение. В проучване на F. Tentori et al. общата честота на новите случаи на костни фрактури

(бедрени и всички костни фрактури) при диализните пациенти е по-висока от тази в общата популация. По данни от редица проучвания от 10 до 52% от хемодиализни пациенти са преживели костна фрактура. Освен традиционните рискови фактори като: напреднала възраст, нисък ИТМ, пол, фамилност за остеопоротични фрактури, предшестваща фрактура, тютюнопушене, нисък серумен албумин, нисък вит. D и падания, при пациентите с ХБН е налице допълнителното действие на уремиите токсини, високият серумен фосфат, ВХПТ, ремоделиращ кортикалната кост, адинамична костна болест, ниско ниво на вит. К, влияние на медикаменти, редуция на костната маса с нарушена микроархитектоника, нарушен процес на ремоделиране на костта, дефектна минерализация и др. Установихме общо 40 (при 27,6% от пациентите в общата група) случая на фрактури в изследваната популация, които включват 25 (17,3%) фрактури преживени преди включване в проучването и 15 (10,4%) нови случаи на фрактури, регистрирани в хода на проучването. Статистически значима разлика по възраст не се отчете по общ брой фрактури, времето на настъпването или локализацията им. Най-чести са случаите с фрактури на долен крайник. Редица проучвания сочат, че пациентите на диализно лечение имат 4 пъти по-висок риск за бедрена фрактура в сравнение с индивиди със същата възраст, пол и етническа принадлежност. Фрактура на долен крайник установихме при 22 (15,1%) от общата кохорта пациенти, а 14 от тях (63,6% от пациентите с фрактура на долен крайник) имат бедрена фрактура. Бедрената фрактура имат 9,7% от всички пациентите изследвани в проучването (n=145). За разлика от нашите резултати във 2 фаза на DOPPS, при изследването на 12782 диализни пациенти от 12 страни, M. Jadoul et al. установяват, че по-голямата възраст и женския пол имат предсказваща стойност за нови бедрени фрактури, както и за нови фрактури от всеки вид. Авторите отчитат също, че 2,6% от пациентите на диализа имат анамнеза за предишна бедрена фрактура и че тази честота варира в различните страни (от 1,4% за Германия до 3,9% за Франция). В периода на проследяване на посоченото по-горе проучване са отчетени 174 случая на нова бедрена фрактура и 489 нови случаи на фрактура от всеки тип. Високата честота на костните фрактури при пациентите на диализа, възможността за инвалидизиране, рискът от нова фрактура, рехоспитализация, и повишеният риск за смърт в периода след фрактурата, очертават необходимостта от ранното откриване на пациентите в риск за костна фрактура и осъществяването на подходящите при всеки индивидуален случай терапевтични мерки.

### **Калцификати в извънкостни структури.**

Анализирайки данните от множество наблюдателни проучвания сред диализни пациенти, В. Carlin et al. обобщават, че независимо от хетерогенността на изследваните популации и метода на изследване, съдовите

калцификати са с висока честота сред пациентите с ХБЗ. Между 60 и 90% от пациентите на диализа имат съдови калцификати, които най-често се асоциират с напредналата възраст и продължителността на диализното лечение. Други рискови фактори се явяват: натоварване с калций, нивото на серумния калций (коронарни калцификати) и фосфор, калциево-фосфатното производство, ПТХ (аортна калцификация), С-реактивния протеин, съпътстваща артериална хипертония и други. Авторите заключват също, че оценката на тежестта на артериалната калцификация е полезен инструмент за предсказване на асоциираната с тях костна патология и дългосрочната прогноза при пациентите. Все още липсват данни, че ранното откриване на съдовите калцификати ще доведе до реални ползи за пациентите, както и доказателства, че съдовата калцификацията е обратима или че опитът да се забави прогресията и ще подобри изхода за пациента. Поради това рутинното изследване за съдови калцификати не се препоръчва от наличните правила. Латералната рентгенография на корема, както и ехокардиографията могат да бъдат алтернатива на КТ базираните методи на изследване на съдови калцификати в клиничната практика. Нашите данни сочат, че в клиничната практика, при образни изследвания с друга индикация са установени общо 60 (41,4%) случая за съдова калцификация, като при болшинството от тях е налице множествена локализация на калцификатите. Най-често засегнати се абдоминалната аорта – при 19,3% от пациентите и артериите на долните крайници (бедрените артерии - 12,4% и илиачни артерии – 11% от пациентите). М. Kraus et al. изследват 275 хемодиализни пациента и установяват, че 77 % от пациентите са с данни за калцификация в стената на абдоминалната аорта, като честотата и тежестта и са значимо по-тежки при възрастните пациенти. Ние не установихме наличие на възраст-зависима значима разлика на случаите със съдови калцификати, за разлика и от данните на I. Kiss et al. Считаме, че пониската отчетена честота на съдовата калцификация в нашето проучване, не показва, че патологията е по-рядка в изследваната популация. Най-вероятно се дължи на факта, че голяма част от образните изследвания не са проведени с индикация установяване на съдови калцификати. Липсата на статистически значима разлика в калцификацията на съдовата стена по възраст се дължи на горепосочените причини, но също съответства на някои особености на съдовата калцификация при ХБЗ – развитието и започва по-рано, при по-млади индивиди, особено тези с ХБЗ 5D стадий и има прогресивен ход.

Калцификацията на сърдечните клапи е също честа - при 20% до 47% от пациентите на диализно лечение. Положителни резултати за калциноза на сърдечните клапи открихме при 33 пациенти (22,7%). Митралната клапа е засегната по-често (19 пациента - 13,1%) от аортната клапа - 14 случая (9,6%). Не се потвърди наличие на значима разлика в зависимост от възрастта на

пациента, което се различава от данните на M. Kraus et al. Интерпретацията на резултатите от проведените коронарографии е затруднена поради малкият им брой.

Макар често установявани в клиничната практика като съпътстваща патология съдовите калцификати не винаги се оценяват във фокуса на нарушенията на МОКМ и сърдечно-съдовия риск. Те следва да бъдат използвани като допълнителна важна цел в терапевтичния план на нарушената МОКМ, за подобряване на дългосрочната прогноза на пациентите на диализа.

### **Анализ на провежданата терапия**

#### **Холекалциферол**

Поради самостоятелното осигуряване на лечението с 25(ОН)вит. D от пациентите липсват сигурни данни за честота на употребата и прилаганите дози. Разумно е регулярното изследване на серумните му нива да бъде включено в националните стандарти за диализно лечение. Субституцията трябва да осигури ниво на 25(ОН)D >30 ng/ml, дори >50 ng/ml, за да се избегне повишената ПТХ синтеза, намаление в минерална костна плътност и повишения фрактурен риск, както и за да се осъществят автокринните и паракринните ефекти на витамина.

#### **Лечение с витамин D рецепторни активатори**

При липсата на противопоказания и при подходящ биохимичен профил на пациента, лечението с активен витамин D и други BDPA е част от терапията на ВХПТ при пациентите на диализно лечение. Честотата на употребата на BDPA и видът на използваните BDPA варира в световен мащаб. В САЩ за периода 2017-2021 година, приблизително 80% от диализните пациенти получават активен вит. D (от всеки тип), 36% от тях провеждат лечение с калцитриол, 9,7% с парикалцитол, 51% са лекувани с доксеркалциферол. Малко над 50% от пациентите провеждат интравенозна терапия със същите медикаменти. Висока честота на употреба на BDPA е докладвана в Европа и Япония – при 79 и 75% от пациентите. В изследваната от нас кохорта са използвани само два вида BDPA – калцитриол и парикалцитол, доминира пероралният прием, като общо между 33,8 и 42,7% от пациентите са имали терапия с активен вит. D в изследвания период. За разлика от S. Pelletier et al., не открихме значима разлика в честотата на терапията с BDPA според възрастта в значителна част от периода на проучване. Възрастните пациенти са получавали по-често BDPA, но по-често в по-ниски ниски дози (0,75 и 0,875 mcg/седм). Въпреки, че средният ПТХ е по-висок при младите пациенти, те имат значимо по-често хиперфосфатемия, която ограничава терапията с активен вит. D. Биохимичният профил на пациентите на възраст над 65 години е с по-добри стойности на серумния фосфат, а при част от тях показание за лечение с вит. D е и състояние на хипокалциемия. Значимо различие е налице

в средната седмична доза ВДРА в двете възрастови групи – тя е по-висока при по-младата възрастова група, което съответства на данните на други изследователи.

### **Понижаващи нивото на фосфатите медикаменти.**

Значението на хиперфосфатемията в комплекса от нарушения на минералната обмяна, костния метаболизъм и фрактурния риск, съдовата калцификация и повишеният риск за сърдечно-съдова и обща смъртност обосновава нуждата от нейната корекция и прави фосфатните уловители необходима част от терапевтичния план. T. Isakova et al. докладват, че употребата на фосфатен уловител (от всеки тип) е независимо асоцииран с подобрена преживяемост при пациенти започващи хемодиализна терапия. По данни от DOPPS - monitor между 78 и 87% от пациентите на диализа в САЩ приемат фосфат-улавящ медикамент за периода 2015-2021. Към началото на 2021 година 44% от пациентите провеждат терапия с калциев карбонат, 23% със севеламер, а комбинирана терапия (калций-съдържащ байндер и севеламер) е налице в 11% от пациентите. При 14% от пациентите са използвани желязо-съдържащи уловители (от май 2015), които не са навлезли в клиничната практика у нас. За Европа данните от DOPPS фаза 5 са подобни - 79% от пациентите са с терапия с фосфатен уловител, 23% - монотерапия с калций-съдържащ фосфатен уловител, 21% - монотерапия със севеламер, 12% - комбинирана терапия на калций-съдържащ фосфатен уловител и севеламер. Анализът на данните за провежданата терапия с калциев карбонат в настоящото проучване показва, че между 80 и 95% от пациентите приемат калциев карбонат. Част от изследваните приемат препарата поради хипокалциемия. Пациентите от младата възрастова група получават по-често калциев карбонат в началото на периода на изследване. В края му възрастните пациенти имат по-често терапия с калциев карбонат. Значима възрастова разлика в честотата на употреба на фосфатния уловител не се установи, за разлика от резултатите на I. Kiss et al., които намират такава в национално проучване в Унгария - възрастните диализно пациенти са приемали по-често калций съдържащ фосфатен уловител. Отчитаме, че възрастните болни са имали нужда от сигнификантно по-ниска доза калциев карбонат, както докладват и S. Pelletier et al. Най-често използвани са ниските дозови режими – 600-1800 mg/ден калциев карбонат, съответстваща на 240 до 720 mg елементарен калций дневно. Поради това, въпреки честата употреба на калциев карбонат, приемаме, че пациентите не са подложени на висок риск за калциево натоварване.

Лечение със севеламер (хидрохлорид или карбонат) провеждат между 17,5 и 37,2% от изследваните от нас пациенти – резултат сравним с този на други изследователи вече цитирани по-горе. Поради значимите различия във

фосфатемията в двете възрастови групи, по-младите пациенти на възраст под 65 години са били по-често показани за терапия с този фосфатен уловител. Средната и най-често използваните дози не показват значими различия в двете възрастови групи поради необходимост от ограничаване на максималната доза на медикамента при странични ефекти, липса на добра колаборативност от страна на пациента, комбинирана терапия с калциев карбонат и др.

Фосфат-свързващият капацитет на фосфатните уловители е съизмерим, но поради натрупващите се данни за повишаване на калциевия товар при употреба на калций-съдържащи фосфатни уловители, прогресия на съдовата калцификация и възможност за потискане на костния метаболизъм, както и поради допълнителните ползи от употребата на севеламер (понижаване на ниво на LDL-холестерол, забавена прогресията на съдовата калцификация, понижаване нивата на калций-протеинови частици 1 и интерлевкин 8), сме съгласни с мнението на много автори за необходимостта от ограничаване на недобре прецизираната по индикация и дозов режим терапия с калций съдържащи фосфатни уловители. Необходимостта от пълното и отричане обаче е недоказано и следователно необосновано.

#### **Калцимитетици. Синакалцет.**

Използван първоначално при пациенти с тежък, неповлияващ се от конвенционалната терапия ВХПТ, понастоящем, синакалцет може да бъде използван и като първо средство на избор в терапията на ВХПТ, както и в комбинираната терапия с активатор на витамин D рецепторите. Множество големи проучвания потвърждават, че синакалцет ефективно подобрява биохимичния контрол на ВХПТ при пациенти в стадий 5 на ХБЗ. Терапията със синакалцет води до редукция с 54% на костните фрактури и до 93% намаляване на необходимостта от паратиреоидектомия. В рандомизирано, контролирано проучване P. Raggi et al. установяват, че при лечение на средно тежък и тежък ВХПТ в продължение на 20 седмици със синакалцет в комбинация с ниска доза калцитриол или парикалцитол, скорът за калцификация в аортата, аортната и митралната клапи (сигнификантно само за Ао клапа) намалява. Медикаментът е използван за лечение на ВХПТ при 13-34% от европейската диализна популация, при 24% в Японската диализна практика и до 30% за периода 2017-2021 г. в САЩ. Нашето проучване показва, аналогична честота в употребата на синакалцет в лечението на ВХПТ. Между 23 и 33% от пациентите на възраст под 65 г. и 5 и 11% от пациентите на възраст над 65 години провеждат терапия с калцимитетик. Разликата е статистически значима, както съобщават и други автори. За разлика от тях не установихме по-ниски средни дози при пациентите на възраст над 65 години. Най-често използваните дневни дози са под 60 mg (15, 30 и 45 mg), както отчитат и P. Urena et al. в сравнително проучване на употребата и ефективността на

терапията на ВХПТ със синакалцет в 12 европейски страни. Няколко основни причини могат да бъдат обсъдени по отношение дозата на калцимитетика – клинични и лабораторни странични ефект, причини за намаляване на дозата или временно спиране приема на медикамента, непридържане към терапията при част от пациентите, тежестта на ВХПТ, временни затруднения с доставките на медикамента и др. Резерви за подобряване на ефективността на лечението виждаме в подобряване на ефективността на хемодиализното лечение и колаборативността на пациентите, както и увеличаване на употребата на парентерални препарати (стелкалцетид), които позволяват по-голям обективен контрол на терапията.

### **Пациенти без терапия за нарушенията на МОКМ.**

Общият брой на пациентите без терапия за МОКМ е малък. Повече пациентите на възраст над 65 години в абсолютен брой са били без нужда терапия, в сравнение с младата възрастова група.

### **Съпътстваща терапия с ефект върху МОКМ.**

Установихме употреба на три основни медикаментозни групи, които имат доказан ефект върху костна болест, съдова калцификация и др. Това са антиконвулсивни, индиректни антикоагуланти и кортикостероиди. Антагонистите на витамин К са „инкриминирани“ в ускоряване на процеса на съдова калцификация, най-вероятно чрез задълбочаване на функционален вит. К дефицит. Седем от изследваните пациенти получават синтром (аценокумарол) поради сърдечно-съдови заболявания, като употребата е по-честа в по-младата възрастова група.

### **Колаборативност.**

Въпросът за ролята на пациента в терапията и неговата съпричастност е винаги актуален. Придържането към терапията е важен фактор, който може да повлияе ефективността на всяко лечение, включително това за нарушената МОКМ. Анализирайки данните от 44 проучвания по проблема, S. Ghimire et al. посочват наличието на значителна вариация - от 13 до 99% на неизпълнение на пероралната терапия при пациенти на хемодиализа. Причина за неспазване на предписаната терапия са множество фактори свързани с особености на самия пациент, на заболяването и с особености на самата терапия – млада възраст, статус на пушач, самотно живеещи, продължителност на хемодиализното лечение, съпътстващи заболявания като хипертония и захарен диабет, чести хоспитализации, депресивно състояние, брой на медикаментите приемани на ден, общият брой таблетки приемани дневно, брой таблетки на фосфатния уловител, сложния режим на прием на лекарствените препарати и други. На фона на многобройните инструкции, ограничения и изисквания, касаещи комплексното лечение на пациентите на диализа, за много от тях е трудно да спазват назначената терапия, без да разбират значението и,



обсъждайки единствено промяна в лабораторни показатели и свързани с тях усложнения, които изглеждат абстрактни и неопределено далечни във времето. Проведеният от нас анализ на колаборативността на пациентите не установи сигнификантна разлика, зависима от възрастта. Липсата на значима корелация с възрастта, пола или продължителността на диализното лечение, броят на приеманите медикаменти и броят на таблетите приемани дневно докладва и M. Agenas et al. при изследване на спазване на терапията с фосфатни уловители сред 165 хемодиализни пациент - 21% от тях не са спазвали назначената терапия. Допълнителен анализ на причините за липса на колаборативност в изследваната от нас популация може да се отрази положително върху крайните резултати в лечението на нарушената МОКМ.

### **Терапевтични резултати**

При анализ на данните за постигане на прицелните нива на няколко показателя (серумен калций и фосфор, ПТХ, 25ОНД, хемоглобин, артериално налягане, серумен LDL-C холестерол и серумен бикарбонат) в EURODOPPS фаза 4 (2009-2011), включваща 7 европейски страни (Белгия, Франция, Германия, Италия, Испания, Швеция и Обединеното кралство) S. Liabeuf et al. отчитат ниско общо ниво на постигане на препоръчаните стойности, със значими различия между отделните европейските страни. Подобни резултати докладват и J. Wang et al. в сравнително проучване на МОКМ в Китай, Япония, Северна Америка и Европа по данни от DOPPS фаза 5 (2012-2015).

### **Терапевтични резултати. Серумен калций.**

Контролът на серумното ниво на калция при пациентите с ХБН, на диализно лечение трябва бъде насочен към поддържането му в нормални граници 2,1-2,55 mmol/L. Хиперкалциемията >2,6 mmol/L трябва да бъде избягвана, поради доказаното и значение в множество проучвания за съдовата калцификация и повишен риск за смърт по сърдечно-съдови и общи причини в диализната популация. Значението на хипокалциемията (<2,1 mmol/L) в повишаване на риска за обща смъртност при диализните пациенти не е доказано във всички релевантни изследвания. Необходимостта от корекцията и е актуална поради влиянието и в МОКМ, хемодинамична нестабилност по време на ХД сеанс, риск за ритъмни нарушения, както и в случаите на клинична симптоматика. В проведеното от нас проучване в общата и двете възрастови групи доминират пациентите с постигнати таргетни стойности за серумния калций в границите 2,1-2,55 mmol/L - средно 57% в трите изследвани групи. Висок остава дялът на пациентите с калций <2,1 mmol/L - между 33 и 48%, но състояние на хиперкалциемия е регистрирано рядко – в 4 до 5% от пациентите. Постигнатите резултати се различават от тези докладвани при други диализни популации – прицелни стойности имат средно 82% от диализните пациенти в Европа, 77% в САЩ, 71% тези в Япония, за сметка

на по-нисък дял на пациентите с хипокалциемия. За разлика от I. Kiss et al. не установихме сигнификантна разлика по този показател зависима от възрастта на пациентите. Причините за нарастване на относителния дял на пациентите с хипокалциемия най-вероятно са свързани с недостатъчен внос на калций с храната, ниски дози калций при субституиращата терапия, проблеми с колаборативността на пациентите, съпътстваща терапия със синакалцет и др. Проблемът изисква допълнителен анализ с оглед по-добра корекция.

Концентрация на калция в диализатния разтвор. От 2018 г. всички пациенти са диализирани с концентрация на калция в диализния разтвор 1,5 mmol/L. Използването на концентрация на диализатния калций 1,5 mmol/L е най-честата практика и в други европейски страни като Италия 65%, Франция – 91%.

### **Терапевтични резултати. Серумен фосфат.**

По препоръка на KDIGO, контролът на серумните фосфати при пациентите с ХБЗ стадий 5D цели постигането на нормални или близки до нормалните серумни нива. Множество наблюдателни проучвания показват J-тип крива на зависимостта фосфатемия - сърдечно-съдова и обща смъртност при пациентите на диализа. Както високите така и ниските стойности на фосфата увеличават относителния риск за смърт. Негативният ефект на хиперфосфатемията е доказан при единични измерени високи стойности, при средните стойности от серийни изследвания и при изследване продължителността на периода, в които е персистирала като отклонение. Три са основните възможности за контрол на фосфатемията – ниско фосфатна диета, оптимална диализа и употребата на фосфатни уловители. Въпреки това, сложната патогенеза на нарушенията в МОКМ и взаимната зависимост на множеството фактори в нея води до факта, че лечението на едно отклонение може да повлияе върху друго отклонение, което от своя страна изисква нови промени в терапията и това прави последната сложна и трудна. Много автори докладват значими вариации в терапевтичните резултати. Избрахме за горна гранична стойност на фосфатните нива 1,9 mmol/L, тъй като резултатите на множество наблюдателни проучвания дават основания да се приеме, че рискът за неблагоприятни събития се повишава значимо при стойности на фосфатемията над това ниво. Установихме, че е налице сигнификантна, свързана с възрастта, разлика в постигането на таргетните стойности на серумния фосфат. Пациентите на възраст над 65 години постигат значимо по-често ниво на фосфата 0,85-1,9 mmol/L (50-64%), в сравнение с по-младите пациенти (29-60%). Възможни причини за това са значимо по-ниските стойности на серумния фосфор във възрастовата група над 65 години, в резултат на по-нисък диетичен внос, нисък костен търновър, по-добра диализна доза, както и по-добрата колаборативност в лечението при някои от

тях. Подобни разлики между двете групи са наблюдават и по отношение честотата на хипофосфатемията  $<0,85 \text{ mmol/L}$  (от 2 до 36% при по-възрастните в сравнение с 2-21% при по-младите) и хиперфосфатемията  $>1,9 \text{ mmol/L}$ , която е по-честа при пациенти под 65 години. За редица европейски страни и за Канада се докладват подобна или по-ниска честотата на хиперфосфатемията  $>1,8 \text{ mmol/L}$  както следва: Франция – 26%, Обединеното кралство – 36%, Испания 28%, Белгия 29%, Италия – 33% Канада 38%. Можем да отбележим положителната тенденция за периода на проучването - намаляване на честотата на случаите с фосфат над  $1,9 \text{ mmol/L}$  и нарастване на случаите с желано ниво на фосфатемията и в двете възрастови групи пациенти.

**Серумната тотална алкална фосфатаза** е биохимичен маркер използван в диагностиката и контрола на костния търновър. Изследвайки кохорта от 739 600 диализни пациента в националната база данни на хемодиализни пациенти DaVita dialysis clinics в САЩ, Deborah Regidor et al. доказват, че независимо от нивата на серумния калций, фосфор и ПТХ, АФ  $>120 \text{ IU/L}$  се асоциират с повишен риск за смърт при диализните пациенти (HR 1,25 (95% CI 1,21-1,29)). По-висока т-АФ в изследваната от авторите кохорта се асоциира с по-високи нива на ПТХ, по-млада възраст, женски пол и захарен диабет. Болните с и-ПТХ  $>600 \text{ pg/ml}$  имат по-голяма вероятност за т-АФ  $>120 \text{ IU/L}$ . В изследваната от нас популация пациенти не установихме възрастово значими различия в нивото на ензима. В общата и двете възрастови групи доминират пациентите с т-АФ в границите  $80-120 \text{ IU/L}$ , но над 30% от пациентите попадат във високо рисковата група поради нива на т-АФ над  $120 \text{ IU/L}$ .

### **Терапевтични резултати - паратиреоиден хормон.**

С светлината на риска за обща и сърдечно-съдова смъртност при диализните пациенти и асоциацията му с костния обмен и патология, желаното серумно ниво на ПТХ за пациентите с ХБЗ стадий 5D трябва да бъде в интервала на 2 до 9 пъти над горната нормална граница, която обичайно е  $65 \text{ pg/ml}$ . Средно 50,4% от пациентите в общата група, 44% от пациентите на възраст под 65 г. и 60,3% от пациентите на възраст  $\geq 65$  години са постигнали таргетни стойности на и-ПТХ. Както бе описано по-горе с вероятен нисък костен търновър са съответно средно 18%, 16% и 28% от пациентите съответно в общата кохорта и групите под и над 65 годишна възраст. С данни за ВХПТ респективно висок костен обмен са по-често пациентите в по-младата възрастова група средно 42% за целия период, в сравнение 17% при пациентите над 65 г. В общата група този дял възлиза на средно 32% от пациентите. Както по отношение на другите биохимични маркери на МОКМ, така и при контрола на ПТХ се наблюдават значими различия в различните страни и региони на света. Нивото на ПТХ при хемодиализни пациенти зависи

от продължителността на ХДЛ, а при новозапочналите диализно лечение - от нивото му преди започване на ХДЛ. Налице са различни таргетни цели в терапията и ако ПТХ до 300 pg/ml е в желаните граници в Европейските страни и САЩ, то в Япония таргетната стойности е в интервала 60-240 pg/ml. В сравнение с данните от други европейски страни (DOPPS фаза 5), в общата група пациенти отчитаме по-висок дял на болните с висок костен turnover и по-ниска честота на АДК, което корелира с проблемния контрол на хиперфосфатемията.

В национално проучване на унгарската диализна популация I. Kiss et al. отчитат сигнификантна разлика в честотата на постигане на таргетите на всички показатели на МОКМ, която е по-висока при пациентите на възраст над 65 години. Липсата на сигнификантна разлика между двете възрастови групи в нашето изследване по отношение на ПТХ можем да обясним с разликата в честотата на изследване на ПТХ в клиничната практика и не смятаме, че нашите данни противоречат на резултатите на други автори.

Анализирайки данните от DOPPS фаза 1 (1996-2001) и 2 (2002-2004) включващи седем страни Франция, Германия, Италия, Испания, Обединеното кралство, Япония и САЩ, E. Young et al. отчитат, че само 6% от диализните пациенти постигат всички 4 показателя (Са, Р, калциево-фосфатно производство и ПТХ) на МОКМ по критериите на K/DOQI. Постигането на таргетните стойности на два или три показателя (Са, Р, ПТХ) е мониторирано в диализната популация на САЩ. За периода 2017-2020 г., средно при 30% от пациентите са постигнати едновременно нива на серумния калций 2,1-2,55 mmol/L, серумния фосфор 1,13-1,78 mmol/L и ПТХ 150-600 pg/ml. Средно 40% от изследваната популация (10 770 диализни пациенти) има два постигнати показателя, 24% от пациентите имат постигната таргетна стойност само по един показател, а при 5% всички пациенти и трите показателя са извън желаните граници. Едновременно таргетните стойности на серумния калций и и-ПТХ са постигнали 18,2 и 32,6% от пациентите в общата група, 12,7 и 25,3% във възрастова група <65 години и 26,7 и 47,5% при възрастните пациенти ≥65 години в нашето проучване. Трите основни биохимични показателя на МОКМ са постигнати едновременно при малък относителен дял пациенти - в 9,4-21,1% в общата група, между 6,3 и 15,7% при по-младите пациенти и 13,5 и 29,4% във възрастовата група над 65 години. По данни на I. Kiss et al. при изследване на минералната обмяна в унгарската диализна популация от 5008 пациенти, 15,8% и 19,8% във възрастовите групи под 65 и над 65 години съответно са постигнали прицелните цели и на трите основни биохимични маркери на МОКМ, като отчетената разликата е статистически значима. Нашите резултати са подобни, но малкият брой на пациентите в анализиранияте групи не позволи определяне на статистическа достоверност.

### **Изход от проучването.**

В хода на проучването са починали 72 пациенти. Двете най-чести причини за смъртен изход са: 1. Инфекции; 2. Сърдечно-съдови заболявания. Не установихме възрастови различия в честотата и причината за летален изход между пациентите в двете възрастови групи. Считаме, че причината за смъртността от инфекциозни причини да доминира над сърдечно-съдовата, е пандемията от COVID 19.

### **Заклучение**

Хроничните бъбречни заболявания са важен обществен здравен проблем. Високата им честота на фона на световната тенденция на застаряване на човешката популация и свързаните с ограничаването на бъбречната функция множеството комплексни, взаимосвързани и прогресиращи хомеостазни нарушения определят значението им на рисков фактор за повишена сърдечно-съдова заболяемост, костна болест и фрактури, и повишен риск за преждевременна смърт поради сърдечно-съдови и други причини. Нарушенията в минералната обмяна и костния метаболизъм асоциирани с хроничното бъбречно заболяване са основна причина за множество неблагоприятни събития и изход при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност.

Непрекъснатият стремеж в медицината да се подобри изходът за пациента, да се удължи продължителността на неговия живот при възможно най-доброто качество доведе до изключителни постижения в разбирането на патогенезата на нарушенията на МОКМ и в терапията им. Въпреки това, нарушената минерална обмяна и костен метаболизъм при ТХБН все още е предизвикателство в клиничната практика, а много от желаните цели, препоръчани в специализираните правила, са все още трудно постижими при всички пациенти на диализа. Налице са различия, понякога значителни, между отделни страни, региони и диализни центрове. Причините за това са множество. Специфичния генофонд и влиянието на социални, икономически, културни, здравни и други фактори на средата оформят специфичната характеристика на отделните диализни популации, която от своя страна оказва влияние върху изявата на нарушенията на МОКМ. Национални, локални и др. правила модифицират възможностите за терапевтичното повлияване на наличните отклонения в минералната обмяна и костния метаболизъм. А в резултат на всички по-горе споменати фактори крайните резултати са различни.

Непрекъснатото мониториране, анализ и оценка на локално и на национално ниво на минералната обмяна и костния метаболизъм е важна отправна точка за установяване на актуалните проблеми, оценка на наличните възможности и ефективната им употреба, постигнатите резултати и наличните неуспехи. Това ще даде възможност да се открият най-подходящите цели в терапията за дадена популация, както и резерви за по-нататъшно и подобряване.

## Изводи

1. Различните диализни популации, съобразно възрастта, основното бъбречно заболяване, съпътстващата патология, диализното лечение и други фактори имат специфична характеристика, влияеща върху изявата и терапията на нарушенията на МОКМ при ХБЗ стадий 5D.

2. Нарушенията в минералната обмяна и костния метаболизъм са възрастово зависими. Нивата на серумните фосфати, ПТХ, серумния албумин и креатинин и нивото на вит. D са сигнификантно по-ниски при диализните пациенти на възраст над 65 години, в сравнение с по-младите пациенти на възраст под 65 години. Възрастта над 65 години корелира отрицателно с нивата на серумните фосфати, ПТХ и 25(OH)D.

3. Терапията на нарушенията на МОКМ зависи от възрастта. Пациентите на възраст над 65 години изискват по-ниски дози активен витамин D, фосфатните уловители и калцимитетиците, като постигат по-добри резултати в контрола на биохимичните показатели на МОКМ.

4. В сравнение с други автори ние отчитаме добри резултати в мониторирането на нарушенията в МОКМ, в комплексния подход в терапията, в увеличаване употребата на несъдържащи калций фосфатни уловители и калцимитетици, но и по-изразени проблеми с контрола на хиперфосфатемията и високообменната костна болест.

5. Възможни резерви за подобряване на контрола на нарушенията в МОКМ намираме в мониториране и терапия на дефицита на 25(OH)D, оптимизиране комплексната терапията на високите нива на серумния фосфат, подобряване на колаборативността на пациентите, в диагностиката и терапия на костната болест в насока редуциране на фрактурния риск, включително с антирезорбтивни медикаменти, използване на възможностите за лечение с вит. K1 - за подобряване на костното здраве и сърдечно-съдовия риск.

Считаме, че е необходимо създаване на регистър на пациентите на диализно лечение в България, чрез който да се проследяват множество показатели, особено доказано свързаните със заболяемостта и смъртността. Периодичният им анализ би помогнал за техния по-добър контрол и за подобряване на преживяемостта на диализно болните у нас.

## Приноси

Оригинални:

1. Проведено е лонгитудинално изследване, проследяващо нарушенията в МОКМ в българска популация от диализни пациенти, за период от пет години, в един диализен център .
2. Представен е комплексен анализ и оценка на наличните нарушенията в биохимичните показатели на калциево-фосфатната обмяна, костния метаболизъм и съдовата калцификация при пациенти на хемодиализа в аспекта на особеностите на изследваната популация, влиянието на възрастта на пациентите, възможностите за корекция на нарушенията, постигнатите резултати и съществуващите резерви в терапевтично отношение.
3. Проучването отразява реалната клинична практика, сравнена със световните тенденции и постижения.

Подтвърдителски:

1. Особеностите на отделните диализни популации показват различия в отделните страни. Различие в демографската характеристика, диализна терапия, локални политики и практики и други оказват влияние върху клиничната и биохимичната характеристика на нарушенията в МОКМ, върху терапевтично поведение и постигнатите резултати.
2. Биохимичния профил и част от клиничните изяви на нарушенията в МОКМ при пациентите на хемодиализа зависи от възрастта. Серумното ниво на фосфатите, ПТХ, калциево-фосфатното производство, статусът на витамин D са зависими от възрастта на пациента. Последната корелира отрицателно с тези показатели.
3. Потвърждава се, че макар да се използват еднакви средства, терапевтичните цели и начинът за тяхното постигане се различават при пациентите на възраст под и над 65 години. Възрастните пациенти изискват по-рядко лечение с витамин D рецепторни активатори и намаляващи нивото на фосфора медикаменти, както и по-ниски дозови режими.
4. Потвърждава се, че постигането на препоръчаните от световните правила стойности на основните показатели на минералната обмяна и костен метаболизъм при пациентите с хронично бъбречно заболяване в стадий 5D показва зависимост от възрастта на пациентите и е по-лесно постижимо при болните над 65 години.

## ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Научни доклади, отпечатани в списания:

1. М. Янкова, В. Тодоров. Спонтанна фрактура поради кафяв тумор на бедрената кост. Нефрология, диализа и трансплантация, 2012, 17, 3-4.
2. М. Янкова, В. Тодоров, А. Русева, Г. Тодорова, И. Генчева. Витамин D статус и рискови фактори за дефицит на 25(ОН)D при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Нефрология, диализа и трансплантация, 2021, година 27, брой 2, 26-31.
3. Milena Yankova, Gergana V. Todorova, Vasil V. Todorov. Age-related characteristics of mineral and bone metabolism in patients with CKD 5D on hemodialysis. Journal of Biomedical and Clinical Research, vol.15, no.2, 2022, pp.165-170.

Научни доклади, изнесени на конференции:

Възрастово обусловени особености на минералната обмяна и костния метаболизъм при пациенти ХБЗ 5D, на хемодиализно лечение, М. Янкова, Г. Тодорова, В. Тодоров, АКАДЕМИЯ „НЕФРОЛОГИЯ“, 12-15 май 2022 г., гр. Пловдив, постер.

Участие в научни проекти по темата:

1. „Изследване честотата на дефицит на витамин D у пациенти с хронично бъбречно заболяване“.
2. Възможности за корекция на някои отклонения на калциево-фосфатната обмяна и костния метаболизъм при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност над 65 годишна възраст“.