Медицински университет – Варна

„Проф. Д-р Параскев Стоянов”

Факултет „Медицина“

Катедра „Втора катедра вътрешни болести“

Д-р Кирил Живков Желязков

COVID-19 при пациенти с краен стадий бъбречна недостатъчност - усложнения, рискови фактори и смъртност

Автореферат

на дисертационен труд

за присъждане на образователна и научна степен

„Доктор”

Научен ръководител:

Доц. д-р Александър Стоянов, д.м.

Варна

2025 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.

ВЪВЕДЕНИЕ.

ГЛАВА ПЪРВА: ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.

ГЛАВА ВТОРА. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.

3.1. Дизайн на проучването

3.2. Популация и критерии за селекция

3.2.1. Критерии за включване

3.2.2. Критерии за изключване

3.3 Статистически анализ

3.4 Лабораторни показатели

ГЛАВА ТРЕТА. РЕЗУЛТАТИ.

4.1. Характеристика на изследваната кохорта

4.2 Придружаващи заболявания

4.3 Причини за смърт

4.4 Обща смъртност

4.5. Фактори за смъртност

4.6 Причини за смърт

4.7 Причини за смърт – предиктори

4.8. Преживяемост:

4.8.1. Преживяемост според ваксинационния статус

4.8.2 Преживяемост според групите

4.9. Качество на хемодиализата и усложнения при COVID-19 позитивните пациенти.

3.9.1 Влияе ли качеството на хемодиализата върху протичането на COVID-19?

3.9.2 Влияе ли COVID-19 инфекция на качеството на хемодиализа?

ГЛАВА ЧЕТВЪРТА. ОБСЪЖДАНЕ.

5.1. Обобщение на основните резултати
5.2. Анализ и сравнение със съществуващата литература
5.3. Интерпретация на специфичните анализи
5.4. Клинични изводи
5.5. Силни страни и ограничения
5.6. Бъдещи насоки
5.7. Изводи

ГЛАВА ПЕТА. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

ГЛАВА ШЕСТА. ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА.

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ХБЗ – хронична бъбречна недостатъчност
ДББ - диабетната бъбречна болест
БЗЛ - бъбречно-заместително лечение
ХИВ - човешки имунодефицитни вируси
СЗО - световната здравна организация
ОРДС - остър респираторен дистрес синдром
РНК – рибонуклеинова киселина
ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест
НФИ - нефармакологичните интервенции
ОБФ - остатъчна бъбречна функция
ССЗ - сърдечно-съдови заболявания
ИДХ - интрадиализна хипотония
KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes
NKF - американската национална бъбречна фондация
CGA - класификационна система
eGFR – индекс на гломерулната филтрация
YLL - Years of Life Lost/загубени години живот
ESRD - End-Stage Renal Disease
ADPKD - автозомно-доминантна поликистозна бъбречна болест
COVID-19 – заболяване от коронавирус 2019г.
SARS-CoV-2 - тежък остър респираторен синдром коронавирус 2
VOC - variant of concern или клинично значим вариант (на COVID-19)
ACE2 - ангиотензин-конвертиращия ензим 2
IL-1β – интерлевкин 1β
IL-6 – интерлевкин 6

TNF-α – тумор некрозис фактор – алфа
PAAC - ренин-ангиотензиновата-алдостероновата система
CAR-T – химерен Т-клетъчен рецептор
mRNA – информационна РНК
POTS - синдром на постурална ортостатична тахикардия
CRP – С-реактивен протеин
HD - хроничната хемодиализа
HDF - хемодиафилтрация
URR – отношение на редукция на уреята
IDWG - междудиализно теглово нарастване
CRRT - продължителна диализа
SLED – продължителна ниско-ефикасна диализа
RSV - респираторен синцитиален вирус
PASC - подостри последици от инфекцията със SARS-CoV-2
PCR – протеинов катаболитен процент
nPCR - нормализираната протеинова катаболитна скорост
ERA-EDTA – европейска бъбречна асоциация
USRDS - системата за данни за бъбречните заболявания на САЩ
PEW - протеиново-енергиен недостиг
NOS - скалата на Нюкясъл–Отава
MCO – диализатори премахващи молекули със средно гранична големина
UF - ултрафилтрацията

ВЪВЕДЕНИЕ:

Инфекцията, причинена от новия коронавирус SARS-CoV-2, предизвика глобална здравна криза с дълбоки медицински, социални и организационни последици. От началото на 2020 година COVID-19 се превърна в едно от най-значимите предизвикателства пред съвременната медицина, поставяйки под натиск здравните системи по целия свят и изисквайки адаптиране на клиничните практики към динамично променящата се епидемиологична среда. Особено засегнати се оказаха пациентите с хронични заболявания и пациентите с увредена имунна система, при които рискът от тежко протичане, усложнения и летален изход е значително по-висок в сравнение със здравата популация.

Сред най-уязвимите групи от пациенти се открояват болните с краен стадий на бъбречно заболяване (ESRD), провеждащи хронична хемодиализа. Хроничната уремия е свързана с комплексни нарушения в имунната система. Освен това пациентите на хронична хемодиализа са често в напреднала възраст и с много съпътстващи заболявания като артериална хипертония, сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет. Всички тези фактори ги поставят в особено висок риск при експозиция към SARS-CoV-2.

Допълнително значение има и организационният аспект на диализното лечение. Пациентите на хемодиализа нямат

възможност да спазват пълна домашна изолация, тъй като трябва да посещават диализен център три пъти седмично, където пребивават в условия на необходим физически контакт с медицински персонал и други пациенти. Това многократно увеличава вероятността от заразяване и прави диализните звена епидемиологично уязвими структури. Същевременно COVID-19 може да доведе до редица усложнения, специфични за хемодиализните пациенти, включително хемодинамична нестабилност, повишена съсирваемост на кръвта по-време и извън хемодиализната процедура и пропускане или съкращаване на процедури, което допълнително компрометира тяхното лечение.

Международните данни от многобройни кохортни проучвания показват, че при диализните пациенти COVID-19 протича по-тежко и е свързан с по-висока заболеваемост и смъртност, достигащи в някои държави до 20–30% в ранните фази на пандемията. Въпреки това наличните данни са хетерогенни и силно зависими от националния контекст, нивата на ваксинационно покритие, организацията на здравната система, както и от особеностите на диализната популация. За България липсват достатъчно проучвания, които систематично да анализират особеностите на клиничното протичане, факторите, повлияващи преживяемостта, и влиянието върху качеството на диализното лечение.

В този контекст възниква необходимостта от задълбочено изследване, което да охарактеризира влиянието на COVID-19 върху пациентите на хронична хемодиализа у нас, да сравни клиничните резултати между пациенти с и без доказана инфекция, и да идентифицира ключовите предиктори за неблагоприятен изход. Особен интерес представляват показателите за адекватност на диализата, каквито са URR и Kt/V, както и тяхната динамика преди и след прекарана инфекция, тъй като те отразяват качеството на лечение и могат да служат като модифицируеми фактори, влияещи върху преживяемостта.

Настоящата дисертация има за цел да запълни тази съществена празнина в националната научна литература, като представи комплексен анализ на клиничните, епидемиологичните и диализните характеристики на пациентите на хемодиализа в условията на пандемията от COVID-19. Изследването е проведено върху голяма кохорта пациенти, лекувани в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, и предлага сравнителен подход, основан на статистически значими клинични индекси и показатели за преживяемост. Чрез своите резултати дисертацията цели да предостави по-задълбочено разбиране за рисковете, на които са изложени диализните пациенти, както и да очертае възможни направления за подобрение на клиничната практика и организационните стратегии при бъдещи пандемични или епидемични ситуации.

ГЛАВА ПЪРВА: ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел: Да се установи влиянието на COVID-19 пандемията върху популация от пациенти на хронична хемодиализа, провеждащи същата в УМБАЛ „Св. Марина“ гр. Варна.

Задачи:

1. Да се проучи преживяемостта и причините за смърт при пациенти на хронична хемодиализа с COVID-19.
2. Да се анализират демографските характеристики (възраст, пол) и съпътстващите заболявания (диабет, хипертония, сърдечно-съдови болести) при проследената диализна кохорта.
3. Да се изследва взаимовръзката между инфекцията със SARS-CoV-2 и ваксинационния статус като предиктори за ефективността на хемодиализата и клиничния изход.
4. Да се установи връзката между качеството на хемодиализата (измерено чрез URR и Kt/V) и клиничните резултати, включително продължителността на хоспитализацията, тежестта на протичането и 6 месечната преживяемост.
5. Да се установи има ли промяна в ефективността на диализната процедура преди и след инфекция с COVID-19, чрез сравняване на URR и Kt/V при пациентите.

ГЛАВА ВТОРА. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.

2.1. Дизайн на проучването

Извърши се ретроспективно обсервационно кохортно проучване, проведено в Клиниката по нефрология и диализа на УМБАЛ „Света Марина“, Варна, България.

Изследваната кохорта включва пациенти на хронична хемодиализа, разделени на две групи: с доказана COVID-19 инфекция и без данни за прекарана инфекция по време на пандемичния период 2020–2022 г. Данните са извлечени от електронната болнична информационна система и медицинските досиета

2.2. Популация и критерии за селекция

Общо в анализа бяха включени 190 пациенти, от които група А - 101 с положителен PCR или бърз антигенен тест за COVID-19 и група В - 89 без потвърдена инфекция през периода на проследяване. Клинични и демографски данни бяха събрани от медицински досиета, включително: Възраст и пол, съпътстващи състояния (напр. диабет, сърдечно-съдови заболявания), показатели за качество на диализата (URR, Kt/V), продължителност на болничния престой поради COVID-19, наличие и тежест на усложнения след инфекцията, преживяемост в периода на 6 месеца след доказване на инфекция с COVID-19, ваксинационен статус.

2.2.1. Критерии за включване

- възраст ≥18 години;
- доказана SARS-CoV-2 инфекция (PCR или бърз антигенен тест);
- пациенти, провеждащи хронично бъбречно-заместително лечение (хемодиализа) поне 6 месеца преди началото на проследяваето.

2.2.2. Критерии за изключване

- възраст< 18 години;
- пациенти с ХБЗ в преддиализен стадий/ след бъбречна трансплантация

По този начин е формирана хомогенна кохорта, подходяща за анализ на бъбречните усложнения при COVID-19.

2.3 Статистически анализ

Бяха извършени разнообразни статистически анализи. За оценка на връзките между групите и клиничните изходи се приложи χ^2 тест, а за изследване на факторите, свързани със смъртността – биномиална логистична регресия. Мултиномиалната логистична регресия се използва за определяне на детерминантите на различните причини за летален изход. Kaplan–Meier анализ и Cox регресия подпомогнаха идентифицирането на независимите предиктори за смъртност.

Статистическата обработка беше извършена с помощта на Jamovi версия 2.2.2. За проследяваните показатели се

приложиха paired samples T-test и Wilcoxon W тест, а за останалите променливи – Independent samples T-test и Mann-Whitney U тест.

2.4 Лабораторни показатели

2.4.1. PCR за SARS-CoV-2 - Златен стандарт за доказване на COVID-19 инфекция; използва обратна транскрипция и амплификация в реално време (RT-PCR).

2.4.2. Бърз антигенен тест за SARS-CoV-2 – Използва се за скрининг за активна инфекци и като допълнителен метод за диагностика при симптоматични пациенти;Имунохроматографски метод.

2.4.3. Показатели за адекватност на диализата (URR и Kt/V)

Urea Reduction Ratio (URR) и Kt/V са двата основни индекса за оценка на ефективността на хемодиализата. URR представлява съотношение между началната и крайната урея в серума, докато Kt/V включва в изчислението и параметри като диализния клирънс, времетраенето на процедурата и разпределителния обем.

ГЛАВА ЧЕТВЪРТА. РЕЗУЛТАТИ.

3.1. Характеристика на изследваната кохорта

Демографските характеристики на изследваната кохорта обхващат общо 190 пациенти на хронична хемодиализа, проследени в периода 2020–2022 г. От тях 108 са жени (56,8%), а 82 – мъже (43,2%), със средна възраст 62,7 години. Най-младият включен пациент е на 32 години, а най-възрастният – на 88 години, което отразява широк възрастов диапазон и позволява анализ както на млади, така и на възрастни диализно лекувани пациенти.

От всички участници 101 (53,2%) са имали поне един положителен PCR или бърз антигенен тест за COVID-19 в рамките на пандемичния период и са включени в група A (COVID-19 положителни). Останалите 89 пациенти (46,8%), при които не са установени данни за прекарана или доказана SARS-CoV-2 инфекция, съставляват група B (COVID-19 отрицателни). Това разделение позволява пряко сравнение между двете групи по отношение на клиничния ход, усложненията и смъртността. (табл.1)

По време на проследяването са регистрирани общо 98 летални изхода, което представлява 51,57% от цялата кохорта. От тях 55 случая (56,12% от смъртните изходи) са настъпили сред пациентите с доказана COVID-19 инфекция (група A) и 43 (43,87% от смъртните изходи) от контролната група B. (табл.1)

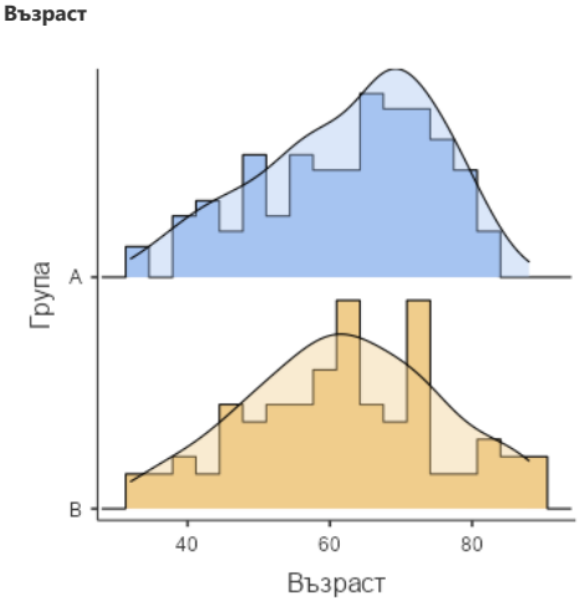
Тези резултати подчертават високата уязвимост на пациентите на хронична хемодиализа и показват значителен риск от неблагоприятен изход както при

инфектирани с COVID-19, така и при неинфектирани пациенти, което вероятно отразява съвкупното въздействие на тежката коморбидност и общата имуносупресивна среда, характерна за тази популация.

Показател	Група COVID-19 положителни (Група A)		Група COVID-19 отрицателни (Група B)	Общо
Брой	101		89	190
Възраст	средна	62,7 години	61,9 години	62,7 години
	медиана	66 години	62 години	64 години
Пол (брой)	Мъже	62	46	108
	Жени	39	43	82
Придружаващи заболявания (брой)	Сърдечно-съдова болест	64	58	122
	Диабет	32	26	58
Ваксинирани (брой)	69		64	133
Починали (брой)	55		43	98

Таблица 1: Демографски и клинични характеристики на пациентите по COVID-19 статус

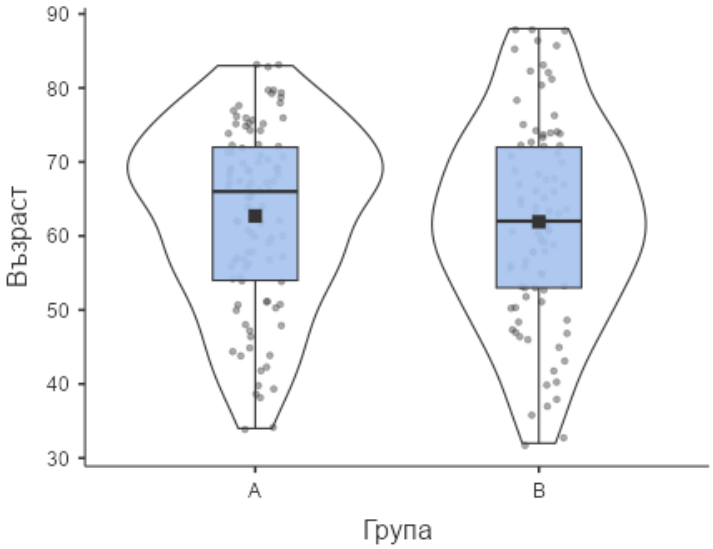
Фиг1 илюстрира възрастовото разпределение на пациентите в двете групи. В група А (COVID-позитивни) се наблюдава по-ясно изразено струпване на пациенти във възрастовия диапазон 60–70 години, като кривата показва пик около тази възраст. При група В (COVID-негативни) разпределението е по-равномерно, с по-широко разпределение в интервала 50–75 години и няколко отчетливи пика. Въпреки че и в двете групи се вижда концентрация на болните в по-напредналата възраст.



Фиг.1: Разпределение по възраст в двете проследявани групи (А и В)

На Фигура 2 е представено възрастовото разпределение на пациентите по групи чрез цигулкова диаграма.

Средната възраст е сходна между група А и група В, като в двете групи се наблюдава типично натрупване на пациенти в интервала 60–75 години. В група А медианата е приблизително 66 години, докато в група В е около 62 години. Въпреки наличието на по-млади и по-възрастни пациенти в двете групи, разликата в средната възраст между тях не достига статистическа значимост. Това подсказва, че възрастовият профил на двете групи е сходен и не представлява основен объркващ фактор в анализа.



Фиг.2: Цигулкова диаграма на възрастовото разпределение на пациентите

3.2 Придружаващи заболявания

В изследваната кохорта от 190 пациенти на хронична хемодиализа, значителна част от участниците са имали съпътстващи заболявания, което е очаквано предвид напредналата възраст и високата степен на коморбидност в тази популация. Общо 123 пациенти (64,7%) са били с диагностицирано сърдечно-съдово заболяване, което включва състояния като артериална хипертония, исхемична болест на сърцето, хронична сърдечна недостатъчност и ритъмни нарушения. Това подчертава централната роля на сърдечно-съдовата патология като водеща коморбидност в тази група болни.

При разпределение по групи се установи, че в COVID-19 положителната група (група А) 64 пациенти (63,4%) са имали сърдечно-съдово заболяване, докато в контролната COVID-19 отрицателна група (група В) броят им е 59 (66,3%). Това показва, че високата честота на сърдечно-съдови заболявания е относително равномерно разпределена между двете групи, което елиминира вероятността резултатите за изхода да се дължат единствено на дисбаланс в разпространението на тази коморбидност. (табл.2)

Захарният диабет също е сред значимите придружаващи заболявания в кохортата, като общо 58 пациенти (30,5%) са с установена диагноза. При тях диабетът често се явява като първопричина или допринасящ фактор за развитието на хронична бъбречна болест, както и за утежняване на сърдечно-съдовия риск. От диабетиците 32 (55,2%) са в групата с потвърдена COVID-19 инфекция (група А), докато 26 (44,8%) принадлежат към контролната група

(група B). Това разпределение подсказва, че диабетиците не са били пощадени от риска от SARS-CoV-2 инфекция и представляват особено уязвима подгрупа от диализно лекуваните пациенти. (табл.2)

Статистическият анализ с помощта на биномния тест показа, че разпространението на сърдечно-съдовите заболявания в цялата кохорта (64,2%, 95% CI [57,0–71,0]) е статистически значимо по-високо от очакваната теоретична честота от 50% ($p < 0,001$). Това потвърждава, че сърдечно-съдовата патология е водеща характеристика на пациентите на хемодиализа и че тази група болни е изложена на особено висок риск от сърдечно-съдови усложнения и смъртност. Обратно, честотата на захарен диабет (30,5%, 95% CI [24,1–37,6]) е статистически значимо по-ниска от 50% ($p < 0,001$), което означава, че макар и диабетът да е съществен рисков фактор, той не е доминираща коморбидност в тази кохорта, но въпреки това оказва важно влияние върху клиничните изходи.

Тези данни ясно подчертават тежестта на сърдечно-съдовите заболявания при пациентите на хемодиализа и поставят акцент върху необходимостта от системен контрол на сърдечно-съдовите рискови фактори. Същевременно наличието на диабет, макар и по-рядко срещано, остава ключов рисков белег, особено при съпътстваща COVID-19 инфекция, което изисква специално внимание към индивидуализирания подход в лечението и проследяването на тази високорискова група пациенти.

Binomial Test

	Присъствие на заболяването	Брой	Общо	Пропорция	p	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
ССБ	1	122	190	0.642	<.001	0.570	0.710
	0	68	190	0.358	<.001	0.290	0.430
Диабет	0	132	190	0.695	<.001	0.624	0.759
	1	58	190	0.305	<.001	0.241	0.376

Note. H_a is proportion ≠ 0.5

Таблица 2: Разпределение на съпътстващите заболявания сред пациентите на хемодиализа с и без COVID-19

3.3 Причини за смърт

Като причина за смърт пациентите бяха разделени на 4 групи: 1 – Починали от COVID-19 инфекцията или нейните усложнения, 2 – Починали от сърдечно-съдова болест и нейните усложнения, 3 – Починали по друга или неизвестна причина, 0 – Пациенти, останали живи в края на проследяването. (табл.3)

Група		Причина за смърт				Всички
		3	2	1	0	
A	Наблюдавани	22	8	25	46	101
	Очаквани	25.0	13.8	13.3	48.9	101.0
	% в ред	21.8%	7.9%	24.8%	45.5%	100.0%
B	Наблюдавани	25	18	0	46	89
	Очаквани	22.0	12.2	11.7	43.1	89.0
	% в ред	28.1%	20.2%	0.0%	51.7%	100.0%
Всички	Наблюдавани	47	26	25	92	190
	Очаквани	47	26	25	92	190
	% в ред	24.7%	13.7%	13.2%	48.4%	100.0%

χ^2 Tests

	Value	df	p
χ^2	28.4	3	<.001
N	190		

Таблица 3: Причини за смърт при хемодиализни пациенти според COVID-19 статус

3.4 Обща смъртност

Общата смъртност сред хемодиализните пациенти в изследваната кохорта (A и B) се оказа висока, което подчертава тежестта на COVID 19- инфекцията и мултифакторните рискове при тази уязвима популация. В рамките на проследяването над половината от включените пациенти (51,6%) са починали, което е показател за изключително неблагоприятната прогноза при диализните болни. Тези данни се вписват в наличната международна литература, която също отчита висока смъртност при хемодиализни пациенти, инфектирани със

SARS-CoV-2, като често се посочват стойности над 30–40%, а при някои популации дори по-високи.

Когато се разгледа разпределението по групи, се установява, че смъртността е сходна между пациентите с доказана COVID-19 инфекция (група А) и тези без регистрирана инфекция (група В). В група А леталитетът достига 54,5% (55 от 101 пациенти), докато в група В е 48,3% (43 от 89 пациенти). Макар на пръв поглед да се наблюдава малко по-висока смъртност сред пациентите с доказана инфекция, статистическият анализ не показва значима разлика между двете групи ($\chi^2 = 0,714$; $p = 0,398$). Това означава, че принадлежността към група А или група В не може да бъде разглеждана като самостоятелен предиктор за риск от летален изход. (табл.4)

Важно е да се отбележи, че и в двете групи пациентите са били изложени на редица други рискови фактори – напреднала възраст, висока честота на сърдечно-съдови заболявания и диабет, както и дългогодишно диализно лечение. Всички тези фактори вероятно са допринесли за високата смъртност, независимо от COVID-19 инфекцията. По този начин се потвърждава концепцията, че прогнозата на диализните пациенти е мултифакторно обусловена и че SARS-CoV-2 инфекцията представлява само един от многото фактори, които утежняват клиничния изход.

Резултатите от нашето изследване (Фиг. 3) показват, че макар COVID-19 инфекцията да е значим стресов фактор за хемодиализните пациенти, самото ѝ наличие не е достатъчно, за да обясни високата смъртност. Много по-

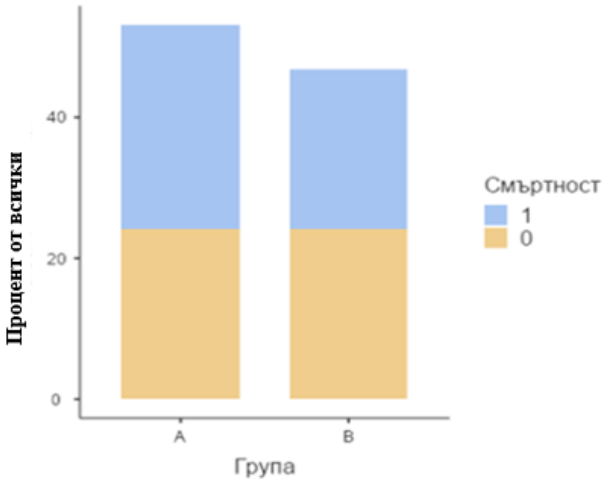
важно е взаимодействието с вече наличните коморбидности и ограничените компенсаторни механизми на тези пациенти. Това поставя акцент върху необходимостта от комплексна оценка и индивидуализиран терапевтичен подход, който да отчита всички рискови фактори, а не само инфекциозния статус.

Група		Смъртност		Всички
		1	0	
A	Наблюдавани	55	46	101
	% в ред	54.5%	45.5%	100.0%
B	Наблюдавани	43	46	89
	% в ред	48.3%	51.7%	100.0%
Всички	Наблюдавани	98	92	190
	% в ред	51.6%	48.4%	100.0%

χ^2 Tests

	Value	df	p
χ^2	0.714	1	0.398
N	190		

Таблица 4: Сравнение на смъртността при пациенти на хемодиализа според COVID-19 статус



Фиг.3 Процентно съотношение на преживяемост и летални изходи при група А и група В. (0-останали живи в края на проследяването; 1- смърт поради всякаква причина).

3.5. Фактори за смъртност

Моделът на бинарна логистична регресия, използван за оценка на факторите, свързани с леталния изход при изследваната кохорта, показа ясно, че два показателя имат най-съществено и независимо влияние върху смъртността. Първият от тях е възрастта на пациентите – анализът демонстрира, че с напредване на възрастта вероятността за неблагоприятен изход нараства значително, като тази зависимост е статистически потвърдена (p = 0,026). Това съответства на вече добре познатата тенденция в клиничната практика и литературата, според която възрастта е един от най-силните и универсални рискови фактори за смъртност при

пациенти с хронично бъбречно заболяване и при тежки инфекции като COVID-19. Вторият фактор с отчетливо значение е наличието на сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), които показват много силна асоциация със смъртността ($p < 0,001$). Пациентите с анамнеза за ССЗ се оказаха с ясно по-висок риск от летален изход, независимо от останалите съпътстващи състояния. (табл.5)

Binomial Logistic Regression

Model Fit Measures

Model	Deviance	AIC	R^2_{McF}
1	218	232	0.170

Note. Models estimated using sample size of N=190

Model Coefficients - Смъртност

Predictor	Estimate	SE	Z	p
Intercept	1.3612	0.9420	1.445	0.148
Възраст	-0.0315	0.0141	-2.232	0.026
Група:				
B – A	0.2760	0.3336	0.827	0.408
Пол:				
F – M	0.0975	0.3431	0.284	0.776
ССБ:				
0 – 1	1.6304	0.3731	4.370	<.001
Диабет:				
1 – 0	0.0659	0.3766	0.175	0.861
Ваксинация:				
0 – 1	-0.7587	0.3728	-2.035	0.042

Note. Estimates represent the log odds of "Смъртност = 0" vs. "Смъртност = 1"

Табл 5: Резултати от биномиална логистична регресия за смъртност при пациенти на хронична хемодиализа с COVID-19.

3.6 Причини за смърт

Разглеждането на факторите, свързани със смъртността при пациентите на хронична диализа, разкри, че принадлежността към група А (COVID-позитивни) сама по себе си не представлява независим предиктор за риск от летален изход (Estimate = 0.276, p = 0.408). Това означава, че наличието на доказана SARS-CoV-2 инфекция не е достатъчно, за да се предскаже повишена смъртност, ако не се отчетат други клинични и демографски фактори. Най-силно и убедително влияние оказва наличието на сърдечно-съдови заболявания – тези пациенти показват над петкратно по-висока вероятност за летален изход (Estimate = 1.630, $p < 0.001$; OR ≈ 5.1), което подчертава централната роля на кардиоваскуларната коморбидност в хода на COVID-19 при диализните болни.

Възрастта също се очертава като значим фактор: с напредване на годините рискът от смърт постепенно се увеличава (Estimate = -0.0315, p = 0.026), което отразява натрупването на допълнителни уязвимости и намаляване на физиологичните резерви. Ваксинационният статус, напротив, показва протективен ефект – ваксинираните пациенти имат приблизително 53% по-нисък риск от смърт в сравнение с неваксинираните (Estimate = -0.7587, p = 0.042; OR ≈ 0.47). Това откритие е особено важно от практическа гледна точка, тъй като подчертава ефективността на имунизационните стратегии дори при пациенти с напреднало бъбречно заболяване и тежки коморбидности.

За разлика от тези фактори, наличието на захарен диабет (Estimate = 0.0659, p = 0.861) и полът на пациентите (Estimate = 0.0975, p = 0.776) не показаха статистически значимо влияние върху преживяемостта. Това предполага, че макар диабетът и полът да са важни демографски и клинични характеристики, в рамките на настоящия модел те не допринасят съществено за риска от смърт.

Като цяло, създаденият модел обяснява около 17% от вариацията в смъртността (R^2McF = 0.170), което подчертава, че освен изследваните фактори вероятно съществуват и други, неуловени в настоящия анализ, детерминанти на изхода при тази високорискова популация. Тези резултати са онагледени в Таблица 6 и Фигура 4.

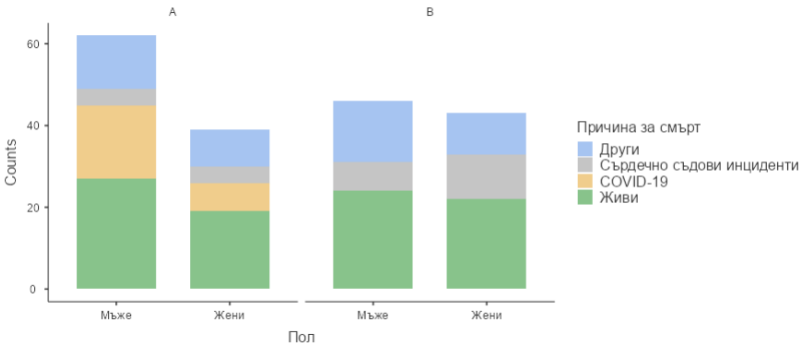
Contingency Tables

Група	Пол	Причина за смърт				
		Други	Сърдечно съдови инциденти	COVID-19	Живи	Total
A	Мъже	13	4	18	27	62
	Жени	9	4	7	19	39
	Total	22	8	25	46	101
B	Мъже	15	7	0	24	46
	Жени	10	11	0	22	43
	Total	25	18	0	46	89
Total	Мъже	28	11	18	51	108
	Жени	19	15	7	41	82
	Total	47	26	25	92	190

χ^2 Tests

Група		Value	df	p
A	χ^2	1.82	3	0.612
	N	101		
B	χ^2	NaN	3	NaN
	N	89		
Total	χ^2	4.80	3	0.187
	N	190		

Табл.6: Разпределение на причините за смърт по групи и пол при пациенти на хронична хемодиализа с COVID-19.



Фиг. 4: Разпределение на причините за смърт по групи и пол при пациенти на хронична хемодиализа с COVID-19.

3.7 Причини за смърт – предиктори

Моделът за мултиномиална логистична регресия сравнява различните категории на летален изход (инфекциозни усложнения, сърдечно-съдови инциденти, други/неизвестни) и позволява да се идентифицират факторите, които повишават вероятността за определен тип смърт. Анализът подчертава ролята на няколко ключови предиктора:

3.7.1. Сърдечно-съдови заболявания (ССЗ)

Сърдечно-съдовите заболявания се очертават като най-силния независим предиктор за сърдечно-съдова смърт. Пациентите със съществуваща ССЗ имат приблизително шест пъти по-висок риск да загинат от сърдечно-съдови причини в сравнение с тези без такава анамнеза (OR $\approx$ 6.4, $p < 0.001$). Това подчертава значимата роля на съпътстващата кардиоваскуларна патология като доминиращ рисков фактор за фатален изход при

диализирани пациенти, особено в условията на COVID-19.

3.7.2. Ваксинационен статус

Ваксинацията срещу SARS-CoV-2 показва отчетлив протективен ефект. Неваксинираните пациенти демонстрират около четири пъти по-висока вероятност за смърт, свързана със сърдечно-съдови инциденти (OR ≈ 4.4, p = 0.016). Това предполага, че ваксинацията не само намалява общата смъртност, но и модифицира спектъра на усложненията, като редуцира риска от летален сърдечно-съдов изход.

3.7.3. Възраст

Възрастта се потвърждава като генерален предиктор за смъртност, но в този модел не показва статистически значим ефект за разграничаване на конкретната причина за летален изход. С други думи, напредналата възраст увеличава общия риск от смърт, но не е определящ фактор за това дали фаталният изход ще е инфекциозен, сърдечно-съдов или от друга етиология**.**

3.7.4. Диабет:

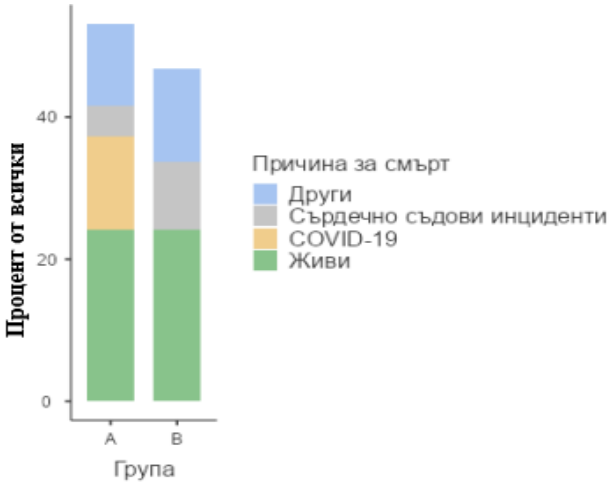
Захарният диабет, въпреки че е сред най-честите съпътстващи заболявания при пациентите на хронична хемодиализа, не се утвърждава като статистически значим фактор за разграничаване на конкретната причина за смърт в този модел. Макар диабетът да е известен рисков фактор за развитие на съдови усложнения, имунна дисфункция и по-висока податливост към инфекции, неговото влияние изглежда е по-скоро генерализирано –

увеличава общата уязвимост на пациента, но не насочва към преобладаваща вероятност за фатален изход от сърдечно-съдова или инфекциозна етиология. (табл.7, фиг.5)

Model Coefficients - Причина за смърт

							95% Confidence Interval	
Причина за смърт	Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	Lower	Upper
Сърдечно съдови инциденти - Други	**Intercept**	**-2.00487**	1.5066	-1.331	0.183	0.135	0.00703	2.58
	Група:							
	B – A	**0.62838**	0.5306	1.184	0.236	1.875	0.66260	5.30
	ССБ:							
	0 – 1	**-15.54829**	5.15e-7	-3.02e+7	<.001	1.77e-7	1.77e-7	1.77e-7
	Диабет:							
	1 – 0	**0.40108**	0.5307	0.756	0.450	1.493	0.52779	4.23
	Ваксинация:							
	0 – 1	**0.56697**	0.5414	1.047	0.295	1.763	0.61015	5.09
	Възраст	**0.00705**	0.0211	0.334	0.738	1.007	0.96633	1.05
	Пол:							
	Жени – Мъже	**0.76873**	0.5204	1.477	0.140	2.157	0.77785	5.98
COVID-19 - Други	**Intercept**	**-2.07425**	1.8821	-1.102	0.270	0.126	0.00314	5.03
	Група:							
	B – A	**-17.32846**	2.74e-7	-6.33e+7	<.001	2.98e-8	2.98e-8	2.98e-8
	ССБ:							
	0 – 1	**1.85708**	0.7230	2.569	0.010	6.405	1.55277	26.42
	Диабет:							
	1 – 0	**0.58731**	0.6203	0.947	0.344	1.799	0.53337	6.07
	Ваксинация:							
	0 – 1	**1.48561**	0.6146	2.417	0.016	4.418	1.32449	14.73
	Възраст	**0.01582**	0.0264	0.598	0.550	1.016	0.96462	1.07
	Пол:							
	Жени – Мъже	**-0.24446**	0.5989	-0.408	0.683	0.783	0.24213	2.53
Живи - Други	**Intercept**	**1.82362**	1.1130	1.638	0.101	6.194	0.69922	54.87
	Група:							
	B – A	**-0.26292**	0.4016	-0.655	0.513	0.769	0.34992	1.69
	ССБ:							
	0 – 1	**1.85885**	0.4892	3.799	<.001	6.416	2.45951	16.74
	Диабет:							
	1 – 0	**0.40097**	0.4529	0.885	0.376	1.493	0.61465	3.63
	Ваксинация:							
	0 – 1	**-0.26943**	0.4545	-0.593	0.553	0.764	0.31340	1.86
	Възраст	**-0.02867**	0.0166	-1.723	0.085	0.972	0.94057	1.00
	Пол:							
	Жени – Мъже	**0.21385**	0.4091	0.523	0.601	1.238	0.55549	2.76

Табл 7: Причини за смърт спрямо придружаващите заболявания, възрастта, пол, ваксинация и диагностициране с COVID-19.



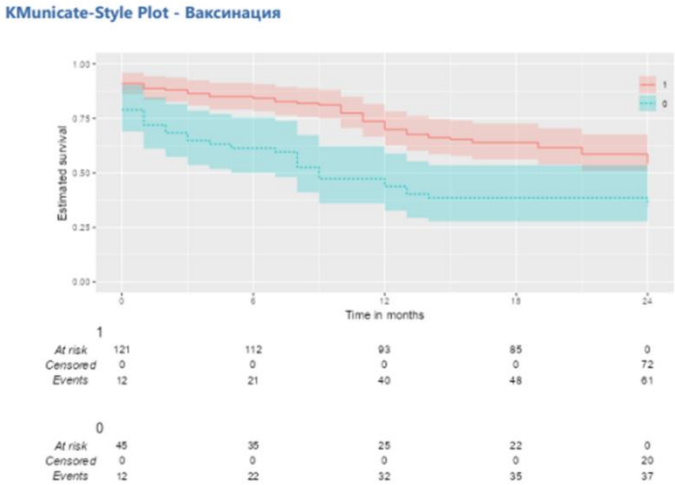
Фиг.5: Процентно разпределение на причините за смърт по групи А и В при пациенти на хронична хемодиализа с COVID-19. 0- останали живи в края на проследяването, 1-COVID 19; 2 –кардио-васкуларен инцидент (инсулт/инфаркт);3 – други/неизвестни.

3.8. Преживяемост:

3.8.1. Преживяемост според ваксинационния статус

Анализът на преживяемостта показва категорична роля на ваксинацията като защитен фактор при хемодиализните пациенти с COVID-19. Според Cox регресията неваксинираните имат почти двукратно по-висок риск от смърт в сравнение с ваксинираните (HR=1,94; 95% CI: 1,29–2,92; p=0,002). Времевият анализ потвърждава тази тенденция – при ваксинираните преживяемостта остава висока през първите месеци след инфекцията (88,7% на 1 месец и 84,2% на 6 месеца), като дори след 2 години над

половината (54,1%) все още са живи. За разлика от това, при неваксинираните се наблюдава значително по-ниска преживяемост още в началото – 71,9% на 1 месец и 61,4% на 6 месеца – като до 24 месеца тя спада рязко до едва 35,1%. (фиг.6) Тези данни подчертават значимото предимство на ваксинацията за намаляване на смъртността и потвърждават нейната ключова роля за подобряване на дългосрочната прогноза в рамките на двугодишното проследяване.



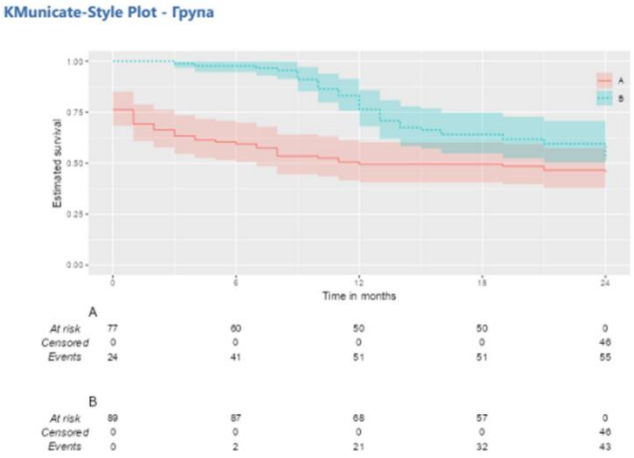
Фиг.6. Kaplan–Meier анализ на преживяемостта при пациенти на хронична хемодиализа с COVID-19 в зависимост от ваксинационния статус.

3.8.2 Преживяемост според групите

Преживяемостта при двете групи пациенти показва съществени различия в полза на група В, която включва COVID 19-негативните. Според Cox регресионния анализ пациентите от група В имат с 36% по-нисък риск от смърт

в сравнение с група А (HR=0,64; 95% CI: 0,43–0,95; p=0,027). Kaplan–Meier кривите потвърждават тази тенденция: в група А преживяемостта намалява от 69,3% на 1 месец до 45,5% на 24 месеца, докато в група В тя остава 100% на 1 месец и 97,8% на 6 месеца, спадайки до 51,7% на 24 месеца. Разликата е най-отчетлива през първата година, когато преживяемостта в група В достига 76,4% спрямо едва 49,5% при група А. (фиг.7)

Тези резултати съответстват и на данните от Cox регресионния анализ, според който група В има 36% по-нисък риск от смърт в сравнение с група А (HR=0,64; 95% CI: 0,43–0,95; p=0,027).



Фиг.7 Kaplan–Meier крива на преживяемост в рамките на 24 месеца при пациенти на хронична хемодиализа с COVID-19, стратифицирани по групи

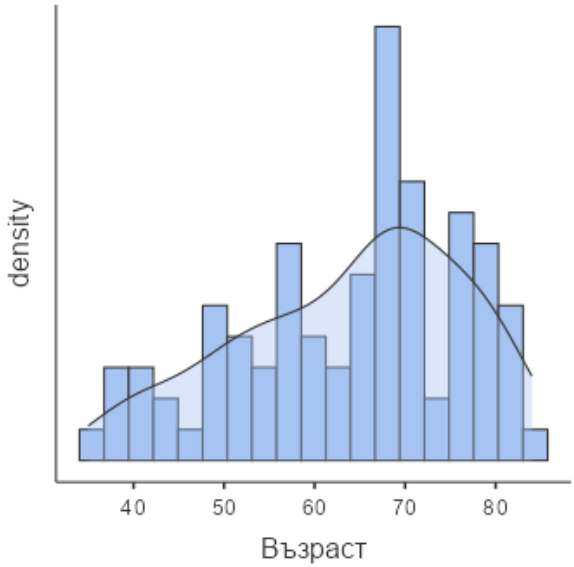
Резултатите от анализа демонстрират, че преживяемостта при пациенти на хронична хемодиализа с COVID-19 се определя в значителна степен както от ваксинационния

статус, така и от принадлежността към група A или B. Ваксинираните имат съществено по-добра преживяемост, като рискът от смърт при тях е почти два пъти по-нисък в сравнение с неваксинираните (HR=1,94; 95% CI: 1,29–2,92; p=0,002). Подобна тенденция се наблюдава и при пациентите от група B, които имат с около 36% по-нисък риск от летален изход спрямо група A (HR=0,64; 95% CI: 0,43–0,95; p=0,027). Kaplan–Meier кривите потвърждават тези резултати, като ясно показват по-висока преживяемост при ваксинираните и пациентите от група B в рамките на двугодишното проследяване. Тези данни подчертават значението на ваксинацията и клиничните различия между групите като ключови фактори за прогнозата на тази високорискова популация.

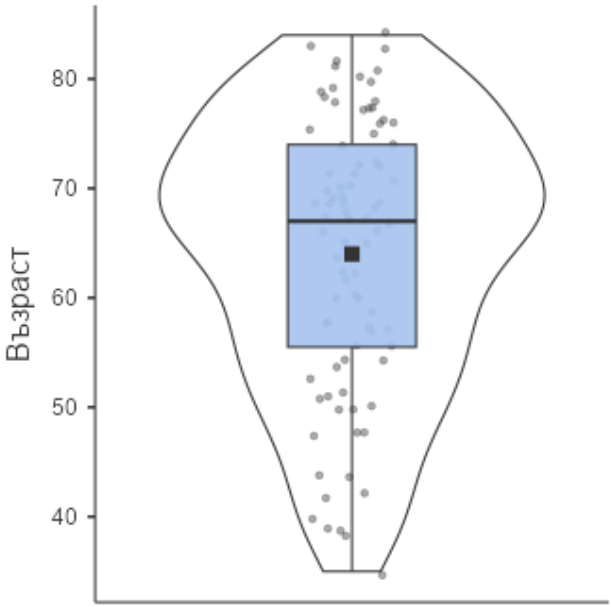
3.9. Качество на хемодиализата и усложнения при COVID-19 позитивните пациенти.

В изследването бяха включени 88 пациенти на хронична хемодиализа с потвърдена SARS-CoV-2 инфекция чрез PCR тест. Те бяха разделени в две подгрупи според показателя за адекватност на диализата: Група A (Kt/V < 1,3) – 34 пациенти (38,6%) и Група B (Kt/V ≥ 1,3) – 54 пациенти (61,4%). (фиг.8 и 9) От всички участници 33 (37,5%) бяха жени, а 55 (62,5%) – мъже. Средната възраст на изследваните е 64 години (от 35 до 84 години). Използвана беше стойноста от Kt/V от 1,3 като гранична точка, понеже така е сигурно, че всички пациенти с ≥1,3 Kt/V ще бъдат с добро качество на диализата. Пациентите

бяха проследени за период от 6 месеца след положителния COVID-19 тест.

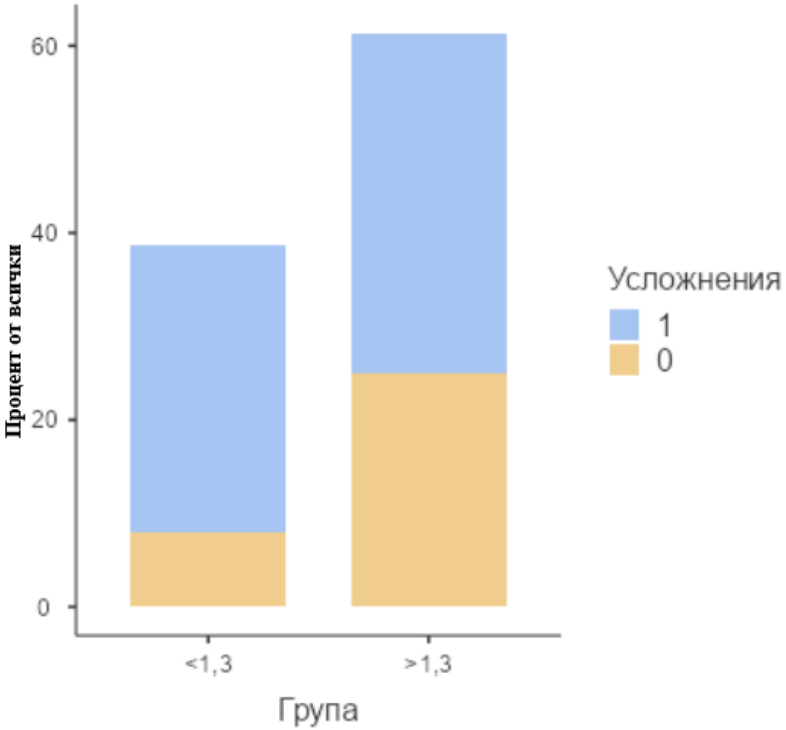


Фиг 8: Хистограма на възрастовото разпределение при пациенти на хронична хемодиализа с COVID-19.



Фиг 9: Цигулкова крива на възрастовото разпределение на изследваната кохорта

Пациентите бяха проследени за усложнения, включително продължителен болничен престой, пневмония, необходимост от кислородотерапия и смърт. Общата честота на усложненията беше висока – 59 пациенти (67,0%) развиха поне едно, докато при 29 (33,0%) не се установиха. В група А усложнения се наблюдаваха при 27 от 34 пациенти (79,4%), а в група В – при 32 от 54 (59,3%). Разликата беше на границата на статистическа значимост ($\chi^2 = 3,83$; $p = 0,050$), като относителният риск от усложнения при $Kt/V < 1,3$ беше 1,34 (95% CI: 1,01–1,77). (фиг.10, табл.8)



Фиг 10: Процентен брой на усложненията в двете групи

Contingency Tables

Група		Усложнения 1	Усложнения 0	Всички
<1,3	Наблюдавани	27	7	34
	% в ред	79.4%	20.6%	100.0%
>1,3	Наблюдавани	32	22	54
	% в ред	59.3%	40.7%	100.0%
Всички	Наблюдавани	59	29	88
	% в ред	67.0%	33.0%	100.0%

χ^2 Tests

	Value	df	p
χ^2	3.83	1	0.050
χ^2 continuity correction	2.98	1	0.084
z test difference in 2 proportions	1.96		0.025[a]
Likelihood ratio	3.99	1	0.046
Fisher's exact test			0.041[a]
N	88		

[a] H_a: Група P(<1,3) > P(>1,3)

Табл. 8 Връзка между адекватността на диализата (Kt/V) и честотата на усложнения при пациенти с хронична хемодиализа и SARS-CoV-2 инфекция

Смъртността за цялата кохорта възлизаше на 36,4% (32 пациенти). В група А тя беше по-висока – 47,1% (16/34), спрямо 29,6% (16/54) в група В. Макар разликата да не достига статистическа значимост ($\chi^2 = 2,74$; $p = 0,098$), се

очертава тенденция за повишена смъртност при пациенти с по-нисък Kt/V. Относителният риск от летален изход в група А спрямо група В беше 1,59 (95% CI: 0,92–2,74). (табл.9)

Contingency Tables

Група		Смъртност 1	Смъртност 0	Всички
<1,3	Наблюдавани	16	18	34
	% в ред	47.1%	52.9%	100.0%
>1,3	Наблюдавани	16	38	54
	% в ред	29.6%	70.4%	100.0%
Всички	Наблюдавани	32	56	88
	% в ред	36.4%	63.6%	100.0%

χ^2 Tests

	Value	df	p
χ^2	2.74	1	0.098
N	88		

Табл.9: Смъртност според адекватността на диализата (Kt/V) при пациенти на хронична хемодиализа с COVID-19

Анализът на усложненията показва, че пациентите с по-ниска адекватност на диализата (Kt/V < 1,3) имат по-неблагоприятни клинични резултати в сравнение с тези с Kt/V ≥ 1,3. В група А усложнения са регистрирани при 27

от 34 пациенти (79,4%), докато едва 7 (20,6%) са останали без усложнения. В група В, характеризираща се с по-висока адекватност, усложнения са наблюдавани при 32 от 54 пациенти (59,3%), а 22 (40,7%) не са развили такива. Статистическият анализ установява значимо по-висок риск от усложнения при група А: $\chi^2 = 3,83$; $p = 0,050$. Допълнителният z-тест за разлика в пропорциите потвърждава значимостта ($p = 0,025$), а резултатите от Fisher's exact test са сходни ($p = 0,041$). Тези находки ясно подчертават, че по-ниската ефективност на диализа е асоциирана с по-висока честота на усложнения при пациенти на хронична хемодиализа с COVID-19.

Comparative Measures

		95% Confidence Intervals	
	Value	Lower	Upper
Relative risk	1.59[a]	0.922	2.74

[a] Rows compared

Табл 10: Относителен риск от смъртност при пациенти с различна адекватност на диализата (Kt/V <1,3 спрямо Kt/V ≥1,3

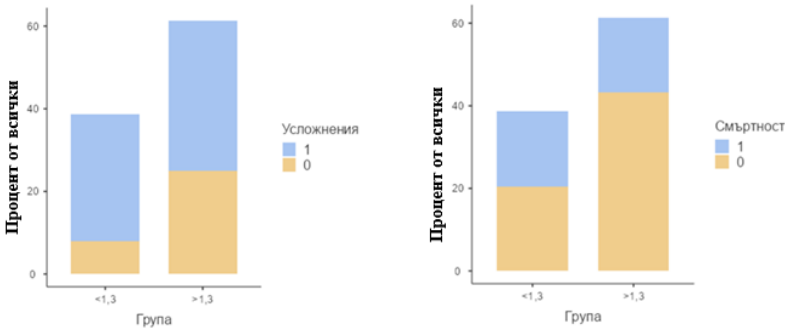
Анализът на смъртността в изследваната кохорта показа, че общо 32 от 88 пациенти (36,4%) са починали в рамките на периода на проследяване. При стратификацията според адекватността на диализното лечение се установяват отчетливи разлики между двете подгрупи. В група А (Kt/V < 1,3) смъртността е била значително по-висока – регистрирана при 16 от 34 пациенти (47,1%). За сравнение, в група В (Kt/V ≥ 1,3) летален изход е

наблюдаван при 16 от 54 пациенти (29,6%). Макар данните да показват ясна тенденция за по-неблагоприятна прогноза при пациентите с по-ниска адекватност на диализата, статистическият анализ не потвърждава наличие на значима разлика между двете групи ($\chi^2 = 2,74$; $p = 0,098$).

Изчисленият относителен риск (RR) за смъртност при група А спрямо група В е 1,59, като 95% доверителен интервал варира от 0,922 до 2,74. Това показва, че пациентите с Kt/V < 1,3 имат приблизително 59% по-висок риск от смъртност в сравнение с тези с по-добра адекватност на диализната процедура (Kt/V ≥ 1,3). Въпреки това широкият доверителен интервал, който включва единица, и липсата на статистическа значимост налагат резултатите да бъдат интерпретирани предпазливо. (фиг.11 и 12)

Практическата стойност на тези резултати се състои в подчертаването на потенциалната клинична значимост на адекватността на диализното лечение като прогностичен фактор за преживяемост. Въпреки че настоящото проучване не успява да демонстрира сигнификантна разлика, тенденцията в резултатите е в съзвучие с публикуваните в литературата данни, според които оптимизирането на диализното дозиране е ключов компонент за подобряване на дългосрочната прогноза при пациенти на хронична хемодиализа. Допълнителни изследвания с по-големи извадки и по-дълъг период на проследяване са необходими за да се уточни реалното влияние на Kt/V върху смъртността и да се потвърди дали

наблюдаваната тенденция може да придобие статистическа значимост.



Фиг 11 и 12: Разпределение на усложненията и смъртността при пациентите според адекватността на диализата (Kt/V <1,3 спрямо ≥1,3)

Логистичният регресионен модел с усложнения като зависима променлива и група и възраст като предиктори показа, че принадлежността към група ≥1,3 спрямо <1,3 е свързана с коефициент на вероятност (OR) = 2,49, p = 0,076. Възрастта не се оказа значим фактор (OR = 0,98, p = 0,407). Макар резултатите да не достигат статистическа значимост, наблюдава се тенденция за по-висок риск от усложнения при пациентите с Kt/V <1,3. Моделът обяснява ограничена част от вариацията в данните ($R^2McF = 0,0419$), което показва, че вероятно съществуват и други фактори, които оказват влияние върху развитието на усложнения. (табл.11)

Model Fit Measures

Model	Deviance	AIC	R^2_{McF}
1	107	113	0.0419

Note. Models estimated using sample size of N=88

Model Coefficients - Усложнения

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio
Intercept	-0.3165	1.3067	-0.242	0.809	0.729
Група:					
>1,3 – <1,3	0.9109	0.5130	1.776	0.076	2.487
Възраст	-0.0156	0.0189	-0.828	0.407	0.984

Note. Estimates represent the log odds of "Усложнения = 0" vs. "Усложнения = 1"

Табл 11: Модел на логистична регресия: асоциация на група и възраст с риска от усложнения

Анализът на преживяемостта при пациентите, разделени според адекватността на диализата (Kt/V < 1,3 и Kt/V ≥ 1,3), не показа статистически значими различия между двете групи. Медианната преживяемост остана неопределена и в двата случая, тъй като кривите на преживяемостта не спаднаха под 50% в рамките на проследявания период. Това показва, че въпреки известни тенденции, свързани с качеството на диализата, не може да се докаже категорично предимство на едната група пред другата в контекста на общата преживяемост.

Резултатите от Cox регресионния анализ потвърждават тази констатация – пациентите от група Kt/V ≥ 1,3 имат приблизително 0,80 пъти риск за настъпване на неблагоприятно събитие в сравнение с тези от група Kt/V < 1,3 (HR = 0,80; 95% CI: 0,40–1,62; p = 0,539). Тези данни ясно показват, че разликата не е статистически значима и че по-високата адекватност на диализата сама по себе си

не се явява независим предиктор за по-добра преживяемост в разглеждания период.

Оценката на преживяемостта по конкретни времеви точки също подкрепя тези изводи. Вероятността за преживяемост на 12-ия месец е сходна между двете групи – 82,4% при Kt/V < 1,3 и 81,5% при Kt/V ≥ 1,3. На 36тия месец стойностите остават близки: 70,6% за група <1,3 и 74,1% за група ≥1,3. При петгодишно проследяване (60 месеца) преживяемостта достига 67,6% за първата група и 70,4% за втората, което показва сходна дългосрочна прогноза. (табл.12)

В обобщение, резултатите от анализа показват, че качеството на диализата, измерено чрез Kt/V, макар и важен параметър за адекватността на лечението, не оказва решаващо влияние върху преживяемостта в рамките на разглеждания период. Вероятно други фактори – като възраст, сърдечно-съдови заболявания, инфекциозни усложнения и ваксинационен статус – играят по-съществена роля за крайните клинични изходи при тази уязвима популация.

Група	Време	Брой в риск	Брой усложнения	преживяемост	95% Confidence Interval Lower	Upper
<1,3	12	28	6	82.4%	70.5%	96.2%
<1,3	36	24	4	70.6%	56.8%	87.7%
<1,3	60	23	1	67.6%	53.6%	85.3%
<1,3	120	21	2	61.8%	47.4%	80.5%
<1,3	180	20	1	58.8%	44.4%	77.9%
>1,3	12	44	10	81.5%	71.8%	92.5%
>1,3	36	40	4	74.1%	63.3%	86.7%
>1,3	60	38	2	70.4%	59.2%	83.7%
>1,3	120	38	0	70.4%	59.2%	83.7%
>1,3	180	36	2	66.7%	55.2%	80.5%

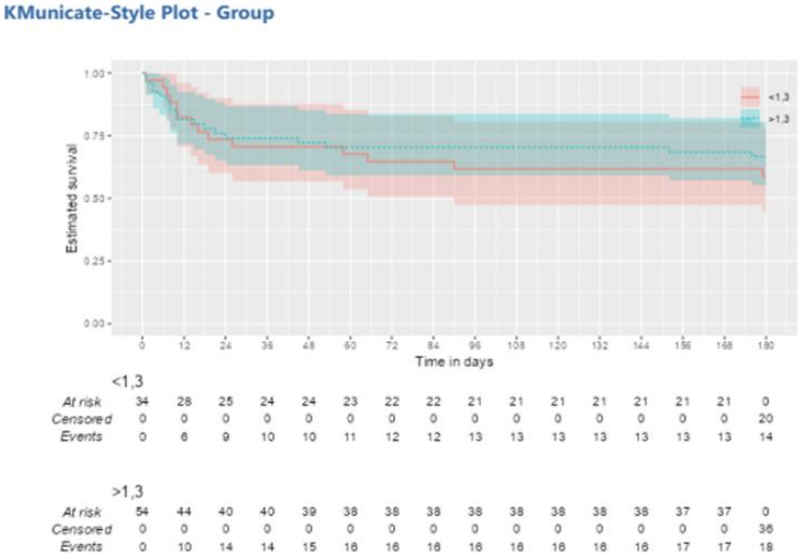
Табл 12: Преживяемост на пациенти на хронична хемодиализа с COVID-19 според Kt/V групи и времеви интервали

Kaplan–Meier анализът илюстрира, че динамиката на преживяемост в двете групи (<1,3 и >1,3) следва сходна тенденция през целия период на наблюдение. При пациентите с Kt/V <1,3 се наблюдава по-рязък спад в първите 30 дни от проследяването, което вероятно отразява по-голямата уязвимост на тези пациенти в острата фаза след инфекцията със SARS-CoV-2. След този начален период кривата се стабилизира и в по-дългосрочен план (на 180 дни) преживяемостта остава около 60%. Това подсказва, че макар пациентите с по-ниска адекватност на диализата да са изложени на по-висок непосредствен риск, тези, които преминат успешно през първоначалния критичен период, имат сравнително стабилен шанс за преживяване в следващите месеци.

В групата с Kt/V >1,3 се отчита сходен начален спад в преживяемостта, но той е по-слабо изразен, а кривата

бързо преминава в по-плавно намаляване. Това отразява известна защита, свързана с по-добрата адекватност на диализата. В края на 180-дневния период преживяемостта в тази група достига приблизително 67%, което е по-високо в сравнение с групата <1,3. Въпреки тази визуално отчетлива разлика, статистическият анализ (Cox регресия и лог-ранг тест) не демонстрира значимо различие между двете криви, което може да се обясни както с относително малкия брой включени пациенти, така и с влиянието на други съпътстващи фактори като възраст, сърдечно-съдови заболявания и ваксинационен статус. (фиг.12)

Тези данни подсказват, че адекватността на диализата, измерена чрез Kt/V, може да има значение за ранната динамика на преживяемостта, но не се утвърждава като независим предиктор в рамките на шестмесечния период. Въпреки липсата на статистическа значимост, тенденцията за по-висока преживяемост при пациентите с Kt/V >1,3 остава клинично важна и заслужава потвърждение в по-големи и мултицентрови проучвания.



Фиг 13: Kaplan–Meier анализ на преживяемостта при двете групи пациенти.

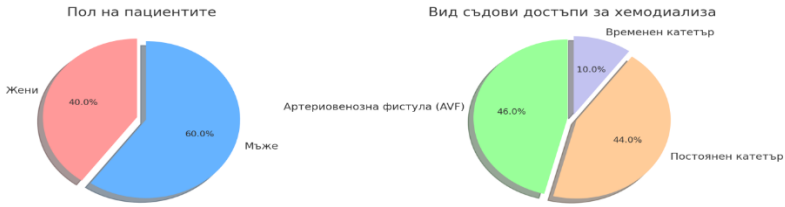
3.9.1. Сравнение на качеството на диализата преди и след COVID-19 инфекция

В изследването са включени общо 50 пациенти на хронична хемодиализа, които съставляват наблюдаваната кохорта. От тях 20 (40%) са жени, а останалите 30 (60%) – мъже, което отразява лек превес на мъжкия пол сред диализираните пациенти.

По отношение на използвания съдов достъп за хемодиализно лечение се наблюдава следното разпределение: най-голям е делът на пациентите с артериовенозна фистула (AVF), която е считана за „златен стандарт“ при хроничната хемодиализа. Такива са 23 души, или 46% от цялата кохорта. На второ място по

честота се нареждат болните с постоянен тунелизиран катетър – 22 пациенти (44% от извадката). Значително по-малък брой пациенти провеждат диализата чрез временен катетър – едва 5 души (10%), което показва, че този достъп се използва основно като преходен вариант или при специфични клинични обстоятелства.

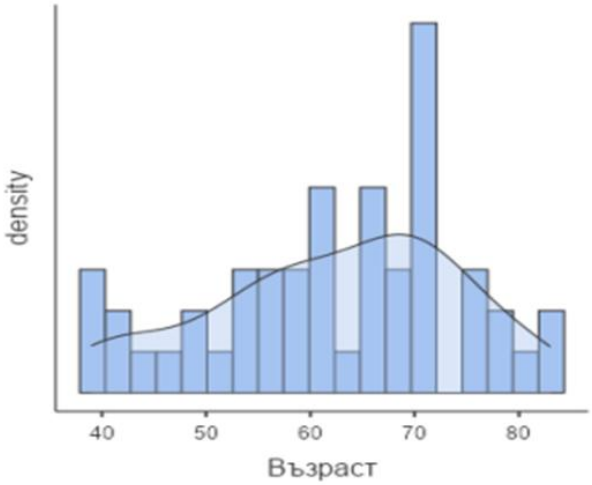
За целите на статистическия анализ различните видове съдови достъпи са кодирани числово, както следва: постоянният катетър е обозначен с код „1“, артериовенозната фистула – с код „2“, а временният катетър – с код „3“. Това кодиране позволява по-лесна обработка на данните и сравнение между различните категории при прилагането на статистически модели.



Фиг.14 Разпределение на пациентите по пол и видове съдови достъпи в изследваната кохорта

Възрастовото разпределение на пациентите включва диапазона между 40 и 84 години. Средната възраст на кохортата е приблизително 64 години, което съответства на добре познатата тенденция хроничната хемодиализна популация да засяга предимно пациенти в по-напреднала възраст. Когато разгледаме междинните стойности, половината от участниците попадат в диапазона между 58

и 70 години, което ясно очертава основния „център на тежест“ във възрастовата структура. (фиг.14)

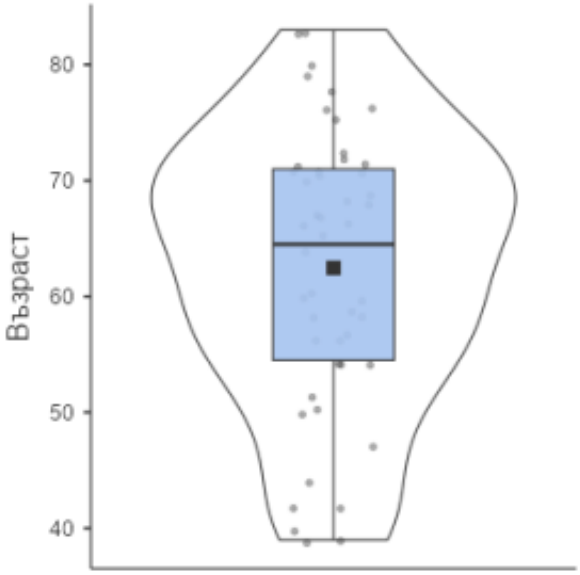


Фиг 15: Хистограма на възрастовото разпределение при пациентите на хронична хемодиализа

Най-голяма концентрация на пациенти се наблюдава във възрастовата група 60–70 години, където честотата е значително по-висока в сравнение с останалите интервали. В по-младата възрастова граница – под 50 години – броят на пациентите е съществено по-малък, което подчертава рядкостта на хроничната хемодиализа при по-млади индивиди. От другата страна при пациентите над 75 години също се наблюдава ограничено представителство, макар че тази група е особено уязвима към усложнения и повишена смъртност.

Като цяло разпределението показва относително равномерна възрастова структура с отчетливо струпване в

по-напредналите възрасти, което е характерно за диализните популации в световен мащаб. Това потвърждава, че възрастта остава един от най-важните демографски фактори, които трябва да се вземат предвид при интерпретация на клиничните резултати и прогнозата на пациентите (фиг. 15 и 16).



Фиг 16: Цигулкова крива за възрастовото разпределение на пациентите

Резултатите от анализа на сдвоени извадки показват, че няма статистически значима разлика в показателите за адекватност на диализата преди и след преболедуване от COVID-19. Средната стойност на URR преди инфекцията е 0.703 (SD = 0.0879), а след нея – 0.707 (SD = 0.0781), като разликата не достига статистическа значимост (t = –0.386, p = 0.701). По отношение на Kt/V, средната стойност преди COVID-19 е 1.522 (SD = 0.4544), а след инфекцията – 1.503 (SD = 0.3289), също без значима промяна (t = 0.329, p = 0.743). Тези резултати сочат, че в изследваната кохорта COVID-19 инфекцията не е довела до съществено влошаване на адекватността на диализата (табл 13).

Paired Samples T-Test

			statistic	df	p		Effect Size
URR преди COVID-19	**URR след COVID-19**	**Student's t**	-0.386	49.0	0.701	Cohen's d	-0.0547
Kt/V преди COVID-19	**Kt/V след COVID-19**	**Student's t**	0.329	49.0	0.743	Cohen's d	0.0465

Note. H_a $\mu_{Measure\ 1 - Measure\ 2} \neq 0$

Descriptives

	N	Mean	Median	SD	SE
URR преди COVID-19	50	0.703	0.708	0.0879	0.0124
URR след COVID-19	50	0.707	0.717	0.0781	0.0110
Kt/V преди COVID-19	50	1.522	1.480	0.4544	0.0643
Kt/V след COVID-19	50	1.503	1.495	0.3289	0.0465

Табл 13: Сравнение на показателите за адекватност на диализата (URR и Kt/V) преди и след COVID-19 при пациенти на хронична хемодиализа

Independent Samples T-Test

		Statistic	df	p		Effect Size
URR преди COVID-19	**Student's t**	-2.35	48.0	0.023	Cohen's d	-0.673
	Welch's t	-2.27	37.6	0.029	Cohen's d	-0.662
	Mann-Whitney U	156		0.003	Rank biserial correlation	0.488
URR след COVID-19	**Student's t**	-2.01	48.0	0.050	Cohen's d	-0.577
	Welch's t	-2.04	45.2	0.047	Cohen's d	-0.581
	Mann-Whitney U	196		0.034	Rank biserial correlation	0.356
Kt/V преди COVID-19	**Student's t**	-2.13	48.0	0.038	Cohen's d	-0.610
	Welch's t	-2.02	34.6	0.051	Cohen's d	-0.594
	Mann-Whitney U	162		0.005	Rank biserial correlation	0.468
Kt/V след COVID-19	**Student's t**	-1.76	48.0	0.084	Cohen's d	-0.505
	Welch's t	-1.76	43.4	0.085	Cohen's d	-0.505
	Mann-Whitney U	211		0.068	Rank biserial correlation	0.307

Note. H_a $\mu_M \neq \mu_F$

[3]

Group Descriptives

	Group	N	Mean	Median	SD	SE
URR преди COVID-19	**M**	29	0.679	0.690	0.0764	0.0142
	F	21	0.736	0.740	0.0939	0.0205
URR след COVID-19	**M**	29	0.689	0.697	0.0782	0.0145
	F	21	0.733	0.740	0.0721	0.0157
Kt/V преди COVID-19	**M**	29	1.410	1.400	0.3743	0.0695
	F	21	1.678	1.640	0.5159	0.1126
Kt/V след COVID-19	**M**	29	1.434	1.420	0.3226	0.0599
	F	21	1.597	1.620	0.3212	0.0701

Табл 14: Сравнителен анализ на адекватността на диализата (URR и Kt/V) при мъже и жени преди и след COVID-19-инфекция.

Анализът на независими извадки показа, че съществуват съществени различия между половете по отношение на адекватността на диализното лечение. При жените стойностите на URR преди инфекция с COVID-19 са значително по-високи (Mean = 0.736, SD = 0.094) в

сравнение с тези при мъжете (Mean = 0.679, SD = 0.076), като статистическият тест потвърждава значимостта на разликата (t = –2.35, p = 0.023; Cohen's d = –0.673). Подобен модел се наблюдава и след преболедуване от COVID-19 – жените запазват по-високи стойности (Mean = 0.733) спрямо мъжете (Mean = 0.689). В този случай разликата достига границата на статистическа значимост (t = –2.01, p = 0.050; Cohen's d = –0.577), което отново подсказва тенденция за по-добра ефективност на диализата при женския пол.

По отношение на показателя Kt/V също се наблюдава ясно разграничение. Преди инфекцията жените показват осезаемо по-добри стойности (Mean = 1.678, SD = 0.516) в сравнение с мъжете (Mean = 1.410, SD = 0.374), като разликата отново е статистически значима (t = –2.13, p = 0.038; Cohen's d = –0.610). След преболедуване от COVID-19 средните стойности за Kt/V при жените остават по-високи (Mean = 1.597) в сравнение с тези при мъжете (Mean = 1.434), но този път статистическата значимост не е достигната (t = –1.76, p = 0.084), което може да се дължи на по-голяма вариабилност и ограничена извадка.

В обобщение, получените данни показват, че жените в разглежданата кохорта имат по-високи показатели за адекватност на диализата в сравнение с мъжете. Това преимущество е най-изразено преди COVID-19 инфекцията и частично се запазва и след нея. Наблюдаваните резултати са в съзвучие с публикувани данни, според които физиологичните различия между половете – включително различната телесна композиция

и метаболитни особености – могат да повлияят върху ефективността на диализното лечение.

Independent Samples T-Test

Independent Samples T-Test

		Statistic	df	p		Effect Size
URR преди COVID-19	**Student's t**	0.106[a]	45.0	0.916	Cohen's d	0.0308
	Welch's t	0.107	38.6	0.916	Cohen's d	0.0310
	Mann-Whitney U	246		0.534	Rank biserial correlation	-0.1087
URR след COVID-19	**Student's t**	0.524	45.0	0.603	Cohen's d	0.1529
	Welch's t	0.523	44.7	0.603	Cohen's d	0.1528
	Mann-Whitney U	240		0.444	Rank biserial correlation	-0.1322
Kt/V преди COVID-19	**Student's t**	0.363	45.0	0.719	Cohen's d	0.1058
	Welch's t	0.366	40.6	0.717	Cohen's d	0.1062
	Mann-Whitney U	254		0.640	Rank biserial correlation	-0.0815
Kt/V след COVID-19	**Student's t**	0.119	45.0	0.906	Cohen's d	0.0347
	Welch's t	0.119	44.4	0.906	Cohen's d	0.0347
	Mann-Whitney U	263		0.782	Rank biserial correlation	-0.0489

Note. H_a $\mu_1 \neq \mu_2$

[a] Levene's test is significant ($p < .05$), suggesting a violation of the assumption of equal variances

Group Descriptives

	Group	N	Mean	Median	SD	SE
URR преди COVID-19	**1**	24	0.712	0.717	0.1016	0.0207
	2	23	0.709	0.709	0.0629	0.0131
URR след COVID-19	**1**	24	0.718	0.730	0.0734	0.0150
	2	23	0.707	0.713	0.0762	0.0159
Kt/V преди COVID-19	**1**	24	1.579	1.490	0.5275	0.1077
	2	23	1.531	1.490	0.3578	0.0746
Kt/V след COVID-19	**1**	24	1.530	1.540	0.3129	0.0639
	2	23	1.519	1.500	0.3380	0.0705

Табл: 15: Сравнителен анализ на адекватността на диализата (URR и Kt/V) според вида на съдовия достъп преди и след COVID-19 инфекция

Резултатите от независимите t-тестове за сравнение между двете групи пациенти според вида на съдовия достъп (група 1 – постоянен катетър, група 2 – артериовенозна фистула) показват, че няма статистически значими разлики по отношение на показателите за адекватност на диализата (URR и Kt/V) както преди, така и след COVID-19 инфекцията.

Средните стойности на URR преди COVID-19 са почти идентични между двете групи – 0.712 при група 1 и 0.709 при група 2 ($p = 0.916$), а след COVID-19 отново липсва значима разлика (0.718 срещу 0.707; $p = 0.603$). По аналогичен начин Kt/V преди инфекцията е 1.579 в група 1 и 1.531 в група 2 ($p = 0.719$), а след инфекцията стойностите са 1.530 срещу 1.519 ($p = 0.906$).

Тези данни сочат, че видът на съдовия достъп (постоянен катетър или AB фистула) не оказва значимо влияние върху показателите за адекватност на диализата, нито преди, нито след преболедуване от COVID-19.

ГЛАВА ЧЕТВЪРТА. ОБСЪЖДАНЕ.

4.1. Обобщение на основните резултати

В това проучване изследваме въздействието на COVID-19 върху пациенти на хронична хемодиализа в три допълващи се кохорти, като се фокусираме върху преживяемостта, съпътстващите заболявания, усложненията и адекватността на диализата. Заедно анализите предоставят широка перспектива за това как инфекцията, демографските фактори и променливите на лечението си взаимодействат, за да оформят резултатите по време на пандемията.

Най-голямата кохорта включва 190 пациенти на хемодиализа, от които 108 са жени и 82 са мъже, със средна възраст 62,7 години (диапазон 32–88). В тази група 101 пациенти са диагностицирани с поне една потвърдена SARS-CoV-2 инфекция (Група A), докато 89 са останали COVID-негативни по време на проследяването (Група B). Общо са регистрирани 98 смъртни случая (51,57%): 55 сред COVID-позитивните пациенти и 43 сред COVID-негативните. Сърдечно-съдовите заболявания са най-често срещаното съпътстващо заболяване, засягащо 122 (69,5%) пациенти, следвани от захарен диабет при 58 (30,5%) пациенти. Логистичната регресия идентифицира по-напредналата възраст ($p = 0,026$) и наличието на сърдечно-съдови заболявания ($p < 0,001$; OR ≈ 5,1) като най-силните независими предиктори на смъртността, докато полът и диабетът не бяха значително свързани с резултатите. Тези открития подчертават критичната роля на възрастта и

сърдечно-съдовата тежест при оформянето на преживяемостта по време на пандемията.

Ваксинационният статус се очертава като мощен модифицируем фактор. Сред 133 ваксинирани пациенти преживяемостта е значително по-висока в сравнение с неваксинираните. Регресионният анализ показва, че ваксинацията намалява риска от смъртност с приблизително 53% (OR ≈ 0,47; p = 0,042). Кривите на Каплан-Майер потвърждават този ефект: след 24 месеца - 54,1% от ваксинираните са останали живи, в сравнение с 35,1% от неваксинираните. Освен това, регресионният анализ на Кокс сочи, че пациентите в група B (COVID-негативни) имат 36% по-нисък риск от смърт в сравнение с инфектираните (група A) (HR = 0,64; 95% CI: 0,43–0,95; p = 0,027). Тези резултати подчертават, че преживяемостта при пациенти на диализа по време на пандемията е била повлияна както от непроменливи фактори, като възраст и сърдечно-съдови заболявания, така и от променящи се, като ваксинация и излагане на инфекция.

Втората кохорта включва 88 пациенти с потвърдена чрез PCR тест COVID-19 инфекция. Пациентите са стратифицирани по адекватност на диализата, използвайки стойности на Kt/V: 34 (38,6%) са имали Kt/V <1,3, докато 54 (61,4%) са били с Kt/V ≥1,3. Средната възраст е 64 години (диапазон 35–84), като 55 са мъже (62,5%) и 33 са жени (37,5%). Усложненията са били чести, засягайки 67% от пациентите (59 индивида). Група А има значително по-висок процент на усложнения (79,4%) в сравнение с Група Б (59,3%), разлика, която е гранично значима ($\chi^2 = 3,83$; p =

0,050; точен тест на Фишър p = 0,041). Смъртността в тази кохорта е 36,4% (32 пациенти), като смъртните случаи бяха по-чести в групата с Kt/V <1,3 (47,1%), отколкото в тази с Kt/V ≥1,3 (29,6%). Въпреки, че разликата не достигна статистическа значимост (p = 0,098), относителният риск от смърт при пациентите с нисък Kt/V беше 1,59 (95% CI: 0,92–2,74). Логистичната регресия предполага, че пациентите с Kt/V <1,3 са повече от два пъти по-склонни да развият усложнения (OR = 2,49, p = 0,076). Кривите на преживяемост на Каплан-Майер показаха по-стръмен ранен спад в Група А, въпреки че регресията на Кокс не идентифицира статистически значими дългосрочни разлики. Взети заедно, тези открития подчертават, че неоптималната адекватност на диализата е била постоянно свързана с по-лош клиничен ход, макар статистическите прагове да не бяха напълно достигнати.

Третият анализ се фокусира върху 50 пациенти, при които адекватността на диализата е била измерена преди и след инфекция с COVID-19. Тази подгрупа включва 20 жени (40%) и 30 мъже (60%), със средна възраст 64 години. Що се отнася до съдовия достъп, 23 пациенти (46%) са имали артериовенозна фистула, 22 (44%) - постоянен катетър, а за 5 (10%) е използван временен катетър. Тестването с двойки проби не показва значителна промяна в адекватността след инфекцията: средният URR е 0,703 преди и 0,707 след COVID-19 (p = 0,701), докато средният Kt/V е 1,522 преди и 1,503 след инфекцията (p = 0,743). Подгруповите анализи обаче разкриват персистиращи разлики, свързани с пола. Жените са постигнали по-високи стойности на адекватност

спрямо мъжете както преди, така и след инфекцията: URR е бил 0,736 към 0,679 преди инфекцията (p = 0,023) и 0,733 към 0,689 след инфекцията (p = 0,050), докато Kt/V е бил 1,678 спрямо 1,410 преди инфекцията (p = 0,038) и 1,597 спрямо 1,434 след инфекцията (p = 0,084). За разлика от това, адекватността не се е различавала съществено в зависимост от вида на съдовия достъп, нито преди, нито след инфекцията. Тези резултати показват, че макар самият COVID-19 да не е нарушил адекватността на диализното лечение в дългосрочен план, разликите, свързани с пола, са се запазили, докато видът на достъпа не е бил определящ фактор.

Взети заедно, тези анализи подчертават многофакторното въздействие на COVID-19 върху диализната популация. Смъртността се определя предимно от възрастта и сърдечно-съдовите заболявания, но ваксинацията се е оказала със защитен характер и се е очертала като най-силният модифицируем фактор. Сред инфектираните пациенти, недостатъчната диализна доза е била трайно свързана с повече усложнения и по-висок риск от смъртност, но самата инфекция не изглежда да влияе съществено върху адекватността на диализата. Това е вероятно да е причинено от дизайна на проучването и от факта, че в същото време сме изключили пациентите с промяна в дилизния достъп.

4.2. Анализ и сравнение със съществуващата литература

Резултатите, наблюдавани в нашите кохорти, са в съответствие с международните доклади, подчертаващи

непропорционалната уязвимост на пациентите на хемодиализа през пандемията на COVID-19. В различни страни популациите, подложени на диализа, са понесли значително по-високо бреме от инфекции, хоспитализации и смъртност в сравнение с общата популация [83; 76; 181]. В някои кохорти COVID-19 е била причина за до 43,7 % от всички смъртни случаи [141]. Смъртността сред инфектираните пациенти на диализа се движи между 20–24 % [83; 103], а някои дългосрочни анализи отчитат стойности до 35,7 % [32]. Важно е обаче да се има предвид, че не всички допълнителни смъртни случаи са пряко свързани с вирусната инфекция — почти половината от тях, особено през ранните фази на пандемията, са били приписвани на сърдечен арест или пневмония [85]. Подобни модели се наблюдават и в анализи с обща смъртност от всички причини ~ 23 %, от която COVID-19 е отговарял за ~ 13 % [200]. Такива тенденции кореспондират с нашето наблюдение за смъртност > 50 % по време на продължителното проследяване — те подчертават как пандемията е засилила както инфекциозния, така и неинфекциозния риск при диализните пациенти. Този ефект е особено силен при мултиморбидни страдащи, за които постоянният клиничен мониторинг стана по-трудно осъществим в условията на обвързаност и ограничен достъп.

Съпътстващите заболявания се оказват ключови фактори за прогнозата. В нашия анализ сърдечно-съдовите заболявания и възрастта се утвърдиха като най-силни независими предиктори за повишена смъртност — откритие, което се

съгласува с международната литература, според която напредналата възраст, мъжкият пол и сърдечно-съдова коморбидност доминират рисковия профил при пациенти с COVID-19 на диализа [103, 69; 95; 205]. Съдовите събития са честа причина за смърт при тези пациенти, особено на фона на ендотелна дисфункция, тромбо-възпалителна активация и активация на комплемента, индуцирани от SARS-CoV-2 [42, 25, 155]. Клиничните серии документират, че до една трета от критично болните пациенти развиват макроваскуларни усложнения като венозен тромбоемболизъм, миокарден инфаркт или инсулт [62], докато микроваскуларното увреждане — напр. тромботична микроангиопатия — допринася за органна недостатъчност [89; 23]. В контекста на белодробната васкулопатия, дисрегулацията на ренин-ангиотензиновата система и увреждането, индуцирано от неутрофили, допълнително усложняват патофизиологията [68; 65]. Тези механизми обясняват непропорционалната сърдечно-съдова смъртност, наблюдавана при хемодиализните пациенти, особено в условията на повишен стрес и системно възпаление.

Не са за пренебрегване и бактериалните (или други вторични) инфекции — те добавят допълнително възпалителен и септичен стрес и усложняват прогнозата, особено при имуносупресирана група като пациентите на диализа [6; 27].

Антикоагулантните стратегии са били обект на интензивно изследване в контекста на този повишен тромботичен риск. Мета-анализите последователно показват, че антикоагулацията може да намали смъртността при

хоспитализирани пациенти с COVID-19 [84], като профилактичните дози често демонстрират добър баланс спрямо риска от кървене [129], В същото време, прилагането на средни до терапевтични дози се свързва с повишен риск от кървене и усложнения [129; 115].В амбулаторния контекст данни сочат, че антикоагулацията може да намали риска от хоспитализация до 43 % [74], При нашите пациенти това подчертава необходимостта от строго индивидуализиране на терапията, особено при тези на диализа, където балансът между тромботичен и хеморагичен риск е фин.

Адекватността на диализата се утвърждава като съществен прогностичен фактор. В нашата кохорта пациенти с Kt/V < 1,3 имаха значително по-висока честота на усложнения и смъртност, което съответства на множество литературни източници, свързващи неадекватната диализна ефективност с неблагоприятен клиничен изход [178, 13; 57; 66]. В сравнителни анализи, пациенти на диализа имат повишен риск от болнична смърт (HR ~ 2,07) и комбинирани тежки състояния (HR ~ 3,50) спрямо пациентите без ХБЗ [140]. Освен това, болните на диализа често представят нетипична клинична картина при COVID-19 — с по-рядко проявена треска, продължителен болничен престой и неблагоприятен изход [114]. Нашият сдвоен анализ не откри статистически значим спад в адекватността на диализата след инфекцията, което е в противовес на други съобщения [132; 175; 160]. Изследвания като това на Navarrete et al. (2021) показват, че Kt/V често се нормализира във времето (около два месеца) след остра инфекция — което отчасти съвпада с нашите

наблюдения. Интересен факт е, че Karaca et al. (2024) документират случаи, в които URR и Kt/V се подобряват при пациенти с рестрикции в храненето — вероятно като адаптивен отговор на метаболитните промени.

Ключов модифицируем фактор, който изпъква в нашето изследване и в световната практика, е ваксинацията. В нашата кохорта ваксинацията се свърза с почти двукратно намаляване на смъртността, което е напълно съгласувано с международни наблюдения. Ефективността срещу инфекция е била оценявана на 72–79 %, а смъртността сред ваксинирани пациенти спада от ~ 29,5 % при неваксинирани до ~ 6,7 % при напълно ваксинирани [126, 184, 130]. Големи европейски кохорти съобщават ефективност на mRNA ваксините от 83,5 % срещу инфекция и 91,2 % срещу смъртност [20]. Бустерните дози изглежда са най-критични за поддържане на защита — Brković et al. (2023) отбелязват, че те дават най-силна и продължителна имунна защита. Тази констатация е с още по-голяма значимост в контекста на страни с ниски нива на ваксинация, като България, където свръхсмъртността остава сред най-високите в региона [147, 75]. Данните убедително подкрепят ваксинацията като най-ефективната стратегия за намаляване на смъртността при пациенти на диализа и подчертават нейното общественоздравно значение, особено в региони с подценен имунизационен обхват.

Допълнително, съвременните подходи за риск-прогнозиране предлагат обещаващи пътища за подобряване на клиничната грижа. Например, мултинационални проучвания разработиха модели за прогнозиране на COVID-

19 заболеваемост и смъртност сред пациенти на хемодиализа с помощта на множество клинични и лабораторни променливи — с AUC около 0,706 за смъртност (0,788 при вътрешна валидация) [69].

В друго европейско изследване (Fresenius NephroCare), модифицируемите рискови фактори (напр. нисък серумен албумин, по-висок CRP) се оказват статистически значими предиктори за 30-дневна смъртност при хемодиализни пациенти с COVID-19 [165].

Когато обобщим всички тези данни, следните ключови послания изпъкват:

- Пациентите на диализа са изключително уязвими при COVID-19, с много по-висока смъртност и по-тежък ход, отколкото общата популация.

- Възраст, сърдечно-съдови заболявания, нисък серумен албумин, повишен CRP и други лабораторни маркери на възпаление (напр. фератин) са надеждни прогностични индикатори.

- Адекватността на диализата и добрата техническа поддръжка остават фундаментални за подобряване на изхода.

- Ваксинацията е мощният модифицируем фактор, който най-съществено може да повлияе преживяемостта.

- Интеграцията на предсказателни модели (включително машинно обучение) може да оптимизира ранната идентификация на високорискови пациенти и да насочи лечението към тези групи.

Нашето проучване, проведено в Източна Европа, допринася с оригинални данни от регион, който често е по-слабо представен в глобалната нефрология. То подчертава нуждата от целенасочени стратегии — приоритетно ваксинация, оптимизиране на диализата, лечение на сърдечно-съдовите рискове и персонализиран мониторинг — за защита на едно от най-чувствителните звена на пациентската популация в постпандемичната ера.

4.3 Интерпретация на специфичните анализи

Анализите на нашите три кохорти не само съответстват на международните доклади, но и подчертават специфични характеристики на нашата популация, които помагат да се обяснят резултатите. Докато в Раздел 5.2 беше установено как нашите открития съответстват на глобалната доказателствена база, тук ние интерпретираме резултатите по-подробно, като се фокусираме върху демографските

данни, адекватността на диализата, моделирането на преживяемостта и методологичните съображения.

4.3.1 Пол и възраст

Възрастта беше потвърдена като решаващ предиктор за смъртността в нашата кохорта, за разлика от пола. Това потвърждава глобалните доказателства, че напредналата възраст е най-постоянният рисков фактор за тежък COVID-19 поради имуностареенето, натрупаните съпътстващи заболявания и сърдечно-съдовото натоварване [169; 204]. Въпреки че много проучвания съобщават за по-висока смъртност при мъжете [108; 206], ние не наблюдавахме тази закономерност. Едно възможно обяснение е, че при популациите на диализа ефектът от възрастта и сърдечно-съдовите заболявания надвишава разликите, свързани с пола. Интересното е, че в нашата кохорта от 50 пациенти, жените постигнаха по-високи стойности на URR и Kt/V както преди, така и след COVID-19, което е в съответствие с доклади, свързващи половите разлики в адекватността с вариации в телесния състав и разпределението на уреята [17; 176]. Това предполага, че полът влияе на ефективността на диализното лечение, но не и на преживяемостта.

4.3.2 Адекватност на диализата

Адекватността на диализата се очертава като важен, но нюансиран фактор. В кохортата от 88 пациенти, тези с Kt/V <1,3 са имали повече усложнения и по-висока смъртност, въпреки че разликите не винаги са били статистически значими. Тези резултати съвпадат с предишни доказателства, показващи, че неоптималната диализна доза

подкопава устойчивостта към системен стрес [178, 58; 196]. Последователността на тази тенденция в различните проучвания подчертава, че адекватността на клирънса трябва да се разглежда не само като техническа мярка, но и като определящ фактор за клиничните резултати по време на инфекциозни кризи.

Две методологични характеристики на нашето проучване могат частично да обяснят защо разликите в резултатите са по-слабо изразени в сравнение с международните доклади. Първо, всички пациенти са били на съпътстваща антитромбоцитна терапия, в допълнение към рутинната интрадиализна антикоагулация. Това фоново лечение вероятно е намалило тромбо-възпалителните усложнения и е допринесло за по-благоприятни резултати, стеснявайки разликите в преживяемостта между групите за адекватност. Второ, в сдвоения анализ с 50 пациенти, тези, със сменен съдов достъп за хемодиализа, са били изключени, премахвайки източник на вариабилност, често свързан с намален клирънс и по-лоша прогноза. Тези контекстуални фактори могат да обяснят очевидната стабилност на адекватността в нашата кохорта, като същевременно подсилват по-широкия принцип, че неадекватният клирънс влияе неблагоприятно върху резултатите.

4.3.3 Остатъчна бъбречна функция

Въпреки, че не е директно измерена в нашето проучване, остатъчната бъбречна функция вероятно е допринесла за резултатите. Известно е, че COVID-19 води до остро бъбречно увреждане в допълнение към хроничното

бъбречно заболяване, ускорявайки загубата на остатъчен клирънс [41; 187]. Дори умерените спадове могат да влошат баланса на течностите, отстраняването на токсините и контрола на фосфатите, като насочват пациентите с гранична адекватност към категории с по-висок риск. Връзката, която наблюдавахме между ниския Kt/V и неблагоприятните резултати, може следователно частично да отразява неизмерени разлики в остатъчната функция, област, която бъдещите проучвания трябва да проучат по-подробно.

4.3.4 Анализи на преживяемостта

Моделирането на преживяемостта затвърди централната роля както на инфекциозния статус, така и на ваксинацията. Ваксинираните пациенти са имали значително по-ниска смъртност, което е в съответствие с международните данни за подобрени резултати при диализни популации, въпреки нарушените имунни отговори [51; 197; 78, 88, 99, 128]. По подобен начин, пациентите, които са избегнали инфекцията (Група B), са имали 36% по-нисък риск от смърт, което е в съответствие с данните от регистъра, документиращи висока ранна смъртност сред инфектираните болни на диализа [135; 81]. Накрая, регресионният анализ на Кокс потвърди сърдечносъдовите заболявания като доминираща коморбидност, формираща преживяемостта, което е в съответствие с механизмите на съдово увреждане, описани в раздел 5.2. Тези открития потвърждават, че резултатите са определени от комбинация от непроменливи фактори (възраст, сърдечносъдово заболяване) и променящи се

(ваксинация, адекватност и потенциално антитромботични стратегии).

4.4 Клинични изводи

Резултатите от това проучване носят няколко важни последици за грижите за пациенти на хемодиализа по време и след пандемията от COVID-19. Първо, силната връзка между сърдечно-съдовата коморбидност и смъртността подчертава необходимостта от проактивно управление на сърдечно-съдовия риск при диализните популации. Това включва строг контрол на кръвното налягане и нивата на липидите, оптимизиране на терапията за анемия и превенция на тромбоемболичните събития. Сърдечно-съдовите събития бяха преобладаващата причина за смърт в нашата кохорта, което е в съответствие с международните доклади. Тези резултати подчертават, че сърдечно-съдовата защита трябва да остане централна за нефрологичните грижи, независимо от контекста на пандемията [58; 70; 136].

Второ, нашите резултати подчертават значението на адекватността на диализата като определящ фактор за устойчивостта на пациента. Пациентите с по-ниски стойности на Kt/V са имали повече усложнения и по-висок риск от смъртност, което подкрепя принципа, че адекватността не е просто лабораторна цел, а фактор, който оформя резултатите по време на системни кризи. По-добрите резултати, наблюдавани в нашата кохорта, може да са били частично повлияни от универсалната антитромбоцитна терапия, която би могла да смекчи тромбовъзпалителните процеси, предизвикани от SARS-

CoV-2. Това предполага, че комбинираните антитромботични стратегии заслужават внимание при пациенти на диализа по време на инфекциозни огнища, въпреки че внимателното балансиране на рисковете от кървене е от съществено значение [43].

Трето, сдвоеният анализ, който не показва значителен спад в адекватността след инфекцията, предполага, че ефективността на диализата се стабилизира след отшумяване на острото заболяване. Тази стабилност обаче вероятно е била подсилена от нашето методологично решение да изключим пациенти, които са претърпели промени в съдовия достъп по време на периода на наблюдение. Клинично, това подчертава нуждата от намаляването на непланираните смени на съдов достъп по време на здравни кризи, тъй като тези събития могат да намалят адекватността и да влошат клиничните резултати. Следователно поддържането на стабилност на съдовия достъп трябва да се счита за приоритет при планирането на готовността за пандемия за диализните отделения.

Четвърто, нашите резултати потвърдиха значителната полза от ваксинацията по отношение на преживяемостта. Ваксинираните пациенти имаха значително по-ниска смъртност в сравнение с неваксинираните и този ефект се запази в продължение на двугодишното проследяване. Тези открития отразяват глобални доказателства, че ваксинацията остава силно защитна, дори при имунокомпрометираната популация на пациентите на хемодиализа [51; 197; 78]. В страни като България, където нивата на ваксинация изоставаха от средните за Европа, а

смъртността беше особено висока [147, 75], диализните отделения трябва да служат като ключови места за целенасочени ваксинационни програми, прилагане на бустерни дози и обучение за справяне с колебанието.

Накрая, проучването подчертава значението на индивидуализираната стратификация на риска. Прогнозата при пациенти на диализа се формира от взаимодействието на непроменени фактори като възраст и сърдечно-съдови заболявания и променящи се такива, включително ваксинация, адекватност и стабилност на съдовия достъп. Следователно, универсалният подход е недостатъчен. По-възрастните пациенти със сърдечно-съдови заболявания се възползват от по-внимателно наблюдение, докато тези с по-ниско качесво на хемодиализата се нуждаят от проактивни процедури за поддържане на адекватен клирънс. Мултидисциплинарното сътрудничество между нефролози, кардиолози, съдови хирурзи и специалисти по инфекциозни болести е от решаващо значение за прилагането на тези персонализирани стратегии.

В обобщение, тези клинични последици подкрепят многостранен подход: ваксинационни кампании, сърдечно-съдово лечение, устойчива адекватност на диализата, стабилност на съдовия достъп и внимателно използване на антитромботична терапия. Заедно тези мерки осигуряват рамка за подобряване на преживяемостта и устойчивостта при пациентите на хемодиализа по време на пандемии и след това.

4.5. Силни страни и ограничения

Ключовата сила на това проучване се крие в неговия всеобхватен дизайн, включващ три допълващи се кохорти, които заедно предоставят многоизмерна перспектива върху ефектите на COVID-19 при пациенти на диализа. Чрез комбиниране на анализ на преживяемостта и съпътстващите заболявания в голяма кохорта от 190 пациенти, данни за адекватност и усложнения при 88 COVID-позитивни пациенти и сдвоени сравнения на адекватността при 50 пациенти преди и след инфекцията, проучването обхваща както непосредствените, така и дългосрочните измерения на въздействието на пандемията. Прилагането на надеждни статистически методи – включително логистична регресия, анализ на преживяемостта по Каплан-Майер и моделиране на пропорционалните рискове на Кокс – допълнително повишава надеждността на резултатите. Друга важна сила е подробната стратификация на пациентите по ваксинален статус, адекватност на диализата и тип съдов достъп, което позволи нюансирано проучване на факторите, влияещи върху резултатите.

Реалният контекст на това проучване също засилва неговия принос. Всички пациенти са получавали рутинна антитромбоцитна терапия в допълнение към интрадиализната антикоагулация, отразявайки местната клинична практика. Това може да е намалило вариабилността на тромбо-възпалителните усложнения и да е направило резултатите по-последователни в подгрупите. По подобен начин, в анализа на адекватността на хемодиализата преди и след COVID-19 инфекцията, пациентите, които са променили съдовия достъп

непосредствено преди заболяването или непоследствено след него, както и пациенти, при които са сменени параметрите на диализа (скорост на диализна помпа, смяна на тип филтър), са били изключени, което е намалило ефектите на лечението и усложненията, свързани с промяна достъпа. Макар, че тези решения са подобрили вътрешната съгласуваност на нашия анализ, те също така представляват важни контекстуални прозрения: както рутинната антитромботична профилактика, така и стабилният съдов достъп може да са допринесли за по-благоприятни резултати в нашата кохорта в сравнение с някои международни доклади.

Въпреки това, трябва да се признаят няколко ограничения. Първо, едноцентровият, ретроспективен дизайн ограничава обобщаемостта, тъй като популациите пациенти, здравните ресурси и протоколите за лечение се различават в различните региони. Второ, въпреки, че размерът на извадката от основната кохорта беше значителен, анализите на подгрупите – особено кохортата от 50 пациенти за адекватност – бяха с недостатъчна мощност, за да открият по-малки разлики, а няколко асоциации клоняха към, но не достигнаха статистическа значимост. Трето, не измерихме директно остатъчната бъбречна функция или възпалителните биомаркери, което би дало по-добра представа за механизмите, свързващи инфекцията, адекватността и преживяемостта. Четвърто, макар универсалната употреба на антитромбоцитни средства и изключването на промените в достъпа да подобриха последователността, тези фактори също ограничават

сравнимостта с международни кохорти, където подобни практики може да не се прилагат. И накрая, ваксинацията беше оценена като бинарна променлива, без да се отчита видът на ваксината, схемата на дозиране или времето от последното приложение, всички от които биха могли да повлияят на защитата срещу нововъзникващи варианти.

В обобщение, силните страни на проучването се крият в неговия всеобхватен дизайн, методологична строгост и отразяване на реалната практика в източноевропейска обстановка. Неговите ограничения, включително обхватът на един център, скромните размери на подгрупите и липсата на данни за биомаркери, подчертават необходимостта от по-мащабни, многоцентрови, проспективни проучвания. Въпреки тези ограничения, проучването добавя ценни доказателства в област, където данните остават оскъдни - Източна Европа, и предоставя прозрения, пряко свързани с клиничната практика в здравни системи с ограничени ресурси.

4.6. Бъдещи насоки

Резултатите от това проучване подчертават няколко важни области за бъдещи изследвания. Първо, съществува належаща нужда от по-мащабни, многоцентрови проучвания, които обхващат разнообразни популации на диализа в различни здравни системи. Инициативите, базирани на регистри, вече са предоставили безценни данни в Западна Европа и Северна Америка [83,76], но подобни усилия липсват в Източна Европа, където смъртността е

сред най-високите, а здравните системи бяха изправени пред значителен натиск [147, 46]. Разширяването на такива регистри, за да се включат недостатъчно представени региони, би укрепило глобалната доказателствена база и би позволило смислени сравнения между здравните среди с различни ресурси, ваксинационен прием и демографски данни на пациентите.

Второ, бъдещите изследвания трябва да включват надлежни измервания на остатъчната бъбречна функция и възпалителните биомаркери. Въпреки че нашето проучване се фокусира върху URR и Kt/V, липсата на данни за остатъчния клирънс, отделянето на урина, скоростта на катаболизъм на протеини или възпалителните маркери, като нивата на цитокини и биомаркери за ендотелно увреждане, ограничи способността ни да оценим напълно патофизиологичните ефекти на COVID-19. Проследяването на тези параметри във времето би изяснило дали COVID-19 предизвиква фини, но персистиращи промени при пациентите на диализа и би помогнало за разграничаване на временните нарушения по време на остро заболяване от дългосрочните последици като хронично възпаление или прогресивно съдово увреждане.

Трето, нашите резултати повдигат важни въпроси относно ролята на антитромботичните стратегии при пациенти на диализа с COVID-19. Всички пациенти в нашите кохорти са получавали рутинна антитромбоцитна терапия, в допълнение към интрадиализната антикоагулация, което може да е допринесло за относително стабилните резултати в сравнение с международните кохорти. Мета-анализите

потвърдиха ползата от профилактичната доза антикоагулация [84, 129, 157], но малко се знае за това как комбинираната терапия с антитромбоцитни средства променя рисковете и ползите при пациентите на диализа. Проспективни проучвания биха могли да помогнат да се определи дали комбинираните антитромбоцитни и антикоагулантни режими подобряват резултатите или увеличават риска от кървене, и дали трябва да се разработят специфични за диализата протоколи.

Четвърто, необходими са допълнителни изследвания върху влиянието на стабилността на съдовия достъп върху адекватността по време на пандемии. В нашето проучване пациентите с промени в достъпа бяха изключени от сдвоения анализ, което вероятно намали вариабилността и доведе до по-стабилни показатели за адекватност. В клиничната практика обаче промените в достъпа са чести и често съвпадат с хоспитализации, епизоди на инфекции или по-ниско качество на хемодиализа.

И накрая, ваксинацията остава изследователски приоритет. Нашите резултати потвърдиха силна полза за оцеляването, но са необходими допълнителни проучвания, за да се оцени трайността на имунните отговори при пациенти на диализа, сравнителната ефективност на различните ваксинални платформи и ролята на бустерните схеми за поддържане на защитата срещу нововъзникващи варианти [51; 197; 78]. Освен това, малко се знае за потенциала на ваксинацията за предотвратяване на продължителен COVID или смекчаване на хроничните усложнения при пациенти на диализа, област, която заслужава по-внимателно проучване. За

източноевропейски страни като България, изследванията трябва да проучат и стратегии за преодоляване на ниския процент на ваксинация, включително ваксинацията в диализните отделения и адаптиране на програми за работа с обществеността.

4.7. Изводи

1. Общата смъртност при пациенти на хронична хемодиализа е изключително висока (над 50% за целия период на проследяване), което потвърждава уязвимостта на тази популация независимо от COVID-19 инфекцията.

2. Въпреки че инфекцията със SARS-CoV-2 е значим стресов фактор, тя не се утвърждава като независим предиктор за смъртност в сравнение с основните коморбидности. Резултатите показват, че мултифакторният характер на риска е определящ.

3. Сърдечно-съдовите заболявания се очертават като най-силния независим предиктор за летален изход. Те увеличават над петкратно риска от смъртност и са водещ фактор за сърдечно-съдова смърт.

4. Ваксинацията срещу COVID-19 се свързва със значимо по-ниска смъртност и намаляване на риска от сърдечно-съдови летални изходи, което подчертава значението на имунизационните стратегии при пациентите на диализа.

5. Напредналата възраст увеличава общия риск от смърт, но не се свързва директно с определен тип летален изход (инфекциозен, сърдечно-съдов или друг).

6. Макар често срещани в кохортата, диабетът и полът не се утвърдиха като независими предиктори за смъртност.

7. По-ниската адекватност на диализата се асоциира с повече усложнения и по-висока смъртност, но не достига статистическа значимост като независим предиктор за преживяемост. Тенденцията обаче остава клинично важна.

8. Постоянният катетър за хемодиализа и AV фистулата не показаха значими различия по отношение на адекватността на диализата, което предполага, че други фактори имат по-съществено влияние върху резултатите.

ГЛАВА ПЕТА. Заключение

Това проучване предоставя цялостна оценка на въздействието на COVID-19 върху пациентите на хронична хемодиализа, като интегрира преживяемост, съпътстващи заболявания, усложнения, адекватност на диализата и ваксинация. В три допълващи се кохорти последователно се очертават няколко теми. Смъртността е неприемливо висока, до голяма степен обусловена от сърдечно-съдови заболявания и напреднала възраст, което подчертава, че те са най-силните предиктори за лоши резултати. Адекватността на диализата е повлияла върху честотата на усложненията, като неоптималният клирънс е бил свързан с по-лоши траектории, дори когато разликите не винаги са достигали статистическа значимост. Адекватността не е намаляла значително след инфекцията в нашия сдвоен анализ. Разликите, свързани с пола, са се запазили, като жените са постигнали по-високи стойности на адекватност, докато типът съдов достъп не е показал измерим ефект.

Ваксинацията се оказа най-ефективният модифицируем детерминант на преживяемостта. Ваксинираните пациенти са имали значително по-ниска смъртност, в съответствие с международните доказателства, които демонстрират защитния ефект на имунизацията при диализните популации, въпреки нарушените имунни отговори. Тези открития потвърждават ваксинацията като крайъгълен камък за управление на пандемията в уязвимите групи. Контекстуални фактори като рутинната антитромбоцитна терапия и изключването на пациенти с промени в достъпа

вероятно са допринесли за относително стабилните резултати за адекватност в нашето проучване, подчертавайки как местните практики могат да повлияят на резултатите [43].

Освен научния принос, тези открития са от особено значение за Източна Европа и България, региони, силно засегнати от пандемията, но недостатъчно представени в световната нефрологична литература. България регистрира едни от най-високите нива на смъртност в Европа, подхранвани от ниския процент на ваксинация и ограниченията на ресурсите [147; 75; 46]. Като ситуира местните доказателства в глобален контекст, това проучване подчертава както универсалните уязвимости, така и специфичните за региона предизвикателства. Резултатите подчертават спешната необходимост от целенасочени стратегии: подобряване на обхвата на ваксинацията, засилване на сърдечно-съдовите грижи, поддържане на стабилност на съдовия достъп и осигуряване на непрекъснато предоставяне на диализа по време на кризи.

В заключение, COVID-19 увеличи вече значителните рискове, пред които са изправени пациентите на диализа, но също така разкри ясни възможности за лечение и превенция. Многостранен подход – комбиниращ агресивни програми за ваксинация, проактивна терапия на сърдечно-съдовите заболявания, оптимизиране на адекватността на диализата и стабилност на достъпа – предлага най-ефективния път за подобряване на преживяемостта. Като предоставя данни от недостатъчно представен регион, това проучване допринася за глобалното разбиране на диализните грижи по време на

пандемии и подчертава значението на изграждането на устойчивост на здравеопазването в уязвимите групи от населението.

Приноси с теоретичен характер

1. Проучването демонстрира, че високата смъртност при пациенти на хронична хемодиализа по време на COVID-19 пандемията не може да се обясни единствено с наличието на SARS-CoV-2 инфекция, а е резултат от комплексно взаимодействие между възраст, сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), ваксинационен статус и адекватност на диализата.

2. ССЗ се утвърждават като най-силен независим предиктор за смъртност, което подчертава тяхното доминиращо значение в патогенезата на леталния изход при диализни пациенти.

3. Напредналата възраст се потвърждава като универсален рисков фактор за смъртност, без обаче да се асоциира със специфичен тип летален изход, което допълва знанията за нейното генерализирано въздействие.

4. Макар и без статистическа значимост, тенденцията за по-висока смъртност при пациентите с Kt/V < 1,3 очертава потенциална зависимост, която изисква потвърждение в по-големи проучвания и допринася за научния дебат относно ролята на диализното дозиране в прогнозата.

Приноси с практико-приложен характер

1. Данните от нашето проследяване показват, че имунизацията има изразен протективен ефект, намалявайки както общата смъртност, така и риска от сърдечно-съдови летални изходи. Това има пряко отражение върху стратегиите за обществено здраве и диализни програми.

2. Резултатите акцентират върху необходимостта от агресивна превенция, диагностика и лечение на ССЗ при хемодиализните пациенти, като основен компонент на терапевтичния подход.

3. Разграничаването на различните рискови фактори позволява по-добро стратифициране на пациентите според уязвимостта им и създаване на индивидуализирани планове за лечение и проследяване.

4. Липсата на съществено влияние на вида съдов достъп води до извода, че изборът между постоянен катетър и AV фистула следва да се определя предимно от технически и клинични съображения, без очакване за различия в адекватността на диализата.

5. Макар резултатите да не достигат статистическа значимост, отчетената тенденция за по-лоша прогноза при Kt/V < 1,3 може да насочи клиничната практика към по-стриктен контрол и оптимизация на диализното лечение.