



**Медицински университет -Варна
„Проф. Д-р Параскев Стоянов”**

**Факултет „Медицина“
Катедра „Втора катедра по вътрешни болести“**

Д-р Мирослава Станчева Бенкова - Петрова

**Връзка между еритропоетиновата резистентност и
вторичния хиперпаратиреоидизъм при пациенти на
диализно лечение**

АВТОРЕФЕРАТ

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

Научен ръководител:

Проф. д-р Светла Василева Стайкова, д.м.н.

Варна, 2021

Дисертационният труд съдържа 146 стандартни страници и е онагледен с 12 таблици, 59 фигури и 1 приложение. Литературната справка включва 390 литературни източника, от които 3 на кирилица и 387 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на катедрен съвет на Втора катедра по вътрешни болести при Медицински университет "Проф. Д-р Параскев Стоянов" – Варна.

Външни членове:

1. Проф. д-р Емил Паскалев, д.м.н.
2. Проф. д-р Райна Робева, д.м.
3. Доц. д-р Александър Осиченко, д.м.

Резервен външен член:

1. Доц. д-р Велислава Димитрова, д.м.

Вътрешни членове:

1. Проф. д-р Валентина Маджова, д.м.
2. Проф. д-р Димитричка Близнакова, д.м.

Резервен вътрешен член:

1. Доц. д-р Росица Зорчева, д.м.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 21.01.2022 г. от часа в – гр. Варна на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел на МУ - Варна и са публикувани на интернет страницата на Медицински университет - Варна.

Забележка: В автореферата номерата на таблиците и фигурите не съответстват на номерата в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	4
ВЪВЕДЕНИЕ	5
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	6
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	7
РЕЗУЛТАТИ	12
ОБСЪЖДАНЕ	49
ИЗВОДИ	58
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	59
ПРИНОСИ	60
ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	60

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ВтХПТ – вторичен хиперпаратиреоидизъм

ЕСА – еритропоеза-стимулиращи агенти

КЖ – качество на живот

СЛЕ – системен лупус еритематодес

ТЖСК – тотален желязо-свързващ капацитет

ХБЗ – хронично бъбречно заболяване

ХБЗ-КМН – хронично бъбречно заболяване - костно-минерални нарушения

ХДЛ – хемодиализно лечение

CRP – С-реактивен протеин

eGRF – гломерулна филтрация

ЕРО – еритропоетин

ERI – еритропоетинов резистивен индекс

ESRD – терминален стадий на хронично бъбречно заболяване

FGF-23 – Fibroblast Growth Factor 23

HIF – Hypoxia Inducible Factor

HIF –PHIs - Hypoxia Inducible Factor – Prolyl Hydroxylase Inhibitors

HR-QOL – свързано със здравето качество на живота

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcome

KDOQI - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

PTH – паратиреоиден хормон

rHuEPO – рекомбинантен еритропоетин

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Честотата на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) нараства с бързи темпове през последните години, а това представлява сериозен здравен проблем в световен мащаб. Анемията е често усложнение на ХБЗ и понижава качеството на живот и повишава риска от сърдечно-съдови заболявания и смъртност, особено в групата на пациентите с терминален стадий на ХБЗ (ESRD). Съществуват различни причини за ренална анемия, като понижено производство на ендогенен еритропоетин (ЕРО), резистентност към ЕРО, намален полуживот на червените кръвни клетки и фиброза на костния мозък. Вторичният хиперпаратиреоидизъм (ВтХПТ) е друга по-малко известна, но потенциално значима причина за анемия при пациентите с ХБЗ. Паратиroidният хормон (PTH) се счита за уремичен токсин, който инхибира синтеза на ЕРО, съкращава преживяемостта на червените кръвни клетки и причинява миелофиброза. Метаболитните промени, които настъпват при пациентите с ХБЗ, оказват съществено влияние върху минералния и костен метаболизъм. Отклоненията в нивата на серумните калций, фосфор и PTH са често срещано предизвикателство при лечението на ХБЗ. Тези биохимични аномалии, заедно с дисрегулацията на метаболизма на витамин D и костния обмен, представляват системен синдром, наречен ХБЗ - минерално - костно нарушение (CKD-MBD) и се свързват с повишена заболеваемост, смъртност и неблагоприятно влияние върху качеството на живот на пациентите.

Еритропоетиновата резистентност е пряко свързана с честотата на коморбидност при диализните пациенти и е един от най-мощните предиктори на риска за кардиооваскуларни инциденти и смъртност. Честият контрол на лабораторните показатели, ранното установяване на причините за развитието и своевременното ѝ лечение, са от съществено значение за предовратяване на потенциалните усложнения. Препоръчва се индивидуализиране на терапията - преценка полза/риск от продължаване на лечението с ЕСА, както и търсене на нови терапевтични опции при тези пациенти. Основните фактори за подобряване качеството на живот при тази група са обезпечеността на хемодиализните центрове с висококвалифицирани медицински кадри, добрата колаборация между пациенти и медицински персонал, правилната грижа за съдовия достъп.

II. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, ХИПОТЕЗА

2.1. Цел

Цел на настоящата дисертационна разработка е да се анализират диагностичните и терапевтични аспекти на вторичния хиперпаратиреоидизъм при пациентите с ХБЗ и значението им за развитие на еритропоетинова резистентност.

2.2. Задачи

За изпълнение на тази цел си поставихме следните задачи:

- 1) Изследване на зависимостта между вторичния хиперпаратиреоидизъм и еритропоетиновата резистентност при болни с хронично бъбречно заболяване.
- 2) Изследване на други фактори, отговорни за развитието на еритропоетинова резистентност (ниво на серумно желязо, фолиева киселина, витамин В12, разтворим еритропоетинов рецептор, антитела срещу еритропоетин, адекватност и продължителност на хемодиализното лечение) при пациенти с хронично бъбречно заболяване.
- 3) Корелация между някои маркери за минерално-костната обмяна (в това число iPTH, iFGF-23) и показатели, обуславящи еритропоетинова резистентност (ниво на серумно желязо, фолиева киселина, витамин В12, разтворим еритропоетинов рецептор, антитела срещу еритропоетин, CRP) при пациенти с хронично бъбречно заболяване.
- 4) Съпоставка на резултатите от лечението на вторичния хиперпаратиреоидизъм и анемичния синдром и нужните дози на медикаментите.
- 5) Изследване в динамика на индивидуалното качество на живот на болните с вторичен хиперпаратиреоидизъм и анемия в следствие на ХБЗ.
- 6) Разработване на алгоритъм за диагностика на еритропоетинова резистентност при болни с ХБЗ.

2.3. Хипотеза

Разработената от нас констелация от диагностични и терапевтични методи допринася за изясняване на причините за еритропоетинова резистентност и връзката им с вторичния хиперпаратиреоидизъм при пациенти с хронично бъбречно заболяване. За оптимални резултати и подобряване на качеството на живот е необходимо прилагането на индивидуализиран подход.

III. МАТЕРИЛ И МЕТОДИ

3.1. Обект и обхват на изследването

Обект на изследването са общо 80 болни с хронично бъбречно заболяване, разделени в две групи – преддиализни (30 пациенти) и на хемодиализно лечение (50 пациенти) от Клиника по Нефрология и диализа към УМБАЛ “Света Марина” град Варна, проследени клинично и изследвани по рутинни методи.

а) Критерии за включване на лицата

- Лица над 18 г. възраст с хронично бъбречно заболяване
- Лица с ХБЗ в преддиализен и диализен стадий, получаващи лечение с ЕСА с кратко действие (Epoetin alfa)
- Лица без придружаващи злокачествени заболявания
- Лица, които не приемат ACE - инхибитори/ARB
- Лица, подписали информирано съгласие

б) Критерии за изключване на лицата

- Лица под 18 г. възраст
- Лица с придружаващи злокачествени заболявания
- Лица с активно кървене от храносмилателната система
- Лица, които приемат ACE I/ARB
- Лица, които не са подписали информирано съгласие

3.2. Период на изследването

Настоящото комплексно диагностично-терапевтично проучване е проведено за период от 6 месеца – Април – Октомври 2021 г. Изследването се осъществява във връзка с проект, финансиран от Фонд „Наука“ към МУ-Варна.

3.3. Методика на проучването

3.3.1. Лабораторни изследвания

Изследвани са следните лабораторни показатели:

- Пълна кръвна картина (в това число хемоглобин)
- Интактен паратиреоиден хормон (iPTH)
- Интактен фибробластен растежен фактор -23 (iFGF-23)
- Ниво на фолиева киселина
- Ниво на витамин В12
- Ниво на разтворим еритропоетинов рецептор
- Антитела срещу еритропоетин
- Серумно желязо, ТЖСК, ТСАТ
- CRP
- Албумин

- Калций
- Фосфор
- Urea reduction ratio (URR)
- Еритропоетинов резистивен индекс (ERI)

Показател	Апарат	Метод
Хемоглобин	Sysmex XN – 1000	Безцианиден колориметричен метод използващ Sodium lauryl sulphate (SLS)
Серумно Желязо	Siemens ADVIA 1800	Колориметричен метод с Ferrozine.
ТЖСК	Siemens ADVIA 1800	Директен метод с последователно освобождаване и поемане на желязо
Трансферинова сатурация	Siemens ADVIA 1800	Изчислен
Албумин	Siemens ADVIA 1800	Колориметричен метод с Bromocresol green BCG
Общ калций	Siemens ADVIA 1800	Колориметричен метод с Arsenazo III
Фосфор	Siemens ADVIA 1800	Колориметричен метод с Phosphomolybdate/UV
PTH	Immulinite 2000 XP	Хемилуминисцентен имуноанализ

Хематологичен анализ – Хематологичен анализатор Sysmex XN – 1000. Показателите от кръвната картина са определени на хематологичен анализатор използващ принципите на флуоресцентна поточна цитометрия с използване на полупроводников лазер и хидродинамично фокусиране:

- Брой на кръвни клетки – с възможност за импедансен и оптичен метод на отчитане.
- Диференциалното изброяване на левкоцитите - флуоресцентна флоуцитометрия със странична флуоресцентна светлина, предно разсеяна и странично разсеяна светлина.
- Хемоглобин – безцианиден колориметричен метод използващ Sodium lauryl sulphate (SLS).

Биохимични показатели – Биохимичен анализатор SIEMENS ADVIA 1800:

- Серумно Желязо - колориметричен метод с Ferrozine
- ТЖСК – директен метод с последователно освобождаване и поемане на желязо
- Трансферинова сатурация – изчислен
- Албумин - колориметричен метод с Bromocresol green – BCG
- Общ калций - колориметричен метод с Arsenazo III
- Фосфор - колориметричен метод с Phosphomolybdate/UV
- PTH - Хемилуминисцентен имуноанализ с Immulinite 2000 XP

При всички участници посредством sandwich ELISA методика е изследвано серумното ниво на: витамин B12, фолиева киселина, антитела срещу еритропоетин

(anti-EPO antibodies), човешки разтворим еритропоетинов рецептор (Human EPOR) и интактен фибробластен растежен фактор - 23 (iFGF - 23).

3.3.1.1. Определяне на серумните нива на витамин B12

Нивата на витамин B12 са определени в кръвен серум чрез готов тестов набор General Vitamin B12 (VB12) ELISA Kit, каталожен номер UNDL00079, на фирмата ELISA Genie, Dublin, Ireland, с чувствителност (праг на откриване) 3,8 ng/ml и линеен обхват 4,687 – 300 ng/ml. Материалът за изследване е серум, взет със затворена система за отделяне на серум с гел Vacutainer SST II Advance на фирмата Beckton Dickinson. След венепункцията кръвта е оставена за 30 минути на стайна температура, за да се осъществи кръвосъсирването и след това серумът е отделен чрез центрофугиране за 15 минути при 1 000×g и е съхранен при температура –80°C до извършването на анализа. Анализът на витамин B12 е осъществен според протокола на производителя. Концентрацията на витамин B12 в ng/ml е изчислена на базата на съответните стандарти чрез 5 параметрична логистична нелинейна регресия чрез софтуер MikroWin версия 4.31.

3.3.1.2. Определяне на серумните нива на фолиева киселина

Нивата на фолиева киселина са определени в кръвен серум чрез готов тестов набор Folic acid (FA) ELISA Kit, каталожен номер UNEB0032, на фирмата ELISA Genie, Dublin, Ireland, с чувствителност (праг на откриване) 0,12 ng/ml и линеен обхват 0,312-20 ng/ml. Материалът за изследване е серум, взет със затворена система за отделяне на серум с гел Vacutainer SST II Advance на фирмата Beckton Dickinson. След венепункцията кръвта е оставена за 30 минути на стайна температура, за да се осъществи кръвосъсирването и след това серумът е отделен чрез центрофугиране за 15 минути при 1 000×g и е съхранен при температура –80°C до извършването на анализа. Анализът на фолиева киселина е осъществен според протокола на производителя. Концентрацията на фолиева киселина в ng/ml е изчислена на базата на съответните стандарти чрез 5 параметрична логистична нелинейна регресия чрез софтуер GraphPad Prism версия 9.2.0.

3.3.1.3. Определяне на серумните нива на anti-EPO antibodies

Нивата на anti-EPO antibodies са определени в кръвен серум чрез готов тестов набор Human anti-EPO antibody (anti-Erythropoietin antibody) ELISA Kit, каталожен номер HUF1003337, на фирмата ELISA Genie, Dublin, Ireland, с чувствителност (праг на откриване) 0,469 ng/ml и линеен обхват 0,781-50 ng/ml. Материалът за изследване е серум, взет със затворена система за отделяне на серум с гел Vacutainer SST II Advance на фирмата Beckton Dickinson. След венепункцията кръвта е оставена за 30 минути на стайна температура, за да се осъществи кръвосъсирването и след това серумът е отделен чрез центрофугиране за 15 минути при 1 000×g и е съхранен при температура –80°C до извършването на анализа. Анализът на anti-EPO antibodies е осъществен според протокола на производителя. Концентрацията на anti-EPO antibodies в ng/ml е

изчислена на базата на съответните стандарти чрез 5 параметрична логистична нелинейна регресия чрез софтуер MikroWin версия 4.31.

3.3.1.4. Определяне на серумните нива на FGF23 (intact)

Нивата на FGF23 (intact) са определени в кръвен серум чрез готов тестов набор FGF23 (Intact) ELISA for the quantitative determination of Human Intact FGF 23, каталожен номер BI-20700, на фирмата Biomedica Medizinprodukte., Wien, Austria, с чувствителност (праг на откриване) 5,4 pg/ml и линеен обхват 0-1600 pg/ml. Материалът за изследване е серум, взет със затворена система за отделяне на серум с гел Vacutainer SST II Advance на фирмата Beckton Dickinson. След венепункцията кръвта е оставена за 30 минути на стайна температура, за да се осъществи кръвосъсирването и след това серумът е отделен чрез центрофугиране за 15 минути при 1 000×g и е съхранен при температура –80°C до извършването на анализа. Анализът на FGF23 (intact) е осъществен според протокола на производителя. Концентрацията на FGF23 (intact) в pg/ml е изчислена на базата на съответните стандарти чрез 5 параметрична логистична нелинейна регресия чрез софтуер MikroWin версия 4.31.

3.3.1.5. Определяне на серумните нива на Human EPOR

Нивата на Human EPOR са определени в кръвен серум чрез готов тестов набор EPOR ELISA kit, каталожен номер RK00280, на фирмата Abclonal Technology Co., Ltd. Wuhan, Hubei, P.R China, с чувствителност (праг на откриване) 34,1 pg/ml и линеен обхват 78-5000 pg/ml. Материалът за изследване е серум, взет със затворена система за отделяне на серум с гел Vacutainer SST II Advance на фирмата Beckton Dickinson. След венепункцията кръвта е оставена за 30 минути на стайна температура, за да се осъществи кръвосъсирването и след това серумът е отделен чрез центрофугиране за 15 минути при 1 000×g и е съхранен при температура –80°C до извършването на анализа. Анализът на Human EPOR е осъществен според протокола на производителя. Концентрацията на Human EPOR в pg/ml е изчислена на базата на съответните стандарти чрез 5 параметрична логистична нелинейна регресия чрез софтуер MikroWin версия 4.31.

3.3.2. Urea Reduction Ratio (URR) е калкулиран посредством формулата

$$\text{URR} = [(\text{Upre} - \text{Upost})/\text{Upre}] * 100\%$$

3.3.3. Еритропоетиновият резистивен индекс (ERI) е изчислен като средна седмична доза еритропоетин (EPO) на килограм телесно тегло (wt) (IU/kg/week), разделена на средната стойност на хемоглобин (Hb) g/dL:

$$\text{ERI} = (\text{EPO}/\text{wt})/\text{Hb}$$

3.3.4. Индивидуалното качество на живот е изследвано чрез специализиран справочник за качество на живот при болни с бъбречни заболявания с 36 въпроса (Kidney Disease Quality of Life - Short Form - 36, KDQOL-36) след модификация на

С.Стайкова (2018г) с цел адаптирането му към условията в нашата страна. Направени са промени в текстовете на отделни въпроси и е създадена анкетна карта за пациентите на хронична хемодиализа. (Приложение 1)

3.3.5. Статистически методи - за анализ и интерпретация на експерименталните данни с оглед разкриване същността на наблюдаваните явления и взаимозависимостите им, обект на настоящия дисертационен труд:

- Дисперсионен анализ (ANOVA) - в табличен и графичен вид са представени честотното разпределение на разглежданите признаци;
- Вариационен анализ - за оценка на количествени характеристики на състоянието на изследвания признак. За целта се установява какво е типичното за дадената съвкупност и се описва влиянието на закономерно действащите фактори. От особена важност е характеризирани на разсейването и варирането на признаците, за да се отчете влиянието на случайните фактори.
- Корелационен анализ - приложен е за разкриване на причинно-следствените връзки между отделни изследвани признаци.
- Регресионен анализ - статистически анализ на получените резултати, за да се установят вида и параметрите на един или няколко фактора, като резултатите са представени във вид на експериментални данни.
- Сравнителен анализ (оценка на хипотези);
- Анализ за оценка на риска (OR – Odd ratio)
- Оценка на надеждността на използвания въпросник (Cronbach'α).

Данните са обработени статистически чрез SPSS v.20, като са използвани описателни показатели за количествени и качествени променливи и са представени в табличен и графичен вид.

Проучването се извърши с разрешение на КЕНИ на МУ-Варна с Протокол/Решение № 101/24.03.2021 г., като всеки участник попълни собственоръчно декларация за информирано съгласие.

IV. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Характеристика на изследваните пациенти

Изследвани са 80 пациенти на Клиниката по нефрология към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, разпределени в две групи: 30 пациенти с хронично бъбречно заболяване в преддиализен стадий (стадий 3-4) и 50 пациенти с ХБЗ 5-ти стадий, на диализно лечение, като характеристиката е представена на табл. 1.

Табл. 1. Характеристика на пациентите

Показател		Преддиализна група (n=30)	Диализна група (n=50)	P value
Възраст (години)	mean±SD (range)	64.33±13.66 (26-85)	62.32±13.51 (36-88)	0.522
Пол	Мъже	50.0%	58.0%	0.321
	Жени	50.0%	42.0%	
Диагноза	Диабетна нефропатия	16.7%	20.0%	0.528
	Хипертензивна нефропатия	56.7%	44.0%	
	Хроничен гломерулонефрит	16.7%	26.0%	
	Хроничен тубулоинтерстициален нефрит	10.0%	6.0%	
	Автозомно-доминантна бъбречна поликистоза	-	4.0%	
Продължителност на диализното лечение (месеци)	mean±SD (range)	-	46.48±45.58 (1 – 192)	-
Креатининов клирънс (eGFR)	44-30 ml/min/1.73кв.м	90.0 %	-	-
	29-15 ml/min/1.73кв.м	10.0 %	-	-

Резултатите от проведения сравнителен анализ показват, че не се установява разлика по отношение на възрастта, пола и диагнозата в двете групи, което дава достоверност на резултатите от последващите анализи на показателите.



Фиг. 1. Средна възраст на пациентите според диагнозата

Единствената намерена разлика е по отношение на диагнозата и възрастта на пациентите ($p=0.007$), като най-възрастни са пациентите с диабетна и хипертензивна нефропатия (69.5г.), а най-млади тези с хроничен гломерулонефрит (53.1г.) (Фиг. 1). Това би могло да бъде обяснено със застаряването на населението и високата честота на социално-значимите заболявания – захарен диабет и артериална хипертония.

4.2. Изследване на връзката между вторичния хиперпаратиреоидизъм и еритропоетиновата резистентност при болни с хронично бъбречно заболяване

На табл. 2 е представена характеристиката на пациентите според изследваните показатели за вторичен хиперпаратиреоидизъм и еритропоетиновата резистентност.

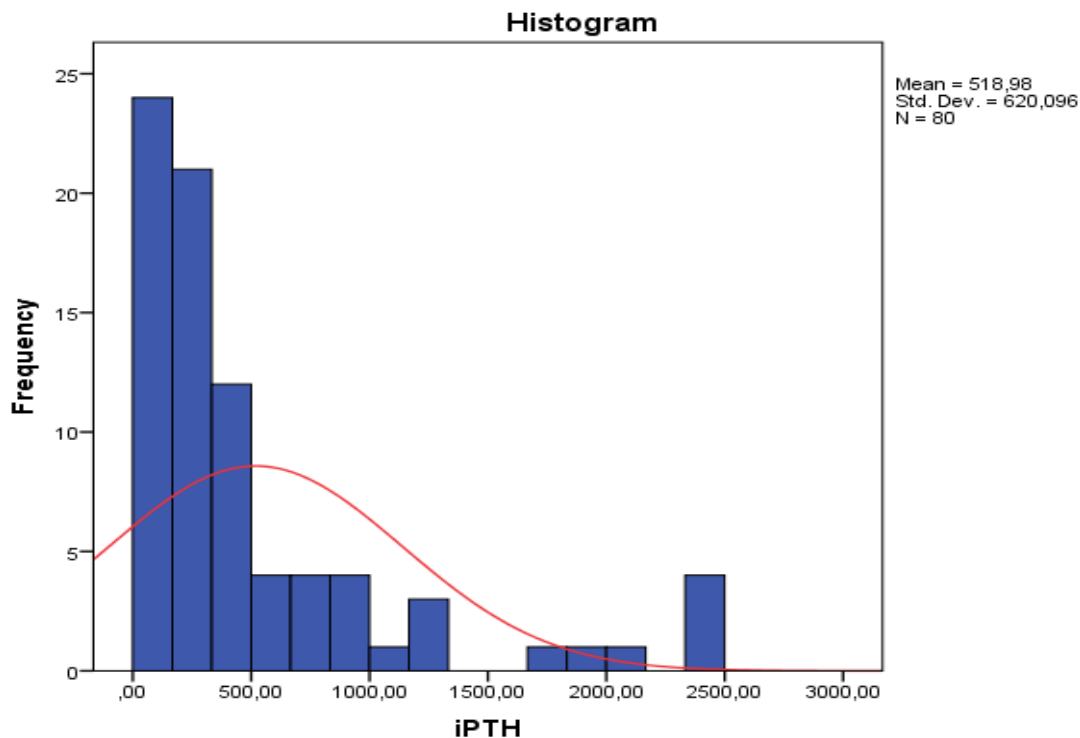
От проведения сравнителен анализ на резултатите, представени в табл. 2, се установява, че има съществена разлика в нивата на iPTH, ERI, фосфор и iFGF-23, където стойностите са значително по-високи при пациентите в диализния стадий. От друга страна нивата на албумин са сигнификантно по-високи при пациентите в преддиализния стадий.

По отношение на нивата на хемоглобина и калция не беше намерена съществена разлика между двете изследвани групи.

Табл. 2. Характеристика на пациентите според изследваните показатели

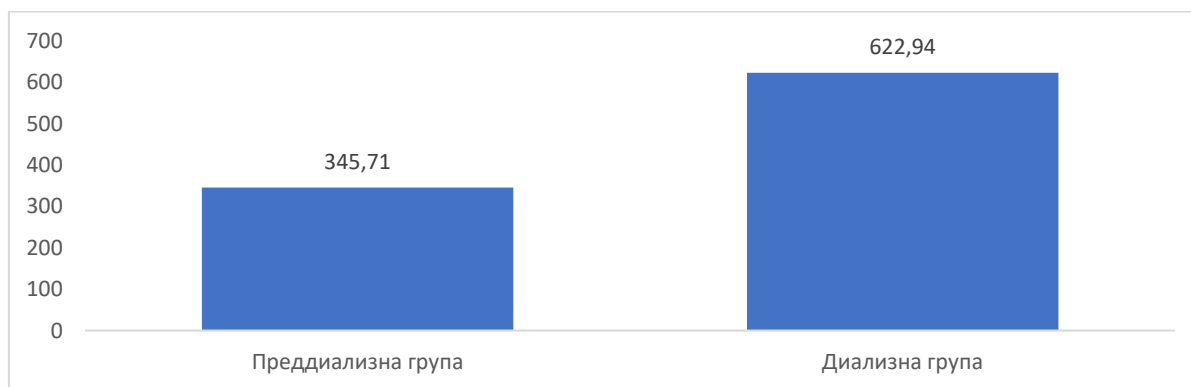
Показател		Преддиализна група (n=30)	Диализна група (n=50)	P value
Паратхормон (iPTH)	mean±SD (range)	345.71±249.48 (77-1305)	622.94±735.48 (10.90-2500)	0.05
Хемоглобин	mean±SD (range)	90.63±11.36 (63-113)	92.38±11.39 (62-110)	0.508
Еритропоетинов резистивен индекс (ERI)	mean±SD (range)	15.03±5.28 (5.95-25.39)	19.32±6.47 (10.60-41.00)	0.003
Калций	mean±SD (range)	2.17±0.24 (1.70-2.65)	2.45±1.02 (1.45-9.06)	0.142
Фосфор	mean±SD (range)	1.49±0.46 (0.7-2.80)	1.95±0.67 (0.57-3.26)	0.002
Албумин	mean±SD (range)	38.81±6.56 (19.80-48.00)	34.82±4.97 (22.0-48.50)	0.003
iFGF23	mean±SD (range)	517.93±718.43 (12.88-2247.92)	1392.75±707.77 (166.44-2236.25)	< 0.001

Средната стойност на iPTH е $518.98\pm 620.09\text{pg/ml}$ (10.9 – 2500pg/ml) (Фиг. 2), като средната стойност на 25-я перцентил е 136.5pg/ml , на 50-я е 280.0pg/ml и на 75-я перцентил е 621.5pg/ml .



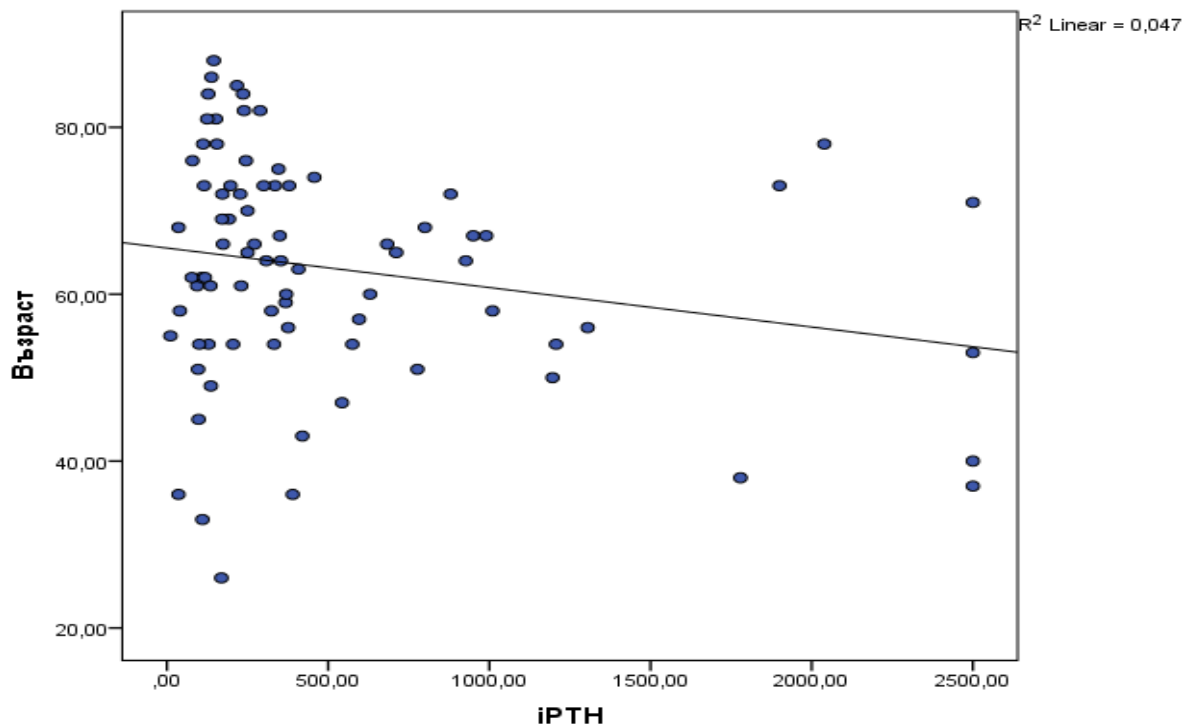
Фиг. 2. Разпределение на iPTH

Установява се съществена разлика ($p=0.05$) и слаба зависимост между изследваната група и iPTH ($r=0.218$; $p=0.05$), като стойностите на iPTH при пациентите на диализно лечение са значително по-високи (Фиг. 3).



Фиг. 3. Сравнителен анализ на стойностите на iPTH според изследваната група

Намерена е обратнопропорционална зависимост между iPTH и възрастта на пациентите ($r=-0.217$; $p=0.05$), като с увеличаването на възрастта намаляват нивата на iPTH (Фиг. 4). Тези резултати стават още по-отчетливи на фона на диализното лечение.



Фиг. 4. Зависимост между iPTH и възрастта на пациентите

При най-възрастните пациенти (71.2 г.) се установяват нива на iPTH между 136.5 – 280 pg/ml, а при най-младите (59.4 г.) стойностите на iPTH > 621.5 pg/ml.

Въпреки, че се наблюдават по-ниски стойности на iPTH при мъжете (476.08pg/ml) спрямо жените (571.41pg/ml), не се доказва съществена разлика.

Има съществена разлика ($p < 0.001$) и умерена зависимост в нивата на iPTH според диагнозата ($r = 0.343$; $p = 0.002$) (Фиг. 5).



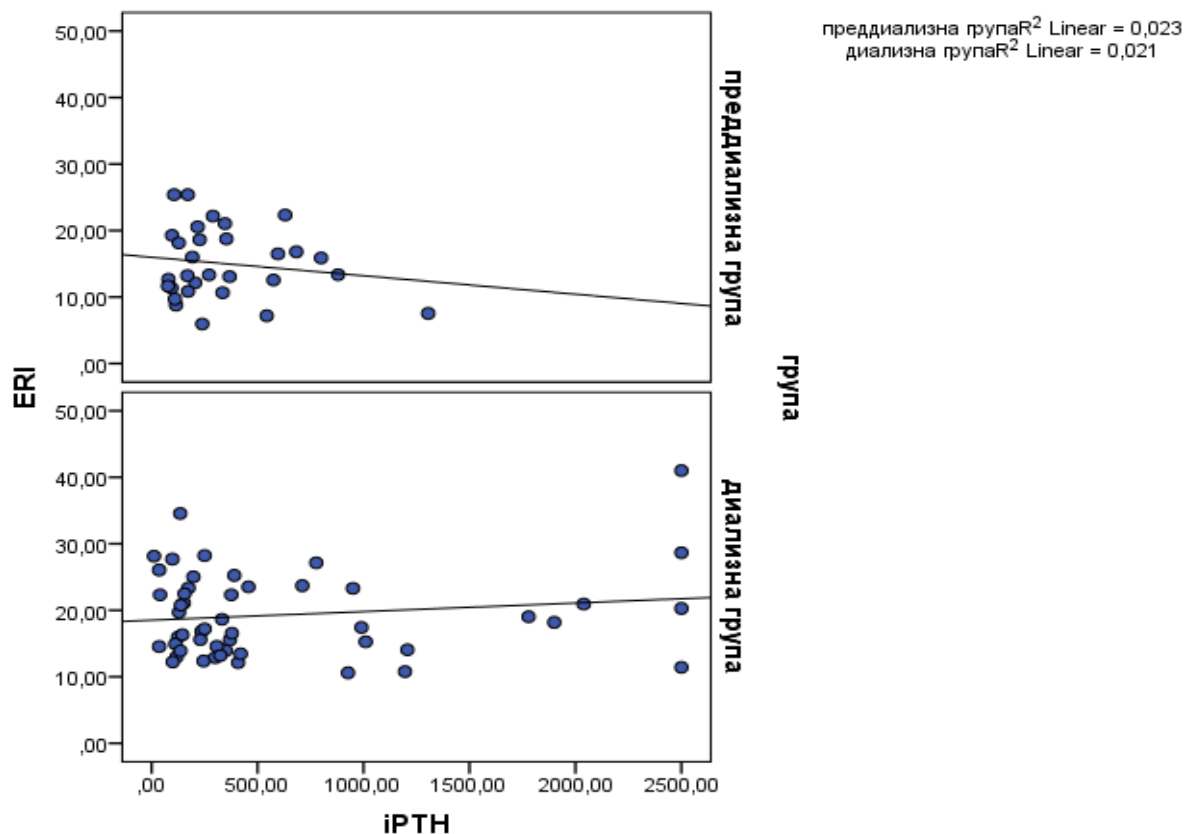
Фиг. 5. Средни стойности на iPTH според диагнозата

Не се откри зависимост между iPTH и ERI (Фиг. 6). Зависимост не беше наблюдавана и по отношение на iPTH и нивата на калций, фосфор, хемоглобин и iFGF-23.

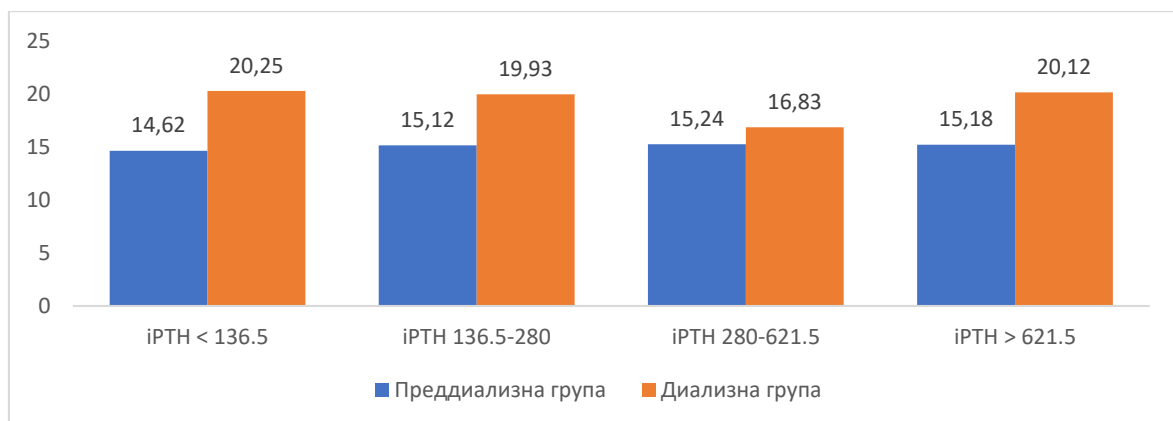
При провеждане на сравнителен анализ на стойностите на ERI спрямо тези на iPTH при пациентите в преддиализния и диализен стадий се установи наличие на съществена разлика ($p=0.003$) (Фиг. 7).

Достоверна значимост на резултатите е установена и по отношение на сравняването нивата на iPTH и фосфор в двете изследвани групи ($p=0.002$) (Фиг. 8).

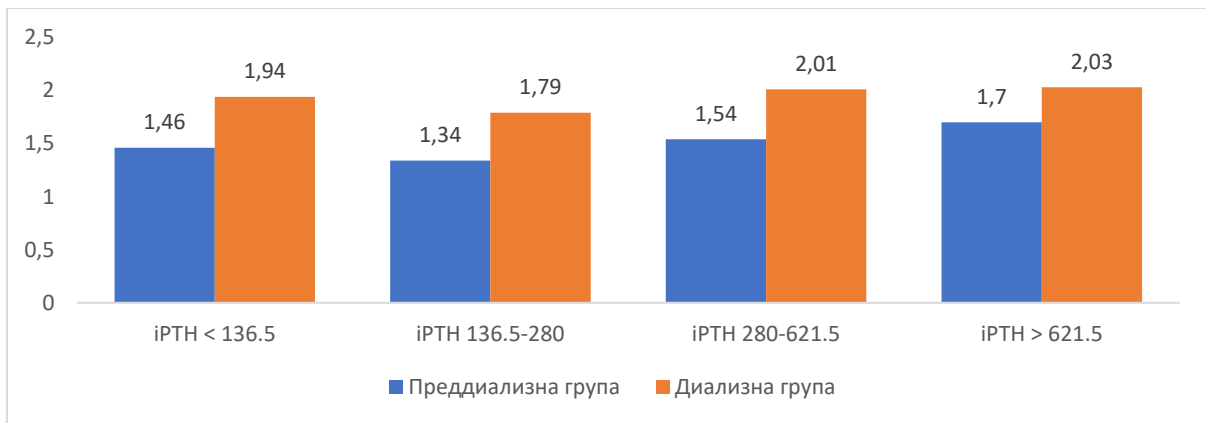
Друга съществена разлика беше намерена и при сравняването на нивата на iPTH и iFGF-23 в двете изследвани групи ($p<0.001$) (Фиг. 9).



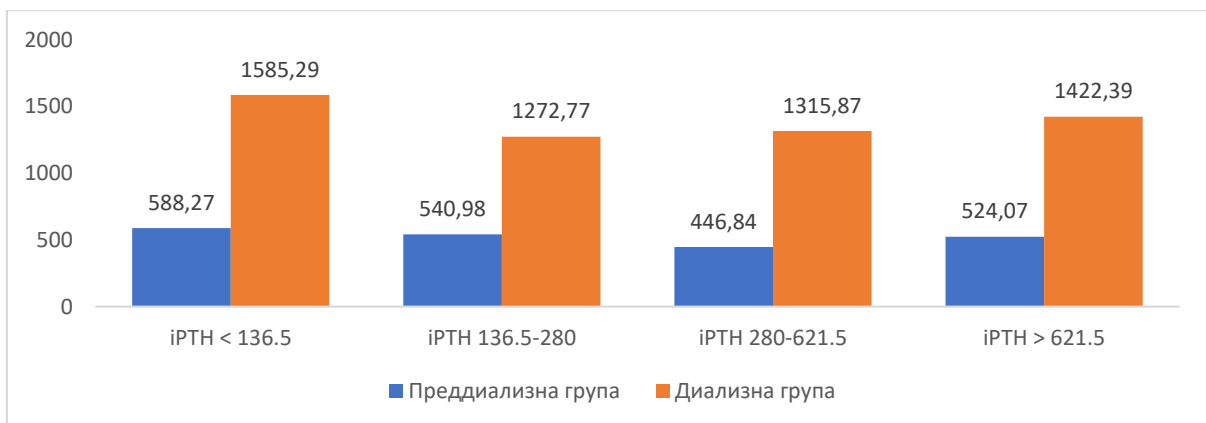
Фиг. 6. Зависимост между iPTH и ERI



Фиг. 7. Сравнителен анализ между нивата на iPTH и ERI според изследваните групи



Фиг. 8. Сравнителен анализ между нивата на iPTH и фосфор според изследваните групи

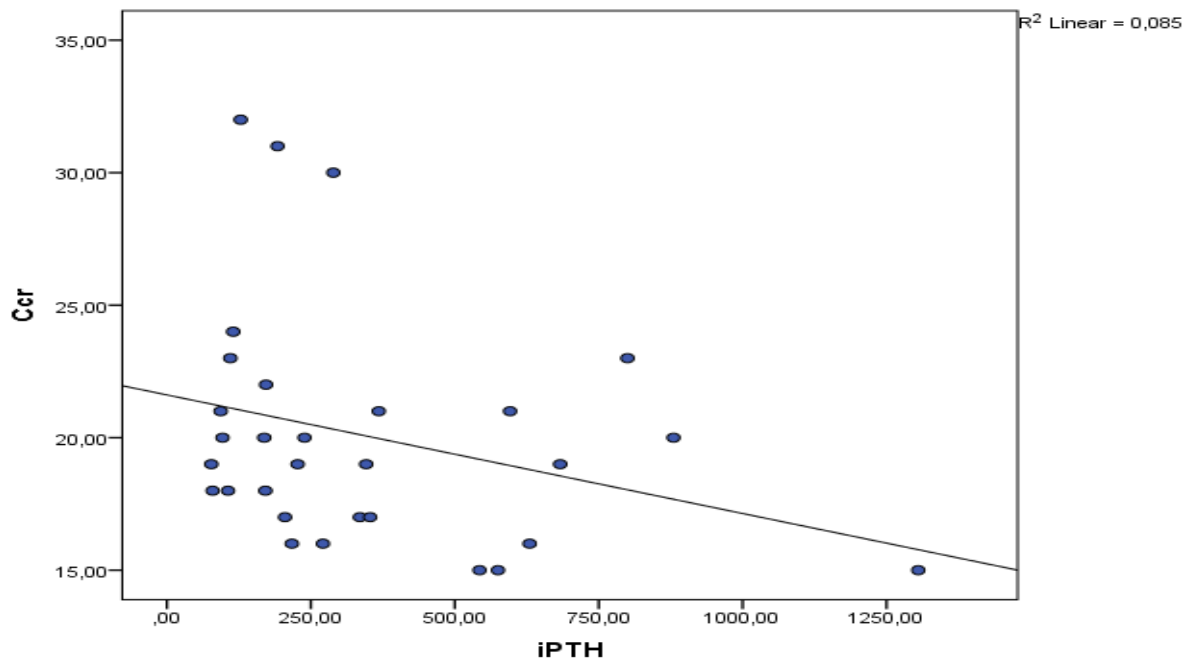


Фиг. 9. Сравнителен анализ между нивата на iPTH и iFGF-23 според изследваните групи

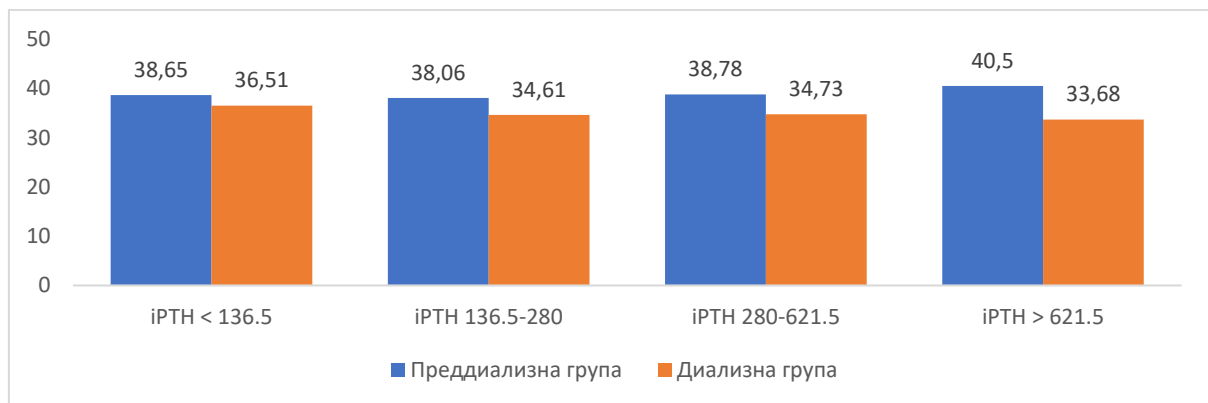
При сравнителен анализ на резултатите между iPTH и нивата на хемоглобин не се намери разлика.

Установена е слаба към умерена обратнопропорционална зависимост между iPTH и креатининовия клирънс в групата на пациентите в преддиализен стадий ($r=-0.292$; $p<0.05$) (Фиг. 10).

Откри се съществена и достоверна разлика в нивата на албумин според iPTH между двете изследвани групи ($p=0.003$), като в преддиализната група се наблюдава повишаване на нивата на албумин с увеличаване нивата на iPTH, докато в диализната група се установява обратната тенденция (Фиг. 11).



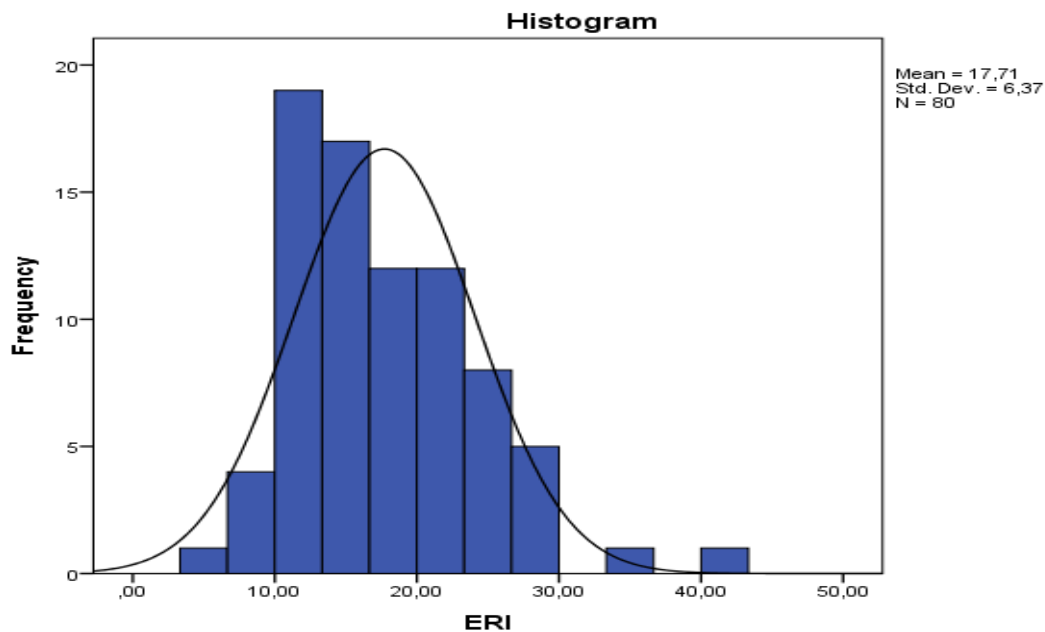
Фиг. 10. Зависимост между iPTH и креатининовия клирънс



Фиг. 11. Сравнителен анализ между нивата на iPTH и албумин според изследваните групи

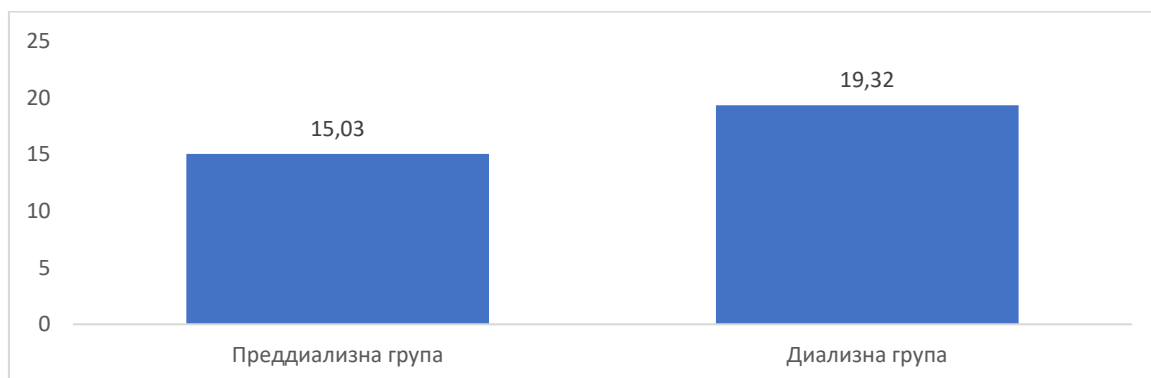
4.3. Други фактори, отговорни за развитието на еритропоетинова резистентност (ниво на серумно желязо, фолиева киселина, витамин В12, разтворим еритропоетинов рецептор, антитела срещу еритропоетин, адекватност и продължителност на хемодиализното лечение) при пациенти с хронично бъбречно заболяване.

Средната стойност на ERI е 17.71 ± 6.37 , като минималната е 5.95, а максималната 41.0 (Фиг. 12).



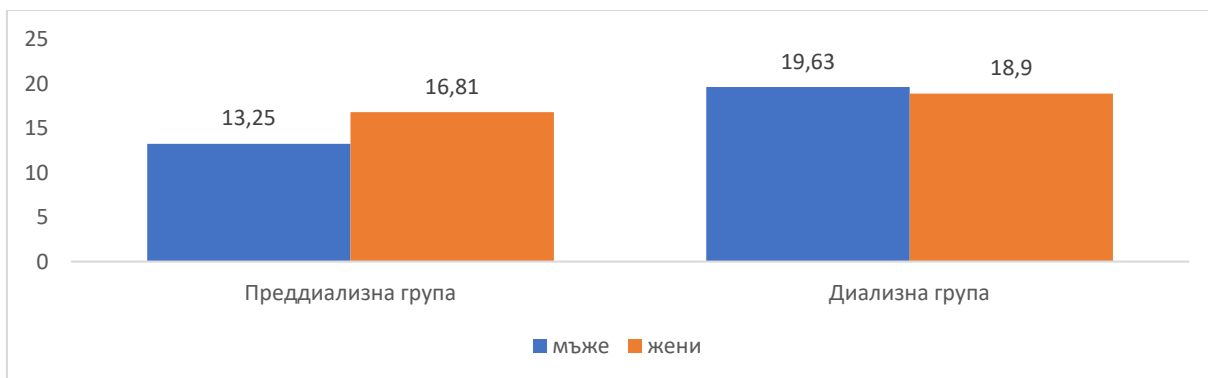
Фиг. 12. Разпределение според ERI

Установена е значима разлика в стойностите на ERI според изследваната група ($p=0.003$), като при пациентите в диализен стадий се наблюдава по-голям риск от развитие на еритропоетинова резистентност (Фиг. 13).



Фиг. 13. Средни стойности на ERI според изследваната група

Не се установява връзка между ERI с пола и възрастта на изследваните пациенти. Въпреки това може да се каже, че в преддиализната група ERI има по-ниски стойности при мъжете ($p<0.05$), докато в диализната група няма съществена разлика (фиг. 14).



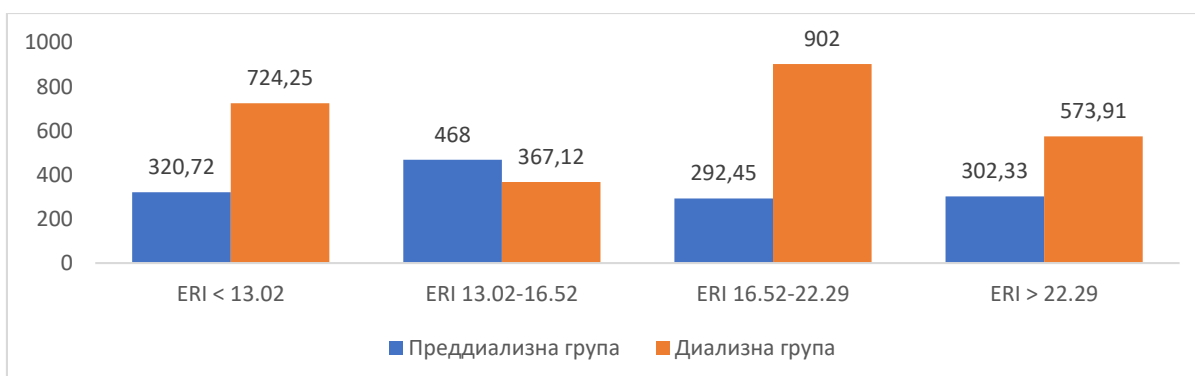
Фиг. 14. Сравнителен анализ на ERI според пола и изследваната група

Не се установява съществена разлика в средните стойности на ERI според диагнозата на пациентите (фиг. 15).



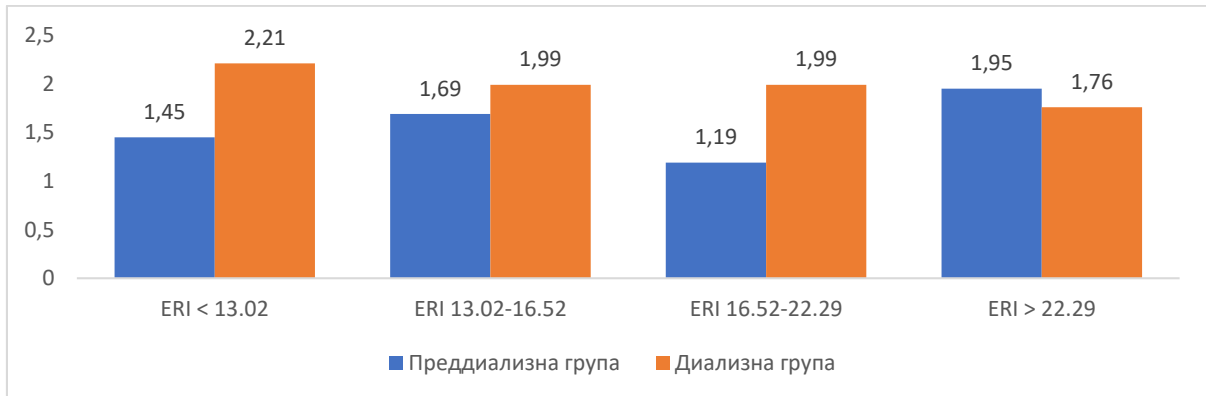
Фиг. 15. Средни стойности на ERI според диагнозата

Намерена е достоверна разлика в средните концентрации на iPTH според стойностите на ERI в двете изследвани групи ($p=0.042$) (фиг. 16).



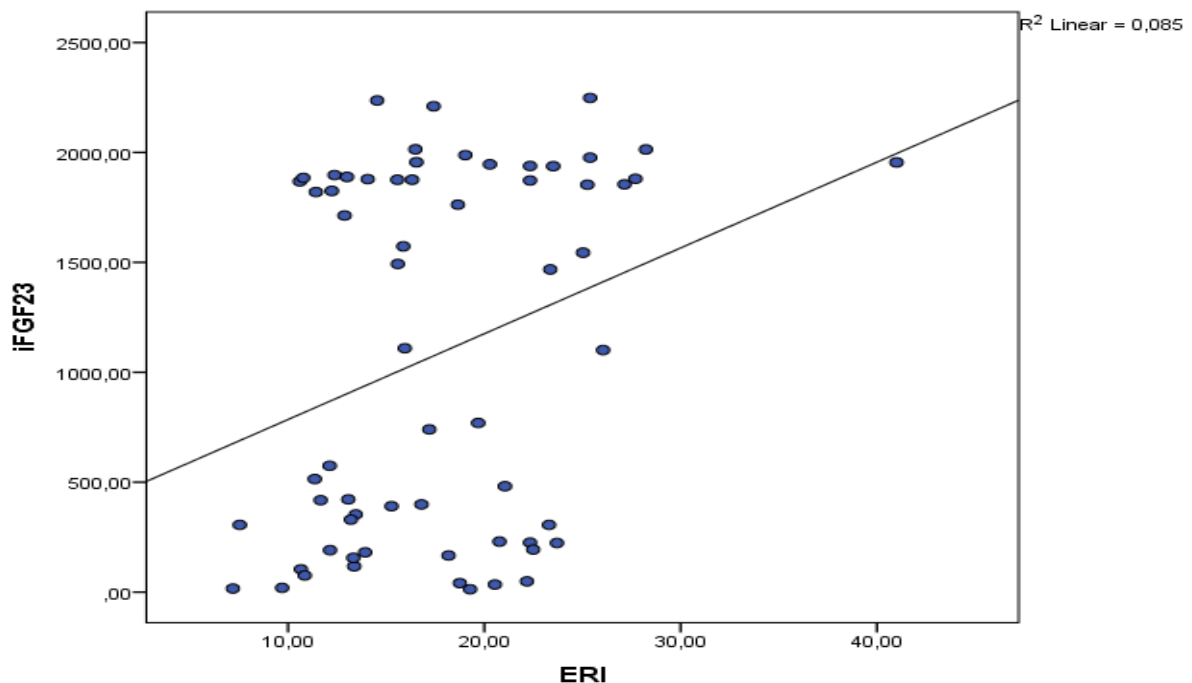
Фиг. 16. Сравнителен анализ между нивата на ERI и iPTH според изследваните групи

Не се установява разлика в нивата на калций според ERI между пациентите в преддиализната и диализната група. От друга страна се открива значима достоверност по отношение на нивата на фосфор според ERI между пациентите в двете групи ($p=0.002$) (Фиг. 17).



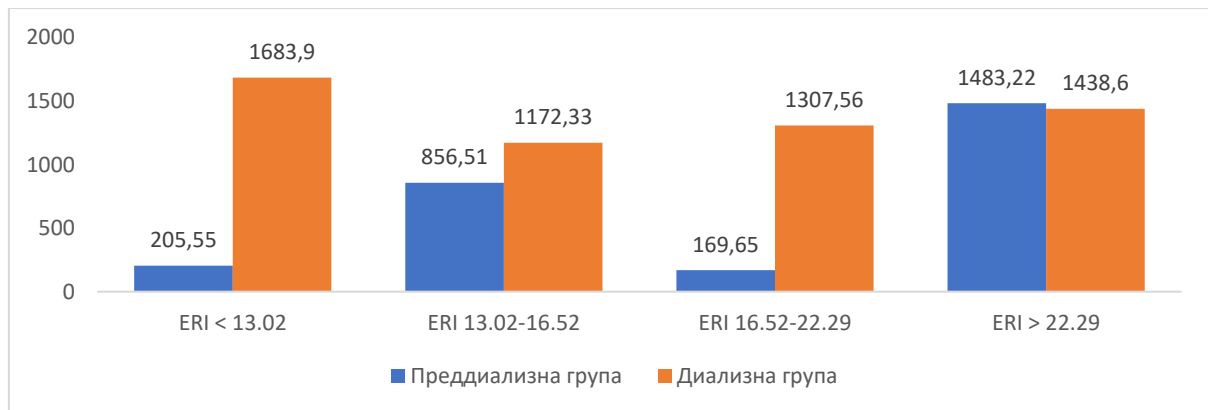
Фиг. 17. Сравнителен анализ между нивата на ERI и нивата на фосфор според изследваните групи

Установена е правопрпорционална умерена звисимост между ERI и iFGF-23 ($r=0.30$; $p=0.02$), като високите нива на ERI корелират с високите нива на iFGF-23 (Фиг. 18).



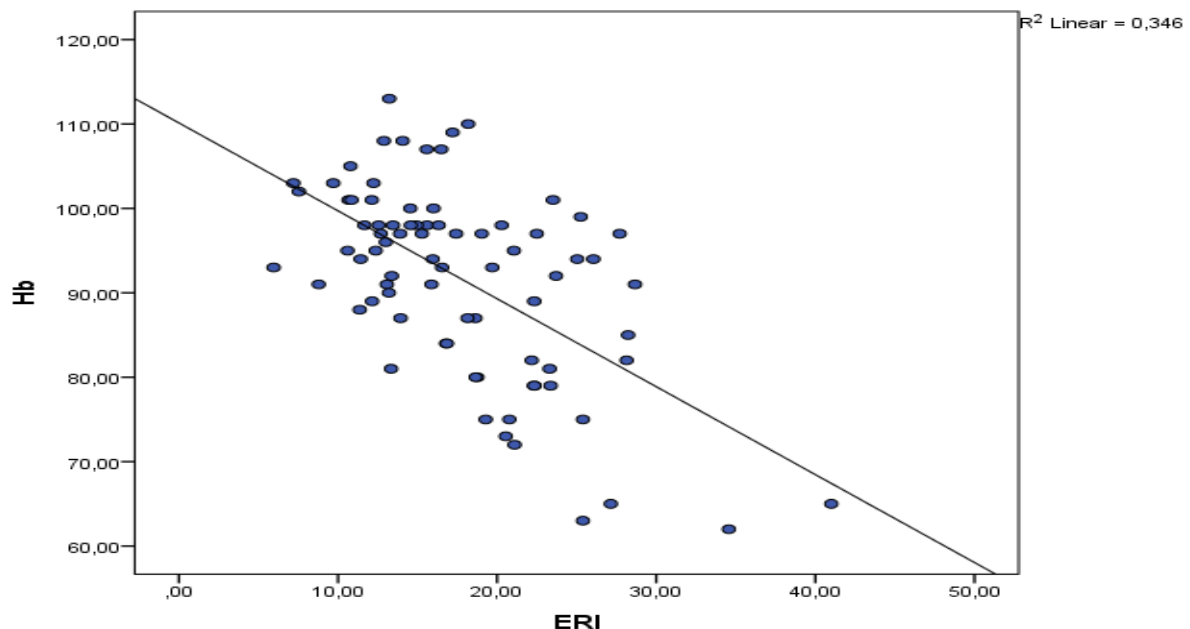
Фиг. 18. Корелация между ERI и iFGF-23

При провеждане на сравнителен анализ между нивата на iFGF-23 според нивата на ERI се установяват значително по-високи стойности при пациентите в диализния стадий ($p < 0.001$), с изключение на най-високите нива на ERI > 22.29 където и в двете групи нивата на iFGF-23 са високи (съответно 1483.22pg/ml за пациентите в преддиализната група към 1438.60pg/ml за пациентите в диализната група) (фиг. 19).



Фиг. 19. Сравнителен анализ между нивата на ERI и нивата на iFGF-23 според изследваните групи

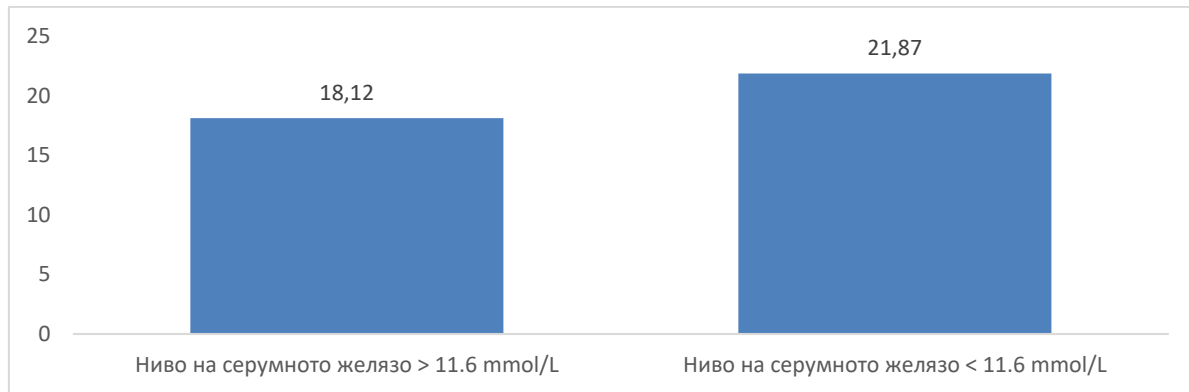
ERI корелира силно негативно с нивата на хемоглобина ($r = -0.588$; $p < 0.001$) (Фиг. 20). Не се установява съществена разлика между нивата на хемоглобина според стойностите на ERI в двете изследвани групи.



Фиг. 20. Корелационен анализ между нивата на ERI и нивата на хемоглобин

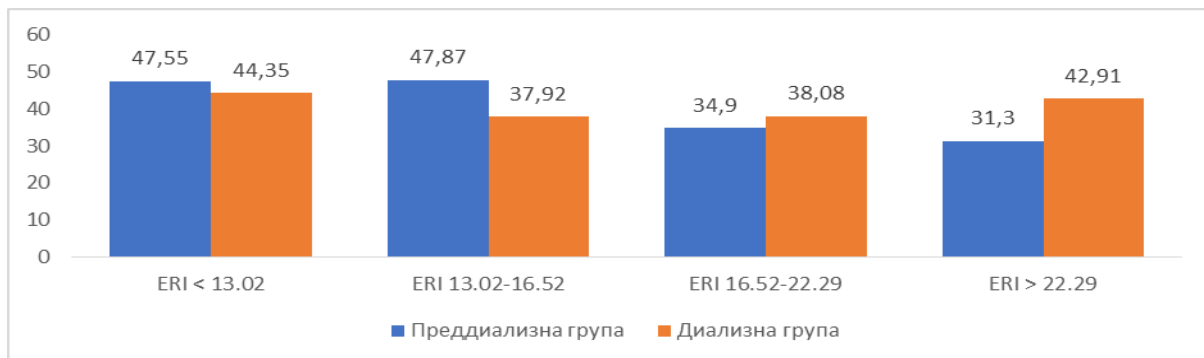
ERI корелира умерено обратнопорционално с URR ($r=-0.305$; $p=0.031$), което означава, че неадекватното диализно лечение се асоциира с повишен риск от развитие на еритропоетинова резистентност.

Железният дефицит също се свързва с повишен индекс на еритропоетинова резистентност ($r=-0.398$; $p=0.004$), като нивата на серумното желязо са сигнификантно по-ниски при $ERI > 15.0$ ($p<0.05$) (Фиг. 21).



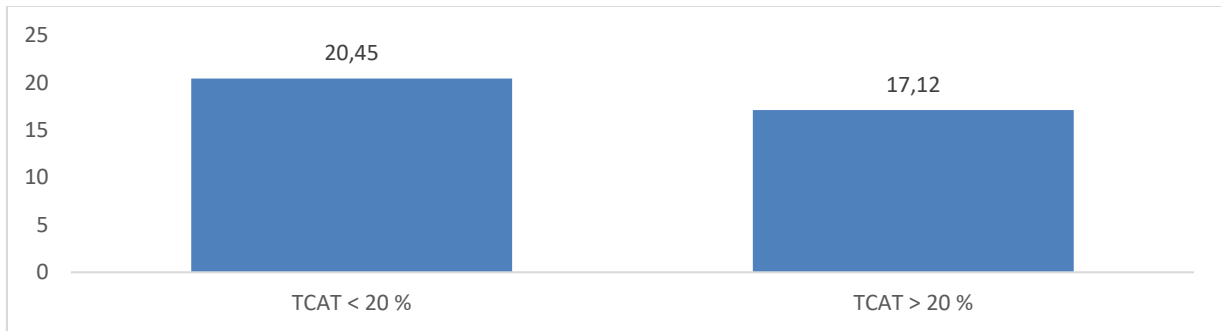
Фиг. 21. Средни стойности на ERI според серумните нива на желязо

При анализа на ТЖСК според нивата на ERI и изследваните групи се наблюдават значително по-високи нива на ТЖСК при $ERI > 22.29$ в диализната група ($p=0.004$) (Фиг. 22).



Фиг. 22. Сравнителен анализ между нивата на ERI и ТЖСК според изследваните групи

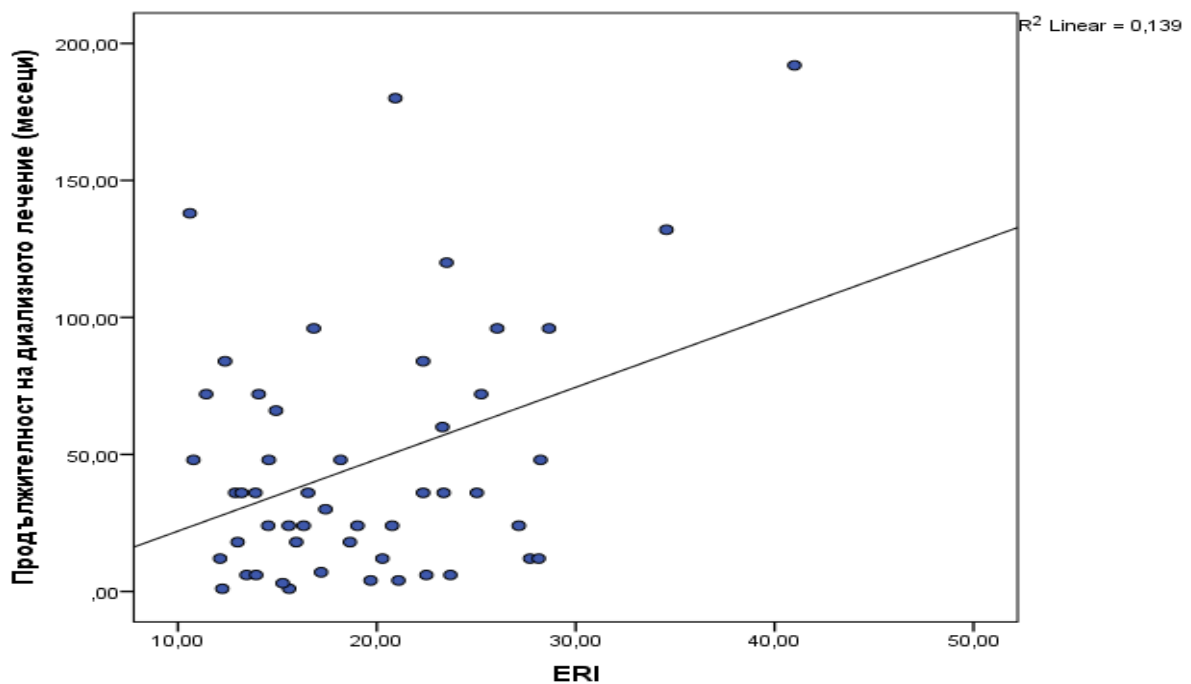
ТСАТ също корелира негативно с ERI ($r=-0.366$; $p=0.009$), като ниските стойности на ТСАТ са свързани с развитие на еритропоетинова резистентност. При пациентите с $ТСАТ < 20\%$ се установяват по-високи нива на ERI, в сравнение с тези с $ТСАТ > 20\%$ ($p<0.05$) (Фиг. 23).



Фиг. 23. Средни стойности на ERI според стойностите на TCAT

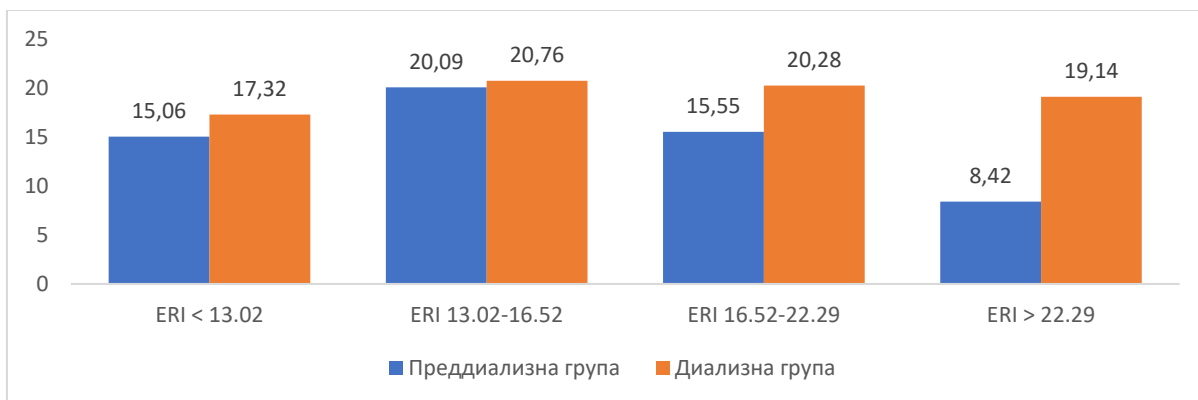
При извършване на мултирегресионен стъпков анализ се установи, че основен предиктор за намален отговор спрямо лечението с ЕСА са нивата на серумното желязо ($p=0.025$).

Продължителността на хемодиализното лечение има умерена правопрпорционална зависимост с ERI ($r=0.373$; $p=0.008$). Колкото по-продължително е хемодиализното лечение толкова повече се увеличава рискът за развитие на еритропоетинава резистентност (Фиг. 24).



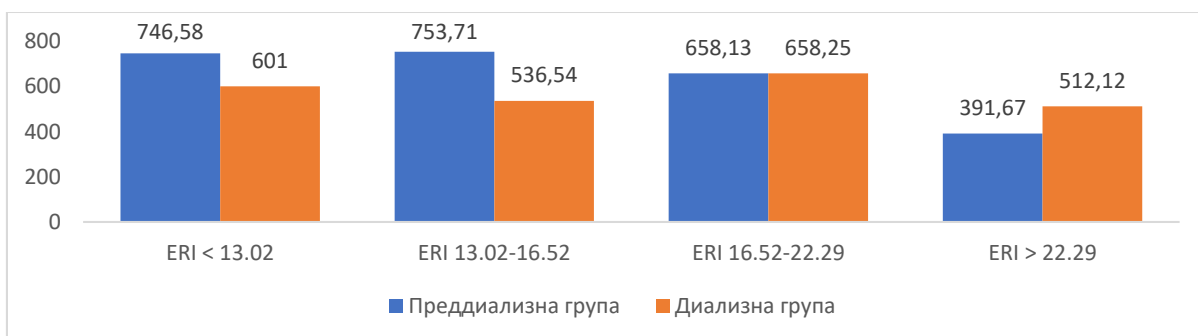
Фиг. 24. Корелационна зависимост между ERI и продължителността на диализното лечение

Не се установява зависимост или съществена разлика в нивата на фолиевата киселина и ERI, като при пациентите от диализната група се наблюдават по-високи нива на фолиевата киселина, което се дължи на пероралната субституция (Фиг. 25).



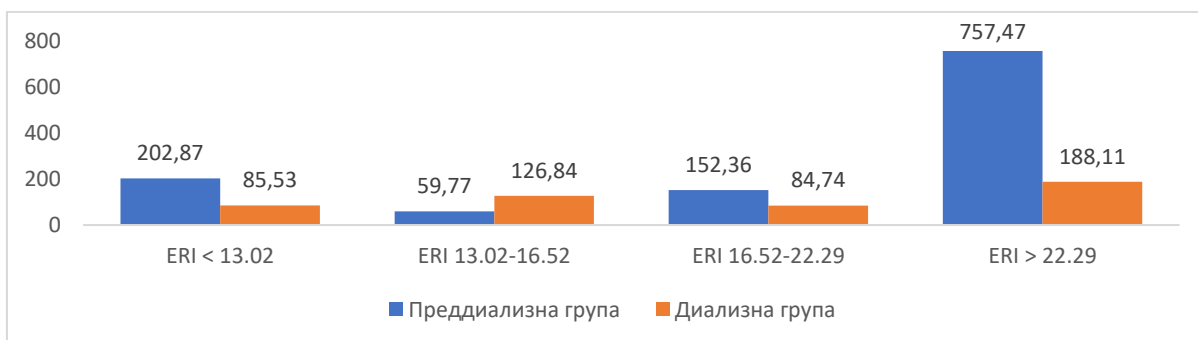
Фиг. 25. Сравнителен анализ между нивата на ERI и нивата на фолиева киселина според изследваните групи

Подобни резултати се установяват и по отношение на концентрациите на витамин В12 и нивата на ERI в двете изследвани групи, където при пациентите в диализната група се наблюдава компенсаторното въздействие на лечението с Витамин В12 (Фиг. 26).



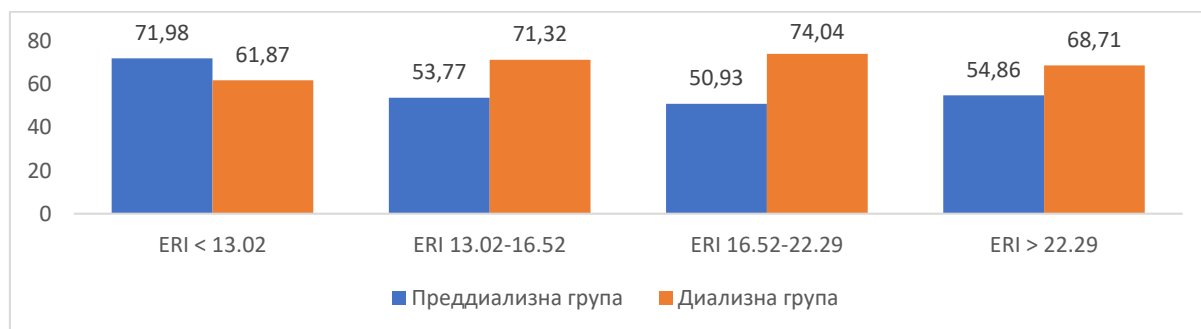
Фиг. 26. Сравнителен анализ между нивата на ERI и нивата на витамин В12 според изследваните групи

Намерена е съществена разлика в концентрациите на sEPOR според нивата на ERI между двете изследвани групи ($p=0.022$) (Фиг. 27).



Фиг. 27. Сравнителен анализ между нивата на ERI и sEPOR според изследваните групи

Въпреки, че се наблюдават различия в стойностите на антителата срещу еритропоетин според нивата на ERI между пациентите в преддиализния и диализния стадий, не се доказва наличието на значима достоверност (Фиг. 28).



Фиг. 28. Сравнителен анализ между нивата на ERI и antiEPOab според изследваните групи

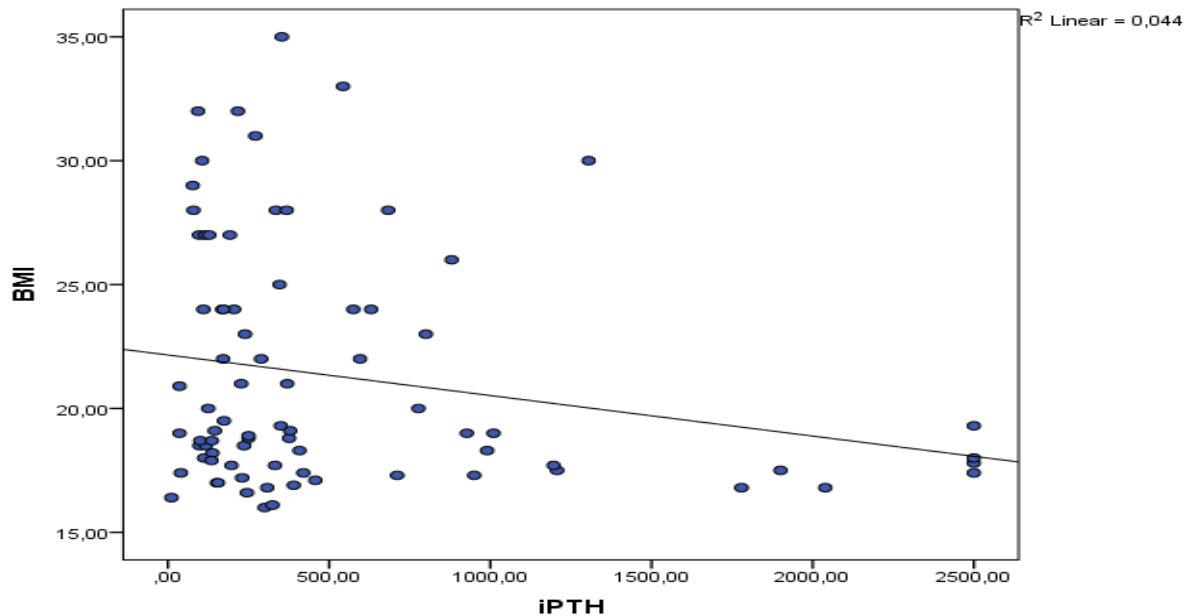
4.4. Корелация между някои маркери за минерално-костната обмяна (в това число iPTH, FGF-23) и показатели, обуславящи еритропоетинова резистентност (ниво на серумно желязо, фолиева киселина, витамин B12, разтворим еритропоетинов рецептор, антитела срещу еритропоетин, CRP) при пациенти с хронично бъбречно заболяване.

На табл. 3 е представена характеристиката на пациентите и сравнителен анализ на изследваните показатели между пациентите в преддиализния и диализен стадий.

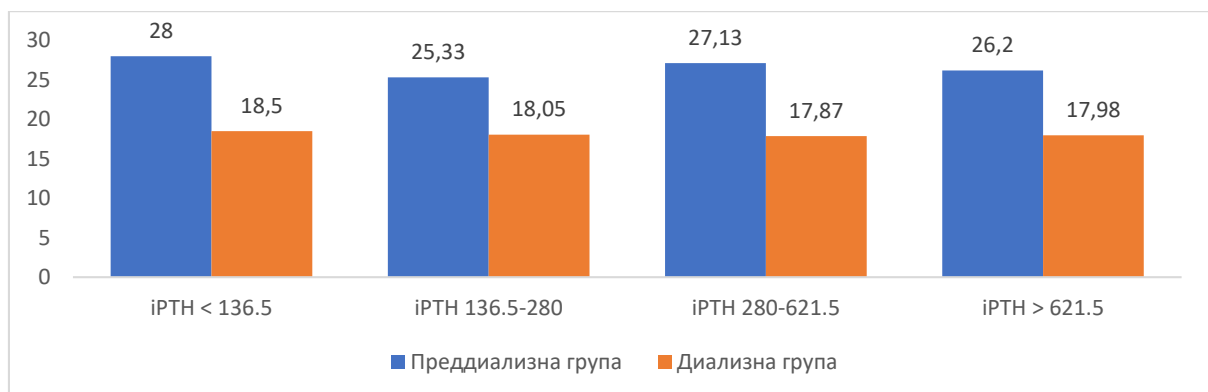
Табл. 3. Характеристика на пациентите според изследваните показатели

Показател		Преддиализна група (n=30)	Диализна група (n=50)	P value
BMI	mean±SD (range)	26.67±3.67 (21-35)	18.09±1.14 (16-21)	<0.001
CRP	mean±SD (range)	17.93±18.48 (0.13-81.19)	26.67±13.16 (1.22-57.06)	0.016
Фолиева киселина	mean±SD (range)	15.70±8.59 (2.09-30.0)	19.54±8.71 (2.10-30.0)	0.05
Витамин B12	mean±SD (range)	689.17±633.13 (210.0-3542.0)	567.76±254.15 (226.0-1975.0)	0.231
Серумно желязо	mean±SD (range)	10.52±4.66 (1.10-23.60)	9.88±5.46 (1.20-30.10)	0.593
ТЖСК	mean±SD (range)	42.63±9.74 (19.30-58.70)	40.68±9.77 (20.90-64.20)	0.391
ТСАТ	mean±SD (range)	24.66±10.14 (12.0-59.0)	28.52±16.65 (2.30-95.0)	0.254
sEPOR	mean±SD (range)	211.47±378.85 (2.60-1676.5)	130.96±157.92 (35.4-970.80)	0.188
antiEPOab	mean±SD (range)	60.41±18.89 (25.11-98.42)	69.57±29.69 (27.46-132.47)	0.134

Намерена е слаба обратнопропорционална зависимост между нивата на iPTH и BMI ($r=-0.211$; $p=0.041$) (Фиг. 29), като се установява и съществена разлика в нивата на iPTH и BMI между изследваните групи ($p<0.001$). Пациентите в диализния стадий са предимно с поднормено тегло (Фиг. 30).

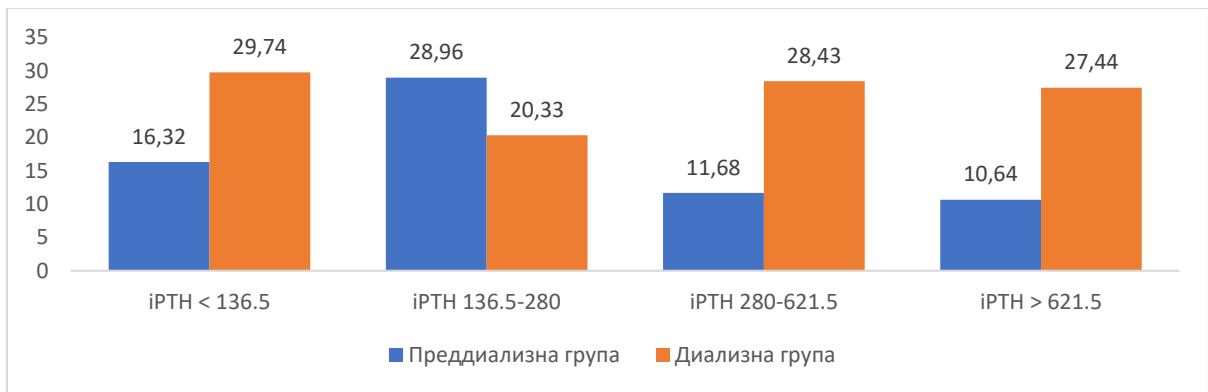


Фиг. 29. Зависимост между iPTH и BMI



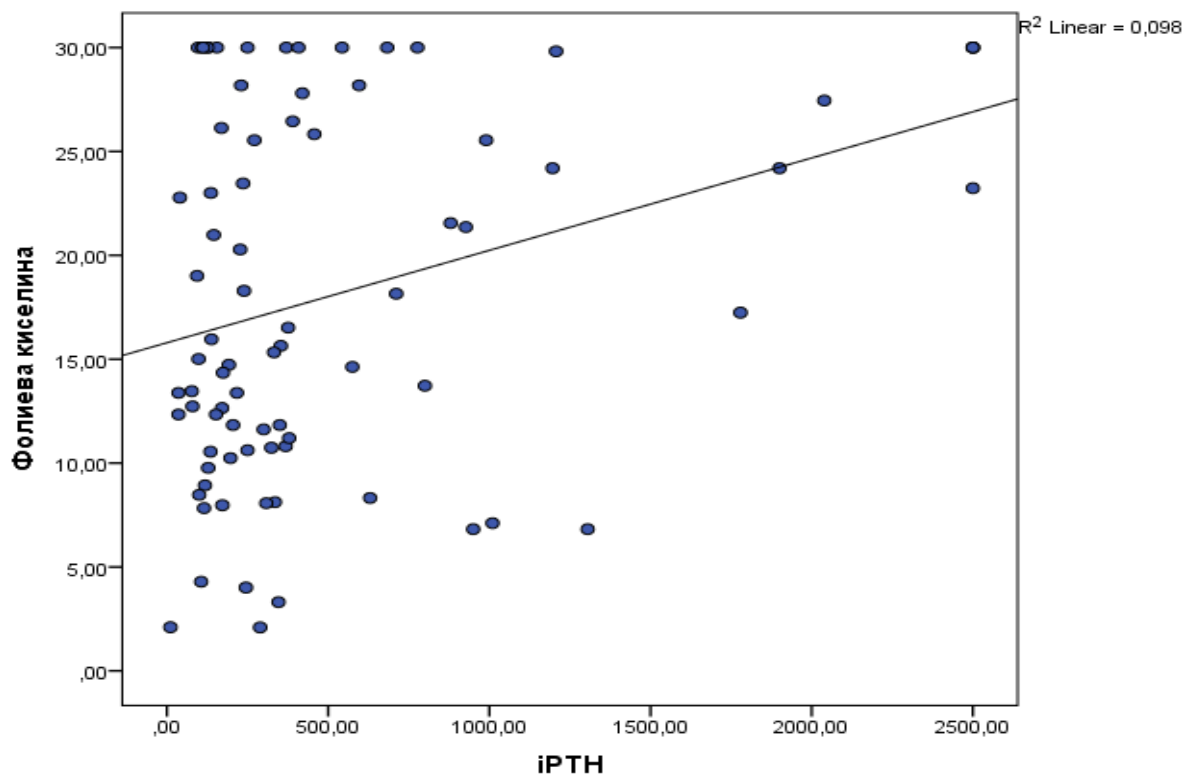
Фиг. 30. Сравнителен анализ между нивата на iPTH и BMI според изследваните групи

При анализа на CRP не се установи зависимост с нивата на iPTH, но се доказва наличието на съществена разлика между изследваните групи ($p=0.016$). Пациентите в диализната група имат значително по-високи нива на CRP (фиг. 31).

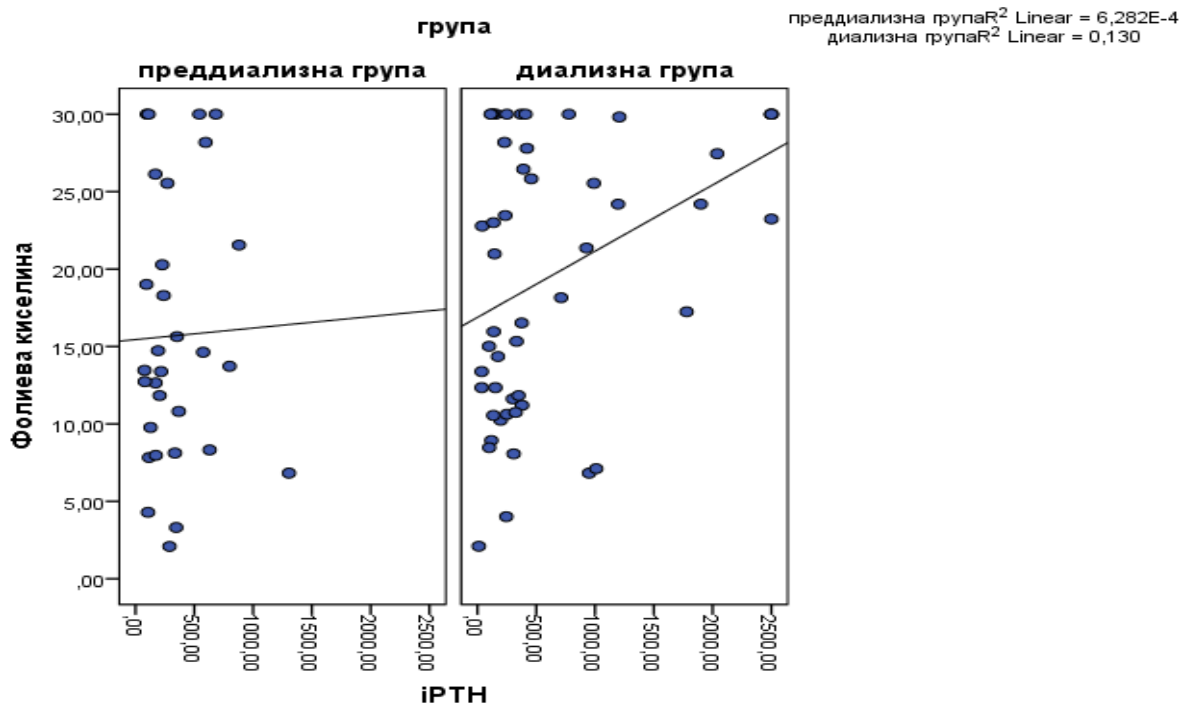


Фиг. 31. Сравнителен анализ между нивата на iPTH и CRP според изследваните групи

Установи се умерена правопрпорционална зависимост между нивата на iPTH и стойностите на фолиевата киселина ($r=0.313$; $p=0.005$) (Фиг. 32), като има разлика в коефициента на корелация между двата показателя в преддиализната и диализна групи (Фиг. 33). Вероятно обяснение на този факт е, че пациентите в диализната група провеждат субституираща терапия с фолиева киселина.

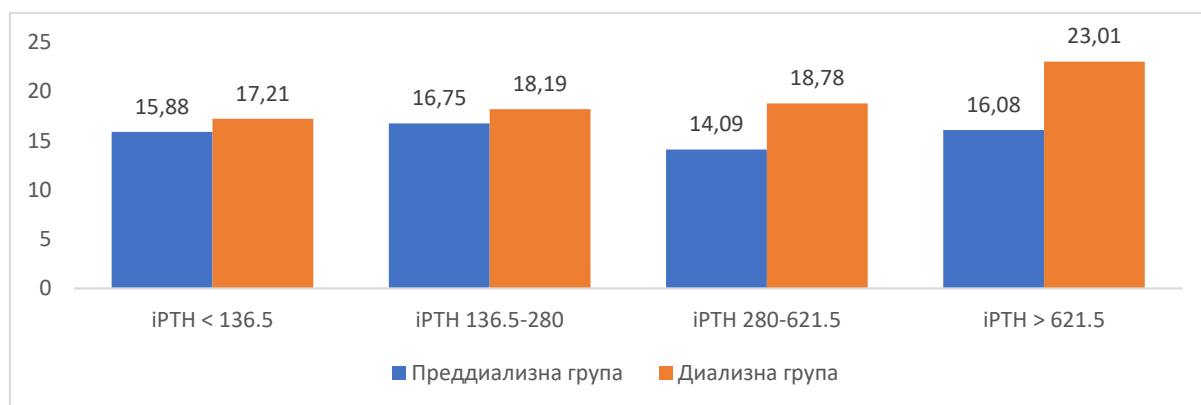


Фиг. 32. Зависимост между нивата на iPTH и стойностите на фолиева киселина



Фиг. 33. Зависимост между нивата на iPTH и стойностите на фолиева киселина в двете изследвани групи

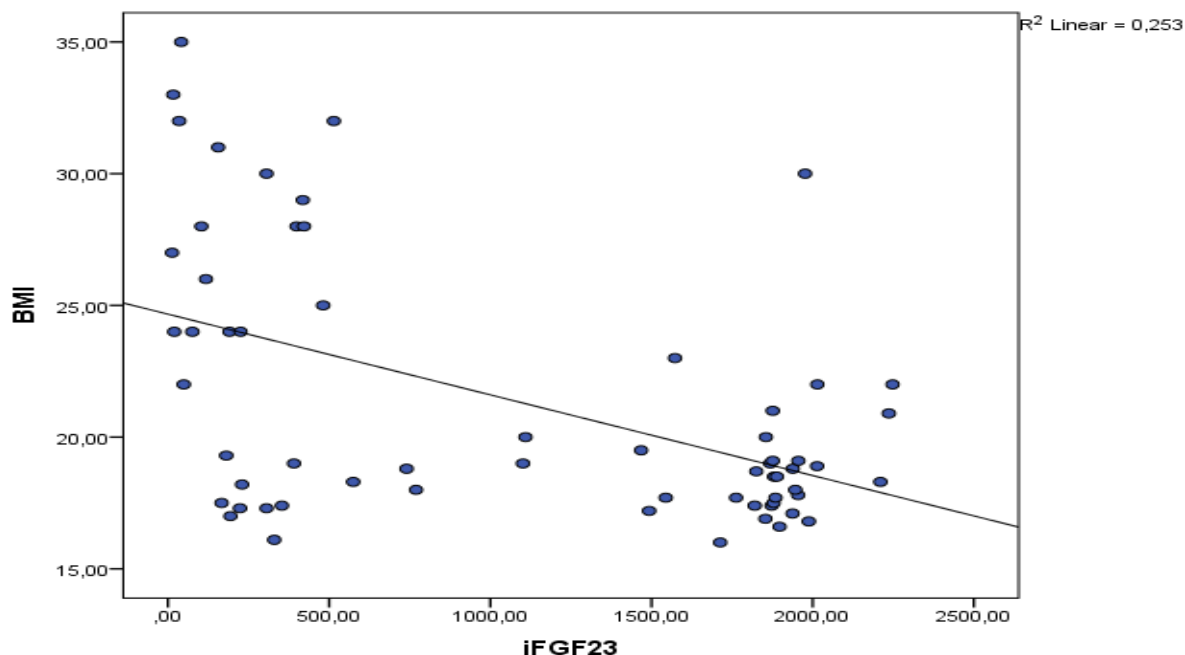
Пациентите в преддиализната група имат приблизително еднакви нива на фолиева киселина в четирите групи на iPTH, докато при тези в диализната група нивата на фолиева киселина при iPTH < 136.5pg/ml са значително по-ниски в сравнение с тези с групата iPTH > 621.5pg/ml (съответно 17.21 към 23.01; $p < 0.05$) (Фиг. 34).



Фиг. 34. Сравнителен анализ между нивата на iPTH и фолиева киселина според изследваните групи

Не се установява зависимост между нивата на iPTH и витамин B12, серумното желязо, ТЖСК, ТСАТ, sEPOR, antiEPoAb както и съществена разлика между двете изследвани групи. Зависимост не се намери и с URR.

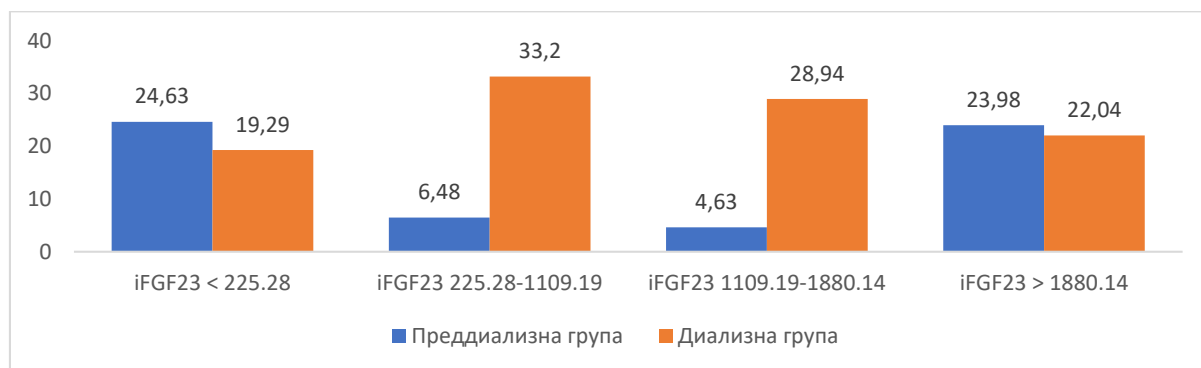
Откри се обратнопропорционална силна зависимост между нивата на iFGF-23 и BMI ($r=-0.503$; $p<0.001$) (Фиг. 35).



Фиг. 35. Зависимост между нивата на iFGF-23 и BMI

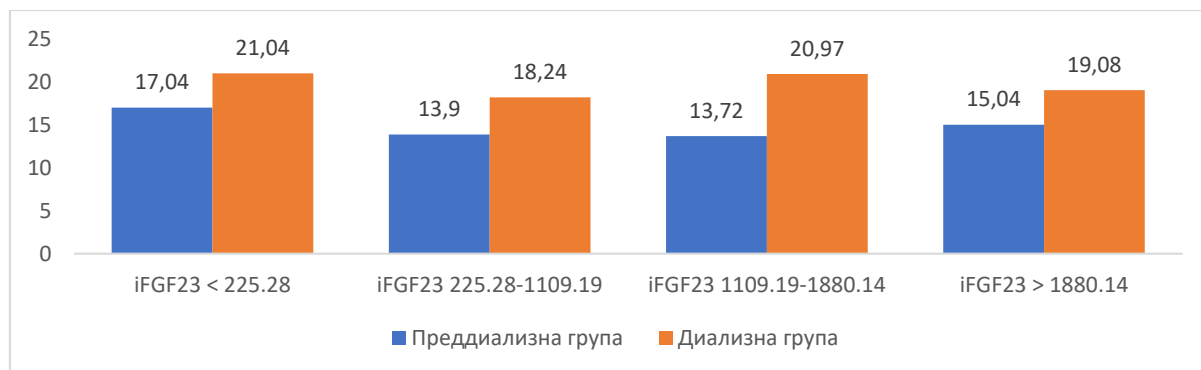
Не се намери зависимост между нивата на iFGF-23 с CRP, фолиева киселина, витамин B12, серумно желязо, ТЖСК, ТСАТ, sEPOR, антителата срещу еритропоетин и URR.

Установена е съществена разлика в нивата на iFGF-23 и CRP според изследваните групи ($p<0.05$), като при пациентите в преддиализната група се наблюдава спадане на нивата на CRP при $iFGF-23 < 1880.14 \text{ pg/ml}$, докато при пациентите в диализната група наблюдаваме повишаване на нивата на CRP при $iFGF-23 < 1109.19 \text{ pg/ml}$, след което бавно започва намаляване на стойностите на CRP, които остават над допустимата референтна граница (Фиг. 36).



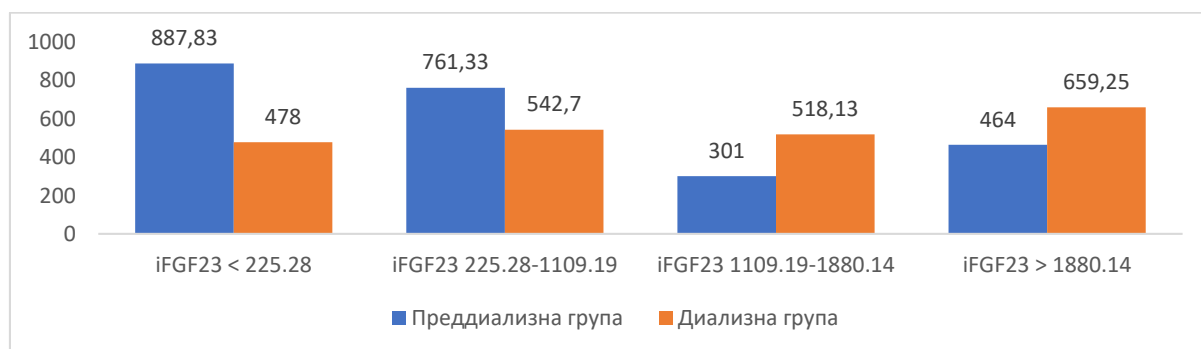
Фиг. 36. Сравнителен анализ между нивата на iFGF-23 и CRP според изследваните групи

При анализа на измененията в нивата на фолиевата киселина според нивата на iFGF-23 се наблюдава статистически значима разлика между двете изследвани групи ($p < 0.05$), като нивата на фолиевата киселина при пациентите в диализния стадий са по-високи в сравнение с тези в преддиализния стадий, което се дължи на провежданото лечение в първата група (Фиг. 37).



Фиг. 37. Сравнителен анализ между нивата на iFGF-23 и фолиевата киселина според изследваните групи

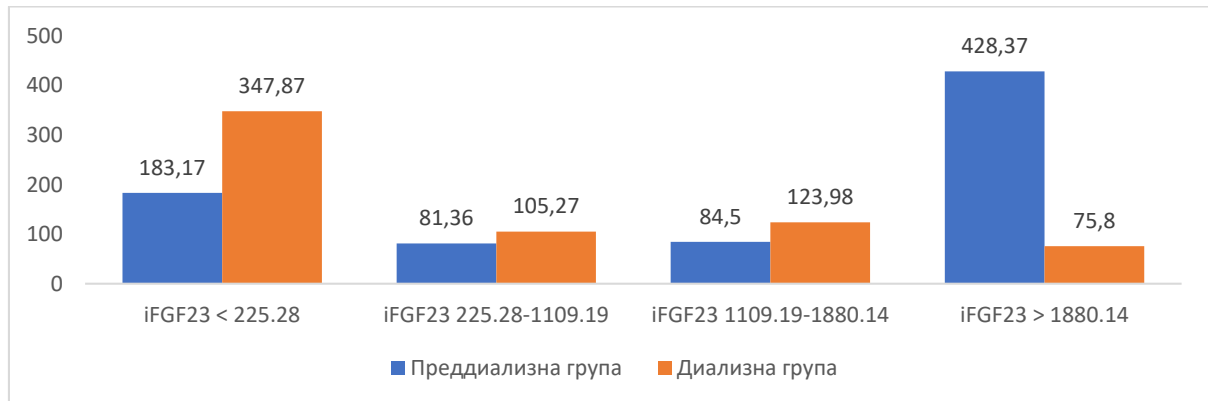
На фиг. 38 е представен сравнителен анализ между нивата на iFGF-23 и Витамин В12 според изследваните групи, където са налице две съществени разлики. Първата разлика е в нивата на Витамин В12, които значително се понижават с повишаване концентрациите на iFGF-23 при пациентите в преддиализната група ($p < 0.01$). Втората разлика е в нивата на Витамин В12 в двете изследвани групи, като при iFGF-23 от 1109.19 - 1880,14 pg/ml и > 1880.14 pg/ml, концентрациите на Витамин В12 са значително по-високи при пациентите в диализния стадий ($p < 0.01$).



Фиг. 38. Сравнителен анализ между нивата на iFGF-23 и Витамин В12 според изследваните групи

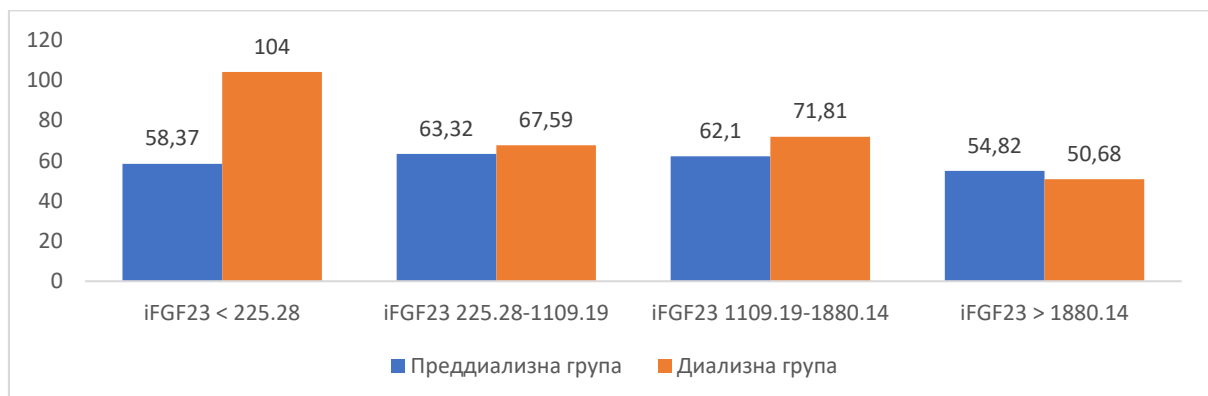
При анализа на нивата на iFGF-23 и sEPOR според изследваните групи има достоверно значима разлика при iFGF23 < 225.28 pg/ml, където стойностите на sEPOR са значително по-високи при пациентите в диализната група ($p < 0.001$) (Фиг. 39).

Другата съществена промяна е при iFGF-23 > 1880.14 pg/ml, където стойностите на sEPOR са значително по-високи при пациентите в преддиализната група (p<0.001).



Фиг. 39. Сравнителен анализ между нивата на iFGF-23 и sEPOR според изследваните групи

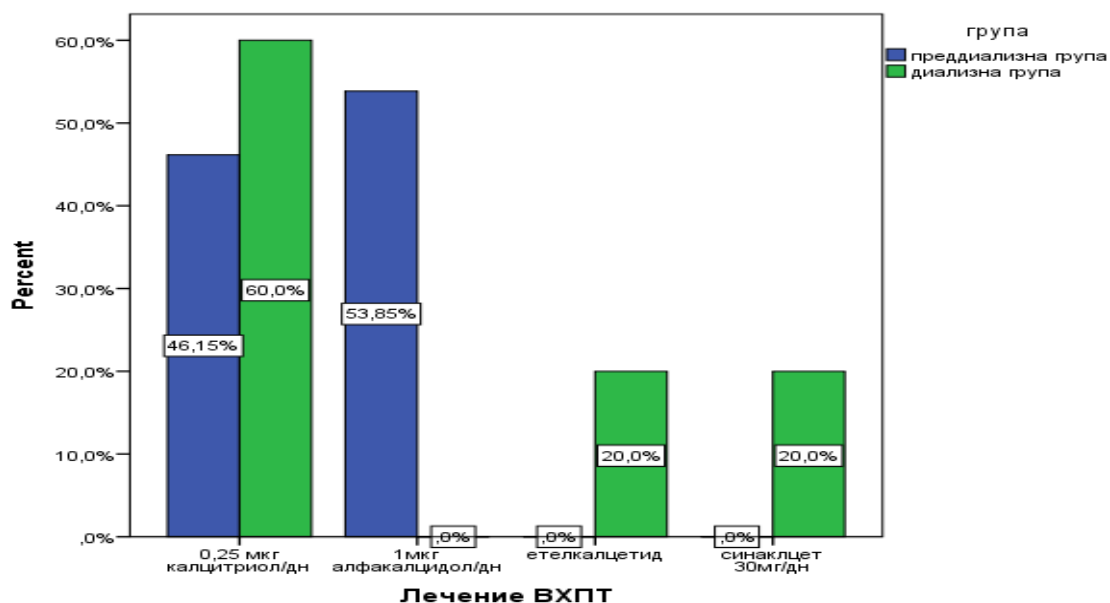
Съществена разлика в концентрациите на antiEPOab са наблюдава само при iFGF-23 < 225.28 pg/ml, където нивата на antiEPOab са значително по-високи при пациентите в диализната група (p<0.001) (Фиг. 40).



Фиг. 40. Сравнителен анализ между нивата на iFGF-23 и antiEPOab според изследваните групи

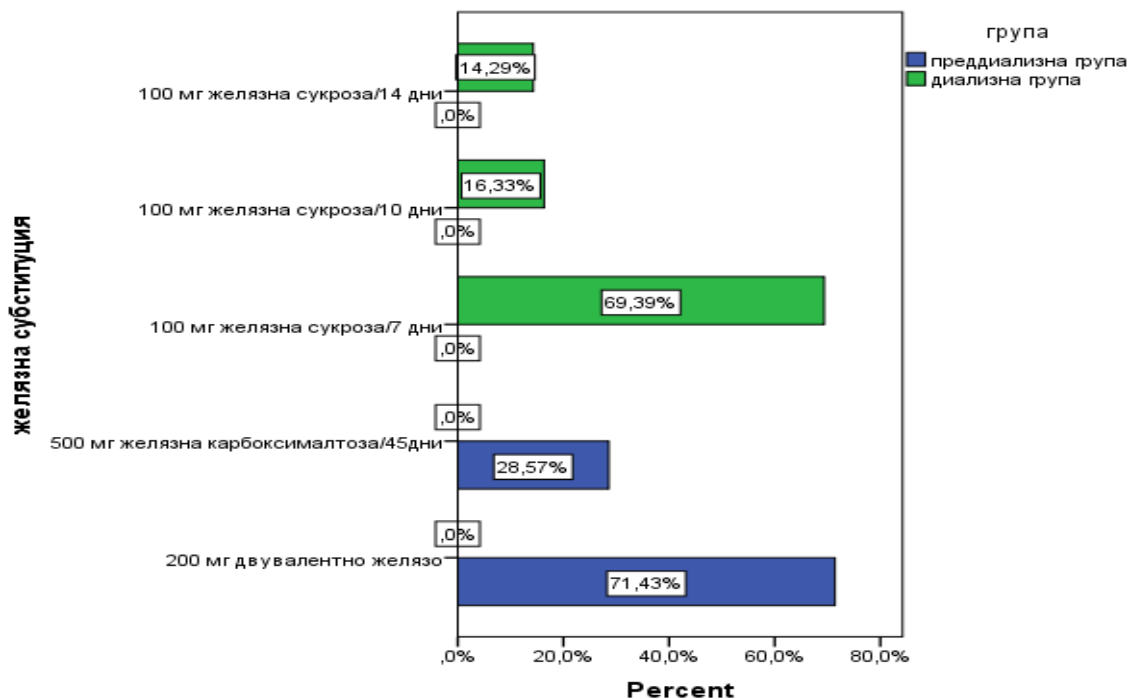
4.5. Съпоставка на резултатите от лечението на вторичния хиперпаратиреозидизъм и анемичния синдром и нужните дози на медикаментите

Установява се статистически значима разлика в лечението на вторичния хиперпаратиреозидизъм при пациентите в преддиализния и диализен стадий (p=0.001) (Фиг. 41). Пациентите в преддиализната група се лекуват основно с калцитириол 0.25 мкг/ден и алфакалцидол 1 мкг/ден.



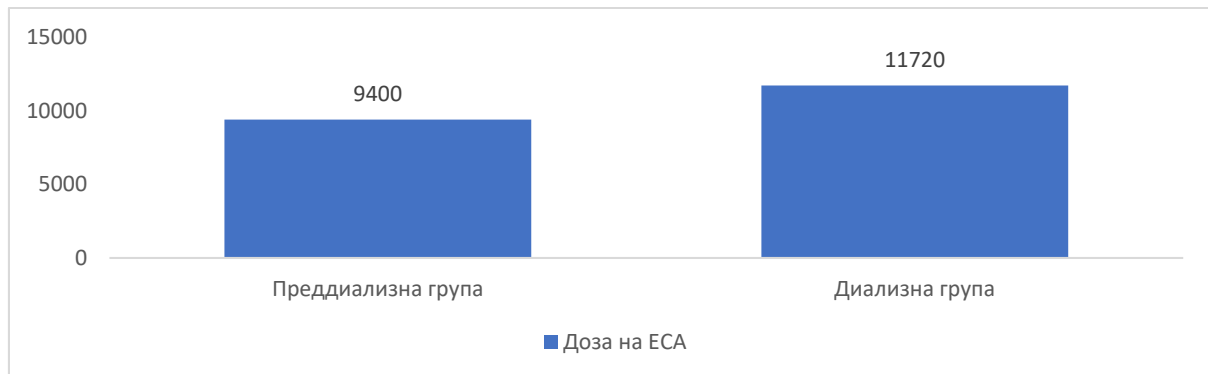
Фиг. 41. Сравнителен анализ на лечението на вторичния хиперпаратиреоидизъм при пациентите в преддиализния и диализен стадий на ХБЗ

Съществена разлика ($p < 0.001$) и значителна зависимост се установи по отношение на лечението с желязни препарати в двете групи ($r = 0.850$; $p < 0.001$) (Фиг. 42). Пациентите в диализната група се лекуват основно с 100 мг желязна сукроза при различни времеви интервали.



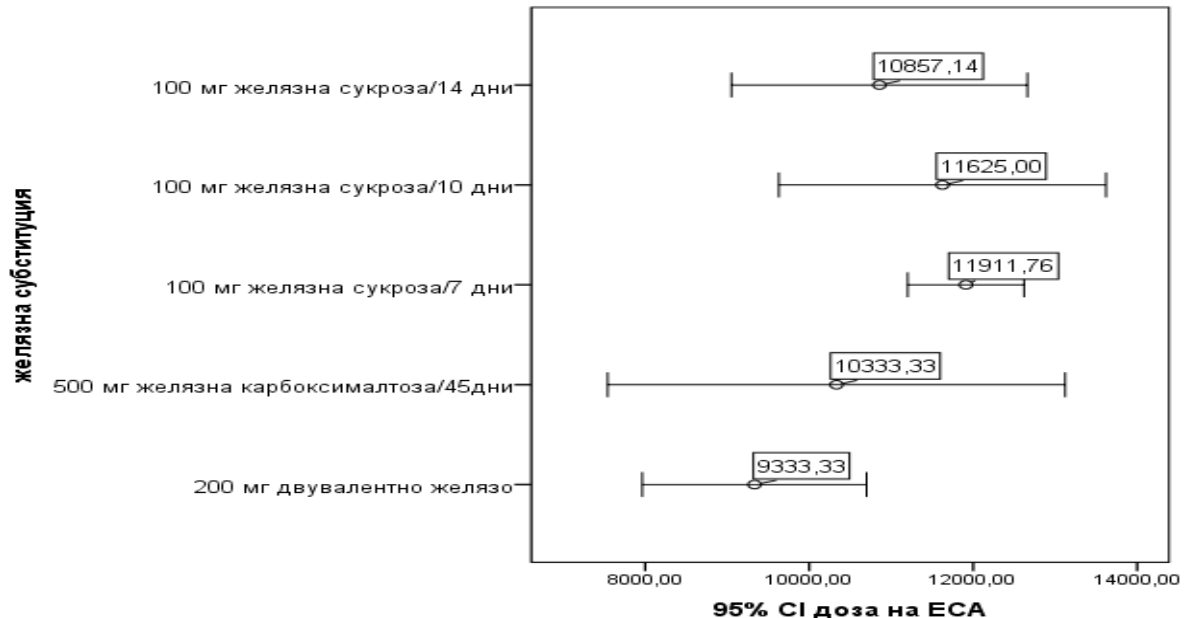
Фиг.42. Сравнителен анализ на лечението с желязни препарати при пациентите в преддиализния и диализен стадий на ХБЗ

Установена е съществена разлика в средната доза на ЕСА при пациентите от двете изследвани групи ($p < 0.001$), като при тези в диализната група се наблюдава необходимост от прилагане на по-високи дози ЕСА (Фиг. 43).



Фиг. 43. Средна доза на ЕСА (IU) при пациентите в двете изследвани групи

Установена е статистически достоверна разлика в средните дози на ЕСА според приложението на железни препарати ($p = 0.007$), като пациентите, които приемат 200 мг двувалентно желязо се лекуват с най-ниски дози ЕСА (9333.33 IU), докато тези, които получават 100 мг желязна сукроза/7 дни се лекуват с най-високи дози ЕСА (11911,76IU) (Фиг. 44).



Фиг. 44. Сравнителен анализ на средните дози на ЕСА (IU) според приема на отделните железни препарати

При сравнителния анализ на стойностите на ERI според проведената терапия на вторичния хиперпаратиреозидизъм се наблюдава съществена разлика ($p = 0.002$), като

пациентите, които приемат синакалцет 30 мг/ден имат най-високи стойности на ERI (табл. 4)

Табл. 4. Сравнителен анализ на стойностите на ERI според проведената терапия на вторичния хиперпаратиреозидизъм

	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
				Lower Bound	Upper Bound		
				Без лечение	47		
0,25 мкг калцитриол/дн	18	16,7661	6,99418	13,2880	20,2442	5,95	34,56
1мкг алфакалцидол/дн	7	15,4357	6,20085	9,7009	21,1705	7,19	22,33
етелкалцетид	4	14,8975	5,92841	5,4641	24,3309	10,60	23,51
синакалцет 30мг/дн	4	29,4325	8,40539	16,0576	42,8074	20,93	41,00
Total	80	17,7120	6,36988	16,2944	19,1295	5,95	41,00

Пациентите, които са без лечение или приемат калцитриол 0.25мкг/ден имат най-ниски нива на iPTH (съответно 387.28pg/ml и 375.88pg/ml), докато тези, които се лекуват с етелкалцетид и синакалцет 30 мг/дн имат най-високи нива на iPTH (съответно 1272.75pg/ml и 1954.00pg/ml) (p<0.001) (табл. 5).

Табл. 5. Сравнителен анализ на стойностите на iPTH според проведената терапия на вторичния хиперпаратиреозидизъм

	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
				Lower Bound	Upper Bound		
				Без лечение	47		
0,25 мкг калцитриол/дн	18	375,8844	476,43184	138,9605	612,8084	10,90	1779,00
1мкг алфакалцидол/дн	7	520,4286	378,04403	170,7962	870,0610	217,00	1305,00
етелкалцетид	4	1272,7500	874,72982	-119,1403	2664,6403	457,00	2500,00
синакалцет 30мг/дн	4	1954,0000	814,20432	658,4192	3249,5808	777,00	2500,00
Total	80	518,9778	620,09641	380,9821	656,9734	10,90	2500,00

Съществена и значима разлика се установява и в нивата на iFGF-23 според проведеното лечение на вторичния хиперпаратиреозидизъм (p<0.001), като най-ниски нива на iFGF-23 се наблюдават при пациентите, провеждащи терапия с 1мкг алфакалцидол/дн (174.13pg/ml), а най-високи са при пациентите, които са на терапия с етелкалцетид и синакалцет 30 мг/дн имат (съответно 1876.06pg/ml и 1904.79pg/ml) (Табл. 6).

Табл. 6. Сравнителен анализ на стойностите на iFGF-23 според проведената терапия на вторичния хиперпаратиреозидизъм

	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
				Lower Bound	Upper Bound		
Без лечение	40	973,3476	781,61683	723,3745	1223,3208	12,88	2247,92
0,25 мкг калцитриол/дн	11	1564,0853	774,87343	1043,5182	2084,6523	75,72	2236,25
1мкг алфакалцидол/дн	6	174,1317	169,32084	-3,5597	351,8230	16,31	421,85
етелкалцетид	4	1876,0575	48,13893	1799,4577	1952,6573	1820,10	1937,34
синаклет 30мг/дн	2	1904,7900	70,52683	1271,1316	2538,4484	1854,92	1954,66
Total	63	1087,2610	821,42672	880,3874	1294,1347	12,88	2247,92

Нивата на iPTH се различават съществено според проведената терапия на анемичния синдром ($p < 0.05$), като най-ниски стойности на iPTH се наблюдават при пациентите, които провеждат лечение с 100 мг желязна сукроза/10 дни (163.61pg/ml), следвани от тези, които се лекуват с 500 мг желязна карбоксималтоза/45дни (189.00pg/ml). Най-високи концентрации на iPTH се установяват при лечение с 100 мг желязна сукроза/7 дни (746.45pg/ml) и с 100 мг желязна сукроза/14 дни (617.65pg/ml) (Табл. 7).

Табл. 7. Сравнителен анализ на нивата на iPTH според проведената терапия на анемичния синдром

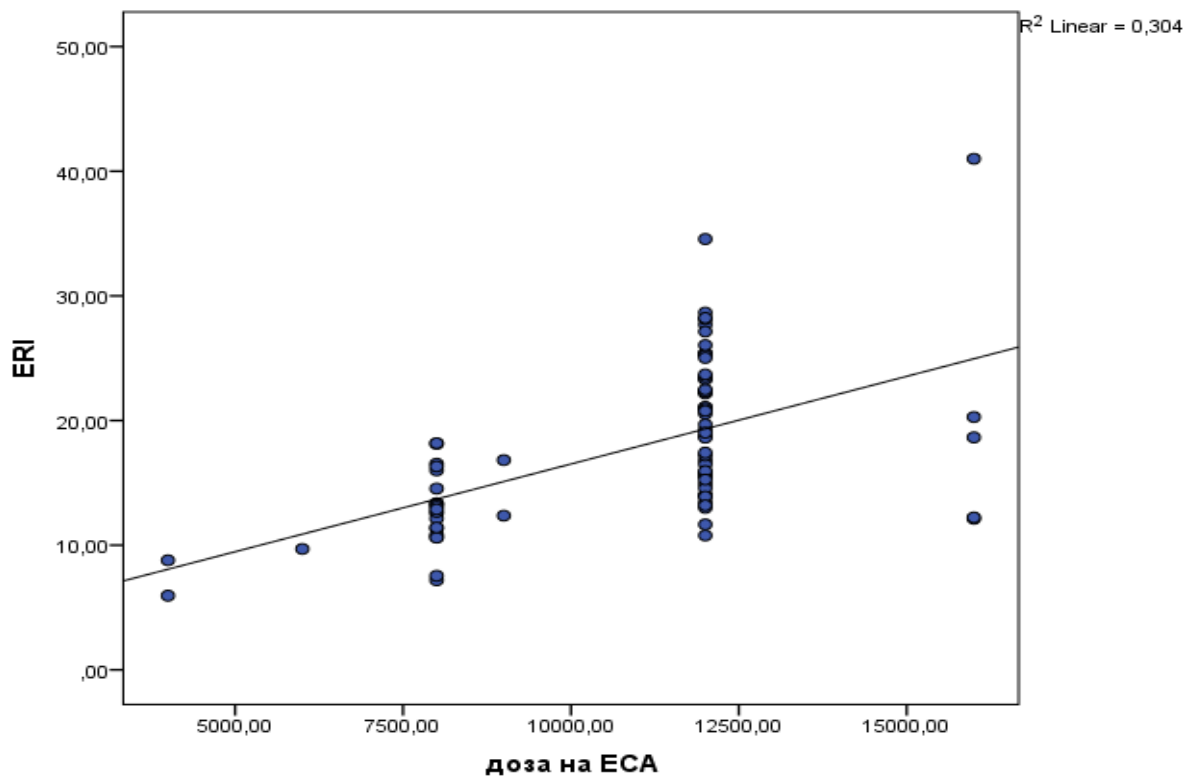
	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
				Lower Bound	Upper Bound		
Без лечение	10	333,7000	213,43490	181,0179	486,3821	115,00	800,00
200 мг двувалентно желязо	15	402,3467	359,33315	203,3546	601,3387	79,30	1305,00
500 мг желязна карбоксималтоза/45дни	6	189,0000	109,61569	73,9654	304,0346	77,00	353,00
100 мг желязна сукроза/7 дни	34	746,4565	801,91169	466,6563	1026,2567	35,60	2500,00
100 мг желязна сукроза/10 дни	8	163,6125	95,68879	83,6147	243,6103	10,90	332,00
100 мг желязна сукроза/14 дни	7	617,6571	680,15745	-11,3836	1246,6979	35,60	1900,00
Total	80	518,9778	620,09641	380,9821	656,9734	10,90	2500,00

Резултатите от анализа на нивата на iFGF-23 според проведеното лечение на анемичния синдром показват, че има съществена разлика ($p = 0.002$), като най-ниски стойности на iFGF-23 имат пациентите, които се лекуват с 500 мг желязна карбоксималтоза/45дни (440.92pg/ml), следвани от тези без лечение (469.95pg/ml). Най-високи концентрации на iFGF-23 се отчитат при пациентите, които са на лечение с 100 мг желязна сукроза/10 дни (1679.55pg/ml) (Табл. 8).

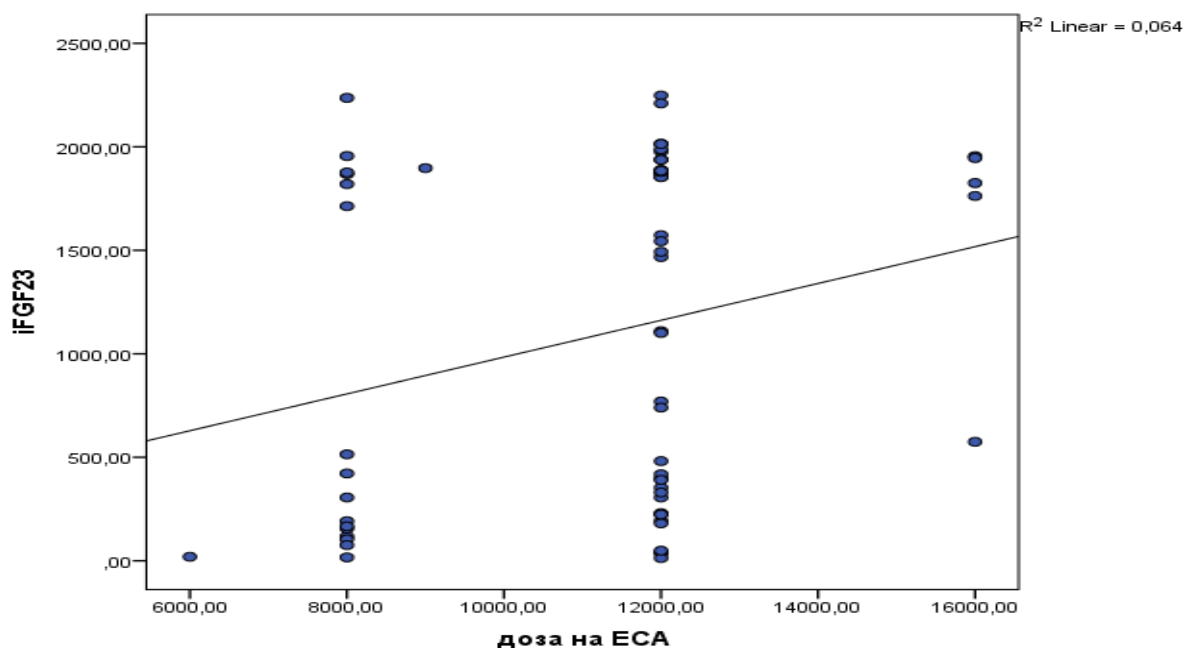
Табл. 8. Сравнителен анализ на нивата на iFGF-23 според проведената терапия на анемичния синдром

	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
				Lower Bound	Upper Bound		
Без лечение	6	469,9478	567,05938	-125,1445	1065,0402	48,89	1572,73
200 мг двувалентно желязо	10	592,9272	828,87646	-,0153	1185,8697	12,88	2247,92
500 мг желязна карбоксималтоза/45 дни	6	440,9240	767,11872	-364,1177	1245,9657	19,42	1976,47
100 мг желязна сукроза/7 дни	29	1346,1806	737,79588	1065,5380	1626,8231	180,90	2210,19
100 мг желязна сукроза/10 дни	6	1679,5500	309,87637	1354,3547	2004,7453	1109,19	1897,09
100 мг желязна сукроза/14 дни	6	1331,0673	864,47313	423,8584	2238,2762	166,44	2236,25
Total	63	1087,2610	821,42672	880,3874	1294,1347	12,88	2247,92

При изследване на връзката между стойностите на ERI и дозата на ECA се установи наличието на правопрпорционална силна зависимост ($r=0.551$; $p<0.001$), която показва, че с увеличаването на дозата на ECA се повишават и стойностите на ERI (Фиг. 45).



Фиг. 45. Корелационен анализ между стойностите на ERI и дозата на ECA



Фиг. 46. Корелационен анализ между стойностите на iFGF-23 и дозата на ECA

Правопропорционална слаба зависимост е установена и по отношение на нивата на iFGF-23 според дозите на ECA ($r=0.252$; $p=0.046$) (Фиг. 46). Според получените резултати може да се каже, че в 6.4 % от случаите на повишени стойности на iFGF-23 значение имат високите дози на ECA.

Наблюдава се тенденция пациентите в диализния стадий, които са на диализно лечение от най-скоро да имат по-дълъг период на прием на 100 мг желязна сукроза ($p<0.05$) (Табл. 9).

Табл. 9. Сравнителен анализ между продължителността на диализното лечение и лечението на анемичния синдром

	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
				Lower Bound	Upper Bound		
Без лечение	1	132,0000	.	.	.	132,00	132,00
100 мг желязна сукроза/7 дни	34	51,2647	49,63156	33,9474	68,5820	1,00	192,00
100 мг желязна сукроза/10 дни	8	30,7500	23,22406	11,3342	50,1658	12,00	84,00
100 мг желязна сукроза/14 дни	7	29,0000	27,48939	3,5766	54,4234	1,00	72,00
Total	50	46,4800	45,58206	33,5257	59,4343	1,00	192,00

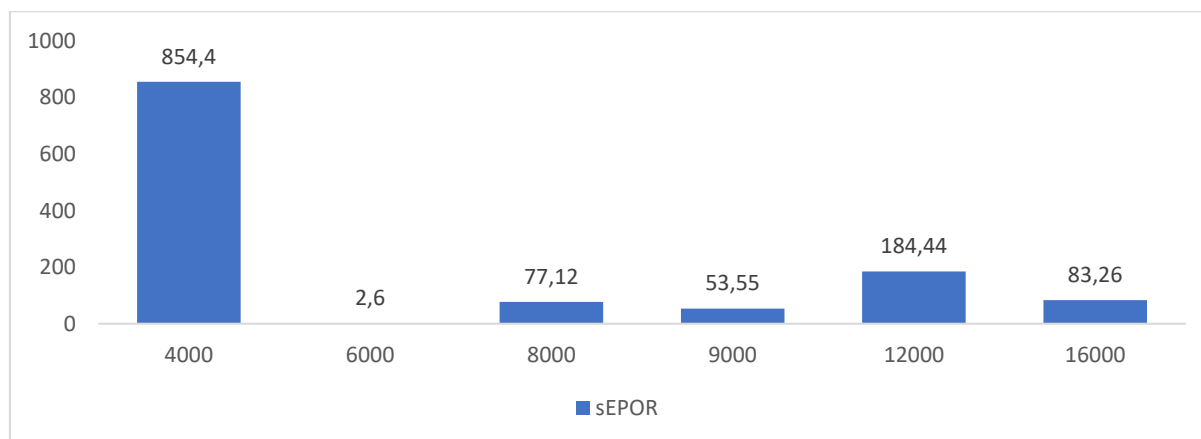
При сравнителния анализ на продължителността на диализното лечение според провежданата терапия на вторичния хиперпаратиреоидизъм се наблюдава съществена

разлика, която показва, че пациентите с най-голяма продължителност на диализното лечение се лекуват с етелкалцетид (100.5 мес.) и синакалцет 30мг/дн (123.00 мес.) ($p < 0.001$) (Табл. 10).

Табл. 10. Сравнителен анализ между продължителността на диализното лечение и лечението на вторичния хиперпаратиреозидизъм

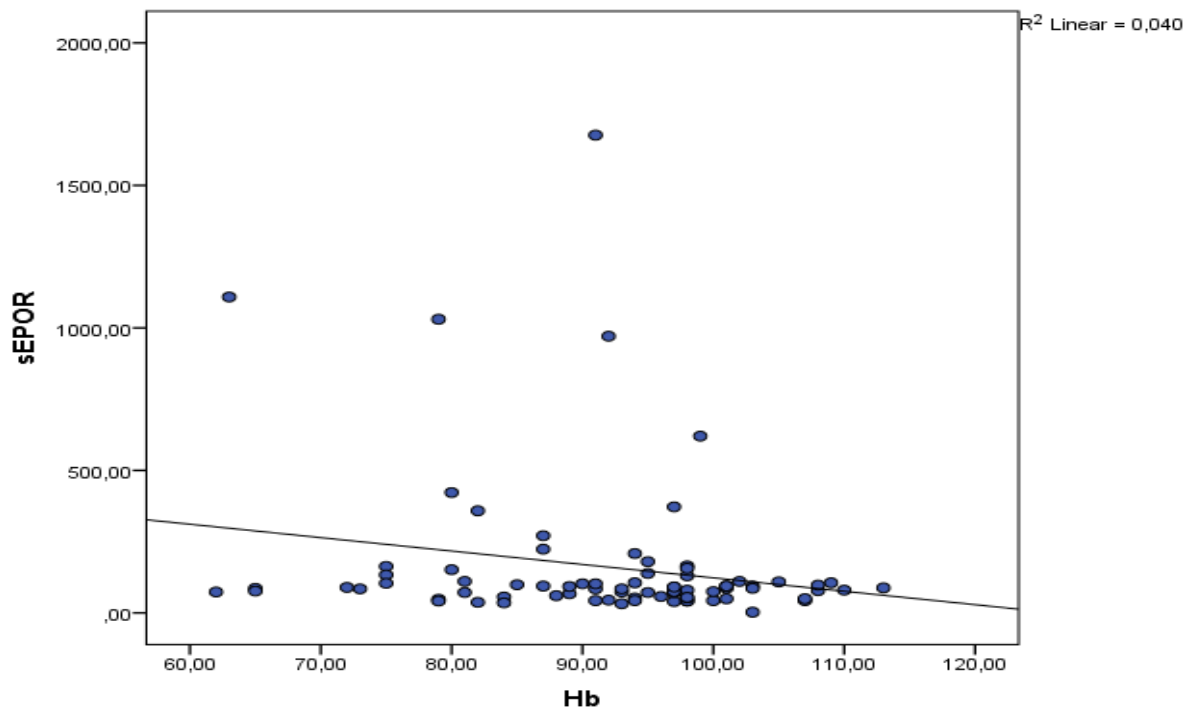
	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
				Lower Bound	Upper Bound		
Без лечение	30	32,6667	29,50550	21,6491	43,6842	1,00	96,00
0,25 мкг калцитриол/дн	12	37,5000	34,14541	15,8050	59,1950	12,00	132,00
етелкалцетид	4	100,5000	33,71943	46,8449	154,1551	72,00	138,00
синакалцет 30мг/дн	4	123,0000	78,61298	-2,0908	248,0908	24,00	192,00
Total	50	46,4800	45,58206	33,5257	59,4343	1,00	192,00

В настоящото изследване не се установи зависимост между продължителността на лечението и antiEPOab, както и по отношение на дозите на ЕСА. От друга страна съществена разлика се наблюдава в стойностите на sEPOR и дозите на ЕСА ($p = 0.002$) (Фиг. 47).

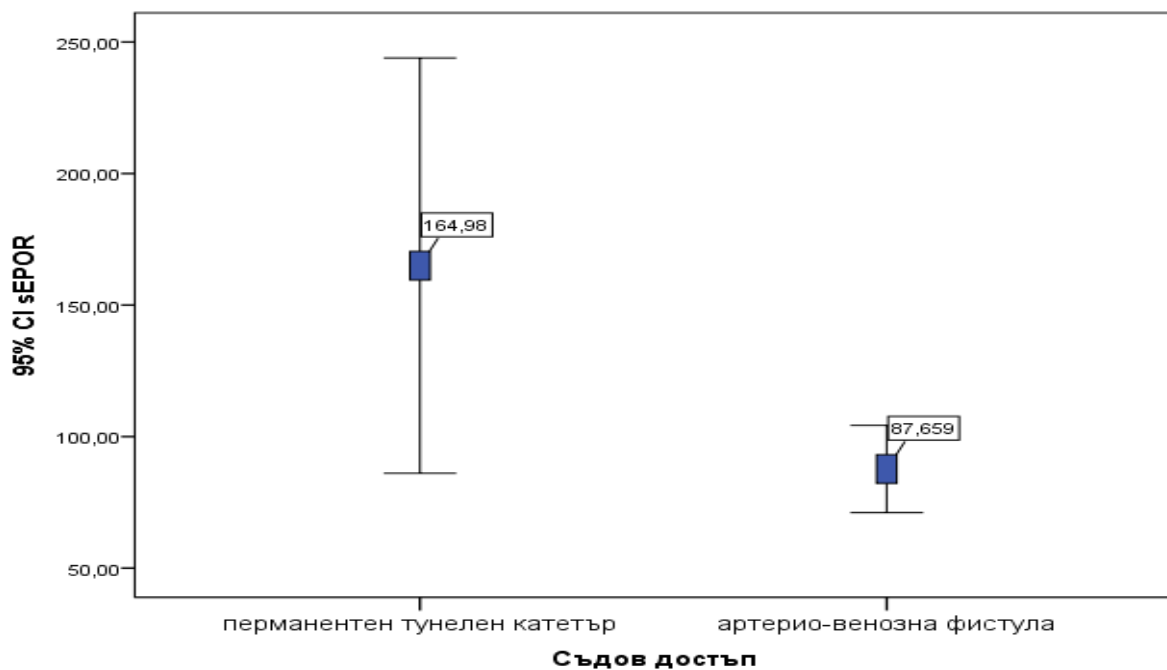


Фиг. 47. Средни стойности на sEPOR според дозите на ЕСА

При анализа на връзката между Hb и sEPOR се установи обратнопропорционална слаба зависимост ($r = -0.201$; $p = 0.036$) (Фиг. 48), която показва, че пациентите с по-ниски стойности на sEPOR имат по-високи нива на Hb.



Фиг. 48. Корелационен анализ между Hb и sEPOR

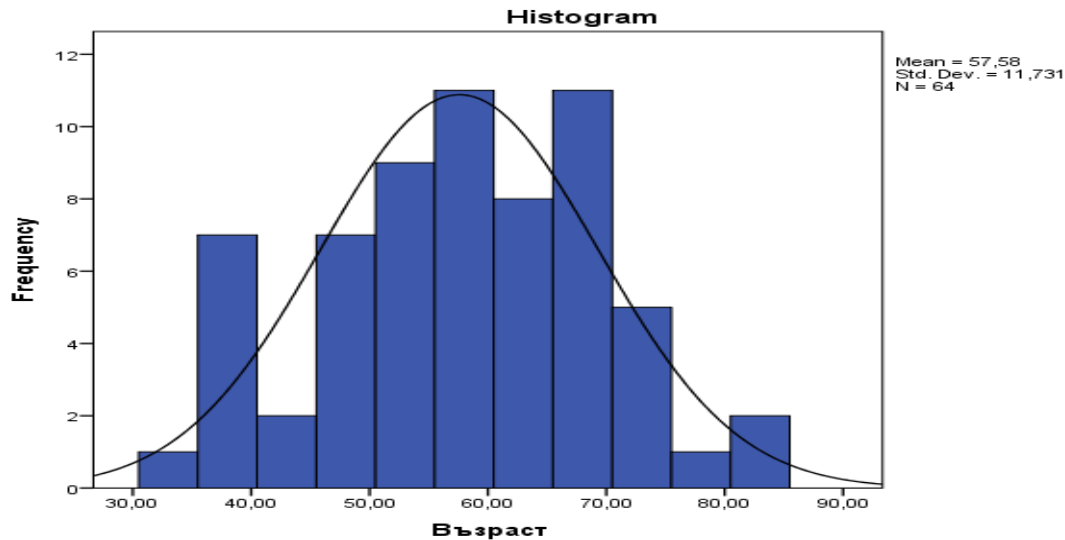


Фиг. 49. Средни стойности на sEPOR според съдовия достъп

При изследване на връзката между концентрациите на sEPOR според съдовия достъп се откри слаба зависимост ($r=0.245$; $p=0.028$) и съществена разлика в стойностите на sEPOR между пациентите с перманентен тунелен катетър и артерио-венозна фистула ($p=0.026$) (Фиг. 49).

4.6. Изследване в динамика на индивидуалното качество на живот на болните с вторичен хиперпаратиреоидизъм и анемия в следствие на ХБЗ

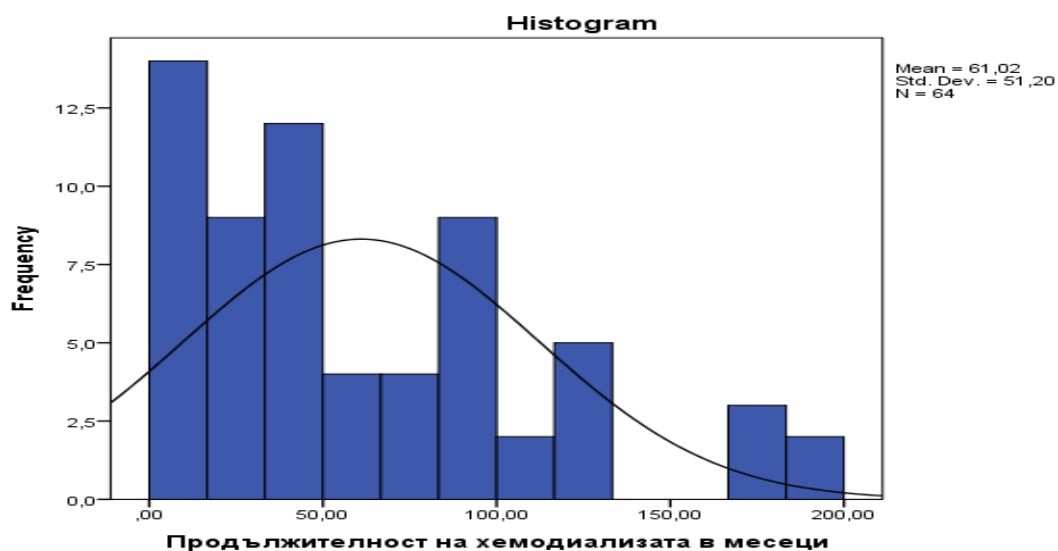
Качеството на живот е изследвано при 64 пациенти на диализно лечение, със средна възраст 57.6 г., като възрастта варира от 33 г. до 81 г. (Фиг. 50).



Фиг. 50. Разпределение според възрастта

Не се установява разлика в разпределението според пола, като има лек превес на жените (51.6 %). Над $\frac{3}{4}$ (78.1 %) от анкетираните са неработещи.

Средната продължителност на хемодиализното лечение е 61.02 мес., като минималната е 1 мес. а максималната е 192 мес. (Фиг. 51).



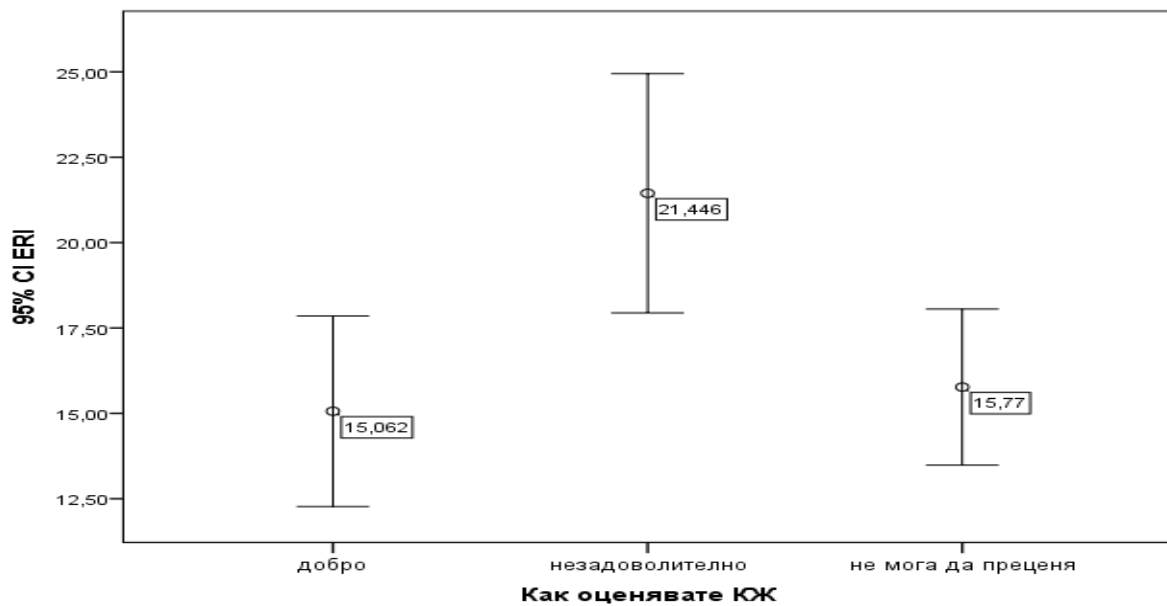
Фиг. 51. Разпределение според продължителността на хемодиализното лечение

Над половината от пациентите определят качеството си на живот като незадоволително (56.3 %), а 31.3 % го определят като добро. Останалите 12.4 % не могат да преценят.

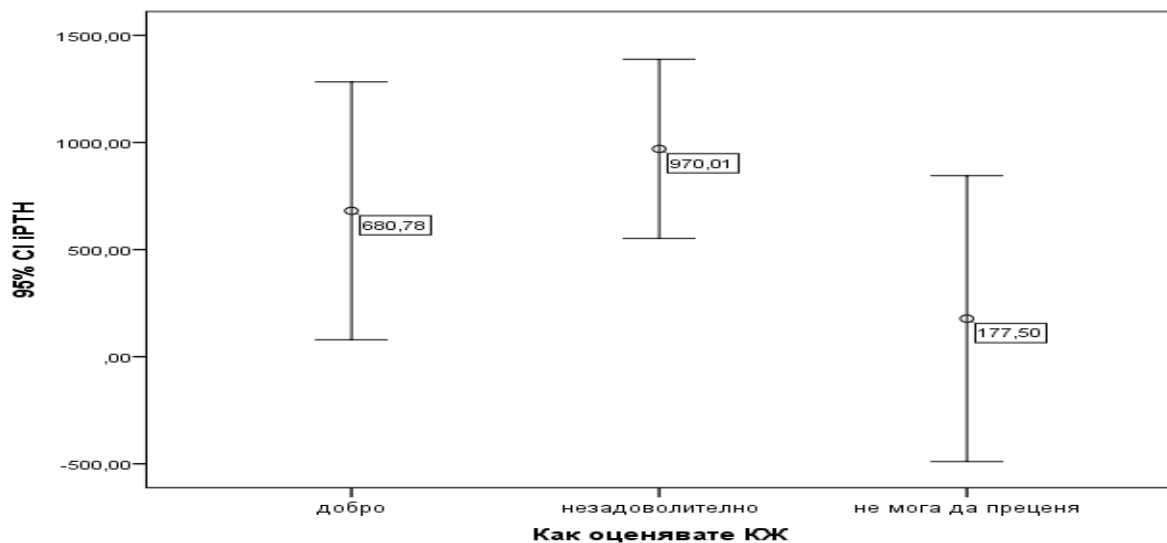
Не се открива съществена разлика в качеството на живот според възрастта, продължителността на хемодиализното лечение и пола на пациентите.

Установи се, че пациентите които имат повишени стойности на ERI имат незадоволително качество на живот ($p=0.05$) (Фиг. 52)

Друга разлика, която се намери е, че пациентите с незадоволително КЖ имат високи нива на iPTH в сравнение с тези, които определят качеството си на живот като добро ($p=0.037$) (Фиг. 53).

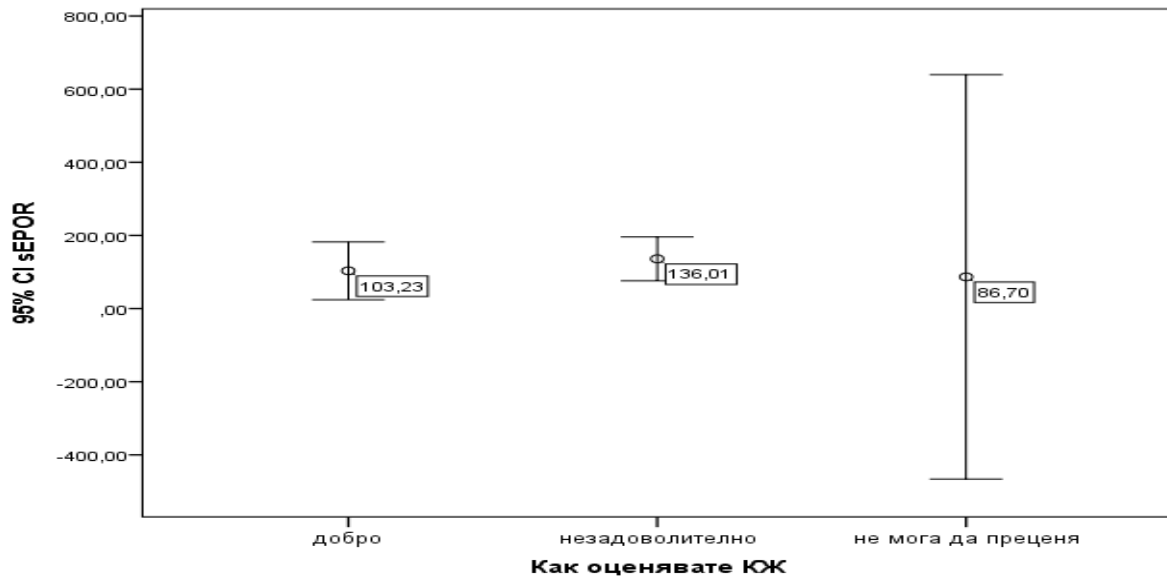


Фиг. 52. Средни стойности на ERI според оценката за КЖ



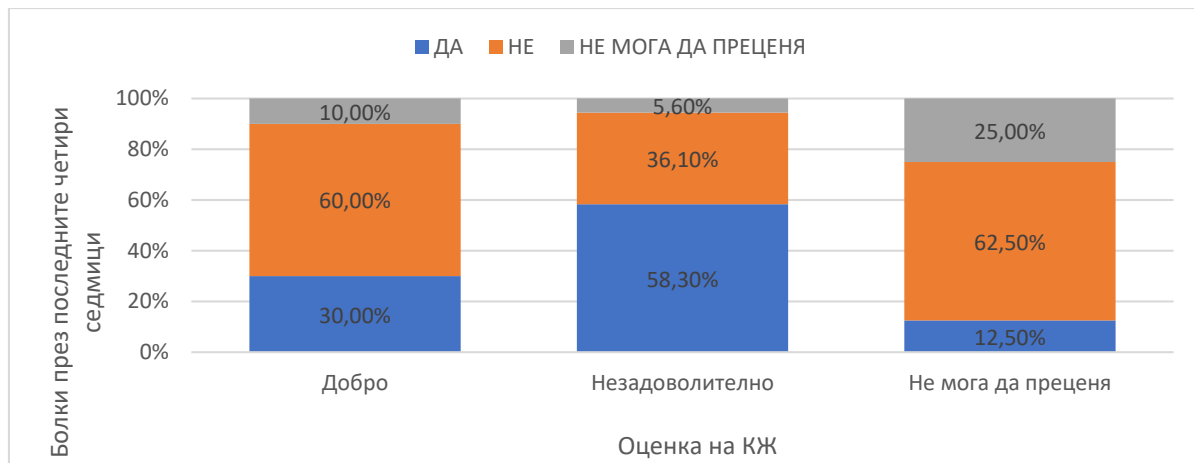
Фиг. 53. Средни стойности на iPTH според оценката за КЖ

Въпреки, че не се установява съществена разлика, пациентите с незадоволително КЖ имат по-високи стойности на sEPOR (Фиг. 54).



Фиг. 54. Средни стойности на sEPOR според КЖ

По-малко от половината пациенти (43.6 %) споделят, че са имали някакви болки през последните четири седмици, като е налице съществена разлика в КЖ ($p < 0.05$) (Фиг. 55).

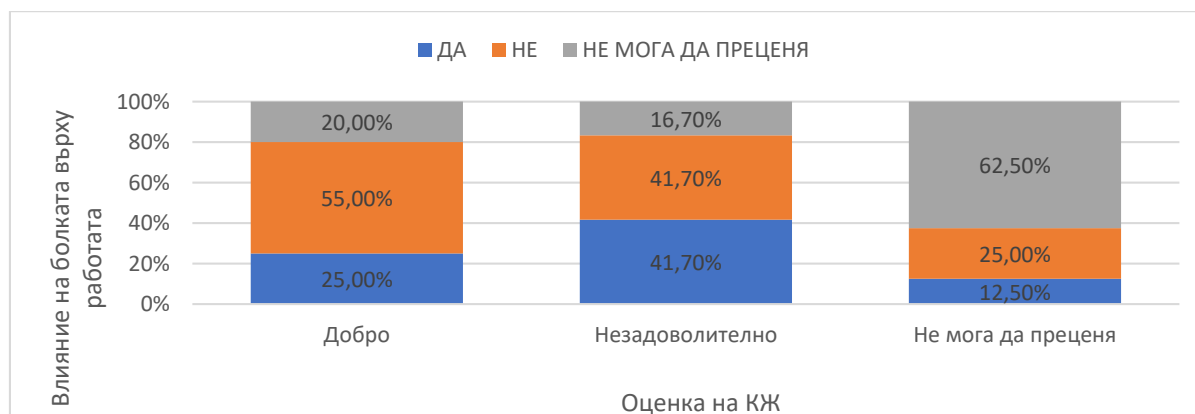


Фиг. 55. Сравнителен анализ на резултатите от наличието на болки през последните четири седмици и оценката на КЖ

При 32.8 % от анкетиранияте, болките, които са изпитвали през последните четири седмици са оказали влияние върху ежедневните им дейности, като се установява съществена разлика и в качеството им на живот ($p = 0.05$). 41.7 % от

анкетираниите, при които болките са оказали влияние върху ежедневните им дейности, са определили качеството си на живот като незадоволително (Фиг. 56).

По-малко от половината (43.8 %) пациенти на хемодиализа споделят, че имат лека физическа активност през деня, като 50.0 % са с умерена такава и едва 6.2 % имат тежка физическа активност. Няма разлика в КЖ според степента на физическа активност.



Фиг. 56. Сравнителен анализ на резултатите от влиянието на болката върху работата и оценката на КЖ

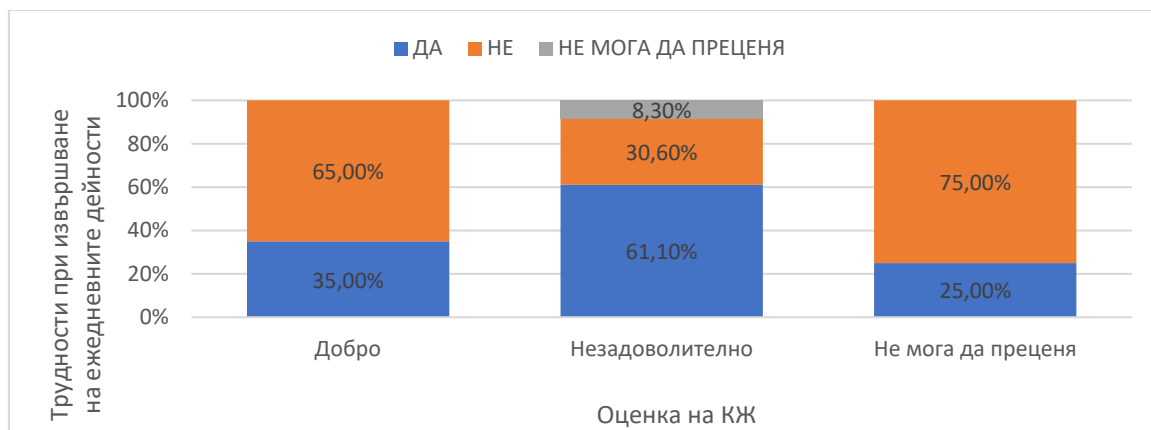
На табл. 11 е представено влиянето на изследваните показатели върху болката.

Табл. 11. Влияние на изследваните показатели за еритропоетинова резистентност и ВtХПТ върху болката

Показател	Болка		P value	R	P value
	Да	Не			
URR	67.94	66.87	0.877	0.014	0.941
ERI	23.35	16.64	0.039	-0.359	0.012
iPTH	1085.23	487.25	0.018	-0.444	0.018
iFGF 23	1541.23	1295.49	0.072	-0.101	0.638
sEPOR	100.99	129.15	0.276	0.136	0.274
antiEPOab	73.82	65.91	0.681	-0.164	0.377

Резултатите от таблицата показват, че болката корелира с високите стойности на ERI и iPTH.

Значителна част от пациентите, провеждащи хемодиализа не спортуват (90.6%), 48.4% споделят, че изпитват трудности при извършване на обичайните ежедневни дейности, което променя и качеството им на живот ($p=0.041$) (Фиг. 57).



Фиг. 57. Сравнителен анализ на резултатите от трудностите при изпълнение на ежедневните дейности и оценката на КЖ

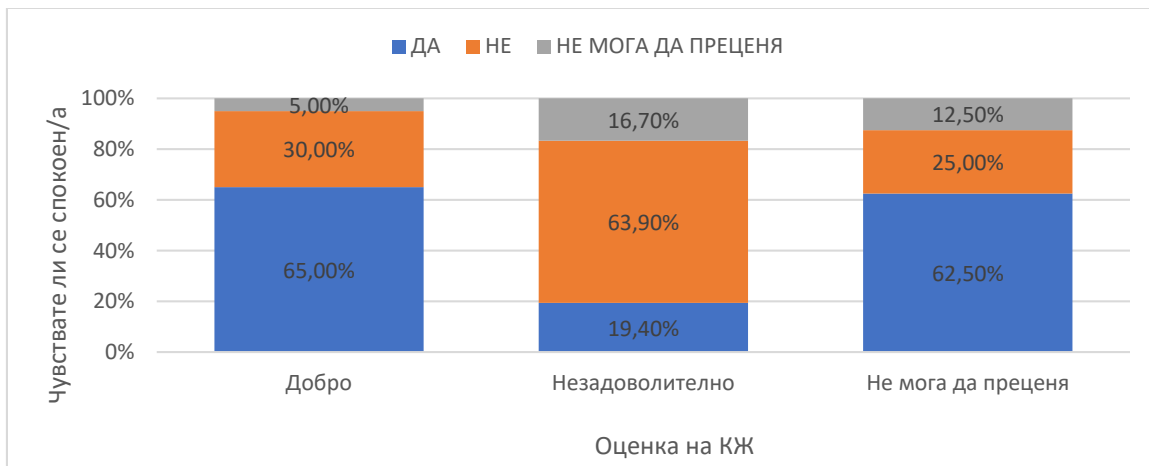
Въпреки, че 81.3 % твърдят, че се чувстват уморени, това не оказва влияние върху качеството им на живот. На табл. 12 е представено влиянието на разглежданите показатели върху умората.

Табл. 12. Влияние на изследваните показатели за еритропоетинова резистентност и ВтХПТ върху умората

Показател	Умора		P value	R	P value
	Да	Не			
URR	68.14	59.43	0.045	-0.284	0.005
ERI	19.41	12.12	0.048	-0.241	0.032
iPTH	1423.55	408.00	0.033	-0.289	0.039
iFGF 23	1485.93	574.74	0.020	-0.271	0.020
sEPOR	126.92	49.50	0.047	-0.528	0.010
antiEPOab	84.77	59.33	0.062	-0.135	0.059

От резултатите, представени на таблицата, може да се направи заключението, че умората се свързва с повишени стойности на изследваните показатели.

От друга страна 48.4% споделят, че са неспокойни, което оказва влияние върху оценката им за КЖ, като е намерена съществена разлика ($p=0.009$) и зависимост между двата фактора ($r=0.212$; $r<0.05$) (Фиг. 58).

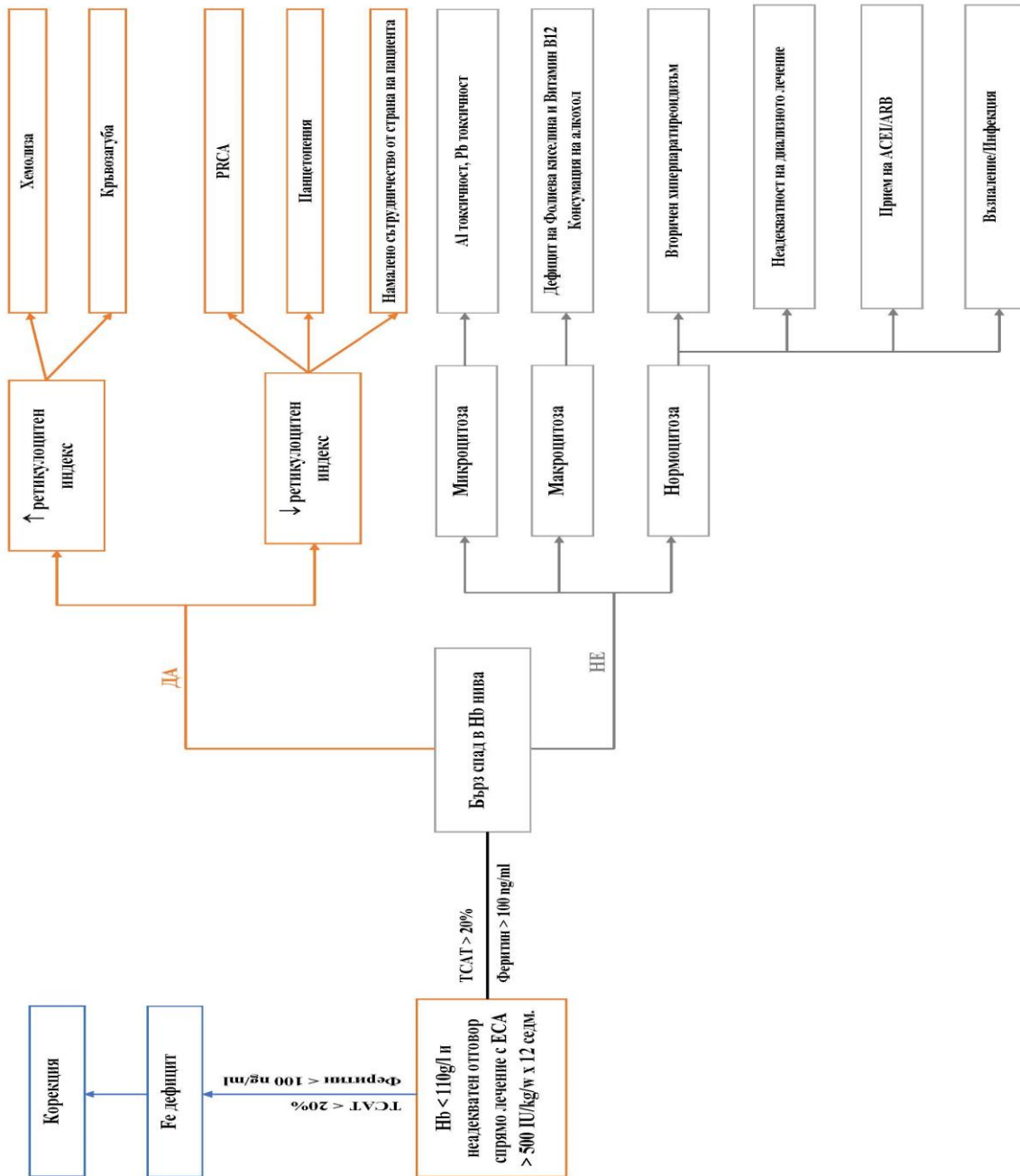


Фиг. 58. Сравнителен анализ на резултатите от чувството за спокойствие и оценката на КЖ

Малко повече от половината анкетирани (56.2 %) съобщават, че се чувстват по-емоционални в сравнение с периода преди започване на хемодиализата, като 57.8 % признават, че са имали промяна и в интимния си живот. По-малко от $\frac{3}{4}$ (71.9 %) посочват, че се будят често нощем, но това не оказва влияние върху качеството им на живот.

4.7. Разработване на алгоритъм за диагностика на еритропоетинова резистентност при болни с ХБЗ

На фиг. 59 е изобразен примерен практически подход към пациент с еритропоетинова резистентност. Определянето на ретикулоцитния брой е полезна начална стъпка за идентифициране на пациенти с кръвозагуба или хемолиза. При тези болни броят на ретикулоцитите често е повишен. Такива пациенти трябва да бъдат изследвани с фекален тест за окултни кръвоизливи, с горна и долна ендоскопия на гастроинтестиналния тракт (ГИТ) или хемолитичен скрининг (например тест на Coombs), според случая. Винаги трябва да се подозира кръвозагуба при пациенти, които се нуждаят от увеличаващи се дози ЕСА за поддържане на стабилно ниво на хемоглобина, при пациенти, чиито нива на хемоглобина спадат въпреки лечението, и при такива, при които не може да бъде постигнато запълване на железните депа при повтарящи се интравенозни апликации.



Фиг. 59. Алгоритъм за диагностика на еритропоетинова резистентност при болни с ХБЗ

При пациенти с нисък брой ретикулоцити ($<40 \times 10^9/L$), първоначално е необходимо да се оцени тяхното сътрудничество, особено в случаите, когато те прилагат самостоятелно ЕСА. При изключване на тази потенциална възможност, двете най-често срещани причини за липса на реакция към ЕСА са дефицит на желязо и възпаление. Препоръчваме изследване на серумно желязо, ТЖСК, ТСАТ, феритин и СРР. При наличие на абсолютен или функционален дефицит на желязо и при нива на

серумния феритин $< 100\text{ng/mL}$ е необходимо лечение с интравенозен желязен препарат. В случай на свързана с възпаление анемия е нужно установяване на причината за него (хемокултури, ехокардиография, рентгенография на бял дроб, абдоминална компютърна томография (КТ), имунологичен статус) и специфично третиране според случая.

Неоплазмите са друга вероятна причина за неадекватен отговор спрямо лечението с ЕСА. Изследването на туморни маркери (напр. PSA, Ca 19-9, Ca 125, Ca 15-3, AFP, СЕА), ендоскопски изследвания на ГИТ, КТ на гръдна клетка и абдомен, консултация с АГ специалист и ехография/мамография на млечни жлези при жените, консултация с уролог при мъжете с повишен PSA. Ако дефицитът на желязо и възпалението са изключени, трябва да се предприеме изследване и лечение на възможни други причини: дефицит на фолиева киселина и витамин В12, вторичен хиперпаратиреоидизъм (PTH), хиподиализа (Kt/V, URR), антитела срещу еритропоетин, претоварване с алуминий (рядка причина поради използването на съвременни, несъдържащи алуминий фосфороуловители). Електрофорезата на хемоглобин също влиза в съображение (например α -таласемия или β -таласемия). При наличие на антитела срещу еритропоетин се предвижда извършване на костно-мозъчно изследване с оглед доказване на PRCA. Ако пациентът получава ACEi и/или ARB терапия и няма друга ясно дефинирана причина за еритропоетинова резистентност е препоръчително да се преустанови лечението с тези медикаменти (ако очакваните ползи надвишават очакваните рискове). При персистиране на хипореактивност спрямо ЕСА се изисква изследване на костния мозък с оглед изключване на други заболявания (включително миелодисплазия, миелофиброза и pure red cell aplasia (PRCA)).

V. ОБСЪЖДАНЕ

В своето проучване *Schneider* и съавт. установяват, че напредналата възраст и мъжкият пол са предиктори за резистентност към ЕСА. (321) Тези резултати се потвърждават и от *Panichi* и съвт. - пациентите, които принадлежат към групата с най-висок ERI са по-възрастни и предимно мъже (279). По същия начин, в обсервационно проучване на 1710 пациенти *Lopez-Gomez* и съавт., доказват, че резистентността към еритропоетина е свързана с по-напреднала възраст, като женският пол е рисков фактор за развитието ѝ (218). В свое проспективно проследяване, обхващащо 775 пациенти на хемодиализа за период от 12 години *Ашикова* отчита статистически значима разлика по отношение на еритропоетиновата резистентност при жените, неполукавали ЕСА преди започване на хемодиализа в сравнение с мъжете ($p=0,013$). В същото проследяване се установява и статистически значима разлика в средното ниво на хемоглобин при жени, които не са били лекувани с ЕСА преди започване на ХД лечение, в сравнение с мъжете ($p=0,047006$). (1) За разлика от данните на тези автори в настоящото изследване не се установи зависимост между ERI и възрастта на пациентите. От друга страна при 2/3 от мъжете и жените са налице завишени стойности на $ERI >15.0$.

Недостигът на желязо (абсолютен и функционален) е основният рисков фактор за развитие на еритропоетинова резистентност сред пациентите с хронично бъбречно заболяване. Редица състояния допринасят за железен дефицит при ХБЗ, в това число кръвозагубата, нарушената резорбция на желязо, уремичният гастрит и хроничното възпаление. (178) (243) (17) *Schneider* и съавт. изследват 1015 пациента на хемодиализа и доказват, че ниските нива на серумното желязо и ТСАТ се асоциират с еритропоетинова резистентност, което е в съответствие и с нашите заключения. (321) В проучването “European Survey on Anemia Management” (ESAM) *Jacobs* и съавт. установяват неадекватни запаси от желязо при повече от петдесет процента от всички пациенти, лекувани с ЕСА (153).

Уремичният синдром, сърдечната недостатъчност, персистиращите инфекции, биосъвместимостта на диализните мембрани, използването на съдови катетри, натрупването на напреднали продукти на гликирането, прогресивното намаляване на скоростта на гломерулна филтрация (eGFR), оксидативният стрес, клетъчното стареене, хипоксията, имунната дисфункция и чревната дисбиоза могат да допринесат за развитието на възпаление при ХБЗ, с последващо производство на възпалителни цитокини. (370) (40) Цитокините имат пряк ефект върху клетъчната диференциация и медиатират индуцирането на апоптоза на еритроцитите. Те също така пречат на

еритропоетин-медиацията сигнална пътя, инхибирайки експресията и регулирането на специфични транскрипционни фактори, участващи в контрола на еритроцитната диференциация. (220)

При пациентите на хемодиализа, възпалението е свързано с резистентност към ЕРО главно защото възпалителното състояние намалява отговора на костния мозък към ЕСА, променяйки регулацията на желязото чрез повишена регулация на хепсидин и/или причинявайки хемолиза на еритроцитите. (327) В проспективно кохортно проучване, проведено между 2009 и 2018 г., оценяващо 12389 пациенти на хемодиализа в 21 страни се съобщава, че остро повишаване на нивото на CRP, намалява хемоглобиновия отговор към лечението с ЕСА. Пациентите с повишени нива на CRP имат по-бърз спад на хемоглобиновите нива и нужда от по-високи дози на ЕСА, което води до увеличаване на еритропоетиновата резистентност. (170) В настоящото изследване не се установи зависимост с нивата на iPTH, но се доказва съществена разлика в нивата на CRP при пациентите в преддиализната и диализна група ($p=0,016$), като стойностите на този показател са значително по-високи при тези на диализно лечение (26,67:17,93 mg/l).

Механизмите, чрез които ВtХПТ може да причини анемия не са напълно изяснени. Високите нива на РТН могат да повлияят на производството на червени кръвни клетки или директно чрез токсичния ефект на РТН върху еритроидните предшественици на костния мозък и повишената хемолиза или индиректно чрез стимулиране на фиброзата на костния мозък (143). Тази теория се подкрепя от подобряването на анемията и намаляване на фиброзата на костния мозък след паратироидектомия (228). РТН се счита за уремичен токсин, който потенциално инхибира синтеза на ЕРО, понижава преживяемостта на еритроцитите и причинява миелофиброза и по този начин потиска хематопоезата. Освен това, новите данни показват, че FGF-23 също участва в неефективната еритропоеза при ХБЗ (65), (335), (237).

Сое и съавт. са доказали, че FGF-23 регулира негативно еритропоезата чрез потискане на производството на ЕРО и еритропоетин-рецепторната експресия (65). Освен това, експериментално изследване на *Singh* показва, че FGF-23 директно стимулира възпалителна реакция. Тъй като хроничното възпаление е честа причина за анемия, предизвиканото от FGF-23 възпаление може също да допринесе за бъбречна анемия и недостатъчна реакция към ЕРО. (335) В подкрепа на тези открития, в кохортното проучване Chronic Renal Insufficiency Cohort Study (CRIC) *Mehta* и съавт.

демонстрират значителни асоциации на повишените нива на FGF-23 с промяна на хемоглобиновите нива с течение на времето и развитие на анемия. В настоящото проучване не се намери зависимост между нивата на iFGF23 и CRP, но се установи съществена разлика в изследваните групи ($p < 0.05$). При пациентите в преддиализната група се наблюдава спадане на нивата на CRP при $iFGF23 < 1880.14$ pg/ml, докато при пациентите в диализната група наблюдаваме повишаване на нивата на CRP при $iFGF23 < 1109.19$ pg/ml, след което бавно започва намаляване на стойностите на CRP, които остават над допустимата референтна граница. (237)

Връзката между хиперпаратиреоидизма и отговора към ЕСА е оценена в редица проучвания. *Amniau* и съавт. анализират 43-ма пациенти с ХБЗ, като установяват, че тези с високи нива на iPTH имат сигнификантно понижени стойности на хемоглобин и получават по-големи дози ЕСА в сравнение с групата с нормални стойности на iPTH (Hb 8.29 срещу 9.24 mg/dL, $P=0.032$ и доза на ЕСА 16,352.94 UI/week срещу 12,444.44 UI/week, $p=0.024$). Мултивариационен стъпков анализ установява, че концентрациите на серумните фосфати са сигнификантно свързани с по-ниските нива на Hb ($p=0.01$ и $p=0.013$, респективно). В допълнение, хемоглобиновото ниво корелира обратнопропорционално с iPTH и нивото на серумните фосфати ($r=-0.54$, $p < 0.001$ и $r=-0.47$, $p=0.005$; респективно). Минералният дисбаланс е важен фактор, асоцииран с еритропоетиновата резистентност при ХБЗ. Хиперфосфатемията и ВтХПТ корелират значително с ниските нива на хемоглобин. (15) В настоящето изследване се намери съществена разлика в стойностите на PTH според ERI, като те са значително по-високи при пациентите в диализната група. Доказа се, че има правопрпорционална умерена зависимост между ERI и FGF-23 ($r=0,3$, $p=0,02$). Откри се и съществена разлика по отношение на нивата на фосфор според ERI между пациентите в двете групи ($p=0.002$) (15).

Boronat и съавт. изследват 382 пациента с анемия и напреднало ХБЗ в преддиализен стадий, като чрез логистични регресионни модели сравняват нивата на хемоглобин с тези на серумните калций, фосфор, 25(OH)D3 и алкална фосфатаза. В некоригиран логистичен регресионен модел серумните концентрации на калций и 25(OH)D3 (отрицателно) и фосфор (положително) са значително свързани с анемията. В напълно коригиран мултивариабилен модел OR за анемия е 0,29 (95% CI 0,16-0,49; $p < 0,0001$) за всеки 1 mg/dl увеличение на серумния калций и 2,19 (95% CI 1,55-3,15; $p < 0$) на всеки 1 mg/dl повишаване на серумния фосфор. Женският пол и по-ниските нива на серумен албумин също са независимо свързани с анемията. В заключение се

установява, че циркулиращите нива на калций и фосфор са силно свързани с анемия при пациенти с напреднало ХБЗ, непровеждащи диализно лечение. (43) Установена е съществена разлика по отношение нивата на фосфор според ERI между пациентите в диализната и преддиализната група, като тези в диализен стадий имат по-високи нива на фосфор.

Връзката между еритропоетиновата резистентност и стойностите на iPTH е проучена и от *Al-Hilali* и съавт., които изследват 118 пациенти с терминален стадий на ХБЗ (83 на хемодиализа и 35 на постоянна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD)). Те установяват значително по-висок ERI при пациентите на хемодиализа в сравнение с тези на перитонеална диализа при стойности на iPTH < 16 pmol/l ($p = 0,002$), както и при iPTH между 16–32 pmol/l ($p = 0,012$). Не се отчита значителна разлика между пациентите на хемодиализа и перитонеална диализа с iPTH по-висок от 32 pmol/l. Установена е статистически значима разлика ($p = 0,04$) между ниските стойности на Hb (<11g/l) и стойностите на iPTH > 32pmol/l. Статистически значима разлика ($p = 0,044$) е намерена и между нивата на хематокрит (Hct) < 33% и стойностите на iPTH > 32pmol/l. (10)

Те потвърждават, че VtXPT е предиктор за еритропоетинова резистентност при пациентите на диализа, както и че пациентите на перитонеална диализа са имали по-ниски нива на iPTH и ERI и са имали нужда от по-ниски дози рекомбинантен еритропоетин за лечението си. В друго проучване, *Kimata* и съавт. стигат до заключението, че по-високите серумни стойности на калций и фосфат са независимо свързани с по-добър контрол на анемията (182). Счита се, че инхибирането на еритропоетиновите прогенитори и настъпилите промени в тъканната чувствителност към еритропоетина и PTH имат пряко отрицателно въздействие върху намаления отговор при лечение с еритропоетин (241). Освен това плазменото ниво на еритропоетин драстично нараства 1-2 седмици след хирургична паратироидектомия (PTx) (363)

При пациенти, подложени на паратироидектомия, *Mandolfo* и съавт. наблюдават 20% увеличение на хемоглобина и 34% намаляване на дозата на ЕРО при пациенти след PTx. (228) В подобно проучване, *Lee* и съавт. получават съпоставими резултати. При 32 пациенти на хемодиализа, три месеца след паратироидектомия се отчита спад в необходимите за поддържане на таргетни нива на хематокрит дози ЕСА с 29% спрямо изходните ($p < 0,05$). (205) Четири отделни мултивариационни анализа, проведени в САЩ, Канада и Швеция оценяват пациентите на хемодиализа, които не са подложени

на паратироидектомия, и установяват връзки между по-високия iPTH, по-ниските концентрации на хемоглобина (<11 g/dL) и необходимостта от по-високи седмични дози на ЕСА (IU/kg/седмично). (5)

В рандомизирано контролирано проучване в Южна Африка *Benjamin* и съавт. изследват четиридесет пациенти с терминален стадий на ХБЗ, на лечение с рекомбинантен ЕРО Beta (Recormon) в седмични дози между 2000 IU и 18000 IU според тежестта на анемията. При почти всички пациенти се установяват антитела срещу ЕРО, като най-високите титри на антитела са при пациентите, получаващи най-високата седмична доза ЕРО (18 000 IU) - OR = 3.975 (E +6) (8.233–1.920 E +12) (P = 0.026). Ниските нива на хемоглобин също се асоциират с по-високи седмични нужди от ЕСА също така разкрива, че серумните нива на ЕРО, пол или възраст не са свързани с каквато и да е значителна вариация на концентрациите на серумните антитела. (36)

В своето проследяване, обхващащо 128 пациенти на диализа *Rahbar* и съавт. не установяват корелация между възраст, пол, причина за ХБЗ, продължителност на хемодиализата, ниво на хемоглобина, доза и продължителност на лечение с rHu-EPO и нивата на антителата срещу ЕРО. (29) В настоящото проследяване се установиха повишени нива на антитела срещу еритропоетин и при двете групи пациенти, като този показател е с дискутабилни резултати, което според нас се дължи на използваната методика при провеждане на изследването.

Khankin и съавт. са измерили sEPOR чрез ELISA сред 697 пациенти на диализа, като повечето от тях са имали ниски нива на sEPOR (по-малко или равни на 100 pg/ml). Средните нива на sEPOR в началото на диализното лечение са 2437 ± 1299 pg/ml във високата група (n=36) и 112 ± 111 pg/ml в ниската група (n=661) (p<0,001). Средните стойности са били 2147 pg/ml (междуквартилен диапазон 1400–3445 pg/ml) и съответно 69 pg/ml (междуквартилен диапазон 62,5–101 pg/ml).

Те сравняват концентрациите на sEPOR с прилаганите дози ЕСА, като установяват, че дозите на ЕСА не само се различават с времето (P<0,001), но също и според концентрацията на sEPOR на 90-тия и най-вече на 180-тия ден след започване на хемодиализното лечение (P=0,038). В групата с нисък sEPOR има малко по-високи нива на хемоглобина, въпреки че болните получават по-ниски седмични дози ЕСА на 180-тия ден. Авторите стигат до заключението, че пациентите, които са получили по-високи кумулативни дози еритропоетин през периода на проучването, са имали прогресивно по-високи изходни нива на sEPOR. Необходимостта от приложение на ЕСА в групите с висок срещу нисък sEPOR е приблизително 3 пъти по-висока (OR 2,8,

95% CI 1,3–6,4). (175) В настоящото изследване при анализа на връзката между Hb и sEPOR се установи обратнопропорционална слаба зависимост ($r=-0.201$; $p=0.036$), която показва, че пациентите с по-ниски стойности на sEPOR имат по-високи нива на Hb. При изследване на връзката между концентрациите на sEPOR според съдовия достъп се откри слаба зависимост ($r=0.245$; $p=0.028$) и съществена разлика в стойностите на sEPOR между пациентите с перманентен тунелен катетър и артерио-венозна фистула ($p=0.026$). Разлика в концентрациите на sEPOR се намери и според дозите на ЕСА, където ниските дози се свързват с високи дози на sEPOR при пациентите в преддиализната група, докато при тези в диаизната по-високите концентрации на sEPOR се свързват с необходимост от приложение на по-високи дози ЕСА.

Повишените нива на sEPOR се свързват с понижено качество на живот и наличието на болка и умора при пациентите в диализния стадий. Друга разлика, която беше намерена по отношение стойностите на този показател е свързана с нивата на iFGF-23, където ниските стойности на iFGF-23 корелират с високи нива на sEPOR при пациентите в диализната група, а повишените стойности на iFGF-23 корелират с повишени стойности на sEPOR при пациентите в преддиализната група.

Доказано е, че реакцията спрямо ЕСА е положително свързана както с продължителността на диализата (318), така и с приложената диализна доза, определено чрез URR (145) или Kt/V. (216), (250) В свое проспективно проучване при 20 пациенти на хемодиализа *Ifudu* и съвт. установяват, че повишаването на URR от 60,7% до 72% за 6 седмици е придружено от повишаване на хематокрита от $28,4\pm 0,78\%$ до $32,3\pm 0,71\%$ ($p= 0,002$). И обратно, при 20 пациента от контролната група с еквивалентни изходни нива на URR, при които не е променяна модалността на диализното лечение, средната стойност на хематокрита не се е променила ($28,2\pm 0,84\%$ до $26,3\pm 0,85\%$; $P=0,175$). (145) Въпреки това *Locatelli* и съвт. не демонстрират ползата от high-flux хемодиализата върху чувствителността към ЕСА в малко ($n=84$), краткотрайно (12 седмици) рандомизирано контролирано проучване. (215) В нашето наблюдение установихме, че продължителността на хемодиализното лечение има умерена правопрпорционална зависимост с ERI ($r=0.373$; $p=0.008$). Колкото по-продължително е хемодиализното лечение толкова повече се увеличава рискът за развитие на еритропоетинова резистентност. ERI корелира умерено обратнопорционално с URR ($r=-0.305$; $p=0.031$), което означава, че неадекватното диализно лечение също се асоциира с повишен риск от развитие на еритропоетинова резистентност.

Прегледът на литературните данни показва, че главните социодемографски фактори, свързани с качеството на живот при диализните пациенти са напредналата възраст, женският пол, затлъстяването, липсата на образование, безработицата, продължителността на хемодиализното лечение и придружаващите заболявания (257), (313). В настоящото изследване не се установи зависимост между качеството на живот и пола, възрастта, продължителността на хемодиализата и трудовата заетост, като преобладава женският пол (51.6 %) и неработещите лица (78.1 %).

В своето мултицентрово крос-секционно проучване *Sa'ed H. Zyoud* и съавт. изследват качеството на живот при 267 пациенти на диализа, като установяват, че има значителна отрицателна връзка между HRQOL с възрастта, общия брой на хроничните съпътстващи заболявания и броя на приеманите медикаменти. Значителна положителна връзка се открива между HRQOL и мъжкия пол, образователната степен и местоживеенето в извънградските райони. (313) В настоящото проучване незадоволителното КЖ при пациентите на диализно лечение корелира с високите нива на ERI и PTH. Установи се, че болката също корелира с високите нива на тези два показателя, а умората се свързва с повишените стойности на ERI, iPTH, iFGF – 23, sEPOR и антителата срещу еритропоетин.

Dąbrowska-Bender и съавт. изследват качеството на живот на 140 болни в терминален стадий на ХБЗ, като откриват, че пациентите на хемодиализа отбелязват следните симптоми по-често от тези на перитонеална диализа: нарушение на съня (много често: 30%, често: 19%), чувство на болка (много често: 15%, често: 17%) и затруднения в сексуалния живот (много често: 4%, често: 6%). В същото време се наблюдават значителни разлики между пациентите на хемодиализа и тези на перитонеална диализа по отношение на нарушението на съня и чувството на болка. (69) Настоящите резултати също подкрепят хипотезата, че болката понижава КЖ при болните на хемодиализа, като 58.3 % от лицата, които имат незадоволително КЖ са с болка през последните четири седмици.

Нарушенията в съня имат неблагоприятно въздействие върху способността на пациентите да извършват ежедневните си дейности, да се концентрират, повишават честотата на депресии и водят до обтегнатост в семейните взаимоотношения.

В свое анкетно проучване *Петкова* и съавт. изследват нарушенията в съня при 27 пациента на хемодиализа към Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ “Св. Марина” гр.Варна. Установява се, че нарушенията на съня са представени с висок относителен дял при тези болни. В допълнение се открива статистически достоверна

разлика между групата на хемодиализа и пациентите с налично дихателно нарушение по време на съня (97.3%) по отношение на хъркането ($p < 0.001$) (2). В настоящото изследване се установи, че 71.9 % от лицата имат проблеми със съня, но това не оказва влияние върху тяхното качество на живот.

Тодорова и съавт. провеждат програма, целяща повишаване на информираността на пациентите относно необходимия хранителен режим, грижите за съдовия достъп и необходимостта от запазване на социалната активност. Те съпоставят оценката на качеството на живот при 65 пациенти на хронична хемодиализа, като установяват значителни различия преди и след програмата ($p < 0,004$) по отношение способността за извършване на обичайни дейности. Посредством сравнителен анализ на резултатите се открива и съществена разлика както по отношение на енергичността ($p < 0,002$), така и в качеството на живот ($p < 0,001$) (3). В настоящото изследване също се наблюдава разлика в КЖ, при пациентите, които не могат да извършват ежедневните си дейности поради наличието на болки.

Ishiwatari и съавт. изследват качеството на живот сред 892 хемодиализни пациенти над 60-годишна възраст в Япония, като отчитат, че физическото качество на живот се влошава с нарастване на продължителността на диализното лечение. Предполага се, че по-възрастните болни на хемодиализа са изложени на по-висок риск от влошаване на HRQOL и имат по-голяма нужда от социална и психологична подкрепа от медицинския персонал и семействата си (152).

Качеството на живот на пациентите, страдащи от ХБЗ, се оформя и посредством социалните и семейни взаимоотношения. Липсата на подкрепа и приемане от семейството и приятелите оказва негативно влияние върху здравето на пациентите чрез по-ниско самочувствие и чувство на безнадеждност, а това влошава настроението, води до депресия, чувство на примирение и малоценност. В настоящото изследване 56.2 % от анкетираните лица споделят, че имат повишаване на емоционалността си в сравнение с периода преди започване на диализното лечение, а други 57.8 % са имали промяна в интимния живот, като това не е довело до промяна в качеството им на живот.

В свое проучване *Malindretos* и съавт. изследват 156 пациента на хемодиализа (50 пациента с $PTH > 300$ pg/ml и 106 пациента с $PTH < 300$ pg/ml), без значими разлики по отношение на наличието на съпътстващи заболявания между групите. Те установяват, че пациентите с повишен PTH са имали по-лош обобщен резултат за компонента болка ($p = 0,036$) и обобщен резултат на физическия компонент ($p = 0,029$). (226)

Liang и съавт. изследват клиничния ефект от приложението на високи дози калцитриол при пациенти с вторичен хиперпаратиреоидизъм и терминален стадий на хронично бъбречно заболяване. Пациентите са разделени в две групи - контролна група, лекувана с конвенционални дози калцитриол и група, лекувана с висока доза калцитриол. Между двете групи не е имало значителна разлика в качеството на живот преди лечението, а след това качеството на живот в двете групи се е повишило, като в групата, лекувана с високи дози калцитриол е значително по-високо ($P < 0,05$). (208)

ИЗВОДИ

- 1) Установява се значима връзка между iPTH и ERI при пациентите в диализната група, която има по-скоро негативен характер.
- 2) ERI корелира с iFGF-23 и нивата на хемоглобина, като рискът от развитие на EPO резистентност е значително по-висок при пациентите в диализната група.
- 3) Маркерите за минерално-костна обмяна (iPTH и iFGF-23) корелират негативно с ВМІ и положително с фолиевата киселина.
- 4) Установена е съществена разлика в лечебните режими при пациентите в преддиализния и диализен стадий по отношение на ВtХПТ и анемичния синдром.
- 5) Лечението с желязни препарати корелира силно с диализното лечение, като силна зависимост се установява и между ERI и дозата на ЕСА.
- 6) Индивидуалното качество на живот корелира негативно с продължителността на диализата, болката и усещането за спокойствие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Честотата на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) нараства с бързи темпове през последните години, а това представлява сериозен здравен проблем в световен мащаб. Анемията е често усложнение на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) и намалява качеството на живот и повишава риска от сърдечно-съдови заболявания и смъртност, особено в групата на пациентите с ESRD. Еритропоетиновата резистентност е един от най-мощните предиктори на риска за кардиооваскуларни инциденти и смъртност. Честият контрол на лабораторните показатели, ранното установяване на причините за развитието ѝ и своевременното ѝ лечение, са от съществено значение за предотвратяване на потенциалните усложнения. Системният синдром, наречен ХБЗ - минерално - костно нарушение (CKD-MBD) също се свързва с повишена заболеваемост и смъртност и неблагоприятно влияние върху качеството на живот на пациентите с ХБЗ, а вторичният хиперпаратиреоидизъм е друга по-малко известна, но потенциално значима причина за анемия при пациентите с ХБЗ.

Разработената от нас констелация от диагностични методи допринася за изясняване на причините за еритропоетинова резистентност и връзката им с вторичния хиперпаратиреоидизъм при пациенти с хронично бъбречно заболяване. За оптимални резултати и подобряване на качеството на живот при тази група болни е необходимо прилагането на индивидуализиран подход на лечение, обезпеченост на хемодиализните центрове с висококвалифицирани медицински кадри, добра колаборация между пациенти и медицински персонал, правилна грижа за съдовия достъп.

ПРИНОСИ

Приноси с теоретичен характер

- 1) Изследвани и проследени са неинвазивни биомаркери при пациенти в рисковите групи на ХБЗ – преддиализен и диализен стадий, които могат да бъдат внедрени в практиката по отношение на диагностичния и лечебен процес.
- 2) Направен е подробен преглед на литературните данни относно същността на еритропоетиновата резистентност и на факторите, които я обуславят.
- 3) За първи път е проведено подобно проследяване в страната, което да определя нивото на еритропоетиновата резистентност с директно изследване титъра на антитела срещу еритропоетин, както и определяне на зависимостта им с други биомаркери.
- 4) Доказана е връзката между вторичния хиперпаратиреоидизъм и еритропоетиновата резистентност при пациентите с ХБЗ.
- 5) Направена е оценка на индивидуалното качество на живот на пациентите с еритропоетинова резистентност и вторичен хиперпаратиреоидизъм.

Приноси с практико-приложен характер

- 1) Изследвани са биохимични показатели, които не се анализират рутинно сред пациентите, проследяващи се в Клиниката по нефрология на УМБАЛ „Св. Марина“ – iFGF-23, ниво на фолиева киселина и витамин В12, както и такива, неизследвани до този момент в страната (антитела срещу еритропоетин, разтворим еритропоетинов рецептор).
- 2) Разработен и предложен е алгоритъм за диагностика на еритропоетиновата резистентност при пациентите с ХБЗ.
- 3) Оценена е адекватността на провежданата терапия по отношение на анемичния синдром, вторичния хиперпаратиреоидизъм и индивидуалното качество на живот сред пациентите в преддиализен и диализен стадий на ХБЗ.

ПРУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Стайкова С., Бенкова-Петрова М. Оценка на качеството на живот при болни с хронични бъбречни заболявания. Нефрология, диализа и трансплантация, 2020, брой 1, 59-64
2. Бенкова-Петрова М. Връзка между еритропоетиновата резистентност и вторичния хиперпаратиреоидизъм при пациенти с хронично бъбречно заболяване на диализно лечение, Варненски медицински форум, 2021, т.10, 8 стр.
3. Benkova-Petrova M., Petrov A., Staykova, S. Erythropoietin resistance in patients undergoing dialysis. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS), 2020, Vol.19, 3, 56-59