



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ „ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“-

ВАРНА

ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА, КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ

УЧЕБЕН СЕКТОР ПО НЕФРОЛОГИЯ, ХЕМОДИАЛИЗА

И ТОКСИКОЛОГИЯ

Доц. д-р Светла Василева Стайкова, д.м.

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА МИНЕРАЛНИТЕ И
КОСТНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ БОЛНИ С ХРОНИЧНИ
БЪБРЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА КОНСЕРВАТИВНО
И ДИАЛИЗНО ЛЕЧЕНИЕ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация за присъждане на научна степен

„доктор на медицинските науки“

ВАРНА

2018

Настоящият дисертационен труд е разработен в Катедрата по вътрешни болести, Учебен сектор по нефрология, хемодиализа и токсикология при Факултета по медицина на Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна.

Дисертационният труд съдържа 287 машинописни страници и е онагледен с 24 таблици и 80 фигури. Списъкът на цитираната литература включва 345 заглавия, от които 27 на кирилица и 318 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по вътрешни болести при Медицинския университет ”Професор д-р Параскев Стоянов“-Варна съгласно чл. 26, ал. 3 и чл. 30, ал. 3 от ППЗРАСРБ и чл. 44, ал. 2 от ПРАС на МУ-Варна и Решение на ФС по протокол № 1/ 31.05.2018 г. от Катедрения съвет на Факултета по медицина.

Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на 01.08.2018 г. от 12:00 ч. в аудитория „Проф. Владимир Иванов“ на УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД-Варна пред научно жури в състав:

Председател:

проф. д-р Валентина Маджова, д.м.

Външни членове:

проф. д-р Емил Паскалев, д.м.н.

проф. д-р Диана Йонова, д.м.

проф. д-р Димитър Ненов, д.м.н.

доц. д-р Валентин Мушеков, д.м.

Вътрешни членове:

проф. д-р Димитричка Близнакова, д.м.

доц. д-р Кирил Ненов, д.м.

проф. д-р Валентина Маджова, д.м.

Резервен външен член:

Доц. д-р Ненчо Ненчев, д.м.

Резервен вътрешен член:

проф. д-р Кирил Христозов, д.м.

Материалите по защитата са публикувани на интернет-страницата на Медицинския университет ”Професор д-р Параскев Стоянов“-Варна и са на разположение в Катедрата по вътрешни болести при Медицинския университет ”Професор д-р Параскев Стоянов“-Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Въведение
2. Цел и задачи
3. Материал и методи
 - 3.1. Материал
 - 3.2. Методи
4. Собствени резултати
 - 4.1. Изследвания на костните и серумни биомаркери
 - 4.1.1. Серумни концентрации на остеокалцин
 - 4.1.2. Серумни концентрации на паратиреоидния хормон
 - 4.1.3. Серумни концентрации на FGF-23
 - 4.1.4. Серумни концентрации на α -Klotho
 - 4.1.5. Серумни концентрации на костно-специфичната алкална фосфатаза
 - 4.1.6. Серумни концентрации на витамин D
 - 4.1.7. Серумни концентрации на калций
 - 4.1.8. Серумни концентрации на фосфор
 - 4.1.9. Серумни концентрации на секреторния имуноглобулин A (sIgA)
 - 4.2. Образни изследвания на щитовидните жлези и костите
 - 4.3. Нарушения на оралното здраве
 - 4.4. Лечение на нарушения костно-минерален метаболизъм
 - 4.4.1. Приложение на калцимитетици и парикалцитол
 - 4.4.2. Приложение на вит. K2 (Kinon)
 - 4.5. Индивидуално качество на живот
5. Обсъждане
 - 5.1. Динамика на костните и биохимични биомаркери
 - 5.2. Диагностична стойност на образните изследвания
 - 5.3. Клинична ефективност на лечението
 - 5.4. Орално здраве
 - 5.5. Индивидуално качество на живот
 - 5.6. Диагностично-терапевтичен алгоритъм при нарушения костно-минералния метаболизъм
6. Заключение
7. Изводи
8. Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд
9. Приноси на дисертационния труд

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничните бъбречни заболявания ангажират с неотслабваща сила вниманието на световната научна общественост, което се обуславя от нарастващата заболеваемост независимо от значителния напредък на диагностиката, медикаментозното, хемодиализното и оперативното лечение.

Костните и минерални нарушения при хроничните бъбречни заболявания представляват особено тежки системни усложнения с доминиращо медико-социално значение в световен мащаб. Според дефиницията на Фондация KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) се касае за системно нарушение на минералния и костен метаболизъм - на калция, фосфора, паратиреоидния хормон и вит. D, на минерализацията, обема, линейния растеж или костната здравина, както и за поява на съдови или други мекотъканни калцификати. Тези нарушения повишават значително сърдечно-съдовия риск и са свързани с неблагоприятна прогноза.

Ние различаваме: а) високообменна костна болест, свързана с вторичен хиперпаратиреоидизъм; б) адинамична нискообменна костна болест и остеомалация; в) смесена форма; г) β 2-M амилоидоза и д) остеопороза след трансплантация или след менопауза.

Голям брой фактори играят водеща роля при болните с хронични бъбречни заболявания и придружаващи костни и минерални нарушения, провеждащи консервативно/медикаментозно или хемодиализно лечение: хиперфосфатемията; увеличените серумни нива на фибробластния растежен фактор-23; хипо- или хиперкалцемиата; патологично намалената продукция и увеличеното разграждане на калцитриола; вторичният хиперпаратиреоидизъм; идиопатичният и/или ятрогенният хипопаратиреоидизъм; натрупването на алуминий в костите; ацидозата; нарушеният белтъчен метаболизъм; интермитентната хепаринизация; намалената двигателна активност; увеличената продукция и циркулация на възпалителните цитокини.

У нас има единични проучвания върху някои от тези аспекти на диагностиката и лечението на костните и минерални нарушения при болните с хронични бъбречни заболявания, провеждащи консервативно - медикаментозно и/или хемодиализно лечение. Системният анализ на съвременната литература по тази интердисциплинарна проблематика откроява, както редица безспорни постижения в диагностиката и лечението, така и голям брой нерешени въпроси на сложните метаболитни взаимодействия между отделните системи в организма - ендокринна, отделителна и костна, които са в основата на споменатата патология.

Това ни даде основание да проведем това комплексно проучване и да се опитаме да разрешим някои от многобройните неизяснени проблеми.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на настоящата дисертационна разработка е да анализират диагностичните, клинични и терапевтични аспекти на нарушенията на костно-минералния метаболизъм при хроничните бъбречни заболявания в хода на консервативното и хемодиализно лечение.

За изпълнение на тази цел ние си поставихме следните **задачи**:

1. Да се изследва диагностичната и прогностична стойност на няколко модерни костни маркера (FGF-23, Klotho, костна алкална фосфатаза, вит. D, остеокалцин и паратиреоиден хормон) и някои минерали (калций и фосфор) за развитието на вторичен хиперпаратироидизъм и нарушения на костно-минералния метаболизъм при болните с хронични бъбречни заболявания на консервативно и хемодиализно лечение.

2. Да се изследва диагностичната стойност на съвременните образни изследвания (ехография, сцинтиграфия и компютърна томография) по отношение на аденоматозните изменения на паращитовидните жлези при болните с хронични бъбречни заболявания и вторичен хиперпаратироидизъм на хемодиализно лечение.

3. Да се изследват нарушенията на оралното здраве при болните с хронични бъбречни заболявания на консервативно и хемодиализно лечение.

4. Да се съпостави клиничната ефективност на някои медикаменти (Cinacalcet и Paricalcitol) при развитието на вторичния хиперпаратироидизъм и нарушенията на костно-минералния метаболизъм при болните с хронични бъбречни заболявания на консервативно и хемодиализно лечение.

5. Да се анализира динамичното влияние на фосфор-свързващите медикаменти - севеламер хидрохлорид и калциев карбонат върху маркерите на костно-минералния метаболизъм при хроничните бъбречни заболявания и да се проследи ефективността и безопасността му за преодоляване на хиперфосфатемията при хроничните бъбречни заболявания.

6. Да се апробира комбинираното лечение с вит. K2 при болните с хронични бъбречни заболявания на консервативно и хемодиализно лечение.

7. Да се изследва в динамика индивидуалното качество на живот на болните с вторичен хиперпаратироидизъм вследствие на хронични бъбречни заболявания на консервативно и хемодиализно лечение.

8. Да се разработи диагностично-терапевтичен алгоритъм за различните нарушения на костно-минералния метаболизъм при болните с хронични бъбречни заболявания на консервативно и хемодиализно лечение.

Работна хипотеза

Разработената от нас констелация от диагностични и терапевтични методи допринася както за изясняване на сложните етиопатогенетични механизми на вторичния хиперпаратироидизъм и на нарушенията на костно-минералния метаболизъм при болните с хронични бъбречни заболявания на

консервативно и хемодиализно лечение, така и за повишаване на ефективността на индивидуализирания подход към тези болни.

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. Материал

Настоящото комплексно диагностично-лечебно проучване е проведено през периода между 1.I.2015 г. и 31.XII.2017 г. вкл. Изследвани са общо 338 болни - 167 мъже и 171 жени с ХБЗ – преддиализни и на ХД - лечение от Клиниката по хемодиализа на УМБАЛ „Св. Марина“–Варна. Проследени клинично и изследвани по рутинните методи.

Таблица № 3.1.1. Разпределение на изследваните/лекувани болни по пол и средна възраст

Показатели	мъже			жени		
	п	средна възраст	стандартно отклонение	п	средна възраст	стандартно отклонение
костни биомаркери при ХД (n=90)	48	50,11	11,02	42	52,98	11,97
- при нормален ПТХ	25	51,72	12,01	20	55,10	11,84
- при повишен ПТХ	23	48,35	9,88	22	51,53	11,85
лечение с кинон (n=33)	19	54,52	9,83	14	55,55	11,60
тригодишно проследяване на лечението и качество на живот (n=72)	37	52,16	12,00	35	56,71	11,88
образни изследвания (n=28)	12	56,48	12,67	16	58,13	12,22
костно-дентални промени (n=70)	32	58,80	14,46	38	59,66	12,33
изследвания преди диализа с ХБЗ (контролна група) (n=45)	19	69,88	12,00	26	68,88	14,67

3.2. Методи

Ние изследвахме следните лабораторни показатели:

- ✓ Остеокалцин
- ✓ Паратиреоиден хормон (ПТХ)
- ✓ Фибробластния растежен фактор-23
- ✓ α -Klotho
- ✓ Костно-специфична алкална фосфатаза
- ✓ Витамин D
- ✓ Калций
- ✓ Фосфор
- ✓ Секреторен имуноглобулин А (sIgA).

Серумните концентрации на остеокалцина са определяни количествено с теста LIAISON® Osteocalcin на DiaSorin , съгласно технологията на хемилуми-

несцентния имуен тест (CLIA). Серумните концентрации на модифицирания интактен паратиреоиден хормон са определяни количествено с двустъпалния автоматичен хемилуминесцентен имуен тест (CLIA), при използване на две поликлонални антитела като приложение на LIAISON/ DIASORIN.

Серумните концентрации на FGF-23 (С-терминал) са определяни количествено с имунологичния метод multi-matrix ELISA по системата - sandwich ELISA, а на другия биомаркер - α -Klotho - с помощта на DuoSet ELISA Human Klotho Kit. Серумните концентрации на секреторния имуноглобулин А (sIgA) в нестимулирана обща слюнка са определяни количествено по метода на радиална имунодифузия (метода на Mancini). Серумните концентрации на костно-специфичната алкална фосфатаза са определяни количествено с теста DiaSorin LIAISON® BAP OSTASE®, адаптиран от CLSI EP17-A, съгласно технологията на хемилуминесцентния имуен тест (CLIA). Серумните концентрации на 25-ОН-вит. D и някои други негови хидроксилирани метаболити са определяни количествено с теста LIAISON® 25 Vitamin D TOTAL съгласно технологията на хемилуминесцентния имуен тест (CLIA). Серумните концентрации на калция са определяни количествено по автоматизирания фотометричен метод Арсеназо III, а тези на неорганичния фосфор - по автоматизирания метод с фосфомолибдат/UV, адаптирани на напълно автоматичен биохимичен анализатор ADVIA 1800, Siemens.

Аденоматозните изменения на парашитовидните жлези са изследвани при 28 болни с хронично бъбречно заболяване, вторичен хиперпаратироидизъм и високи стойности на паратиреоидния хормон на хемодиализно лечение със следните образни методи: ехография, сцинтиграфия и компютърна томография. Костните изменения при болните с хронично бъбречно заболяване и костно-минерални нарушения са документирани посредством рентгенография и ЯМР.

Индивидуалното качество на живот на тези болни е изследвано със специализирания въпросник за качеството на живот при болните с бъбречни заболявания с 36 въпроса (Kidney Disease Quality of Life - Short Form-36, KDQOL-36).

Ние използваме следните методи на статистически анализ:

- ✓ дескриптивен анализ
- ✓ вариационен анализ
- ✓ тест на Стюdent (t -критерий) за две независими извадки
- ✓ корелационен анализ
- ✓ регресионен анализ и
- ✓ графичен анализ.

Статистическата обработка на данните е извършена с програмния продукт SPSS version 19.

4. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

Настоящият анализ на получените резултати се основава на разграничаването по отношение на болните на ХД - разпределени в две равни групи - с нормални (150-300 pg/mL) и с повишени стойности на ПТХ и преддиализни болни с ХБЗ.

4.1. Изследвания на костните и биохимични биомаркери

На табл. № 4.1.1 и табл. № 4.1.2 са систематизирани стойностите на костните серумни биомаркери и биохимични показатели при мъжете и жените с нормален и повишен ПТХ.

Таблица № 4.1.1. Разпределение на стойностите на костните биомаркери и биохимични показатели при мъжете с нормален и повишен ПТХ

Костни биомаркери и биохимични показатели	нормален ПТХ (n=25)		повишен ПТХ (n=23)		p
	средна стойност	стандартно отклонение	средна стойност	стандартно отклонение	
остеокалцин	692,0	991,0	1620,0	1856,22	0,29
костна алкална фосфатаза	23,56	37,30	22,58	35,33	0,034*
витамин D	17,65	6,01	15,46	9,41	0,046*
калций	2,28	0,24	2,36	0,22	0,035*
фосфор	1,88	0,59	1,95	0,55	0,24

Таблица № 4.1.2. Разпределение на стойностите на костните биомаркери и биохимични показатели при жените с нормален и повишен ПТХ

Костни биомаркери и биохимични показатели	нормален ПТХ (n=20)		повишен ПТХ (n=22)		p
	средна стойност	стандартно отклонение	средна стойност	стандартно отклонение	
остеокалцин	645,18	461,04	877,64	958,59	0,28
костна алкална фосфатаза	20,95	13,14	63,95	83,12	0,027*
витамин D	12,62	4,86	14,72	6,13	0,228
калций	2,39	0,17	2,27	0,21	0,049*
фосфор	2,20	0,52	1,82	0,49	0,019*

Налице са статистически достоверни различия между мъжете и жените с нормален и тези с повишен ПТХ по отношение на стойностите на витамин D, както и между мъжете с нормален и тези с повишен ПТХ по отношение на стойностите на костната алкална фосфатаза и на калция, а между жените - с нормален и тези с повишен ПТХ по отношение на стойностите на фосфора.

Резултатите от ANOVA доказват наличието на статистически достоверна разлика между стойностите на витамин D при мъжете и жените с повишен ПТХ ($p=0,002$).

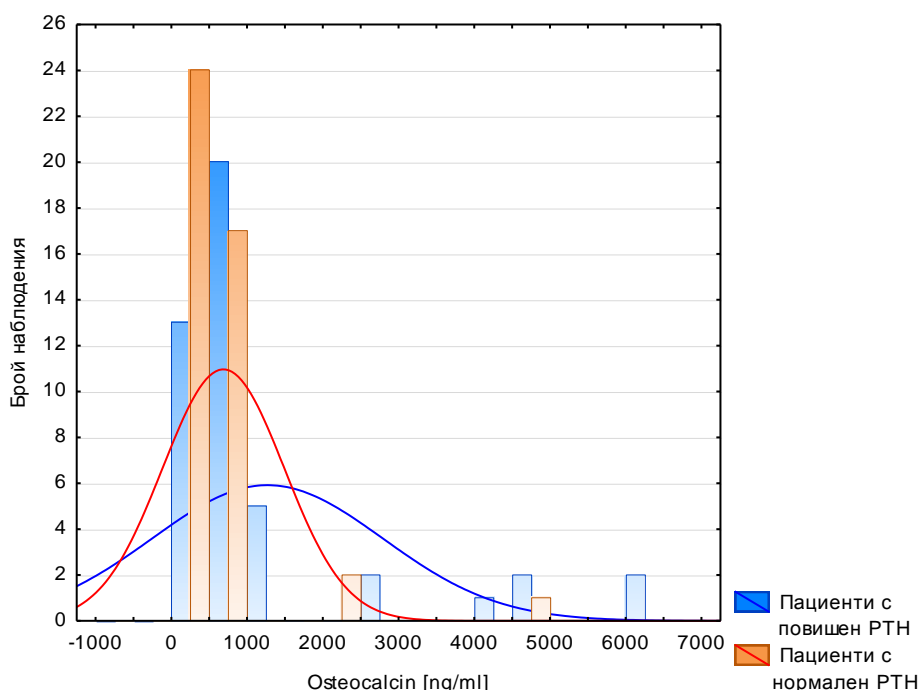
4.1.1. Серумни концентрации на остеокалцина

На табл. № 4.1.1.1 се виждат стойностите на серумния остеокалцин при болните с нормален ПТХ на ХД и тези преди диализа с ХБЗ. На фиг. № 4.1.1.1 са илюстрирани стойностите на серумния остеокалцин при болните с нормален и с повишен ПТХ, на фиг. № 4.1.1.2 - на болните с нормален ПТХ на ХД и тези преди диализа с ХБЗ, а на фиг. № 4.1.1.3 – при пациентите с повишен ПТХ на ХД и тези преди диализа с ХБЗ.

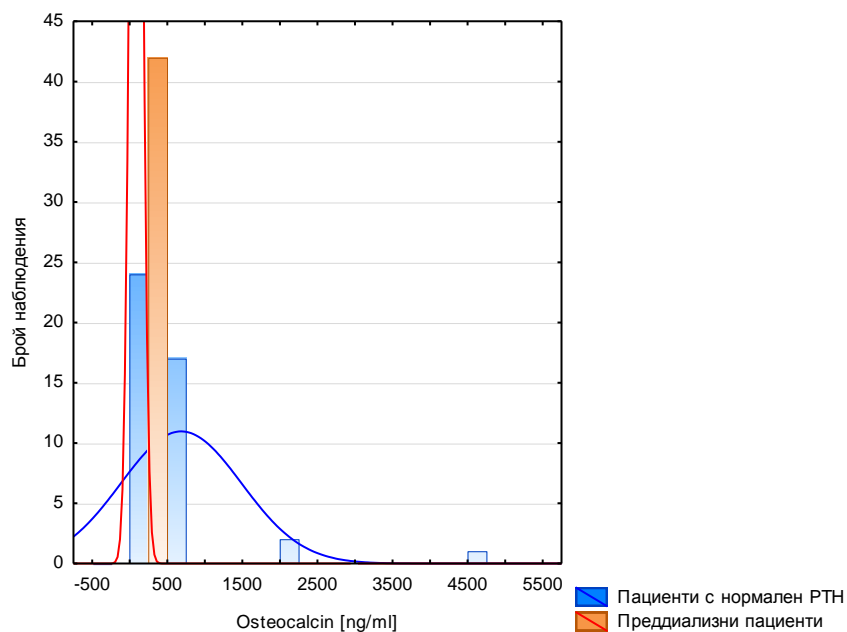
Налице е статистически достоверна разлика по отношение на серумните концентрации на остеокалцина между болните с нормален ПТХ на ХД и тези преди диализа с ХБЗ ($p=0,000007$).

Таблица № 4.1.1.1. Резултати от t -тест за независими извадки по отношение на стойностите на остеокалцина при болните с повишен ПТХ на ХД и при тези преди диализа с ХБЗ (в ng/mL)

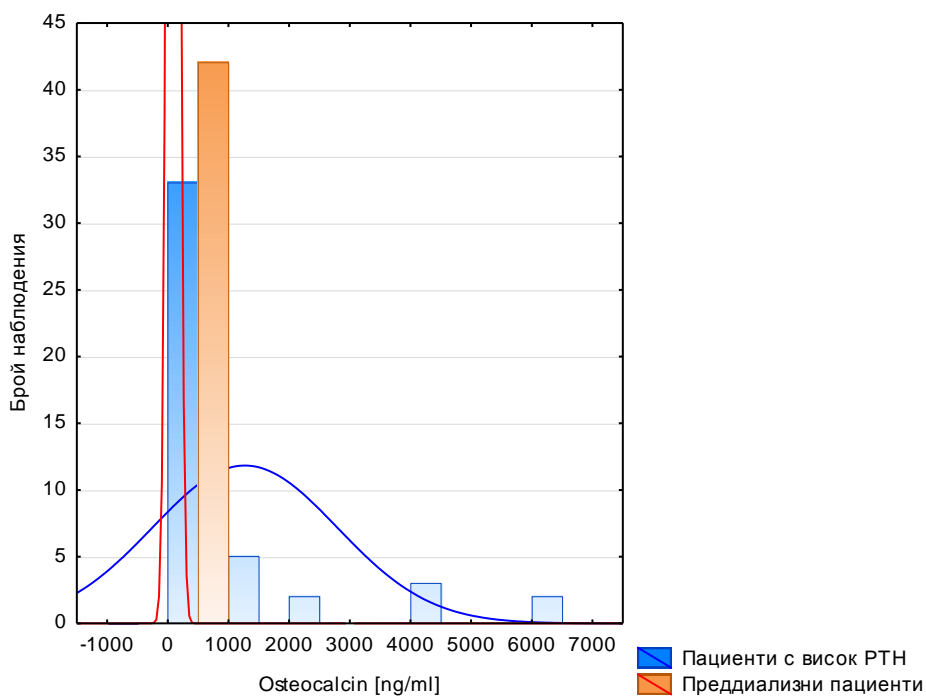
Стойности на остеокалцина	n	средна стойност	стандартно отклонение	t	p
болни с нормален ПТХ на ХД	45	678,26	800,36	4,804	0,000007
болни преди диализа с ХБЗ	45	82,28	75,85		



Фиг. № 4.1.1.1. Сравняване на стойностите на остеокалцина между болните с нормален и тези с повишен ПТХ



Фиг. № 4.1.1.2. Сравняване на стойностите на остеокалцина между болните на ХД с нормален ПТХ и тези преди диализа с ХБЗ



Фиг. № 4.1.1.3. Сравняване на стойностите на остеокалцина между болните на ХД с повишен ПТХ и тези преди диализа с ХБЗ

4.1.2. Серумни концентрации на паратиреоидния хормон

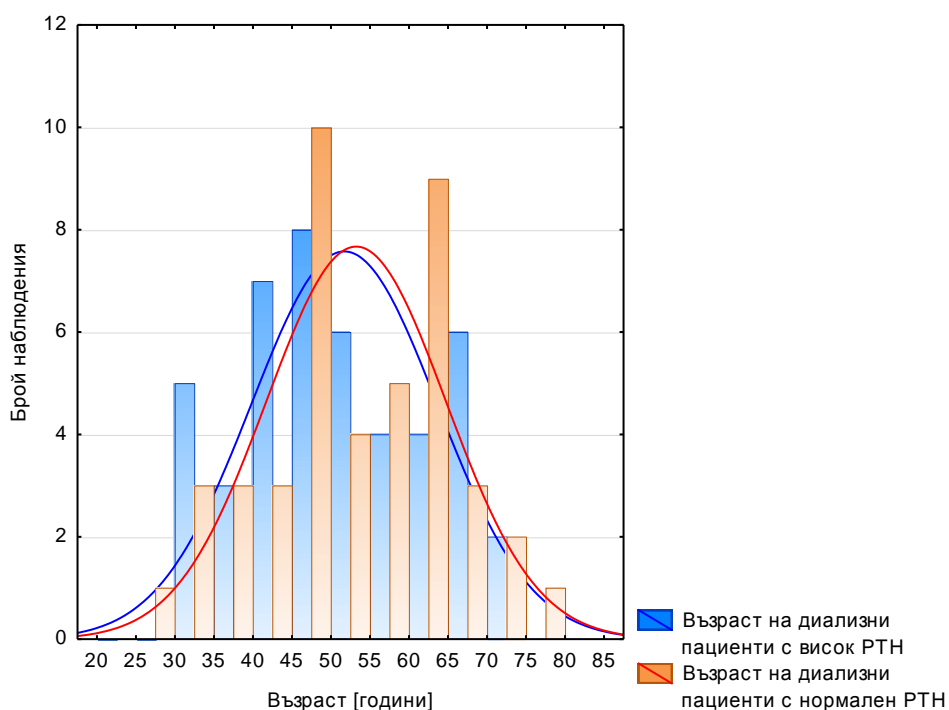
Възрастовото разпределение на болните с нормален и с повишен ПТХ на ХД е демонстрирано на фиг. № 4.1.2.1; това на болните с нормален ПТХ на ХД и на тези преди диализа с ХБЗ - на табл. № 4.1.2.1; при мъжете на ХД с нормален и с повишен ПТХ - на фиг. № 4.1.2.2; на пациентите с нормален ПТХ на ХД и на тези преди диализата с ХБЗ - на фиг. № 4.1.2.3; на болните с

повишен ПТХ на ХД и на тези преди диализа с ХБЗ - на фиг. № 4.1.2.4, докато това на болните с повишен ПТХ на ХД след тримесечно лечение с кинон - на фиг. № 4.1.2.5.

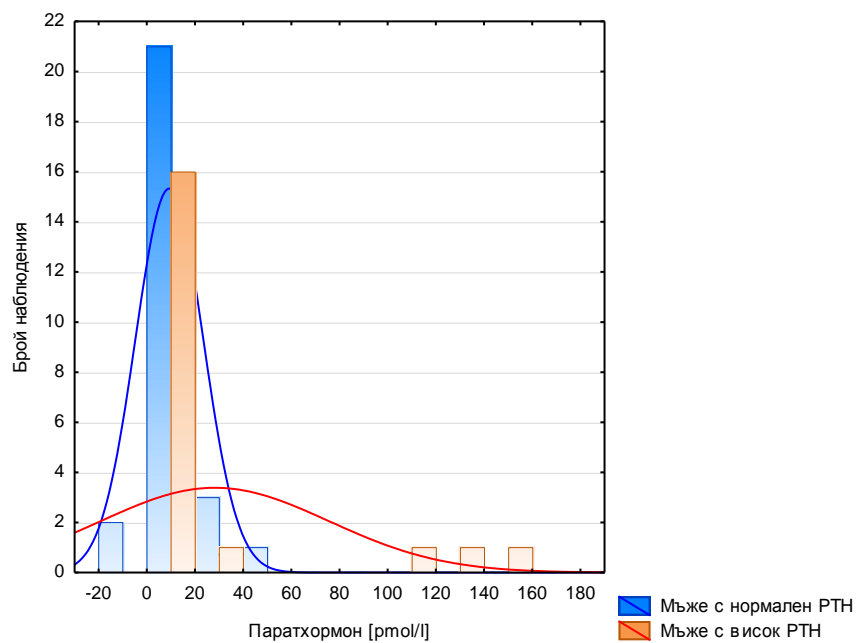
Установява се статистически значима разлика между болните с нормален ПТХ на ХД и на тези преди диализа с ХБЗ по отношение на средната им възраст ($p=0,000001$) (табл. № 4.1.2.1).

Таблица № 4.1.2.1. Резултати от t -тест за независими извадки по отношение на възрастта на болните с нормален ПТХ на ХД и при тези преди диализа с ХБЗ (в pg/mL)

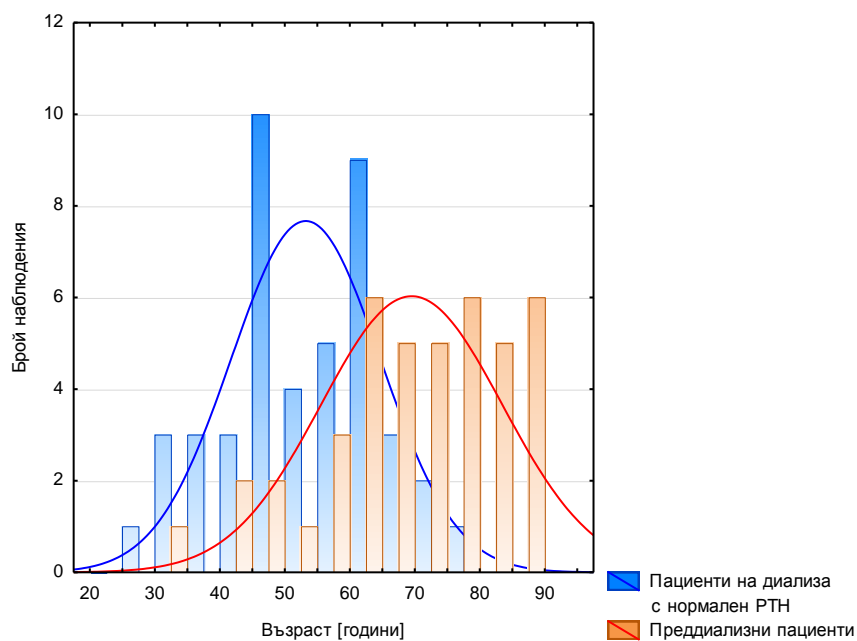
Стойности на остеокалцина	n	средна стойност	стандартно отклонение	t	p
болни с нормален ПТХ на ХД	45	53,045	11,442	-5,919	0,000001
болни преди диализа с ХБЗ	45	69,262	13,897		



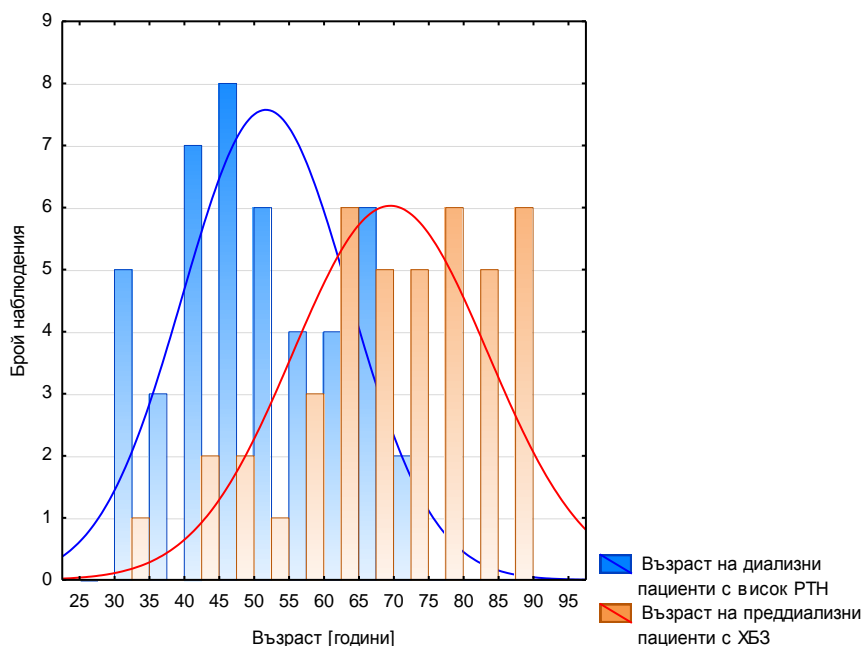
Фиг. № 4.1.2.1. Възрастово разпределение на болните на ХД с нормален и с повишен ПТХ



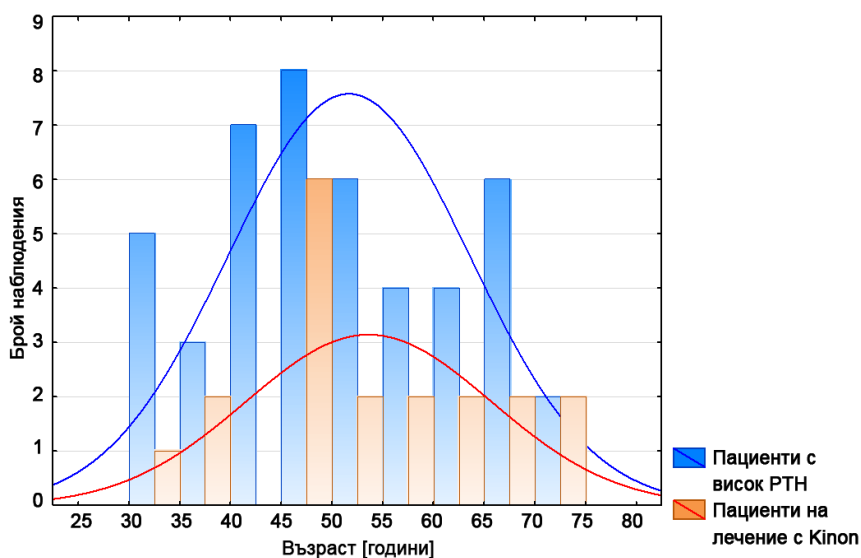
Фиг. № 4.1.2.2. Възрастово разпределение на мъжете на ХД с нормален и с повишен ПТХ



Фиг. № 4.1.2.3. Възрастово разпределение на болните с нормален ПТХ на ХД и на тези преди диализа с ХБЗ



Фиг. № 4.1.2.4. Възрастово разпределение на болните с повишен ПТХ на ХД и на тези преди диализа с ХБЗ



Фиг. № 4.1.2.5. Възрастово разпределение на болните с повишен ПТХ на ХД след лечение с кинон

4.1.3. Серумни концентрации на фибробластния растежен фактор-23

Средните стойности на фибробластния растежен фактор-23 при различни концентрации на ПТХ са съпоставени на табл. № 4.1.3.1 - табл. № 4.1.3.5 и на фиг. № 4.1.3.1 - № 4.1.3.9.

Вижда се, че средните стойности на фибробластния растежен фактор-23 както при всички болни, така и при мъжете, се различават статистически значимо между нормалната и повишената концентрация на ПТХ (съответно $p=0,039$; табл. № 4.1.3.1 и фиг. № 4.1.3.2 и $p=0,049$; табл. № 4.1.3.2 и № 4.1.3.8),

докато при жените разликата не е статистически достоверна ($p=0,236$) (табл. № 4.1.3.3 и фиг. № 4.1.3.9). Налице е статистически значима разлика между стандартната стойност на фибробластния растежен фактор-23 при всички болни, от една страна, и нормалната концентрация на ПТХ ($p=0,000004$) (табл. № 4.1.3.4 и фиг. № 4.1.3.3) и повишената концентрация на ПТХ ($p=0,000001$) (табл. № 4.1.5.1), от друга страна.

Стойностите на фибробластния растежен фактор-23 при мъжете и жените със стандартен и с повишен ПТХ са съпоставени на фиг. № 4.1.3.4 и фиг. № 4.1.3.5, а тези с нормален и с повишен ПТХ - на фиг. № 4.1.3.6 и фиг. № 4.1.3.7.

Таблица № 4.1.3.1. Резултати от t -тест за независими извадки по отношение на фибробластния растежен фактор-23 при нормален и повишен ПТХ (в pmol/L)

Концентрация на FGF-23	n	средна стойност	стандартно отклонение	t	p
нормална на ПТХ	45	343,240	122,898	2,093	0,039
повишена на ПТХ	45	281,800	148,125		

Таблица № 4.1.3.2. Резултати от t -тест за независими извадки по отношение на фибробластния растежен фактор-23 при мъжете (в pmol/L)

Концентрация на FGF-23	n	средна стойност	стандартно отклонение	t	p
нормална на ПТХ	25	326,017	118,665	1,849	0,049
повишена на ПТХ	23	257,371	137,264		

Таблица № 4.1.3.3. Резултати от t -тест за независими извадки по отношение на фибробластния растежен фактор-23 при жените (в pmol/L)

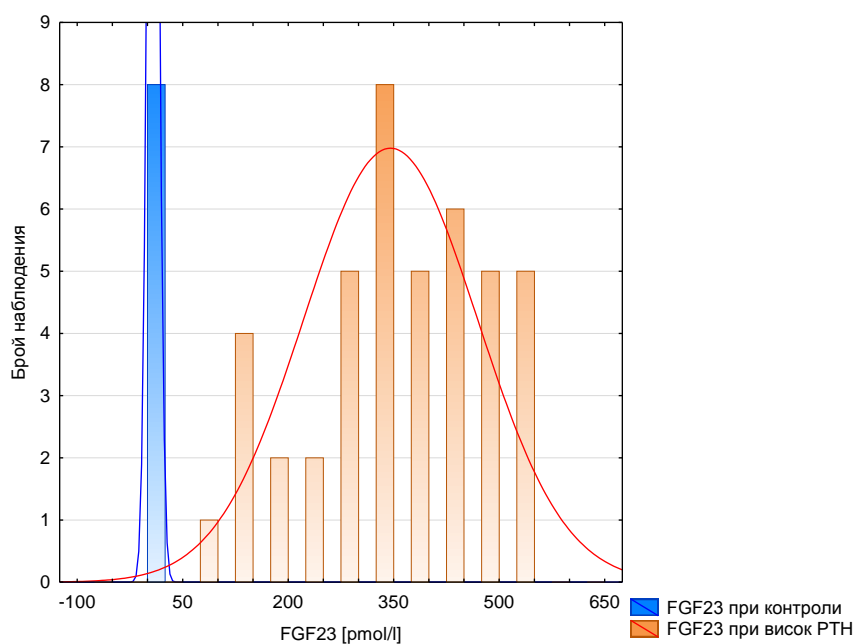
Концентрация на FGF-23	n	средна стойност	стандартно отклонение	t	p
нормална на ПТХ	20	310,513	161,450	1,207	0,236
повишена на ПТХ	22	366,036	118,7758		

Таблица № 4.1.3.4. Резултати от t -тест за независими извадки по отношение на фибробластния растежен фактор-23 (в pmol/L)

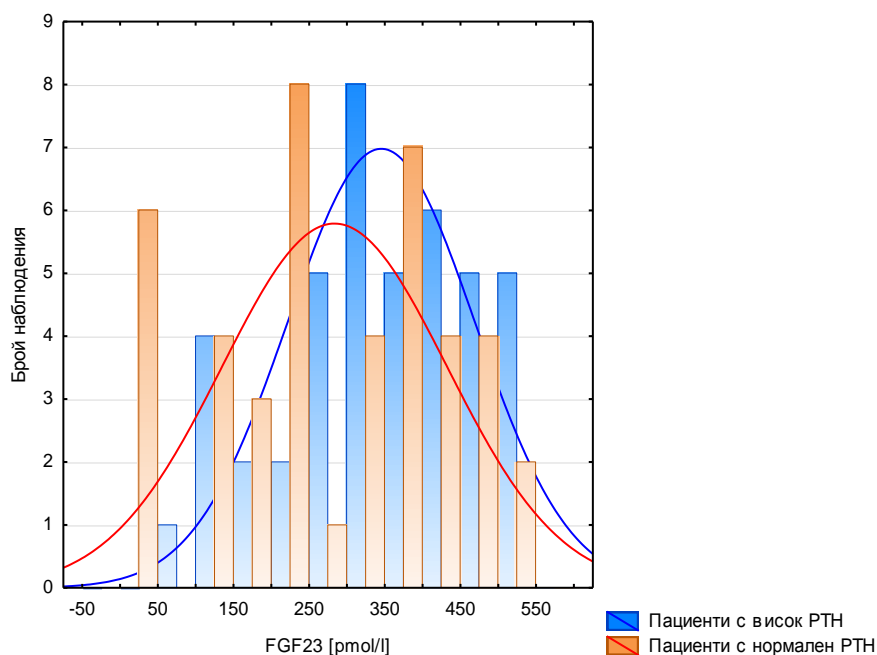
Концентрация на FGF-23/ПТХ	FGF-23			t	p
	n	средна стойност	стандартно отклонение		
нормална на ПТХ	45	281,800	148,125	-5,197	0,000004
стандартна на FGF-23	8	7,336	7,406		

Таблица № 4.1.3.5. Резултати от *t*-тест за независими извадки по отношение на фибробластния растежен фактор-23 (в pmol/L)

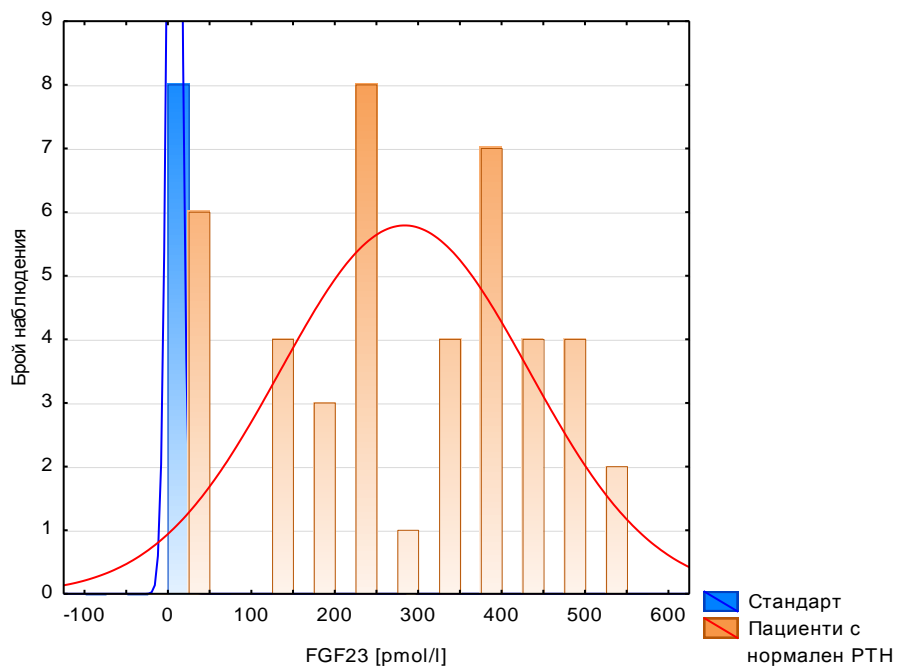
Концентрация на FGF-23/ПТХ	FGF-23			<i>t</i>	<i>p</i>
	<i>n</i>	средна стойност	стандартно отклонение		
повишена на ПТХ	45	343,240	122,898	-7,665	0,000001
стандартна на FGF-23	8	7,336	7,4059		



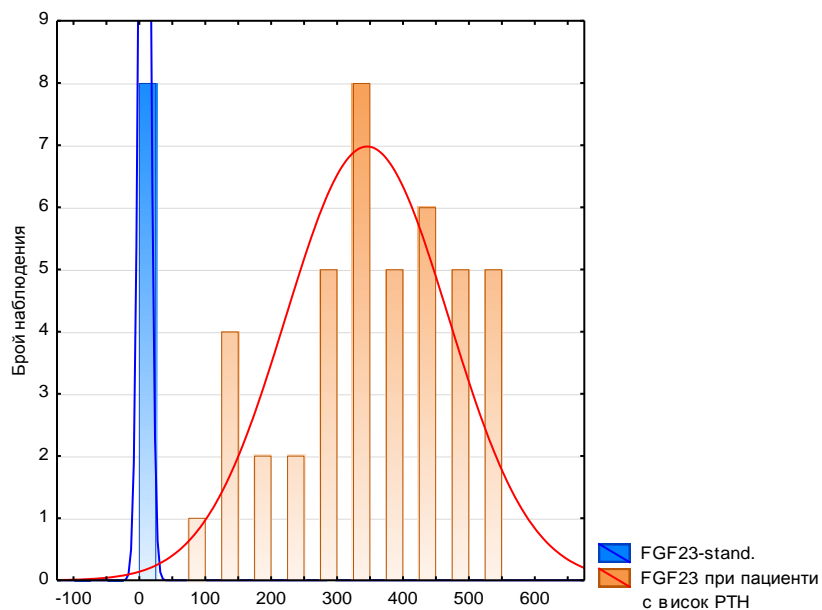
Фиг. № 4.1.3.1. Сравняване на стойностите на фибробластния растежен фактор-23 между болните с повишен ПТХ и контроли



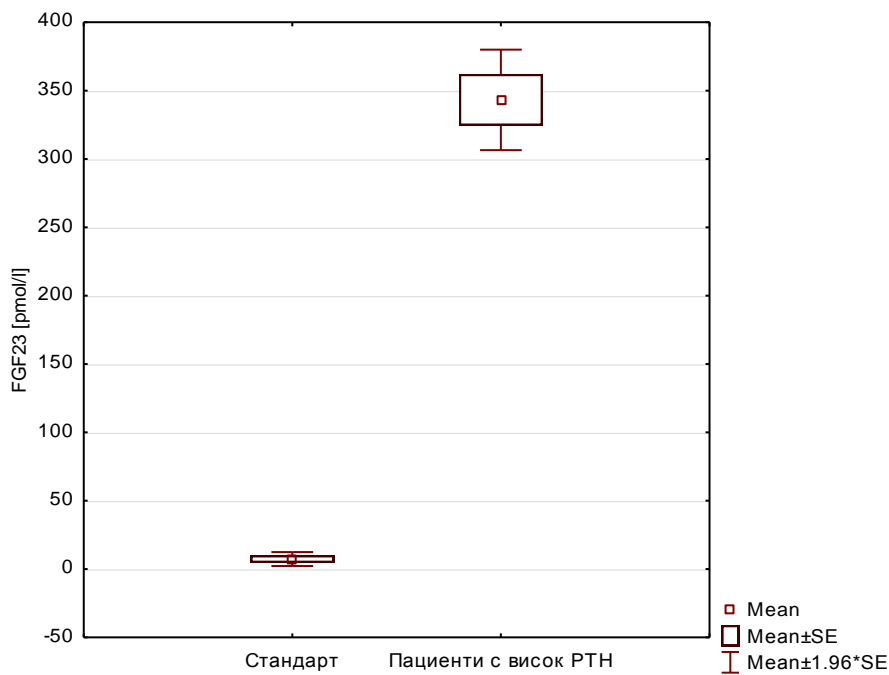
Фиг. № 4.1.3.2. Сравняване на стойностите на фибробластния растежен фактор-23 между болните с повишен и тези с нормален ПТХ



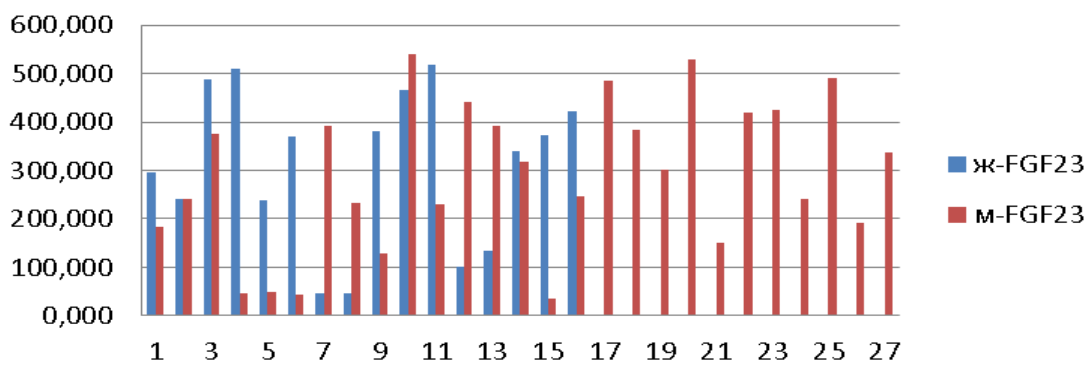
Фиг. № 4.1.3.3. Стойности на фибробластния растежен фактор-23 при болните с нормален ПТХ и със стандарта



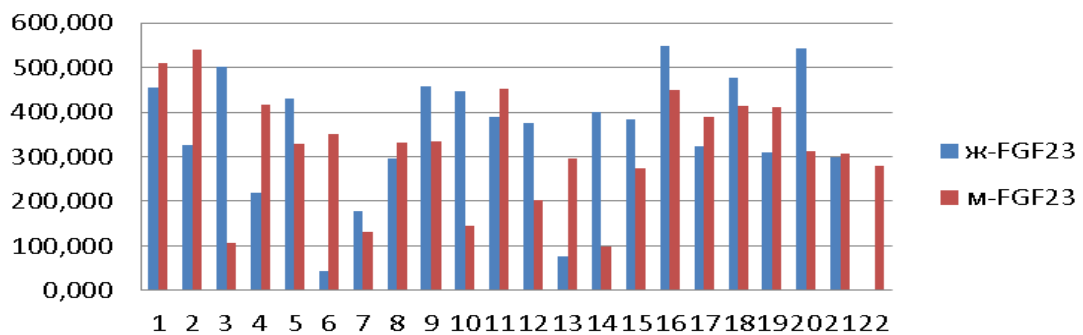
Фиг. № 4.1.3.4. Сравняване на стойностите на фибробластния растежен фактор-23 при мъжете с повишен ПТХ и стандарта



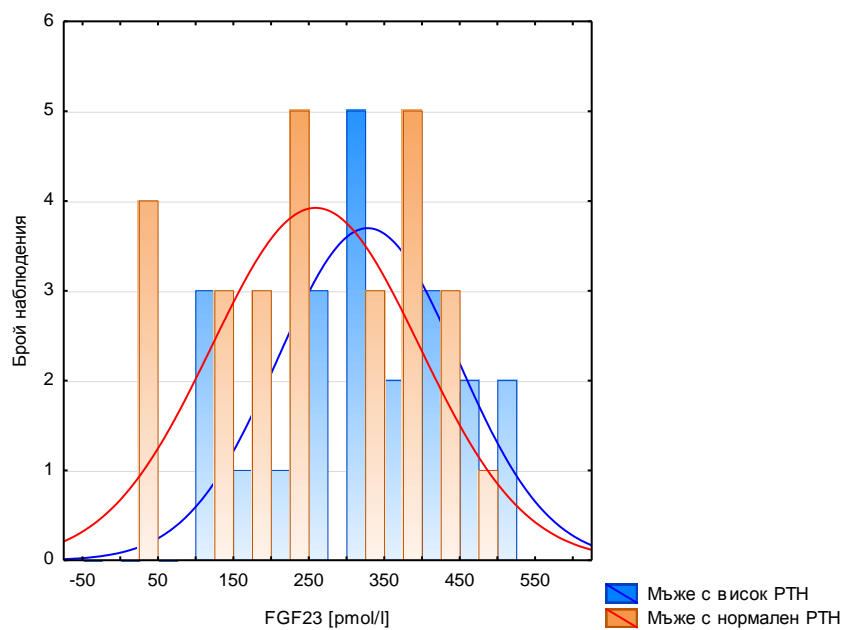
Фиг. № 4.1.3.5. Сравняване на стойностите на фибробластния растежен фактор-23 при жените с повишен ПТХ и стандарта



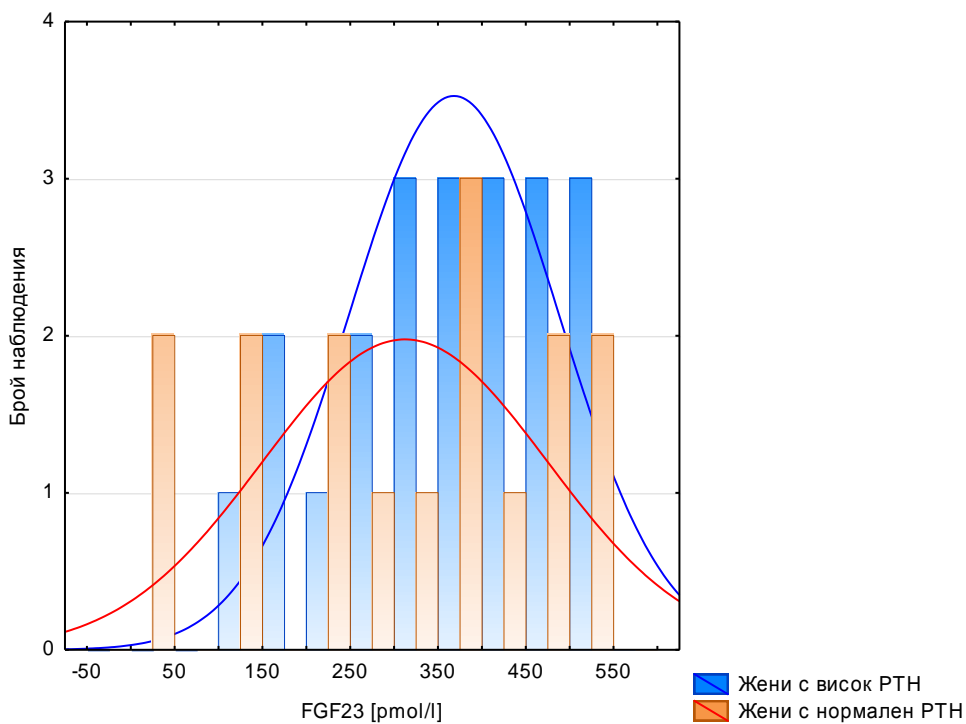
Фиг. № 4.1.3.6. Стойности на фибробластния растежен фактор-23 при мъжете и жените с нормален ПТХ



Фиг. № 4.1.3.7. Стойности на фибробластния растежен фактор-23 при мъжете и жените с повишен ПТХ



Фиг. № 4.1.3.8. Сравняване на стойностите на фибробластния растежен фактор-23 при мъжете с повишен и нормален ПТХ



Фиг. № 4.1.3.9. Сравняване на стойностите на фибробластния растежен фактор-23 при жените с повишен и нормален ПТХ

4.1.4. Серумни концентрации на α -Klotho

Средните серумни стойности на α -Klotho при различни концентрации на ПТХ са съпоставени на табл. № 4.1.4.1 - табл. № 4.1.4.5 и на фиг. № 4.1.4.1 - фиг. № 4.1.4.3.

Ние установяваме статистически достоверни разлики по отношение на серумните концентрации на α -Klotho както между всички болни, така и поотделно между мъжете и между жените с повишена спрямо тези с нормална концентрация на ПТХ (съответно $p=0,018$; табл. № 4.1.4.1 и фиг. № 4.1.4.1; $p=0,0475$; табл. № 4.1.4.2 и и фиг. № 4.1.4.2 и $p=0,0497$; табл. № 4.1.4.3 и фиг. № 4.1.4.3). Налице са и статистически значими разлики по отношение на стандартните стойности на α -Klotho, от една страна, и нормалните и повишени концентрации на ПТХ, от друга страна (съответно $p=0,000003$; табл. № 4.1.4.4 и $p=0,000016$; табл. № 4.1.4.5).

Таблица № 4.1.4.1. Резултати от t -тест за независими извадки по отношение на Klotho (в pmol/L)

Концентрация на Klotho	n	средна стойност	стандартно отклонение	t	p
повишена на ПТХ	45	21,9775	35,578	-2,410	0,018
нормална на ПТХ	45	8,25111	13,1996		

Таблица № 4.1.4.2. Резултати от t -тест за независими извадки при мъжете по отношение на Klotho (в pmol/L)

Концентрация на Klotho	n	средна стойност	стандартно отклонение	t	p
повишена на ПТХ	23	27,9500	47,145	-1,963	0,0475
нормална на ПТХ	25	9,1667	14,048		

Таблица № 4.1.4.3. Резултати от t -тест за независими извадки при жените по отношение на Klotho (в pmol/L)

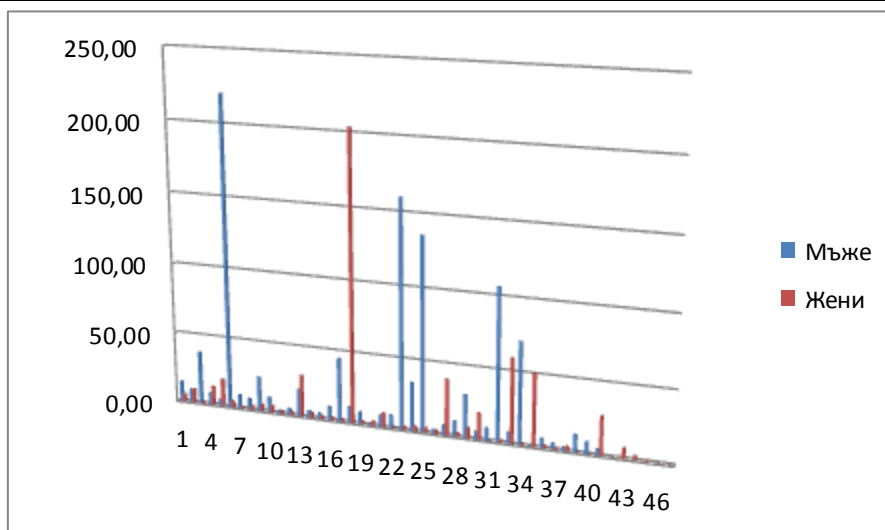
Концентрация на Klotho	n	средна стойност	стандартно отклонение	t	p
повишена на ПТХ	22	16,005	17,337	-1,862	0,0497
нормална на ПТХ	20	6,878	12,075		

Таблица № 4.1.4.4. Резултати от t -тест за независими извадки по отношение на Klotho (в pmol/L)

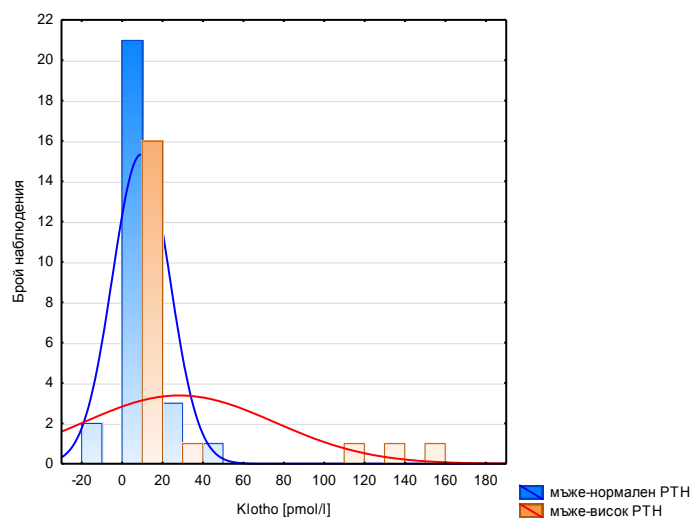
Концентрация на Klotho/ПТХ	Klotho			t	p
	n	средна стойност	стандартно отклонение		
нормална на ПТХ	45	8,251	35,578	5,199	0,000003
стандартна на Klotho	10	749,188	988,845		

Таблица № № 4.1.4.5. Резултати от *t*-тест за независими извадки по отношение на Klotho (в pmol/L)

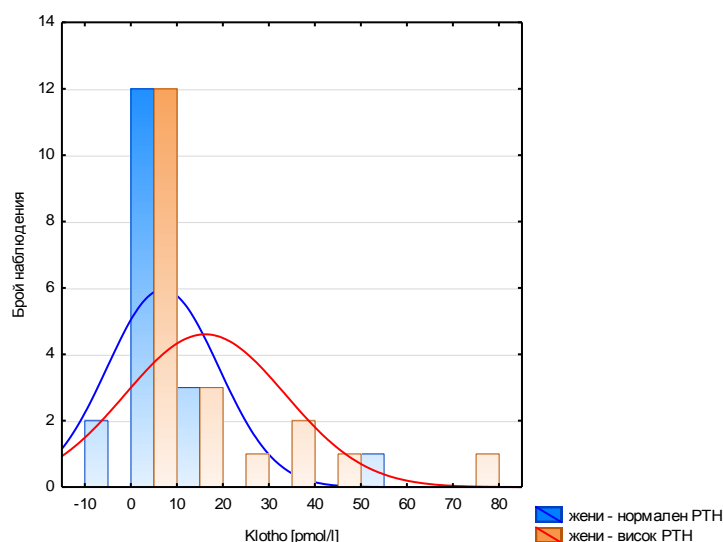
Концентрация на Klotho/ПТХ	Klotho			<i>t</i>	p
	n	средна стойност	стандартно отклонение		
повишена на ПТХ	45	21,977	35,578	4,790	0,000016
стандартна на Klotho	10	749,188	988,845		



Фиг. № 4.1.4.1. Средни стойности на Klotho при нормален и повишен ПТХ



Фиг. № 4.1.4.2. Сравняване на стойностите на Klotho между мъжете с нормален и тези с повишен ПТХ



Фиг. № 4.1.4.3. Сравняване на стойностите на Klotho между жените с нормален и тези с повишен ПТХ

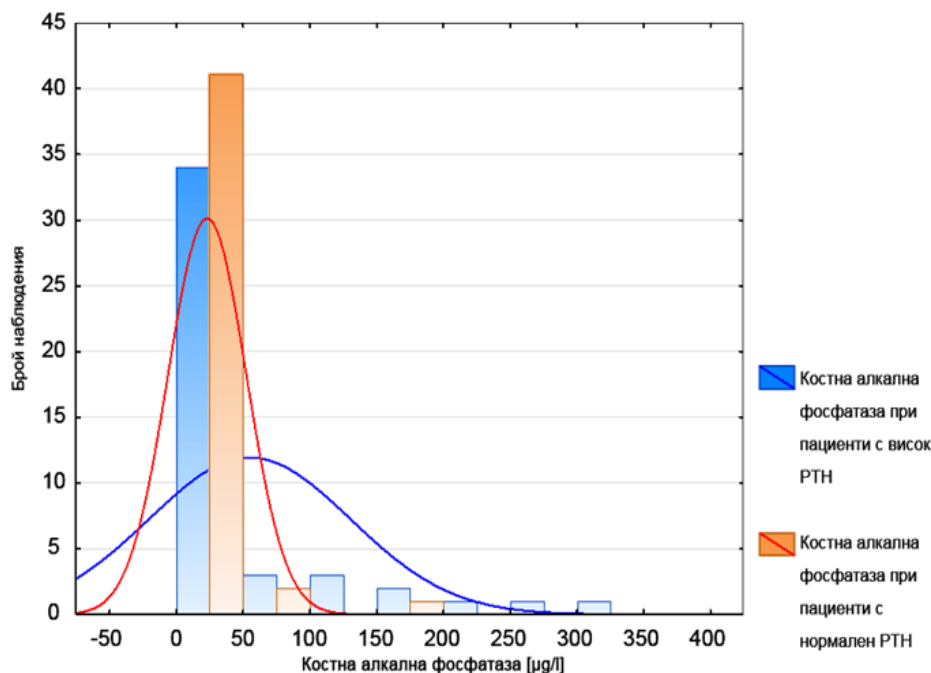
4.1.5. Серумни концентрации на костно-специфичната алкална фосфатаза

Средните стойности на костно-специфичната алкална фосфатаза при нормална и повишена концентрация на ПТХ са съпоставени на табл. № 4.1.5.1 и на фиг. № 4.1.5.1.

Касае се за статистически значима разлика по отношение на средните серумни концентрации на костно-специфичната алкална фосфатаза между болните с повишена и тези с нормална концентрация на ПТХ ($p=0,011$; табл. № 4.1.5.1 и на фиг. № 4.1.5.1).

Таблица № 4.1.5.1. Резултати от t -тест за независими извадки по отношение на костната алкална фосфатаза (в $\mu\text{g/L}$)

Концентрация на костната алкална фосфатаза	n	средна стойност	стандартно отклонение	t	p
повишена на ПТХ	45	54,304	75,203	2,611	0,011
нормална на ПТХ	45	22,603	29,123		



Фиг. № 4.1.5.1. Средни стойности на костната алкална фосфатаза при болните с нормален и с повишен ПХТ

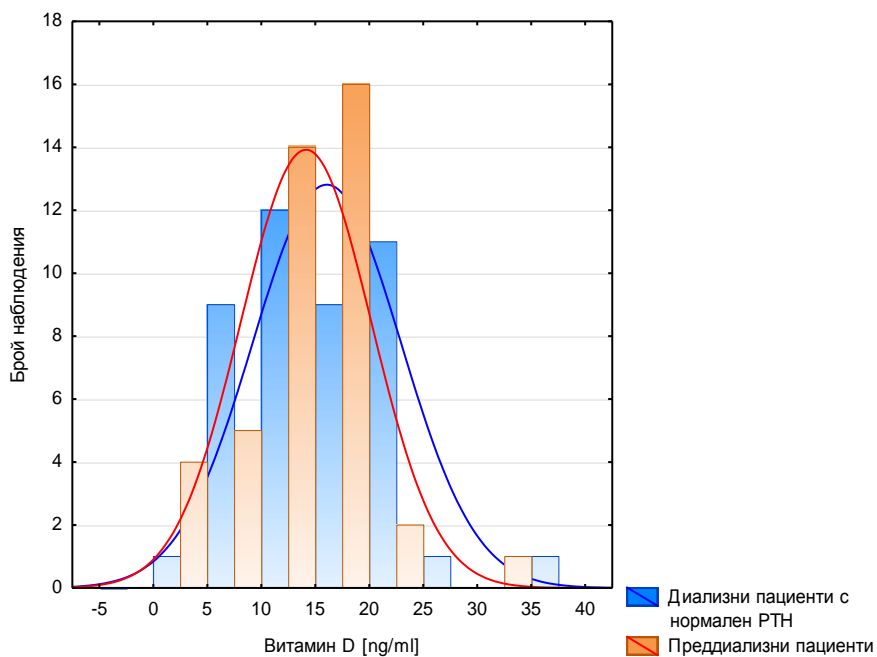
4.1.6. Серумни концентрации на витамин D

Средните стойности на вит. D при болните с нормален ПТХ и тези преди диализа с ХБЗ са илюстрирани в съпоставителен план на табл. № 4.1.6.1 и на фиг. № 4.1.6.1 и фиг. № 4.1.6.2.

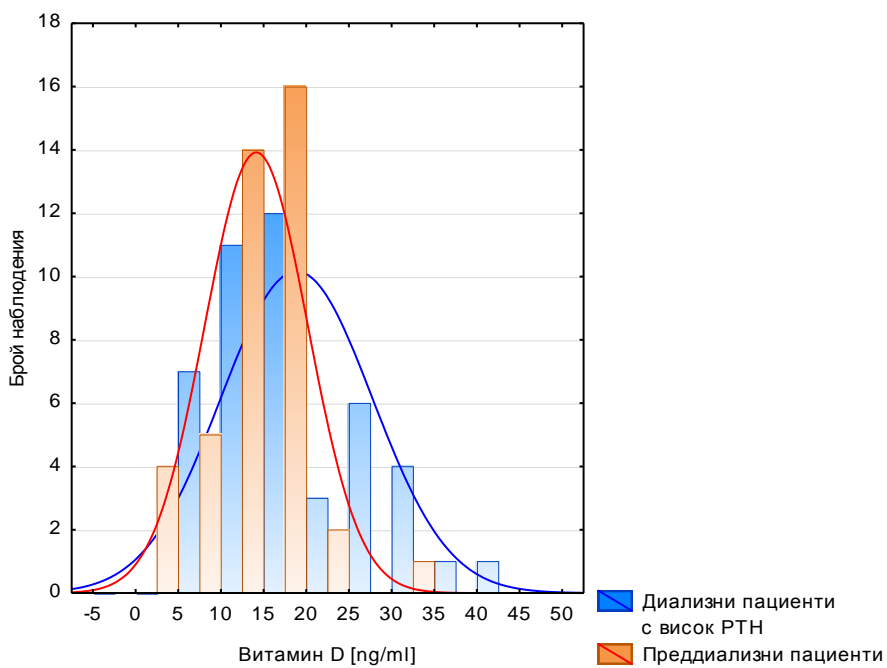
Между средните стойности на вит. D при болните с нормален ПТХ и тези преди диализа с ХБЗ липсва статистически достоверна разлика ($p=0,173$; табл. № 4.1.6.1 и фиг. № 4.1.6.1). От друга страна, между тези стойности на вит. D при болните с повишен ПТХ и тези преди диализа с ХБЗ се наблюдава статистически значима разлика ($p=0,005$; фиг. № 4.1.6.2). При сравнителния анализ на половата характеристика при групата пациенти с нормален и с повишен ПТХ на ХД-лечение се доказва статистически значима разлика ($p=0,047$; фиг. № 4.1.6.3 и фиг. № 4.1.6.4).

Таблица № 4.1.6.1. Резултати от t -тест за независими извадки по отношение на вит. D (в ng/mL)

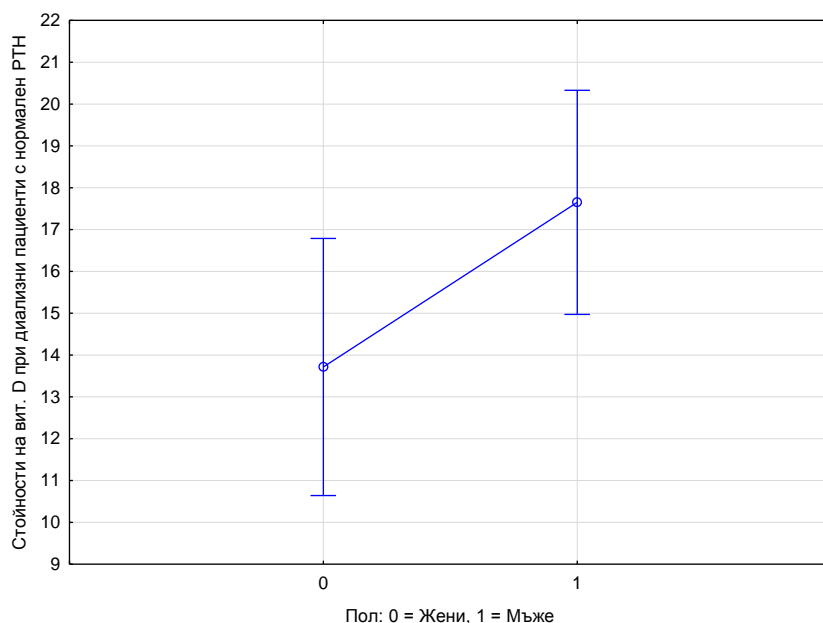
Стойности на вит. D	n	средна стойност	стандартно отклонение	t	p
болни с нормален ПТХ на ХД	45	15,951	6,850	1,374	0,173
болни преди диализа с ХБЗ	45	14,038	6,017		



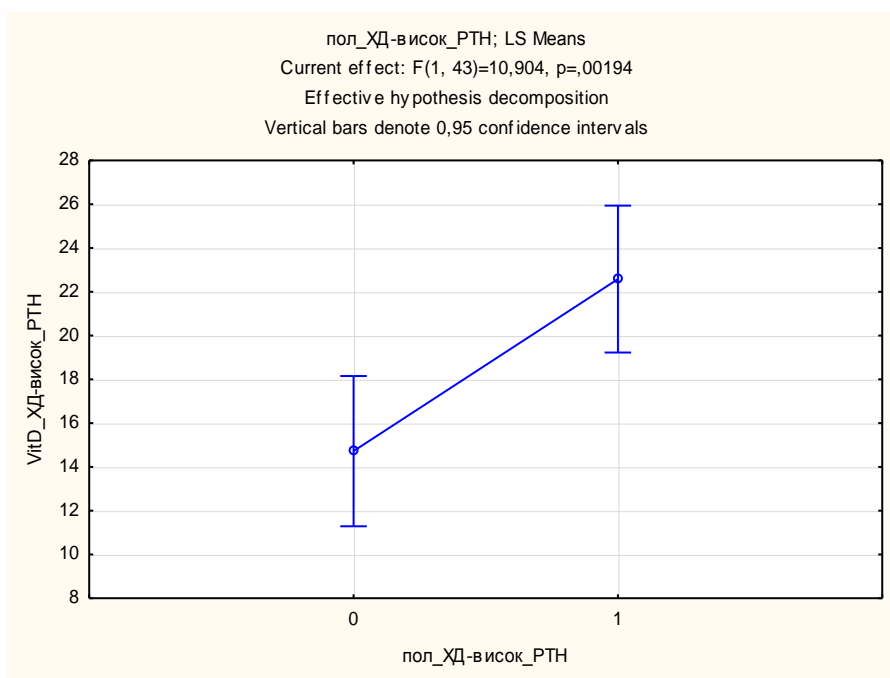
Фиг. № 4.1.6.1. Сравняване на стойностите на вит. D между болните с нормален ПТХ на ХД и тези преди диализа с ХБЗ



Фиг. № 4.1.6.2. Сравняване на стойностите на вит. D между болните с повишен ПТХ на ХД и тези преди диализа с ХБЗ



Фиг. № 4.1.6.3. Сравняване на стойностите на вит. D между мъже и жени при пациенти на ХД с нормален ПТХ



Фиг. № 4.1.6.4. Сравняване на стойностите на вит. D между мъжете и жените на ХД с повишен ПТХ

4.1.7. Серумни концентрации на калция

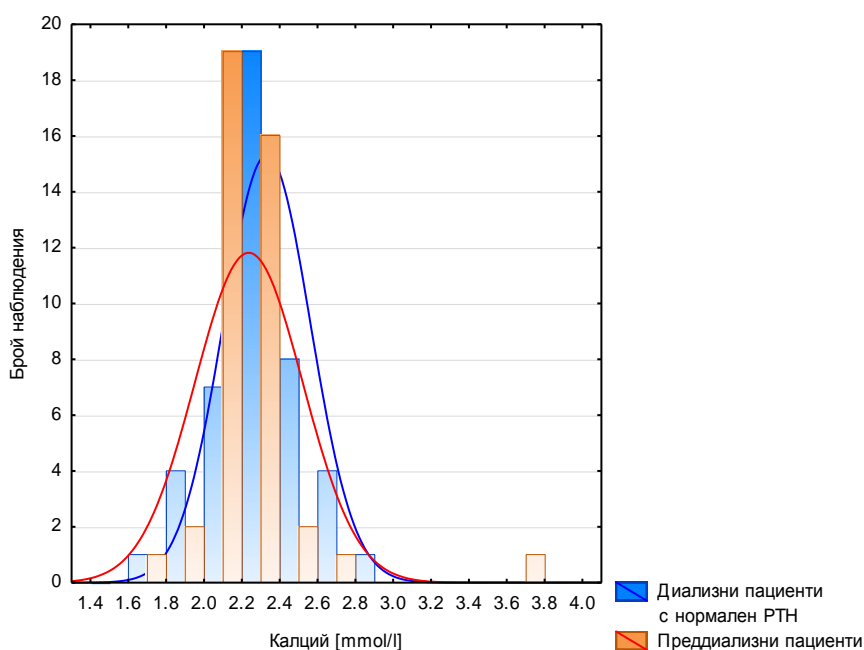
На табл. № 4.1.7.1 са представени стойностите на серумния калций при болните с нормален ПТХ на ХД и тези преди диализа с ХБЗ. На фиг. № 4.1.7.1 са илюстрирани стойностите на серумния калций при болните с нормален ПТХ на ХД и тези преди диализа с ХБЗ, а на № 4.1.7.2 - с повишен ПТХ. И в двата

случая се касае за статистически незначима разлика между двете групи пациенти (съответно $p=0,09$ и $p=0,07$).

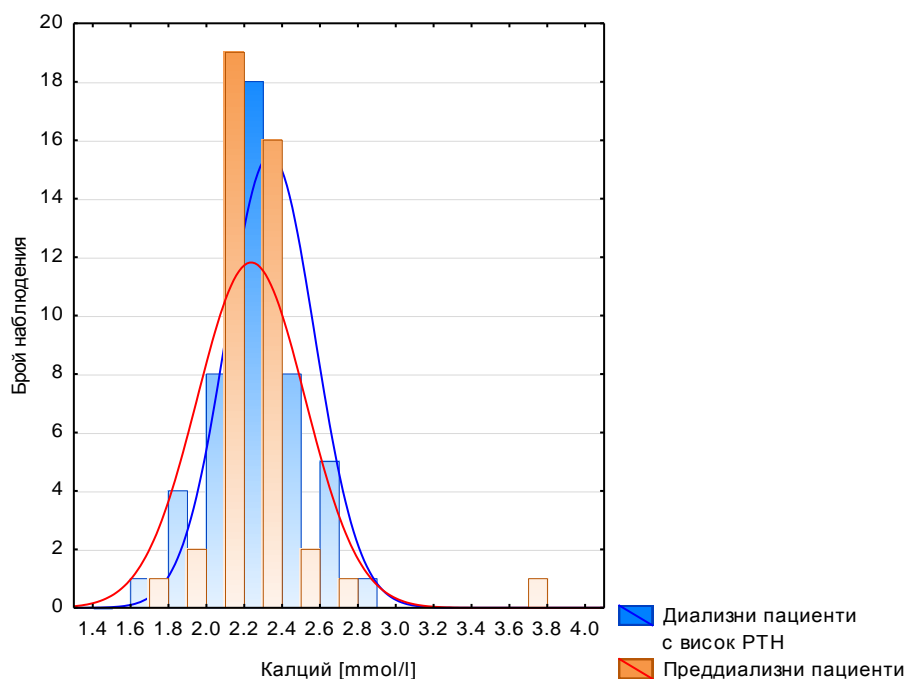
На фиг. № 4.1.7.3 са съпоставени стойностите на серумния калций между болните на ХД преди и след тримесечно лечение с кинон. Разликата също не е статистически достоверна ($p>0,05$).

Таблица № 4.1.7.1. Резултати от t -тест за независими извадки по отношение на стойностите на калция при болните с нормален ПТХ на ХД и при тези преди диализа с ХБЗ (в mmol/L)

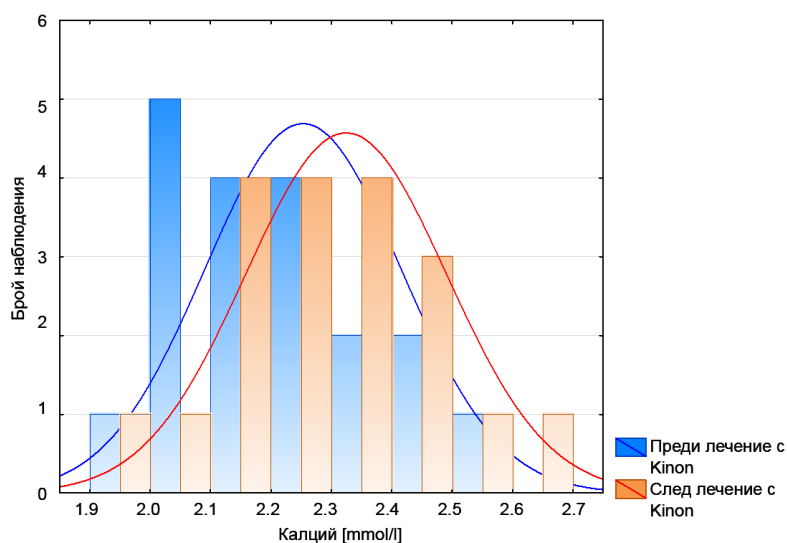
Стойности на калция	n	средна стойност	стандартно отклонение	t	p
болни с нормален ПТХ на ХД	45	2,3273	0,229	1,715	0,09
болни преди диализа с ХБЗ	45	2,2321	0,283		



Фиг. № 4.1.7.1. Сравняване на стойностите на калция между болните с нормален ПТХ на ХД и тези преди диализа с ХБЗ



Фиг. № 4.1.7.2. Сравняване на стойностите на калция между болните с повишен ПТХ на ХД и тези преди диализа с ХБЗ



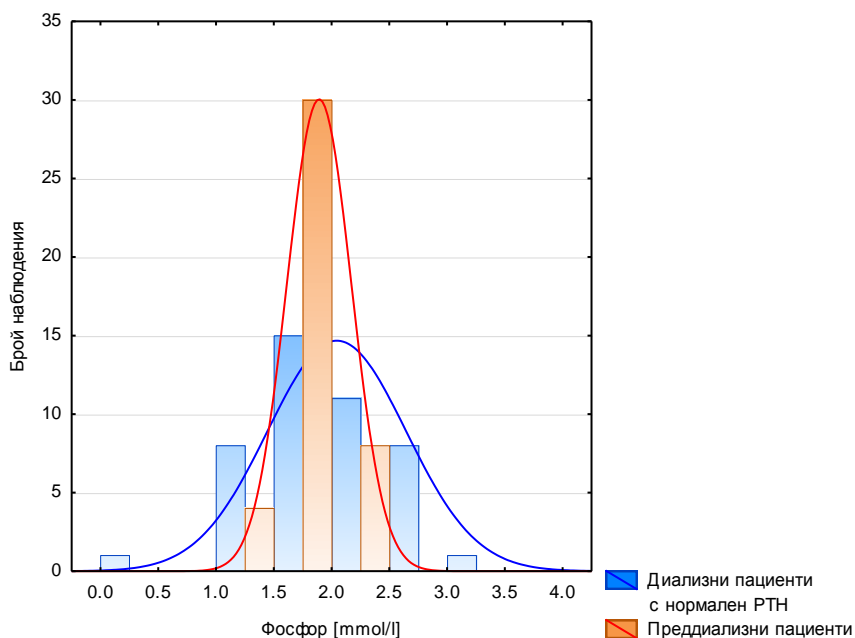
Фиг. № 4.1.1.3. Сравняване на стойностите на калция между болните на ХД преди и след тримесечно лечение с кинон

4.1.8. Серумни концентрации на фосфора

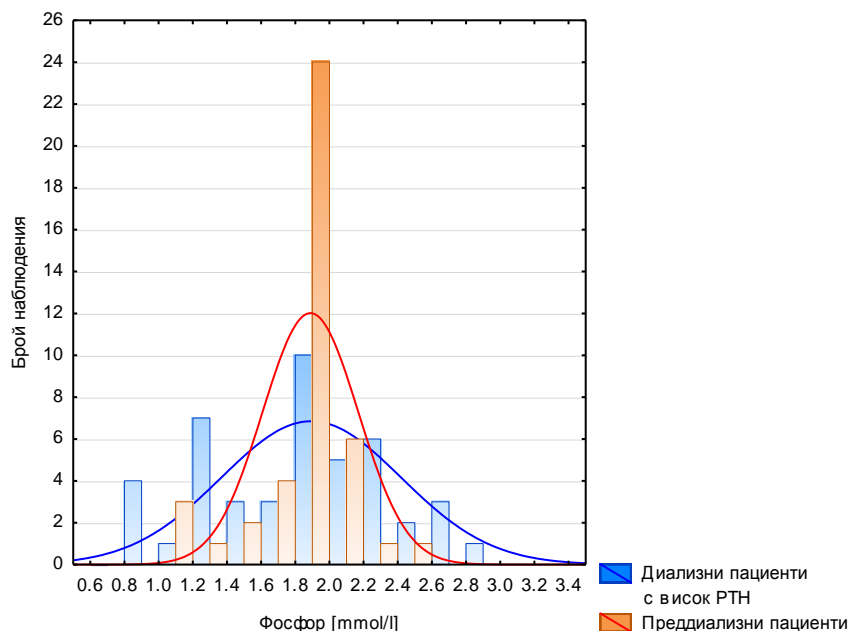
На табл. № 4.1.8.1 са представени стойностите на серумния фосфор при болните с повишен ПТХ на ХД и тези преди диализа с ХБЗ. На фиг. № 4.1.8.1 са илюстрирани стойностите на серумния фосфор при болните с нормален ПТХ на ХД и тези преди диализа с ХБЗ, а на № 4.1.8.2 - с повишен ПТХ. И в двата случая се касае за статистически незначима разлика между двете групи пациенти (съответно $p=0,09$ и $p=0,07$).

Таблица № 4.1.8.1. Резултати от t -тест за независими извадки по отношение на стойностите на фосфора при болните с повишен ПТХ на ХД и при тези преди диализа с ХБЗ (в mmol/L)

Стойности на фосфора	n	средна стойност	стандартно отклонение	t	p
болни с висок ПТХ на ХД	45	1,8864	0,524	0,049	0,960
болни преди диализа с ХБЗ	45	1,8819	0,278		



Фиг. № 4.1.8.1. Сравняване на стойностите на фосфора между болните с нормален ПТХ на ХД и тези преди диализа с ХБЗ



Фиг. № 4.1.8.2. Сравняване на стойностите на фосфора между болните с повишен ПТХ на ХД и тези преди диализа с ХБЗ

4.1.9. Серумни концентрации на секреторния имуноглобулин А (sIgA)

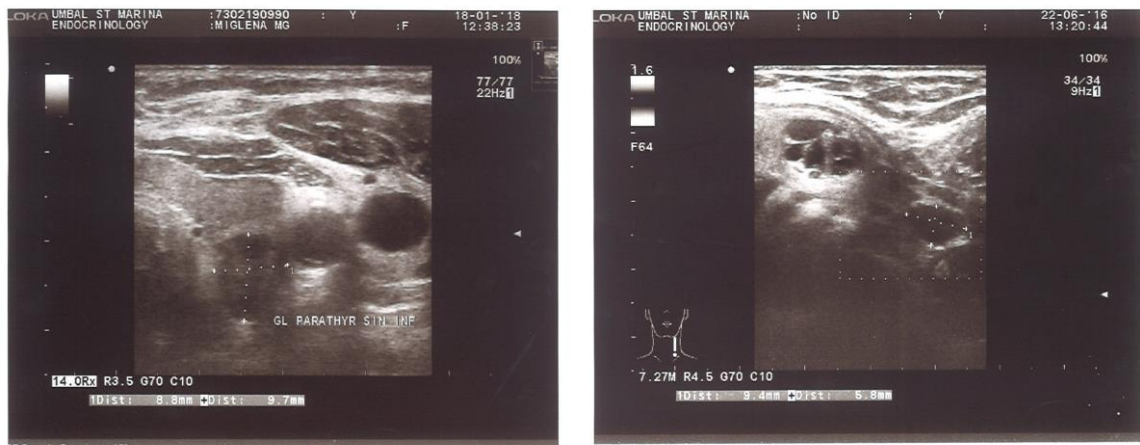
При изследването на секреторния имуноглобулин А (sIgA) се установяват по-високи средни стойности при болните на ХД, отколкото при тези преди диализа с ХБЗ ($388,81 \pm 227,86 \mu\text{g/mL}$ спрямо $273,98 \pm 155,89 \mu\text{g/mL}$). Налице е статистически значимо по-висока средна стойност на sIgA при жените, отколкото при мъжете на ХД (съответно $193,92 \pm 115,01 \mu\text{g/mL}$ спрямо $122,91 \pm 79,26 \mu\text{g/mL}$; $t=-2,951$; $p=0,004$). Това се обяснява с различно изразения локален хуморален имунитет при тези болни.

Средните стойности на sIgA при болните във възрастовата група между 32 и 60 г. ($40,56 \pm 2,43 \mu\text{g/mL}$) са статистически незначимо по-високи от тези на болните във възрастовата група между 61 и 89 г. ($31,47 \pm 1,98 \mu\text{g/mL}$) ($p=0,063$), макар че се долавя известна тенденция за намаляването на тези стойности с възрастта. Ние установяваме по-високи средни стойности на sIgA при болните с продължителност на ХД над пет години в сравнение с тези с по-кратка продължителност на заместителното лечение ($207,53 \pm 104,92$ спрямо $117,94 \pm 87,53 \mu\text{g/mL}$). Тази разлика е статистически достоверна ($t=-3,867$; $p<0,0001$). Налице е статистически значима положителна корелационна зависимост между продължителността на ХД и стойностите на sIgA ($r_s=0,46$; $p<0,001$). Тези резултати свидетелстват за по-силно изразената ангажираност на имунната система на организма на болните с голяма продължителност на ХД.

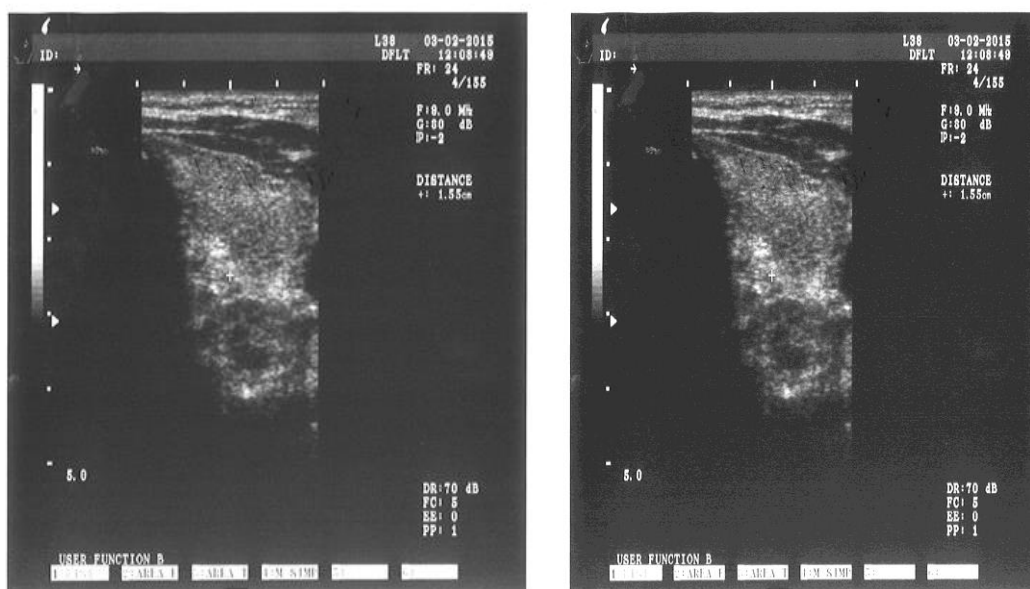
4.2. Образни изследвания на щитовидните жлези и костите

Ние проведохме изследвания с помощта на ехография, компютърна томография и гама-камерна сцинтиграфия при 28 болни с костно-минерални нарушения при хронични бъбречни заболявания с диагностицирана хиперплазия на парашитовидните жлези преди и след медикаментозното лечение.

На фиг. № 4.2.1 и фиг. № 4.2.2 са съпоставени ехографските находки при болната Д.К. на 46 г. с диагноза: ХГН. АХ. ХХД. ВтХПТ с аденоматозно променени щитовидни жлези преди и след лечение с Cinacalcet и Paricalcitol.



Фиг. № 4.2.1. Ехография на щитовидната жлеза с паратиреоидна хиперплазия преди лечението



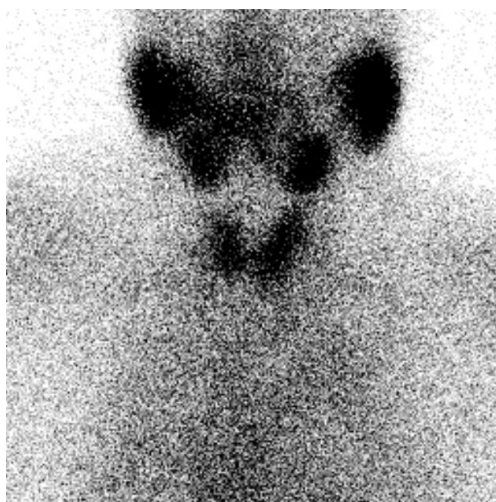
Фиг. № 4.2.2. Ехография на щитовидната жлеза след лечението с Cinacalcet и Paricalcitol

Преди лечението се наблюдава увеличена щитовидна жлеза с нехомогенна ехоструктура. Десният лоб е с размери от 2,7/4,0 см. Виждат се три малки добре васкуларизирани анехогенни възли (фиг. № 4.2.1). След лечението щитовидната жлеза е с горно гранични размери и с лекостепенна нехомогенност на паренхимата (фиг. № 4.2.2).

На фиг. № 4.2.3 - фиг. № 4.2.4 са съпоставени гама-камерно сцинтиграфски находки с двойно обременяване (с ^{99m}Tc -perfechnetate и ^{99m}Tc -sestamibi) при болната Л.А. на 67 г. с диагноза: Бъбречна поликистоза. ХХД. ВтХПТ с аденоматозно променени щитовидни жлези преди и след лечение с калцимитетик.



Фиг. № 4.2.3. Гама-камерна сцинтиграфия на щитовидните жлези и паращитовидни аденоми преди лечението



Фиг. № 4.2.4. Гама-камерна сцинтиграфия на щитовидните жлези след лечението с калцимитетик

Сцинтиграфията на щитовидните жлези с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ с активност от 20 mCi преди лечението с Cinacalcet показва дифузно повишено натрупване на радионуклида в двата лоба на щитовидната жлеза (фиг. № 4.2.3). След проведеното лечение се наблюдава ортотопично разположена щитовидна жлеза с леко уголемен ляв лоб. Налице е зона на повишена фиксация на радиофармацевтика под долния полюс на десния дял на жлезата, докато в медиастинума и шията такива находки липсват (фиг. № 4.2.4). Активността около полюсите на двата лоба на щитовидната жлеза е подобна на тази на паращитовидни жлези. Сцинтиграфската находка корелира с резултатите от компютърната томография и ехография.

Ние проведохме изследвания с помощта на рентгенография и магнитно-резонансна томография на костите съответно при 22 и при

шест болни с доказани и клинични прояви на високообменна костна болест, свързана с вторичен хиперпаратиреоидизъм (HTBD-sHPT).

Рентгенологичните изследвания на болния Н.Я. на 55 г. с диагноза: Хипертензивна нефропатия. ХХД. Вторичен хиперпаратироидизъм и макрогнатия вследствие на продължителна ХД са представени на фиг. № 4.2.5.



Фиг. № 4.2.5. Рентгенография на болен с вторичен хиперпаратироидизъм и макрогнатия

Наблюдава се значително уголемяване на челюстите, което води до лицева деформация.

На фиг. № 4.2.6 се вижда рентгенографията на болния М.К. на 47 г. с диагноза: З.Д. II тип, ИЗГ. ХХД. Високообменна костна болест, свързана с ВтХПТ, извършена поради съмнение за стрес-фрактура на шийката на дясната бедрена кост след продължителна ХД.



Фиг. № 4.2.6. Рентгенография на болен със стрес-фрактура на шийката на дясната бедрена кост

В преднолатералния аспект на главата на дясната бедрена кост се откриват субхондриални кисти с големина до 10 мм, а на главата на лявата

бедрена кост - с размер до 13 мм. Налице са сакроилеит, както и изразена циркулярна калциноза на илиачните и бедрените артерии (фиг. № 4.2.6).

Рентгенографията на дланите и пръстите при болната П.А. на 34 г. с диагноза: ХГН. ХХД. Симптоматична ренална анемия. ВтХПТ показва находка, типична за бъбречната остео дистрофия. Наблюдават се субпериостална резорбция и псевдокистични просветлявания в областта на главите на метакарпалните кости от типа на “кафяв тумор” (фиг. № 4.2.7).



Фиг. № 4.2.7. Рентгенографии на дланите и пръстите при болна с бъбречна остео дистрофия и на тазобедрена става

От друга страна, рентгенографията на тазобедрената става не открива патологични изменения на костите. Ставните междини са съхранени, очертанията на главите на бедрените кости са резки и гладки, а костната структура е нормална (фиг. № 4.2.7).



Фиг. № 4.2.8. Рентгенографии на дланите и пръстите при болна с високообменна костна болест, свързана с ВтХПТ

Рентгенографиите на фиг. № 4.2.8 показват дифузна остеопороза, субкортикални и мекотъканни лезии с окръглена форма и груби калцификати в фалангите на II, III и IV пръст на дясната ръка. Установяват се „кафяви туморни образувания“ на лявата китка вследствие на вторичния хиперпаратиреоидизъм.

При ЯМР-изследване на гръбначния стълб на болната А.Н. на 61 г. с диагноза: ХПН. ХХД. Сколиоза. Остеопороза. Високообменна костна болест, свързана с ВтХПТ, осъществено на нивото на L4 и L5 в сагиталната равнина, се открива наличие на мастна тъкан в костния мозък (фиг. № 4.2.9).



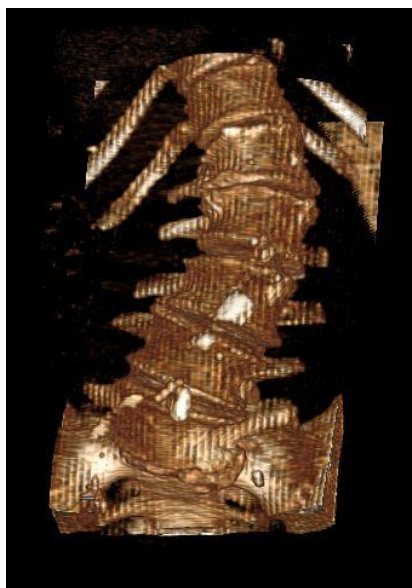
Фиг. № 4.2.9. ЯМР на гръбначния стълб на нивото на L4 и L5 на болна с високообменна костна болест, свързана с ВтХПТ



Фиг. № 4.2.10. КТ на гръбначния стълб на нивото на L1 и L2

Резултатите от КТ-изследване на гръбначния стълб на нивото на L1 и L2 на болния А.К. на 56 г. с диагноза: ХПН. ХХД. Високообменна костна болест и ВтХПТ показват специфични изменения на поясните прешлени, определяни като „тениска на ръгбист“ (фиг. № 4.2.10). Налице са промени в пластинките към диска между L5 и S1 със спондилолистеза. Наблюдава се „издутина“ на нивото на L3-L4 с двустранна стеноза. Гръбначно-мозъчният канал е с нормална широчина.

На фиг. № 4.2.11 е илюстриран триизмерният образ на поясните прешлени при болен с вторичен хиперпаратиреоидизъм на продължителна ХД.



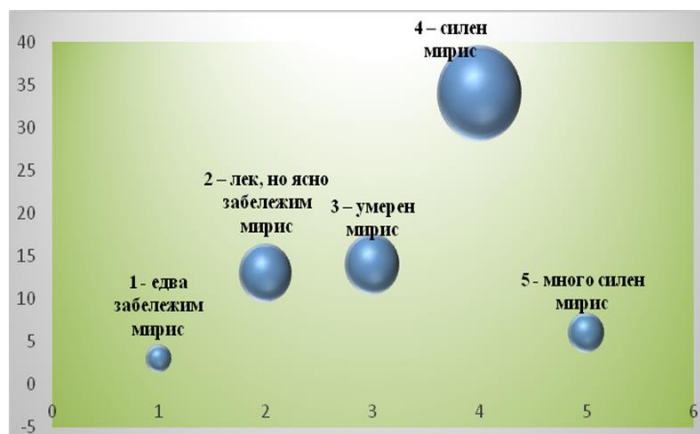
Фиг. № 4.2.11. Триизмерен образ на поясните прешлени при болен с вторичен хиперпаратиреоидизъм

Нашите резултати убедително доказват необходимостта от своевременни образни изследвания при болните със съмнителни или вече диагностицирани костно-минерални нарушения при хроничните бъбречни заболявания.

4.5. Нарушения на оралното здраве

Ние проведохме клинично-лабораторно и анкетно проучване на оралния статус при 70 болни с костно-минерални нарушения при хронични бъбречни заболявания.

Разпределението на болните според честотата и интензитета на халитозата (лошия дъх от устата) е илюстрирано на фиг. № 4.5.1. Вижда се, че преобладават болните със силно изразен лош дъх в устата (29 болни или 41,43% от случаите).



Фиг. № 4.5.1. Разпределение на болните според честотата и интензитета на халитозата

Степента на апаратно изследваната халитоза е статистически значимо по-силно изразена при болните с продължителност на ХД над пет години ($3,68 \pm 1,04$), отколкото при тези с продължителност на ХД под пет години ($3,11 \pm 0,94$) ($t = -2,388$; $p = 0,020$). Наблюдава се статистически достоверна положителна корелационна зависимост между продължителността на ХД и степента на халитозата ($r_s = 0,28$; $p = 0,019$).

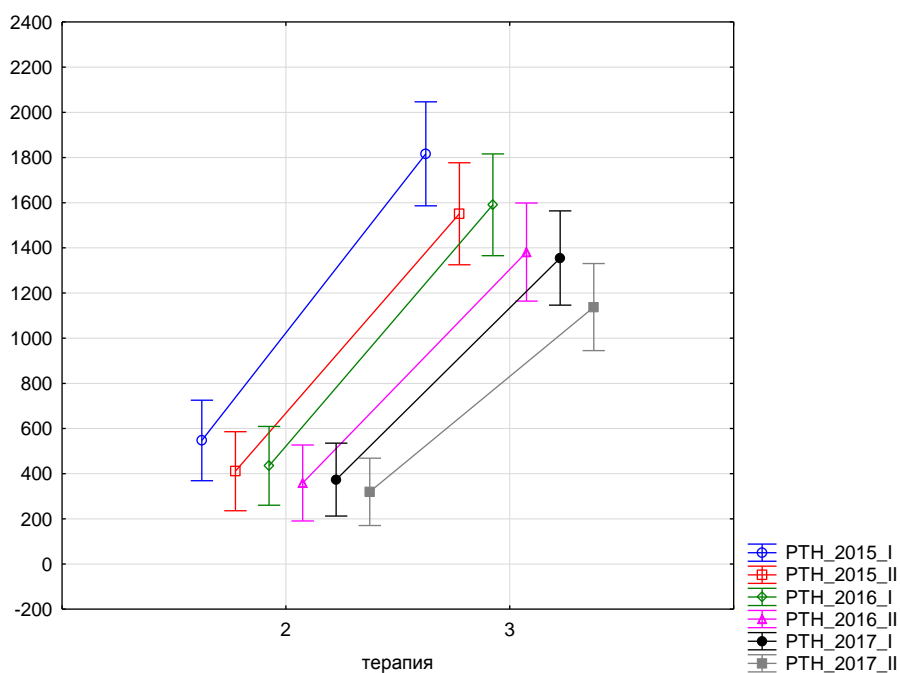
4.4. Лечение на нарушения костно-минерален метаболизъм

Индивидуализираното лечение на нарушенията на костно-минералния метаболизъм при болните с хронични бъбречни заболявания има за цел да коригира тези нарушения със специално подбрани медикаменти при отчитането на динамиката на състоянието на болните и на прилагането на ХД.

4.4.1. Приложение на калцимитетици и парикалцитол

Ние проследихме резултатите от приложението на терапевтичните схеми при болните в продължение на тригодишен период, като някои от получените от нас резултати са демонстрирани на фиг. № 4.4.1.1 - фиг. № 4.4.1.4.

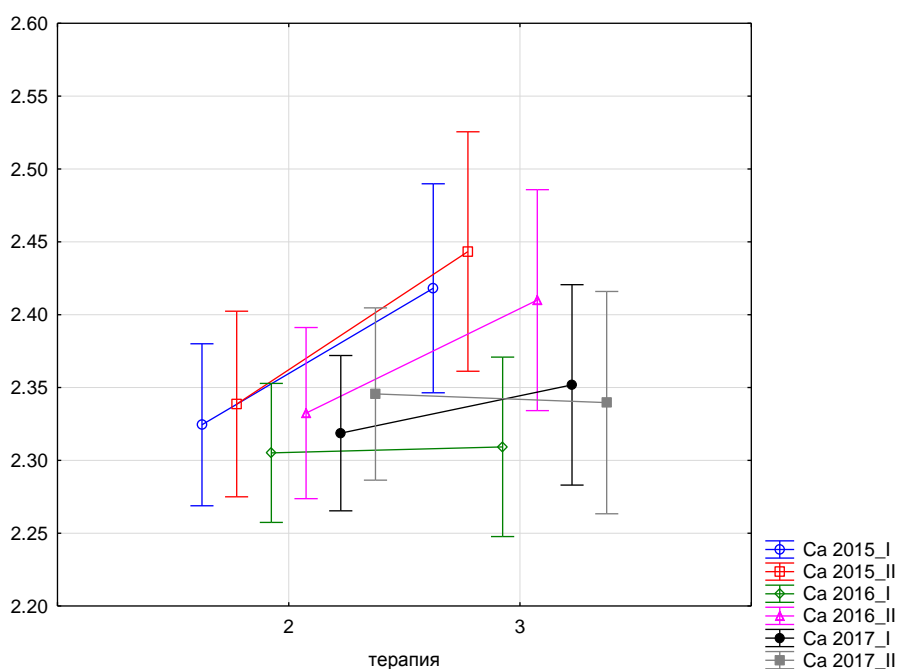
Ефектът на комбинациите от севеламер хидрохлорид (RENAGEL) и парикалцитол (ZEMPLAR), обозначени като код 2, от една страна, и от калцимитетика (CINACALCET), севеламер хидрохлорид (RENAGEL) и парикалцитол (ZEMPLAR), обозначени като код 3, от друга страна, върху стойностите на ПТХ при болните на ХД през периода между 2015 г. и 2017 г. вкл. е съпоставен на фиг. № 4.4.1.1. Разликата между двете терапевтични схеми е статистически достоверна ($p = 0,000001$).



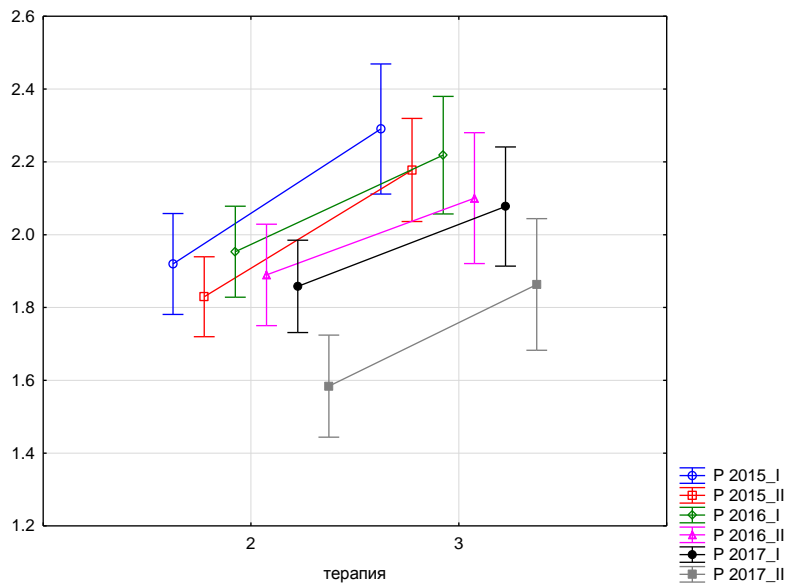
Фиг. № 4.4.1.1. Сравняване на ефекта на комбинациите 2 и 3 върху стойностите на ПТХ при болни на ХД

На фиг. № 4.4.1.2. е съпоставен тригодишният терапевтичен ефект от тази комбинация върху стойностите на калция при болните на ХД, а на фиг. № 4.4.1.3 и фиг. № 4.4.1.4 - върху стойностите на фосфора при болните на ХД.

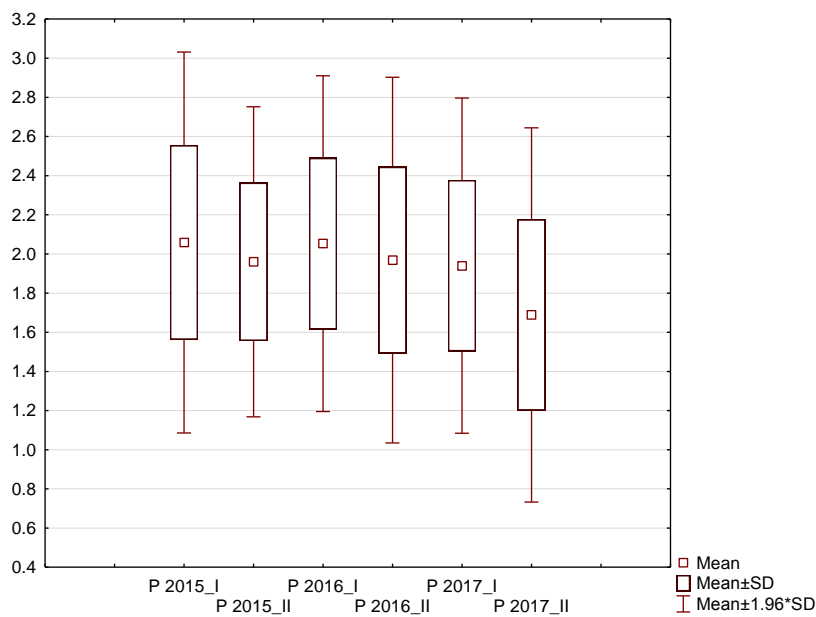
Разликата между двете терапевтични схеми по отношение на стойностите на калция не е статистически значима ($p=0,339$), докато разликата по отношение на стойностите на фосфора е свързана със статистическа значимост ($p=0,012$).



Фиг. № 4.4.1.2. Сравняване на ефекта на комбинациите 2 и 3 - терапия върху стойностите на калция при болни на ХД



Фиг. № 4.4.1.3. Сравняване на ефекта на комбинациите от медикаменти – 2 и 3 върху стойностите на фосфора при болни на ХД



Фиг. № 4.4.1.4. Сравняване на ефекта на комбинациите от севеламер хидрохлорид и парикалцитол-2 и от калцимитетик, севеламер хидрохлорид и парикалцитол -3 върху стойностите на фосфора при болни на ХД

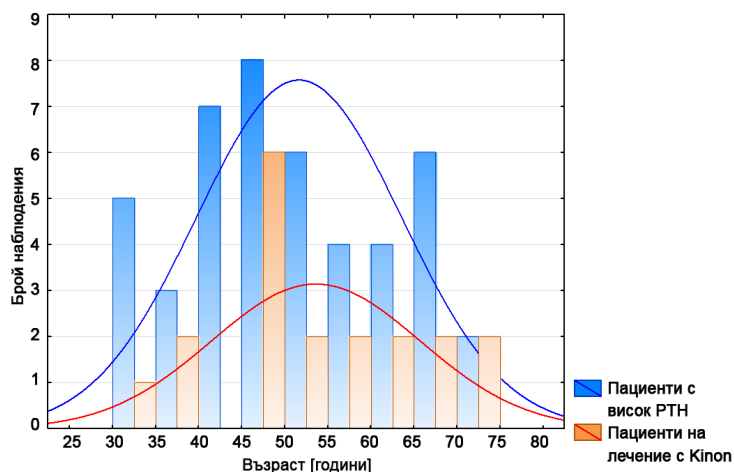
4.4.2. Приложение на вит. К2 (Kinon)

Приложението на препаратите, съдържащи усъвършенстваните форми на вит. К2 при болните с нарушения на костно-минералния метаболизъм преди

диализа и в хода на ХД са несъмнено върхово постижение на съвременната фармакотерапия.

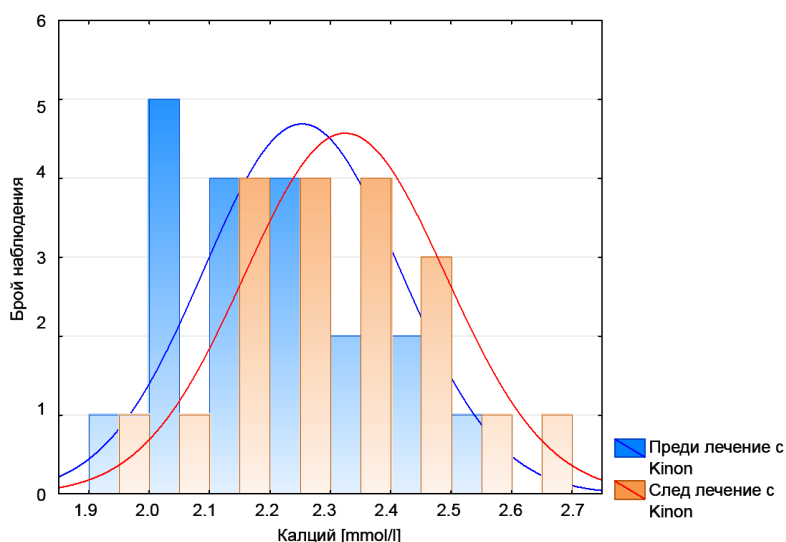
Ние анализирахме тримесечния терапевтичен ефект на Kinon върху няколко показателя на костно-минералния метаболизъм (ПТХ, калций и фосфор) при двете основни групи пациенти - на ХД и преди диализа с ХБЗ.

Възрастовото разпределение на болните с повишен ПТХ на ХД след тримесечно лечение с кинон е представено на фиг. № 4.4.2.1.



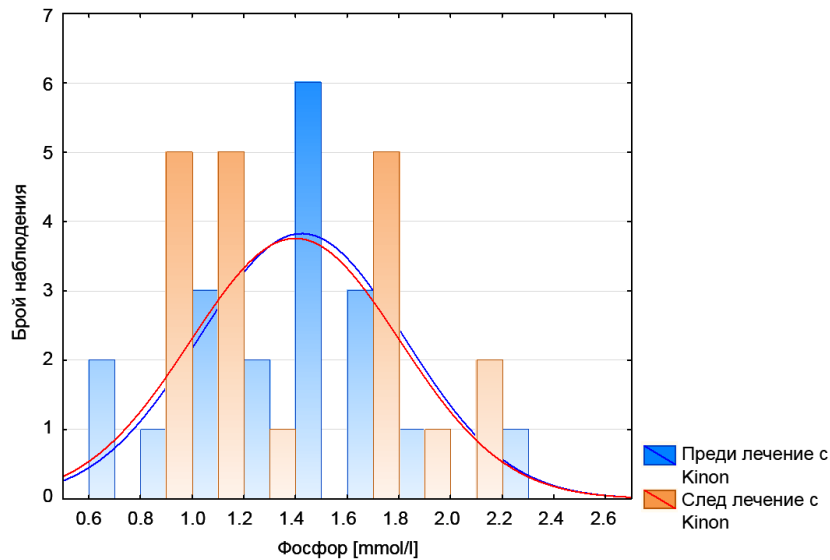
Фиг. № 4.4.2.1. Възрастово разпределение на болните с повишен ПТХ на ХД след лечение с кинон

На фиг. № 4.4.2.2 са съпоставени стойностите на серумния калций между болните на ХД преди и след тримесечно лечение с кинон. Разликата между тези стойности не е статистически достоверна ($p > 0,05$).

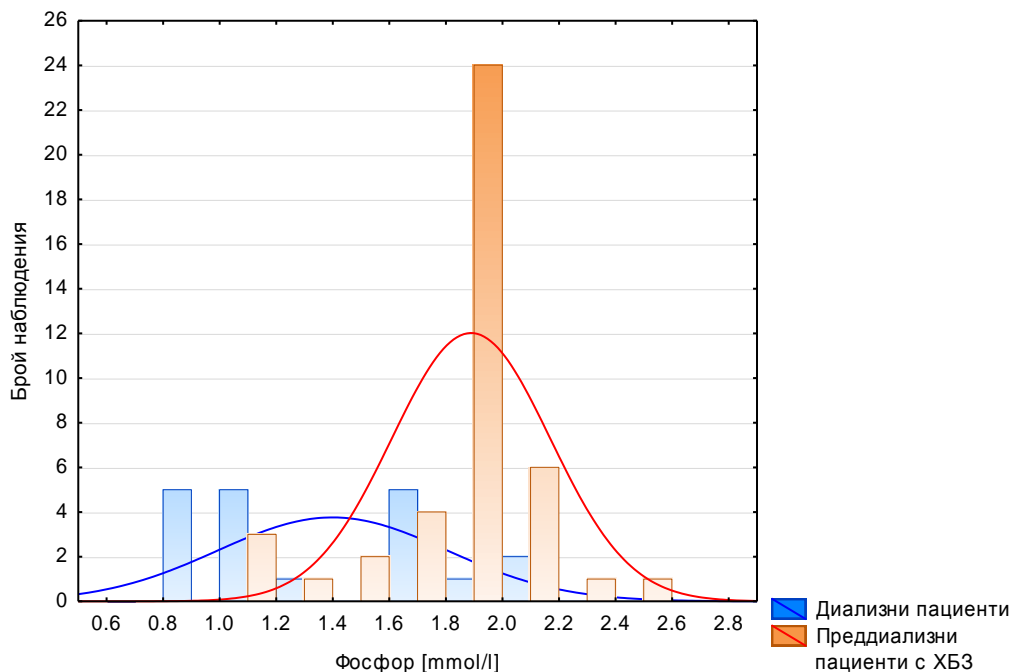


Фиг. № 4.4.2.2. Сравняване на стойностите на калция между болните на ХД преди и след тримесечно лечение с кинон

На фиг. № 4.4.2.3 са съпоставени стойностите на серумния фосфор между болните на ХД преди и след тримесечно лечение с кинон, а на фиг. № 4.4.4 - между болните на ХД и тези преди диализа с ХБЗ. Налице е статистически достоверна разлика по отношение на терапевтичния ефект на кинона върху серумните концентрации на фосфора между болните на ХД и тези преди диализа с ХБЗ ($p=0,000001$) (фиг. № 4.4.2.4).



Фиг. № 4.4.2.3. Ефект на тримесечното лечение с кинон върху фосфора на болните на ХД

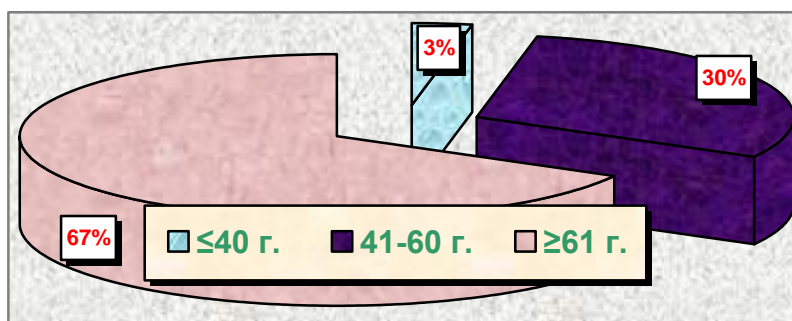


Фиг. № 4.4.2.4. Сравняване на стойностите на фосфора между болните на ХД и тези преди диализа с ХБЗ, лекувани с кинон

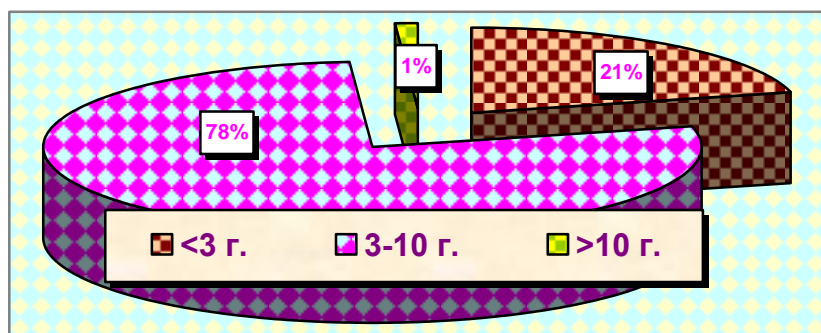
4.5. Индивидуално качество на живот

Ние анализирахме резултатите от анкетното проучване по въпросите на индивидуалното качество на живот, проведено при две групи от болни - на ХД и преди диализа с ХБЗ. На следващите фигури са систематизирани някои от основните резултати.

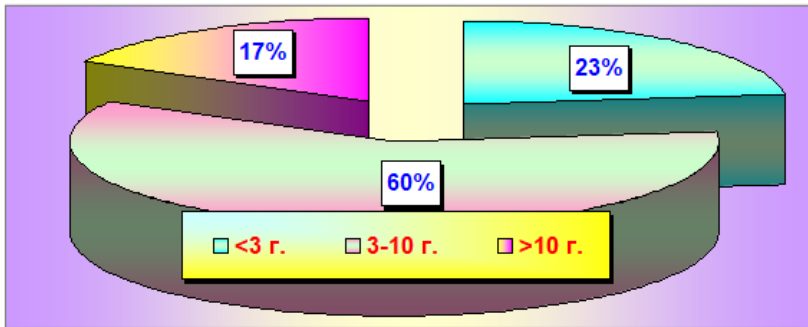
Разпределенията на болните по възраст, според продължителността на хроничното бъбречно заболяване и продължителността на ХД се виждат на фиг. № 4.5.1 - фиг. № 4.5.3.



Фиг. № 4.5.1. Разпределение на болните по възраст

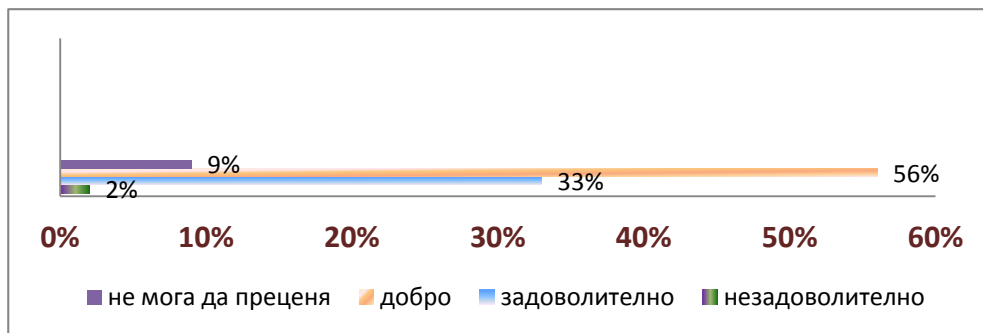


Фиг. № 4.5.2. Разпределение на болните според продължителността на ХБЗ

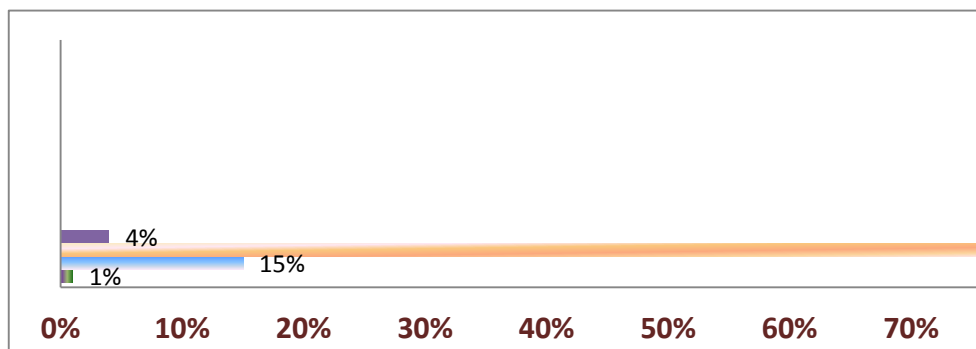


Фиг. № 4.5.3. Разпределение на болните според продължителността на ХД

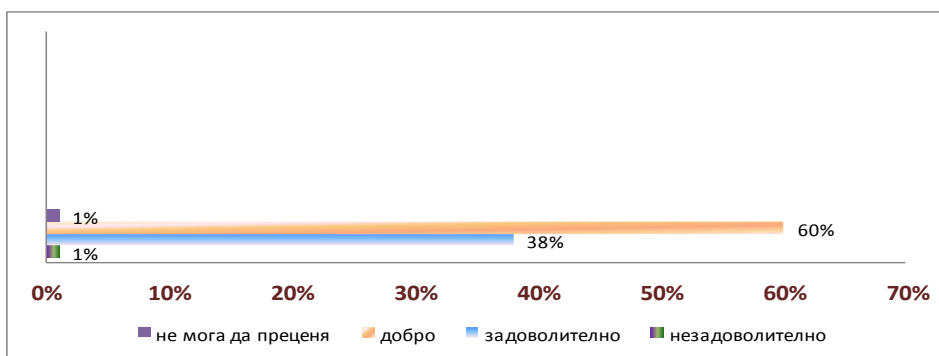
Разпределенията на честотите на конкретните отговори на болните на основните въпроси от анкетата са илюстрирани на фиг. № 4.5.4 - фиг. № 4.5.18.



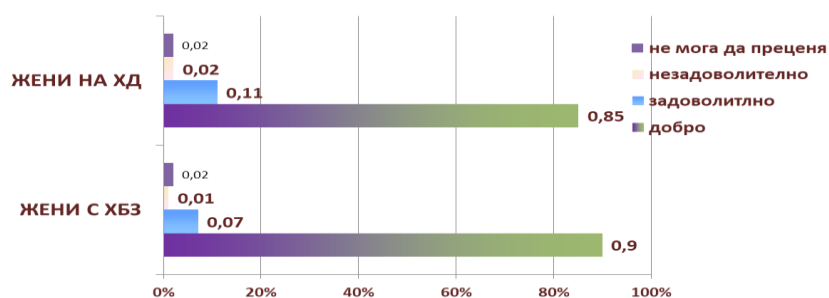
Фиг. № 4.5.4. Оценка на болните за отношението към тях от страна на медицинския персонал



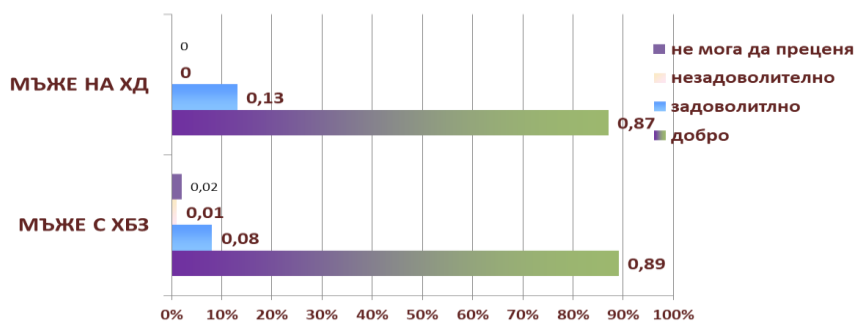
Фиг. № 4.5.5. Оценка на болните за грижите към тях от страна на лекуващия екип



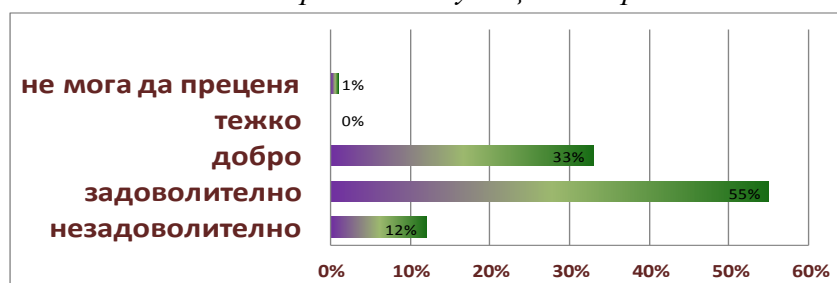
Фиг. № 4.5.6. Оценка на болните за грижите към тях от страна на лекуващия лекар



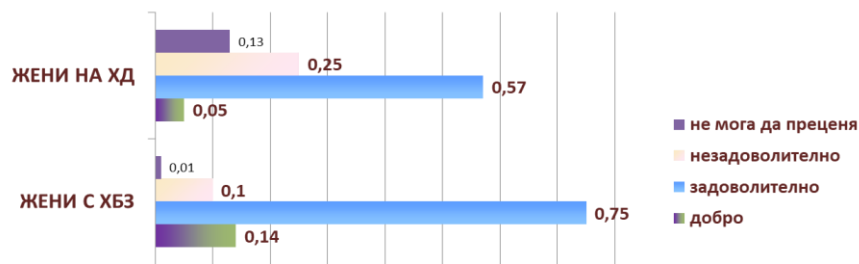
Фиг. № 4.5.7. Оценка на жените на ХД и с ХБЗ за грижите към тях от страна на лекуващия лекар



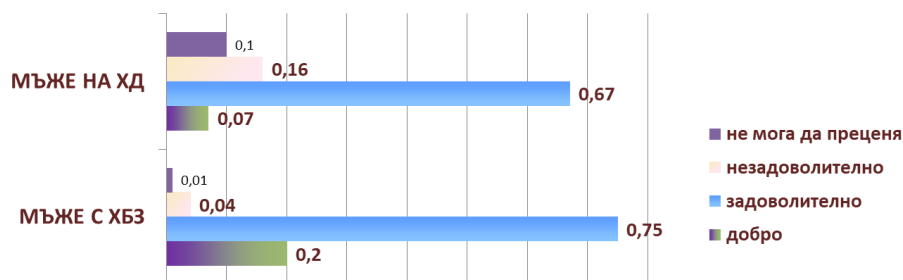
Фиг. № 4.5.8. Оценка на мъжете на ХД и с ХБЗ за грижите към тях от страна на лекуващия лекар



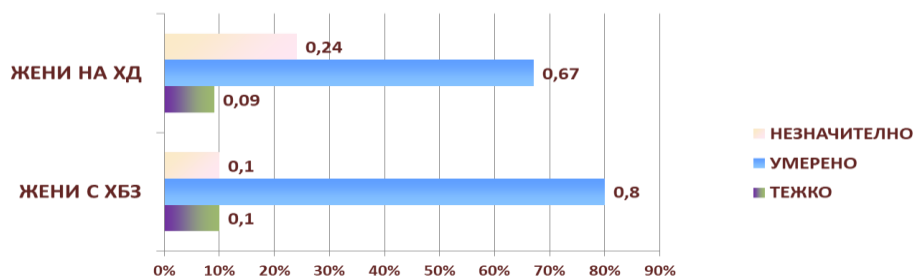
Фиг. № 4.5.9. Оценка на влиянието на лечението върху личността и емоционалното състояние на болните



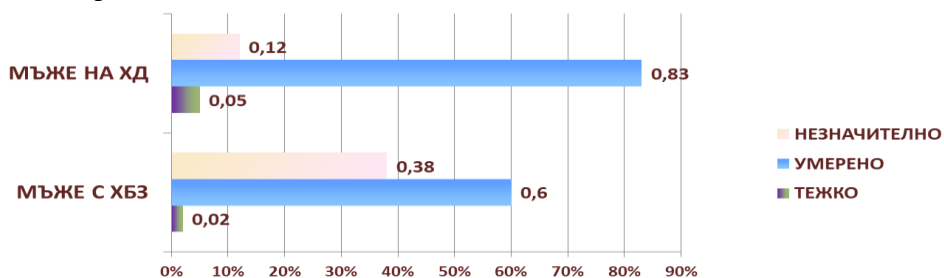
Фиг. № 4.5.10. Оценка на влиянието на заболяването и лечението върху личностното и емоционално състояние при жените на ХД и с ХБЗ



Фиг. № 4.5.11. Оценка на влиянието на заболяването и лечението върху личностното и емоционално състояние при мъжете на ХД и с ХБЗ



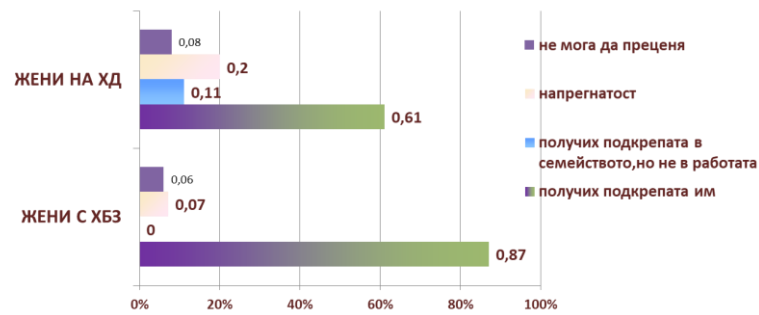
Фиг. № 4.5.12. Влияние на заболяването и лечението върху физическата активност на жените на ХД и с ХБЗ



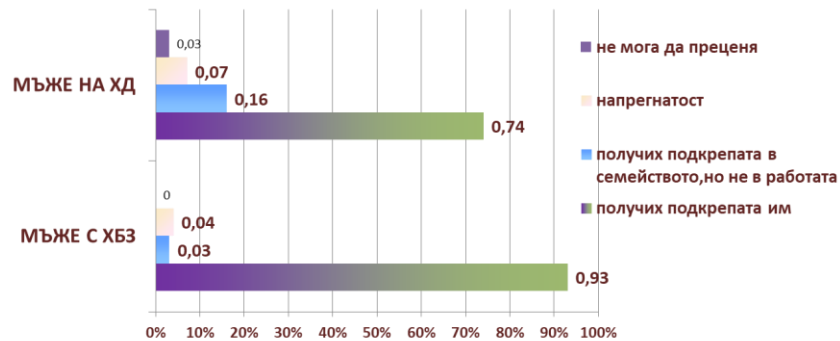
Фиг. № 4.5.13. Влияние на заболяването и лечението върху физическата активност на мъжете на ХД и с ХБЗ



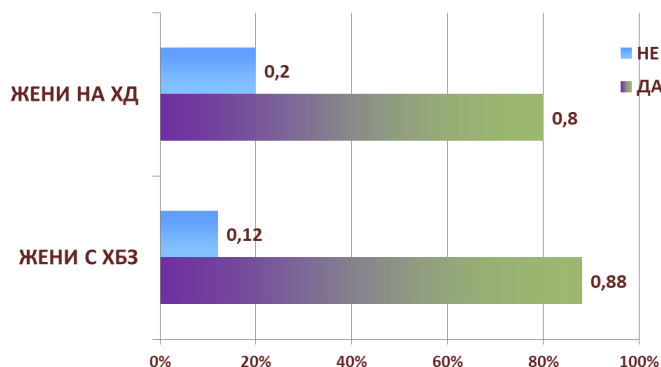
Фиг. № 4.5.14. Оценка на влиянието на лечението върху работната среда и семейния живот на болните



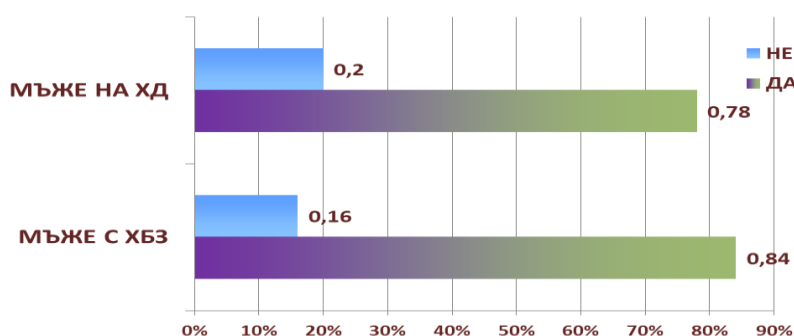
Фиг. № 4.5.15. Влияние на заболяването и лечението върху работната среда и семейството на жените на ХД и с ХБЗ



Фиг. № 4.5.16. Влияние на заболяването и лечението върху работната среда и семейството на мъжете на ХД и с ХБЗ



Фиг. № 4.5.17. Самонаблюдение при жените на ХД и с ХБЗ за наличие на симптоми на бъбречно заболяване



Фиг. № 4.5.18. Самонаблюдение при мъжете на ХД и с ХБЗ за наличие на симптоми на бъбречно заболяване

Над 85% от пациентите на ХД-лечение (мъже и жени) са удовлетворени от грижите към тях от страна на лекуващия екип, докато при преддиализните пациенти този процент е 55%. Те дават добра оценка.

С оглед оценка на влиянието на заболяването и лечението върху личностното и емоционално състояние при жените на ХД и с ХБЗ не се доказва статистически значима разлика. Тя е задоволителна и при двете групи, като при мъжете се доказва същата тенденция. Влиянието на заболяването върху физическата активност при жените и мъжете на ХД е значително по-изразено (умерено), отколкото при мъжете и жените с ХБЗ (незначително). Самонаблюдението при жените и мъжете на ХД за наличие на симптоми на бъбречно заболяване е статистически значимо достоверно по-често в сравнение с пациентите с ХБЗ.

Налице е необходимост от по-нататъшно детайлизиране и популяризиране на въпросника за субективна оценка на индивидуалното качество на живот на болните с ХБЗ на ХД у нас, като се отчитат и особеностите на нарушения костно-минерален метаболизъм, водещи до сериозни придружаващи заболявания.

5. ОБСЪЖДАНЕ

5.1. Динамика на костните и биохимични биомаркери

Ние установяваме специфични динамични изменения в серумните концентрации на включените от нас в оригинална констелация модерни и традиционни показатели на костно-минералния метаболизъм при болните в напреднал стадий на хроничните бъбречни заболявания.

При нашите болни се откриват статистически достоверни различия между мъжете и жените с нормален и тези с повишен ПТХ по отношение на стойностите на витамин D, между мъжете с нормален и тези с повишен ПТХ по отношение на стойностите на костната алкална фосфатаза и на калция, между жените - с нормален и тези с повишен ПТХ по отношение на стойностите на фосфора. Серумните концентрации на остеокалцина се различават статистически значимо между болните с нормален ПТХ на ХД и тези преди диализа с ХБЗ ($p=0,000007$). Средните стойности на фибробластния растежен фактор-23 при всички болни и при мъжете се различават статистически значимо между нормалната и повишената концентрация на ПТХ (съответно $p=0,039$ и $p=0,049$). Налице е статистически достоверна разлика между стандартната стойност на фибробластния растежен фактор-23 при всички болни, нормалната ($p=0,000004$) и повишената концентрация на ПТХ ($p=0,000001$). Ние установяваме статистически достоверни разлики по отношение на серумните концентрации на α -Klotho както между всички болни, така и поотделно между мъжете и между жените с повишена спрямо тези с нормална концентрация на ПТХ (съответно $p=0,018$; $p=0,0475$ и $p=0,0497$). Стандартните стойности на α -Klotho се различават статистически значимо при нормалните и повишени концентрации на ПТХ (съответно $p=0,000003$ и $p=0,000016$).

Наблюдава се статистически достоверна разлика по отношение на средните серумни концентрации на костно-специфичната алкална фосфатаза между болните с повишена и тези с нормална концентрация на ПТХ ($p=0,011$). Между средните стойности на вит. D при болните с повишен ПТХ и тези преди диализа с ХБЗ се установява статистически значима разлика ($p=0,005$). Стойностите на серумния калций и тези на серумния фосфор не се различават статистически значимо между болните с нормален и с повишен ПТХ на ХД и тези преди диализа с ХБЗ (съответно $p=0,09$ и $p=0,07$). Налице е статистически значимо по-висока средна стойност на секреторния имуноглобулин А при жените, отколкото при мъжете на ХД ($p=0,004$). Средните стойности на секреторния имуноглобулин А са статистически достоверно по-високи при болните с продължителност на ХД над пет години в сравнение с тези с по-кратка продължителност на заместителното лечение ($p<0,0001$), като между тях и продължителността на ХД се открива статистически значима положителна корелационна зависимост ($r_s=0,46$; $p<0,001$).

Концентрациите на FGF-23 са по-високи при 103 болни с хронични бъбречни заболявания в стадий от втори до пети, отколкото при 54 здрави

контролни лица (С. Wallquist и съавт., 2018). Резултатите от кохортни проучвания в Япония показват, че изключително честият недоимък на вит. D и високите серумни концентрации на FGF-23 са прогностични фактори за небалгоприятния изход при болните с хроничните бъбречни заболявания и с нарушения на костно-минералния метаболизъм (Т. Hamano и съавт., 2017).

Двугодишното проспективно кохортно проучване ARNOGENE при 238 болни на хемодиализно лечение показва значително намаляване на средните серумни стойности на Klotho до 360,4 ng/L (при интерквартилен диапазон от 176,5 ng/L) при съпоставяне с болните с хронично бъбречно заболяване, които са на хемодиализно лечение или със здравите контролни лица (С. Marçais и съавт., 2017). Според J. A. Neyra и M. C. Hu (2017), α -Klotho може да се използва като ранен чувствителен маркер за редуцирането на бъбречната функция. Предотвратяването на намаляването на α -Klotho, повторното активиране на ендогенната му продукция или добавянето на екзогенен α -Klotho са свързани със смекчаване на бъбречната фиброза, забавяне на прогресията на хроничното бъбречно заболяване, подобряване на минералния метаболизъм и на кардиомиопатията и облекчаване на съдовата калцификация при хроничното бъбречно заболяване.

В рамките на проспективно наблюдателно проучване P. Delanaye и съавт. (2017a) проследяват динамиката на колебанията на стойностите на паратиреоидния хормон и на няколко костни биомаркера (костно-специфична алкална фосфатаза, остеокалцин, N-пропептид на интактния серумен проколаген от тип 1 и кисела фосфатаза, резистентна спрямо тартрат) след 6 седмици (при 129 болни), след 6 месеца (при 108 болни) и след една година (при 93 болни с хронични бъбречни заболявания на хемодиализно лечение). Налице са статистически значими корелации между колебанията на стойностите на паратиреоидния хормон и костните биомаркери (r между 0,23 и 0,47; $p < 0,01$), с изключение само на киселата фосфатаза, резистентна спрямо тартрат.

X. Zhang и съавт. (2018) анализират асоциацията между серумните концентрации на остеокалцина и сериозните странични сърдечно-съдови ефекти при 247 души на средна възраст от $65,50 \pm 10,38$ г. в Китай. В продължение на среден период на проследяване от $4,4 \pm 2,6$ г. споменатите странични ефекти се появяват при 175 индивида. Концентрациите на остеокалцина, склеростина, остеопротегерина и FGF-23 в плазмата и диализния разтвор са изследвани на първия, втория, четвъртия, шестия и осмия час след началото на хемодиализата при 10 болни с хронично бъбречно заболяване в рамките на крос-секционно проучване с цел измерване на клирънса на хемодиализата (N. Carlson и съавт., 2017). Клирънсът на остеокалцина е 19,7 mL/min, на склеростина - 7,6 mL/min, на остеопротегерина - 1,2 mL/min, а на FGF-23 - 7,7 mL/min. Концентрациите на остеокалцина намаляват по време на хемодиализата, но се възстановяват в продължение на шест часа. Клирънсът на FGF-23 корелира с тези на склеростина и остеопротегерина, както и със скоростта на ултрафилтрацията.

Дефицитът на вит. D е една от основните характерни особености на вторичния хиперпаратиреоидизъм в хода на хроничното бъбречно заболяване (A. Bellasi и съавт., 2017). Наред с контролирането на минералния метаболизъм, вит. D оказва разнообразни плейотропни ефекти и активирането му допринася за регулацията на парашитовидната, чревна, сърдечно-съдова и имунна система на организма.

5.2. Диагностична стойност на образните изследвания

Изследванията на парашитовидните жлези с помощта на ехография, компютърна томография и гама-камерна сцинтиграфия идентифицират находки, характерни за хиперплазията на тези жлези, която се повлиява благоприятно от проведеното медикаментозно лечение.

Вторичният хиперпаратироидизъм вследствие на продължителната ХД поради хроничното бъбречно заболяване предизвиква разнообразни костни изменения, доказуеми посредством рентгенография, ЯМР/МРТ и компютърна томография. Налице са сериозни увреждания на костите на дланите и пръстите, главата и шийката на бедрената кост, поясните прешлени и челюстите на болните.

D. Chroustova и съавт. (2014) изследват парашитовидните жлези с помощта на хибридна SPECT с ^{99m}Tc -метокси изобутилизонитрил и с триизмерна субтракционна техника за ниско дозирана КТ с ^{99m}Tc -пертехнетат, а щитовидната жлеза - със сцинтиграфия със SPECT, при 36 болни с хронично бъбречно заболяване без бъбречна недостатъчност и при 25 болни, подложени на перитонеална диализа или хемодиализа. Положителни находки от образните изследвания като проява на вторичен хиперпаратиреоидизъм се наблюдават при 40 от тези 61 болни (при 65,56%), некатегорични резултати - при 7 болни (при 11,47%), а отрицателни - при останалите 14 болни (при 22,97% от случаите). Единични лезии се откриват при 22 болни (при 36,07%), а повече от една лезия - при 18 болни (при 29,51% от случаите).

5.3. Клинична ефективност на лечението

Терапевтичният ефект на комбинациите от севеламер хидрохлорид и парикалцитол, респ. от калцимитетик, севеламер хидрохлорид и парикалцитол в продължение на тригодишен период върху стойностите на ПТХ при болните на ХД е свързан със статистически достоверна разлика между двете схеми ($p=0,000001$). Налице е статистически значима разлика между двете терапевтични схеми и по отношение на стойностите на фосфора при болните на ХД ($p=0,012$). От друга страна, ние не установяваме статистически значима разлика между тези терапевтични схеми по отношение на стойностите на калция при болните на ХД ($p=0,339$).

Несъмнен интерес представляват оценките на терапевтичната ефективност на тримесечното приложение на кинон върху стойностите на серумния фосфор при болните на ХД и тези преди диализа с ХБЗ. Касае се за

статистически достоверна разлика между двете групи болни ($p=0,000001$).

Ефектът на холекалциферола върху съдовата функция при 117 болни с хронично бъбречно заболяване в стадий G3-G4 и нива на вит. D ≤ 20 ng/mL е изследван в рамките на рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване в Индия (А. К. Yadav и съавт., 2018). След 16 седмици се наблюдава статистически значимо повишаване на нивата на 25(OH)D и 1,25(OH)₂D ($p<0,001$) и статистически достоверно намаляване на концентрациите на интактния паратиреоиден хормон ($p<0,001$) само при болните, лекувани с холекалциферол. Общата серумна (SAP) и специфичната за костите алкална фосфатаза (BAP) намаляват статистически значимо (съответно $p=0,008$ и $p=0,013$) при лекуваните болни. Корелационният анализ показва значима корелация между $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$, от една страна, и ΔPTH ($r=-0,409$; $p<0,0001$), $\Delta 1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ($r=0,305$; $p=0,001$), ΔSAP ($r=-0,301$; $p=0,002$) и ΔBAP ($r=-0,264$; $p=0,004$), от друга страна.

За разлика от свързващите агенти без калций, по-евтините калциеви соли повишават риска от хиперкалциемия, калцифилаксия и съдова калцификация, и, вероятно, дори смъртността от всички причини при болните с хронично бъбречно заболяване (F. Locatelli и L. Del Vecchio, 2017). Фосфор-свързващите препарати без калций понижават серумните концентрации на фосфора, без да повишат серумните концентрации на калция.

J. H. Cho и съавт. (2018) съпоставят икономическата ефективност в реално време на севеламер и калциев карбонат при общо 4674 болни на хемодиализно лечение в рамките на многоцентрово проспективно кохортно проучване, проведено през периода между м. септември 2008 г. и м. декември 2012 г. в Южна Корея. Анализирани са данните на 501 болни, лекувани със севеламер, и на 502 болни, лекувани с калциев карбонат, на обща средна възраст от 56,3 г. и със средна продължителност на хемодиализното лечение от 67,6 месеца. Макар и по-скъпа от тази с калциев карбонат, терапията със севеламер е свързана с по-добра преживяемост на болните с хронично бъбречно заболяване, подложени на хемодиализно лечение.

5.4. Орално здраве

Ние констатираме значителна честота и интензитет на халитозата при болните на ХД. При 41,43% от случаите се касае за силно изразен лош дъх в устата. Степента на халитозата е статистически значимо по-силно изразена при болните с продължителност на ХД над пет години, отколкото при тези с по-кратка продължителност на ХД ($p=0,020$). Това е свързано и със статистически достоверна положителна корелация между продължителността на ХД и степента на халитозата ($r_s=0,28$; $p=0,019$).

През последните години се появиха редица публикации върху патологичните изменения на зъбните структури, оралната лигавица и челюстите при болните с хронични бъбречни заболявания. Според Т. Kanjevas и съавт. (2018) тези заболявания повишават риска за загуба на кост при болните с пародонтит, респ. за фрактури на костите, а орални симптоми се

наблюдават при около 90% от болните. При 53 болни на възраст между 31 и 86 г. с бъбречни заболявания в гр. Хелзинки, Финландия, К. М. Nylund и съавт. (2018) установяват следните най-чести патологични изменения в стадия преди хемодиализата: зъбен камък, дълбоки пародонтски джобчета и възпалително пародонтско натоваване. Общият брой на денталните индекси и на зъбите, както и скоростта на потока на слюнката също са по-големи през този период. Y. J. Kim и съавт. (2017) изследват пародонтския статус при 115 болни с хронично бъбречно заболяване на хемодиализно лечение. Средната стойност на плаковия индекс е $1,53 \pm 0,78$; на гингивалния индекс - $0,95 \pm 0,85$, на дълбочината на джобчето при сондирането - $2,2 \pm 0,6$ мм и на нивото на клиничното прикрепване - $3,18 \pm 1,75$ мм. При 55 болни (при 51,40%) се диагностицира леко, при 28 (при 26,17%) - умерено, а при 23 (при 21,49% от случаите) - тежко изразено заболяване на пародонта.

5.5. Индивидуално качество на живот

Съпоставителният анализ на отговорите на болните на ХД и на тези преди диализа с ХБЗ убедително показва преобладаващата положителна оценка на всички болни на проявяваните спрямо тях грижи от страна както на медицинския персонал като цяло, така и на лекуващия екип и лекуващия лекар в болничното отделение. Преобладават задоволителните оценки от страна на мъжете и жените на степента на влияние на хроничното бъбречно заболяване и провежданото лечение върху личностното и емоционалното им състояние. Заболяването и лечението му оказват най-често умерено влияние върху физическата активност на болните.

Що се касае за влиянието на провежданото лечение върху работната среда и семейния живот на болните, болшинството от тях споделят, че получават подкрепа в семейството си, но се сблъскват със значителна напрегнатост в работата. Заслужава да се отбележи големият относителен дял на болните мъже и жени на ХД и с ХБЗ, които споделят за самонаблюдението си за евентуално наличие на симптоми на бъбречното заболяване.

F. Teles и съавт. (2018) изследват качеството на живот при 200 болни, подложени на ХД, и установяват честота на депресията от 29% като елемент на влошеното качество на живот наред с анемията, хипоалбуминемията, коморбидността и големия брой на използваните медикаменти.

При изследването на качеството на живот на 140 болни, лекувани с хемодиализа или перитонеална диализа, M. Dąbrowska-Bender и съавт. (2018) установяват, че най-неблагоприятно влияние оказват невъзможността за продължаване на работата по собствената професия и настъпилата промяна в житейските планове на болните.

Разнообразните физически, познавателни и социални аспекти на качеството на живот са анализирани при 80 болни с хронични бъбречни заболявания в стадий 4 или 5 с помощта на специализирани скали и въпросници (A. Martini и съавт., 2018). Индексът на придружаващата заболяемост е

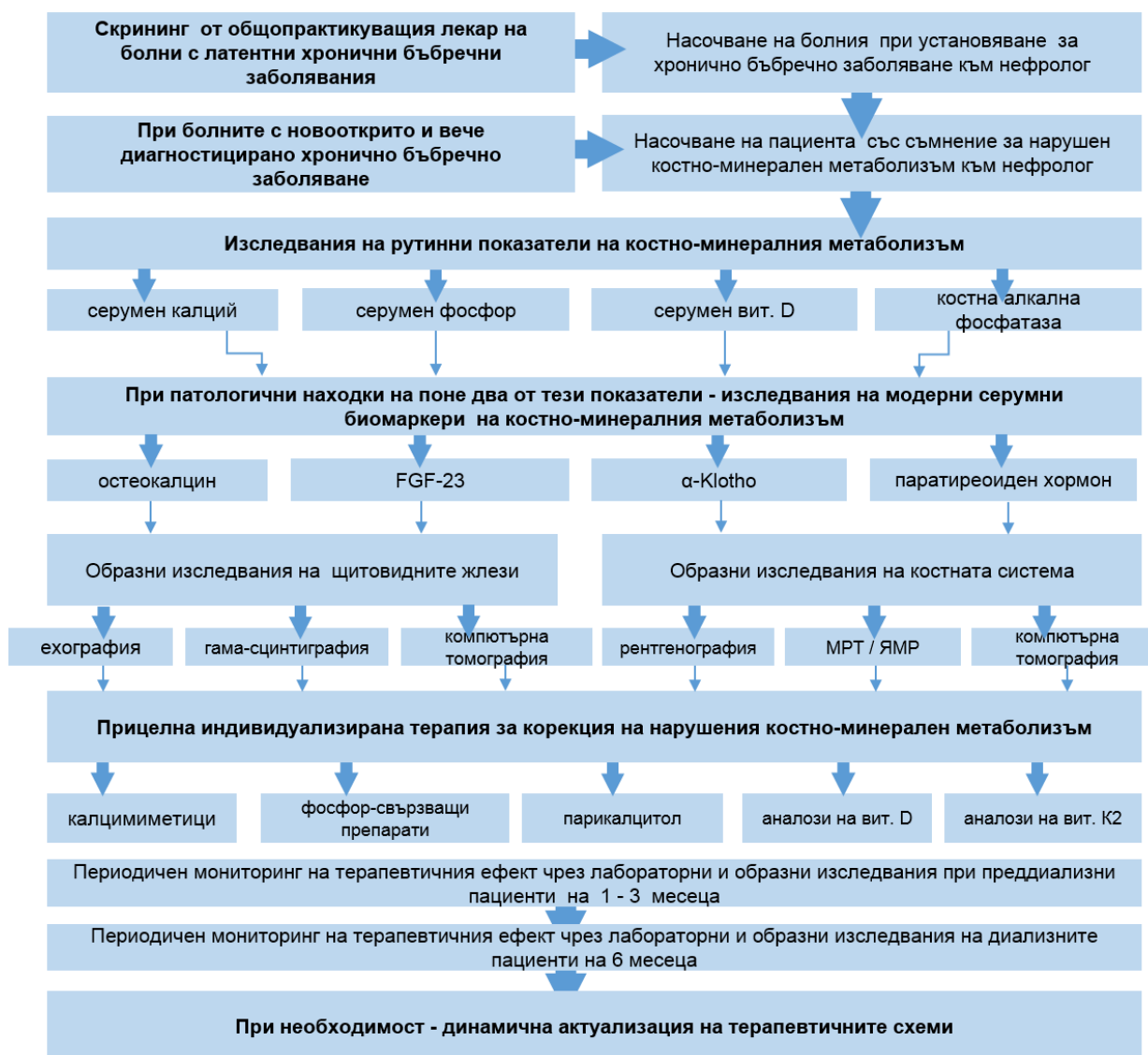
статистически достоверно по-висок при болните, отколкото при контролните лица ($3,5 \pm 1,2$ спрямо $1,0 \pm 1$; $p < 0,001$).

5.6. Диагностично-терапевтичен алгоритъм при нарушения костно-минералния метаболизъм

Настоящият оригинален диагностично-терапевтичен алгоритъм при нарушения костно-минералния метаболизъм на болните с хронични бъбречни заболявания е разработен въз основа на задълбочен анализ на чуждата и българската специализирана научна литература и на собствените ни резултати от комплексното проучване по тази социално-значима проблематика.

Той е илюстриран на фиг. № 5.6.1.

ДИАГНОСТИЧНО-ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ЗА ХБЗ-КМН



Фиг. № 5.6.1. Диагностично-терапевтичен алгоритъм при нарушения костно-минералния метаболизъм

Предлаганият от нас диагностично-терапевтичен алгоритъм при нарушения костно-минералния метаболизъм на болните с хронични бъбречни заболявания е отворен за широко обсъждане и би следвало да намери клинично приложение в нашата страна в обозримо бъдеще.

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на проведеното от нас изследване на съвременната диагностика и индивидуализираното лечение на минералните и костни нарушения при болни с хронични бъбречни заболявания в напреднал стадий, провеждащи консервативно и хемодиализно лечение, ние се домогваме до идентифицирането на съществени закономерности на сложните и недостатъчно изяснени взаимоотношения между увреждането на паращитовидните жлези, предизвикващо вторичен хиперпаратиреоидизъм, от една страна, и прогресивното засягане на отделителната, костната и имунната система, от друга страна.

Ние открояваме значимостта на своевременното разпознаване на нарушения костно-минерален метаболизъм за осъществяването на адекватното индивидуализирано лечение - както с медикаментозни средства с доказана клинична ефективност и безопасност, така и в рамките на хемодиализата.

Ние установяваме повишение на стойностите на модерните серумни биомаркери при изследваните от нас болни.

Образните изследвания допринасят съществено за своевременната и прецизна диагностика на структурните изменения в ендокринната и костната система при тези болни.

Съвременните медикаментозни средства - калцимитетик, парикалцитол, севеламер хидрохлорид и витамин К₂ - заслужават да се използват по-широко в нефрологичната практика у нас.

Оригиналният диагностично-терапевтичен алгоритъм за ХБЗ-КМН позволява усъвършенстване на индивидуализирания подход при болните.

7. ИЗВОДИ

1. Настоящото проучване доказва за първи път в България диагностично-прогностичната стойност на комплексното анализиране на динамичните промени в показателите на костния и минерален метаболизъм при болните с ХБЗ, настъпили в резултат на медикаментозното и хемодиализно лечение.

2. Повишените серумни нива на FGF-23 на болните в ранния стадий на ХБЗ-КМН на хемодиализно лечение на фона на високите концентрации на паратиреоидния хормон представляват ценен прогностичен маркер за риска от сърдечно-съдови заболявания и смърт.

3. Повишените нива на остеокалцина и костната алкална фосфатаза при болните на хемодиализно лечение с висок паратиреоиден хормон свидетелстват за наличието на високообменна костна бъбречна болест.

4. Съвременните образни методи за динамична оценка на паратироидните жлези при вторичния хиперпаратироидизъм (ехография, сцинтиграфия, компютърна томография и ЯМР) играят взаимно-допълваща се роля при болните с ХБЗ-КМН.

5. Калцимитетиците потискат умерено до значимо синтеза и секрецията на паратиреоидния хормон преди и след хемодиализата и понижават серумните концентрации на калция и фосфора.

6. Парикалцитолът променя по-съществено серумните концентрации на паратиреоидния хормон, скъсява периодите на хиперкалциемия, отколкото калцитриола при болните с терминално ХБЗ на хемодиализно лечение.

7. Севеламер хидрохлорид (Renagel) е показан както за контролирането на хиперфосфатемията, така и за понижаването на серумните нива на FGF- 23 и риска за левокамерна хипертрофия при болните с ХБЗ-КМН.

8. Витамин К₂ пренасочва излишните количества на калция и фосфора към костните структури и по този начин предпазва сърдечно-съдовата система и меките тъкани на болните с от патологични калцификати.

9. Витамин К₂ няма неблагоприятни интерференции с повечето медикаменти, прилагани за профилактика и лечение на ХБЗ-КМН.

9. Патологичните орални изменения допълнително влошават наличната костно-минерална хомеостаза на болните с ХБЗ-КМН и трябва да се диагностицират и лекуват своевременно.

10. Модифицираният от нас въпросник за субективна оценка на индивидуалното качество на живот на болните с ХБЗ е с достатъчна информативна стойност и заслужава да намери приложение в българската нефрологична практика.

11. Разработеният диагностично-терапевтичен алгоритъм за ХБЗ-КМН е надеждна основа за комплексен и индивидуализиран подход при болните.

8. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Статии в периодични списания

1. **Стайкова, С.** Сърдечно-съдови промени при пациенти с ХБЗ с вторичен хиперпаратиреоидизъм.- Сърце-бял дроб (Варна),18, 2012, № 3-4, 15-23.
2. **Стайкова, С.** Renagel - оптимален и бърз ефект при лечение на хиперфосфатемия при диализно болни.- Медицината днес (МД), 9, 2012, № 8, 14-17.
3. **Стамова, К., С. Стайкова, Р. Димитрова.** Проучване необходимостта от предоставяне на помощ и подкрепа за пациентите на хемодиализно лечение от клиника по диализа УМБАЛ „Св.Марина“ ЕАД- гр.Варна.- Варн. мед. форум, 3, 2014, прил. 2, 308-311.
4. **Стайкова, С., С. Атанасова.** Кардиоренален синдром при пациенти с ХБЗ и костно-минерални нарушения.- Сърце-бял дроб (Варна), 21, 2015, № 1-2, 12-23.
5. **Ненова-Ногалчева, А., С. Стайкова, К. Ненова.** Орални промени при пациенти на ХД с вторичен хиперпаратиреоидизъм.- Нефрол. диал. и транспл., 22, 2016, № 3, 28-32.
6. **Стайкова, С., К. Стамова, С. Атанасова.** Роля на комуникацията в диализният център - първостепенна при работа в екип.- Нефрол. диал. и транспл., 22, 2016, №3, 40-45.
7. **Staykova, S., Ya. Bocheva.** Tracing and comparing serum, specific bone biomarkers in patients with secondary hyperparathyroidism.- Scr. Sci. Med. (Varna), 50, 2017, No 2, 7-12.
8. **Стайкова, С., С. Атанасова, Д. Ненова, К. Ненова, Т. Червенков, Л. Иванова.** FGF-23 and α -Klotho - новите биомаркери за определяне на костно-минерални нарушения при хемодиализни пациенти.- Нефрол. диал. и транспл., 23, 2017, № 3, 17-22.
9. **Стайкова, С., А. Ненова, С. Атанасова, Я. Бочева.** Специфични биомаркери - изследвани при пациенти на хемодиализно лечение и в преддиализен стадий с вторичен хиперпаратиреоидизъм.- Нефрол. диал. и транспл., 23, 2017, № 3, 11-16.
10. **Staykova, S.** Biomarkers - FGF-23 and α -Klotho in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism.- Scr. Sci. Med. (Varna), 50, 2018, No 1, 36-40.
11. **Стайкова, С., М. Сидерова.** Osteocalcin, ВАР и Vitamin D - специфичните костни биомаркери при пациенти с ХБЗ и на хроничен диализ .- Нефрол. диал. и транспл., 24, 2018, № 1, 22-27.
12. **Staykova, S., S. Atanasova, R. Koycheva.** Bone-dental changes - secretory IgA (sIgA) and halitosis in Bulgarian patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism.- IOSR J. Dental Med.

Sci., 17, 2018, No 3, 70-73.

13. **Staykova, S.**, Ya. Bocheva, K. Prodanova. Comparison of specific bone biomarkers in chronic kidney disease Bulgarian patients with secondary hyperparathyroidism.- IOSR J. Dental Med. Sci., 17, 2018, No 2, 85-90.
14. **Стайкова, С.**, А. Ненова-Ногалчева, Т. Червенков. Секреторен IgA в нестимулирана слюнка и халитоза при пациенти на хроничен диализ с костно-минерални нарушения.- Нефрол. диал. и транспл., 24, 2018, № 1, 16-21.

Доклад на международен научен форум в чужбина

1. **Staykova, S.**, S. Atanasova, K. Nenov, A. Nenova. The effect of paricalcitol in patients with secondary hyperparathyroidism.- In: Pioneer Century Science 3rd World Congress of Cardiothoracic-Renal Diseases. Marrakesh, Morocco, 5-6.XI.2016.

9. ПРИНОСИ

Приносите на настоящия дисертационен труд са научно-теоретични и практически.

1. За първи път у нас е проведено комплексно интердисциплинарно проучване върху голям контингент от болни с хронични бъбречни заболявания и нарушен костно-минерален метаболизъм.

2. За първи път в България са въведени с диагностично-прогностична цел анализирани в динамика най-съвременни костни биомаркери за хроничните бъбречни заболявания и нарушен костно-минерален метаболизъм: FGF-23, Klotho, osteocalcin и костно-специфична алкална фосфатаза.

3. За първи път у нас е проведено многоаспектно проучване на взаимоотношенията между аденоматозните изменения на парашитовидните жлези и костните промени на фона на хроничните бъбречни заболявания.

4. Установени са предимствата на съвременните лекарствени средства, приложени при болните на хемодиализно лечение в продължение на тригодишен период за профилактика и лечение на вторичния хипопаратироидизъм, хиперфосфатемията, хипокалциемията и остеопорозата.

5. Установени са високата ефективност и сравнителна безопасност на севеламер хидрохлорид (Renagel) при контролирането на хиперфосфатемията на болните с хронични бъбречни заболявания и нарушен костно-минерален метаболизъм на хемодиализно лечение.

6. За първи път в България е проследен, регистриран и интерпретиран ефектът от въвеждането на вит. К² в комплексната терапия на болните с хронични бъбречни заболявания и нарушен костно-минерален метаболизъм.

7. Приложението на оригинална констелация от съвременни и рутинни диагностични и терапевтични методи позволява да се разкрият съществени и интимни механизми на нарушения костно-минерален метаболизъм при хроничните бъбречни заболявания.

8. Разработен е оригинален алгоритъм за комплексно и индивидуализирано поведение при ранните и напреднали нарушения на костно-минералния метаболизъм вследствие на хронично бъбречно заболяване.

9. Модифицираният от нас въпросник за субективна оценка на индивидуалното качество на живот на болните с ХБЗ има достатъчна информативна стойност и може да намери приложение в българската нефрологична практика.