



Медицински университет -Варна
„Проф. Д-р Параскев Стоянов”
Факултет „ Медицина “
Катедра „ Втора катедра по вътрешни болести “

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

НА ТЕМА:

**Оценка и динамично проследяване на хиперфосфатемията – предиктор
за костно- минерални нарушения при диализни пациенти**

Д-р Снежана Атанасова Атанасова

Научен ръководител:

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

Варна

2022 г.

Дисертационният труд съдържа 164 страници и е онагледен с 45 таблици и 29 фигури и едно приложение. Литературната справка включва 206 литературни източника, от които 8 на кирилица и 198 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:

- Проф. д-р Емил Паскалев, д.м.н.
- Доц. д-р Александър Осиченко, д.м.
- Доц. д-р Велислава Димитрова, д.м.

Резервен външен член:

- Проф. д-р Райна Робева, д.м.

Вътрешни членове:

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

Резервен вътрешен член:

- Доц. д-р Кирил Ненов, д.м.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 08.04.2022 г. от .. часа във – 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

Използвани съкращения

I. Въведение

II. Цел и задачи

III. Литературен обзор

1. Исторически перспективи

2. Етиология на бъбречната костна болест

3. Нарушения на метаболизма на калция

4. Нарушения на метаболизма на фосфора

5. Нарушения на метаболизма на паратхормон

6. Съчетани нарушения на минералния метаболизъм

7. Патопфизиология на хиперфосфатемия при хронично бъбречно заболяване-костно-минерални нарушения

8. Съдова калцификация

9. Склеростин - нов биомаркер при ХБЗ-КМН

10. Влияние на хемодиализата върху костно-минералния метаболизъм при ХБЗ

11. Ефектът на хемодиализацията върху хиперфосфатемията при пациенти на диализа

12. Насоки за диагностика и лечение на ХБЗ - КМН според KDIGO - актуализирани през 2017г.

12.1 Насоки за диагностика на ХБЗ - КМН - нарушения в биохимичните показатели:

12.2. Насоки за диагностика на ХБЗ- КМН - костни промени

12.3. Насоки за диагностика на ХБЗ- КМН - съдови калцификати:

12.4. Насоки за лечение на ХБЗ-КМН - понижаване на нивата на серумния фосфор и поддържане нивата на серумния калций

12.5. Препоръки за лечение на абнормни нива на PTH при ХБЗ-КМН

12.6 Насоки за лечение на костите с бифосфонати, други медикаменти за остеопороза, и растежния хормон

13. Терапевтичен алгоритъм при нарушения на костно-минералния метаболизъм

13.1. Лечение с калцимитетици

13.2. Съвременен алгоритъм за лечение на ХБЗ-КМН

14. Качество на живот при диализни пациенти с нарушен костно-минерален метаболизъм

IV. Материал и методи

V. Резултати

VI. Обсъждане

VII. Заключение

VIII. Изводи

IX. Основни приноси на дисертационния труд

X. Използвана литература

XI. Списък с публикациите, свързани с дисертационния труд

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

25(OH)D	calcidiol/калцидиол
АФ	Алкална фосфатаза
ВхПТ	Вторичен хиперпаратиреозидизъм
ГФ	Гломерулна филтрация
ехоКГ	ехокардиография
КМН-ХБЗ	Костно-минерални нарушения при хронично бъбречно заболяване
КТ	Компютърна томография
М.С.	Медицински специалист
ПОЕ	седмици 20 – 27
СЗО	Световна здравна организация
СК	Съдова калцификация
СС	Сърдечно-съдов
ХБЗ	Хронично бъбречно заболяване
ХБН	Хронична бъбречна недостатъчност
ХД/HD	хемодиализа
ХДФ/ HDF	Хемодиалитрацията
ANOVA	Analisis of variance
CaSR	Калций чувствителния рецептор
EDTA	Етилендиаминтетраоцетна киселина
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
ESKD	краен стадий на бъбречно заболяване
FDA	Агенция за контрол на храните и лекарствата
FGF-23	фибробластния растежен фактор-23
HRQoL	Качеството на живот, свързано със здравето
JTT-751	железен цитрат
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDQoL-SF-36	Kidney Disease Quality of Life -Short Form-36
MBD	минерални и костни нарушения
PTH	паратиреоидния хормон
РА21	захароферен оксихидроксид
USRDS	Системата за бъбречни данни на Съединените щати

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Костните и минерални нарушения при хроничните бъбречни заболявания представляват особено тежки системни усложнения с нарастващо медико-социално значение в световен мащаб.

Фондацията KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) приема, че при хроничните бъбречни заболявания са налице системни нарушения на минералния и костен метаболизъм, а именно - на калций, фосфор, паратиреоиден хормон, витамин D, минерализацията, обема, линейния растеж или костната здравина, както и съдови или други мекотъканни калцификати. Те са свързани с риск от фрактури, сърдечно-съдови заболявания и смърт, поради което се препоръчва редовното им мониториране.

Бъбречната недостатъчност предизвиква сериозни нарушения в хомеостазата на минералите и костите, в резултат на което настъпват задръжка на фосфор, хипокалциемия, повишение на плазмените концентрации на фибробластния растежен фактор-23 (FGF-23) и паратиреоидния хормон, чупливост на костите и васкуларна калцификация.

Синдромът КМН-ХБЗ включва нарушения в обмяната на калций, фосфатите, паратиреоидния хормон (PTH) и витамин D, които предизвикават патологични изменения в костната обмяна, съдови и мекотъканни калцификати.

Пациентите с ХБЗ на хемодиализно лечение имат риск от усложнения, като анемия, електролитни нарушения (напр. хиперкалиемия, хиперфосфатемия) и ХБЗ-КМН, включително вторичен хиперпаратиреоидизъм, промени в активирането на витамин D и бъбречна остео дистрофия.

Патофизиологично КМН-ХБЗ настъпват вторично вследствие на прогресивна загуба на нефрони и бъбречна функция. Това води до постепенно ограничение на способността на бъбреците да излъчват фосфор, да образуват калцитриол и да подържат калциевата хомеостаза. Загубата на нефрони води до редица нарушения, първично от които е хиперфосфатемията, следвано от вторичен хиперпаратиреоидизъм и костни нарушения. Независимо от напредващата нефронна загуба сравнително дълго време нивата на фосфора в серума не се покачват преди ГФ да спадне с 20 – 25% от нормалната, тъй като остатъчните нефрони активират излъчването на фосфор.

В експериментални модели е установено, че FGF-23 участва в уринната секреция на фосфати и едновременно с това потиска 1α хидроксилазната, като повишава 24 -хидроксилазната активност, което води до намалено образуване на калцитриол и ускореното му разграждане. Повишаване нивото на FGF-23 представлява най-ранното нарушение при ХБЗ и е тригерен механизъм за разстройството на калициево - фосфорната обмяна и костния обмен. Намаление нивото на калцитриол се наблюдава при ГФ 70 – 60 mL/ min, успоредно с повишение нивата на FGF-23. Относителният недостиг на $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ понижава чревната резорбция на калций, а ниските нива на калций и калцитриол по пътя на обратната връзка водят до повишена продукция на PTH.

Повишените му нива, заедно с тези на FGF-23, активират едновременно и фосфатната екскреция, което поддържа серумният фосфор в норма. В същото време PTH стимулира бъбрека към увеличение продукцията на калцитриол и в някаква степен успява да компенсира дефицита.

С прогресията на ХБЗ и загубата на нефронна маса, настъпва абсолютен калцитриолов дефицит, фосфатна задръжка - хиперфосфатемия с хипокалциемия, което още повече засилва продукцията на PTH и води до развитие на вторичен хиперпаратиреоидизъм с хиперплазия на паращитовидните жлези и нарушения в костния обмен.

Вторичният хиперпаратиреоидизъм (ВхПТ) е усложнение на хронично бъбречно заболяване и бъбречно заболяване в краен стадий, което води до промяна в хомеостазата на калций (Ca) и фосфор (P). При ВхПТ излишните количества паратиреоиден хормон (PTH) се освобождават постоянно от хиперплазираните паращитовидни жлези, като по този начин повишават нивата на PTH в кръвта, а повишените концентрации на циркулиращия PTH се свързват с аномалии в серумния Ca, P и FGF-23 (J. Cunningham et al., 2011). Тези биохимични промени влошават прогресията на ВхПТ и корелират с аномална костна хистология, повишен риск от фрактури, калциране на съдови, меки тъкани и повишена смъртност (Joy et al., 2007). (98); (100);

Контролът на повишените серумни нива на фосфор, калций, възстановяването на нивата на витамин D и потискане на производството на PTH остават мишени за ефективно лечение на ХБЗ-КМН.

Разработени са множество класове лекарства, включително фосфатни свързващи вещества, аналози на витамин D и калцимитетици за пряко или косвено влияние върху маркерите на ХБЗ-КМН. По-специално, в рамките на класа калцимитетици – Cinacalcet (Sensipar, Amgen, Inc.) и етелкалцетид (Parsabiv, Amgen, Inc.) са две лекарства, налични в ЕС.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на настоящата дисертационна разработка е да се анализират диагностичните, клинични и терапевтични аспекти на нарушенията на костно-минералния метаболизъм при хроничните бъбречни заболявания в хода на консервативно и хемодиализно лечение. За изпълнение на тази цел ние си поставихме следните задачи:

- Да се изследва диагностичната и прогностична стойност на калций, фосфор и паратхормон за развитието и нарушението на костно-минералния метаболизъм при болните с хронични бъбречни заболявания в преддиализен стадий и на хемодиализно лечение.
- Да се проследи динамичното влияние на фосфор-свързващите медикаменти - севеламер хидрохлорид и калциев карбонат върху маркерите на костно-минералния метаболизъм при диализни пациенти.
- Да се потърси корелация между етелкалцетид и маркерите на костно-минералният метаболизъм при пациенти на хемодиализа и да се проследи ефективността и безопасността му за преодоляване на хиперфосфатемията.
- Да се сравнят стойностите на серумния склеростин при преддиализни пациенти и пациенти, провеждащи хемодиализно лечение и да се направи оценка на ефекта от лечение с етелкалцетид (Parsabiv) върху нивата на серумния склеростин при пациентите на хемодиализа.
- Да се анализира и сравни ефектът на конвекционалната хемодиализа и хемодиализацията върху хиперфосфатемията при пациенти на диализа.
- Да се анализира преживяемостта и качеството на живот при пациенти на диализно лечение по отношение на биохимичните маркери на КМН-ХБЗ.

III. Литературен обзор

1. Исторически перспективи

Асоциацията между бъбречни заболявания и костни аномалии датира от 1883 г., когато Лукас предлага термина "бъбречен рахит" при пациенти с албуминурия и костни деформации. През 1930 г. Bauer et al установява асоциация между костните лезии и парацитовидната жлеза след преглед на 88 пациенти с костни промени и нарушения на ендокринната система. Седем години по-късно, Albright et al постулира, че пациенти с ХБЗ със задържане на фосфати и ниски нива на калций са склонни към паратиреоидна хиперплазия и бъбречна остейт - фиброза. Впоследствие през 40-те години терминът бъбречна остеодистрофия е използван взаимозаменяемо с „бъбречен рахит“.

Появата на "хипотезата за компромис" от Брикър и Слатополски предоставя поглед върху патогенезата на бъбречната остеодистрофия. Теорията гласи, че прогресивната загуба на нефрони при пациенти с ХБН води до няколко компенсаторни механизма, като увеличен РТН в отговор на повишения фосфат.

През 60-те и 70-те години двете преобладаващи форми на бъбречна остеодистрофия при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване (ESKD) са остейт - фиброза и смесена уремична остеодистрофия при пациенти, представящи се с остеомалация преди диализа. Остеомалацията се превръща в основен проблем най-вече след започване на диализа, синергично с алуминиева интоксикация в изследваните центрове. Двете най-засегнати диализни популации в проучването (Отава и Нюкасъл) имат високи концентрации на алуминий и флуорид във водата от канализацията, като бъбречна остеодистрофия (остеомалация) се характеризира с микроцитна анемия и енцефалопатия.

Въпреки това, динамичното костно заболяване е свързано, както с алуминиевото замърсяване на чешмяната вода, използвана за диализа, така и с големи количества алуминий, съдържащи се в фосфат - свързващи средства успоредно с активната витамин D терапия.

Терминът ХБЗ-КМН е въведен през 2005 г., за да опише по-широкия клиничен синдром, обхващащ минерални, костни, и калциеви сърдечно-съдови аномалии, които се развиват като усложнение на ХБЗ. Бъбречна остеодистрофия е компонент на хроничното бъбречно заболяване - костно-минерални усложнения. Той определя измененията в костната хистология, свързани с ХБЗ, базирани при костен обмен, минерализация, и обем, и осигурява хистоморфометрична класификация за спектъра на разнородни костни заболявания, свързани със загуба на бъбречна функция.

Насоките в клинична практика за ХБЗ исторически са препоръчали ограничаване на калций от фосфор-свързващите препарати. Първата насока в клинична практика за оценка и управление на костно-минерално нарушение при ХБЗ, от това, което тогава се нарича

K/DOQI, през 2003 г. препоръча, елементният калций от свързващи фосфати да не надвишава 1500 mg/d (приблизително 8-9 таблетки дневно). Следващата насока, публикувана от KDIGO (Бъбречно заболяване: подобряване на глобалните резултати) през 2009 г., препоръчва граници на елементарната експозиция на калций в настройката на хиперкалцемиа, артериална калцификация, адинамично костно заболяване, или потиснати РТН без точни граници на дозата. Препоръките за насоки на KDIGO за ХБЗ-КМН са актуализирани през 2017 г., за да включат нови данни. В актуализираното ръководство се посочва, че се предлага "ограничаване на дозата на фосфор-свързващите препарати на калциева основа" при пациенти с ХБЗ G3a-5D. Новопубликуваната насока на KDOQI относно храненето при ХБЗ предполага, че общият елементарен прием на калций, включително хранителния калций, калциеви добавки, и калциеви базирани фосфатни свързващи препарати, се съхраняват в диапазона от 800 до 1,000 мг/д за пациенти с ХБЗ G3-G4 да поддържа неутрален калциев баланс. Те също така предполагат корекция на приема на калций, за да се избегне хиперкалцемиа при ХБЗ G5D.

Изчислената превалентност на бъбречно заболяване в краен стадий (ESKD) варира в световен мащаб. В Европа през 2012 г. тя е варирала от 384 до 1068 на един милион души (Hedgeman, et al. 2015). ВхПТ е с висока превалентност сред диализната популация. Според Проучването на крайните резултати от диализата и моделите в практиката (DOPPS), се докладват проучвания от Северна Америка, Европа, Азия, Австралия и Нова Зеландия. Приблизително 50% от пациентите на диализа в Северна Америка, Австралия и Нова Зеландия и > 30% от тези в Европа са налични биохимични доказателства за ВхПТ, дефинирано като РТН > 300 pg/mL (Arbor Research Collaborative for Health 2012). Последните данни от проучването DOPPS свидетелстват за покачване на средните нива на РТН за последните 15 години в Северна Америка и Европа/Австралия и Нова Зеландия (Tentori, et al. 2015). В България 3340 пациенти с ESKD се нуждаят от диализа всяка година. Над 41,4% от тези пациенти ще имат симптоми на ВхПТ, което може да увеличи риска от костни фрактури, сърдечносъдови събития и понижено качество на живот (Arbor Research Collaborative for Health 2015; Hedgeman, et al. 2015; NSI 2016). (10); (11); (85); (184);

2. Етиология на бъбречната костна болест

Съвременната дефиниция на КМН-ХБЗ е "системно нарушение на минералния и костен метаболизъм, който се манифестира от една или повече от следните патологични прояви:

- Нарушения в обмяната на калций, фосфор, паратхормон и витамин D;
- Нарушения в костния обмен, минерализация, обем, линеарен растеж или костна здравина;
- Съдови или други мекотъканни калцификати;

В зависимост от етиологията и костния метаболизъм, бъбречната костна болест се разделя на:

1. Високообменна костна болест с вторичен хиперпаратиреоидизъм;
2. Нискообменна костна болест – динамична форма и остеомаляция;
3. Смесена форма
4. β 2-М амилоидоза
5. Остеопороза, представена с две форми - след трансплантация и след менопауза (или сенилна).

Високообменната костна болест се характеризира с увеличение на костния обмен и дефектна костна минерализация. Трабекулите са неправилни, костообразуващите клетки са увеличени на брой с променена форма. Наблюдава се свръхобразуване на колаген с безразборно преплитане на фибрите в абнормен остеоид с непълно отлагане на калций в него. Тази неправилна подредба на белтъчния колагенов матрикс с дефектна кристализация води до повишена чупливост на костите. Нивата на РТН са повишени (>450 mg/dL) и се установява хиперфосфатемия.

Различните метаболитни нарушения настъпват вторично вследствие на прогресивната загуба на бъбречна маса и функция. Скорошни проучвания откриват, че серумните нива на FGF-23 се повишават значимо с редуциране на бъбречната функция и това играе основна роля в патологията на ХБЗ-КМН. Повишеното ниво на РТН при ХБЗ се установява веднага след повишаване на FGF-23 и редуциране на $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ още преди нарушение в нивата на серумните калций и фосфор. Действието на РТН в бъбреците се медира от РТН-рецептор, който инхибира бъбречната фосфатна реабсорбция, повишава тубулната калциева екскреция и повишава продукцията на $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, а в костите стимулира костния синтез и остеокластната костна резорбция.

Клинични прояви при високообменната костна болест не са специфични и се установяват в по-напреднал стадий на ХБЗ. Предшестват ги биохимични промени на серумните нива на калций, фосфор, РТН, обща и костна алкална фосфатаза, FGF-23, както и някои специфични белтъчни серумни костни биомаркери и начални рентгенологични белези на фиброзна остео дистрофия, предилекционно изявени по фалангите на пръстите на ръцете, краката и ключиците. Основните симптоми са костни и мускулни болки; мекотъканна калцификация по кожата, сухожилията, някои очни структури и кръвоносни съдове със съответните патологични симптоми на нарушена функция на засегнатия орган. При наличие на хипокалциемия се установяват ЕКГ промени, с нарушение на сърдечната функция, хипотония, крампи, мускулна слабост и гърчове. При наличие на хиперкалциемия - ЕКГ промени, придружени с нарушение на сърдечната функция, хипертония, гадене, повръщане. При понижен праг на чувствителност на нервни окончания се наблюдава пруритус от кожни калциеви отлагания. Други главни клинични симптоми са калцификация, костни фрактури, деформации, руптури на сухожилия и мускулни влакна.

При напреднала аденоматозна хиперплазия на паратиреоидните жлези се развива “третичен” или “автономен” хиперпаратиреоидизъм, който обуславя наличието на много високи серумни нива на РТН, хиперкалциемия, трудно повлияване на хиперфосфатемията, тежък пруритус, изразени костни лезии и фрактури, мекотъканни калцификати в съдовете,

кожата, окологлавно и висцерални органи, както и резистентност към еритропоестин-стимулиращото лечение.

Лабораторните изследвания са сред най-важните и достъпни методи за диагностициране на заболяването. Някои от тях се позитивират в много ранен етап от развитието, като са белег за започване на активна профилактика, а други, проявяващи се късно, алармират за напреднала фаза на заболяването и изискват бързи и радикални мерки срещу прогресията и нейните последици.

Нискообменната костна болест се характеризира с забавено костообразуване: повишена костна резорбция с увеличение на остеокластите и намаление на остеобластите, потисната минерализация. Нивата на РТХ са нормални или ниски, регистрира се висок серумен калций и нисък фосфор. Наблюдава се предимно в терминалните стадии на ХБЗ и особено при пациенти на диализно лечение. Протича като остеомаляция и адинамична костна болест. В случаите, когато се проявява като остеомаляция, освен забавено формиране на костите се проявява и забавена и дефектна минерализация на костните структури. Често се свързва с алуминиева интоксикация, висок калций, вследствие прием на калциев карбонат или високо калциево съдържание в диализатния разтвор, напреднала възраст, диабет.

При адинамична костна болест се наблюдава намалено костообразуване, но няма никакъв специфичен дефект на минерализацията, нито увеличен синтез на костен остеоид. Регистрират се пропорционално намаляване на двата процеса с разреждане на костните структури, остеопения, остеопороза и понижена костна плътност.

Клиничните прояви при нискообменната бъбречна костна болест се установяват в късните стадии на заболяването и не са специфични. Предшества ги биохимични промени на серумните нива на калций, фосфор, РТН, обща и костна алкална фосфатаза, някои специфични белтъчни серумни костни маркери. Най-изявените симптоми са костни болки, костни деформации, кистозна дегенерация и фрактури, мекотъкани калцификати по кожата, сухожилията, някои очни структури, висцерални органи и кръвоносни съдове. Наблюдава се пруритус, свързан с високи стойности на калций и фосфор, или с нормален калций, но с повишена склонност към хиперкалциемия при минимално калциево натоваване. При наличие на хиперкалциемия се появява хипертония, гадене, повръщане.

Смесената форма притежава характеристика на двата процеса, като се наблюдават едновременно участъци на повишен и намален костен обмен. Най-често срещаната форма е с повишен РТН, хиперфосфатемия, недостиг на калций и калцитриол. Клинично бъбречната костна болест се проявява с костни и мускулни болки, мекотъкани калцификати по кожата, сухожилията, висцералните органи и кръвоносните съдове, пруритус, костни деформации и фрактури, калцифилакция. (5); (6);

Пациентите с ХБЗ в терминален стадий обичайно имат високи нива на β 2-микроглобулин и са рискови за развитие на вторична амилоидоза, която уврежда скелета, сухожилията, ставите и някои вътрешни органи.

Рисковите фактори за развитие на вторична амилоида са: напреднала възраст, продължителността на диализното лечение и загубата на остатъчна бъбречна функция. β 2-микроглобулин амилоидозата може да засегне всяка става, но най-често се локализира в раменните и се проявява с болки в областта, където е отложен амилоидът.

Основни клинични прояви са т.нар. „карпал-тунел синдром“, сухожилни руптури, спондилартропатии, костни, съдови, подкожни и висцерални отлагания.

Успешната бъбречна трансплантация би понижала нивата на β 2-микроглобулин до нормални стойности, но до момента не е доказана възможността за възстановяване на амилоидните лезии в тъканите.

3. Нарушения на метаболизма на калция

Калцийт е йон, който има основоположена роля в клетъчната мембранна функция и вътреклетъчната сигнализация. Повече от 99% от общия калций се намира в костите, действайки структурно като поддържащ материал под формата на калциев хидроксиапатит. За разлика от това, по-малко от 1% диспергира в извънклетъчните течности, а вътреклетъчните нива на калций са изключително ниски. Калций в извънклетъчни течности, вътреклетъчни течности и костите са балансирани от калцийт чрез диетата в тънките черва. Калциев обмен между извънклетъчните течности и костта е съществена динамична част от ремоделиране на костите чрез бърз обмен. Екскрецията на този електролит чрез урината също участва в калциевата хомеостаза.

Калций в извънклетъчните течности присъства в три фракции. Около 40% обвързани с протеини в кръвта, предимно албумин, които не биха могли да бъдат филтрирани от бъбрека, като се има предвид, че допълнителни 10% от калций циркулира като разтворим компонент. Най-критичната форма на калций в извънклетъчните течности съществува като активна свободна йонизирана фракция, която определя физиологичния му ефект, защото взаимодейства директно с клетъчните мембрани, с калциевите канали, и с калций чувствителния рецептор (CaSR).

CaSR е локализиран предимно в парацитовидните клетки, където представлява молекулярния механизъм, чрез който парацитовидните клетки редуцират йонизираната концентрация на калций и модулират съответно бързото освобождаване на PTH. За кратко, намалената плазмена концентрация на калций ще инактивира CaSR, което ще доведе до повишен поток на PTH, който има директен ефект върху бъбречната реабсорбция на калций и костната абсорбция чрез взаимодействието с рецептора PTH - 1R. Постоянните промени в концентрацията на PTH също ще засилят усвояването на чревния калций чрез 25-хидроксивитамин D3-1 α -хидроксилаза, дейност за производство на витамин D - активна форма 1,25 (OH)₂D, или калцитриол - централен медиатор за усвояване на калций в червата. Физиологична концентрация от 1,25(OH)₂D навлиза в целевите клетки, за да взаимодейства с ядрения си рецептор VDR. Комплексът след това хетеродимерира с ретиновата киселина \times рецептор (RXR), който впоследствие взаимодейства с елемента за

реакция на витамин D (VDRE) на целевия ген, за да контролира изразяването му (Christakos et al., 2016). Въпреки че, производството на 1,25(OH)₂D в бъбрека се провокира от PTH, то играе инхибиторна роля в синтеза и секрецията на PTH, което може да се обясни с обратна корелационна връзка. Обратно, когато нивата на калций се повишат, щитовидната жлеза ще увеличи притока на калцитонин - друг полипептиден хормон, който намалява секрецията на PTH. (46);

Чревната абсорбция на калций се регулира с 1,25(OH)₂D и се включва в пасивен маршрут или енергийно - зависим трансцелуларен път. Параклетъчният маршрут зависи от концентрационния градиент на калций в чревният епител. Активният път за усвояване на чревният калций, подлежи на строг транскрипционен контрол от 1,25(OH)₂D, който представлява основоположен адаптивен механизъм при недостиг на калций.

Дейността на чревните калциеви канали TRPV (преходни рецепторни потенциални канали, и "V" за ванилоид), е предимно в TRPV6, но и TRPV5 са отговорни за навлизането на калций в тях. След като се абсорбира, трансцелуларното движение на калций в цитозолата към противоположната страна е завършено с помощта на калбиндин, витамин D-зависим протеин. Наскоро проучване открива критична роля на канална киназа, TRPM7 ("M" за меластатин), за минералната хомеостаза. Mittermeier et al. (2019) показват, че изчерпването на TRPM7 е довело до рязко намаляване на концентрацията на калций, което предполага в допълнение към факторите, обсъдени по-горе, че TRPM7 също е необходимо за масивната абсорбция на калций в червата, което представлява друг път, нуждаещ се от по-задълбочено изследване. Следователно целият процес се контролира внимателно от 1,25(OH)₂D чрез свойствата си на регулиране на генната транскрипция на основните протеини, включително TRPVs, TRPM7, калбиндин, PMCA1b, и NCX1. Параклетъчният път може да бъде медиран и от 1,25(OH)₂D отчасти, но остава неизяснено. (129); (134);

В бъбрека приблизително 70% от калцият ще бъде реабсорбиран чрез пасивен маршрут, задвижван от концентрационен градиент. За разлика от това, 25–27% ще бъде реабсорбиран във възходящият крайник на бримката на Хенле и в дисталния конволюиран тубул, отразявайки чревната абсорбция на калций. Паратхормона влияе върху отделителната екскреция на фосфатни йони (Blaine et al., 2015). Тъй като фосфатите биха могли да се комбинират с калциеви йони, за да образуват неразтворими комплекси, фосфатното отстраняване в крайна сметка ще повиши серумните йонизирани нива на калций. Важно е да се отбележи, че бъбрекът също повлиява плазмената концентрация на калций чрез метаболизма на витамин D в калцитриол под влияние на високите нива на PTH. (29);

Тъй като костта съдържа 99% от общия калций, тя служи като основен орган за съхранение на калций. Това е сложна и динамична тъкан, медирана от костно-абсорбтивни остеокласти и костнообразуващи остеобласти (Florescino-Silva et al., 2015). Проучванията показват, че отстраняването на калций от костта е не само регулирано от PTH и 1,25(OH)₂D, влияещи върху рецепторния активатор на NF-κB лиганд (RANKL) за активиране на зреенето на остеокласти (Blaine et al., 2015), но също така може да се

корелира от промени в локалната концентрация на калций, независими от горепосочените фактори, въпреки че молекулярната основа не е добре проучена. (29); (69);

Хиперкалцемията се среща при приблизително 1 на 500 възрастното население, като злокачествените заболявания и хиперпаратиреозидизъм са двете най-чести причини. Съобщава се, че до 20–30% от пациентите с установен карцином имат симптоми на хиперкалцемия поради (1) директно костна трансформация в локална остеолитична хиперкалцемия (LOH); (2) хуморална хиперкалиемиа на злокачествено заболяване (ННМ); или (3) повишен синтез на $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. При пациенти с LOH, хиперкалцемията е резултат от различни остеокласти, активиращи фактори, които са отговорни за значителното повишаване на остеокластната абсорбция, докато ННМ е причинена от значителен поток на паратитовидният хормон, свързан с протеин (PTHrP), получен от злокачествени клетки. Въпреки че, PTHrP носи сходство с PTH само в началните осем аминокиселини, способността му да се свързва с PTH - рецептора е същият, което провокира костната абсорбция и увеличава бъбречната реабсорбция на калций.

Хиперпаратиреозидизмът също може да бъде класифициран в три категории: (1) първичен хиперпаратиреозидизъм, който е причинен предимно от аденоми на паратитови жлези; (2) вторичен хиперпаратиреозидизъм, който е причинен от компенсаторна хиперплазия на паратитеоидни жлези в отговор на хипокалцемиа; (3) вторичен хиперпаратиреозидизъм, термин, използван за описание на прогресиращият стадий на вторичен хиперпаратиреозидизъм. Пациентите с хиперпаратиреозидизъм ще покажат повишен синтез на $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, като последващ резултат от повишаването на нивата на PTH. Следователно, промяната в бъбречната реабсорбция на калций от PTH и повишената остеокластна функция, както и чревна абсорбция на калций чрез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ водят до появата на хиперкалцемиа.

Противно на хиперпаратиреозидизма, хипопаратиреозидизъм, който се отнася до нарушената секреция на PTH, поради необратимата паратироидектомия, увреждане от радиацията, и вродени аномалии, е водеща причина за хронична хипокалцемиа. Подобен медицински термин, наречен псевдохипопаратиреозидизъм (PsHP), показващ стабилни нива на PTH, също се характеризира с хипокалцемиа. В допълнение, липсата на витамин D, причинена от недостиг на UV- експозиция или бъбречна дисфункция, също може да доведе до хипокалцемиа.

Ретроспективното проучване (Misof et al. 2019) на характеристиките на минерализацията на костния матрикс и на лакуните на остеоцитите при 58 болни с хронично бъбречно заболяване и нарушен костно-минерален метаболизъм, показва по-ниски концентрации на калция в костите в сравнение с ниската хистоморфометрична реорганизация на костта ($p < 0,001$). Налице са и статистически значими различни характеристики на лакуните на остеоцитите между тези две степени на реорганизация на костта (между $p < 0,01$ и $p < 0,05$). (135);

В хода на тригодишно проспективно многоцентрово проучване (Waziri et al. 2019) върху 165 болни на средна възраст от $46,6 \pm 14,2$ г., провеждащи хронично хемодиализно лечение

в гр. Йоханесбург, Южна Африка, се установяват общо 46 смъртни случая (1,03 на 100 пациенто-години). Корижираните стойности на серумния калций от 2,38-2,5 mmol/L (при отношение на риска от 2,98; между 1,07 и 8,29 при доверителен интервал от 95%; $p=0,04$) и стойността му $>2,50$ mmol/L (при отношение на риска от 5,50; между 1,84 и 16,48 при доверителен интервал от 95%; $p=0,002$) са статистически достоверно и независимо свързани с повишения риск за смърт. (198);

Резултатите от проспективно проучване (Villain et al. 2019) върху 3165 болни на възраст над 75 г. (на средна възраст от 81,9 г.) с хронично бъбречно заболяване на ХД лечение в общо 178 хемодиализни центъра във Франция в продължение на средно 1,51 г., показват смъртност от 35,5%. Налице е тенденция към по-лоша преживяемост при високите серумни концентрации на калция и ниските стойности на интактния паратиреоиден хормон. (191);

Хиперкалциемия се диагностицира при 75 от общо 557 болни (при 13,46% от случаите) с хронично бъбречно заболяване в четвърти и пети стадий преди началото на хемодиализното лечение в болница в Сингапур (Seng et al. 2018). Установяват се 120 епизода на лека степен на хиперкалциемия (с коригирана стойност на калция между 2,47 и 3,00 mmol/L) и три епизода - на умерена степен на хиперкалциемия (с коригирана стойност на калция между 3,01 и 3,50 mmol/L). По-ниската базална концентрация на интактния паратиреоиден хормон (при отношение на шансовете от 0,96; между 0,93 и 0,99 при доверителен интервал от 95%), анамнезата за хиперкалциемия през последната година (при отношение на шансовете от 11,11; между 3,36 и 36,75 при доверителен интервал от 95%) и обездвижването (при отношение на шансовете от 3,34; между 1,34 и 8,40 при доверителен интервал от 95%) са свързани с повишен риск за хиперкалциемия при тези болни. (172);

Резултатите от мета-анализа на шест наблюдателни проучвания върху общо 84 болни с бъбречно заболяване в краен стадий с хипокалциемията и на лечение с денозумаб, установени в базите-данни MEDLINE, EMBASE и the Cochrane Library до м. ноември 2017 г. вкл., показват, че честотата на нарушението възлиза на 42% (между 29% и 55% при доверителен интервал от 95%) (Thongprayoon et al. 2018). То се появява обикновено след 7 до 20 дни от началото на лечението. Липсват значими изменения в серумните концентрации на калций или фосфор след поне тримесечното лечение с денозумаб. (182); (183);

К. М. Hill Gallant и D. М. Spiegel (2017) приемат, че както положителният, така и отрицателният баланс на калция играят важна роля при болните с хронични бъбречни заболявания. При отрицателен баланс се наблюдава нарастване на риска от остеопороза и счупвания на костите, а при положителен баланс - от мекотъканни съдови калцификати и сърдечно-съдови нарушения. В тази обзорна статия се анализират подробно съвременните познания за баланса на калция при възрастни болни през различните стадии на хроничното бъбречно заболяване и се обсъждат някои препоръки за разработване на клинични стратегии за поддържане на този баланс. Неутрален баланс на серумния калций при тези болни се постига при приемът му в количество, близко до позволената дневна доза - а

именно - около 1000 mg дневно, като този прием определено трябва да се индивидуализира. (42); (87);

4. Нарушрения на метаболизма на фосфора

Хомеостазата в метаболизма на калций и фосфор се поддържа чрез взаимодействия между бъбреците, червата, и костта, медирана от множество хормони, включително активен/аналогов витамин D, парацитовиден хормон (PTH), и фибробласт растежен фактор 23 (FGF-23). Тъй като бъбречната функция прогресивно намалява при хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ), водещо до терминален стадий на бъбречно заболяване (ESKD), изискващ диализа, този баланс става дисрегулиран, водещ до минерално-костно разстройство и вторичен хиперпаратиреоидизъм. В допълнение към биохимичните промени, ХБЗ-КМН е свързано с хиперплазия на парацитовидна жлеза, съдова калцификация, уремични костни нарушения с повишен риск за фрактури, болки в костите, и сърдечно-съдови (CV) събития. Тези рискови фактори влошават здравните резултати, включително намаляване качеството и продължителността на живота. Високи серумни нива на фосфор също са били свързани с повишен риск от смъртност при общото население и пациенти с ХБЗ-КМН. Въпреки че, естественият ход на ХБН води до повишени нива на PTH и серумен фосфор с нисък серумен калций, сегашният стандарт на терапия с грижи за диализният пациент е приоритет във всеки ХД център. Разбирането, относно контролът на фосфора е важен в контекста на регулирането на минерален баланс и има съществено значение за формулирането на цялостен, ориентиран към пациента план за лечение.

Фосфорът е критичен за много нормални биологични дейности, включително мускулна контракция, клетъчна сигнализация, и стабилизиране на мембраните. Подобно на калций, фосфорът се среща предимно и в минерализираната кост под формата на хидроксиапатит, приблизително 10% съществува в меките тъкани, а останалите 2 – 3% циркулират в извънклетъчните течности, съставлявайки фосфатен басейн, който може да бъде бързо обменяем. Плазменият фосфорен баланс е резултат от преминаване на фосфати в червата и реабсорбция в бъбрека. И двата подхода са регулирани от натриево-зависими фосфатни ко-транспортери (Na/Pi-cotransporters), принадлежащи към SLC34 (NaPi-IIa, NaPi-IIc, и NaPi-IIb) (Wagner et al., 2014). (193);

Чревната абсорбция на фосфора се среща предимно в пасивния параклетъчен път през луминалната концентрация на фосфор. Малък енергийно - зависим трансклетъчен маршрут преминава през NaPi-IIb чрез апикалната четка-гранична мембрана. Когато концентрацията на фосфора се понижи, 1 α -хидроксилаза в бъбрека се активира за производство на 1,25(OH) $_2$ D, което увеличава нивата на NaPi-IIb и води до засилена абсорбция на фосфор в червата.

Реабсорбцията на фосфатите в бъбрека се медира предимно по NaPi-IIa канали, докато NaPi-IIc играят по-незначителна роля в това. Има разнообразие от хормони, които влияят на бъбречната обработка на фосфор чрез NaPi-II ко-транспортери. Най-добре проучен е

PTH, което намалява трафика на протеини на ко-транспортите на NaPi-II до мембраната чрез ендоцитоза. Фибробласт растежен фактор - 23 (FGF23), хормон, който намалява нивата на фосфора, също е доказано, че намалява и NaPi-II ко-транспортери в проксималните тубули. Намаляващия фосфор, ефект на FGF-23 може да се постигне и чрез неговата инхибиторна роля върху 1,25(OH)2D (Razali et al., 2015). Забележително е, че 1,25(OH)2D – концентрация активира освобождаването на FGF-23, което предполага, че инхибиторната роля на FGF-23 върху 1,25 (OH)2D вероятно е част от отрицателна обратна връзка за фосфорния баланс. Интригуващо, е че FGF-23 също може да инхибира PTH по алфа-клото (KL)-зависим начин. Въпреки това, PTH стимулира синтеза на FGF-23 чрез механизми, включващи PKA/Wnt път. (160);

При базални условия възрастните пациенти имат нетен скелетен фосфорен баланс близо до нулата чрез регулиране количеството на абсорбцията на фосфати и екскрецията им чрез урината. Няколко съществени фактора, включително фосфатонините, гените регулиращи фосфатите, свързани с ендопептидазата (PHEX) , биха могли да допринесат за промените в нивата на FGF23, който участва в метаболизма на витамин D, а също са идентифицирани и като индиректни фактори, участващи в метаболизма на фосфора в костта. Въпреки това, всеобхватното разбиране на метаболизма на фосфора в костта все още остава неустановено и се нуждае от допълнително изследване.

Поддържането на калциеви и фосфатни йони в тесен диапазон определено разчита на три органа: черва, бъбрек и кост. И функциите на органите са основно регулирани чрез няколко хормона, включително PTH, витамин D, и FGF-23. Сред тях, PTH поддържа калциево-фосфорната хомеостаза чрез (1) повишаване на чревната абсорбция на калций и фосфат чрез активиране на производството на 1,25 (OH)2D; (2) увеличаване на екскрецията на фосфора чрез ефекта му на интернализация върху ко-транспортите на NaPi-II и взаимодействие с PTH1R в бъбрека; (3) увеличаване на костната абсорбция. Най-важната функция на витамин D е да спомага за усвояването на калций и фосфор в червата. Той може да действа и върху остеокласти за освобождаване на калциеви йони чрез въздействие на RANKL - система. FGF-23 намалява нивата на фосфор чрез инхибиторна роля на NaPi-II ко-транспортери в бъбрека и косвено чрез въздействие за усвояването на фосфора в костта.

Като подход от първа линия диетичният фосфорен контрол следва да отчита, както общото съдържание на фосфор, така и бионаличността на фосфора в органични срещу неорганични източници. Фосфорът може да бъде допълнително управляван чрез диализно лечение и използването на лекарства, които включват фосфатни свързващи вещества, активен/аналогов витамин D, и калцимитетици. Бъбречна заместителна терапия с диализа е необходима, за да се компенсира загубата на бъбречна функция в краен стадий на ХБЗ и може да помогне за намаляване на положителния фосфорен баланс. Въпреки това, периодичното диализно лечение и диета сами по себе си не са достатъчни, за да се намалат нивата на фосфора до нормалния диапазон при по-голямата част от пациентите и често е необходима допълнителна лекарствена терапия. Съответно, управлението на нивата на фосфора при пациенти, провеждащи диализа, трябва да се постигне чрез интегриран

подход, включващ диетичен контрол и медицинска намеса, когато е необходимо. Наистина, контролът на фосфора трябва да се разглежда в рамките на общата сложност на минералния баланс и взаимовръзки/компенсаторни механизми, участващи с прогресия на заболяването, особено уникалната роля на бъбреците, червата, и костта, допринасящи за серумните нива на фосфора. (118);

Настоящият преглед се фокусира върху управлението на фосфора при пациенти с диализа с ХБЗ-КМН и ВхПТ, като особено внимание се обръща на това, как прогресивните нарушения в калций, фосфор и ПТХ могат да бъдат овладявани при тези пациенти.

При крос-секционното проучване върху 1134 болни на средна възраст от $57,3 \pm 14,4$ г., на хемодиализно лечение в 11 специализирани центъра в Бразилия, се установява честота на хиперфосфатемията (над $5,5 \text{ mg/dL}$) от 35,8% (Arbita et al. 2018). (9);

При 150 болни, 92 мъже и 58 жени на възраст между 40 и 70 г. на хемодиализа, се установява положителна корелация между плазмените концентрации на фосфора и на склеростина, един физиологичен инхибитор на образуването на костта. (Pietrzyk et al. 2019). Съгласно резултатите от мултивариационния регресионен анализ, промените в концентрациите на склеростина зависят от пола на болните и нивата на фосфора и вит. D (25-ОН-D). (154);

Серумните концентрации на фосфора на 74 болни в трети стадий на ХБЗ, на 60 болни в четвърти стадий на ХБЗ и на 18 болни в пети стадий на хроничното бъбречно заболяване са съпоставени с тези на 30 здрави доброволци в Китай (Liu Z et al. 2019). Концентрациите на фосфора са статистически значимо по-високи при всички болни ($p < 0,05$), отколкото при контролните лица. Освен това, те са статистически достоверно по-високи, както при болните в четвърти и в пети стадий ($p < 0,01$), така и при тези в трети стадий на заболяването и при болните в пети стадий ($p < 0,05$), отколкото при тези в четвърти стадий. Налице е статистически достоверна положителна корелация между серумните концентрации на фосфора, от една страна, и съотношението между циркулиращия FGF-23 и Klotho, от друга страна ($r = 0,235$; $p < 0,01$). (125);

Хиперфосфатемията е основен рисков фактор за заболяемост и смъртност при болните с хронично бъбречно заболяване, като серумната концентрация на фосфора над $5,5 \text{ mg/dL}$ води до значителна смъртност в терминалния стадий на заболяването. Съотношението между фосфора и протеините в храната представлява чувствителен маркер за контролиране приема на фосфор. Ограничаването на фосфора в приетата храна може да подпомогне лечението на хиперфосфатемията при тези болни. Ефективното ограничаване на приема на фосфор с храната и медикаментите, може да се осъществи чрез задължително обозначаване на количеството на фосфора върху опаковките на храните и лекарствата, използвани от болните с цел забавяне на прогресивното развитие на хроничното бъбречно заболяване и профилактика на усложненията му.

В рамките на многоцентровото наблюдателно кохортно проучване COSMOS са изследвани общо 6797 болни в пети стадий на хронично бъбречно заболяване, разпределени в две групи - с двудневен (през седмицата) и с тридневен (след края на почивните дни) интервал

на хемодиализното лечение (Fernandez-Martin et al. 2019). Средните серумни концентрации на фосфора са статистически достоверно по-високи при болните във втората група ($5,5 \pm 1,4$ спрямо $5,2 \pm 1,4$ mg/dL; $p < 0,001$). (65); (66); (67);

При изследването на 1909 болни с хронично бъбречно заболяване се установяват по-високи серумни концентрации на фосфора при наличието на значителна протеинурия ($p = 0,007$), отколкото при тези с по-леко изразена протеинурия (Kim H et al. 2019). При това е налице значимо влияние на 24-часовата протеинурия и серумните концентрации на фосфора върху прогресивното развитие на хроничното бъбречно заболяване ($p < 0,001$). (113);

По време на 40-седмично лечение с некалциеви фосфорсвързващи препарати при 12 от 21 стабилни болни на хемодиализа се постига целевата серумна концентрация на фосфора под 4,5 mg/dL (Rodelo-Naad et al. 2018). При болните със серумна концентрация на фосфора над 4,5 mg/dL се наблюдава двукратно повишаване на интактния FGF-23 и четирикратно повишаване на циркулиращия FGF-23 в сравнение с базалните им стойности. Промените в серумните концентрации на фосфора корелират с тези на hs-C-реактивния протеин. Съгласно резултатите от множествения регресионен анализ концентрациите на интактния FGF-23 корелират директно с тези на серумния фосфор и калций, докато концентрациите на циркулиращия FGF-23 - само с тези на серумния фосфор и hs-C-реактивния протеин. (163);

Съгласно резултатите от някои нови наблюдателни проучвания синакалцетът, лантановият карбонат и севеламерът намаляват смъртността при болните в напреднала възраст с хронично бъбречно заболяване, провеждащи хемодиализно лечение, посредством понижаване на серумните концентрации на фосфора и паратиреоидния хормон. (122); (124);

Влиянието на интензивното лечение за понижаване на фосфора върху нивата на интактния паратиреоиден хормон със средства, свързващи фосфора (лантан, севеламер и/или калциев карбонат) при 43 болни на хемодиализа е съпоставено с това при 52 контролни болни (Chen L et al. 2018). Серумните концентрации на фосфора намаляват статистически достоверно при болните от първата група (съответно с $24,08 \pm 1,93\%$ $p < 0,001$), но се увеличават при тези от контролната група (съответно с $22,00 \pm 3,63\%$ $p < 0,001$). (43);

Приложението на Renagel се характеризира с оптимален и бърз лечебен ефект при болните на хемодиализа с хиперфосфатемия.

5. Нарушения в метаболизма на паратхормона

Терипаратид, рекомбинантен човешки РТН 1-34 (N-терминал), който запазва цялата биологична активност на интактен РТН (1-84), е на разположение в целия свят в продължение на почти две десетилетия за лечение на постменопаузална остеопороза. Тя е ефективна при управлението на ХБЗ-КМН, въпреки че патофизиологията при тези две състояния е различна. За разлика от остеопорозата, хормонално нарушение в по-голямата

част от случаите при ХБЗ-КМН е преди всичко нарушение на минералната хомеостаза, което води до хормонални промени и метаболитни костни заболявания. Ролята на РТН е напълно различна от тази при остеопорозата, при която нивата на РТН в голяма степен остават нормални през целия живот (каквото е случаят и с концентрациите на серумните Са и Р), докато при ХБЗ, хиперпаратиреоидизъмът, който последва, е вторичен поради хистереза при участието на РТН.

Ранното приложение на РТН може да намали съотношението на определения стандарт за изчисляване на екскрецията фосфор при максимална реабсорбция на Р към GFR (TmP/GFR), което води до екскреция на задържаната част от фосфора. Предотвратяването на ранното увеличение на FGF-23, и РТН доминират в регулирането на калциево-фосфорна хомеостаза. В подходящи количества и интервали, нивата на Р биха могли да бъдат контролирани адекватно, без да е необходимо компенсаторно по-високи нива на FGF-23. По този начин, предотвратявайки по-ранния отговор на FGF-23, спадът в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ концентрация може да се избегне. В същото време екзогенният РТН би могъл да предотврати развитието на хиперпаратиреоидно костно заболяване, хипертрофия на паратиреоидните жлези, и скелетна резистентност към РТН. Освен това, като се има предвид периодичността има вероятност да се получи анаболен отговор вместо пагубните катаболни ефекти на повишените стойности на РТН при вторичен хиперпаратиреоидизъм.

Подобрението на калциево-фосфорна хомеостазата, чрез периодично приложение на РТН, може да предотврати или намали развитието на съдова калцификация, явяваща се в началото на ранните етапи на ХБЗ-КМН. Тя е често срещана находка при пациенти с терминално бъбречно заболяване (ESKD), и е отговорна за повишена честота на сърдечно-съдови събития, водещи до фатални резултати.

Препотъките на фондация KDIGO при пациенти с ХБЗ преддиализен стадий е да се започване лечение само в случай на "прогресивна или персистираща хиперфосфатемия," а не за предотвратяване на хиперфосфатемия. В момента, основната цел при ХБЗ-КМН терапия е потискане на повишени нива на РТН. Има доказателства, че дори серумните фосфатни нива в рамките на нормалния диапазон са свързани с неблагоприятни резултати и да се чака пациентите да развият хиперфосфатемия не е правилният подход. Всъщност е имало призови за започване на терапия в ХБЗ - 3а стадий (GFR <60 mL/min на 1,73 m²), за да се предотвратят прогресивните усложнения на ХБЗ-КМН, да се забави увеличаването на нивата на FGF-23 и РТН преди появата на хиперфосфатемия и хипокалциемия. В момента перорални фосфатни свързващи - перорални или i.v. аналози на витамин D се използват с ограничен успех за редуциране покачванията на серумния фосфор и РТН. Обърнато е внимание на ранното измерване на серумния FGF-23 и уринарната фракционална екскреция на фосфата за ранна диагностика и възможно лечение на нарушен фосфатен метаболизъм както при екзогенен РТН преди възникване на увреждане на крайните органи. Интервенцията на ранен етап би могла да бъде предпочитаният вариант, защото превантивният подход може да осигури максималната възможна полза и въздействие за разлика от лечението на установена патология.

Фармакокинетиката на терипаратид при пациенти на диализа е докладвана и наблюдавана сред жени след менопауза с нормална бъбречна функция, вероятно поради чернодробния клирънс на лекарството. Тъй като калциевите и фосфорни концентрации остават нормални в ранните стадии на ХБЗ, изследванията ще се основават на изходните FGF-23 и PTH плазмените концентрации. Костно-специфична алкална фосфатаза също е уместно да се вземе под внимание. Радиологични доказателства, като рентгенови находки на ръце и други образни тестове или биохимични маркери за костен обмен биха могли да бъдат от допълнителна помощ при цялостната оценка на пациентите. По-високи стойности на PTH се наблюдават при пациенти в по-напреднали стадии на ХБЗ.

Терипаратид или биоподобни, ограничени до N-PTH терминала, активната част на PTH, са предпочитаните агенти, защото се очаква по-дългите молекули да се метаболизират и произвеждат фрагменти с неизвестна функция. Необходимата доза за терипаратид може да бъде по-малка от одобрената от САЩ по храните и лекарствата (FDA) доза (20 µg/ден) и приложението може да бъде по-рядко в сравнение с тази, използвана за интервали на лечение с остеопороза. Не трябва да се отхвърля възможността да се изискват по-високи дози.

Друг вариант може да бъде PTH-Rp - аналогов абалопаратид, одобрен от FDA за лечение на жени в постменопауза с високо рискова остеопороза. Той притежава 76% аминокиселинна последователност, идентична с човешки PTH-rP (1-34) и 41% с човешки PTH (1-34). Както абалопаратид, така и терипаратид се свързват с PTH тип 1 рецептора (PTHr1), който съществува в две конформации, а именно G протеин-обвързан (RG) и G-протеин-необвързан (R®). Абалопаратид се свързва по-селективно с RG спрямо R0 PTHr1 конформация в сравнение с терипаратид. Относителният афинитет към абалопаратид е 1600 пъти в сравнение с 3-кратен терипаратид. Това може да доведе до по-голям цялостен анаболен ефект от терипаратид. Абалопаратид претърпява неспецифична протеолитична деградация и получените пептидни фрагменти се елиминират чрез бъбреците. Препоръчителната дозировка е 80 µg подкожна инжекция веднъж дневно. Абалопаратид, в сравнение с терипаратид, може да има предимство да бъде по-малко вероятно да предизвика хиперкалцемия, въпреки че елиминирането му от бъбреците не може да бъде пренебрегнато.

Повишена кортикалната поръзност е описана при пациенти с остеопороза, лекувани с N-PTH. Не е доказано, че променя костната механична сила или увеличава риска за фрактури на бедрото в клинични изпитвания. ХБЗ може да причини кортикална поръзност, дължаща се на зависими от времето повишения на PTH. При пациенти в начален стадий на ХБЗ, вторичен хиперпаратиреоидизъм, периодичното приложение на N-PTH може да бъде уместно, защото ще промени постоянно повишения серумен PTH. Ако дозата и честотата на прилагания N-PTH в случаи на ХБЗ-КМН е по-ниска и с по-дълги интервали в сравнение с тези за остеопороза, тогава има възможност, че да предизвика по-малко кортикална поръзност. Въпреки, че всички тези полезни ефекти са желателни резултати е възможно да се види отрицателни ефекти, възникващи с лечение на ВхПТ. (117);

PTH 1-34 (терипаратид) е бил използван извън етикета за лечение на адинамично костно заболяване в ограничен брой случаи, с обещаващи резултати. Адинамично костно заболяване се определя от подчертано нисък костен обмен, произтичащ от намален брой остеокласти и остеоласти без остеоидно натрупване, като няма консенсус относно определянето и диагнозата му. Ятрогенните интервенции, т.е., свръхлечение на хиперпаратиреозидизъм, са силно свързани с появата му, както е по-високият риск от адинамично костно заболяване, наблюдавано при диабетната популация. В допълнение, има предложения, че устойчивостта на действието на PTH, високи серумни нива на склеростин, уремични токсини, или репресии на остеоцита Wnt/b-катенин сигнализация път, може да причини адинамично костно заболяване в ранните стадии на ХБЗ.

При експериментално наблюдение е доказано, че при бъбречна недостатъчност периодичното приложение на PTH (1-34) предпазва от костна деминерализация и съдова калцификация. При животински модел с установена напреднала ХБЗ след 5/6 нефректомии, периодичното приложение на PTH (1-34) повишава костното образуване и изразяване на бъбречна, но не костна PTHR1 mRNA, като същевременно намалява съдовата калцификация (Wang et al. 2017). (194); (195);

Наскоро публикувано проучване предостави доказателства в подкрепа на представата, че периодичното приложение на PTH е безопасно и ефективно в късен етап ХБЗ и вторичен хиперпаратиреозидизъм (Sturgeon et al. 2017). При модела на нефректомия на плъх 5/6 (стадий 4 ХБЗ), след 4 седмици лечение, концентрациите на Ca и P не се променят и има незначителна тенденция на по-ниски стойности на интактен PTH и FGF-23 при третираните с терипаратид. Лечението с терипаратид показва анаболни действие дори при вторичен хиперпаратиреозидизъм. Той увеличава костния обмен и значително степента на минерализация и костен обем, което води до значително подобрене на механичните свойства. (176);

В изпитването за предотвратяване на фрактури, двойно заслепено плацебо-контролно изпитване на 1637 амбулаторни жени след менопауза, вариращи на възраст от 42 до 86 години, 45% от пациентите са имали бъбречно увреждане (серумен креатинин ≤ 2 mg/dL) (Millar et al. 2017). Пациентите са лекувани с терипаратид 20 μ g/ден (или 40 μ g/ден) и ежедневно добавки с калций (1000 mg) и витамин D (400–1200 IU). Случаите на възникващи от лечението, нежелани събития, свързани с бъбречната дейност, са съгласувани в различните групи на лечение в леките и умерените категории на бъбречно увреждане на изходното ниво. Сред пациентите, лекувани с терипаратид 20 μ g/ден, честотата на 4-часово до 6-часово постдозно серумно са концентрации $>10,6$ mg/dL е значително по-висока при тези пациенти с умерено бъбречно увреждане спрямо тези с нормална бъбречна функция. Също така, терапията с терипаратид е свързана с повишена честота на хиперурикемия в зависимост от дозата. Въпреки това, тази повишена честота на хиперурикемия не е свързана с увеличения на нежелани събития като подагра, артралгия, или нефролитиаза. Данните за приложението на терипаратид при ХБЗ са от много ограничени проучвания, включително предимно анекдотични данни от пациенти, които

имат нисък костен обмен. Поради това неговата безопасност и ефективност следва да бъдат тествани в дългосрочни проспективни проучвания. (133);

Периодичното приложение на терипаратид може да предизвика допълнително нарушение на калциево-фосфорна хомеостаза. Хиперпаратиреозидизмът може да се влоши, защото е свързан със сърдечно-съдовата калцификация и смъртността, възможно е лечението с PTH да доведе до подобни неблагоприятни последици.

В обобщение е очевидно, че само задържането на фосфати не е достатъчно, за да се инициира и по този начин да се обясни развитието на ХБЗ-КМН. Обсъждането на едновременно срещаща се калциева задръжка в хипотезата "tradeoff", разглежда този въпрос и осигурява основата за периодичното приложение на PTH за предотвратяване на развитие на вторичен хиперпаратиреозидизъм. Тази хипотеза за възстановяване на калциево-фосфорната хомеостазата може ефективно да управлява скелетните усложнения на ХБЗ-КМН, до определен етап, а също така да предотврати или забави развитието на калциеви сърдечно-съдови усложнения. (110);

Според Ко В. и съавт. (2017) паратиреозидният хормон влияе директно не само върху преходния потенциал на рецептора на Vanilloid-5 на епителния калциев канал, но и на други вътреклетъчни протеини при транспорта на калций. Паратиреозидният хормон променя и транспорта на натрия, което по индиректен път повишава активността на преходния потенциал на рецептора на Vanilloid-5. От своя страна, фибробластният растежен фактор-23 и Klotho също оказват ефекти върху преходния потенциал на рецептора на Vanilloid-5 и секрецията на паратиреозидния хормон. Тези факти подпомагат по-нататъшното разбиране на патогенезата на костно-минералните нарушения при хроничните бъбречни заболявания и разработването на нови терапевтични методи. (115);

В рамките на крос-секционно проучване на територията на една болница върху новодиагностицираните болни с остеопороза при напреднало хронично бъбречно заболяване в съчетание със захарен диабет, преди започването на хемодиализното лечение, S. Ray и съавт. (2017) анализират профила на нарушенията на костния и минерален метаболизъм, свързани с хроничните бъбречни заболявания. Тези автори установяват по-високи серумни концентрации на интактния паратиреозиден хормон в сравнение с болните с остеопения или нормална костна плътност (съответно $220,1 \pm 153,8$ спрямо 119 ± 108 pg/mL; $p < 0,05$). Налице е статистически значима корелация между костно-минералната плътност и интактния паратиреозиден хормон (стандартизиран коефициент $r = -0,436$; $p = 0,001$). Получените резултати доказват, че адинамичната костна болест преобладава при болните с хронично бъбречно заболяване преди започване на хемодиализното лечение. (159);

Според С. М. Sturgeon и съавт. (2017) разработването на препоръки, базирани на доказателствата, за използването на паратиреозидния хормон при болните с костно-минерални нарушения при хроничните бъбречни заболявания, се ограничава в значителна степен поради големите различия в получените резултати вследствие на колебанията (с диапазон между тях до пет пъти), свързани с използваните методи на изследване и с

липсата на яснота – точно кои метаболити на паратиреоидния хормон се разпознават посредством тези методи. (176);

Y. Fan и съавт. (2018) установяват, че отстраняването на рецептора, чувствителен за калций в парашитовидните жлези, повишава синтеза на паратиреоидния хормон. Klotho играе основна роля при потискането на този хормон в отсъствието на споменатия рецептор, а заедно с него регулира биосинтезата на паратиреоидния хормон и растежа на парашитовидните жлези. При хроничната хипокалциемия, Klotho играе независима роля за опосредстването на синтеза на паратиреоидния хормон. (62);

При проследяването на 535 болни с хронични бъбречни заболявания в продължение на 5,1 г. S. Seiler-Mussler и съавт. (2018) установяват появата на атеросклеротични увреждания, остра сърдечна недостатъчност, прогресивно развитие на основното бъбречно заболяване и смъртен изход, поради каквато и да било причина съответно при 116, 58, 73 и 85 болни. Честотата на тези усложнения е по-висока в случаите с най-високи тертили на паратиреоидния хормон (79-543 pg/mL) и на интактния паратиреоиден хормон (12-172 pg/mL). След регулиране по отношение на изчислената скорост на гломерулната филтрация и албуминурията, паратиреоиден хормон не е свързан с тези усложнения. (171);

При описателно крос-секционно проучване в болницата на Медицинския колеж в гр. Мюменсх, Бангладеш, M. A. Rouf и съавт. (2018) установяват хипокалциемия, хиперфосфатемия и повишени серумни концентрации на паратиреоидния хормон в напредналите стадии на хроничното бъбречно заболяване и задълбочаване на тези нарушения при по-нататъшното прогресивно развитие на заболяването. (167);

Понастоящем в Австралия е регламентирано следното лечебно поведение при болните с хронични бъбречни заболявания и повишени стойности на паратиреоидния хормон: терапия с аналози на витамин D, с или без калцимитетици, диетотерапия, хемодиализа и лечение с фосфор-свързващи препарати (C. M. Hawley и S. G. Holt, 2017). Въпреки това, пациентите развиват рефлекторни метаболитни аномалии поради тежкия вторичен хиперпаратиреоидизъм. Обсъждат се въпросите за провеждането на изследванията на паратиреоидния хормон и подбора на терапията на болните с хронични бъбречни заболявания и нарушения на костно-минералния метаболизъм (T. Kakuta и съавт., 2018). T. Z. El Vaz и съавт. (2017) провеждат крос-секционно проучване върху 60 болни с клинично стабилизирано хронично бъбречно заболяване в терминален стадий на периодично хемодиализно лечение в Египет. Наблюдава се положителна корелация между възрастта на болните и високите серумни нива на паратиреоидния хормон, както и между този хормон, от една страна, и аортните и коронарни калцификати, от друга страна. (44); (61); (84); (105);

6. Съчетани нарушения на минералния метаболизъм

ВхПТ е хронично заболяване, което се развива рано при ХБЗ, когато намалената бъбречна функция промени нивата на калций, фосфор и витамин D. ВхПТ се задълбочава с

влошаването на бъбречната функция и е широко разпространено сред популацията на диализа, като се характеризира с повишени нива на паратиреоидния хормон. (Cunningham, et al. 2011; Goodman and Quarles 2008; Joy, et al. 2007; Ruda, et al. 2004). При неконтролиран ВхПТ може да увеличи риска от сърдечносъдово заболяване, костно заболяване и фрактури, както и необходимостта от паратиреоидектомия. При пациенти с ХБЗ, текущите насоки препоръчват задържане на нивата на РТН под 600 pg/mL за намаляване на потенциалните клинични последици от ВхПТ (KDIGO 2009). Наличните опции за лечение на ВхПТ невинаги предоставят адекватен контрол на нивата на РТН, калций и фосфор, като често се свързват със слабо съответствие и висока честота на прекратяване (Cozzolino, et al. 2015; Kilpatrick, et al. 2011; Palmer, et al. 2007; Park, et al. 2014; Reams, et al. 2015b). Паратиреоидектомията е показана при пациенти с тежка форма на ВхПТ, които са резистентни към лекарствена терапия, но тази хирургическа процедура се свързва с отчетливи рискове, например от тежка хипокалциемия, многократни хоспитализации и продължителен хипопаратиреоидизъм (Belozeroff, et al. 2013; Ishani, et al. 2015). (45); (50); (51); (53); 5 (75); (98); (100); (109); (139); (151); (161); (162); (168); (170); (179);

Подробно са описани нарушенията на костния и минерален метаболизъм при болните с хронични бъбречни заболявания, както и при пациентите на хемодиализно лечение и след бъбречна трансплантация. Систематизирани са новостите в обмяната на калция и фосфора и нейните нарушения при хроничните бъбречни заболявания.

При второто кохортно изследване на 8817 болни, провеждащи хемодиализно лечение през 2007-2009 г. в Европа, се установява асоциация между концентрациите на фосфора и смъртността от всички причини с най-нисък обхват на тези концентрации между 1,20 и 1,89 mmol/L (Lamina et al. 2019). По отношение на общия калций се открива асоциация между повишения риск за смъртност от всички причини и нивата на този маркер >2,36 mmol/L. (119);

Общо 640946 болни с хронично бъбречно заболяване в трети стадий, 136278 болни в четвърти стадий и 22076 болни в пети стадий на средна възраст от 74,4-78,0 г., които не са на хронична хемодиализа, са проследени в продължение на средно 2,5 г., 1,3 г. и 0,7 г. през периода между 2007 г. и 2015 г. в САЩ (Roetker et al. 2019). Честотата на проведените изследвания на биохимичните показатели, препоръчани от KDIGO, е по-ниска от необходимата по отношение на серумните концентрации на фосфора (между 46,6% и 62,0%) и малко по-висока - по отношение на серумните концентрации на калция (между 88,1 и 95,4%). (165);

Високата стойност на производението на калция и фосфора $\geq 50 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ е свързана с повишен риск за повторна операция по повод на артериовенозна фистула при болните с хронична бъбречна недостатъчност. При изследването на общо 14772 хоспитализирани болни с или без хронично бъбречно заболяване се установява асоциация между стойностите на производението на калция и фосфора $\geq 45 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ при постъпването на болните и най-високата вътреболнична смъртност (Thongprayoon et al. 2019). (183);

В рамките на ретроспективно кохортно проучване върху 1662 болни на средна възраст от $47,4 \pm 15,3$ г, на перитонеална диализа в продължение на средно 38,1 месеца в Китай, се установяват общо 382 смъртни случая (смъртност от 22,98%) (Wu M et al. 2018). Повисоките серумни концентрации на фосфора ($>1,78$ mmol/L) и стойността на произведението на калция и фосфора ≥ 4 mmol²/L² са статистически достоверно свързани с повишен риск за смърт от всички причини (съответно при отношения на риска от 1,818; между 1,379 и 2,396 и от 1,735; между 1,261 и 2,386 при доверителен интервал от 95%) и за смърт от сърдечно-съдово заболяване (съответно при отношения на риска от 2,069; между 1,428 и 2,998 и от 2,175; между 1,450 и 3,262 при доверителен интервал от 95%). (199);

При наблюдателното крос-секционно изследване на 38 болни на възраст от 33,5 г. с различни бъбречни заболявания в терминален стадий, провеждащи трикратно седмично хемодиализно лечение в продължение на различен период от време (между 10 и 15 г., между 15 и 20 г. и над 20 г.) в гр. Карачи, Пакистан, се установяват средни серумни концентрации на калция от $9,62 \pm 0,64$ mg/dL и на фосфора от $4,75 \pm 1,34$ mg/dL, съответстващи на препоръчаните от KDOQI и EBPG (Hamid A et al. 2019). (82);

Съществуват значителни вариации между отделните болни и подгрупи от болни с хронично бъбречно заболяване в краен стадий по отношение на серумните концентрации на маркерите на минералния метаболизъм, интестиналната абсорбция на фосфора и терапевтичния отговор. Това може да се обясни отчасти и с полиморфизма на някои гени, свързани с хомеостазата на калция и фосфора.

Лечението на нарушенията на костно-минералния метаболизъм изисква постоянно мониториране на обмяната на калций и фосфор.

Проучването на 1126 болни с хронично бъбречно заболяване на хемодиализно лечение показва, че хиперкациемията (между 10,9 и 11,9 mg/dL) прогнозира статистически достоверно повишения риск за смърт от всички причини ($p=0,01$) (Zhu JG et al. 2018). Хиперфосфатемията (между 2,0 и 2,5 mg/dL) е свързана статистически значимо с повишен риск за смърт от всички причини ($p=0,01$), а хипофосфатемията ($<2,0$ mg/dL) - с повишен риск за смърт от сърдечно-съдови заболявания. (205);

Обсъждат се, новостите по въпросите на нарушената регулация на минералния метаболизъм след острата травматична увреда на бъбреците - хипокалциемията, хиперфосфатемията, хиперпаратиреоидизма, намалените стойности на метаболитите на витамин D и повишената концентрация на FGF-23 (Leaf DE et al. 2019). (121);

Подчертава се ролята на проследяването и неблагоприятното влияние на вторичния хиперпаратиреоидизъм върху показателите на костно-минералния метаболизъм при болните с хронични бъбречни заболявания.

Серумните плазмените концентрации на интактния паратиреоиден хормон, коригирания калций, фосфор, общата алкална фосфатаза и 25(OH)D са изследвани при 207 болни на средна възраст от $54,5 \pm 15,6$ г., 133 мъже и 74 жени, включени на поддържащо хемодиализно лечение в продължение на средно 24 месеца (при интерквартилен обхват

между 12 и 48 месеца) в два центъра в гр. Йоханесбург, Южна Африка (В. Waziri и съавт., 2017). Честотата на вторичния хиперпаратироидизъм (при стойности на интактния паратиреоиден хормон >150 pg/mL), хиперфосфатемията, хипокалциемията и дефицита на витамин D (при стойност <30 ng/mL) са съответно 73,4%, 57,0%, 20,3% и 80,7%. При 47,3% от проследените болни е налице съчетаване на двата маркера за преобразуването на костната тъкан (интактен паратиреоиден хормон >150 pg/mL и обща алкална фосфатаза >112 U/L), което навежда на мисълта за наличие на заболяване с интензивно преобразуване на костта. Съгласно резултатите от множествения логистичен регресионен анализ, статистически значимите отношения на шансовете за развитието на вторичния хиперпаратироидизъм с хипокалциемия и хиперфосфатемия са съответно 5,32 (между 1,10 и 25,9 при доверителен интервал от 95%; p=0,03) и 3,06 (между 1,15 и 8,10 при доверителен интервал от 95%; p=0,02). Стойностите на интактния паратиреоиден хормон са в границите, препоръчани от указанията на KDIGO, при 98 болни (при 47,34% от случаите). Хипокалциемията и хиперфосфатемията са значими предсказващи фактори за развитието на вторичния хиперпаратироидизъм. (196); (198);

Биохимични абнормни стойности са първичните показатели чрез които диагностицирането и управлението на ХБЗ-КМН е направено. Промени в лабораторните параметри в резултат на ХБЗ-КМН може да започне в ХБЗ стадий 3В, но проявление на абнормни стойности, скоростта на промените и тежестта на аномалиите са силно променливи сред пациентите.

Лабораторната диагноза на ХБЗ-КМН включва използването на лабораторно изследване на РТН, калций и фосфор. В някои случаи изследване на алкална фосфатаза и витамин D може да са умесни. По препоръка на KDIGO за диагностициране на ХБЗ-КМН, една или повече от горепосочените лабораторни абнормни стойности трябва да присъстват.

Таблица 1. обобщава насоките на KDIGO в клиничната практика за диагностиката, оценката, превенцията и лечение на ХБЗ-КМН, честота на лабораторни изследвания на параметрите според стадия на ХБЗ.

Таблица 1: Предложена честота на биохимично изследване при ХБЗ-КМН

ХБЗ - стадий	Калций	Фосфор	РТН	Алкална Фосфатаза	25(ОН)D
Стадий 3 (3G)	на 6-12 месеца	на 6-12 месеца	Изходно	на 6-12 месеца	Изходно
Стадий 4 (4G)	на 3-6 месеца	на 3-6 месеца	на 6-12 месеца	на 3-6 месеца	Изходно
Стадий 5 (5G)	на 1-3 месеца	на 1-3 месеца	на 3-6 месеца	на 1-3 месеца	Изходно
Стадий 5 (5D)	на 1-3 месеца	на 1-3 месеца	на 3-6 месеца	на 1-3 месеца	Изходно

**Без терапевтично лечение с витамин D*

Насоките за биохимичните изследвания са на база на стадий и прогресия на ХБЗ, както и дали е започната специфична терапия. Допълнителни изследвания и на по-кратки интервали от време зависи от абнормните стойности на биохимичните аномалии.

Препоръчва се, терапевтичните решения да се основават по-скоро на тенденциите, а не на една лабораторна стойност и да се взема предвид целия наличен набор от данни, а не изолирани променливи. Оценка на нивата от 25(OH)D, установени на изходно ниво могат да бъдат проследявани през всички терапевтични интервенции да се гарантира, че недостигът на Витамин D трябва да бъде коригирани съгласно стратегиите за лечение по препоръка за общата популация.

Костната алкална фосфатаза (КАФ) е от съществено значение за биоминерализацията. Последните констатации демонстрират решаваща роля за КАФ в патогенезата на съдовата калцификация и я определят като обещаващ предиктор за смъртността при ХБЗ. Във връзка с паратиреоидния хормон (PTH), серумната КАФ е предложена, като биомаркер на костния обем при ХБЗ-КМН. За разлика от PTH, серумната КАФ демонстрира по-ниска променливост и по този начин може да бъде по-подходяща за диагностициране и надлъжно проследяване на костния обмен. Линеината асоциация със смъртността, в сравнение с U-образната крива за PTH, е допълнително предимство, което прави КАФ по-подходяща от PTH, за лечение на ХБЗ. В своя обзор J. Vover и съавт. (2018) осъвременяват познанията ни за комплекса на ензимите на алкалната фосфатаза, включвайки двете изоформи: костно-специфичната алкална фосфатаза и неотдавна откритата Vlx. Авторите анализират корелациите и възможните разминавания между ензимите на алкалната фосфатаза и паратиреоидния хормон и преобразуването на костта при хроничните бъбречни заболявания с костно-минерални нарушения. (33); (34);

Общата и регионална костна минерална плътност и серумните концентрации на общата и костно-специфичната алкална фосфатаза са проследени в хода на лонгитудинално проучване преди началото на диализното лечение при 194 болни на средна възраст от 57 г. с бъбречно заболяване в терминален стадий, както и при 98 болни след 12 месеца и при 40 болни - след 24 месеца (A. Bergman и съавт., 2018). Средните базални стойности на общата алкална фосфатаза са 65,4 U/L (между 43,3 и 126,4 U/L), на костно-специфичната алкална фосфатаза - 13,5 µg/L (между 7,1 и 27,3 µg/L), а на костната минерална плътност - 1,14 g/cm² (между 0,97 и 1,31 g/cm²). По време на проследяването на болните се установява статистически достоверно повишаване на концентрациите на двата ензима (p<0,001). Налице е обратна корелационна зависимост между стойностите на костната минерална плътност, от една страна, и тези на общата (rho=-0,20; p=0,005) и костно-специфичната алкална фосфатаза (rho=-0,30; p<0,001), от друга страна през времето на проучването. (12);

Ролята и приложението на витамин D при болните с хронични бъбречни заболявания на хемодиализно лечение и с вторичен хиперпаратироидизъм са обект на интензивни проучвания през последните години в световен мащаб.

Според редица съвременни автори (R. Watanabe и D. Inoue, 2017 и др.) витамин D е крайно необходим за поддържане на здравето на костите и метаболизма на калция, като намаляването му в организма предизвиква различни нарушения. Дори незначителната недостатъчност на витамин D може да наруши костната тъкан посредством вторичния хиперпаратиреоидизъм и да доведе до повишен риск от падания и фрактури. Монотерапията с ергокалцитол, един активен аналог на витамин D₃, повишава костната минерална плътност в значително по-голяма степен, отколкото самия активен витамин D₃. (93); (197);

В своята обзорна статия M. R. Portillo и M. E. Rodríguez-Ortiz (2017) подчертават, че модерното лечение на вторичния хиперпаратиреоидизъм при хроничните бъбречни заболявания, дължащ се на хиперплазията на паращитовидните жлези и повишената секреция на паратиреоидния хормон, включва корекция на недоимъка на витамин D и контролиране на серумните концентрации на фосфора и паратиреоидния хормон, без обаче да се предизвиква хиперкалциемия. (156); (163);

Взаимодействията между витамин D и паратиреоидния хормон представляват един от най-важните метаболитни механизми за регулацията на калциево-фосфорната хомеостаза (C. Cirigliani и съавт., 2018). Механизмите, свързани с ниските нива на витамин D (предимно, но не единствено дефицит на 1,25[OH]₂D), и високите серумни концентрации на паратиреоидния хормон също ускоряват развитието на хроничните бъбречни заболявания и последствията им по отношение на системата на минералния метаболизъм и патогенезата на костните и сърдечно-съдовите заболявания. Терапевтичният подход включва различни стратегии за повишаване на серумните концентрации на 25(OH)D и намаляване на вторичния хиперпаратиреоидизъм. (48);

Витамин D оказва терапевтичен ефект върху уврежданията на костите, свързани с хроничните бъбречни заболявания или върху вторичния хиперпаратиреоидизъм (N. Hamano и M. Fukagawa, 2017). От друга страна, излишъкът на витамин D предизвиква претоварване с калций и фосфор и води до съдова калцификация и сърдечно-съдови увреждания. Тезата е, че витамин D е показан предимно при болните с хронични бъбречни заболявания и неговият недоимък води до вторичен хиперпаратиреоидизъм, хипокалциемия или заболяване със слаба трансформация на костта. (81);

Дефицитът на витамин 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, витамин D оказва разнообразни плейотропни ефекти и активирането му допринася за регулацията на паращитовидната, чревна, сърдечно-съдова и имунна система на организма. (27);

Основната цел на приема на аналози на витамин D е контролирането на вторичния хиперпаратиреоидизъм и намаляването на стойността на паратиреоидния хормон за подобряване на качеството на живот при пациентите с хронични бъбречни заболявания и нарушения на костния и минерален метаболизъм (Л. Дечева и съавт., 2014). Реналната остеодистрофия е свързана с повишен риск за сериозни органични усложнения. (2); (8);

C. Cipriani и съавт. (2018) систематизират последните научни резултати относно значението на витамин D при различните състояния на вторичен хиперпаратиреозидизъм, докато D. Goltzman и съавт. (2018) обсъждат физиологичните механизми на оста между калция, паратиреоидния хормон и витамин D. При изследването на болни с хронични бъбречни заболявания в стадии от 3а до 5, A. Fayed и съавт. (2018) установяват отрицателна асоциация между серумните концентрации на 25-хидроксивитамин D, от една страна, и на фосфора, от друга страна. Изследва се влиянието на полиморфизмите на рецептора на витамин D върху биохимичните маркери на нарушенията на костно-минералния метаболизъм при болните с хронични бъбречни заболявания в Южна Африка (B. Waziri и съавт., 2018). (48); (63); (76); (198);

Голям брой съвременни изследователи се занимават с въпросите на ролята на остеокалцина в организма, включително и като маркер за нарушен костен метаболизъм при болните с остеопороза, остеоартрит и хронично бъбречно заболяване на хемодиализно лечение (R. D. Chapurlat и съавт., 2016; D. Fedak и съавт., 2016; M. Kuźniewski и съавт., 2016; M. Pirklbauer и съавт., 2016; M. Avila и съавт., 2017; M. Fusaro и съавт., 2017; L. Song, 2017 и др.). (24); (41); (64); (71); (116); (155); (181);

Остеокалцинът играе важна роля за биологията и физиологията на костта (G. Karsenty, 2017). Понастоящем вече се знае, че остеокалцинът стимулира енергийния метаболизъм, развитието на мозъка и познавателната дейност. Необходими са по-нататъшни изследвания, посветени на другите ендокринни функции на костта. (107);

Според A. Mizokami и съавт. (2017), остеокалцинът действа като хормон посредством стимулация на производството на инсулин, повишаване на енергийните разходи и чувствителността на инсулина в прицелните органи. Новите експериментални изследвания доказват, че повишената концентрация на циркулиращия остеокалцин, вкл. и след екзогенното му приложение, предпазва от затлъстяване и непоносимост спрямо глюкозата. Остеокалцинът играе роля при регулацията на глюкозата и енергийната хомеостаза при човека, поради което е подходящ за профилактика или лечение на метаболитните нарушения. (136);

S. A. Millar и съавт. (2017) провеждат мета-анализ на 46 от общо 1453 реферирани статии по въпросите на връзката между остеокалцина, от една страна, и съдовата калцификация и атеросклерозата, от друга страна. Установяват се - 26 положителни, 17 отрицателни и 29 неутрални връзки при оценките по отношение на остеокалцина (концентрация в кръвта, наличие на клетки, положителни за остеокалцин или хистологично оцветяване за остеокалцин) и обхвата на калцификацията и атеросклерозата. При 11 проучвания се съобщава за положителни асоциации по отношение на наличието на клетки, положителни за остеокалцин или хистологичното оцветяване за остеокалцин. За отрицателни асоциации се съобщава при 36% от публикациите в Азия и при 6% от тези в Европа. Липсва статистически достоверна разлика по отношение на концентрацията на остеокалцина в кръвта между болните с „ атеросклероза “и контролните лица ($p=0,13$). (133);

Въз основа на изследването на остеокалцина при болни с костно-минерални нарушения при хронични бъбречни заболявания се установява неговото участие в глюкозния и енергиен метаболизъм (S. Mazzaferro и съавт., 2014). За активирането на остеокалцина е необходим витамин К. Това представлява специфичен проблем при болните с хронични бъбречни заболявания, при които недоимъкът на витамин К е често явление. (132);

7. Патопфизиология на хиперфосфатемия при хронично бъбречно заболяване-костно-минерални нарушения

Серумният фосфорен баланс е зависим от приноса с храната, фосфорна абсорбция в червата, гломерулна филтрация, тубулна екскреция и реабсорбция в бъбрека, както и от баланса между образуването на костите и резорбцията. Като част от нормалния физиологичен процес, тези механизми работят в тандем за поддържане на серумния фосфор в рамките на диапазон (3,0-4,5 mg/dL при възрастни). Бъбречната адаптация към промените в приема на диетични фосфати е бърза, като по този начин се поддържа нетния фосфатен баланс. При ранните стадии на бъбречна недостатъчност, намалената бъбречна фосфорна екскреция (със свързани увеличения на нивата на серумния фосфор), съчетана с намаления на бъбречния синтез на активен витамин D₃ (със свързани понижения на усвояването на витамин D-медиран калций от червата) води до повишени нива на серумния фосфор и понижени нива на серумния калций. Хипокалцемията е основният стимул за синтеза и освобождаването от паратиреоидната жлеза на PTH, което от своя страна увеличава освобождаването на калций и отделянето на костни и бъбречни фосфати. FGF-23, секретирани от клетки в костта в отговор на покачващия се фосфор, действат за увеличаване на екскрецията на фосфора чрез бъбрека, но има инхибиторен ефект върху активния синтез на витамин D, допълнително изострящ смущенията в костния и минералния метаболизъм. Заедно, тези компенсаторни действия са адаптивен отговор за поддържане на физиологията на минерална хомеостаза в рамките на нормалните нива. (22);

При прогресия на ХБЗ влиянието на фосфорът в червата, бъбрека, и костта става все поддисрегулиран, а адаптивният отговор неадекватен и променен. Тъй като загубата на бъбречна функция прогресира, нивата на витамин D са клинично дефицитни, като бъбречната фосфорна екскреция все повече се нарушава, с обостряне на калциево-фосфорен дисбаланс и повишаване нивата на PTH, което води до ВхПТ. Повишените нива на PTH при ВхПТ увеличават костния обмен и резорбцията, което освобождава фосфора, намалява капацитетът му в скелета и допринася за фрактура и костна болка при пациенти с ХБЗ-КМН. В крайна сметка, независимо от нивата на PTH и FGF-23, бъбрекът не може да екскретира достатъчно фосфор за поддържане на хомеостазата, което води до хиперфосфатемия. (105); (175);

Прекомерно задържане на фосфат в тялото може да предизвика широк спектър от условия, като съдова калцификация, нарушена костна минерализация и дисрегулирана клетъчна

сигнализация и клетъчна смърт. Въпреки че, по-малко от 5% от хората с нормална бъбречна функция или тези с ХБЗ стадий 1 и 2 проявяват хиперфосфатемия, разпространението се увеличава при ХБЗ етап 3b (изчислената скорост на гломерулна филтрация [eGFR] ≤ 44 mL/минута/1,73 m²) и става постепенно по-висок в стадий 4 (eGFR 15-29 mL/минута/1,73 m²) (20%) и 5 (eGFR < 15 mL/минута/1,73 m²) (40%). Докато пациенти, приовеждащи диализа, имат голяма вероятност от хиперфосфатемия.

Контрол на серумните фосфорни и калциеви нива при ХБЗ:

- При възрастни с ХБЗ G3a-5D, получаващи лечение за понижаване на серумния фосфор, решенията трябва да се основават на устойчиви или прогресивно повишени серумни нива на фосфора (Становище).
- При възрастни с ХБЗ G3a-5D нивата на фосфора трябва да се поддържат в нормалния диапазон (Доказателства).
- При възрастни с ХБЗ G3a-5D, с хиперкалцемиа или наличие на съдова калцификация, трябва да се избягват свързващи фосфати, съдържащи калций (Доказателства).
- При възрастни с ХБЗ G5D концентрацията на калций в диализния разтвор за предпочитане трябва да бъде 3,0 mEq/L (Становище).
- При възрастни с ХБЗ G3a-5D, провеждащи лечение за хиперфосфатемия, дозата на свързващите фосфати на калциева основа трябва да бъде ограничена (Становище).
- При възрастни с ХБЗ G3a-5D трябва да се избягва употребата на свързващи фосфати, съдържащи алуминий, а при тези на диализа, концентрацията на алуминий в диализата трябва непрекъснато да се следи (Доказателства).
- При възрастни с ХБЗ G5D, с постоянна хиперфосфатемия, трябва да се приложат мерки за повишаване на отстраняването на фосфора чрез диализа (Становище).

Оценка на приема на фосфор и диетичните насоки:

- Оценката и насоките по отношение на приема на фосфор трябва да се извършват от диетолог (Становище).
- При възрастни с ХБЗ G3a-5D се препоръчва да се оцени и, ако е необходимо, да се коригира приемът на фосфор, за да се поддържа фосфатемия в нормалния диапазон (Доказателства).
- Препоръчително е да се разгледа хранителният източник на фосфор (животински, растителен, фосфорни добавки) (Становище).
- При възрастни с ХБЗ G5D корекцията при приема на фосфор трябва да разгледа препоръчителния прием на протеини от 1,0 до 1,2 g/kg телесно тегло/ден (Становище).
- При възрастни с СКД G3a-5 корекцията при приема на фосфор трябва да обмисли препоръчителния прием на протеини от 0,6 до 0,8 g/kg телесно тегло/ден (Становище).

- Възрастни с ХБЗ G3a-5D трябва да приемат фосфатни свързващи средства в храненето/закуските, съдържащи значително количество фосфор.

Няколко проучвания са демонстрирали, асоциации между смущенията в минералния метаболизъм и неблагоприятните резултати от смъртността при пациенти с ХБЗ, особено в случаите на повишени серумни фосфорни нива. При мета-анализ на кохортни проучвания (N = 25 546 при пациенти с ХБЗ в преддиализен стадий), на всеки 1 mg/dL повишаване на серумния фосфат е доказано, че е свързан с повишен риск както от бъбречна недостатъчност (коефициент на риск = 1,36), така и със смъртност (коефициент на риск = 1,20). Систематичен преглед на 47 кохортни проучвания (N = 327 644 пациенти с ХБЗ) свързва по-високи серумни фосфорни нива със смъртността и наблюдава, че рискът от смърт се увеличава с 18% за всеки 1 mg/dL увеличение на серумния фосфор. Въпреки че има някои доказателства, свързващи повишения серумен фосфор с неблагоприятни резултати при пациенти на ХД, липсват висококачествени клинични доказателства, подкрепящи идеален целеви диапазон. (202); (206);

8. Съдова калцификация

Съдовата калцификация (СК) е една от основните причини за сърдечно-съдова заболяемост и смъртност при пациенти с хронично бъбречно заболяване. СК е сложен процес, изразяващ сходство с костния метаболизъм с прогресия. СК при ХБЗ се насърчава от различни фактори, водещи до хиперфосфатемия, калциево-фосфорен дисбаланс, уремични токсини, хронично възпаление, оксидативен стрес, и активиране на множество сигнални пътища в различни видове клетки, включително съдови гладки мускулни клетки, макрофаги и ендотелни клетки.

Екзацербацията на съдовата калцификация при болните с хронични бъбречни заболявания е резултат от взаимно свързани механизми, включващи патологично променен минерален метаболизъм на кристалите на калция и фосфора, нарушена регулация на ендогенните инхибитори на калцификацията и възпалителни пътища, които водят до прогресиране на заболяванията по пътя на обратната връзка. Приема се, че новите подходи, насочени едновременно към съдовата калцификация и възпалението, могат да бъдат ценни инструменти за прогнозиране и управление на сърдечно-съдовия риск при болните с хронични бъбречни заболявания.

Патогенезата на това усложнение включва излишно натрупване на калциеви отлагания чрез активни и пасивни средства, излишък в екскрецията на остеоидната матрица, когато клетките се задействат от токсични стимули, или интегриран път на двата процеса. Тези пътища могат да бъдат приписани на основните механизми на клетъчно ниво, като дисфункция на калциев и фосфорен метаболизъм. Множество ключови процеси, които атакуват метаболизма включват хиперфосфатемия и дисбаланс в калциево-фосфорния метаболизъм.

При хроничното бъбречно заболяване е налице специфично ускоряване на съдовата калцификация, изразяваща се с отлагане на калций и фосфор в кръвоносните съдове и опосредствана, поне отчасти от гладкомускулните клетки в тези съдове.

В сравнение с общата популация, пациентите с ХБЗ са изложени на тревожно по-висок риск от развитие на сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност. Около 50% от смъртните случаи при пациенти с ХБЗ са свързани със съдечно-съдови заболявания. При тези пациенти е уместно да се обърне внимание за маркери, сигнализиращи за сърдечно-съдови усложнения. Няколко проучвания показват, че сърдечно-съдовите калцификации при пациенти с бъбречно заболяване са установени като по-прогресивни и тежки в сравнение с пациенти, които не са с ХБЗ. Модификациите в нивата на желязо, калций и фосфати, дължащи се на увреждане на бъбреците, нарушават биохимичното равновесие, засягащо ремоделиране на костите в съдовите клетки. (23);

При наличие на рискови фактори, като съдова калцификация, пациентите с ХБЗ са по-склонни да развият белодробна хипертония. Увреждащите ефекти на оксидативен стрес изострят СК при пациенти с ХБЗ. Антиоксидантните защитни сили и свободното радикално поколение са балансирани при хомеостаза. Когато балансът е нарушен, оксидативният стрес се превръща в спусък на спирането на клетъчното делене. Това се превръща в маркер на хронични и прогресивни заболявания, включително ХБЗ и СК. Проявлението на СК при ХБЗ може да се припише главно на комбинацията от ХБЗ - традиционни рискови фактори и основните уремични специфични механизми, които индуцират сърдечно-съдовото състояние. (190); (192);

Съдовата болест е най-честата причина за смърт при пациенти с хронично бъбречно заболяване. При ХБЗ има множество допринасящи фактори за повишена съдова калцификация, като хиперфосфатемия, хиперкалцемия, и повишени нива на паратиреоиден хормон . Високите нива на тези електролити и хормони причиняват повишена клетъчна активност, която увеличава матричната минерализация, отлагане на хидроксиапатит и възпаление в съдовите интими и медиални стени.

Сред пациентите с ХБЗ е доказано, че СК повишава сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемостта; обаче неговата предсказателна стойност не е ясна. Повишеното количество СК увеличава рискът за сърдечна недостатъчност, исхемия на крайника, инсулт и инфаркт на миокарда. Все още остава спорен въпросът дали интервенциите, които забавят прогресията на калцификацията, могат клинично да подобрят резултатите на пациентите. (96);

Съдовата калцификация може да бъдат диагностицирана, открита и наблюдавана чрез множество модалности на образната диагностика, включително ултразвук, обикновени рентгенографии и компютърна томография. Ултразвукът обикновено се ограничава до големи повърхностни съдове, като каротидната и бедрената артерии, но получената информация е качествена. Обикновените рентгенографии са били използвани по-често за откриване и количествено определяне на СК. Това обикновено се вижда при оценка на по-големи артерии като аортата, бедрената, и илиачна артерии на двете антеропостериорни и странични филми. Ограничаването на тази образна модалност е, че е трудно да се измери прогресирането на СК за кратки периоди от време и може да бъде субективно. Също така е полуквантитативен и не толкова чувствителен, колкото КТ, което е превъзходна модалност

на оценка. СК се открива при >80% от пациентите, провеждащи диализа. Разпространението сред предиализните пациенти е около 47% до 83%. Сканирането на Multi-slice CT често се използва за диагностициране и проследяване на СК при пациенти с ХБЗ. Високото качество на изображението дава възможност за прецизни, количествени измервания на СК. Насоките на фондация KDIGO препоръчват скрининг за СК при пациенти с ХБЗ чрез рентгенографии или с КТ. (89); (90); (91);

Възможностите за лечение на СК при пациенти с хронично бъбречно заболяване включват модификации на начина на живот, фармакологични агенти, и хирургични интервенции. Една от най-важните модификации на начина на живот, която намалява смъртността при тези пациенти, е спирането на тютюнопушенето.

Антитромбоцитна терапия за намаляване на тромбоцитната агрегация, контрол на кръвното налягане, анти-липидна терапия за плака-стабилизиране и калций - фосфорен баланс за предотвратяване на по-нататъшно калциране. Доказано е, че антитромбоцитната терапия, като аспирин или клопидогрел, намалява основните сърдечно-съдови събития и общата смъртност. Контролът на кръвното налягане е от съществено значение; въпреки това, няма специфични проучвания, които показват, че агресивният контрол на кръвното налягане е променял хода на заболяване на периферната артерия при пациенти на хемодиализа. Антилипидната терапия, като статини значително намалява риска от големи атеросклеротични събития чрез стабилизиране на плаките от разкъсване.

Въпреки че, тези три цели са важни контроли на периферното съдово заболяване при ХБЗ, калций и фосфорния баланс е от съществено значение за предотвратяване на прогресията на съдовата калцификация. Поддържането на калциево - фосфорния продукт от по-малко от 60 е наложително за предотвратяване на бързата прогресия и усложнения, като калцифилаксия. Фосфатните свързвания се препоръчват при всички пациенти с ХБЗ за понижаване на нивата на фосфатите. Има два вида фосфатни свързвания – с калциева основа и не-калциева основа.

Фосфор-свързващите медикаменти, които не са на калциева основа, като севеламер, се използват по-често поради осигуряването на полза от смъртността при пациенти с ХБЗ срещу фосфор-свързващи препарати, като калциев ацетат/магнезиев карбонат. Калцимитетици, като синакалцет действа върху калций чувствителния рецептор, осигуряващи отрицателна обратна връзка за намаляване на нивата на РТН в опит да се понижат серумните нива на калций и фосфати. Макар и ефективни за намаляване на серумните нива на РТН, тези медикаменти имат съмнително действие върху смъртността от всички причини при пациенти с ХБЗ. Витамин D добавки намаляват нивата на РТН чрез отрицателен механизъм за обратна връзка. Недостигът на витамин D може да предизвика ендотелална дисфункция. В момента насоките на KDIGO препоръчват витамин D добавки при всички пациенти с ХБЗ стадий 4 и 5. (131);

Други опции включват остеокласт - активни инхибитори, като бифосфонати и денозумаб. Бифосфонати, като алендронат са антиресорптивни лекарства, които инхибират остеокластната активност, предотвратявайки отделянето на калций и фосфат в кръвния поток. Те обикновено се понасят добре, но бифосфонатите могат да причинят влошаване на нефротоксичността, фокална сегментна гломерулосклероза и остеонекроза на челюстта. Денозумаб е моноклонално антитяло, което инхибира NFκB-лиганд (RANKL), което блокира остеокластичните и резорбтивните му свойства. Малко проучвания са извършени върху ефекта върху СК in vivo и смъртност/ползи както на бифосфонати, така и на денозумаб при пациенти с ХБЗ, поради това клиничната им полза все още е неясна и те не

се препоръчват рутинно при тези пациенти. Други препоръки, също включват магнезий - добавки, което намалява фосфат - индуцираната калцификация *in vitro*; има много малко проучвания, които показват статистически значимо въздействие върху намаляването на съдовата калцификация при пациенти с ХБЗ *in vivo*.

Интервенциите, които се прилагат включват реваскуларизация или ампутация. Реваскуларизация чрез открит хирургичен байпас или перкутанна ангиопластика/стентирание (наричана още ендоваскуларна реваскуларизация) обикновено се използва при пациенти, изпитващи остра исхемия на крайника или хронична клаудикация или критична исхемия на крайника. Няма ясни данни за това кой вид реваскуларизация е по-благоприятен, но много лекари биха предпочели ендоваскуларен първи подход. Ампутацията обикновено се извършва при пациенти, с неуспех от реваскуларизация или с нежизнеспособни крайници, свързани със симптоми, като парализа, тежка язва или гангрена. Пациентите на диализа имат изключително висок процент на нетравматична ампутация на долен екстремитет в сравнение с общата популация.

Има малко експериментални терапии, които се проучват за борба със СК като етилендиаминтетраоцетна киселина (EDTA) хелационна терапия, предизвикване на определено количество метаболитна ацидоза и използването на автоложни остеокласти. EDTA е аминокиселина, която може да свърже калций и потенциално намалява свободния калций в кръвта. Състояние на метаболитна ацидоза може да активира остеокласти чрез RANKL и е доказано, че намалява съдовата калцификация *in vivo* и *in vitro*; въпреки това, има странични ефекти на ацидоза и рисковете спрямо ползите не са проучени.

Доказано е, че локализираната остеокластна терапия от костен мозък, получен от плъхове, намалява СК *in vitro*. Това има обещаващ потенциал, тъй като може да се използва за лечение или дори предотвратяване на СК в определени области; клиничното приложение на този подход обаче е спекулативно (Sharples et al. 2004 and Simpson et al. 2007). По тези линии има много експериментални лечения под активно разследване, но повече предклинични и клинични данни ще бъдат необходими за определяне на ефикасността и безопасността на тези лечения. (173); (174);

При крос-секционното изследване на реналната екскреция на фосфора и васкуларната калцификация при болни в трети стадий на хроничното бъбречно заболяване с помощта на компютърна томография се установява асоциацията между тези два показателя по отношение на няколко фактора, между които - концентрацията на фосфора и производението на калция и фосфора (Jimenez Villodres et al. 2019). Резултатите от мултивариационния анализ показват, че само производението на калция и фосфора (отношение на шансовете от 1,21; между 1,06 и 1,37 при доверителен интервал от 95%); възрастта (отношение на шансовете от 1,25; между 1,11 и 1,41 при доверителен интервал от 95%) и тютюнопушенето (отношение на шансовете от 21,2; между 4,4 до 100 при доверителен интервал от 95%) са свързани с патологичната васкуларна калцификация. От друга страна, при изследването посредством латералната рентгенография на корема се установява подобна асоциация само по отношение на производението на калция и фосфора (отношение на шансовете от 1,14; между 1,13 и 1,92 при доверителен интервал от 95%); възрастта (отношение на шансовете от 1,35; между 1,07 и 1,74 при доверителен интервал от 95%) и реналната екскреция на фосфора (отношение на шансовете от 1,07; между 1,04 и 1,14 при доверителен интервал от 95%). (97);

9. Склеростин - нов биомаркер при ХБЗ-КМН

Склеростин е сравнително нов костен биомаркер - малък протеин, който се синтезира в остеоцитите. Склеростинът осъществява своите ефекти чрез свързването му с мембранни рецептори, намиращи се по плазмалемата на остеобластите. Това свързване отключва каскада от вътреклетъчно сигнализиране, инхибиращо пътя за сигнализация на „Wnt“. Името Wnt е създадено от имената Wingless и Int-1. Склеростинът е част от вътрешна сигнална пътека в костта за регулирането на нейното образуване. Склеростинът има антианаболни ефекти върху костното образуване, което означава, че той потиска костното образуване. По този начин инхибира образуването на костите чрез регулиране на остеобластната функция. Протеинът склеростин се състои от две гъвкави N- и C- терминални рамена и цистин-възел с три бримки, докато втората линия се свързва със комплекса LRP5/6. Склеростин класически се счита за мономеричен протеин, но има данни (Hernandez et al., 2014) които постулират, че циркулиращият склеростин има димерна конфигурация. (86);

Производството на склеростин се инхибира от паратироидния хормон и от някои цитокини, включително простагландин E2. Производството му се стимулира от калцитонин.

Нивата на склеростин се променят в отговор на хормонални стимули или поради патофизиологични състояния. Концентрациите на склеростин се повишават при нарушения като: хипопаратиреоидизъм, болест на Paget, множествен миелом и при рак индуцирани костни заболявания. Нивата на склеростин се понижават при първичен хиперпаратиреоидизъм, както и чрез механичната стимулация на костта. Няколко проучвания са открили положителна корелация между склеростин и костна минерална плътност (Amrein et al., 2012; Garnero et al., 2013). (21); (73);

Нивата на склеростин при пациенти с хронично бъбречно заболяване на хронична диализа се повишават до 4 пъти в сравнение с пациенти в преддиализен стадий (Sejka et al., 2012; Pelletier et al., 2013). При пациенти с ХБЗ, бъбречното елиминиране на склеростин се увеличава с намаляващата бъбречна функция (Sejka et al., 2014). При пациенти провеждащи диализа, склеростинът е независим предиктор за костна загуба (Malluche et al., 2014). Многобройни проучвания показват, че серумните нива на склеростин също са свързани със сърдечно-съдови събития (Kanbay et al., 2014; Viaene et al., 2013). (39); (40); (106); (130); (153); (189);

Склеростинът, протеиновият продукт на гена SOST, е остеоцитен продукт, който функционира като разтворим антагонист на Wnt/ β -катениновата сигнализация и влияе активно върху костния метаболизъм. Блокирането на склеростин при хората, чрез прилагане на антитела се счита за обещаващ механизъм, засилващ физиологичните процеси на минерализация в костта чрез остео-анаболни свойства, които стабилизират костната минерална плътност в постменопаузалната остеопороза. Процесите на сигнализация на WNT също участват в сърдечно-съдовото развитие и участват в процеси

на сърдечно-съдови заболявания, като гладката пролиферация на мускулни клетки и атеросклероза.

Няма данни за метаболизма на склеростин. Тъй като склеростиновата експресия се намалява чрез механично натоварване на скелета, ниска физическа активност, която често се среща при пациенти с бъбречно заболяване, може да доведе до повишаването на склеростин - серумните нива. Тази асоциация се забелязана при обездвижени пациенти (Gaudio et al., 2010). Освен това, при уремия скелетът е частично устойчив на действията на PTH, като това се обяснява с PTH - рецепторна дисрегулация и натрупване на потенциално антагонистични паратиреоидни фрагменти. Трябва да се вземат предвид и други механизми за скелетната резистентност. Независимо от точният механизъм, намаленият ефект на PTH върху костта може да промени инхибирането на гена SOST, което би стимулирало продукцията на склеростин. (74);

Съгласно ръководството с инструкции за комплекта за човешки склеростин HS EIA, предоставен от Biomedica (Виена, Австрия), референтните граници на склеростин са 0-240 pmol/L или 0 – 5.40 pg/mL.

Повишеният сърдечно-съдов риск, наблюдаван при пациенти с хронично бъбречно заболяване, е многофакторен и се дължи отчасти на патофизиологични процеси, специфични за хронично бъбречно заболяване, които правят профилактиката на сърдечно-съдови заболявания чрез стандартни интервенции, насочени към единични традиционни рискови фактори трудни. При влошена бъбречна функция има прогресивно изменение на минералната хомеостаза, с нарушаване на нормалните серумни и тъканни концентрации на фосфор и калций, както и промени в циркулиращите нива на хормоните. Синдромът ХБЗ-КМН е изключително важно усложнение на бъбречните заболявания. Той описва сложните костни и минерални аномалии, които се срещат при хроничното бъбречно заболяване и е важен принос към свързаното с ХБЗ сърдечно-съдови заболявания и високите нива на смъртност.

Активирането на „wnt“ пътя подтиква остеобластното клетъчно потекло, като контролира пролиферацията, зрението, диференциацията и образуването на костите.

Серумните нива на склеростин се увеличават с прогресията на ХБЗ и са свързани с костната маса, различни хистоморфометрични параметри на костния обмен и сърдечно-съдовата калцификация.

Специализираната морфология на остеоцитите им позволява да функционират ефективно и да балансират между остеобласта и остеокластната активност, като по този начин регулират системния минерален метаболизъм. Остеоцитите са първичните места на производство на няколко фактора, важни за костния и минералния метаболизъм, включително фибробластния растежен фактор-23 (FGF-23) и склеростин, които се считат за ключовите молекули за трансдукция на сигнала, които функционират като отрицателни регулатори на пътя Wnt/ β -катенин в костта.

Серумните нива на склеростин корелират значимо с възрастта и са по-високи при мъже, отколкото при жените в стадий ХБЗ 3b и ХБЗ 4. Високите серумни нива на склеростин при пациенти с ХБЗ вероятно ще бъдат зависими от натрупването на склеростин в серума, поради спад в скоростта на гломерулна филтрация (GFR) и/или повишено производство на склеростин от остеоцити.

Повишените серумни нива са резултат от повишено производство на склеростин при уремични пациенти, както е предложено от Sabbagh et al с помощта на имунохистохимично оцветяване на склеростин при костни биопсии на пациенти с ХБЗ. Механизмите, които са в основата на повишено производство на склеростин при хронично бъбречно заболяване, са неизвестни. PTH - рецепторна сигнализация е известен инхибитор на склеростин експресия. Въпреки това, серумните нива на склеростин са приблизително два пъти по-високи при пациенти на диализа с костно заболяване в сравнение със здрави индивиди. (169);

ХБЗ-КМН е тясно свързан с повишена заболеваемост и смъртност при пациенти в напреднал стадий на ХБЗ или терминална бъбречна болест. Многобройни кохортни проучвания разкриват асоциация между циркулиращи костни биомаркери с неблагоприятен клиничен изход при пациенти с ESKD. Високи нива на алкална фосфатаза, фосфати и калций, повишен фибробласт растежен фактор-23 или много ниски и много високи нива на паратиреоиден хормон са били свързани с повишена смъртност. Първите предварителни данни при хора с и без напреднало бъбречно заболяване и клапна калцификация показват, че циркулиращите нива на склеростин, корелира с клапно калциране, изследвано чрез компютърна томография.

10. Влияние на хемодиализата върху костно-минералния метаболизъм при ХБЗ

Диализното лечение е бъбречно-заместващ метод, който продължава живота на болните с ХБЗ, временно подобрява наличната костна патология, но по-често ускорява прогресирането ѝ. Ето защо, симптомите, развитието и усложненията на КМН - ХБЗ, се демонстрират и изявяват при пациентите на екстракорпорално лечение.

Синдромът КМН-ХБЗ включва нарушения в обмяната на калция, фосфатите, паратиреоидния хормон и витамин D, които предизвикават патологични изменения в костната обмяна, съдови и мекотъканни калцификати.

Патофизиологично КМН-ХБЗ настъпват вторично, вследствие на прогресивна загуба на нефрони и бъбречна функция. Това води до постепенно ограничение на способността на бъбреците да излъчват фосфор, да образуват калцитриол и да подържат калциевата хомеостаза. Загубата на нефрони води до редица нарушения, първично от които е хиперфосфатемията, следвано от вторичен хиперпаратиреоидизъм и костни нарушения.

Въпреки че поддържащата хемодиализа предотвратява смъртта от уремия, оцеляването на пациента остава важен въпрос. След започване на бъбречна заместителна терапия обхватът на очаквания оставащ живот в доклада на Системата за бъбречни данни на Съединените щати (USRDS) е ~8 години (варира с раса) за пациенти на диализа на възраст 40 – 44 години и ~4,5 години за тези на възраст 60– 64 години. Сърдечно-съдовите заболявания представляват ~50% от смъртните случаи. Докато спад в сърдечно-съдовите смъртни случаи е настъпил в общата популация, подобна тенденция не е наблюдавана при пациенти на диализно лечение. Ускорената атеросклероза е важна причина за сърдечно-

съдова смърт при пациенти с голяма давност на диализа и показва силна връзка с минерални и костни нарушения (MBD) при тези пациенти. Серумните фосфорни, калциеви и паратиреоидни нива ни помагат да оценим КМН при тези пациенти; въпреки това, скорошен мета-анализ при пациенти с хронично бъбречно заболяване предполага, че само серумното фосфорно ниво е силен и независим предиктор за смъртността.

Счита се, че т. нар. „ нормален “калций в диализният разтвор с концентрация от 1,75 mmol/L на практика се оказва доста по-висок (В. Ненов, 2003). Поради това се предлага използването на индивидуализиран подход към концентрацията на калция в диализния разтвор, а не - на този „ нормален “калций. (7);

Стандартна хемодиализа (4 часа) премахва средно 700-900 mg фосфор, възлизащ на седмично отстраняване на фосфора от 2,100-2,700 mg с конвенционална 3 пъти седмична хемодиализна процедура и голям фосфорен дефицит. Изследвани са алтернативни стратегии, насочени към фосфорна кинетика за увеличаване на диалитичното отстраняване на фосфора, включително честота, продължителност и време на диализа. Въпреки че, фосфорът се класифицира като „малка“ молекула, той се държи като „средна“ молекула и се зарежда отрицателно, като по този начин води до намален диалитичен клирънс в сравнение с малки, водоразтворими молекули. Серумните нива на фосфор намаляват по време на по-късните интервали на диализната сесия, което предполага, че удължаването на седмичното време на диализа или увеличаването на честотата на диализа до 5 или 6 пъти седмично може да представлява атрактивни алтернативни методи за допълнително отстраняване на фосфора. Подобро отстраняване на фосфора и намаления на дозата на фосфатното свързващо вещество са докладвани при пациенти, получаващи по-честа диализа при по-кратки срокове на лечение. Към днешна дата най-голямата причина за оптимизъм е била предоставена от честа нощна диализа, на обща стойност повече от 30 седмични диализни часа. Данните от рандомизирани контролирани изпитвания показват, че нощната хемодиализа е значително по-ефективна при понижаване на серумния фосфор от конвенционалната хемодиализа. Нивата на фосфора са намалени от $5,5 \pm 1,5$ на $4,4 \pm 1,7$ mg/dL, дозата на фосфат свързващи медикаменти е намалена или напълно прекратена при 73% от пациентите. В допълнение, са оптимистични доказателства в полза на по-дълги / по-чести хемодиализни сесии за подобрен фосфорен контрол. При пациенти на нощна диализа, възлагането на по-чести сесии (6 пъти/седмично) е свързано с относително намаление от 1,24 mg/dL в средните серумни концентрации на фосфор в сравнение с възлагането на сесии по-рядко (3 пъти/седмично). Сред всички пациенти, получаващи нощна диализа, 42% изискват добавяне на фосфор в диализата, за да се предотврати хипофосфатемия. В дневното изпитване, възлагането на честа хемодиализа (6 пъти/седмично) е свързано с относително намаление от 0,46 mg/dL в средните серумни нива на фосфора в сравнение с възлагането на сесии по-рядко (3 пъти/седмично). Подобно на резултатите от нощното изпитване, само 1% от участниците, назначени за по-честа диализа в дневното изпитване, са имали серумен фосфор >8 mg/dL в края на проучването. (102);

Въпреки тези постижения в диализната технология, адекватното премахване на диалитичния фосфор е незадоволително, а повече от 25% от пациентите на диализа все още имат серумни нива на фосфор над целевия диапазон. По този начин, в допълнение към редовната диализа, стратегиите за понижаване на фосфора трябва да включват диетично управление за ограничаване на приема на храни или напитки, богати на фосфор, фосфатни свързващи средства за намаляване на чревната абсорбция, и активен/аналогов витамин D и калцимитетици за намаляване на фосфор и РТН.

В рамките на предварително проспективно наблюдателно проучване при 53 болни с потиснат интактен серумен паратиреоиден хормон, провеждащи хемодиализа, Н. Niwa и съавт. (2018) установяват, че намаляването на концентрацията на калция в диализния разтвор стимулира парашитовидната жлеза и ремоделирането на костите, като повишава стойностите на костната алкална фосфатаза, особено при по-дългите хемодиализни процедури. (148);

Връзката между показателите на нарушения костно-минерален метаболизъм, от една страна, и преживяемостта на болните с хронични бъбречни заболявания, от друга страна, в зависимост от остатъчната бъбречна функция, е изследвана през периода между 2007 г. и 2011 г. при 35114 болни на хемодиализно лечение в САЩ (М. Wang и съавт., 2017). Повишените серумни концентрации на коригирания калций и на алкалната фосфатаза са свързани с по-висок риск за смърт, независимо от степента на клирънс на остатъчната бъбречна урея. (194);

Връзката между костно-минералните нарушения, от една страна, и смъртността от всички причини, респ. сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемост, от друга страна, е изследвана при подбрани възрастни болни с хронична бъбречна недостатъчност в терминален стадий на хронично хемодиализно лечение и проследени в продължение на 40 месеца (D. Moldovan и съавт., 2016). Смъртността от всички причини възлиза на 9,25% при болните, провеждащи хемодиализно лечение. Относителният дял на сърдечно-съдовата смъртност от всички причини е 44%. Болестността от сърдечно-съдови заболявания е висока, но и повишените серумни концентрации на фосфора са свързани с по-лоша преживяемост за болните. Хиперкалциемията е с доказан по-висок риск за сърдечно-съдови заболявания при болните. (138);

11. Ефектът на хемодиафилтрацията върху хиперфосфатемията при пациенти на диализа

Хемодиафилтрацията (HDF) първоначално се извършва при възрастни през 1977 г., а по-късно се използва при деца в началото на 80-те години. Използването на HDF позволява значително по-високи конвективни клирънси да се комбинират с дифузивните диализни клирънси, което води до по-добра толерирана сесия на лечението. Въпреки това, в скорошно рандомизирано, контролирано изпитване, няма разлика в резултатите от пациентите, лекувани с HDF или конвенционална ХД.

Европейската работна група за диализа (EUDIAL) определи хемодиафилтрация като терапия за пречистване на кръвта, съчетаваща дифузен и конвективен солутен транспорт, такава, че последната да бъде постигната чрез ефективен обем на конвекция най-малко 20 % от общия обработен кръвен обем. Обемът на конвекцията е сумата от обема на субституционната течност и обема на течността, отстранена по време на диализна сесия (т.е. разликата между преддиализното и постдиализното тегло). При съвременната HDF балансът на течностите се поддържа чрез инфузията на "онлайн" приготвена субституираща течност, която може да се прилага преди диализатора (предварително разреждане), по средата (средно разреждане) или след диализатора (след разреждане). (114);

Стремежът към подобряване качеството на провежданото диализно лечение и намаляване сърдечно-съдовата заболеваемост води до навлизане в практиката на хемодиафилтрацията и нейната съвременна разновидност - онлайн хемодиафилтрация.

Предимства на хемодиафилтрацията:

- По-добър е контролът в очистването на „ малките“ молекули на уреята и креатинина, калциево-фосфорното произведение е по-благоприятно и е по-добро очистването на високомолекулните β -2-микроглобулин.
- Контролът върху очистването на различните молекули не е свързан само с размерите на порите на диализната мембрана.
- Само при хемодиафилтрацията има преминаване на високомолекулни субстанции през диализната мембрана (хайфлуks). Причината е в самата физико-химията на процеса - конвектна дифузия "solvent drag".
- По-добър хемодинамичен баланс по време на процедурата.
- Възможностите за ултрафилтрация и извличане на по-голям обем течности са по-високи.
- Запазване на остатъчната бъбречна функция
- Предпазване от развитието на диализна амилоидоза
- Протекция при развитието на МИА-синдром
- По-добър контрол над хиперфосфатемията.
- По-добър резултат при лечението на реналната анемия
- Контрол върху дислипидемията
- Намаляване на оксидативен стрес и хроничното възпаление

Резултатите от проспективното, многоцентрово епидемиологично наблюдателно проучване Photo-Grphe3, организирано и проведено от Френската обсерватория за фосфор и калций при общо 9010 болни на средна възраст 71 г. във Франция, показват, че 7515 от тях (83,41%) провеждат хемодиализно лечение, а останалите 1495 болни (16,59% от случаите) - се прилага хемодиафилтрационно лечение (D. Fouque и съавт., 2018). При 89 пациента (при 0,99% от случаите) се установява анамнеза за паратиреоидектомия преди повече от шест месеца. До края на втората година настъпва статистически достоверно нарастване на относителния дял както на болните, постигнали трите цели, препоръчани от KDIGO, от 11% до 16% ($p < 0,0001$), така и на тези с нормални серумни концентрации на

фосфор ($p < 0,0001$) и калций ($p < 0,0001$). Следователно се доказва постигнато подобрене на терапевтичните резултати по отношение на прицелните стойности на показателите на костния и минерален метаболизъм при болните с хронични бъбречни заболявания в началния етап на хемодиализното лечение през периода между 2010 г. и 2014 г. (57);

През 2012 г. Rodríguez Castellanos Francisco I, Meave Aloha, Paniagua Sierra Ramón рандомизират възрастни пациенти с терминално бъбречно заболяване, провеждащи хемодиализа или хемодиафилтрация в продължение на 3 месеца. Клиничните и биохимичните променливи са регистрирани месечно, а сърдечният резонанс е направен при рандомизация и в края на проследяването.

Изследвани са общо 24 пациенти (10 при хемодиализа и 14 при хемодиафилтрация) със средна възраст $34,7 \pm 11,4$ години. Двете групи не се различават по възраст и контрол на кръвното налягане на изходно ниво. Отстраняването на фосфора е по-високо ($1\ 099 \pm 239$ при хемодиафилтрация спрямо 864 ± 366 mmol/седмично при хемодиализа, $p < 0,05$) и серумният фосфор е по-нисък в групата на хемодиафилтрация в края на проследяването ($3,4 \pm 0,8$ при хемодиафилтрация спрямо $4,5 \pm 1,6$ mg/dl при хемодиализа, $p < 0,05$). Открива се значително увеличение на фракцията на изтласкване само в групата на хемодиафилтрация. Наблюдава се тенденция към по-малко увеличаване на миокардната маса и намаляване на левокамерния краен диастолен обем само в групата на хемодиафилтрация. Промените в сърдечните параметри са значително свързани с промените в серумните нива на фосфора. (166);

12. Насоки за диагностика и лечение на ХБЗ - КМН според KDIGO - актуализирани през 2017г. (28); (112); (186);

12.1 Насоки за диагностика на ХБЗ - КМН - нарушения в биохимичните показатели:

12.1.1. Проследяване на нивата на серумните калций, фосфор, РТН и алкална фосфатаза (АФ) да започне при ХБЗ - G3a.

12.1.2. При деца проследяването да започне при ХБЗ - G2.

При пациенти с ХБЗ G3a–G5D е уместно да се проследява честотата на серумния калций, фосфат и РТН и абнормните стойности, както и скоростта на прогресия на ХБЗ.

12.1.3 При пациенти с ХБЗ G3a–G3b проследяването на калций и фосфор е на всеки 6-12 месеца, а на РТН, базирано на изходното му ниво и прогресията на ХБЗ.

12.1.4. При ХБЗ- G4 изследване на калций и фосфор на 3–6 месеца и РТН на 6–12 месеца.

12.1.5. При ХБЗ - G5, включително G5D: калций и фосфор на 1–3 месеца и РТН на всеки 3–6 месеца.

12.1.6. При ХБЗ G4–G5D: АФ на всеки 12 месеца или по-често при наличие на повишен РТН.

12.1.7. При пациенти с ХБЗ, получаващи терапия за КМН, или при тези, при които са установени биохимични абнормности е уместно да се повиши честотата на проследяване, за да се оценят ефектите и страничните реакции от лечението.

12.1.8. При пациенти с ХБЗ G3a–G5D, се препоръчва изследване на нивата на 25(OH)D (calcidiol) многократно. Препоръчва се дефицитът на витамин D да се коригира като се използват стратегии за лечението, препоръчвани за общата популация.

12.1.9. При пациенти с ХБЗ G3a–G5D, се препоръчва терапевтичните решения да се основават по-скоро на тенденции, а не на единична лабораторна стойност, като се вземат предвид всички налични оценки на ХБЗ-КМН

12.1.10. При пациенти с ХБЗ G3a–G5D, се препоръчва за насочване на лечението да се използват индивидуалните стойности на серумните калций и фосфор, оценени заедно, а не калциево-фосфорното произведение.

12.1.11. В докладите за лабораторни тестове за пациенти с ХБЗ G3a–G5D, се препоръчва клиничните лаборатории да информират клиницистите за действителния метод на асистенция при употреба и да докладват за всяка промяна в методите, източник (плазма или серум), или спецификациите за работа с цел улесняване на подходящото тълкуване на данните от биохимията.

12.2. Насоки за диагностика на ХБЗ- КМН - костни промени

12.2.1. При пациенти с ХБЗ G3a–G5D и доказателства за ХБЗ-КМН и/или рискови фактори за остеопороза се препоръчва тестване на костната плътност за оценка риска от фрактури (ако резултатите ще окажат влияние върху решението за лечение).

12.2.2. При пациенти с ХБЗ G3a–G5D е уместно извършване на костна биопсия, ако определянето на типа ренална остео дистрофия ще въздейства върху решението за лечение.

12.2.3. При пациенти с ХБЗ G3a–G5D, се препоръчва изследването на РТН или специфичната костна алкална фосфатаза може да бъде използвано за оценка на костната болест, защото много ниски или високите стойности прогнозираат подлежащ костен обмен.

12.2.4. При пациенти с ХБЗ G3a–G5D не се препоръчва рутинно изследване на костни маркери за колагеновия синтез (procollagen type I C-terminal propeptide) или разграждане (type I collagen cross-linked telopeptide, cross-laps, pyridinoline или deoxypyridinoline).

12.2.5. Препоръчва се ръстът при кърмачета с ХБЗ G2–G5D да бъде измерван най-малко на всяко тримесечие, а при децата с ХБЗ G2–G5D - най-малко веднъж годишно.

12.3. Насоки за диагностика на ХБЗ- КМН - съдови калцификати:

12.3.1. При пациенти с ХБЗ G3a–G5D абдоминална латерография може да бъде използвана за установяване на наличие или липса на съдови калцификати, а ехоКГ като алтернатива на КТ за установяване на наличие или липсата на калцификати по сърдечните клапи.

12.3.2. Пациентите с ХБЗ G3a–G5D, с известна съдова или клапна калцификация се считат с най-висок сърдечно-съдов риск.

12.4. Насоки за лечение на ХБЗ-КМН - понижаване на нивата на серумния фосфор и поддържане нивата на серумния калций

12.4.1. При пациенти с ХБЗ G3a–G5D, лечението на ХБЗ-КМН се основава на серийни изследвания на калций, фосфор и РТН.

12.4.2. При пациенти с ХБЗ G3a–G5D се препоръчва се нормализиране нивата на серумния фосфор.

12.4.3. При възрастни пациенти с ХБЗ G3a–G5D се препоръчва избягване на хиперкалцемиа. При деца с ХБЗ G3a–G5D се препоръчва поддържане на серумния калций в подходящия за възрастта нормален диапазон.

12.4.4. При пациенти с ХБЗ - G5D, се препоръчва използване на калциева концентрация в диализният разтвор между 1.25 и 1.50 mmol/l (2.5 и 3.0 mEq/l).

12.4.5. При пациенти с ХБЗ G3a-G5D, решението за употреба на фосфат-понижаващи медикаменти е на база на прогресивното и трайно нарастване на нивата на серумния фосфор.

12.4.6. При възрастни пациенти с ХБЗ G3a–G5D, получаващи лечение за понижаване на фосфатите, се препоръчва ограничаване на дозата на калций-съдържащите фосфороуловители. При деца с ХБЗ G3a–G5D е уместно изборът на фосфоро-понижаваща терапия да се основа на калциевите нива.

12.4.7. При пациенти с ХБЗ G3a-G5D, се препоръчва да се избягва продължителната употреба на алуминиеви фосфороуловители, а при пациенти с ХБЗ G5D да се избягва алуминиева контаминация на диализата с цел предпазване от алуминиева интоксикация.

12.4.8. При пациенти с ХБЗ G3a–G5D се препоръчва ограничаване на приема на фосфати с храната. Уместно е да се обмисли източник на фосфати (напр., животно, зеленчук, добавки) при изготвянето на диетични препоръки

12.4.9. При пациенти с ХБЗ G5D, се препоръчва повишено отстраняване на фосфатите посредством диализната процедура в случаите на персистираща хиперфосфатемия.

12.5. Препоръки за лечение на абнормни нива на РТН при ХБЗ-КМН

12.5.1. При пациенти с ХБЗ G3a–G5, непровеждащи диализно лечение оптималните нива на РТН са неизвестни. Предполага се, че пациентите с прогресивно нарастващи или трайно задържащи се над референтните стойности трябва да бъдат изследвани за модифициращи

фактори като хиперфосфатемия, хипокалциемия, повишен прием на фосфати и недостиг на витамин D.

12.5.2. При пациенти с ХБЗ G3a–G5, непровеждащи диализно лечение не се препоръчва рутинно използване на калцитриол и витамин D-аналози. Уместно е да се запази използването на аналози на калцитриол и витамин D за пациенти с ХБЗ G4–G5 с тежък и прогресивен хиперпаратиреоидизъм.

При деца калцитриол и аналозите на витамин D се използват с цел поддържане на серумните нива на калций в подходящия за възрастта нормален диапазон.

12.5.3. При пациенти с ХБЗ - G5, се препоръчва поддържане на нивата на iPTH в диапазона от приблизително 2 до 9 пъти над горната референтна граница.

Предлага се маркираните промени в нивата на PTH в двете посоки в рамките на този диапазон да подтикват към започване или промяна в терапията, за да се избегне прогресия до нива извън този диапазон.

12.5.4. При пациенти с ХБЗ G5, изискващи терапия за понижаване на PTH, се препоръчва използване на калцимитетици, аналози на калцитриол или витамин D или комбинация от калцимитетици с аналози на калцитриол или витамин D.

12.5.5. При пациенти с ХБЗ G3a-G5D с тежък хиперпаратиреоидизъм, без отговор на фармакологична терапия се препоръчва паратиреидектомия.

12.6 Насоки за лечение на костите с бифосфонати, други медикаменти за остеопороза, и растежния хормон

12.6.1. При пациенти с ХБЗ G1–G2 с остеопороза и/или висок риск от фрактура, както е установено от критериите на Световната здравна организация, препоръчваме управление както за общата популация.

12.6.2. При пациенти с ХБЗ G3a–G3b с PTH в нормалния диапазон и остеопороза и/или висок риск от фрактура, както е установено от критериите на Световната здравна организация, се предлага лечение, що се отнася до общата популация

12.6.3. При пациенти с ХБЗ G3a–G5D с биохимични аномалии на ХБЗ-КМН и и/или фрактури се препоръчва изборът на лечение да се вземе предвид величината и обратимостта на биохимичните аномалии и прогресията на ХБЗ, като се има предвид костната биопсия.

12.6.4. При деца и юноши с СКД G2–G5D и свързаните с тях височинни дефицити се препоръчва лечение с рекомбинантен човешки растежен хормон, когато се желае допълнителен растеж, след справяне с недохранването и биохимичните аномалии на ХБЗ-КМН.

13. Терапевтичен алгоритъм при нарушения на костно-минералният метаболизъм

От съществено значение при ХБЗ-КМН е да се предотвратят неблагоприятните последици, свързани с вторичния хиперпаратиреоидизъм. Ето защо лечението на вторичен хипертиреоидизъм е зависимо от утвърдени измерими маркери на нарушения минерален костен метаболизъм. Тези маркери са серумен калций, фосфат, интактния паратиреоиден хормон и 25-хидрокси витамин D.

Конвенционалната лекарствена терапия и подходи към управлението на ХБЗ-КМН включва прогресивното стъпаловидно добавяне на допълнителни терапии с напредването на бъбречното заболяване. С този традиционен подход първо се препоръчва диетична интервенция; ако този подход не контролира ХБЗ-КМН, се добавят фосфатни свързващи елементи, последвани от активен/аналогов витамин D, а калцимитиците се използват като краен етап в трудни за лечение случаи, когато не се постигат таргетните стойности. Въпреки това, въз основа на актуализираните препоръки за насоки на KDIGO 2017г., че всички 3 ключови лабораторни стойности (калций, фосфор и PTH) се адресират едновременно, както и рутинното мислене, че калцимитиците може да се използват с лечение на лекарства от първа линия и диетична модификация, се обсъжда интегриран подход към лечението на ХБЗ-КМН.

13.1. Лечение с калцимитици

Терапевтичното повлияване на вторичния хиперпаратиреоидизъм с различни комбинации при общо 333 възрастни болни на хемодиализно лечение или перитонеална диализа в Австрия и Швейцария, е анализирано в рамките на наблюдателното проучване TRANSIT (W. Probst и съавт., 2017). Индивидуализираното медикаментозно лечение включва, Cinacalcet-аналози на активирания витамин D и фосфор-свързващи препарати. Средната концентрация на интактния паратиреоиден хормон нараства от 64,2 pmol/L до 79,6 pmol/L при конвенционалната терапия и намалява след назначаването на cinacalcet до 44,0 pmol/L след 12 месеца (средно с 45%). Прицелните стойности на интактния паратиреоиден хормон, препоръчани от KDIGO, са постигнати в началото от 44,5%, а след 12 месеца - от 65,7% от болните; стойностите на коригирания калций - съответно от 58,9% и 51,9%, а на фосфора - от 18,4% и 24% от случаите. (26); (103); (157);

Разработени са множество класове лекарства, включително фосфатни свързващи вещества, аналози на витамин D и калцимитици за пряко или косвено влияние върху маркерите на ХБЗ-КМН. По-специално, в рамките на класа калцимитици – Cinacalcet (Sensipar, Amgen, Inc.) и етелкалцетид (Parsabiv, Amgen, Inc.) са две лекарства, налични в ЕС.

Cinacalcet, перорална таблетка, одобрена от Администрацията по храните и лекарствата (FDA) през март 2004 г. Това лекарство е първият калцимитик, показан за пациенти с ХБЗ на диализа с вторичен хипертиреоидизъм и пациенти с хиперкалциемия поради паратиреоиден карцином или пациенти, които не са в състояние да се подложат на паратиреоидектомия. (36);

Появата на синакалцет като алтернатива при лечението на вторичен хиперпаратиреоз е в резултат на съгласувани усилия за недопускане на хиперкалцемия и хиперфосфатемия, предизвикани от използването на големи дози фосфатни свързващи вещества на калциева основа в комбинация с калцитриол/витамин D стероли.

Cinacalcet е алостеричен активатор на Ca-сензорния рецептор, който се прилага перорално веднъж дневно при пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване с ВхПТ, за да намали нивата на PTH и Ca чрез калциметичната си активност. Въпреки това, полезността на синакалцет може да бъде ограничена от стомашно-чревна непоносимост и лекарствено взаимодействие, медирано от лекарства метаболизиращи ензими. По-специално, със своя инхибиторен ефект на CYP2D6, синакалцет повишава AUC на декстрометорфан приблизително 11 пъти, когато се комбинира с декстрометорфан хидробромид хидрат, субстрат на CYP2D6 (Ketteler et al. 2018). По този начин съществува нерешена нужда от подобрени терапевтични средства. (104); (111);

Приложението на калцимитика Cinacalcet в продължение на две или на 13-26 седмици при болни с вторичен хиперпаратиреоз, осъществяващи лечение с високи дози на витамин D и на хемодиализно лечение, води до намаляване на концентрацията на паратиреоидния хормон, свързана със съответно намаление и на серумните нива на фосфора (K. Cooreg и съавт., 2012). След двуседмично лечение със синакалцет при непроменени дозировки на аналозите на витамин D и фосфор-свързващите препарати се установява статистически значима асоциация ($p < 0,0001$) между намаляването на концентрацията на паратиреоидния хормон (в сравнение с първоначалното му ниво) и на тази на фосфора. Това би могло да е отражение на намаленото освобождаване на фосфора от костите при тези болни. (49);

В най-голямото обсервационно проучване на употребата на синакалцет към днешна дата при пациенти от САЩ (Reams, et al. 2015a), при 73% от пациентите лечението е прекратено 1 година след стартирането му. Прекратяването не е извършвано с постоянна честота във времето в това проучване – първоначалната честота е била висока, след което се е установила на едно ниво след първите 6 месеца. Сходни резултати са наблюдавани и при анализа на данните предоставени в САЩ, както и в проучване, базирано на данни за пациенти от Базата данни за бъбречните заболявания на САЩ (Park, et al. 2014). (151); (161);

Скорошни реални данни от Европа показват, че честотата на прекратяване на синакалцет една година след стартиране на лечението е висока – 59% в Италия и 46% във Франция (определена чрез интервал на предписанието от 30 дни) (Amgen data on file 2016a; Amgen data on file 2016b). Допълнителни проучвания демонстрират честота на прекратяване в Европа около 25% (de Francisco, et al. 2016; Urena, et al. 2009). Въпреки че в проведените проучвания в Европа е докладвано за по-ниска честота на прекратяване в сравнение със скорошните проучвания в САЩ, честотата на прекратяване остава висока. Възможно е самото преустановяване да не отразява напълно предизвикателствата на постоянството при лечение със синакалцет. Въпреки че, 59% от пациентите в скорошното проучване в Италия

са прекратили лечението до една година, други 26% от пациентите са прекратили и след това са стартирали повторно лечението със синакалцет, което означава, че само 16% са постигнали пълен курс при лечението със синакалцет през първата година на употреба (Amgen data on file 2016b). Въздействието на постоянството при лечението със синакалцет върху неговата ефикасност е изследвано в клиничното изпитване EVOLVE, при което е наблюдавана годишна честота на прекратяване от 27%. Първоначалният анализ за лечение, който не взема под внимание постоянството при лечението, не демонстрира намаляване на смъртността или CV събитията (първична крайна точка) при приема на синакалцет (плюс стандартна грижа) в сравнение с приема на плацебо (плюс стандартна грижа). Въпреки това е извършен предварително дефиниран анализ на чувствителността, който взема под внимание постоянството при лечението (анализ със селекция на забавянията), при който е демонстрирано номинално, статистически значимо намаляване на риска за първичната съставна крайна точка (коефициент на риска [HR] 0,85; 95% CI 0,76 до 0,95; P = 0,003) и отделно за смъртността (HR 0,83; 95% CI 0,73 до 0,96; P = 0,009) (Chertow, et al. 2012). Следователно би трябвало да се очаква, че липсата на придържане и липсата на постоянство при лечението увеличава риска от неуспешно лечение. По принцип различните насоки определят неуспешното лечение по отношение на неуспешното постигане на биохимичните целеви нива. Скорошни данни от европейското обсервационно проучване COSMOS с пациенти на диализа демонстрират, че 44%, 23% и 73% от пациентите не постигат текущите целеви диапазони по насоките KDIGO съответно за РТН, калций и фосфат, въпреки че приемат традиционни лечения (86% фосфат-свързващи вещества, 48% стероли на витамин D) или синакалцет (6%) (Fernandez-Martin, et al. 2013). Въз основа на целевите стойности съгласно KDOQI 2003, други пет проучвания докладват за честота на неуспешно лечение със синакалцет в диапазоните от 28% до 86,5% за РТН (целеви диапазон 150 – 300 pg/mL); 42,7% до 59,8% за калций (целеви диапазон 8,4 – 9,5 mg/dL) и от 39% до 73,8% за фосфат (целеви диапазон 2,5 – 4,5 mg/dL). По подобен начин честотата на неуспешно лечение с калцитриол е 57,4% за РТН, 43,8% за калций и 39% за фосфат; а честотата на неефективното лечение с парикалцитол е 54,5% за РТН, 54,5% за калций и 48,5% за фосфат (Roggeri, et al. 2015). Следователно, въпреки широко разпространената употреба на стероли на витамин D, фосфат-свързващи вещества и синакалцет, много пациенти с ВхПТ не успяват да продължат текущите си лечения. Много пациенти остават с неадекватен биохимичен контрол, тъй като често се постига контрол на един биомаркер (РТН, калций или фосфор) за сметка на контрола на други биомаркери. (17); (18); (19); (20); (54); (101); (164); (187);

13.2. Съвременен алгоритъм за лечение на ХБЗ-КМН

Etelcalcetide, интравенозен (i.v.) калцимитичен агент, получи одобрение на FDA през 2017 г. за лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм при възрастни пациенти с ХБН на хемодиализа. Parsabiv е синтетичен пептид, който алостерично активира чувствителния за калций рецептор (CaSR) в извънклетъчния домен на рецептора, разположен върху главните клетки на парацитовидната жлеза. Свързвайки се с CaSR, той засилва

активирането на рецептора чрез извънклетъчен калций, който води до понижена секреция на РТН. За разлика от съществуващото лечение, етелкалцетид може да се прилага на пациенти с хронично бъбречно заболяване периодично и точно в края на всяка сесия на хемодиализа, а нивата на етелкалцетид в кръвта остават постоянни до следващата сесия на хемодиализа, тъй като етелкалцетидът се изчиства главно чрез диализа (Harada et al., 2017). (83);

Етелкалцетид е разработен за лечението на ВхПТ при възрастни пациенти с ХБЗ на диализа. Текущите лечения за тази пациентска популация включват фосфат-свързващи вещества, стероли на витамин D и синакалцет. Етелкалцетид може да се прилага в комбинация с производни на витамин D и фосфат-свързващи средства като част от терапията за лечение на ВхПТ. Етелкалцетид може да се използва при пациенти, на които не са прилагани калцимитетици, както и при пациенти, които са били лекувани със синакалцет и за които продължаването на лечението с калцимитетик ще донесе ползи. Като интравенозно лечение, прилагано в края на хемодиализната сесия, приложението на етелкалцетид се контролира от медицински специалист (МС). (126); (127); (128); (177);

C. Friedl и E. Zitt (2018) систематизират новите данни върху значението на новия калцимитетик - етелкалцетид (Parsabiv) при лечението на вторичния хиперпаратироидизъм при болните с хронични бъбречни заболявания, провеждащи хемодиализно лечение. Според K. E. Eidman и J. B. Wetmore (2018) ролята на Etelcalcetide, прилаган интравенозно в края на хемодиализната процедура, се дължи на понижаването на концентрациите на паратиреоидния хормон. (60); (70);

P. A. Ureña Torres и съавт. (2017) считат, че етелкалцетидът се понася по-добре от болните с хронично бъбречно заболяване, зависими от хемодиализното лечение, отколкото другия калцимитетик - Cinacalcet. Неговата терапевтична ефективност по отношение на контролирането на серумните концентрации на паратиреоидния хормон при вторичния хиперпаратироидизъм е с 10-15% по-голяма от тази на Cinacalcet. От друга страна, етелкалцетидът води по-често до епизоди на хипокалциемия. (188);

Независимо от това, че оралният калцимитетик Cinacalcet е ефективен при лечението на вторичния хиперпаратироидизъм, резистентен спрямо фосфор-свързващите препарати или активаторите на рецептора на витамин D, той предизвиква сериозни странични реакции от страна на стомашно-чревния тракт (N. Hamano и M. Fukagawa, 2017a). Новият калцимитетик Etelcalcetide, предназначен за инжекционно приложение, може да намали страничните ефекти от назначаването на Cinacalcet и да подобри терапевтичната ефективност при умерено изразения и тежкия вторичен хиперпаратироидизъм. 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 агенти без калций понижават серумните концентрации на фосфора, без да повишат серумните концентрации на калция. По-голямата ефективност на лантановия карбонат за свързване на фосфора в сравнение с тази на севеламера може да се балансира за сметка на липсата на плейотропни ефекти върху

липидния метаболизъм, възпалението и натрупването му в костите. Новите фосфор-свързващи агенти на базата на желязото може да се използват и за лечение на анемията. Големи надежди се възлагат на желязния цитрат, характеризиращ се със значителна абсорбция на желязото, особено при болните с хронично бъбречно заболяване, които не провеждат хемодиализно лечение. При терапията с желязен цитрат се избягва допълнителното назначаване на орални желязни препарати и комплайънсът на болните се повлиява благоприятно. (81); (120); (140); (142); (148); (178);

Етелкалцетид предлага възможност да се разгледа въпроса с неспазването на лечението от пациента, което е често при пероралните лечения. Подобреният комплайънс, т.е. приемането на терапията така, както е предписана, може да се очаква да доведе до подобро постоянно, т.е. оставане на лечение, както е показано в реалната практика. Въпреки това, директното сравнително изпитване между синакалцет и етелкалцетид показва сравнимо високо постоянно и в двете групи на лечение. И все пак, при клиничните изпитвания се явява една тенденция да се надценява постоянството, поради високата степен на контролиране на лечението. Калцимитичната терапия, която се прилага интравенозно при всяка диализна сесия вероятно ще окаже въздействие върху комплайънса на пациента в реалната практика. Неспазването на лечението представлява приблизително 20% от общия брой прекъсвания при перорално прилаган синакалцет, други причини, свързани с профила на поносимост и безопасност и отлагане на дозата, назначена от лекаря, когато е постигнат контрол на заболяването.

Етелкалцетид демонстрира следните ползи за пациентите с ХБЗ и ВхПТ:

- По-добра ефикасност при понижаване нивата на РТН в сравнение с плацебо или синакалцет, когато е добавен към режими, които могат да включват витамин D (Amgen 2014a; Amgen 2014b; Amgen 2015b); (13); (14); (15);
- По-добра ефикасност при понижаване нивата на калций и фосфат в сравнение с плацебо, когато е добавен към режими, които могат да включват витамин D (Amgen 2015c); (16);
- Контролираното от медицински специалист, интравенозното приложение предлага потенциал за подобро придържане към лечението и намаляване на несигурността, свързана с калцимитичното прилагане по перорален път. Интравенозната терапията постепенно започва да се предпочита от пациентите на хемодиализа пред терапията с перорално приложение, а i.v. приложение може да позволи на МС да преценяват дозата по-точно и да титрират етелкалцетид при пациенти, които не са подлагани на калцимитична терапия и пациенти, които са приемали синакалцет перорално.

14. Качество на живот при диализни пациенти с нарушен костно-минерален метаболизъм

При изследване на качеството на живот при хронични заболявания основно значение има субективното усещане за собственото състояние, независимо от обективните резултати и мнението на медицинските специалисти.

Концепцията за качество на живот разширява традиционната представа за здраве, а това дава възможност да бъдат удовлетворени специфични физически и психични здравни нужди на тези пациенти от службите в системите на здравеопазването и социалната помощ.

Качеството на живот отразява субективното мнение на боледуващия за повлияването на неговата болест върху ежедневието му.

Минерално-костните нарушения повлияват благосъстоянието и качеството на живот при болните на хроничен диализ. Често срещани симптоми са болка и скованост в ставите, болки в мускулите, сухота на кожата и пруритус.

Не отдавна проведено проучване демонстрира намалена физикална функция и увеличена болка при пациентите на диализа с повишени нива на РТН. Отделен и важен принос за общото намалено качество на живот при пациентите на диализа има високата честота на клинични събития със значителен ефект върху благосъстоянието на пациентите. Свързаните с ВхПТ събития, включително фрактурите и СС събитията, носят краткосрочни и дългосрочни негативни последици за качеството на живот. Качеството на живот, свързано със здравето (HRQoL) в този модел се отчита от стойности за полезност, които оценяват човешкия живот и дават здравния резултат QALYs. Стойностите на полезност, използвани в модела на анализа, са взети от публикувания анализ на EVOLVE. В него HRQoL е оценено с EuroQoL (EQ)-5D инструмент, който измерва общото здраве и здравно състояние в рамките на пет измерения (подвижност, самообслужване, обичайни дейности, болка/дискомфорт и тревожност/депресия), с помощта на скала с 3 нива (няма проблем, някакъв проблем и изключителен проблем). EQ-5D инструмента е приложен след определено от проучването клинично събитие и на предварително определена, планирана визита по изпитването. Наборът за анализ включва пациенти, които са имали изходно EQ-5D измерване и най-малко едно измерване след изходното. Всички събития показват резултати в очакваната посока (събития, свързани с намалено HRQoL), като повечето от коефициентите са големи по мащаб и значителни, акцентиращи на въздействието на събитията върху HRQoL. Единственото изключение е дългосрочното въздействие на паратиреоидектомията, като коефициентът е относително малък и незначителен. (1);

При анализа на полезност са направени отделни изчисления за състоянията „миокарден инфаркт“, „хоспитализация за нестабилна стенокардия“, „сърдечна недостатъчност“ и „периферно съдово събитие“. (32);

Загубата на полезност поради сърдечно-съдово събитие или фрактура се прилага в модела чрез изваждане на намаленията от изходната стойност на полезност. Когато пациентът

влезе в състояние „след СС, след фрактура“, и двете намаления на полезността се приспадат. Дългосрочните намаления на полезността за получаване на сърдечно-съдови събития или фрактури, които водят до хоспитализация, е прието да се приложат през целия живот, което е избрания времеви хоризонт. Тъй като в проучването EVOLVE, HRQoL е наблюдавано за време на проследяване 5 години и като се има предвид продължителността на живота на моделираната кохорта, действителното време на екстраполация е ограничено.

Съгласно последните проучвания, слабата физическа активност на болните с хронично бъбречно заболяване е свързана със смъртността, заболеваемостта, мускулната атрофия, нарушеното качество на живот, сърдечно-съдовите усложнения и депресията (B. Afsar и съавт., 2018). Доказан е ефектът от прилагането на различни програми с физически упражнения с цел подобряване на обективното състояние на болните и повишаване на качеството им на живот. (12); (204);

IV. Материал и методи

- **Материал:**

Проведено е комплексно диагностично - лечебно проучване през периода между 1.ІІ.2019 г. и 31.І.2022 г. вкл.

Проучването се извърши с разрешение на КЕНИ при МУ-Варна с Протокол/Решение № 110/11.01.2022 г.

Критерии за включване на лицата:

- Лица над 18 г. възраст
- Лица, подписали информирано съгласие
- Лица с доказано ХБЗ в преддиализен и диализен стадий

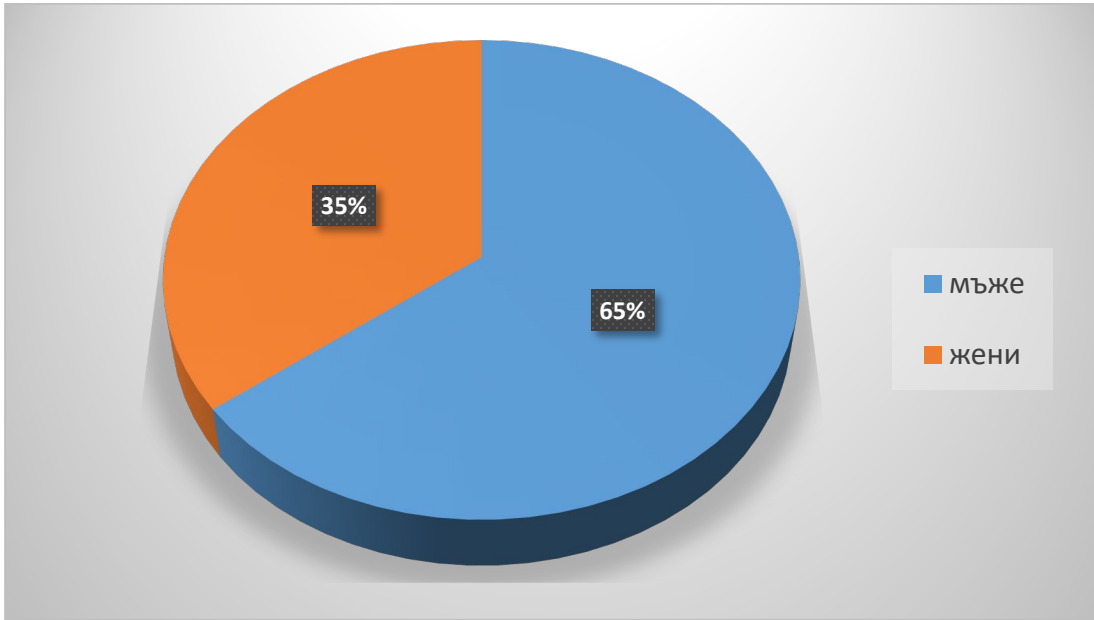
Критерии за изключване на лицата:

- Лица под 18 г. възраст
- Лица, които не са подписали информирано съгласие

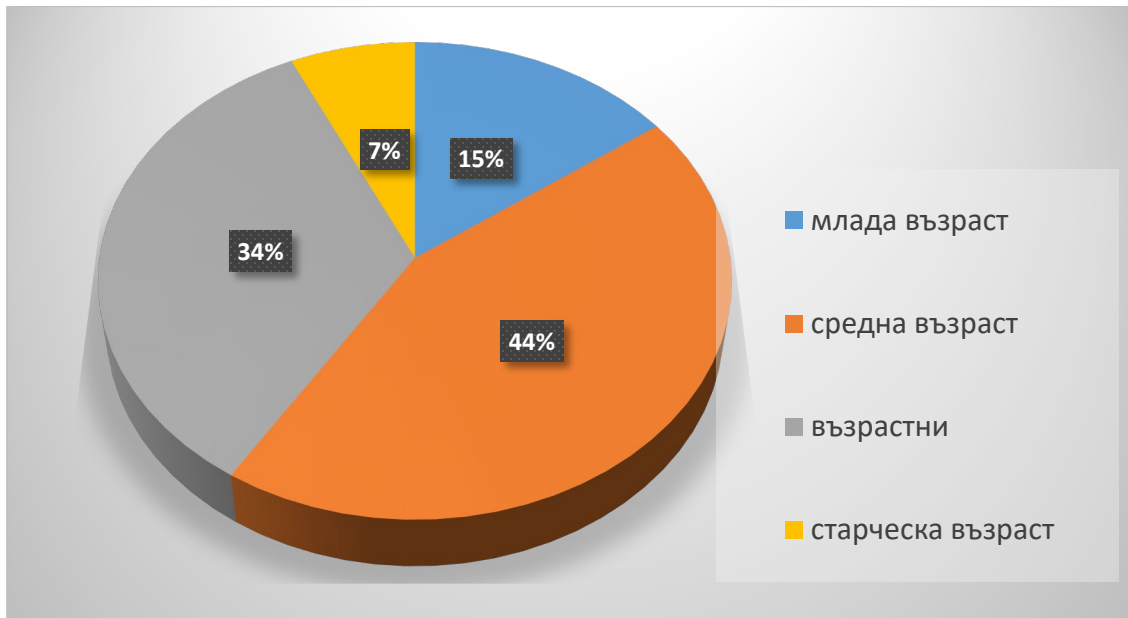
Обект на изследването са общо 116 болни - 75 мъже и 41 жени с ХБЗ - преддиализни (контролна група) и на хемодиализно лечение от Клиниката по Нефрология и диализа на УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна, проследени клинично и изследвани по рутинните методи. Пациентите провеждащи диализно лечение са 86, а в преддиализен стадий - 30. В проучването са включени 75 (65 %) мъже и 41 (35 %) жени (фиг.1). Проучваните пациенти са на средна възраст $63,55 \pm 9,69$ години, като статическото разпределение на възрастта е нормално (тест на Колмогоров-Смирнов, $p > 0,1$).

Средна възраст при мъжете е $53,75 \pm 10,50$ години, като статистическото разпределение на възрастта в групата на мъжете е нормално (тест на Колмогоров-Смирнов, $p = 0,052$). Средна възраст при жените е $49,25 \pm 10,45$ години, като статистическото разпределение на възрастта в групата на жените е нормално (тест на Колмогоров-Смирнов, $p > 0,1$). Няма статистически значима разлика между възрастта при мъжете и тази при жените ($p = 0,228$).

Според възрастовото разпределение по СЗО, в млада възраст (от 18 до 44 години) са 17 пациенти (15 %), в средна възраст (от 45 до 59 години) са 51 пациенти (44 %); възрастни (от 60 до 74 години) са 39 пациенти (34 %); в старческа възраст (от 75 до 89 години) 9 пациенти (7 %) (фиг.2).



Фиг.1 Разпределение по пол на изследваните групи пациенти



Фиг.2 Разпределение по възраст на изследваните групи пациенти според СЗО

- **Методи**

1. Клинични изследвания:

Клиничните изследвания включват подробна анамнеза и обективен физикален статус на пациентите в клиниката.

2. Антропометрични методи:

Измерване на артериалното налягане при стандартни условия: артериалното кръвно налягане е измерено след период на покой, на нивото на мишницата, в седнало/легнало положение преди ХД процедура, по време и след диализа при пациентите провеждащи хемодиализа. При преддиализните болни, артериалното кръвно налягане е измерено след период на покой, на нивото на мишницата, в седнало положение. Средата на мишницата е на нивото на сърцето, гърбът е подпрян и краката са плътно на пода.

3. Лабораторни изследвания:

Изследвахме следните лабораторни показатели:

- Паратиреоиден хормон (ПТХ)
- Калций
- Фосфор
- Алкална фосфатаза
- Витамин Д
- Склеростин

Серумните концентрации на калция са определяни количествено по автоматизирания фотометричен метод Арсеназо III.

Серумните концентрации на неорганичния фосфор са определяни количествено по автоматизирания метод с фосфомолибдат/UV, адаптирани на напълно автоматичен биохимичен анализатор ADVIA 1800, Siemens.

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

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 имунен тест (CLIA).

Серумните концентрации на 25-ОН-витамин D и някои други негови хидроксилирани метаболити са определяни количествено с теста LIAISON® 25 Vitamin D TOTAL съгласно технологията на хемилуминесцентния имунен тест (CLIA).

Аспираторът, използван за измерване на нивата на склеростин, е извършен по метод ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) на напълно автоматизираното оборудване и с

помощта на протоколите на производителя (Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co, Wien, Австрия).

4. Статистически методи:

4.1) непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов за проверка типа на честотното разпределение;

4.2) непараметричен хи-квадрат тест (χ^2) - сравняващ различните категории на променливите;

4.3) параметричен метод – Independent t-test - определя дали има статистически значима разлика между две не зависими групи;

4.4) параметричен метод - Paired Samples t-test, сравняващ средните стойности от измерванията преди и след лечение;

4.5) Дисперсионен анализ - тест ANOVA - при повтарящи се измервания. Теста сравнява средните стойности между показателите при мъже и жени, но отчита и повторните измервания на всеки 3 месеца;

4.6) непараметричен метод – Fieldman test - теста сравнява средните стойности между показателите при мъже и жени, но отчита и повторните измервания на всеки 3 месеца;

4.7) непараметричен метод – Wilcoxon test сравняващ средните стойности от измерванията преди и след лечение;

4.8) графичен анализ – за визуализация на получените резултати.

Статистическата обработка на получените данни е осъществена чрез BM SPSS v.25, и Jamovi v.2.1.1., като са използвани описателни показатели за количествени и качествени променливи и са представени в табличен и графичен вид. За статистически достоверни се приемат стойностите на конкретните величини при $p \leq 0,05$.

Индивидуалното качество на живот на 86 болни на хемодиализа 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) след модификация на С.Стайкова (2018) с цел адаптирането му към условията в нашата страна. Приложеният метод за оценка на качеството на живот включва преки анкети.

V. Резултати

Задача 1. Да се изследва диагностичната и прогностична стойност на калций, фосфор и паратхормон за развитието и нарушението на костно-минералния метаболизъм при болните с хронични бъбречни заболявания в преддиализен стадий и на хемодиализно лечение.

Изследвани са 86 болни на ХД лечение от клиниката по нефрология и диализа, от които 56 мъже на средна възраст 52.13 (стандартно отклонение ± 10.2) и 30 жени на средна възраст 50.10 (стандартно отклонение 11.1). Провеждат диализно лечение 3 пъти седмично по 4 часа, с продължителност на диализното лечение до 5-7 години.

Изследвана е контролна група пациенти с ХБЗ в преддиализен стадий 30 – 19 мъже, средна възраст 52.10 (стандартно отклонение 11.12) и 11 жени средна възраст 65.5 (стандартно отклонение 13.53).

На таблица 1.1. е направена описателна статистика на биохимичните показатели основана на средни аритметични и честотен анализ при преддиализните пациенти.

Таблица 1.1. описателна характеристика на биохимичните показатели при преддиализни пациенти

	брой	Min стойност	Max стойност	Средно аритметично	Стандартно отклонение
калций	30	2.05	2.40	2.2380	0.09423
фосфор	30	1.40	2.30	1.9633	0.21891
паратхормон	30	150.00	780.00	385.6667	203.02341

Направен е сравнителен анализ по пол при преддиализната група пациенти относно стойностите на калций, фосфор и паратхормон. Наблюдаваните разлики в процентното разпределение не е полово свързан и не се установи статистическа значима разлика между мъже и жени в преддиализен стадий (табл. 1.2.; 1.3.; 1.4.).

Таблица 1.2. сравнителен анализ на стойностите на калций (Ca) по пол при преддиализни болни

			Ca		общо
			< 2.2 mlmol/l	2,2 - 2,5 mlmol/l	
$\chi^2=0.889$, $p=0.346$					
пол	мъже	брой	7	12	19
		%	36.8%	63.2%	100.0%
	жени	брой	6	5	11
		%	54.5%	45.5%	100.0%
общо		брой	13	17	30
		%	43.3%	56.7%	100.0%

Таблица 1.3. сравнителен анализ на стойностите на фосфор (P) по пол при преддиализни болни

			P		общо
			0,8 - 1,6 mlmol/l	Над 1,6 mlmol/l	
$\chi^2=3.701$, $p=0.054$					
пол	мъже	брой	0	19	19
		%	0.0%	100.0%	100.0%
	жени	брой	2	9	11
		%	18.2%	81.8%	100.0%
общо		брой	2	28	30
		%	6.7%	93.3%	100.0%

Таблица 1.4. сравнителен анализ на стойностите на паратхормон (PTH) по пол при преддиализни болни

			PTH			общо
			150 - 300 pg/ml	300 - 600 pg/ml	над 600 pg/ml	
X²=3.589, p=0.166						
пол	мъже	брой	7	8	4	19
		%	36.8%	42.1%	21.1%	100.0%
	жени	брой	8	2	1	11
		%	72.7%	18.2%	9.1%	100.0%
общо		брой	15	10	5	30
		%	50.0%	33.3%	16.7%	100.0%

На таблица 1.5.; 1.6. и 1.7. е демонстриран сравнителният анализ на стойностите на калций, фосфор и паратхормон по отношение на половата характеристика при групата пациенти провеждащи диализно лечение.

Таблица 1.5. сравнителен анализ на стойностите на калций (Ca) по пол при диализни болни

			Ca			Total
			< 2.2 mlmol/l	2,2-2,5mlmol/l	>2,5 mlmol/l	
X²=0.943, p=0.624						
пол	мъже	брой	7	20	29	56
		%	12.5%	35.7%	51.8%	100.0%
	жени	брой	2	13	15	30
		%	6.7%	43.3%	50.0%	100.0%
общо		брой	9	33	44	86
		%	10.5%	38.4%	51.2%	100.0%

Таблица 1.6. сравнителен анализ на стойностите на фосфор (P) по пол при диализни болни

$\chi^2=1.662, p=0.197$			P		общо
			0,8 - 1,6 mlmol/l	Над 1,6 mlmol/l	
пол	мъже	брой	3	53	56
		%	5.4%	94.6%	100.0%
	жени	брой	4	26	30
		%	13.3%	86.7%	100.0%
общо		брой	7	79	86
		%	8.1%	91.9%	100.0%

Таблица 1.7. сравнителен анализ на стойностите на паратхормон (PTH) по пол при диализни болни

$\chi^2=1.098, p=0.577$			PTH			общо
			150 - 300 pg/ml	300 - 600 pg/ml	над 600 pg/ml	
пол	мъже	брой	16	2	38	56
		%	28.6%	3.6%	67.9%	100.0%
	жени	брой	9	0	21	30
		%	30.0%	0.0%	70.0%	100.0%
общо		брой	25	2	59	86
		%	29.1%	2.3%	68.6%	100.0%

Резултатите от анализа отново не показват статистическа значима разлика между мъже и жени в групата пациенти провеждащи диализа.

Направена е корелация между двете групи – преддиализни и диализно болни по отношение на стойностите на калций, фосфор и паратхормон (табл1.8.).

Таблица 1.8. сравнителен анализ на стойностите на калций, фосфор и паратхормон между двете групи

	група	брой	Средно аритметично	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
калций	Диализна група	86	2.2588	0.20038	0.02161
	Преддиализна група	30	2.4380	0.09423	0.01720
фосфор	Диализна група	86	2.2007	0.24444	0.02636
	Преддиализна група	30	1.9633	0.21891	0.03997
паратхормон	Диализна група	86	893.2558	576.73409	62.19084
	Преддиализна група	30	385.6667	203.02341	37.06683

Групата пациенти на ХД са с по-високи стойности на фосфор и паратхормон, и по-ниски стойности на калций в сравнение с контролната група – преддиализни болни (табл.1.9.).

Таблица 1.9. сравняване на биохимичните показатели между двете групи

Independent Samples Test									
	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	p	t	df	p	Разлика в средните стойности	Стнд.грешка	95% интервал на доверие	
								долен	горен
калций	22.777	0.000	5.804	114	0.001	0.22084	0.03805	0.14546	0.29621
			7.996	104.199	0.001	0.22084	0.02762	0.16607	0.27561
фосфор	0.110	0.074	0.074	114	0.046	0.03736	0.05051	-0.06269	0.13742
			0.078	56.093	0.438	0.003736	0.04788	-0.05854	0.13327
паратхормон	10.553	0.002	4.708	114	0.000	507.58915	107.80619	294.02591	721.15238
			7.011	113.964	0.000	507.58915	72.39924	364.16632	651.01198

От анализа на резултатите се установи статистическа значимост и в трите биохимични показателя (калций $p=0.001$; фосфор $p=0.046$; паратхормон $p=0.001$).

На таблица 1.10. е представена описателна характеристика на биохимичните показатели по пол в двете групи.

Таблица 1.10. описателна характеристика на биохимичните показатели по пол в двете групи

	пол	N	Средно аритметично	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
калций	мъже	75	2.4023	0.20117	0.02323
	жени	41	2.4007	0.20979	0.03276
фосфор	мъже	75	2.0235	0.21833	0.02521
	жени	41	1.9317	0.26214	0.04094
паратхормон	мъже	75	770.1333	554.80090	64.06289
	жени	41	747.0732	556.93466	86.97858

На таблица 1.11. се демонстрират и сравняват биохимичните показатели чрез Independent t-test.

Таблица 1.11. сравнение на биохимичните показатели по пол в двете групи

Independent Samples Test									
	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	p	t	df	p	Mean Difference	Std. Error Difference	95% интервал на доверие	
								долен	горен
калций	0.268	0.606	0.039	114	0.969	0.00153	0.03967	-0.07705	0.08012
			0.038	79.466	0.970	0.00153	0.04016	-0.07840	0.08147
фосфор	3.963	0.049	2.013	114	0.056	0.09176	0.04557	0.00148	0.18204
			1.908	70.601	0.060	0.09176	0.04808	-0.00412	0.18764
паратхормон	0.059	0.809	0.214	114	0.831	23.06016	107.90212	-190.69311	236.81344
			0.213	82.109	0.831	23.06016	108.02466	-191.83103	237.95136

Резултатите от анализа не показват статистическа значимост в нито един от биохимичните показатели (Ca: $p=0.969$; P: $p=0.060$; PTH: $p=0.831$), относно половата характеристика между болните от двете групи (табл. 1.11.)

Задача 2. Да се анализира динамичното влияние на фосфор-свързващите медикаменти - севеламер хидрохлорид (Renagel) и калциев карбонат върху маркерите на костно-минералния метаболизъм при диализни пациенти.

В клиника по нефрология и диализа към УМБАЛ „ Св.Марина“-Варна за период от 2 години се проследи терапевтичното влияние на фосфор-свързващите медикаменти - севеламер хидрохлорид и калциев карбонат върху маркерите на костно-минералния метаболизъм при диализни пациенти. За целта се включват 43 болни на хемодиализа - 18 от тях на лечение с калциев карбонат и 25 на лечение със севеламер хидрохлорид (Renagel). При пациентите на лечение със севеламер хидрохлорид се добави и лечение с калцимитетик (Cinacalcet), за да се съпостави ефекта върху върху стойностите на паратиреоидния хормон при болните на хемодиализно лечение.

Таблица 2.1. Описателна характеристика на биохимичните показатели преди и след лечение с калциев карбонат

Описателна статистика						
	Брой пациенти	ранг	Мин. стойност	Макс. стойност	Средно аритметично	Стндартно отклонение
калций преди лечение	18	0.20	2.10	2.30	2.2161	0.06118
фосфор преди лечение	18	0.65	1.65	2.30	1.9722	0.17923
паратхомона преди лечение	18	1900.00	890.00	2500.00	1343.8889	674.79094
калций след лечение	18	0.40	2.20	2.60	2.4367	0.09530
фосфор след лечение	18	0.65	1.35	2.00	1.7333	0.20123
паратхормон след лечение	18	1960.00	890.00	2500.00	1252.7778	574.98650
Valid N (listwise)	18					

Таблица 2.2. Сравняване стойностите на биохимичните показатели преди и след лечение с калциев карбонат

Сравнение на средните стойности				
	Средно аритметично	Брой	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
калций преди лечение	2.2161	18	0.06118	0.01442
калций след лечение	2.4367	18	0.09530	0.02246
фосфор преди лечение	1.9722	18	0.17923	0.04225
фосфор след лечение	1.7333	18	0.20123	0.04743
паратхомона преди лечение	1343.8889	18	674.79094	159.04975
паратхормон след лечение	1252.7778	18	574.98650	135.52562

Таблица 2.3. Резултати от сравняването на биохимичните показатели преди и след лечение с калциев карбонат

Paired Samples Test								
	Paired Differences					t	df	p
	Средна разлика	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% Интервал на доверие				
				Долен интервал	Горен интервал			
калций преди- след лечение	-0.22056	0.09052	0.02134	-0.26557	-0.17554	-10.337	17	0.001
фосфор преди-след лечение	0.23889	0.12107	0.02854	0.17868	0.29909	8.371	17	0.001
паратхормон преди-след лечение	91.1111	171.76667	37.62624	106.23590	475.98633	0.622	17	0.09

Резултатите от сравнението на стойностите на калций преди и след проведеното лечение с калциев карбонат, показват статистическа значима разлика в двата периода на измерване ($t = -10.337$, $p = 0.001$). Средните стойности на калция преди лечението са по-ниски (2.21 ± 0.61), спрямо стойностите след лечението (2.43 ± 0.95).

От получените резултати при сравнение на стойности на серумния фосфор, преди и след лечение с калциев карбонат, се установи статистическа значима разлика в двата периода ($t = 8.371$, $p = 0.001$). Средните стойности на фосфора преди лечението са по-високи (1.97 ± 0.18), спрямо стойностите след лечение с калциев карбонат – (1.73 ± 0.2).

Лечението с калциев карбонат не показва статистическа значимост в двата периода: преди лечението (1343.89 ± 674.79) и след лечението (1252.78 ± 574.99) върху стойности на паратхормон ($t = 0.622$, $p = 0.09$).

Таблица 2.4. Описателна характеристика на биохимичните показатели преди и след лечение със севеламер хидрохлорид и sipacalset

Описателна статистика						
	Брой пациенти	ранг	Мин.стойност	Макс.стойност	Средно аритметично	Стндартно отклонение
калций преди лечение	25	0.40	2.30	2.70	2.5076	0.10698
фосфор преди лечение	25	0.80	1.65	2.45	2.0720	0.20486
паратхомона преди лечение	25	1850.00	650.00	2500.00	1353.6000	607.08237
калций след лечение	25	0.30	2.20	2.50	2.3148	0.09862
фосфор след лечение	25	0.80	1.30	2.10	1.7504	0.21603
паратхормон след лечение	25	1670.00	530.00	2200.00	964.4000	468.96233

Таблица 2.5. Сравняване на стойности на биохимичните показатели преди и след лечение със севеламер хидрохлорид и sipascalset

Сравнение на средните стойности				
	Средно аритметично	Брой	Стндандартно отклонение	Стндартна грешка
калций преди лечение	2.5076	25	0.10698	0.02140
калций след лечение	2.3148	25	0.09862	0.01972
фосфор преди лечение	2.0720	25	0.20486	0.04097
фосфор след лечение	1.7504	25	0.21603	0.04321
паратхомона преди лечение	1353.6000	25	607.08237	121.41647
паратхормон след лечение	964.4000	25	468.96233	93.79247

Таблица 2.6. Резултати от сравняването на биохимичните показатели преди и след лечение със севеламер хидрохлорид и sipascalset

Paired Samples Test								
	Paired Differences					t	df	p
	Средна разлика	Стндартно отклонение	Стндартна грешка	95% Интервал на доверие				
				Долен интервал	Горен интервал			
калций преди- след лечение	0.19280	0.10872	0.02174	0.14792	0.23768	8.866	24	0.001
фосфор преди-след лечение	0.32160	0.10302	0.02060	0.27907	0.36413	15.608	24	0.001
паратхормон преди-след лечение	389.20000	271.12297	54.22459	277.28594	501.11406	7.178	24	0.001

Лечението със севеламер хидрохлорид и синакалцет показва статистическа значимост в двата периода при стойностите на калций, фосфор и паратхормон.

От получените резултати при сравнение на стойности на серумния калций, преди и след лечение със севеламер хидрохлорид и синакалцет, се установи статистическа значима разлика в двата периода на измерване ($t = 8.866$, $p=0.001$). Стойности на калция преди лечението са по-ниски (2.51 ± 0.11), спрямо стойностите след лечение със севеламер хидрохлорид – (2.31 ± 0.01).

При сравнение на стойности на серумния фосфор, , преди и след лечение със севеламер хидрохлорид и синакалцет, се установи статистическа значимост в двата периода ($t = 15.608$, $p=0.001$). Стойности на фосфор преди лечението са по-високи (2.07 ± 0.2), спрямо стойностите след лечението (1.75 ± 0.22).

Резултатите от сравнението на стойностите на РТН, преди и след проведеното лечение със севеламер хидрохлорид и синакалцет, показват статистическа значима разлика в двата периода на измерване ($t = 7.178$, $p=0.001$). Средните стойности на РТН преди лечението са по-високи (1353.6 ± 607.08), спрямо стойностите след лечението (964.4 ± 468.96).

От проведеното изследване, се доказва, че лечението, както с калциев карбонат, така и комбинация от севеламер и *cinacalcet* показват статистическа значимост по отношение на серумния калций и фосфор при пациентите на диализа, стойности преди лечение са близки със стойностите след лечението и с двата медикамента. Стойностите на паратхормона остават без съществена промяна при лечение с калциев карбонат, и са значително по-ниски след комбинираното лечение със севеламер хидрохлорид и калцимитетик (*cinacalcet*).

Задача 3. Да се потърси корелация между етелкалцетид и маркерите на костно-минералният метаболизъм при пациенти на хемодиализа и да се проследи ефективността и безопасността му за преодоляване на хиперфосфатемията.

В клиника по нефрология и диализа към УМБАЛ „Св.Марина“ - Варна за период от 12 месеца се проследяват 27 болни (12 жени и 15 мъже) на хемодиализа на лечение с етелкалцитид (*Parsabiv i.v.*)

Пациентите провеждат хемодиализа 3 пъти седмично по 4 часа - бикарбонатна диализна процедура. Изследваните пациенти са с високи изходни стойности на Ca, P и РТН преди започването на лечението им. Приложението на *Parsabiv* е в доза 12.5 mg/седмично, като се прилага интравенозно в края на всеки диализен сеанс.

Настоящият анализ на получените резултати се основава на сравняване на стойностите на Ca, P и iPTH на всеки 3 месеца за период от 12 месеца при лечението с *Parsabiv*.

Сравняване стойностите на серумния калций :

На таблица 3.1. е направена описателна характеристика на измерванията на показателите на всеки 3 месеца от започване на лечение с Parsabiv i.v.

Таблица 3.1. описателна статистика на показателите

Калций	преди	3м	6м	9м	12м
брой	27	27	27	27	27
Средно аритметично	2.67	2.26	2.44	2.29	2.29
медиана	2.66	2.22	2.45	2.30	2.30
Стандартно отклонение	0.0542	0.124	0.122	0.109	0.0594
Мин.стойност	2.59	2.05	2.10	2.10	2.20
Макс-стойност	2.78	2.50	2.60	2.50	2.40

На таблица 3.2. е направена описателна характеристика на измерванията на показателите на всеки 3 месеца от започване на лечение с Parsabiv i.v. по пол

Таблица 3.2. описателна статистика на показателите по пол

		преди	3м	6м	9м	12м
брой	ж	12	12	12	12	12
	м	15	15	15	15	15
Средно аритметично	ж	2.67	2.28	2.45	2.28	2.30
	м	2.67	2.25	2.43	2.30	2.28
медиана	ж	2.66	2.26	2.48	2.30	2.30
	м	2.66	2.20	2.40	2.30	2.30
Стндандартно отклонение	ж	0.0585	0.125	0.0988	0.0904	0.0656
	м	0.0524	0.124	0.141	0.124	0.0556
Мин.стойност	ж	2.59	2.10	2.25	2.15	2.20
	м	2.59	2.05	2.10	2.10	2.20
Макс.стойност	ж	2.78	2.50	2.60	2.40	2.40
	м	2.75	2.45	2.60	2.50	2.40

Резултатите от анализа, показват статистически значими разлики, както при сравняване стойностите на калций за изследвания период (табл. 3.3.), така и при сравняване по пол.(табл. 3.4.).

Таблица 3.3. сравняване стойностите на серумния калций при лечение с Parsabiv i.v.

Comparison (F=7.14, p<0.014)						
RM Factor 1	RM Factor 1	Mean Difference	SE	df	t	p
Калций, преди лечение	- калций 3м след лечение	0.40492	0.0220	25.0	18.3981	<0.001
	- калций 6м след лечение	0.23300	0.0239	25.0	9.7419	<0.001
	- калций 9м след лечение	0.38092	0.0227	25.0	16.7644	<0.001
	- калций 12м след лечение	0.37967	0.0156	25.0	24.2888	<0.001
калций 3м след лечение	- калций 6м след лечение	-0.17192	0.0228	25.0	-7.5289	<0.001
	- калций 9м след лечение	-0.02400	0.0210	25.0	-1.1424	0.783
	- калций 12м след лечение	-0.02525	0.0193	25.0	-1.3074	0.689
калций 6м след лечение	- калций 9м след лечение	0.14792	0.0216	25.0	6.8394	<0.001
	- калций 12м след лечение	0.14667	0.0215	25.0	6.8088	<0.001
калций 9м след лечение	- калций 12м след лечение	-0.00125	0.0157	25.0	-0.0795	1.000

Таблица 3.4. сравняване стойностите на серумния калций при лечение с Parsabiv i.v. и по пол

Comparison (F=2.15, p=0.431)				Mean Difference	SE	df	t	p	
RM Factor 1	A	RM Factor 1	A						
Калций преди лечение	ж	-	Калций преди лечение	м	-0.00683	0.0214	25.0	-0.320	1.000
			калций 3м след лечение	ж	0.38250	0.0328	25.0	11.659	<0.001
			калций 3м след лечение	м	0.42050	0.0359	25.0	11.726	<0.001
			калций 6м след лечение	ж	0.22000	0.0357	25.0	6.170	<0.001
			калций 6м след лечение	м	0.23917	0.0358	25.0	6.672	<0.001
			калций 9м след лечение	ж	0.38917	0.0339	25.0	11.489	<0.001
			калций 9м след лечение	м	0.36583	0.0327	25.0	11.200	<0.001
			калций 12м след лечение	ж	0.37000	0.0233	25.0	15.879	<0.001
	м	-	калций 12м след лечение	м	0.38250	0.0223	25.0	17.181	<0.001
			калций 3м след лечение	ж	0.38933	0.0386	25.0	10.075	<0.001
			калций 3м след лечение	м	0.42733	0.0293	25.0	14.563	<0.001
			калций 6м след лечение	ж	0.22683	0.0386	25.0	5.873	<0.001
			калций 6м след лечение	м	0.24600	0.0319	25.0	7.714	<0.001

Таблица 3.4. сравняване стойностите на серумния калций при лечение с Parsabiv i.v. и по пол

Comparison (F=2.15, p=0.431)				Mean Difference	SE	df	t	p
RM Factor 1	A	RM Factor 1	A					
калций 3м след лечение	-	калций 9м след лечение	ж	0.39600	0.0349	25.0	11.340	< 0.001
	-	калций 9м след лечение	м	0.37267	0.0303	25.0	12.301	< 0.001
	-	калций 12м след лечение	ж	0.37683	0.0225	25.0	16.765	< 0.001
	-	калций 12м след лечение	м	0.38933	0.0208	25.0	18.680	< 0.001
	ж	калций 3м след лечение	м	0.03800	0.0482	25.0	0.789	0.998
	-	калций 6м след лечение	ж	-0.16250	0.0340	25.0	-4.774	0.002
	-	калций 6м след лечение	м	-0.14333	0.0482	25.0	-2.975	0.137
	-	калций 9м след лечение	ж	0.00667	0.0313	25.0	0.213	1.000
	-	калций 9м след лечение	м	-0.01667	0.0459	25.0	-0.363	1.000
	-	калций 12м след лечение	ж	-0.01250	0.0288	25.0	-0.434	1.000
	-	калций 12м след лечение	м	-3.78e-16	0.0391	25.0	9.66e-15	1.000
	м	калций 6м след лечение	ж	-0.20050	0.0482	25.0	-4.162	0.010
	-	калций 6м след лечение	м	-0.18133	0.0304	25.0	-5.956	<0.001

Таблица 3.4. сравняване стойностите на серумния калций при лечение с Parsabiv i.v. и по пол

Comparison (F=2.15, p=0.431)				Mean Difference	SE	df	t	p	
RM Factor 1	A	RM Factor 1	A						
калций 6м след лечение	-	калций 9м след лечение	ж	-0.03133	0.0453	25.0	-0.692	0.999	
	-	калций 9м след лечение	м	-0.05467	0.0280	25.0	-1.952	0.637	
	-	калций 12м след лечение	ж	-0.05050	0.0365	25.0	-1.383	0.922	
	-	калций 12м след лечение	м	-0.03800	0.0258	25.0	-1.476	0.889	
	ж	-	калций 6м след лечение	м	0.01917	0.0482	25.0	0.398	1.000
	-	калций 9м след лечение	ж	0.16917	0.0322	25.0	5.247	< 0.001	
	-	калций 9м след лечение	м	0.14583	0.0458	25.0	3.181	0.091	
	-	калций 12м след лечение	ж	0.15000	0.0321	25.0	4.671	0.003	
	-	калций 12м след лечение	м	0.16250	0.0391	25.0	4.154	0.010	
	м	-	калций 9м след лечение	ж	0.15000	0.0452	25.0	3.315	0.069
	-	калций 9м след лечение	м	0.12667	0.0288	25.0	4.393	0.006	
	-	калций 12м след лечение	ж	0.13083	0.0365	25.0	3.583	0.038	
	-	калций 12м след лечение	м	0.14333	0.0287	25.0	4.991	0.001	
	калций 9м след лечение	ж	-	калций 9м след лечение	м	-0.02333	0.0428	25.0	-0.546

Таблица 3.4. сравняване стойностите на серумния калций при лечение с Parsabiv i.v. и по пол

Comparison (F=2.15, p=0.431)				Mean Difference	SE	df	t	p
RM Factor 1	A	RM Factor 1	A					
	-	калций 12м след лечение	ж	-0.01917	0.0234	25.0	-0.818	0.998
	-	калций 12м след лечение	м	-0.00667	0.0355	25.0	-0.188	1.000
	м -	калций 12м след лечение	ж	0.00417	0.0334	25.0	0.125	1.000
	-	калций 12м след лечение	м	0.01667	0.0210	25.0	0.795	0.998
калций 12м след лечение	ж -	калций 12м след лечение	м	0.01250	0.0233	25.0	0.536	1.000

От получените резултати се установи, статистическа значимост, както при мъжете, така и при жените след трети месец от лечението с Parsabiv 12.5mg i.v./седмично ($p < 0.001$). Серумните концентрации на калция се понижават при 62% от болните, след което се включва и лечение с калциев карбонат 600mg 2x600 mg/дневно с корекция в диализния разтвор от A11 – 1,25 Ca²⁺ на A13.0 - 1,50 Ca²⁺ два пъти седмично и A13.1 – 1.75 Ca²⁺ веднъж седмично. Ефектът от корекцията и комбинативното лечение се отчете още след 6-ти месец и серумния калций достигна референтни стойности.

Сравняване стойностите на серумния фосфор :

На таблица 3.5. е направена описателна характеристика на измерванията на показателите на всеки 3 месеца при лечение с Parsabiv i.v.

Таблица 3.5. описателна статистика на показателите

фосфор	преди	3м	6м	9м	12м
брой	27	27	27	27	27
Средно аритметично	2.19	2.08	1.77	1.36	1.57
медиана	2.20	2.10	1.80	1.30	1.20
Стандартно отклонение	0.0923	0.155	0.214	0.312	1.50
Мин.стойност	2.00	1.70	1.30	0.900	0.900
Макс.стойност	2.33	2.30	2.10	1.90	1.80

На таблица 3.6. е направена описателна характеристика на измерванията на показателите на всеки 3 месеца при лечение с Parsabiv i.v. и по пол

Таблица 3.6. описателна статистика на показателите и по пол

фосфор		преди	3м	6м	9м	12м
брой	ж	12	12	12	12	12
	м	15	15	15	15	15
Средно аритметично	ж	2.19	2.13	1.86	1.51	1.32

фосфор		преди	3м	6м	9м	12м
	м	2.18	2.04	1.69	1.24	1.77
медиана	ж	2.20	2.15	1.88	1.48	1.25
	м	2.20	2.05	1.70	1.20	1.20
Стандартно отклонение	ж	0.0726	0.112	0.163	0.313	0.260
	м	0.108	0.177	0.224	0.262	2.01
Мин.стойност	ж	2.05	1.90	1.50	0.900	0.900
	м	2.00	1.70	1.30	0.900	0.900
Макс.стойност	ж	2.30	2.30	2.10	1.90	1.80
	м	2.33	2.30	2.00	1.70	1.80

На третия месец от лечението с Parsabiv i.v. не се установи статистическа значимост, както при жените ($p=0.568$) така и при мъжете ($p=0.092$) относно стойностите на серумния фосфор. На 3-ти месец се започна и лечение с Sevelamer 800mg 3x1tb/дневно p.os., като след шести месец при 80% от пациентите са достигнати нормални стойности на серумният фосфор. Резултатите от анализа показаха статистически значими разлики след 6-ти,9-ти и 12-ти месец от лечението ($p<0.001$); (табл. 3.7.).

Таблица 3.7. сравняване стойностите на серумния фосфор при лечение с Parsabiv i.v.

Comparison (F=6.29, $p<0.001$)							
RM Factor 1		RM Factor 1	Mean Difference	SE	df	t	p
фосфор преди лечение	-	фосфор 3м след лечение	0.105	0.0212	25.0	4.956	1.000
	-	фосфор 6м след лечение	0.411	0.0290	25.0	14.196	<0.001

Comparison (F=6.29, p<0.001)						
RM Factor 1	RM Factor 1	Mean Difference	SE	df	t	p
	- фосфор 9м след лечение	0.809	0.0481	25.0	16.808	<0.001
	- фосфор 12м след лечение	0.637	0.2980	25.0	2.139	0.0235
Фосфор 3м след лечение	- Фосфор 6м след лечение	0.307	0.0176	25.0	17.408	<0.001
	- Фосфор 9м след лечение	0.704	0.0446	25.0	15.788	<0.001
	- Фосфор 12м след лечение	0.533	0.3019	25.0	1.764	0.415
фосфор 6м след лечение	- фосфор 9м след лечение	0.397	0.0369	25.0	10.764	<0.001
	- фосфор 12м след лечение	0.226	0.3071	25.0	0.736	0.946
фосфор 9м след лечение	- фосфор 12м след лечение	-0.171	0.3040	25.0	-0.563	0.979

При сравнителния анализ на стойностите на серумния фосфор по отношение на половата характеристика при групата на пациентите на лечение Parsabiv 12.5mg i.v/седмично не се доказва статистически значима разлика ($p < 0.396$) между мъжете и жените (табл. 3.8.).

Таблица 3.8. сравняване стойностите на серумния фосфор при лечение с Parsabiv i.v. и по пол

Comparison (F=1.03, p<0.396)									
RM Factor 1	A	RM Factor 1	A	Mean Difference	SE	df	t	p	
Фосфор преди лечение	ж	-	Фосфор преди лечение	м	0.00667	0.0364	25.0	0.183	1.000
		-	Фосфор 3м след лечение	ж	0.06500	0.0315	25.0	2.061	0.568
		-	Фосфор 3м след лечение	м	0.15133	0.0476	25.0	3.177	0.092
		-	Фосфор 6м след лечение	ж	0.33083	0.0432	25.0	7.658	< 0.001
		-	Фосфор 6м след лечение	м	0.49867	0.0583	25.0	8.554	< 0.001
		-	Фосфор 9м след лечение	ж	0.67750	0.0717	25.0	9.446	< 0.001
		-	Фосфор 9м след лечение	м	0.94667	0.0786	25.0	12.045	< 0.001
		-	Фосфор 12м след лечение	ж	0.86500	0.4442	25.0	1.947	0.640

Comparison (F=1.03, p<0.396)								
RM Factor 1	A	RM Factor 1	A	Mean Difference	SE	df	t	p
	-	Фосфор 12м след лечение	м	0.41667	0.3922	25.0	1.062	0.984
м	-	Фосфор 3м след лечение	ж	0.05833	0.0500	25.0	1.166	0.971
	-	Фосфор 3м след лечение	м	0.14467	0.0282	25.0	5.130	< 0.001
	-	Фосфор 6м след лечение	ж	0.32417	0.0626	25.0	5.180	< 0.001
	-	Фосфор 6м след лечение	м	0.49200	0.0386	25.0	12.732	< 0.001
	-	Фосфор 9м след лечение	ж	0.67083	0.0860	25.0	7.804	< 0.001
	-	Фосфор 9м след лечение	м	0.94000	0.0642	25.0	14.652	< 0.001
	-	Фосфор 12м след лечение	ж	0.85833	0.4381	25.0	1.959	0.632
	-	Фосфор 12м след лечение	м	0.41000	0.3973	25.0	1.032	0.987
Фосфор 3м след лечение	ж	Фосфор 3м след лечение	м	0.08633	0.0587	25.0	1.471	0.891
	-	Фосфор 6м след лечение	ж	0.26583	0.0263	25.0	10.125	< 0.001
	-	Фосфор 6м след лечение	м	0.43367	0.0676	25.0	6.411	< 0.001
	-	Фосфор 9м след лечение	ж	0.61250	0.0665	25.0	9.216	< 0.001
	-	Фосфор 9м след лечение	м	0.88167	0.0858	25.0	10.281	< 0.001

Comparison (F=1.03, p<0.396)								
RM Factor 1	A	RM Factor 1	A	Mean Difference	SE	df	t	p
	-	Фосфор 12м след лечение	ж	0.80000	0.4500	25.0	1.778	0.742
	-	Фосфор 2м след лечение	м	0.35167	0.3937	25.0	0.893	0.995
м	-	Фосфор 6м след лечение	ж	0.17950	0.0697	25.0	2.575	0.279
	-	Фосфор 6м след лечение	м	0.34733	0.0235	25.0	14.791	< 0.001
	-	Фосфор 9м след лечение	ж	0.52617	0.0913	25.0	5.764	< 0.001
	-	Фосфор 9м след лечение	м	0.79533	0.0594	25.0	13.379	< 0.001
	-	Фосфор 12м след лечение	ж	0.71367	0.4392	25.0	1.625	0.824
	-	Фосфор 12м след лечение	м	0.26533	0.4025	25.0	0.659	1.000
Фосфор 6м след лечение	ж	Фосфор 6м след лечение	м	0.16783	0.0774	25.0	2.169	0.501
	-	Фосфор 9м след лечение	ж	0.34667	0.0550	25.0	6.300	< 0.001
	-	Фосфор 9м след лечение	м	0.61583	0.0936	25.0	6.577	< 0.001
	-	Фосфор 12м след лечение	ж	0.53417	0.4577	25.0	1.167	0.971
	-	Фосфор 12м след лечение	м	0.08583	0.3955	25.0	0.217	1.000
м	-	Фосфор 9м след лечение	ж	0.17883	0.0973	25.0	1.839	0.706
	-	Фосфор 9м след лечение	м	0.44800	0.0492	25.0	9.103	< 0.001

Comparison (F=1.03, p<0.396)								
RM Factor 1	A	RM Factor 1	A	Mean Difference	SE	df	t	p
	-	Фосфор 12м след лечение	ж	0.36633	0.4405	25.0	0.832	0.997
	-	Фосфор 12м след лечение	м	-0.08200	0.4094	25.0	-0.200	1.000
Фосфор 9м след лечение	ж	Фосфор 9м след лечение	м	0.26917	0.1106	25.0	2.433	0.349
	-	Фосфор 12м след лечение	ж	0.18750	0.4531	25.0	0.414	1.000
	-	Фосфор 12м след лечение	м	-0.26083	0.3999	25.0	-0.652	1.000
	м	Фосфор 12м след лечение	ж	-0.08167	0.4436	25.0	-0.184	1.000
	-	Фосфор 12м след лечение	м	-0.53000	0.4053	25.0	-1.308	0.943
Фосфор 12м след лечение	ж	Фосфор 12м след лечение	м	-0.44833	0.5869	25.0	-0.764	0.999

Сравняване стойностите на iPTH :

На таблица 3.9. е направена описателна характеристика на измерванията на показателите на всеки 3 месеца при на лечение с Parsabiv i.v.

Таблица 3.9. описателна статистика на показателите

РТН	преди	3м	6м	9м	12м
брой	27	27	27	27	27
Средно аритметично	1248	964	711	414	318
медиана	950	800	650	310	250
Стандартно отклонение	626	432	275	223	157
Мин.стойност	750	620	410	190	160
Макс.стойност	2500	2200	1500	1050	720

На таблица 3.10. е направена описателна характеристика на РТН на всеки 3 месеца при лечение с Parsabiv i.v. и по пол

Таблица 3.10. описателна статистика на показателите и по пол

РТН	пол	преди	3м	6м	9м	12м
брой	ж	12	12	12	12	12
	м	15	15	15	15	15
Средно аритметично	ж	0	0	0	0	0
	м	0	0	0	0	0
медиана	ж	1328	927	688	384	333
	м	1184	995	729	438	306
Стандартно отклонение	ж	1000	735	605	295	250
	м	950	820	680	320	250
Мин.стойност	ж	718	385	226	213	179

РТН	пол	преди	3м	6м	9м	12м
Макс.стойност	м	559	477	316	235	141
	ж	750	620	420	190	160
брой	м	790	620	410	230	190
	ж	2500	1700	1150	780	650
	м	2500	2200	1500	1050	720

При сравняване на стойностите на РТН резултатите от анализа, показват статистически значими разлики $p < 0.001$ (Таблица 3.11.), а по отношение на половата характеристика не се установи статистическа значимост $p = 0.354$ (таблица 3.12.)

Таблица 3.11. сравняване стойностите на РТН при лечение с Parsabiv i.v.

Comparison (F=87.22, p=0.001)						
RM Factor 1	RM Factor 1	Mean Difference	SE	df	t	p
РТН лечение	- РТН 3м след лечение	295.5	50.1	25.0	5.89	<0.001
	- РТН 6м след лечение	547.3	80.3	25.0	6.82	<0.001
	- РТН 9м след лечение	845.1	85.9	25.0	9.83	<0.001
	- РТН 12м след лечение	937.1	94.7	25.0	9.89	<0.001
РТН 3м след лечение	- РТН 6м след лечение	251.8	39.6	25.0	6.36	<0.001
	- РТН 9м след лечение	549.6	49.4	25.0	11.13	<0.001

Comparison (F=87.22, p=0.001)						
RM Factor 1	RM Factor 1	Mean Difference	SE	df	t	p
	- PTH 12м след лечение	641.6	58.7	25.0	10.92	<0.001
PTH 6м след лечение	- PTH 9м след лечение	297.8	22.0	25.0	13.52	<0.001
	- PTH 12м след лечение	389.8	30.6	25.0	12.73	<0.001
PTH 9м след лечение	- PTH 12м след лечение	92.0	16.1	25.0	5.72	<0.001

Таблица 3.12. сравняване стойностите на PTH при лечение с Parsabiv i.v. и по пол

Comparison (F=1.12, p=0.354)							
RM Factor 1	RM Factor 1	A	Mean Difference	SE	df	t	p
PTH преди лечение	ж - PTH преди лечение	м	144.3	245.5	25.0	0.588	1.000
	- PTH 3м след лечение	ж	401.7	74.7	25.0	5.373	<0.001

Comparison (F=1.12, p=0.354)							
RM Factor 1	RM Factor 1	A	Mean Difference	SE	df	t	p
-	РТН 3м след лечение	м	333.7	215.2	25.0	1.550	0.859
-	РТН 6м след лечение	ж	640.0	119.7	25.0	5.347	<0.001
-	РТН 6м след лечение	м	599.0	196.8	25.0	3.044	0.120
-	РТН 9м след лечение	ж	944.2	128.1	25.0	7.370	<0.001
-	РТН 9м след лечение	м	890.3	192.1	25.0	4.636	0.003
-	РТН 12м след лечение	ж	995.8	141.2	25.0	7.053	<0.001
-	РТН 12м след лечение	м	1022.7	187.6	25.0	5.452	<0.001
м -	РТН 3м след лечение	ж	257.3	206.9	25.0	1.243	0.957
-	РТН 3м след лечение	м	189.3	66.9	25.0	2.832	0.179
-	РТН 6м след лечение	ж	495.7	182.6	25.0	2.715	0.221
-	РТН 6м след лечение	м	454.7	107.1	25.0	4.247	0.008
-	РТН 9м след лечение	ж	799.8	176.2	25.0	4.540	0.004
-	РТН 9м след лечение	м	746.0	114.6	25.0	6.510	<0.001

Comparison (F=1.12, p=0.354)								
RM Factor 1		RM Factor 1	A	Mean Difference	SE	df	t	p
	-	РТН 12м след лечение	ж	851.5	170.0	25.0	5.009	0.001
	-	РТН 12м след лечение	м	878.3	126.3	25.0	6.955	< 0.001
РТН 3м след лечение	ж	РТН 3м след лечение	м	-68.0	169.9	25.0	-0.400	1.000
	-	РТН 6м след лечение	ж	238.3	59.0	25.0	4.039	0.013
	-	РТН 6м след лечение	м	197.3	145.8	25.0	1.353	0.930
	-	РТН 9м след лечение	ж	542.5	73.6	25.0	7.368	< 0.001
	-	РТН 9м след лечение	м	488.7	139.4	25.0	3.506	0.045
	-	РТН 12м след лечение	ж	594.2	87.6	25.0	6.784	< 0.001
	-	РТН 12м след лечение	м	621.0	133.1	25.0	4.665	0.003
	м	РТН 6м след лечение	ж	306.3	139.2	25.0	2.201	0.481
	-	РТН 6м след лечение	м	265.3	52.8	25.0	5.027	0.001
	-	РТН 9м след лечение	ж	610.5	130.7	25.0	4.673	0.003
	-	РТН 9м след лечение	м	556.7	65.9	25.0	8.452	< 0.001
	-	РТН 12м след лечение	ж	662.2	122.2	25.0	5.418	< 0.001
	-	РТН 12м след лечение	м	689.0	78.3	25.0	8.796	< 0.001

Comparison (F=1.12, p=0.354)									
RM Factor 1		RM Factor 1	A	Mean Difference	SE	df	t	p	
РТН 6м след лечение	ж	-	РТН 6м след лечение	м	-41.0	108.5	25.0	-0.378	1.000
		-	РТН 9м след лечение	ж	304.2	32.8	25.0	9.263	<0.001
		-	РТН 9м след лечение	м	250.3	99.7	25.0	2.512	0.309
	м	-	РТН 12м след лечение	ж	355.8	45.7	25.0	7.794	<.001
		-	РТН 12м след лечение	м	382.7	90.7	25.0	4.219	0.009
		-	РТН 9м след лечение	ж	345.2	97.3	25.0	3.546	0.042
		-	РТН 9м след лечение	м	291.3	29.4	25.0	9.920	<0.001
		-	РТН 12м след лечение	ж	396.8	85.7	25.0	4.632	0.003
		-	РТН 12м след лечение	м	423.7	40.8	25.0	10.375	<0.001
РТН 9м след лечение	ж	-	РТН 9м след лечение	м	-53.8	87.4	25.0	-0.616	1.000
		-	РТН 12м след лечение	ж	51.7	24.0	25.0	2.156	0.509
	м	-	РТН 12м след лечение	м	78.5	77.0	25.0	1.019	0.988
		-	РТН 12м след лечение	ж	105.5	74.2	25.0	1.422	0.909

Comparison (F=1.12, p=0.354)							
RM Factor 1	RM Factor 1	A	Mean Difference	SE	df	t	p
	РТН 12м след лечение	м	132.3	21.4	25.0	6.175	< 0.001
РТН 12м след лечение	ж - РТН 12м след лечение	м	26.8	61.6	25.0	0.435	1.000

От получените резултати се установи, че повече от 50% от пациентите на етелкалцетид (Parsabiv) достигат повече от 30% понижение на РТН още в първото тримесичие от лечението, а след 12 месеца - 70% от пациентите постигат 60% понижение на РТН.

Задача 4. Да се сравнят стойностите на серумния склеростин при преддиализни пациенти и пациенти, провеждащи хемодиализно лечение и да се направи оценка на ефекта от лечение с етелкалцетид (Parsabiv) върху нивата на серумния склеростин при пациентите на хемодиализа.

В клиника по нефрология и диализа на УМБАЛ „Св.Марина“ Варна се направи сравнителен анализ на стойностите на серумен склеростин при преддиализно болни (контролна група) и пациенти, провеждащи диализно лечение. Изследвани са общо 89 болни – 59 на ХД и 30 – контролна група.

Анализира се и ролята на етелкалцетид (Parsabiv) върху серумната концентрация на склеростин при диализните пациенти, като се разделят в две групи – 27 болни на ХД и на лечение с Parsabiv и 32 – на ХД без лечение с Parsabiv.

На таблица 4.1. е представена описателна характеристика на стойностите на склеростин при изследваните групи.

Таблица 4.1. описателна статистика на серумен склеростин при контролна група и група на ХД лечение

		бр	Средно аритметично	медиана	Стандартно отклонение	Стнд. грешка
стойност на Склеростин pmol/l	ХД	59	207	201	52.9	6.89
	Контрола	30	61.5	63.5	17.5	3.20

При сравняване на стойностите на склеростин при контролната група и групата на ХД лечение се откри статистическа значима разлика ($p < 0.001$) (табл.4.2.).

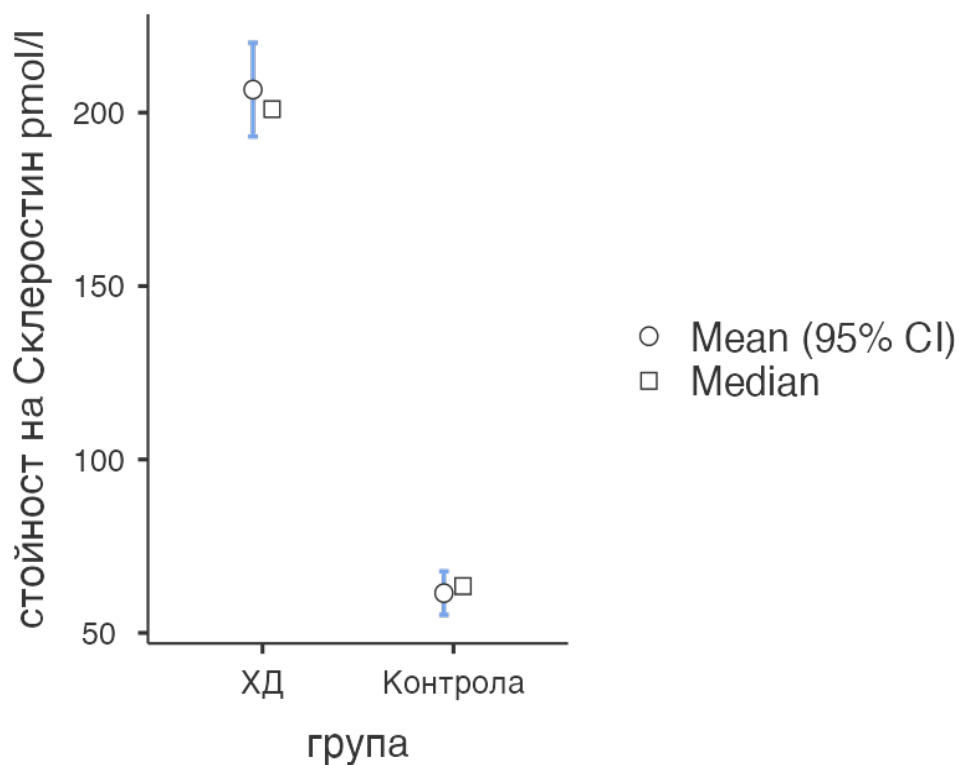
Таблица 4.2. сравняване стойностите на серуения склеростин при контролна група и група на ХД лечение

Independent Samples T-Test

		Statistic	df	p	Mean difference	SE difference	95% Confidence Interval	
							Lower	Upper
стойност на Склеростин pmol/l	Student's t	14.6 ^a	87.0	< 0.001	145	9.95	125	165

^a Levene's test is significant ($p < 0.05$), suggesting a violation of the assumption of equal variances

От получените резултати се установи, че пациентите, провеждащи екстракорпорално лечение са с до 3 пъти по-високи стойности на серумен склеростин, в сравнение с контролната група – преддиализни пациенти (фиг.4.3.)



Фиг. 4.3. сравняване стойностите на серуения склеростин при контролна група и група на ХД лечение

На таблица 4.4. се демонстрира описателна характеристика на стойностите на склеростин по пол при изследваните групи.

Таблица 4.4. описателна статистика на серумен склеростин по пол при контролна група и група на ХД

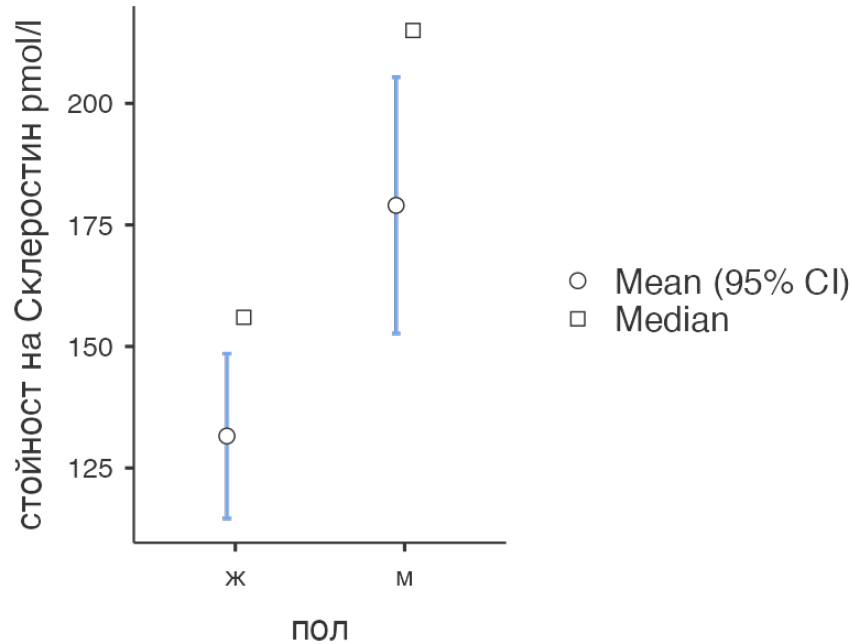
		бр	Средно аритметично	медиана	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
стойност на Склеростин pmol/l	ж	40	132	156	54.7	8.65
	м	49	179	215	94.0	13.4

От сравнителният анализ на стойностите на серумния склеростин по пол се установи статистическа значимост ($p < 0.001$) (табл. 4.5.)

Таблица 4.5. сравняване стойностите на серумния склеростин по пол

		Statistic	p	Mean difference	SE difference	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
стойност на Склеростин pmol/l	Mann-Whitney U	594	0.001	-56.0	-82.0	-30	

От анализа на резултатите се установи, че по отношение на половата характеристика мъжете са с по-високи стойности на серумен склеростин от жените. (фиг.4.6.)



Фиг. 4.6. сравняване стойностите на серумния склеростин по пол

Направи се оценка на ефекта от лечение с етелкалцетид (Parsabiv) върху нивата на серумния склеростин при пациентите на хемодиализа.

На таблица 4.7. се представя описателна характеристика на стойностите на склеростин при пациенти на хемодиализа с и без лечение с Parsabiv

Таблица 4.7. описателна статистика на серумен склеростин при пациенти с и без лечение с Parsabiv

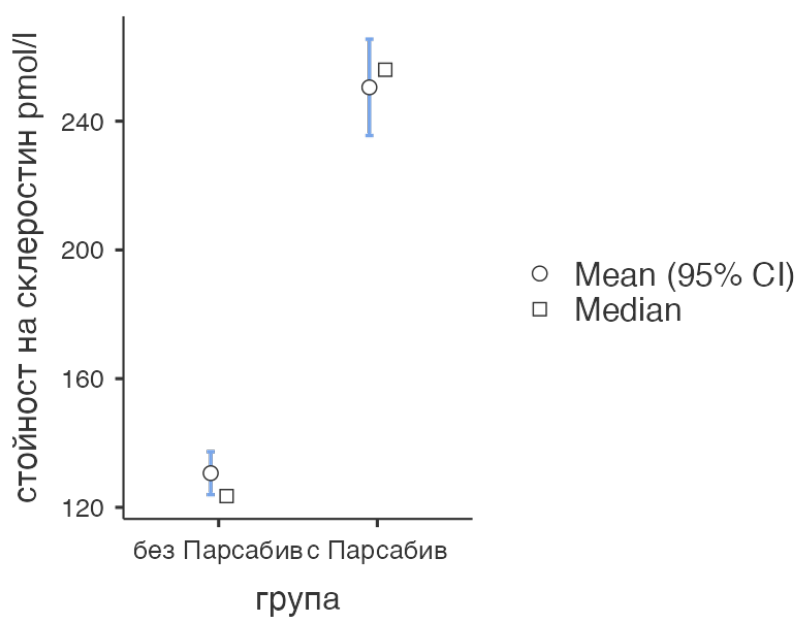
		бр	Средно аритметично	медиана	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
стойност на склеростин рmol/l	ХД без лечение с Парсабив	32	131	124	19.3	3.41
	ХД с лечение с Парсабив	27	251	256	39.7	7.64

От сравнителният анализ отново се установи статистическа значима разлика ($p < 0.001$) (табл.4.8.) (фиг.4.9.)

Таблица 4.8. сравняване стойностите на серумния склеростин при ХД пациенти на лечение с Parsabiv и ХД пациенти без лечение с Parsabiv

		Statistic	df	p	Mean difference	SE difference	95% Confidence Interval	
							Lower	Upper
стойност на склеростин pmol/l	Student's t	-15.1 ^a	57.0	<0.001	-120	7.93	-136	-104

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



Фиг.4.9. сравняване стойностите на серумния склеростин при ХД пациенти на лечение с Parsabiv и ХД пациенти без лечение с Parsabiv

От резултатите се установява, че етелкалцетид (Parsabiv) контролира вторичния хиперпаратиреозидизъм и повишава нивата на склеростин при пациенти на хемодиализа. (фиг.4.9.)

Задача 5. Да се анализира и сравни ефектът на конвекционалната хемодиализа и хемодиафилтрацията върху хиперфосфатемията при пациенти на диализа.

Изследвани са 14 болни (7 провеждащи ХД и 7 – ХДФ) за период от 6 месеца в клиника по нефрология и диализа към УМБАЛ „Св.Марина“ - Варна, използвайки се полисулфонен капилярен филтър (1.6м², 40микром влакно вътрешен диаметър и 200 микром дебелина на стената за ХД и ХДФ. Времето за лечение при всичките процедури бе 4 часа, скорост на притока на кръв 300ml/min. Диализните разтвори и УФ са еднакви при ХД и ХДФ. Стойностите на Са, Р бяха изследвани на 1-ви, 3-ти и 6-ти месец, стойностите на iPTH на 6-ти месец.

Направи се описателна статистика със стойности на серумния калций в групата на ХД пациенти (табл.5.1.) и пациенти на ХДФ (табл.5.2.)

Таблица 5.1. описателна характеристика на стойностите на серумния калций при пациенти на ХД

	N	Средно аритметично	Стандартно отклонение	Min	Max	ранкове
калций_1м	7	2.5143	0.14920	2.25	2.70	2.57
калций_3м	7	2.4500	0.08660	2.30	2.50	1.71
калций_6м	7	2.4429	0.07868	2.30	2.50	1.71

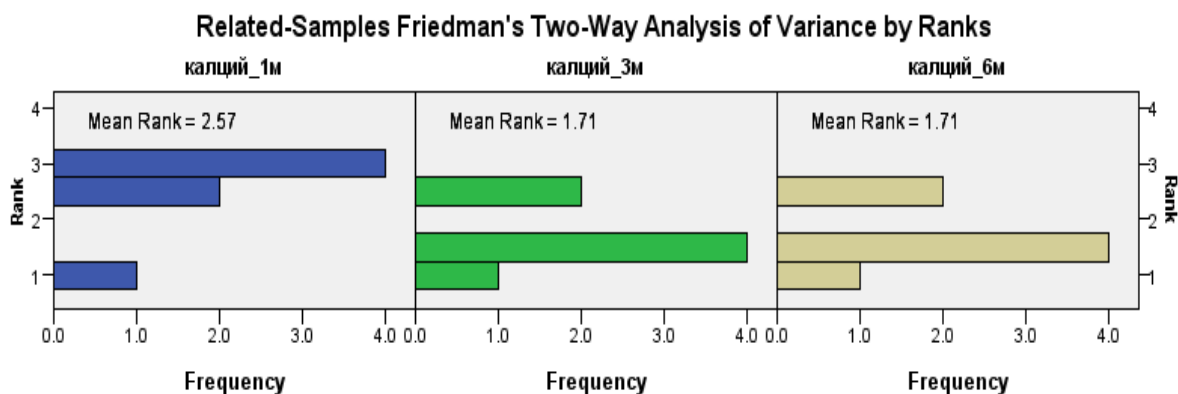
Интерпретират се ранковете от непараметричния тест, който показва, че те са еднакви на 3-ти и на 6-ти месец. Теста е статистически незначим, т.е. не се откриват разлики между периодите и измерванията ($X^2=4.571$, $p=0.102$).

Таблица 5.2. описателна характеристика на стойностите на серумния калций при пациенти на ХДФ

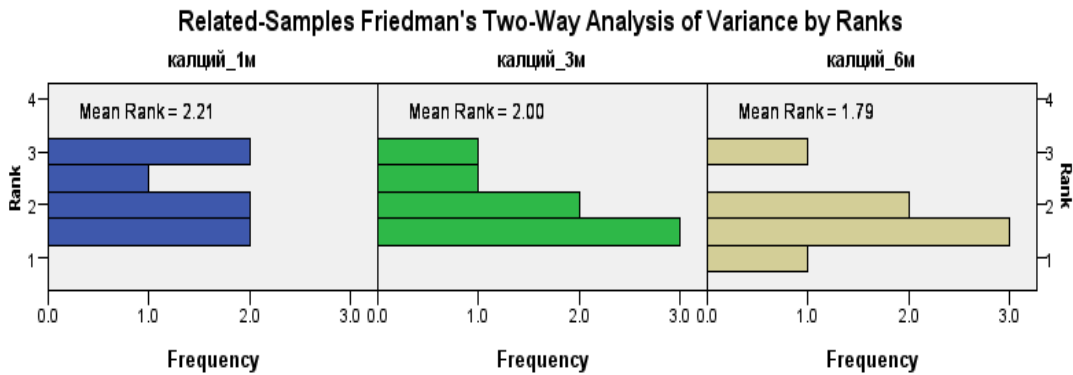
	N	Средно аритметично	Стандартно отклонение	Min	Max	ранкове
калций_1м	7	2.4214	0.15774	2.20	2.60	2.21
калций_3м	7	2.4143	0.13452	2.20	2.60	2.00
калций_6м	7	2.3886	0.11654	2.22	2.50	1.79

При пациентите на ХДФ, също не се установи статистическа значимост по отношение на стойности на серумния калций при периодите на изследванията ($X^2=1.20$, $p=0.549$)

Графично се демонстрират стойностите на серумния калций по ранкове в трите периода при ХД пациенти (фиг.5.3.) и групата на ХДФ (фиг.5.4.).



Фиг.5.3. сравняване стойностите на калций (Ca) в трите периода при пациенти на ХД

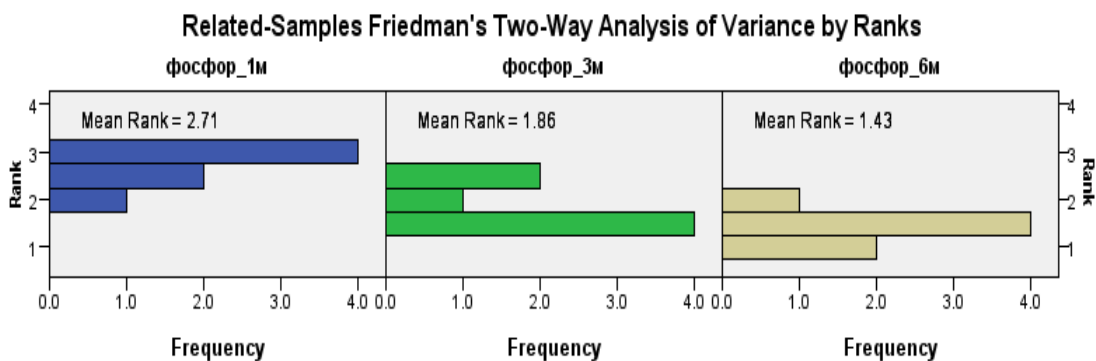


Фиг.5.4. сравняване стойностите на калций (Ca) по периоди при пациенти на ХДФ

Таблица 5.5. описателна характеристика на стойностите на серумния фосфор при пациенти на ХД

	N	Средно аритметично	Стандартно отклонение	Min	Max	ранкове
фосфор_1м	7	2.1000	0.11547	1.90	2.20	2.71
фосфор_3м	7	2.0429	0.12724	1.80	2.20	1.86
фосфор_6м	7	2.0143	0.12150	1.80	2.10	1.43

От анализа се установяват достоверни разлики между периодите и измерванията ($\chi^2=9.333$, $p=0.09$). На фиг.5.6. се илюстрират сравненията по ранкове в трите периода.

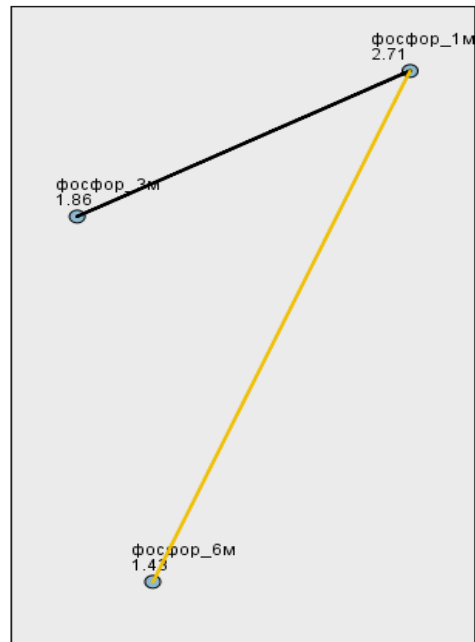


Фиг.5.6. сравняване стойностите на фосфор (P) в трите периода при пациенти на ХД

Статистическа значимост относно стойностите на серумния фосфор се установи само между 1-ви и 6-ти месец ($p=0.048$). В периода между 1-ви и 3-ти месец, както и между 3-ти и 6-ти не се установи статистически значима разлика.

На фиг.5.7. се посочват конкретните разлики в стойностите на фосфора през различните периоди (статистически значимата разлика между 1-ви и 6-ти месец е оцветена в жълто).

Pairwise Comparisons

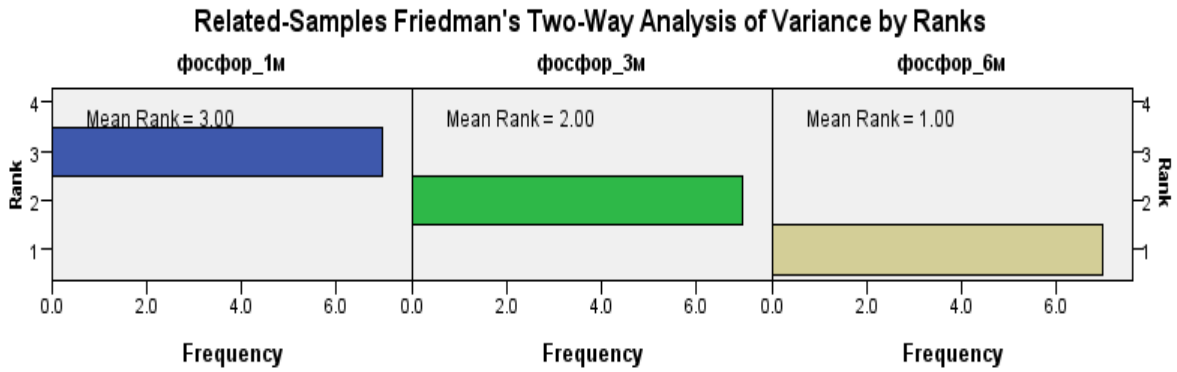


Each node shows the sample average rank.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
фосфор_6м-фосфор_3м	.429	.535	.802	.423	1.000
фосфор_6м-фосфор_1м	1.286	.535	2.405	.016	.048
фосфор_3м-фосфор_1м	.857	.535	1.604	.109	.326

Фиг.5.7. разлики в стойностите на фосфор (P) през различните периоди при пациенти на ХДФ

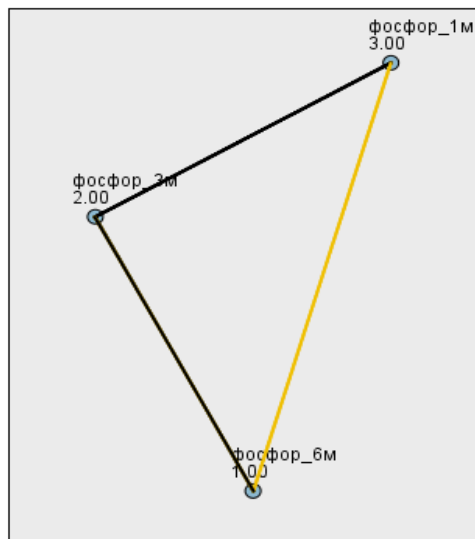
При пациентите провеждащи хемодиафилтрация, се установява статистически значима разлика по отношение на серумния фосфор при изследваните периоди ($X^2=14$, $p=0.001$). Установява се значително понижение на серумния P още на 3-ти месец от провеждането на ХДФ (фиг. 5.8.).



Фиг.5.8. сравняване стойностите на фосфор (P) в трите периода при пациенти на ХДФ

На фиг. 5.9. се посочват конкретните разлики на стойностите на фосфора в периодите, като статистическа значимост се регистрира между 1-ви и 6-ти месец.

Pairwise Comparisons



Each node shows the sample average rank.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
фосфор_6м-фосфор_3м	1.000	.535	1.871	.061	.184
фосфор_6м-фосфор_1м	2.000	.535	3.742	.000	.001
фосфор_3м-фосфор_1м	1.000	.535	1.871	.061	.184

Фиг.5.9. разлики в стойностите на фосфор (P) през различните периоди при пациенти на ХДФ

Таблица 5.10. описателна характеристика на стойностите на РТН при пациенти на ХД

ПТХ	N	Средно аритметично	медиана	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
Изходно ниво	7	1219	1050	587	222
6м	7	1107	1000	513	194

Таблица 5.11. описателна характеристика на стойностите на РТН при пациенти на ХДФ

	N	Средно аритметично	медиана	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
Изходно ниво	7	1080	850	636	240
6м	7	781	590	556	210

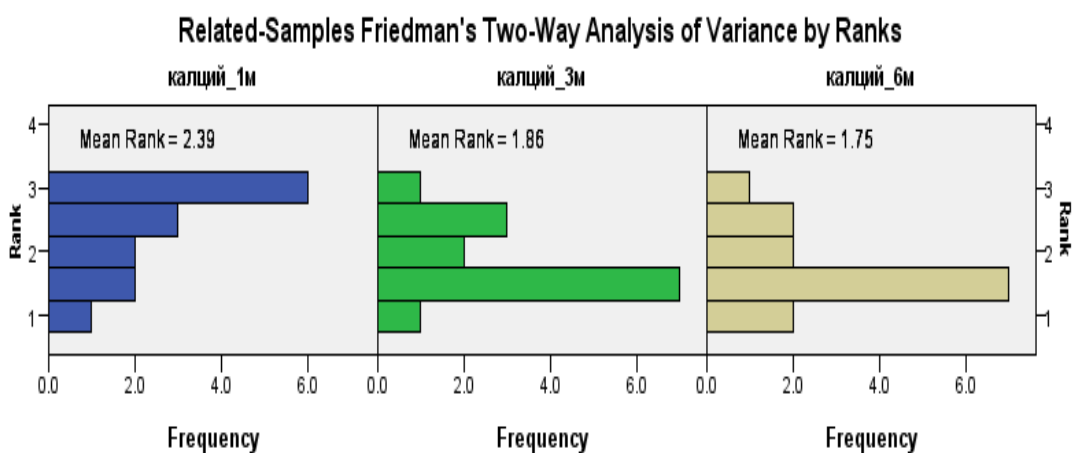
При анализа на стойностите на РТН при пациенти, провеждащи ХД не се доказва статистическа значимост между двата периода на изследване ($W=21$, $p=0.135$). Стойностите на РТН след 6-ти месец са близки до изходните, докато при пациентите на хемодиафилтрация серумния РТН има статистическа значима разлика ($W=28$, $p=0.016$).

Направи се сравнителен анализ на стойностите на Са, Р и РТН между двете групи пациенти на ХД и ХДФ.

При сравняване стойностите на калций между ХД и ХДФ пациенти не се откри статистическа значимост ($X^2=5.167$, $p=0.76$). Резултатите са описани на табл 5.12. и фиг. 5.13.

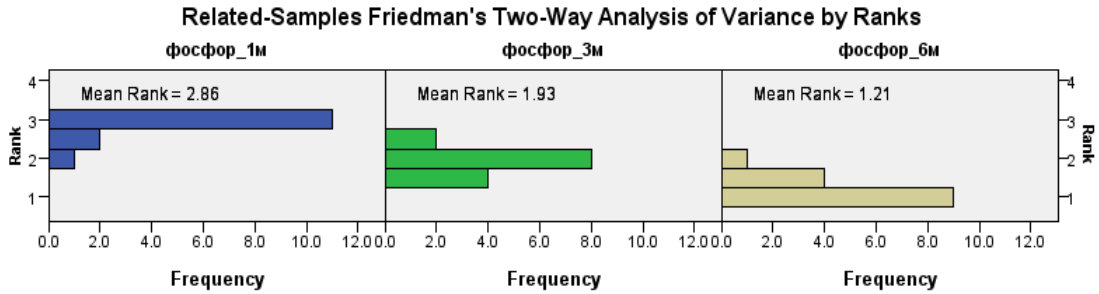
Таблица 5.12. описателна характеристика на сравнение стойностите на калций (Ca) при пациенти на ХД и ХДФ

	N	Средно аритметично	Стандартно отклонение	Min	Max	ранкове
калций_1м	14	2.4679	0.15518	2.20	2.70	2.39
калций_3м	14	2.4321	0.11026	2.20	2.60	1.86
калций_6м	14	2.4157	0.09959	2.22	2.50	1.75

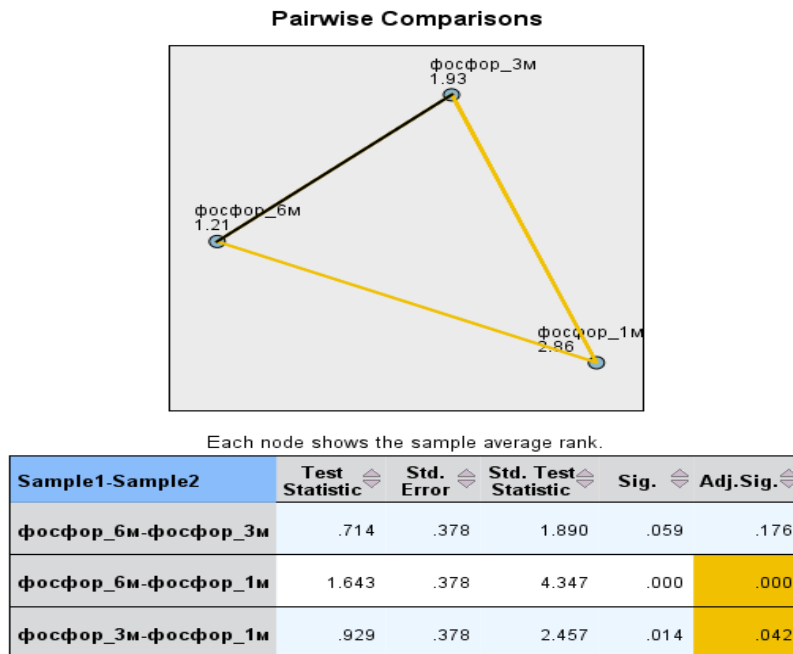


Фиг 5.13. сравняване стойностите на калций (Ca) в трите периода между пациенти на ХД и ХДФ

При сравнение на стойностите на фосфор между двете групи, се установи повишение на клирънса (Kd) на фосфатите (фиг.5.14.). Доказва се статистическа значимост между измерванията при ХД и ХДФ пациенти ($\chi^2=23.130$, $p=0.001$) (фиг.5.15.)



Фиг 5.14. сравняване стойностите на фосфор (P) в трите периода между пациенти на ХД и ХДФ



Фиг.5.15. сравнение в стойностите на фосфор (P) през различните периоди при пациенти на ХД и ХДФ

Значимите разликите са както между 1-ви и 6-ти месец ($F=1.643$, $p=0.0001$), така и между 1-ви и 3-ти месец ($F=0.929$, $p=0.042$).

Делът на пациентите, достигащи таргетните стойности на фосфор, се увеличава от 67% на 76% при пациенти на ХДФ и е стабилен при ХД пациенти (63% и 63%); разликата между групите има статистическа значимост ($P = 0,04$).

При ХДФ се установява по-добро на елиминиране на фосфор и може да се разглежда като допълнителна възможност за лечение на хиперфосфатемия при пациенти на диализа.

По отношение стойностите на РТН, чрез Wilcoxon test се установи статистическа разлика между двете групи след бмесеца ($W=36.50$, $p=0.038$). (табл. 5.16. и 5.17.)

Таблица 5.16. описателна характеристика на сравнение стойностите на паратхормон (РТН) при пациенти на ХД и ХДФ

	група	брой	Средно аритметично	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
ПТХ_начало	ХД	7	1218.5714	586.86820	221.81533
	ХДФ	7	1080.0000	636.23895	240.47572
ПТХ_6м	ХД	7	1107.1429	512.69596	193.78086
	ХДФ	7	781.4286	556.19027	210.22016

Таблица 5.17. сравнение стойностите на паратхормон (РТН) в трите периода между пациенти на ХД и ХДФ

	ПТХ_начало	ПТХ_6м
Wilcoxon W	42.500	36.500
Z	-1.289	-2.047
p	.209 ^b	0.038 ^b

След 6 месеца се наблюдават по-ниски стойности на PTH при пациенти на ХДФ, в сравнение с пациентите на ХД.

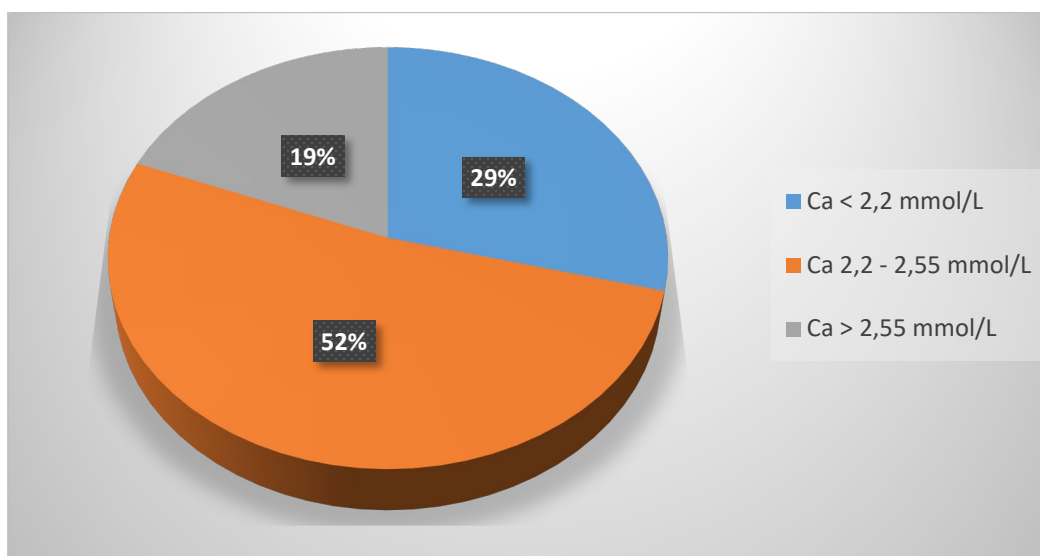
Задача 6. Да се анализира преживяемостта и качеството на живот при пациенти на диализно лечение по отношение на биохимичните маркери на КМН-ХБЗ

В клиника по нефрология и диализа на УМБАЛ “Св.Марина” - Варна се проведе сравнителен анализ за да се проучат факторите, влияещи върху свързаното със здравето качество на живот (HRQoL) при пациенти на диализно лечение.

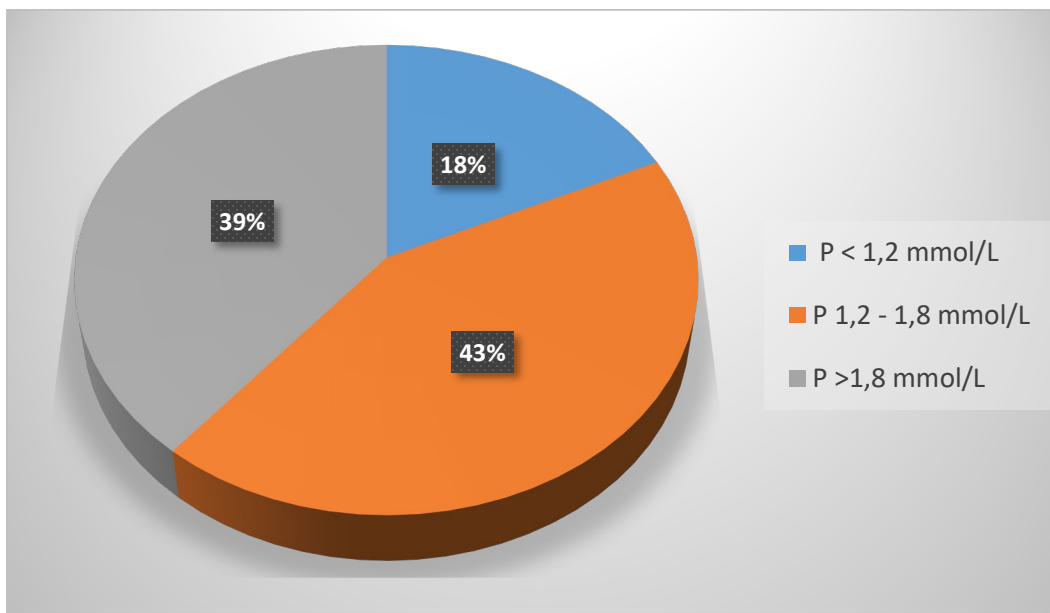
Изследвани са пациенти на ХД с давност повече от 1 година. Качеството на живот е оценено посредством анкетни карти.

Включени са 86 пациента на ХД с ниво на серумния интактен паратхормон е 153.55 ± 823.5 pg/ml; серумната концентрация на калция е $2,46 \pm 0,39$ mmol/l, концентрацията на серумния фосфор е $1,99 \pm 0,61$ mmol/l. Давността на ХБЗ G5, свързан с качеството на живот е $63,23 \pm 11,45$, а резултатът от KDQoL-SF-36 е $55,74 \pm 19,38$.

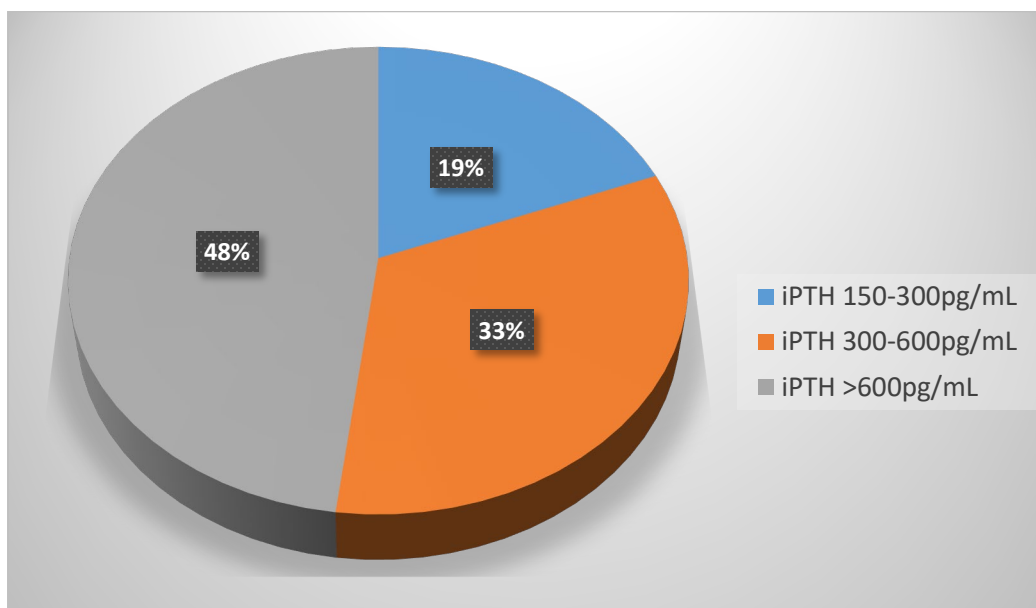
Пациентите се разпределиха в три групи според стойностите на серумния Ca (Ca <2,2 mmol/l; Ca 2,2-2,55 mmol/l и Ca >2,55 mmol/l); според серумните концентрации на P (P <1,2 mmol/l; P 1,2-1,8 mmol/l и P > 1,8 mmol/l) и според стойностите на PTH (iPTH 150-300pg/ml; iPTH – 300 – 600 pg/ml и iPTH над 600 pg/ml).



Фиг. 6.1. Разпределение на болните според стойностите на серумния калций



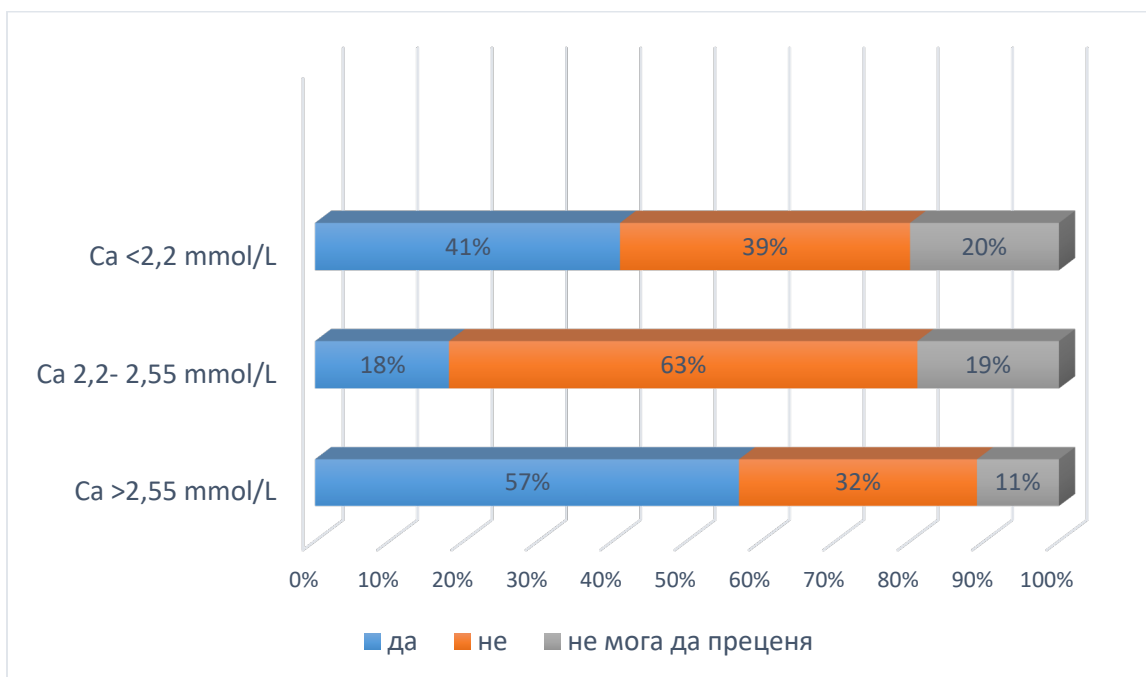
Фиг. 6.2. Разпределение на болните според стойностите на серумния фосфор



Фиг. 6.3. Разпределение на болните според стойностите на iPTH

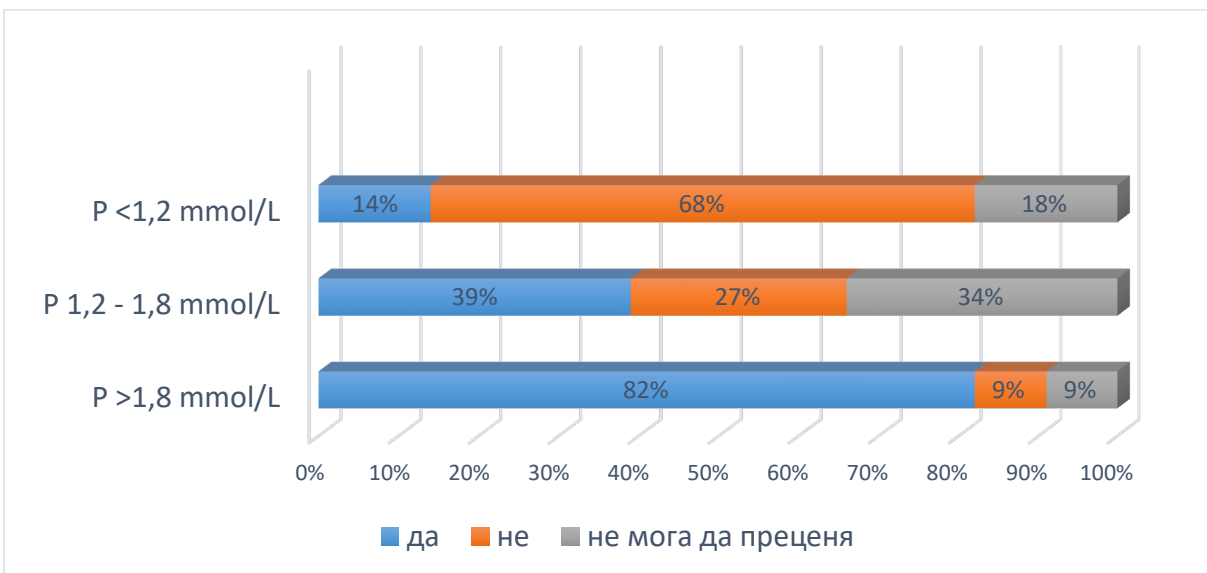
На следващите фигури се демонстрира разпределенията на конкретните отговори на болните от въпросите от анкетата.

На фиг 6.4., фиг. 6.5. и фиг. 6.6. е обобщена оценката на влиянието на хемодиализната процедура върху физическата активност и издръжливост в зависимост от стойностите на Ca, P и iPTH



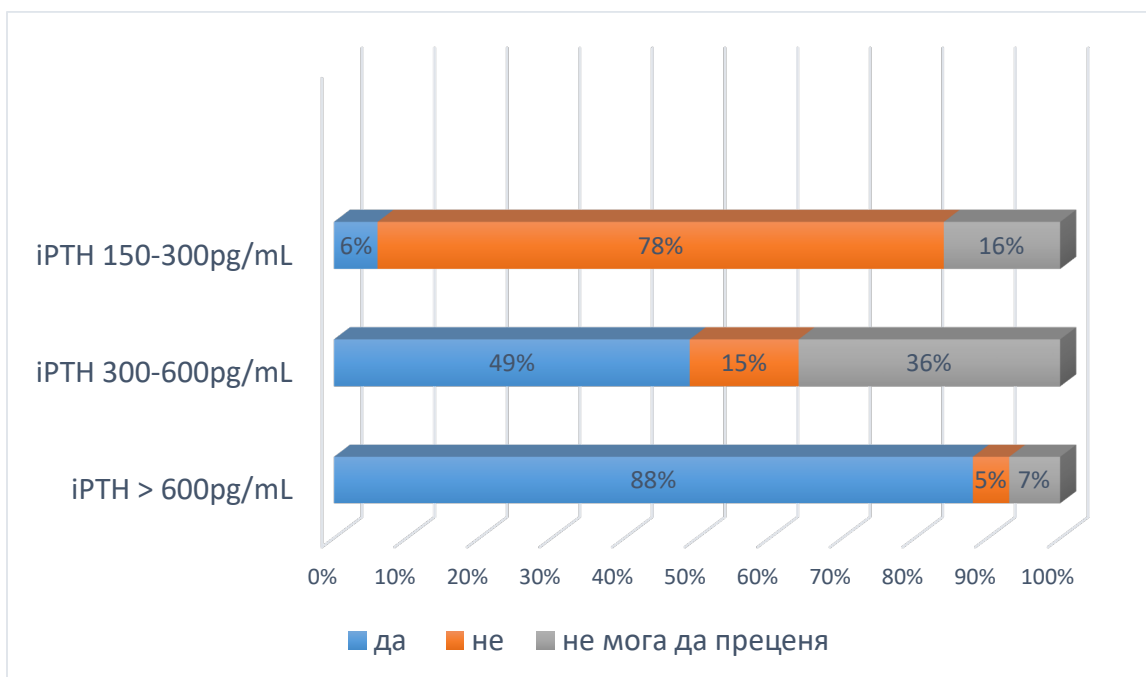
Фиг 6.4. оценка на влиянието на хемодиализата върху физическата активност и издръжливост според стойностите на серумния калций

Отчете се статистически значима стойност ($p=0,039$) при пациенти на ХД със серумна концентрация на Ca над 2,55mmol/l.



Фиг. 6.5. оценка на влиянието на хемодиализата върху физическата активност и издръжливост според стойностите на серумния фосфор

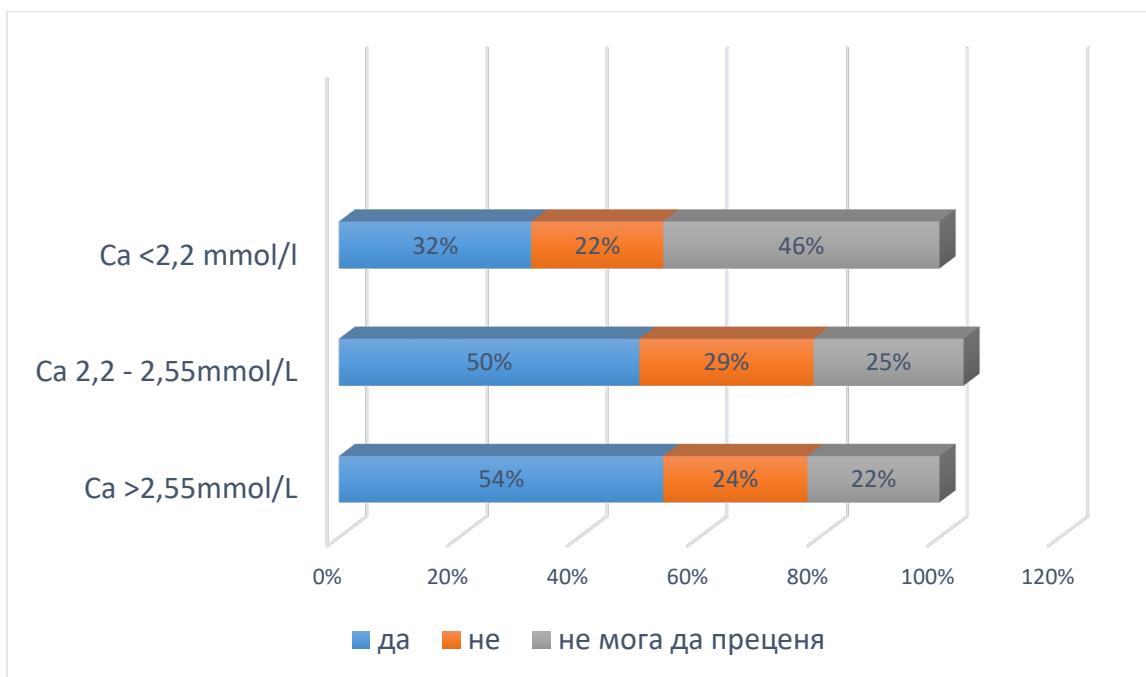
Влиянието е значително по-изразено при болните на ХД с стойности на серумния фосфор над 1,8 mmol/l.



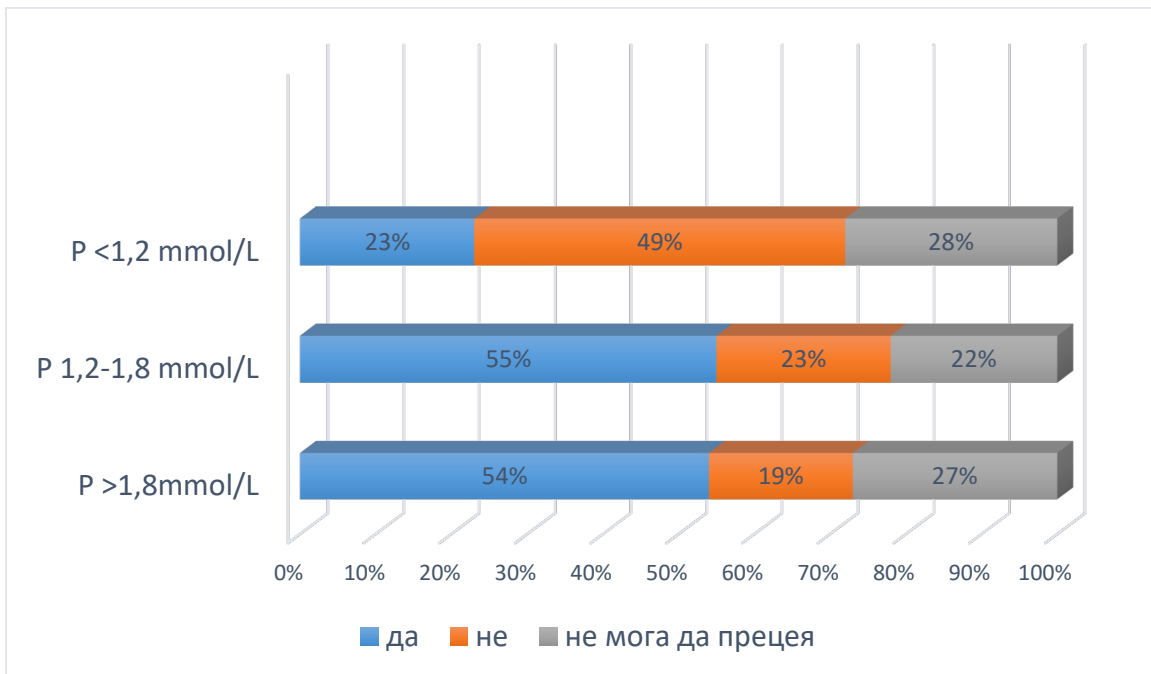
Фиг. 6.6. оценка на влиянието на хемодиализата върху физическата активност и издръжливост според стойностите на iPTH

При повече от половината пациенти със стойности на PTH > 600pg/ml, ХД влияе върху физическата активност и издръжливост, което се отразява върху качеството им на живот ($p=0,022$).

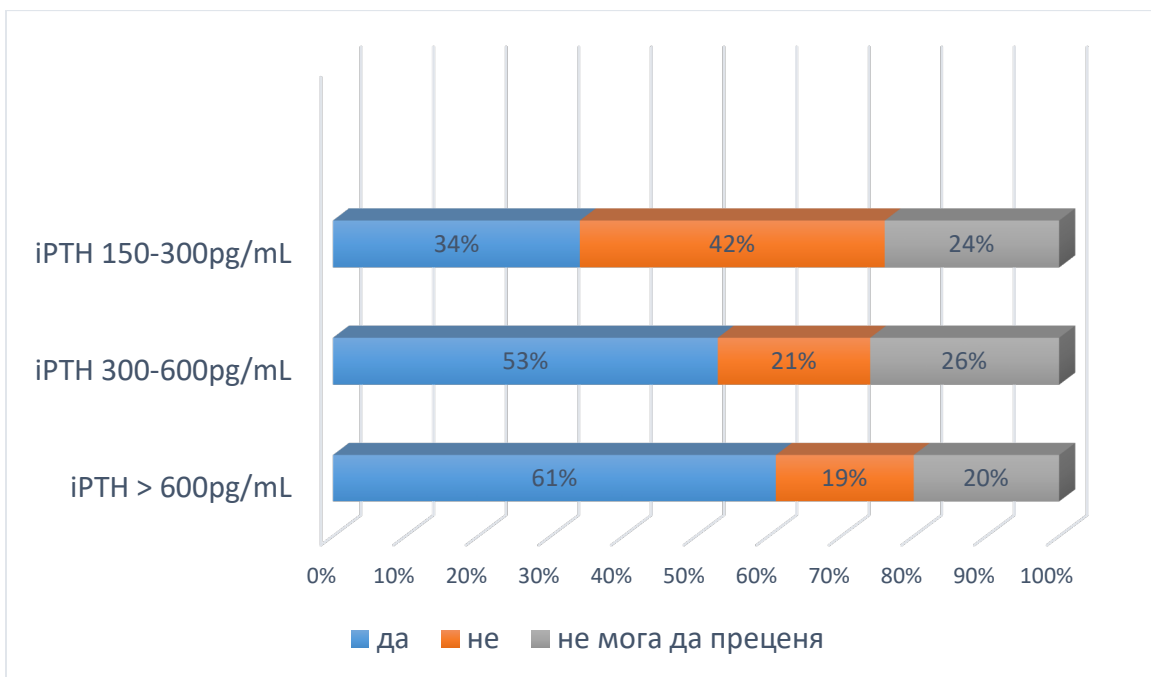
Проследи се влиянието на болката върху работната среда и качеството на живот при пациентите на диализа според стойностите на Ca, P и iPTH (фиг.6.7; фиг.6.8. и фиг.6.9).



Фиг.6.7. Оценка на влиянието на болката върху работната среда и качеството на живот според стойностите на серумния калций



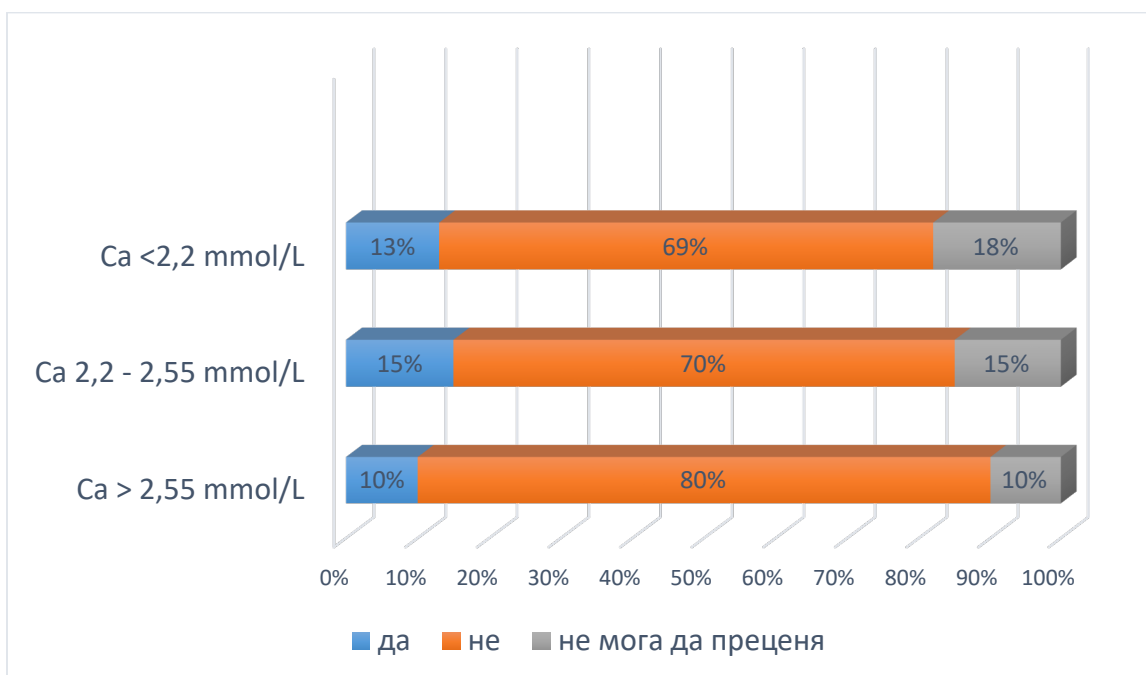
Фиг.6.8. Оценка на влиянието на болката върху работната среда и качеството на живот според стойностите на серумния фосфор



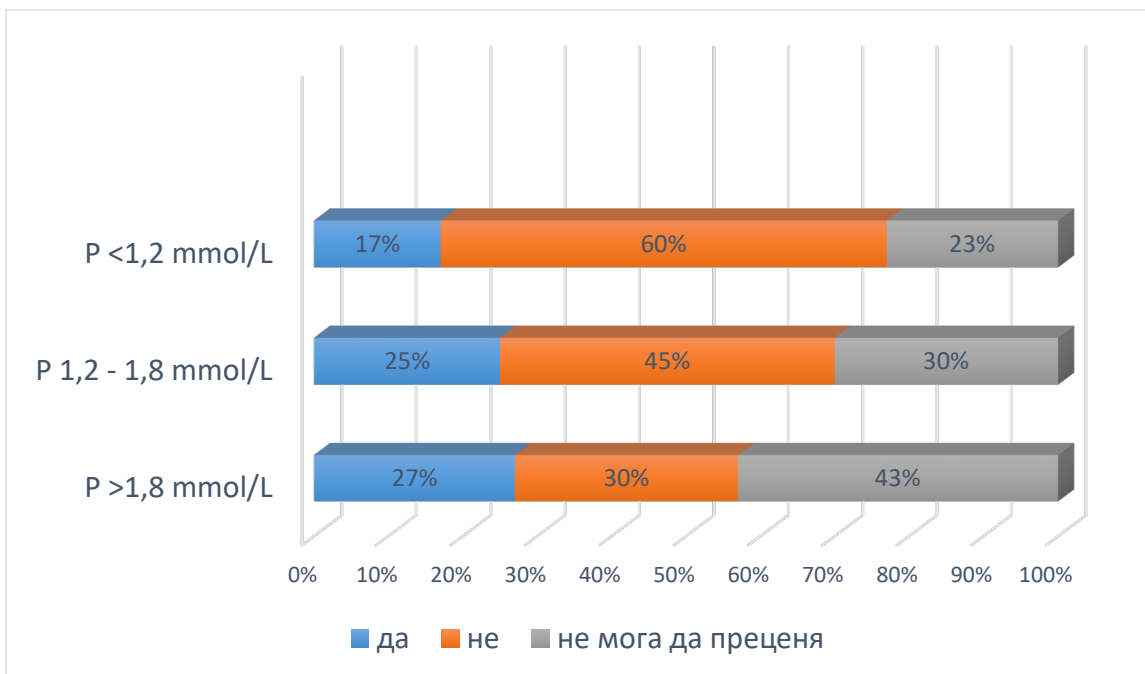
Фиг.6.9. Оценка на влиянието на болката върху работната среда и качеството на живот според стойностите на iPTH

Установи се, че при повече от 50% от пациентите с хиперкалциемия, хиперфосфатемия и високи стойности на iPTH, болковият синдром повлиява работната среда. Установява се статистическа значимост по отношение на качеството им на живот ($p=0,025$).

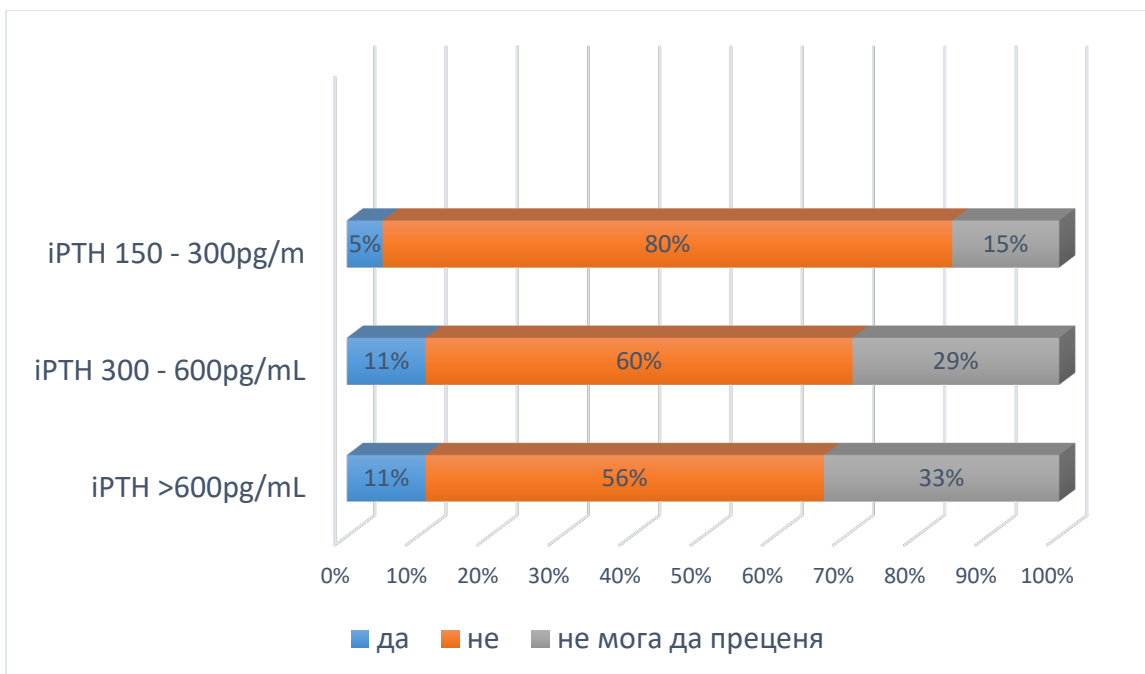
Анализира се обобщена оценка на влиянието на ХД върху психичното здраве и емоционалната стабилност на пациентите, според стойностите им на Ca, P и iPTH



Фиг 6.10. оценка на влиянието на ХД върху психичното здраве и емоционалната стабилност според серумните концентрации на калций



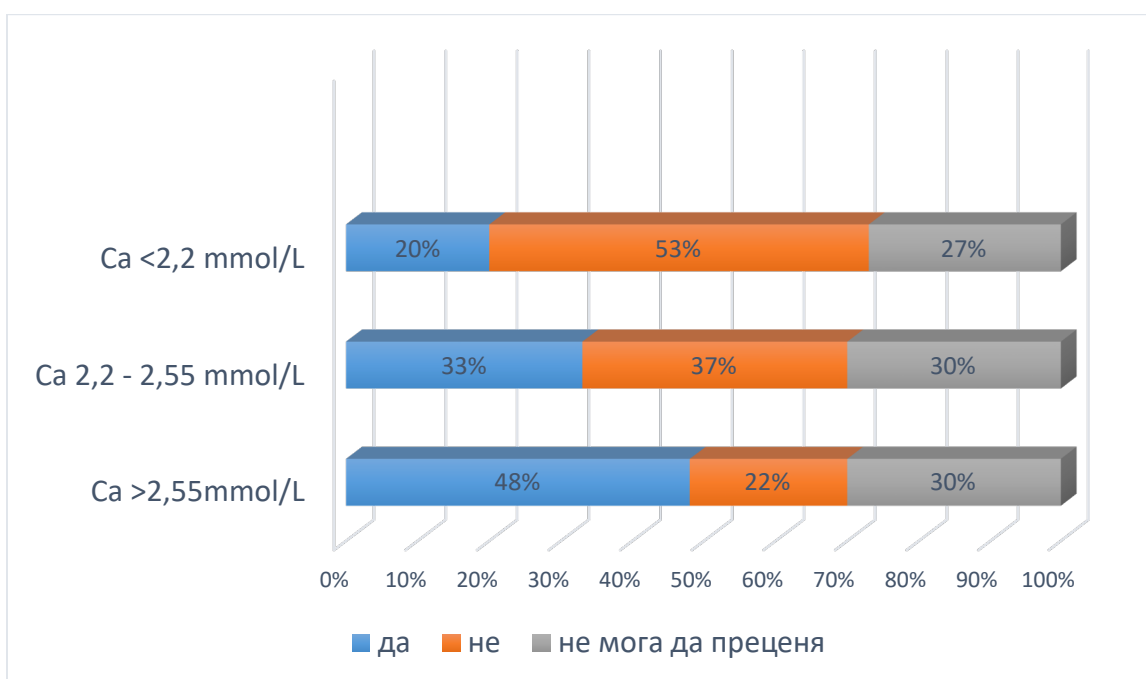
Фиг 6.11. влияние на ХД върху психичното здраве и емоционалната стабилност според серумните концентрации на фосфор



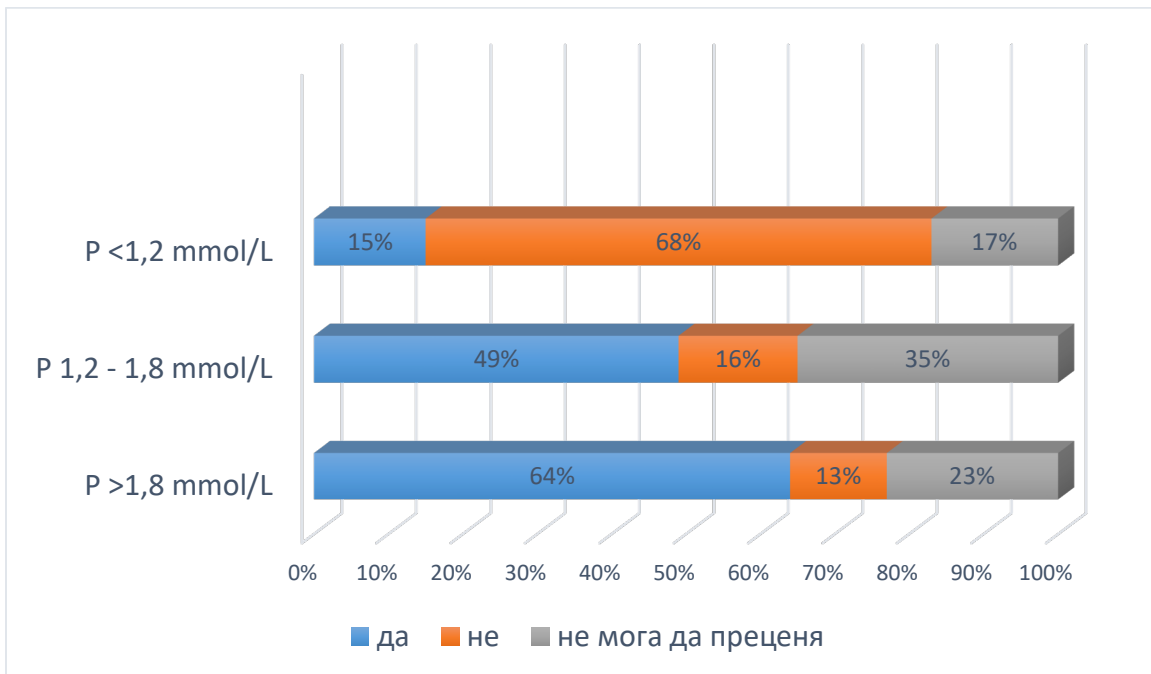
Фиг 6.12. оценка на влиянието на ХД върху психичното здраве и емоционалната стабилност според стойностите на iPTH

С оглед оценката на влиянието на хемодиализата върху психичното здраве и емоционалната стабилност на пациентите не се установява статистическа значима разлика.

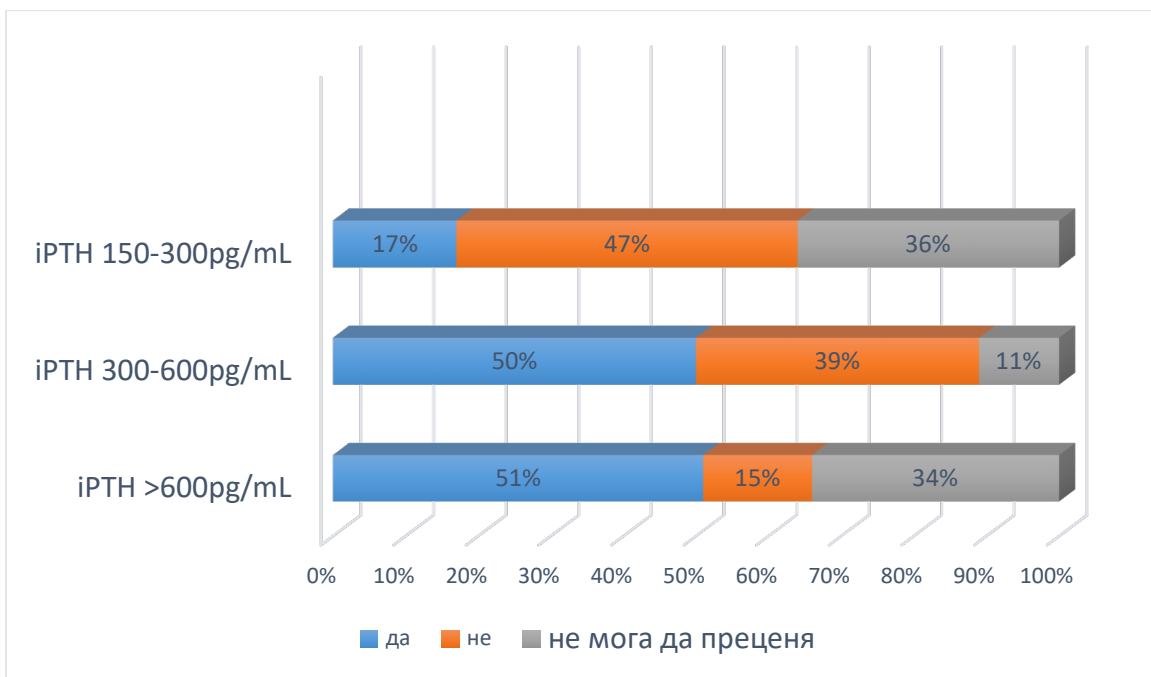
Резултатите от сравнителния анализ на отговорите на пациентите относно оценката им за влиянието на ХД върху възприятието им за общото здраве според стойностите на Ca, P и iPTH са илюстрирани на фигури 6.13; 6.14 и 6.15.



Фиг. 6.13. оценка на влиянието на ХД върху възприятието за общото здраве според стойностите на серумния калций



Фиг. 6.14. оценка на влиянието на ХД върху възприятието за общото здраве според стойностите на серумния фосфор



Фиг. 6.15. оценка на влиянието на ХД върху възприятието за общото здраве според стойностите на iPTH

Значителна част от пациентите от групите с високи стойности на iPTH, Ca и P споделят, че ХД и усложненията ѝ имат влияние върху възприятието им за общо здраве ($p=0,003$).

Отчете се най-високо HRQoL при пациенти с концентрация на PTH 150 до 300pg/ml, Ca 2,10-2,55 mmol/l и концентрация на серумен P <1.2mmol/l

Преобладават задоволителните оценки на степента на влияние на хемодиализното лечение върху емоционалната стабилност и психично здраве. ХД оказва най-често умерено влияние върху физическата активност на болните, както и възприятието им за общо здраве.

VI. Обсъждане

Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) е световен здравен проблем, засягащ 5– 10% от населението на света, като по-голямата част от тези пациенти са изложени на повишен риск от развитие на нарушения на костния и минералния метаболизъм. Засегнатите пациенти се проявяват със симптоми като: костна болка, разкъсване на мускулно-сухожилие, пруритус и висока честота на фрактури. Впоследствие, доказателствата показват, че пациентите също са предразположени към сърдечно-съдова калцификация със свързана висока степен на заболяемост и смъртност. В клиничната практика костната биопсия се използва по-рядко, защото е инвазивна и тромава процедура и изисква висококвалифицираният персонал да интерпретира тъканните проби. Поради тези причини клиницистите до голяма степен зависят от тенденциите в нивата на паращитовидния хормон във връзка с нивата на серумния фосфат, калций и алкална фосфатаза, като маркери на костната плътност, от които да се ръководят при лечението на костно-минерално нарушение.

Въпреки наличието на глобални и регионални насоки за ограничаване на неблагоприятните клинични резултати, свързани с хронично бъбречно заболяване-минерално и костно разстройство (ХБЗ-КМН), повечето пациенти с ХБЗ все още са засегнати от последиците от нарушенията на ХБЗ. Това важно клинично усложнение на хроничното бъбречно заболяване продължава да се изследва, с цел подобряване на разбирането и управлението на ХБЗ-КМН. Някои забележителни открития включват ролята на фибробластния растежен фактор-23 (FGF-23) в патогенезата на ХБЗ-КМН, което води до преминаване от предишната утвърдена класическа хипотеза за компромис към актуализиране на хипотезата. Напоследък, се наблюдава изместване от лечението на ХБЗ-КМН въз основа на едно ниво на биомаркери към серийни измервания на калций, фосфат и паращитовиден хормон. Освен това някои, клинични изпитвания се появиха след насоките за подобряване на бъбречните заболявания в световен мащаб от 2009 г. (KDIGO), което доведе до актуализираните препоръки на KDIGO от 2017 г. Оттук този преглед дава общ преглед на бързо развиващите се тенденции при ХБЗ-КМН, свързващ миналото и настоящите концепции.

Пациентите, които страдат от ESKD, са с намалена бъбречна функция, която променя метаболизма на калция, фосфора и витамин D. Тези изменения често водят до ВхПТ, който се характеризира с повишени нива на РТН и често се свързва с хиперплазия на паращитовидните жлези (Cunningham, et al. 2011; Goodman and Quarles 2008; Joy, et al. 2007; Ruda, et al. 2004). Това хронично и прогресивно заболяване се развива рано в хода на ХБЗ, влошава се с понижаването на бъбречната функция и засяга повечето пациенти с ХБЗ в напреднал стадий. ВхПТ може да се прояви най-рано при ХБЗ стадий 3, когато скоростта на гломерулна филтрация (GFR) спада под 60 mL/min/1,73 m² (Gal Moscovici and Sprague 2006; Joy, et al. 2007; Urena-Torres, et al. 2013). ESKD (ХБЗ G5) се дефинира като необходимост от бъбречно-заместителна терапия (диализа или бъбречна трансплантация), при която остатъчна бъбречна функция не съществува или е установено, че е твърде ниска (GFR < 15 mL/min/1,73 m²) (Arneson, et al. 2013; Joy, et al. 2007; Nuijten, et al. 2009). При пациенти с ХБЗ и ВхПТ, придружаващите метаболитни нарушения в хомеостазата на калций и фосфор могат да доведат до патологични промени в костната тъкан и съдовете, които може да увеличат риска от костни фрактури и сърдечносъдови събития (Moe and

Drueke 2003). Високите нива на PTH, калций и фосфор се свързват с увеличение на нивата на смъртност при пациентите с ВхПТ на диализа (Natoli, et al. 2013). (72); (75); (98); (100); (108); (137); (147); (149); (168); (188);

Хиперфосфатемията при ХБЗ е резултат от някои основни фактори: намален фосфорен клирънс, статус на костния оборот, използване на аналози на витамин D, неадекватна употреба на свързващи вещества и прекомерен прием на фосфор. Хиперфосфатемията е сред факторите, допринасящи за развитието на вторичен хиперпаратиреоидизъм (ВхПТ) при пациенти с ХБЗ и е свързана със заболяемост и смъртност при тези пациенти, основно от сърдечно-съдови събития. Механизмите, чрез които задържането на фосфор увеличава риска от сърдечно-съдови събития и смъртност, все още не са напълно изяснени. Тези механизми включват фенотипната трансформация на гладките мускулни клетки на медиалния слой артериални съдове, предизвикани от фосфор или косвено от ефектите на хиперфосфатемията върху PTH, задействайки ВхПТ и съдова калцификация. Рационалното за предотвратяване на фосфорното задържане или лечение на установена хиперфосфатемия се крие в известната му роля в развитието на ВхПТ. Освен това, други недоказани ползи биха били понижен риск от съдова и мекотъканна калцификация, предотвратяване на сърдечно-съдови събития и ХБЗ прогресия.

Наличните доказателства подкрепят, че серумните стойности на фосфора, по-ниски или по-високи от нормалния диапазон, са свързани с по-лоши резултати, включително смърт. Въпреки това, препоръчителните нива на фосфор, свързани с по-добра прогноза, са трудни за определяне. При ХБЗ стадий 2-4 проучванията, оценяващи този аспект, са оскъдни. Известно е, че серумните нива на P над 3,5 mg/dL, при пациенти преди диализа, са свързани с повишена смъртност. При ХБЗ 5D, констатации от наблюдателни проучвания показват различни стойности, свързани с риск от сърдечно-съдови усложнения или смърт. Въпреки това, анализ на кохорта от 40 000 разпространени ХД пациенти е доказал, че рискът от смърт се увеличава, при фосфор над 5,0 mg/dL (Block GA et al. 2004). По този начин доказателствата сочат, че серумните фосфорни нива в рамките на нормалния диапазон са свързани с по-добри резултати. Проучванията показват, че концентрацията на серумния фосфор остава в нормалния диапазон, докато GFR спадне до 20 до 30 mL /min. Все още има нужда от интервенционни проучвания, които биха могли по-точно да идентифицират оптималните нива на фосфора при пациентите с ХБЗ. (31); (99);

ВхПТ може да доведе до хиперпаратиреоидно костно заболяване – честа причина за болки в костите и ставите при пациентите на диализа, за намаляване на костната маса и респективно повишен риск от костни фрактури (Goodman and Quarles 2008; Saliba and El-Haddad 2009). Рискът от фрактури на тазобедрената става е приблизително 3 до 4 пъти по-висок в популацията с ESKD, отколкото в общата популация от смесени случаи. Според доказателствата, тежкият неконтролиран ВхПТ допринася за по-висок риск от фрактури при пациентите с ESKD: в проучването DOPPS нивата на PTH > 900 pg/mL са свързани със 72% по-висок риск от фрактури в сравнение с PTH в контролирания диапазон от 150 до 300 pg/mL (Jadoul, et al. 2006). За по-висок риск от фрактури е докладвано и при пациенти с повишена алкална фосфатаза – важен маркер за състоянието на костите, свързано с ВхПТ (Vlauney, et al. 2008). Доказателствата са по-ограничени при пациентите, при които заболяването не е толкова тежко, тъй като при тях повишените нива на PTH са само умерен прогнозен фактор за риска от фрактури или изобщо нямат връзка с него. Счита се, че нарушенията в метаболизма на калция и фосфора при ВхПТ допринасят и за

калцификацията на меките тъкани и съдовата система (Goodman and Quarles 2008) с 50% до 80% превалентност на калцификацията при пациентите на диализа (Floege and Ketteler 2004). Калцификацията на съдовете, се счита за рисков фактор за повишената честота на CV събитията и смъртността при пациентите на диализа (Block, et al. 2017). Няколко големи обсервационни проучвания и скорошен метаанализ последователно докладват за връзката на високите нива на РТН, калций и фосфат със смъртността (Block, et al. 2004a; Fernandez-Martin, et al. 2015; Floege, et al. 2011; Natoli, et al. 2013). Проучването, проведено от Block et al. (Block, et al. 2004a), също докладва за по-висока честота на хоспитализациите по всякакви причини и хоспитализациите, свързани със CV събития, във връзка с повишените нива на РТН и фосфат. По подобен начин е извършен анализ на данни от DOPPS, който демонстрира повишен риск от смъртност по всякакви причини и смъртност, свързана със CV събития, както и от хоспитализация по всякакви причини и хоспитализация, свързана със сърдечно-съдови събития, при пациентите с повишени нива на РТН (Tentori, et al. 2015). (29); (30); (55); (65); (66); (67); (68); (75); (78); (79); (95); (147); (184);

В допълнение, проучването COSMOS (текущо управление на симптомите на вторичен хиперпаратиреоидизъм: многоцентрово обсервационно проучване) (Fernandez-Martin, et al. 2015) демонстрира, и че промените в биохимичните параметри за контролиране на ВхПТ се свързват с подобрена преживяемост. В проучване, проведено от Danese et al (Danese, et al. 2008), едновременният контрол на РТН, калций и фосфат се свързва с по-висока преживяемост в сравнение с отделния контрол на един или два от тези параметри; по подобен начин дългосрочният последователен контрол на тези биомаркери се свързва с по-добра преживяемост в сравнение с епизодичния контрол. Резултатите от скорошно голямо обсервационно проучване с категоризиране на пациентите във фенотипи въз основа на нивата на РТН, калций и фосфат демонстрират, че за фенотипите с повишени нива на РТН и фосфат и за фенотипите с повишени нива на РТН и калций съществува по-висок риск от смърт или хоспитализация, свързана със сърдечно-съдово събитие, в сравнение с фенотипите, при които и трите параметъра са в рамките на таргетните стойности. (53); (66);

Рандомизирано клинично изпитване разкрива, значително намаляване на серумния фосфат и незначително намаляване на серумното ниво на FGF-23, и влошаване на резултатите от коронарна калцификация при пациенти, на които е приложена терапия за понижаване на фосфатите. Оттук и актуализираната препоръка на KDIGO, че профилактиката на хиперфосфатемия при пациенти с ХБЗ стадий G3a до G5D може да бъде по-важна от лечението или нормализирането на нивата на фосфатите. (88);

Gracioli FG и съавт. (2017) приемат, че някои фактори, секретирани от остеоцитите, играят важна роля в патофизиологията на комплексното заболяване - хронично бъбречно заболяване и нарушен костно-минерален метаболизъм. Авторите изследват костната експресия на някои протеини при болни с хронично бъбречно заболяване в стадий G2-3, както и G4 и G5 на диализно лечение, и при здрави лица и анализират в съпоставителен план нивата на различни маркери за ремоделиране на костта при конкретни находки от костната биопсия. При прогресиране на хроничното бъбречно заболяване се установява намаляване на серумната концентрация на калция, а увеличаване - на нивата на фосфора, алкалната фосфатаза, фибробластния растежен фактор-23, паратиреоидния хормон и

остеопротегерина. Налице е постепенно нарастване на резорбцията на костната тъкан, свързано с намалено образуване на костен матрикс и нарушена костна минерализация. Костната експресия на склеростина и на рецептор-1 на паратиреоидния хормон нараства през ранните стадии, а тази на нивата на фосфора, алкалната фосфатаза, фибробластния и фосфорилирания β -catenin - през късните стадии на хроничното бъбречно заболяване. Склеростинът и фибробластният растежен фактор-23 са с различна имунохистохимична локализация, което свидетелства за това, че се секретират от различни остеоцити. Доказва се положителна корелация между серумните концентрации и костната експресия на фибробластния растежен фактор-23. (47); (169);

Подробно са описани нарушенията на костния и минерален метаболизъм при болните с хронични бъбречни заболявания (Д. Йонова, 2018), както и при пациентите на хемодиализно лечение и след бъбречна трансплантация (Д. Йонова, 2015). Систематизирани са новостите в обмяната на калция и фосфора (Д. Йонова, 2018) и нейните нарушения при хроничните бъбречни заболявания (Д. Йонова и Е. Кумчев, 2015). Представени са някои основни метаболитни нарушения при болните с хронични бъбречни заболявания (Д. Йонова, 2014). Обсъждат се новите данни за паратиреоидния хормон, С-реактивния протеин и появата на съдови калцификати при болните с хронични бъбречни заболявания, преобладаващи диализно лечение. (4); (5); (6);

Предотвратяване на хиперфосфатемия включва диетично ограничение на фосфат, използване на фосфат понижаващи агенти, и диализа за пациенти с ХБЗ стадий G5-D.

Три са подходите, които колективно работят за контрол на 3-те ключови лабораторни стойности при ХБЗ-КМН, включват диетичен режим, диализа, и лечение с медикаменти (фосфор-свързващи вещества, аналози на витамин D, и/или калцимитетици. Те са посочени като “3D” на корекцията на хиперфосфатемия, диета, диализа и лекарства (Diet, Dialysis, Drugs).

Умесно е ограничаване на дневния прием на фосфати до по-малко от 800 mg; това може да се постигне, чрез регулиране на приема на фосфор, съдържащ се в храни и газирани напитки с фосфатни добавки. Въпреки това, тъй като повечето от храните, които са с високо качество на фосфата, са и основните източници на протеин, хранителният статус на тези пациенти трябва да бъде внимателно наблюдаван, за да се избегне недохранване.

Хранителният източник на фосфат трябва да се има предвид, докато се правят диетични препоръки. Това е необходимо, тъй като чревният абсорбивен капацитет варира за различни източници на фосфата. Чревната абсорбтивна скорост на неорганичен фосфат като в добавките и напитките е между 80% и 100%, докато тази на фосфат на растителна основа, като ядки е между 20% и 40%.

Фосфор-свързващите медикаменти обикновено се прилагат с хранене, за да се ограничи абсорбцията на фосфати от червата чрез формиране на неабсорбируем комплекс с фосфат. Трите основни класа медикаменти, свързващи фосфора са на алуминиева основа: Са-базиран фосфат и байндери на фосфати, които не са базирани на Са. Продължителната употреба на фосфор-свързващите медикаменти на алуминиева основа е ограничена от

свързаните с него нежелани реакции, като остеомаляция, индуцирана от алуминий, и енцефалопатия. Изборът между употребата или на съдържащи калций, или на несъдържащи калций, фосфатни свързващи вещества, следва да се ръководи от серумните нива на калций и PTH на пациентите. Прекаленото използване на калциеви фосфатни свързвания е свързано с пагубни ефекти особено при пациенти, които не са диализа; например проучване, което сравнява свързващи калциеви фосфати с свързващо вещество за фосфати, които не са базирани на калций (sevelamer) при пациенти на поддържаща хемодиализа, показва, че калцификацията на коронарните артерии е настъпила по-бързо при пациенти на калциево съдържащи, фосфатни-свързващи медикаменти. В допълнение към намаляването на калций, sevelamer е бил свързан с понижаване на нивата на холестерола и пикочната киселина и има противовъзпалителен ефект. В друго проучване, изходът от смъртността между пациентите на калциеви фосфатни свързващи вещества и sevelamer е сравним. (92); (145); (146); (180); (185);

Отстраняването на фосфат чрез екстракорпорално лечение е зависимо от вида на диализата и продължителността на диализната сесията.

За продължителност на диализната сесия от 4 часа с честота 3 пъти седмично се отстраняват приблизително 2,3 –2,6 g фосфор седмично. Ако дължината на сесията е увеличена до 8 hrs 3 пъти седмично (както при нощна диализа), отстраняването на фосфатите се увеличава до 3,0 –3,6 g седмично.

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 съпоставяне между двете групи – преддиализни и диализно болни по отношение на стойностите на калций, фосфор и паратхормон, групата пациенти на ХД са с по-високи стойности на фосфор и паратхормон, и по-ниски стойности на калций в сравнение с контролната група – преддиализни болни, което е в унисон със съвременните констатации.

Влиянието на интензивното лечение за понижаване на фосфора върху нивата на интактния паратиреоиден хормон със средства, свързващи фосфора (лантан, севеламер и/или калциев карбонат) при 30 болни на хемодиализа е съпоставено с това на калциев карбонат в ниски дози при други болни 18 на екстракорпорално лечение (L. Chen и съавт., 2018). Серумните концентрации на фосфора и на интактния паратиреоиден хормон намаляват статистически достоверно при болните от първата група (съответно с $-21,1 \pm 1,93\%$ и $-8,71 \pm 2,9\%$; $p < 0,001$), но се увеличават при тези от контролната група (съответно с $22,00 \pm 3,63\%$ и $104,21 \pm 23,89\%$; $p < 0,001$). При болните от първата група, които реагират бързо на проведената терапия (в продължение на по-малко от два месеца), нивата на интактния паратиреоиден хормон намаляват ($-10.65 \pm 2.25\%$), докато при бавно повлияващите се болни тези нива се повишават незначително ($0,34 \pm 6,5\%$; $p < 0,05$). (43); (80); (150); (201); (203);

Етелкалцетид се намесва пряко в патофизиологията на ВхПТ, като повишава чувствителността на калций-чувствителния рецептор на парацитовидните жлези към извънклетъчния калций. Резултатите от две плацебо-контролирани изпитвания и едно изпитване за сравнение на етелкалцетид с калцимитетик за перорално приложение показват, че лекуваните пациенти с етелкалцетид могат да постигнат клинично значими и устойчиви понижения на нивата на РТН, калций и фосфор (Amgen 2014a; Amgen 2014b; Amgen 2015b). В допълнение към това, интравенозният (i.v.) начин на приложение на етелкалцетид допринася за по-доброто придържане към лечението, като може да се справи с някои от неклиничните причини - пациентите да не спазват или да прекратяват лечението за ВхПТ (Amgen data on file 2015). Приложението на етелкалцетид от МС може да улесни подобряването на контрола върху биохимичните маркери на ВхПТ в по-широк спектър от пациенти с ВхПТ. По този начин етелкалцетид може да осигури лечение, което се справя с неудовлетворена медицинска нужда на пациентите с ХБЗ и вторичен хиперпаратиреоидизъм. (13); (14); (15);

Vlock et al. провеждат фаза 2, 3 паралелни, рандомизирани, плацебо-контролирани, двойно-слепи, 26-седмични проучвания за оценка на ефикасността и безопасността на етелкалцетид при 1023 пациенти с ХБН и вторичен хиперпаратиреоидизъм на хемодиализа. Основните характеристики и в двете проучвания са балансирани. Основната крайна точка на ефикасност е делът на пациентите, постигнали по-голямо от 30% намаление от базовите средни концентрации на РТН по време на фазата на оценка (от 20 до 27 седмица). Вторичната крайна точка на ефикасност е съотношението на пациентите, които постигат среден РТН от 300 pg/mL или по-малко. При пациентите е прилагано етелкалцетид или плацебо три пъти седмично след хемодиализа. Средната възраст на пациентите е 58,2 години със стандартно отклонение от 14,4, а 60,4% от пациентите са мъже. Забележима разлика между двете изпитвания е, че лабораторните данни при предидиализа и постдиализа, и електрокардиограми са извършени при изпитване 2, докато в проучване 1 е направено само измервания преди диализа. При по-малко от 12,8% пациенти, са използвани ниски изходни концентрации на диализат на калций (6,1% срещу 10,1%). Началната доза на етелкалцетид е 5,0 mg и може да се увеличи с от 2,5 mg или 5,0 mg през седмици 5, 9, 13 и 17 (максимална доза, 15 mg). Изследваното лекарство временно се преустановява, ако нивото на РТН на пациента е по-малко от 100 pg/mL. Дозата не се повишава, ако концентрацията на РТН на пациента е 300 pg/mL или по-малка, серумният калций е по-малък от 8,3 mg/dL, пациентът е със симптоматична хипокалцемия или според преценката на изследователя. (77);

В проучване 1, 254 пациенти са рандомизирани на етелкалцетид, а 254 пациенти получават плацебо. 74% от пациентите, които са рандомизирани на етелкалцетид, постигат първичната крайна точка спрямо 8,3% от пациентите, лекувани с плацебо (P <0,001). Пациентите, рандомизирани на етелкалцетид са по-склонни да постигнат ниво на РТН от 300 pg/mL или по-малко (49,6% за етелкалцетид срещу 5,1% за плацебо; P <0,001). Разликата между пациентите, които постигат вторичната крайна точка на ефикасност, е значителна (P <0,001).

В проучване 2, 255 пациенти са рандомизирани на етелкалцетид, а 260 - рандомизирани да получават плацебо. От пациентите, които са рандомизирани на етелкалцетид, 75,3% отговарят на първичната крайна точка, докато 9,6% отговарят на първичната крайна точка за плацебо ($P < 0,001$). Пациентите, рандомизирани на етелкалцетид, постигат ниво на РТН от 300 $\mu\text{g} / \text{mL}$ - 53,3% срещу 4,6% от пациентите на плацебо.

Пациентите, лекувани с етелкалцетид, също показват намаляване на серумния интактен фибробластен растежен фактор -23, костно-специфична алкална фосфатаза и колаген тип-1 С-телопептид. Въпреки това, пациентите, лекувани с етелкалцетид, са по-склонни да изпитат мускулни спазми, гадене и повръщане, отколкото пациенти, лекувани с плацебо.

Въз основа на откритията на тези две изпитвания, етелкалцетид демонстрира благоприятен ефект в сравнение с плацебо върху постигане на статистически значимо понижение на РТН над 30% за по-малко от шест седмици, заедно с намаляване на маркерите на костната функция. Употребата на etelcalcetide като цяло е безопасна и се понася добре.

Ние установихме, че повече от 50% от пациентите на етелкалцетид (Parsabiv) постигат повече от 30% намаляване на РТН още в първото тримесичие от лечението, а след 12 месеца повече от 70% от пациентите постигат повече от 60% намаляване на РТН.

На таблица 7 демонстрираме ефекта на различните класове лекарства върху основните маркери на ХБЗ-КМН:

Таблица 7 ефект на медикаменти върху маркерите на ХБЗ-КМН

Клас медикамент	Калций	Фосфор	Паратхормон
Фосфор-свързващи	- / \uparrow	\downarrow	\downarrow
Аналози на Вит D	\uparrow	\uparrow	\downarrow
Калцимитетици	\downarrow	\downarrow	\downarrow

Допълнително изпитване на фаза 3, проведено от Block et al. е уникално по това, че представлява сравнение между относителната ефикасност и безопасност на интравенозен калцимитетичен етелкалцетид и орален калцимитетичен синакалцет. Това проучване е двойно сляпо, рандомизирано, активно клинично изпитване, което е проведено в 164 обекта в САЩ, Канада, Европа, Русия и Нова Зеландия в продължение на 26 седмици. Пациентите са рандомизирани с i.v. етелкалцетид и перорално плацебо ($n = 340$) или i.v. плацебо и орален синакалцет ($n = 343$). Средната възраст на приетите пациенти е 54,7 години, а 56,2% са мъже. Докато пероралното лекарство се прилага ежедневно, i.v. лекарството се прилага три пъти седмично след хемодиализа. Основната крайна точка на ефикасност е неинфериорността на етелкалцетид при постигане на повече от 30% намаление от изходните стойности при средни концентрации на РТН на преддиализа през 20-та до 27-та седмица. Вторичните крайни точки на това проучване са с превъзходство в

постигането на биохимични крайни точки, по-голямо от 50% и по-голямо от 30% намаление на РТН и отчитане само на гадене и повръщане.

Резултатите от това проучване стигат до заключението, че етелкалцетидът не е по-слаб и превъзхождащ синакалцет при постигането на първичната крайна точка. Разликата в съотношението на пациентите, лекувани с етелкалцетид, постигащи повече от 30% намаление на концентрациите на РТН в сравнение с пациентите, получаващи синакалцет, е $-10,5\%$ (95% доверителен интервал, $-17,5\%$ до $-3,5\%$; P за неферриферност, $<0,001$; P за превъзходство, $0,004$). От 178 пациенти, рандомизирани на етелкалцетид, $52,4\%$ постигат над 50% намаление на концентрациите на РТН (срещу $40,2\%$ с синакалцет; P $<0,001$). Най-честият неблагоприятен ефект е намалена стойност на серумния калций, който се наблюдава при $68,9\%$ от пациентите, получаващи етелкалцетид и $59,8\%$ от пациентите, приемащи синакалцет. Като цяло, етелкалцетид има минимални странични ефекти, а профилът на неблагоприятните ефекти се състои от намаляване на калция в кръвта, гадене и повръщане. (77); (78);

Паралелно са проведени две, фаза 3, рандомизирани двойно-слепи плацебо-контролирани клинични проучвания (Block, et al. 2017b). Основната цел на тези проучвания е да покажат превъзходството на етелкалцетид пред плацебо по отношение на понижаването на нивото на РТН с $> 30\%$ от изходното ниво по време на периода за оценка на ефикасността (ПОЕ, седмици 20 – 27). Пациентите са рандомизирани 1:1 към етелкалцетид или плацебо. И за двете групи е допустимо да получават стандартна терапия (активен витамин D, фосфат-свързващи вещества и калциеви добавки) при необходимост. Вторичните крайни точки за ефикасност са проучвани за значимост, само ако първичната крайна точка е значима (P $< 0,05$). Анализът на ефикасността е базиран на цялата анализирана популация, която включва всички рандомизирани пациенти. (79);

Двете плацебо-контролирани проучвания са идентични по отношение на дизайна с изключение на това, че са направени оценки на електрокардиограмите (ЕКГ), лабораторните и фармакокинетичните данни преди и след диализата при проучване 20120229, докато при проучване 20120330 са направени само оценки преди диализата.

Проведено е активно-контролирано, рандомизирано, двойно-сляпо, двойно-замаскирано фаза 3 проучване, за да се сравни ефикасността и безопасността на етелкалцетид със синакалцет (Block, et al. 2017a). Основната цел на проучването е да покаже, че лечението с етелкалцетид не е инфериорно спрямо лечението със синакалцет за понижаване на нивата на РТН с $> 30\%$ от изходно ниво през ПОЕ (седмици 20 – 27). При демонстриране на неинфериорност, проучването може да продължи с последователно изследване, дали лечението с етелкалцетид е по-добро от лечението със синакалцет, както е опеределено от трите ключови вторични крайни точки:

- намаление на РТН с $> 50\%$ от изходно ниво през ПОЕ
- намаление на РТН с $> 30\%$ от изходно ниво през ПОЕ
- среден брой дни на гадене и повръщане на седмица през първите 8 седмици

Пациентите са рандомизирани 1:1, така че да приемат етелкалцетид. По отношение на изследването на превъзходството проучването има повече от 90%, за да открие статистически значимите разлики за всяка от трите ключови вторични крайни точки, като се приеме 5% ниво на значимост, двустранно изследване и проценти на отговор от:

- 60% етелкалцетид и 45% синакалцет за > 50% намаление по отношение на РТН
- 68% етелкалцетид и 57% синакалцет за > 30% намаление по отношение на РТН
- 0,1 етелкалцетид и 0,57 синакалцет за среден брой дни на повръщане или гадене на седмица (допуска се общо стандартно отклонение от 1,48). (58); (59); (78); (141);

Анализът на първичната точка е базиран на метода на Мантел-Хензел, като липсващите данни се обясняват с използването на нулев метод на неинформираност. Предварително определеният метод на вторичните крайни точки при намаление с > 30% и > 50% по отношение на РТН е импутация на неповлиялите се от лечението пациенти. Анализът на ефикасността е базиран на цялата анализирана популация, която включва всички рандомизирани пациенти.

Основното клинично доказателство, което подкрепя използването на етелкалцетид за лечение на ВхПТ, произтича от 3-те RCT (две плацебо-контролирани изпитвания и паралелно клинично изпитване, което сравнява етелкалцетид и синакалцет) (Block, et al. 2017a; Block, et al. 2017b). Резултатите от тези изпитвания показват, че пациентите, лекувани с етелкалцетид, могат да постигнат клинично значими и устойчиви намаления на нивата на ключовите биомаркери за ВхПТ: РТН, калций и фосфор. (56); (141);

Дългосрочната безопасност на етелкалцетид е изследвана в проучване 20120231, което е фаза 3, отворено разширено проучване, което включва участници от двете плацебо-контролирани изпитвания с етелкалцетид. Общо 878 пациенти приемат етелкалцетид със средна продължителност (SD) на експозиция от 300,1 (94,3) дни (Amgen 2015b). Най-честото нежелано събитие е понижаване на серумният калций (43,3%; 69,1 на 100); като 44,6% от пациентите са с нежелани събития - хипокалциемия (72,3 на 100), но обикновено са леки до умерени и краткотрайни. Най-често докладваните сериозни нежелани събития са хиперкалиемия (3,3%; 3,5 на 100) и застойна сърдечна недостатъчност (2,0%; 2,2 на 100) (Amgen 2015b). Намаляването на калция и фосфора е известно следствие от прилагането на етелкалцетид, а повишаването на калия се случва често при пациентите, които са на диализа, поради бъбречното заболяване в краен стадий. Резултатите от това проучване показват, че етелкалцетид се понася добре по време на дългосрочно лечение, тъй като не са наблюдавани нови резултати, свързани с безопасността в проучването и няма очевидно повишаване във времето на честотата или тежестта на събитията. Понастоящем се изследва дългосрочната безопасност на етелкалцетид в текущо, многоцентрово, отворено разширено проучване 20130213. Пациентите, които отговарят на условията са от проучване 20120231 и от фаза 3 на изпитването (20120360) на етелкалцетид спрямо синакалцет. Включените пациенти от проучване 20130231 остават на същата доза, каквато приемат в края на проучване 20130231; включените пациенти от изпитване 20120360 са с период на „отмиване“ с продължителност 4 седмици (Wolf M, et al. 2020). Етелкалцетид е

титриран с 2,5 mg или 5 mg максимум до 15 mg при за достигане на ниво на PTH в рамките на от 2 до 9 пъти над горната нормална граница (целево ниво на PTH), която съответства на ръководствата за лечение в практически условия. Първичната крайна точка представлява честотата на пациентите с нежелани събития (НС). Вторичните крайни точки представляват достигнатото целево ниво на PTH и достигнатото фосфорно ниво под горната нормална граница (целево ниво на фосфора) през месец 6, 12 и 18. Общо 902 пациенти са включени в проучването и 882 приемат етелкалцетид. Най-честите НС (> 10%) са намаляване на Са в кръвта (25% от пациентите); най-честите сериозни НС ($\geq 2\%$) са пневмония (4%) и сепсис (2%). Най-честите НС, които водят до преустановяване на етелкалцетид, са хипокалциемията, гадене и повръщане (всяко едно се наблюдава при 4-ма пациенти). Целевото ниво на PTH е достигнато от 67% от пациентите през 6 месец, от 72% през 12 месец и от 70% през 18 месец. Целевото ниво на фосфора е достигнато от 39% от пациентите през 6 месец, от 37% през 12 месец и от 35% през 18 месец. Най-честата доза етелкалцетид е 2,5 mg на сесия (Wolf M, et al. 2020). В този междинен анализ не са докладвани нови резултати, свързани с безопасността на дългосрочното лечение с етелкалцетид в продължение на до 18 месеца. Освен това, пациентите от проучването демонстрират устойчиви понижения на нивата на PTH и фосфор. 20120359 е многоцентрово, отворено проучване, което изследва ефикасността и безопасността на етелкалцетид след прекратяване на терапия със синакалцет при пациенти с ХБЗ, които са на екстракорпорално лечение. Пациентите, които приемат ежедневна доза синакалцет по перорален път, преминават на доза етелкалцетид по 5 mg, която се приема по три пъти на седмица в продължение на 4 седмици с продължителност 7 дни (като се има предвид, че нивото на серумния калций е поне 8,3 mg/dL) (Amgen 2014c). Ефикасността е оценена от процентната промяна на PTH от изходно ниво по време на 4-седмичния период на лечение (изходното ниво е определено при периода след отмиване и преди стартиране на етелкалцетид). Общо 158 пациенти са приети и 147 са включени в цялата анализирана популация. Намалено е средно ниво на PTH от изходно ниво на всяка времева точка от седмицата: средната (SE) процентната промяна на PTH от изходно ниво е -3,9% (2,6%) през седмица 2, -7,8% (3,1%) през седмица 3 и -10,9% (2,9%) през седмица 4 (Amgen 2015c). От 147-те пациенти от цялата анализирана популация един пациент (0,7%) е със серумен Са < 7,5 mg/dL, а 23 пациенти (15,6%) са със серумен Са < 8,3 mg/dL по време на 4-седмичния период на лечение. От 148-те пациенти от анализираната популация за безопасност при 48,6% се докладват нежелани събития, а при 11,5% - сериозни нежелани събития. Най-честото нежелано събитие е хипокалциемията (3,4% от пациентите). Двама пациенти (1,4%) са с нежелани събития, които водят до преустановяване на приема на етелкалцетид, а един пациент е с фатално нежелано събитие по време на проучването (билиарен сепсис), за което се счита, че няма връзка с лечението според изследователя. Нито един от пациентите не е с нежелано събитие, като симптоматична хипокалциемия, в който и да е момент от периода на лечение. Тези данни предполагат, че лечението с етелкалцетид с начална доза по 5 mg може да започне със сигурност след седем дневно прекратяване на синакалцет. (14); (15); (16); (143);

Критериите за дизайн и за пациентите, които отговарят на условията в трите фази - 3 RCT, гарантират оценяването на етелкалцетид сред значимите популации пациенти: пациентите с ХБЗ и ВхПТ, провеждащи хемодиализа. Критериите за годност не изключват важни сегменти от тази популация с изключение на това, че децата (< 18 години) и бременните жени не са проучвани. Следователно демографските данни за пациентите са представителни за цялата популация възрастни пациенти с ХБЗ на хемодиализа, включително подходяща дистрибуция на демографските подгрупи (пол, възраст, раса). Фази 3 RCT са проведени в глобален мащаб и включват данни от САЩ, Канада, Източна и Западна Европа, Русия, Австралия и Нова Зеландия. Резултатите за ефикасност са последователни при всички проучвания и при всички специфични подгрупи пациенти, като по този начин се спомага за генерализирането на доказателството. Сравнителните алтернативи, оценени във фаза 3 RCT, представят настоящата стандартна терапия с две проучвания, които сравняват етелкалцетид с плацебо плюс стандартна терапия (витамин D стероли и фосфат-свързващи вещества), и едно проучване, което сравнява етелкалцетид и синакалцет плюс стандартна терапия. Сравнителните алтернативи се прилагат в съответствие с техните разрешени показания и в съответствие с начина, по който се използват в клиничната практика. Оценените резултати са клинично значими и отразяват оценката на отговор към лечението на ВхПТ в клиничната практика. Трябва да се отбележи, че придържането към терапията е по-голямо при клиничните изпитвания, в сравнение с това, което се наблюдава обичайно в реалната практика (например повече от 80% от пациентите със синакалцет продължават с терапията в края на активно-контролираното проучване) – често наблюдаван ефект по отношение на придържане към терапията при контролираните клинични изпитвания. Последователността на данните в клиничната програма с етелкалцетид предполага, че клиничното доказателство за етелкалцетид при пациентите, включени в тези проучвания, може да се отнесе към цялата популация от възрастни пациенти с ХБЗ и ВхПТ на хемодиализа. (14); (15); (16);

Извършени са проучвания на етелкалцетид за лечението на ВхПТ при възрастни пациенти с ХБЗ на хемодиализа. Наличните опции за лечение на ВхПТ, използвани в тази пациентска популация (фосфат-свързващи вещества, витамин D и синакалцет), невинаги предоставят адекватен контрол на нивата на РТН, калций и фосфор, като често се свързват със слабо придържане към лечението и висока честота на прекратяването му (Cozzolino, et al. 2015; Kilpatrick, et al. 2011; Park, et al. 2014; Reams, et al. 2015b). Етелкалцетид е калцимитик, който може да постигне клинично значими и устойчиви понижения на нивата на РТН, калций и фосфор. В допълнение към това i.v. начин на приложение на етелкалцетид се благоприятства и с някои от неклиничните причини пациентите да не спазват или да прекратяват лечението за ВхПТ. По този начин етелкалцетид може да осигури лечение, което се справя с неудовлетворена медицинска потребност на пациентите с ХБЗ и ВхПТ. (50); (151); (161); (162);

Молекулярният размер на склеростин е приблизително 22,5 kDa, а по-голямата част от склеростинът вероятно е филтриран през гломерули и реабсорбиран от бъбречни тубулни клетки в нормален бъбрек. В. Pietrzyk, K et al. 2019 съобщава първо за два свързани с ензима имуноанализи, единият за измерване на серумните нива на склеростин, а другият -

за измерване на плазмените нива на склеростин, а концентрациите на склеростин в серума и в плазмата са различни, когато се определят от двата метода. Сравнително проучване на двете асистенции показва, че плазмените нива на склеростин са с 30 % по-високи от серумните нива на склеростин, и че коефициентите на вариациите са съответно по-малки от 10 % и по-малко от 20 %. (35); (123);

Има спор за механизма, участващ в повишени серумни нива на склеростин при пациенти с ХБЗ. Например, Sejka et al. съобщава, че бъбречната елиминиране на склеростин се е увеличила независимо от спада на бъбречната функция и отделянето на уринарен склеростин се е увеличило с намаляващия GFR. Освен това, повишеното екстраклетно производство на склеростин може да бъде една от причините за високите му серумни нива, докато P. Kuczera et al. съобщава, че нивата на iPTH не се увеличават при по-възрастните хора независимо от техните високи серумни нива на склеростин. Установено е, че циркулиращите нива на склеростин са повишени в няколко кохорти при пациенти с ХБЗ. Sejka et al. са първите, които съобщават за установяване на повишени серумни нива на склеростин в напречно секционно проучване на пациенти на диализа, като находката им е валидирана от други проучвания при пациенти с ESKD. Pelletier et al. съобщават, че високите серумни нива на склеростин започват от ХБЗ стадий 3а. Въпреки това степента, в която серумните нива на склеростин отразяват промените в изразяването спрямо натрупването при лица с нарушена бъбречна функция, не е напълно изяснена. Предишно проучване, изследващо локалния израз на склеростин през етапите на ХБЗ, разкрива, че най-висок остеоцитен израз е настъпил в началните етапи на заболяването. Въпреки че, това проучване изследва броя на склеростин-положителни остеоцити, а не абсолютни нива на протеини, получените данни предполагат, че натрупването на склеростин в серума се дължи най-малко частично на повишеното производство на остеоцити. Освен това, бързото възстановяване на серумния склеростин до нормалния диапазон предполага, че понижен бъбречният клирънс може да бъде отговорен и за натрупването в напредналите стадии. (39); (40); (153); (158);

A. Vouquegneau et al. 2020 съобщават за установяване, че плазмените нива на склеростин при пациенти на хемодиализа са положително свързани с нивата на фосфати и отрицателно свързани с нивата на PTH. Наскоро се съобщават данни за повишени серумни нива на склеростин, и че серумният склеростин е тясно свързан със серумния фосфат и нивата на FGF-23 и лечението с витамин D при пациенти провеждащи хемодиализа с ниски серумни нива PTH. Допълнително проучване е необходимо да се определи дали тези отношения между серумните нива на склеростин и PTH и FGF-23 са налице при пациенти на диализа със спонтанно ниски нива на PTH, които не се лекуват с витамин D. (25);

Ролята на склеростин при ХБЗ-КМН е област на активни изследвания с противоречиви резултати, оценяващи асоциацията между склеростин серумни нива със съдова калцификация, сърдечно-съдова и всепричинна смъртност. Някои автори съобщават положителна асоциация между нивата на склеростин и всички причини на смъртност, докато други - обратното. Връзката между нивата на склеростин и смъртността при пациенти ХБЗ очаква допълнително изясняване.

Лечението на ВхПТ с калцимитетици намалява нивата на калций, фосфат и FGF-23 при пациенти с ХБЗ, но ефектът на тези агенти в концентрацията на склеростин остава да бъде изяснен.

Причините за повишения сърдечно-съдов риск, свързан с бъбречни заболявания, отчасти пребивават в синдрома на хроничното бъбречно заболяване-костно-минерално нарушение. Три сърдечно-съдови рискови фактори [хиперфосфатемия, съдова калцификация, и повишени фибробласт растежен фактор-23] са открити в рамките на ХБЗ-КМН през последните десетилетия. Освен това, склеростинът наскоро се представя като нов биомаркер за костни и съдови заболявания. Този 22-kDa гликопротеин, секретиран главно от остеоцити, е разтворим инхибитор на пътя на сигнализацията на Wnt, която има основна роля в костния обмен. При пациентите с ХБЗ се съобщава за по-високи нива на склеростин, а нивата намаляват по време на диализа. Склеростин е свързан със съдова калцификация и сърдечно-съдов риск при ХБЗ риск, въпреки че данните все още са спорни. (200);

Ние установихме, че пациентите, провеждащи екстракорпорално лечение са с до 3 пъти по-високи стойности на серумен склеростин, в сравнение с контролната група – преддиализни пациенти. Изследвахме и употребата на i.v. етелкалцетид при пациенти на ХД лечение и оценихме ефекта от лечението с Parsabiv върху нивата на склеростин. Лечението на ВхПТ с етелкалцетид (Parsabiv) повишава концентрацията на серумния склеростин при пациентите, провеждащи хемодиализа.

Много скорошни доказателства сочат, че склеростинът също играе роля в уремичните и неуремичните сърдечно-съдови процеси на калцификация: според предишни проучвания, както калциевата аортна стеноза, така и калцифилаксията вървят заедно с де ново локален синтез на склеростин във съдовата тъкан и интерстициума. Най-вече, високите нива на циркулиращ склеростин корелират положително с степента на клапно калциране, оценено чрез компютърна томография количествено. В рамките на сложния спектър на ХБЗ-КМН дисрегулация на склеростин е сигнализация за ранно събитие.

Viaene et al. (2020) измерват нивата на склеростин при 100 пациенти на диализа от един център, които са проследявани в продължение на медиана от 637 дни. Те включват изходно пациенти, с продължителност на хемодиализа, средно 40 месеца (16–69 месеца). Viaene et al. определят кохортата им според медианата на нивото на склеростин и откриват значителна полза за преживяемостта за пациентите над медианата след коригиране за възраст и пол (HR 0,33, 95% CI: 0,15–0,73, P = 0,006). Въпреки това, в рамките на напълно коригиран модел, включващ костно алкална фосфатаза, корелацията между продължителност на ХД и склеростин няма статистическа значимост. За разлика от това, проучване NECOSAD показват независима асоциация между склеростин и изход, дори след корекции за АФ. Причините за тези несъответствия между двете кохорти остават спекулативни. Могат да се включат проблеми със храненето и разлики между склеростиновите данни. Характеристиките на кохортата, както и характеристиките на данните за склеростин могат също да допринесат за факта, че настоящата кохорта на NECOSAD не е могла да възпроизведе различията между мъже и жени, както е описано преди това. Ключовото послание обаче е сравнимо и в двете проучвания, т.е. колкото по-висок е циркулиращият склеростин — толкова по-добър е изходът. (189);

През последните няколко десетилетия, хемодиализата (ХД) е основната бъбречна заместителна терапия при пациенти с терминално бъбречно заболяване (ESKD). Въпреки че, екстракорпоралното лечение е осъществило голям научен и технологичен напредък, заболяемостта и смъртността на пациентите с ESKD са по-високи от тези в общата популация. Сърдечно-съдовите събития остават водеща причина за смъртността при пациенти с терминално бъбречно заболяване. Причините за високата сърдечно-съдова смъртност все още не са напълно изяснени, една от тях вероятно е свързана с уремичната токсичност. Следователно, диализната модалност може да постигне по-високо елиминиране в уремичните токсини, прилагани в клиничната практика.

Хемодиафилтрация (ХДФ) е диализна модалност с помощта на един вид “high flux” хемодиализен воден филтър, комбиниран с голям брой плазмена технология за увеличаване на конвективния транспорт за отстраняване на уремични токсини. Онлайн хемодиафилтрация (онлайн ХДФ) е нова хемодиализа техника, съчетаваща конвекция и дифузия и по този начин дава възможност за пречистване на големи молекули.

Технологичното развитие в областта на мембраните, апаратурата и диализните разтвори е допринесло за превръщането на хемодиафилтрирането в безопасна и ефективна техника. Точните обемни системи за контрол на ултрафилтрация в диализните апарати намаляват риска за грешки в баланса на течностите и позволяват да се извърши безопасно и ефективно онлайн ХДФ. Всъщност, съвременните диализни апарати са оборудвани със специфични балансиращи системи за управление на реинфузията на течности и ултрафилтрация едновременно.

Няколко проучвания са обърнали внимание на предимството на ХДФ в сравнение с конвекционалната ХД. Проучванията Convective Transport Study (CONTRAST) и French Convective versus Hemodialysis in Eldery (FRENCHIE), показват ефекта от ХДФ лечение върху концентрацията на серумния фосфат. Други проучвания показват също, че ХДФ е по-добра в сравнение с конвекционалната ХД за намаляване на възпалението, предотвратяване на загуба на протеин и намаляване на епизодите на интрадиализната хипотония. Няколко проучвания показват полезни ефекти върху преживяемостта на пациента. Изследването на диализните резултати и моделите на практиката за първи път отчитат 35% по-ниска смъртност при провеждане на ХДФ с по-голям обем, в сравнение с “low-flux” ХД. Две европейски рандомизирани контролни изпитвания, CONTRAST и турско изследване, демонстрират намалена смъртност с високи обеми на конвекция (> 22 L/session) в своите анализи. В проучването Estudio de Supervivencia de Hemodiafiltración Online, първичният анализ също демонстрира 30% по-нисък риск, както от смъртност от всички причини, така и от сърдечно-съдова смъртност при пациенти с ХДФ, отколкото при тези с “high flux” ХД. (108); (120); (144); (166);

Литературен преглед разкрива, че има малко дългосрочни последващи наблюдателни проучвания, сравняващи онлайн ХДФ с “high flux” ХД при широк спектър за отстраняване на големи молекули. Едно малко проучване наблюдава 31 пациенти, провеждащи онлайн ХДФ за 4-годишен период на проследяване. То има за цел да сравни еволюцията на следните аспекти преди и след започване на онлайн HDF: доза диализа, пречистване на

средни/големи молекули, възпаление, хранене, Са-Р метаболизъм, анемия, и интрадиализните усложнения. Онлайн HDF увеличава Kt/V до 31,0% ($p > 0,001$) и намалява постдиализния бета-2-микроглобулин до 66,4% ($p > 0,001$). Останалите анализирани параметри не варират значително. По време на онлайн ХДФ епизодите на интрадиализна хипотония намаляват с 45% в сравнение с конвенционалната хемодиализа и не се установява усложнение. (114);

Аортната калцификация е много честа при пациенти с ESKD, особено при пациенти на ХД. Това обстоятелство е вследствие на промяната в съдовата стена и намаляване на съдовото съответствие, за които е установено, че предизвикват сърдечно-съдовата смъртност. Патогенезата на аортната калцификация при пациенти на диализа е множествена и сложна. Съответните фактори включват дисрегулация на Са и фосфат, хиперпаратиреоидизъм и основните заболявания, водещи до диализа. (52);

Все още не е изяснено, кой метод “high flux” ХД или ХДФ отстранява по-големи количества фосфат. Противоречиви констатации са докладвани: Canaud B et al (2018) не отбелязват вариации между двата метода, а Isabelle Ethier et al. (2021) демонстрират, че при ХДФ след разреждане се отстранява между 15% и 20% повече фосфат в сравнение с “high flux” ХД. Проучването CONTRAST показва, че нивата на серумния фосфат преди диализа намаляват с 6% и делът на пациентите, постигащи целеви серумни нива на фосфора, се е увеличил от 64% на 74%. Като алтернатива турският OL-HDF (Oket et al. 2013г.) и ESHOL проучвания, разкриват, че няма вариации в серумните нива на фосфатите. Разликите между тези проучвания и техните неубедителни резултати могат да се обосноват на факта, че хиперфосфатемията е не адекватно контролирана, въпреки че, диализата изглежда адекватна и в рамките на референтните стойности въз основа на кинетиката на уреята (Kt/V). Отстраняването на фосфати зависи от нивата на остатъчната бъбречна функция и употребата на специфичните медикаменти за хронично бъбречно заболяване–минерално костно разстройство, което включва калцимитетици, аналози на витамин D, и фосфат-свързващи вещества. Диализата е само един елемент сред многото сложни взаимодействия. Следователно ХДФ е неподходящ избор, ако единствената цел е да се засили клирънсът на малките молекули като фосфат. (37); (38); (94);

ХДФ предлага по-големи нива на клирънс за други молекули, включително фактор на комплемента D (провъзпалителен медиатор), лептин, фибробласт растежен фактор-23 (свързани със съдова калцификация и метаболитно костно нарушение), няколко цитокини, гликирани прекурсори на крайния продукт и циркулиращи усъвършенствани гликационни крайни продукти.

Ние установихме, че има подобрене на елиминирането на фосфат при пациенти на онлайн ХДФ. Делът на пациентите, достигащи целта за лечение с фосфати, се увеличи от 67% на 76% при пациенти на ХДФ и е стабилен при ХД пациенти (63% и 63%).

Нивата на фосфатите намаляват от 2.40 +/- 0,10 (SE) mg/dL на изходно ниво до 1,2 +/- 0,10 mg/dL след 6 месеца при пациенти провеждащи ХДФ ($p < 0,001$) и са стабилни при

хемодиализните пациенти ($2,50 \pm 0,10$ mg/dL на изходно ниво и $2,10 \pm 0,10$ mg/dL след 6 месеца; ($p = 0,048$).

Хронично бъбречно заболяване–костно-минерални нарушения (ХБЗ-КМН) е усложнение на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), което сериозно засяга прогнозата на пациентите на хемодиализа, като забележително увеличава относителните рискове от смъртността по всяка причина и сърдечно-съдовата смъртност при тези пациенти. Също така се счита за важен фактор, засягащ HRQoL. Въз основа на напречни проучвания на пациенти, които провеждат хемодиализа, стойностите на серумния фосфор (P) и интактния паращитовиден хормон (iPTH), които са твърде високи или твърде ниски са свързани с ниско HRQoL. Въпреки това, предишни проучвания, проведени по тази тема са фокусирани главно върху ефектите на отделни биохимични показатели на ХБЗ-КМН върху HRQoL, но тези изследвания не са разгледали комбинацията от стойностите на серумен фосфор, серумен калций и iPTH при оценка на тяхната корелация с HRQoL. Има тясна връзка и взаимодействие сред тези три фактора.

Ние направихме анализ, за да се проучат факторите, влияещи върху свързаното със здравето качество на живот (HRQoL) при пациенти с ХБЗ-КМН на хемодиализно лечение. Този анализ има за цел да наблюдава взаимоотношенията между различните комбинации от нивата на серумни Ca, P и iPTH и HRQoL при пациенти, на екстракорпорално лечение и да проучи свързаните с тях фактори, засягащи HRQoL при тези пациенти.

Използвахме въпросник за изследване и оценка KDQoL-SF-36 след модификация. Този инструмент има редица предимства - валидизиран на български език, с лесна интерпретация, възможност за изчисляване на два обобщени показателя за физическо и психично здраве, сравняване на получените данни с други популации и др. (3);

Въпросникът включва 8 скали, оценяващи различни аспекти на здравето: 1) физическа активност; 2) физическа издръжливост; 3) емоционална стабилност; 4) социална активност 5) психично здраве; 6) телесна болка; 7) жизненост (енергия/умора); 8) възприятие върху общото здраве. Отговорите включват да/не/ не мога да преценя.

Въпросникът се попълва самостоятелно, което отнема 5-10 минути. При попълнена карта, SF-36 въпросите се оценяват, чрез разработени критерии за изчисляване значимостта на отделните отговори, посредством точкова система. Точките, които се дават по индивидуалната скала, се използват предимно за предварителна и ориентиловъчна оценка. Тази оценка се извършва по основните осем аспекта на анкетната карта и представлява абсолютна оценка на нивото на качеството на живота, получена чрез превръщане на качествени признаци в индивидуална оценъчна скала с определена размерност.

Установихме, че костно-минералните нарушения засягат значително HRQoL. Коригирането на абнормните стойности на серумен фосфор, серумен калций и iPTH е от огромно значение за подобряване качеството на живот при пациенти с ХБЗ-КМН на диализно лечение.

Широкото използване на този въпросник е свързано не само с неговата универсална приложимост при различни заболявания, но и с общото схващане на отделни аспекти на здравето, като цяло - физическо, психично и социално.

Хиперфосфатемията показва силна корелация със смъртността при пациенти, на диализа. Различни проучвания предполагат различни цели за контрол на серумния фосфат. По тази тема са проведени две мащабни проучвания. Floege et al. събират данни от 7970 пациенти, които провеждат ХД лечение в центъра за хемодиализа Fresenius в Европа. Резултатите показват корелациите сред нивата на iPTH, серумния Ca, и серумния P с относителния риск от смъртност, което разкрива, че изходните серумни фосфорни нива повишават риска от смъртност, с изключение на групата с нива от 1,13 до 1,78 mmol/L. Корелацията между серумните фосфорни нива и риска от смъртност е анализирана с течение на времето. Рискът от смъртност показва значително увеличение, когато нивото на серумния P е >2,25 mmol/L. Fouque et al. изследват корелациите между iPTH, серумни нива на Ca и P с относителния риск от смъртност сред 8377 пациенти на ХД, и значително повишен риск от смъртност се наблюдава сред пациенти със серумно ниво $p < 0.71$ mmol/L или $p > 1.98$ mmol/L. Въз основа на патофизиологията е доказано, че повишаването на серумните нива на фосфор при пациенти на ХД в рамките на определен диапазон е компенсаторен механизъм на заболяването. Когато заболяването прогресира до декомпенсация, повишаването на серумните нива на фосфор надвишава определен праг, преди да засегне прогнозата на пациента. Освен това, този праг може да варира при пациенти с различни нива на iPTH и серумен калций. (68); (152):

Актуализацията от 2017 г. на (KDIGO) за насоките на ХБЗ-КМН също препоръчва започването на фосфат понижаваща терапията при пациенти с тежко и трайно повишаване на серумните фосфорни концентрации.

VII. Заключение

ВхПТ е хронично заболяване, което се развива рано при ХБЗ, когато намалената бъбречна функция промени нивата на калций, фосфор и витамин D. ВхПТ се задълбочава с влошаването на бъбречната функция и е широко разпространено сред популацията на диализа, като се характеризира с повишени нива на паратиреоидния хормон. Абнормните стойности в метаболизма на калций и фосфор са чести и метаболитното костно заболяване се развива често при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Ефективното клинично управление включва мерки за контрол на задържането на фосфора и предотвратяване на хиперфосфатемията, за поддържане на серумните калциеви концентрации в рамките на нормалния диапазон и за предотвратяване на излишната секреция на паратиреоиден хормон чрез използване на витамин D-аналози. Въпреки значението на контролирането на задържането на фосфор и предотвратяването на хиперфосфатемия при пациенти с ХБЗ, настоящите стратегии за управление често са неадекватни, особено при тези включващи диети, съдържащи количества протеин. Фосфат-свързващите средства, които не съдържат калций, и нови аналози на витамин D и калцимитични съединения предлагат нови терапевтични алтернативи за управление на КМН-ХБЗ. Интегрирането на тези медикаменти в съществуващите режими на лечение може да осигури по-безопасни и по-ефективни методи за контрол на вторичния хиперпаратиреоидизъм и бъбречно костно заболяване, като същевременно ограничава рисковете от съдова калцификация при пациенти с ХБЗ.

Контролът на фосфора е сложен, но важен за цялостното здраве и благосъстояние на пациентите с ХБЗ, а разбирането защо и как трябва да се контролира фосфорът е важно за целия екип по здравеопазване. Един на всеки 3 пациенти не е със стойности на фосфор под 5.5 mg/dL, и двама от всеки 3 пациента не са достигнали таргетните нива на фосфор, както са препоръките от последните насоки на KDIGO. Това показва, че е време да се преоцени подходът към управлението на фосфора при пациенти в ESKD. В интегрирания подход, 3D — Диета, Диализа и лекарства (Diet, Dialysis, Drugs) се използват едновременно за управление не само фосфор, но всички 3 ключови лабораторни стойности (калций, фосфор, и PTH).

Етелкалцетид е ново калцимитично лекарствено средство за интравенозно приложение, което показва по-добър контрол върху биохимичните показатели в сравнение с плацебо и базирани на синакалцет схеми за лечение на ВхПТ при пациенти с ХБЗ на хемодиализа. Като цяло е с добра поносимост и профил на нежелани събития, който е в съответствие с предварително съществуващите съпътстващи заболявания, свързани с ВхПТ и с механизма на действие на калцимитичните. Този благоприятен профил полза/риск, съчетан с лесния начин на интравенозно приложение в края на диализата (което дава на специалистите гъвкавост и контрол върху приложението) означава, че етелкалцетид представлява значителен напредък в сравнение със съществуващите терапии. Parsabiv (etelcalcetide) представлява друг вариант за контролиране на повишените нива на паратитовидния хормон при лечението на ХБЗ-КМН при пациенти на хемодиализа. Наличието на парентерален състав компенсира необходимостта от прилагане на още едно перорално

лекарство за тези пациенти и прилагането след диализният сеанс гарантира спазването. Той демонстрира сравнима ефикасност със синакалцет в клинични изпитвания, с намален потенциал за лекарствени взаимодействия и благоприятен профил на безопасност.

Настоящата парадигма на лечението се състои от многостранен, интегративен подход към контрола на хиперфосфатемията, който включва серийни изследвания на калций, фосфор, и РТН и трябва да бъде придружен от разбиране на взаимоотношенията между тези маркери, тяхното усвояване и освобождаване от червата и костите, и колебания с прогресия на заболяването и лечение. Когато се вземат заедно, тези фактори трябва да улеснят оптималното управление на пациентите.

Онлайн ХДФ е по-добрият избор при пациенти, при които трябва да увеличим заместителната терапия, като пациенти с голяма телесна повърхност, пациенти с дългогодишна давност на ХД и за които желаем да предотвратим амилоидоза. Онлайн ХДФ е безопасна и по-добре толерирана от конвенционалната хемодиализа.

Измерването и оценяването на качество на живот при пациенти с ХБЗ G5 позволява по-пълно разбиране на специфичните им потребности и повишаване ефективността на клиничния мениджмънт. Това е потенциална възможност за подобряване качеството и резултатността на оказаните здравни грижи и би следвало да се прилага широко в българската медицинска практика, особено при оценка на качеството на медицинската помощ и на здравното управление

VIII. Изводи

- Доказа се че, групата пациенти на ХД имат по-високи стойности на фосфор и паратхормон и по-ниски стойности на калций в сравнение с контролната група – преддиализни болни.
- Установи се, че лечението с калциев карбонат и комбинация от sevelamer и cinacalcet показват сигнификантна значимост по отношение на хиперфосфатемията и ВхПТ.
- Настоящото проучване доказва за първи път в България, че повече от половината пациенти на ХД на етелкалцетид (Parsabiv) достигат над 30% понижение на РТН още в първото тримесичие, и над 60% на първата година от лечението.
- Констатира се, че пациентите, провеждащи екстракорпорално лечение имат до 3 пъти по-висока стойност на серумен склеростин, в сравнение с контролната група – преддиализни пациенти.
- При пациенти, провеждащи ХДФ елиминирането на фосфор се увеличава от 67% на 76%, докато при пациентите на конвекционална диализа е константна величина, което свидетелства, че ХДФ е модалност, която може да се разглежда като допълнителна възможност за лечение на хиперфосфатемия при пациенти на диализа.
- Установи се, че костно-минералните нарушения значително повлияват качеството на живот при пациентите с ХБЗ. Коригирането на абнормните стойности на серумен фосфор, серумен калций и iPTH имат определящо значение за подобряване качеството на живот при пациенти с ХБЗ-КМН на диализно лечение.

IX. Основни приноси на дисертационният труд

Приноси с теоритичен характер :

1. За първи път в България е изследван и интерпретиран серумният биомаркер - Склеростин при пациенти с ХБЗ - диализен и преддиализен стадий, което има значимо диагностично - прогностично значение.
2. Доказана е за първи път у нас, корелацията между етелкалцетид (Parsabiv) и повишените концентрации на серумния биомаркер - Склеростин при пациенти, провеждащи хемодиализно лечение.
3. Установени са високата ефективност и сравнителна безопасност на Sevelamer и Cinacalcet при контролиране на хиперфосфатемията на болните с хронично бъбречно заболяване и нарушен костно - минерален метаболизъм.
4. Доказва се предимството на съвременната модалност - хемодиафилтрация при пациенти с хиперфосфатемия за профилактика и лечение на ВхПТ.
5. Установява се, че костно – минералните нарушения значително повлияват физическата активност, емоционалната и психична стабилност при болните, както и възприятието им за общо здраве.

Приноси с практико- приложен характер:

1. Изследваният за първи път у нас, серумен биомаркер - Склеростин при пациенти с хронично-бъбречно заболяване позволява да се установят и интерпретират съществени нарушения в костно - минералният метаболизъм и превенция на сърдечно-съдови заболявания.
2. Оценено е приложението и предимствата на интравенозен Етелкалцетид, както и неговият ефект върху нивата на серумен Склеростин и РТН при пациентите на хемодиализа и ВхПТ.
3. Измерването и оценяването на качество на живот при пациенти с ХБЗ и с хиперфосфатемия позволява по-пълно разбиране на специфичните им потребности и повишаване ефективността на клиничния мениджмънт.

Х. Използвана литература

1. Б.А. Левтерова, Г.Х. Форева, Д.Д. Димитрова. Р.С Асенова - Приложение на инструменти за оценка на качеството на живот при хронични заболявания в българската медицинска практика
2. Дечева, Л., З. Стоянов, В. Икономов. Ренална остеодистрофия и съвременните аналози на витамин D.- Изв. Съюза на учените-Варна, сер. мед. и екол., 19, 2014, № 2, 31-34.
3. Доц.Св.Стайкова д.м.н. - Диагностика и лечение на минералните и костни нарушения при болни с хронични бъбречни заболявания на консервативно и диализно лечение - дисертационен труд 2018г
4. Йонова Д, Кумчев Е. Обмяна на калций и фосфор и нейните нарушения. В: Нефрология. Под ред. Е. Паскалев. София, Булгарресурс, 2015, 79-87.
5. Йонова Д. Нарушения на костния и минерален метаболизъм при ХБЗ, диализа и бъбречна трансплантация. В: Нефрология. Под ред. Е. Паскалев. София, Булгарресурс, 2015, 725-746.
6. Йонова Д. Нарушения на костния и минерален метаболизъм при ХБЗ. В: Справочник по нефрология. Под ред. Д. Ненов. Варна, Стено, 2018, 381-425.
7. Ненов, В. Колко калций е нужен на болните на хемодиализа? - Акт. нефрол. (Варна), 3, 2003, № 4, 3-9.
8. Стайкова С, Сидерова М. Osteocalcin, ВАР и Vitamin D - специфичните костни биомаркери при пациенти с ХБЗ и на хрониидиализа. Нефрология диализа трансплантация, 2018, 24(1), 22-28.
9. Abrita RR, Pereira BDS, Fernandes NDS, et al. Evaluation of prevalence, biochemical profile, and drugs associated with chronic kidney disease-mineral and bone disorder in 11 dialysis centers. J Bras Nefrol, 2018, 40(1), 26-34.
10. Arbor Research Collaborative for Health: 2012 Annual Report of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: Hemodialysis Data 1997-2011. <http://www.dopps.org/AnnualReport/> (access date June 2015). 2012
11. Arbor Research Collaborative for Health Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) Practice Monitor Accessed on January 23, 2020
12. Afsar B, Siriopol D, Aslan G, Eren OC, Dagele T, Kilic U, Kanbay A, Burlacu A, Covic A, Kanbay M. The impact of exercise on physical function, cardiovascular outcomes and quality of

life in chronic kidney disease patients: a systematic review. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(5):885-904.

13. Amgen. 20120229 Clinical Study Report. 2014a;

14. Amgen. 20120230 Clinical Study Report. 2014b;

15. Amgen. 20120360 Clinical Study Report. 2015b

16. Amgen. AMG 416 Summary of Clinical Efficacy. 2015c

17. Amgen data on file. Mimpara persistence and compliance: France. IMS Health Project 1088528. 2016a

18. Amgen data on file. Mimpara persistence and compliance: Italy. IMS Health Project 1088528. 2016b

19. Amgen. Overall clinical events rates; data on file 2016

20. Amgen. Event based average persistence evolve; data on file 2016

21. Amrein, K., Amrein, S., Drexler, C., Dimai, H.P., Dobnig, H., Pfeifer, K., Tomaschitz, A., Pieber, T.R., Fahrleitner-Pammer, A. - Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults. 2012 *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, 148–154

22. Anjay Rastogi MD, PhD Nisha Bhatt MD Sandro Rossetti MD Judith Beto PhD, RDN, FAND - Management of Hyperphosphatemia in End-Stage Renal Disease: A New Paradigm *Journal of Renal Nutrition* Volume 31, Issue 1, January 2021, Pages 21-34

23. Arefin, S.; Buchanan, S.; Hobson, S.; Steinmetz, J.; Alsalhi, S.; Shiels, P.G.; Kublickiene, K.; Stenvinkel, P. Nrf2 in early vascular ageing: Calcification, senescence and therapy. *Clin. Chim. Acta* 2020, 505, 108–118

24. Avila M, Mora C, Prado MDC, Zavala M, Paniagua R; Mexican Collaborative Group. Osteoprotegerin is the strongest predictor for progression of arterial calcification in peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol.* 2017;46(1):39-46.

25. A. Bouquegneau, P. Evenepoel, F. Paquot, O. Malaise, E. Cavalier, P. Delanaye Sclerostin within the chronic kidney disease spectrum *Clin Chim Acta*, 502 (2020), pp. 84-90

26. 12. A. Roggeri, F. Conte, C. Rossi, M. Cozzolino, C. Zocchetti, D.P. Roggeri Cinacalcet adherence in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism in Lombardy Region: clinical

implications and costs *Drugs Context*, 9 (2020), pp. 2020-2021-1

27. Bellasi A, Galassi A, Mangano M, Di Lullo L, Cozzolino M. Vitamin D metabolism and potential effects of vitamin D receptor modulation in chronic kidney disease. *Curr Drug Metab*. 2017;18(7):680-688.

28. Beto, J.; Bhatt, N.; Gerbeling, T.; Patel, C.; Drayer, D. Overview of the 2017 KDIGO CKD-MBD Update: Practice Implications for Adult Hemodialysis Patients. *J. Ren. Nutr.* 2019, 29, 2–15.

29. Blaine J., Chonchol M., Levi M. (2015). Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 10 1257–1272. 10.2215/CJN.09750913

30. Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, et al. High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int.* 2008; 74:655-663.

31. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug;15(8):2208-18. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2>

32. Bossola, M, Pepe, G, Marzetti, E. Health-related quality of life of patients on chronic dialysis: The need for a focused effort. *Semin Dial* 2017; 30: 413–416.

33. Bover J, Ureña P, Aguilar A, Mazzaferro S, Benito S, López-Báez V, Ramos A, daSilva I, Cozzolino M. Alkaline phosphatases in the complex chronic kidney disease-mineral and bone disorders. *Calcif Tissue Int.* 2018 Feb 14. doi:10.1007/s00223-018-0399-z.

34. Bover J, Ureña-Torres P, Torregrosa JV, Rodríguez-García M, Castro-Alonso C, Górriz JL, Laiz Alonso AM, Cigarrán S, Benito S, López-Báez V, Lloret Cora MJ, daSilva I, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD complex (I): Diagnostic considerations. *Nefrologia.* 2018a Apr 24. doi: 10.1016/j.nefro.2017.12.006.

35. B. Pietrzyk, K. Wyskida, J. Ficek, A. Kolonko, R. Ficek, A. Więcek, et al. Relationship between plasma levels of sclerostin, calcium-phosphate disturbances, established markers of bone turnover, and inflammation in haemodialysis patients *Int Urol Nephrol*, 51 (2019), pp. 519-526

36. Calvo MS, Sherman RA, Uribarri J. Dietary phosphate and the forgotten kidney patient: a critical need for FDA regulatory action. *Am J Kidney Dis*, 2019, 73(4), 542-551.
37. Canaud, B., Köhler, K., Sichart, J. M., & Möller, S. (2020). Global prevalent use, trends and practices in haemodiafiltration. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 35(3), 398-407. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz005>
38. Canaud, B., Vienken, J., Ash, S., Ward, R. A., & Kidney Health Initiative HDF Workgroup (2018). Hemodiafiltration to address unmet medical needs ESKD patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 13(9), 1435–1443. <https://doi.org/10.2215/CJN.12631117>.
39. Cejka, D., Jager-Lansky, A., Kieweg, H., Weber, M., Bieglmayer, C., Haider, D.G., Diarra, D., Patsch, J.M., Kainberger, F., Bohle, B., Haas, M. - Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients. 2012. *Nephrology Dialysis Transplantation* 27, 226–230
40. Cejka, D., Marculescu, R., Kozakowski, N., Plischke, M., Reiter, T., Gessl, A., Haas, M. - Renal elimination of sclerostin increases with declining kidney function. 2014. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 248–255.
41. Chapurlat RD, Confavreux CB. Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(10):1714-1725.
42. Chen H, Lips P, Vervloet MG, van Schoor NM, de Jongh RT. Association of renal function with bone mineral density and fracture risk in the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Osteoporos Int*. 2018 Jun 15. doi: 10.1007/s00198-018-4592-8.
43. Chen L, He JX, Chen YY, Ling YS, Lin CH, Guan TJ. Intensified treatment of hyperphosphatemia associated with reduction in parathyroid hormone in patients on maintenance hemodialysis. *Ren Fail*. 2018;40(1):15-21.
44. Chirolu S, Mattin C, Belozeroff V, et al. Impact of mineral and bone disorder on healthcare resource use and associated costs in the European Fresenius medical care dialysis population: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2012; 13:140
45. Cho JH, Jang HM, Jung HY, Choi JY, Park SH, Kim CD, Yang CW, Jin DC, Kim YL. A Real-world cost-effectiveness analysis of sevelamer versus calcium acetate in Korean dialysis patients. *Clin Ther*. 2018;40(1):123-134.
46. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., Verlinden L., Carmeliet G. (2016). Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol. Rev.* 96 365–408. [10.1152/physrev.00014.2015](https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015)
47. Cianciolo, G.; Galassi, A.; Capelli, I.; Schillaci, R.; La Manna, G.; Cozzolino, M. Klotho-

FGF23, Cardiovascular Disease, and Vascular Calcification: Black or White? *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2018, 16, 143–156.

48. Cipriani C, Pepe J, Colangelo L, Minisola S. Vitamin D and Secondary Hyperparathyroid States. *Front Horm Res.* 2018; 50:138-148.

49. Cooper K, Quarles D, Kubo Y, Tomlin H, Goodman W. Relationship between reductions in parathyroid hormone and serum phosphorus during the management of secondary hyperparathyroidism with calcimimetics in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2012;121(3-4):c124-c130.

50. Cozzolino M, Galassi A, Conte F, Mangano M, Di Lullo L, Bellasi A. Treatment of secondary hyperparathyroidism: the clinical utility of etelcalcetide. *Ther Clin Risk Manag.* 2017; 13:679-689.

51. Cozzolino M. CKD-MBD KDIGO guidelines: how difficult is reaching the ‘target’? *Clin Kidney J.* 2018;11(1):70-72.

52. C. Zhou, F. Wang, J.W. Wang, L.X. Zhang, M.H. Zhao Mineral and bone disorder and its association with cardiovascular parameters in Chinese patients with chronic kidney disease *Chin Med J (Engl)*, 129 (2016), pp. 2275-2280

53. Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K, et al. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3:1423-1429.

54. de Francisco A, Gillespie I, Gioni I, et al. Anti-parathyroid treatment effectiveness and persistence in incident haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia* 2016; 36:164- 175.

55. DOPPS: Practice Monitor Data, April 2016 2016

56. D.A. Bushinsky, G.M. Chertow, S. Cheng, et al. One-year safety and efficacy of intravenous etelcalcetide in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism *Nephrol Dial Transplant*, 35 (10) (2020), pp. 1769-1778

57. D. Fouque, H. Roth, B. Darne, et al. Achievement of 2009 and 2017 KidneyDisease: Improving Global Outcomes mineral and bone targets and survival in a French cohort of chronic kidney disease Stages 4 and 5 non-dialysis patients *Clin Kidney J*, 11 (2018), pp. 710-719

58. D. Russo, R. Tripepi, F. Malberti, et al. Etelcalcetide in patients on hemodialysis with severe secondary hyperparathyroidism: multicenter study in “real life” *J Clin Med*, 8 (7) (2019), p. 1066

59. D.S. Fuller, D. Hallett, P.J. Druzniowski, et al. Predictors of cinacalcet discontinuation and reinitiation in hemodialysis patients: results from 7 European countries *BMC Nephrol*, 20 (1) (2019), p. 169

60. Eidman KE, Wetmore JB. Managing hyperparathyroidism in hemodialysis: role of etelcalcetide. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018; 11:69-80.
61. El Baz TZ, Khamis OA, Ahmed Gheith OA, Abd Ellateif SS, Abdallah AM, Abd El Aal HC. Relation of fibroblast growth factor-23 and cardiovascular calcification in end-stage kidney disease patients on regular hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017;28(1):51-60.
62. Fan Y, Liu W, Bi R, Densmore MJ, Sato T, Mannstadt M, Yuan Q, Zhou X, Olauson H, Larsson TE, Toka HR, Pollak MR, et al. Interrelated role of Klotho and calcium-sensing receptor in parathyroid hormone synthesis and parathyroid hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(16): E3749-E3758.
63. Fayed A, El Nokeety MM, Heikal AA, Marzouk K, Hammad H, Abdulazim DO, Salem MM, Sharaf El Din UA; Vascular Calcification Group (VCG). Serum 25-hydroxyvitamin D level is negatively associated with serum phosphorus level among stage 3a-5 chronic kidney disease patients. *Nefrologia.* 2018 May 26. doi: 10.1016/j.nefro.2018.02.011.
64. Fedak D, Kuźniewski M, Dumnicka P, Kapusta M, Chmiel G, Solnica B, Sułowicz W. Relationship between fetuin-A, bone turnover and inflammatory markers concentrations in serum of maintenance hemodialyzed patients. *Przegl Lek.* 2016;73(11):799-804.
65. Fernandez-Martin JL, Carrero JJ, Benedik M, et al. COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28:1922-1935
66. Fernandez-Martin JL, Martinez-Cambor P, Dionisi MP, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30:1542-1551
67. Fernández-Martín JL, Dusso A, Martínez-Cambor P, et al.; COSMOS group. Serum phosphate optimal timing and range associated with patients survival in haemodialysis: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant.* 2019, 34(4), 673-681.
68. Floege J, Covic AC, Ketteler M, Mann J, Rastogi A, Spinowitz B, Rakov V, Lisk LJ, Sprague SM. One-year efficacy and safety of the iron-based phosphate binder sucroferric oxyhydroxide in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(11):1918-1926.
69. Florencio-Silva R., Sasso G. R. D. S., Sasso-Cerri E., Simões M. J., Cerri P. S. (2015). Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *Biomed. Res. Intern.* 2015:421746. 10.1155/2015/421746
70. Friedl C, Zitt E. Role of etelcalcetide in the management of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a review
71. Fusaro M, D'Alessandro C, Noale M, Tripepi G, Plebani M, Veronese N, Iervasi G, Giannini

S, Rossini M, Tarroni G, Lucatello S, Vianello A, et al. Low vitamin K1 intake in haemodialysis patients. *Clin Nutr.* 2017;36(2):601-607.

72. Gal-Moscovici A, Sprague SM. The role of calcimimetics in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006; 70: S68-S72.

73. Garnero, P., Sornay-Rendu, E., Munoz, F., Borel, O., Chapurlat, R.D. - Association of serum sclerostin with bone mineral density, bone turnover, steroid and parathyroid hormones, and fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study. 2013. *Osteoporos Int* 24, 489–494

74. Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C, et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss, *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, vol. 95 (pg. 2248-2253)

75. Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney Int.* 2008; 74:276-288.

76. Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis. *Front Horm Res.* 2018; 50:1-13.

77. G.A. Block, G.M. Chertow, J.T. Sullivan, et al. An integrated analysis of safety and tolerability of etelcalcetide in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism *PLoS One*, 14 (3) (2019), Article e0213774w on current data and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12:1589-1598.

78. G.A. Block, D.A. Bushinsky, S. Cheng, et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial *JAMA*, 317 (2017), pp. 156-164

79. G.A. Block, D.A. Bushinsky, J. Cunningham, et al. Effect of etelcalcetide vs placebo on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: two randomized clinical trials *JAMA*, 317 (2017), pp. 146-155

80. Habbous S, Przech S, Martin J, Garg AX, Sarma S. Cost-effectiveness of first-line sevelamer and lanthanum versus calcium-based binders for hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Value Health.* 2018;21(3):318-325.

81. Hamano T. Mineral and bone disorders in conventional hemodialysis: Challenges and solutions. *Semin Dial.* 2018, 31(6), 592-598.

82. Hamid A, Dhrolia MF, Qureshi R, et al. Clinical characteristics of patients on long-term hemodialysis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019;29(4):328-332.

83. Harada et al., 2017_K. Harada, A. Inoue, A. Yamauchi, A. Fujii The pharmacological profile and the clinical efficacy of the world's 1st intravenous calcimimetics; etelcalcetide hydrochloride

(Parsabiv[®]) (in Japanese) *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 150 (2017), pp. 98-113, 10.1254/fpj.150.98

84. Hawley CM, Holt SG. Parathyroid hormone targets in chronic kidney disease and managing severe hyperparathyroidism. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22 Suppl 2:47-50.

85. Hedgeman E, Lipworth L, Lowe K, et al. International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature and available data. *Int J Nephrol*. 2015; 2015:184321.

86. Hernandez, P., Whitty, C., John Wardale, R., Henson, F.M.D.- New insights into the location and form of sclerostin. 2014. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 446, 1108–1113.

87. Hill Gallant KM, Spiegel DM. Calcium balance in chronic kidney disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(3):214-221.

88. HiLo: Pragmatic trial of higher vs lower serum phosphate targets in patients undergoing hemodialysis Accessed December 24, 2019.

89. Himmelsbach, A.; Ciliox, C.; Goettsch, C. Cardiovascular Calcification in Chronic Kidney Disease—Therapeutic Opportunities. *Toxins* 2020, 12, 181

90. Houben, E.; Neradova, A.; Schurgers, L.J.; Vervloet, M. The influence of phosphate, calcium and magnesium on matrix Gla-protein and vascular calcification: A systematic review. *G. Ital. Nefrol*. 2017, 33, 1724–5590

91. Huang, M.; Zheng, L.; Xu, H.; Tang, D.; Lin, L.; Zhang, J.; Li, C.; Wang, W.; Yuan, Q.; Tao, L.; et al. Oxidative stress contributes to vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2020, 138, 256–268

92. H. Komaba, M. Wang, M. Taniguchi, et al. Initiation of sevelamer and mortality among hemodialysis patients treated with calcium-based phosphate binders *Clin J Am Soc Nephrol*, 12 (2017), pp. 1489-1497

93. Inoue and Harada, 2017_A. Inoue, K. Harada The discovery, research and development of etelcalcetide hydrochloride, the world 1st intravenous calcimimetics *Clin Calcium*, 27 (2017), pp. 537-545 (in Japanese). (doi:CliCa1704537545)

94. Isabelle Ethier, Immaculate Nevis, Rita S. Suri, Quality of Life and Hemodynamic Effects of Switching From Hemodialysis to Hemodiafiltration: A Canadian Controlled Cohort Study,

Canadian Journal of Kidney Health and Disease, 10.1177/20543581211057717, 8, (205435812110577), (2021).

95. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2006; 70:1358-1366.

96. Jagieła, J.; Bartnicki, P.; Rysz, J. Selected cardiovascular risk factors in early stages of chronic kidney disease. *Int. Urol. Nephrol.* 2020, 52, 303–314

97. Jiménez Villodres M, García Gutiérrez G, García Frías P, et al. Fractional excretion of phosphorus and vascular calcification in stage 3 chronic kidney disease. *J Investig Med*, 2019, 67(3), 674-680.

98. Joy MS, Karagiannis PC, Peyerl FW. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. *J Manag Care Pharm.* 2007; 13:397-411

99. Jovanovich A, Kendrick J. Personalized management of bone and mineral disorders and precision medicine in end-stage kidney disease. *Semin Nephrol*, 2018, 38(4), 397-409.

100. J. Cunningham, G.A. Block, G.M. Chertow, et al. Etelcalcetide is effective at all levels of severity of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients *Kidney Int Rep*, 4 (7) (2019), pp. 987-994

101. J. Floege, K. Tsirtsonis, J. Iles, T.B. Drueke, G.M. Chertow, P. Parfrey Incidence, predictors and therapeutic consequences of hypocalcemia in patients treated with cinacalcet in the EVOLVE trial *Kidney Int*, 93 (2018), pp. 1475-1482

102. J. Kult, E. Stapf, Changing Emphasis in Modern Hemodialysis Therapies: Cost-Effectiveness of Delivering Higher Doses of Dialysis, *The International Journal of Artificial Organs*, 10.1177/039139880703000704, 30, 7, (577-582), (2018).

103. J. Li, L. Wang, M. Han, et al. The role of phosphate-containing medications and low dietary phosphorus-protein ratio in reducing intestinal phosphorus load in patients with chronic kidney disease *Nutr Diabetes*, 9 (2019), p. 14

104. J. Rottembourg, P. Ureña-Torres, D. Toledano, et al. Factors associated with parathyroid hormone control in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism treated with cinacalcet in real-world clinical practice: Mimosa study *Clin Kidney J*, 12 (6) (2019), pp. 871-879

105. Kakuta T, Ishida M, Fukagawa M. Critical governance issue of parathyroid hormone assays and its selection in the management of chronic kidney disease mineral and bone disorders. *Ther Apher Dial.* 2018;22(3):220-228.
106. Kanbay, M., Siriopol, D., Saglam, M., Kurt, Y.G., Gok, M., Cetinkaya, H., Karaman, M., Unal, H.U., Oguz, Y., Sari, S., Eyileten, T., Goldsmith, D., Vural, A., Veisa, G., Covic, A., Yilmaz, M.I., - Serum sclerostin and adverse outcomes in nondialyzed chronic kidney disease patients. 2014. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, E1854-1861
107. Karsenty G. Update on the biology of osteocalcin. *Endocr Pract.* 2017;23(10):1270-1274.
108. Kawanishi, H. (2018). Is there enough evidence to prove that hemodiafiltration is superior Blood Purification, 46 (1),3-6 <https://doi.org/10.1159/000487917>
109. KDIGO. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international Supplement.* 2009(113): S1-130.
110. Keith A.Hruskaab Matthew J.Williamsa Toshifumi Sugatania - Chapter 35 - Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorders - *Chronic Renal Disease (Second Edition)*2020, Pages 551-569
111. Ketteler, M, Block, GA, Evenepoel, Pet al. Diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease—mineral and bone disorder: Synopsis of Kidney disease: Improving global outcomes 2017 clinical practice guideline update [J]. *Annal Int Med* 2018; 168: 422–430.
112. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) *Kidney Int Suppl* (2011), 7 (2017), pp. 1-59
113. Kim H, Park J, Nam KH, et al. The effect of interactions between proteinuria, activity of fibroblast growth factor 23 and serum phosphate on renal progression in patients with chronic kidney disease: a result from the Korean cohort study for Outcome in patients With Chronic Kidney Disease study. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Jan 4. doi: 10.1093/ndt/gfy403.
114. Khajohn Tiranathanagul, Somchai Eiam-Ong, High-efficiency Hemodiafiltration, Aspects in Dialysis, 10.5772/68136, (2018).
115. Ko B. Parathyroid hormone and the regulation of renal tubular calcium transport. *Curr Opin*

Nephrol Hypertens. 2017;26(5):405-410.

116. Kuźniewski M, Fedak D, Dumnicka P, Kapusta M, Stępień E, Chowaniec E, Krzanowska K, Krzanowski M, Chmiel G, Solnica B, Sułowicz W. Carboxylated and intact osteocalcin predict adiponectin concentration in hemodialyzed patients. *Ren Fail.* 2016;38(3):451-457.

117. K.G. Saag, J. Petersen, M.L. Brandi, A.C. Karaplis, M. Lorentzon, T. Thomas, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis *N Engl J Med*, 377 (2017), pp. 1417-1427

118. K. Gray, L.H. Ficociello, A.E. Hunt, C. Mullon, S.M. Brunelli Phosphate binder pill burden, adherence, and serum phosphorus control among hemodialysis patients converting to sucroferric oxyhydroxide *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 12 (2019), pp. 1-8

119. Lamina C, Kronenberg F, Stenvinkel P, et al. Association of changes in bone mineral parameters with mortality in haemodialysis patients: insights from the ARO cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Apr 21. doi: 10.1093/ndt/gfz060.

120. Locatelli, F., Karaboyas, A., Pisoni, R. L., Robinson, B. M., Fort, J., Vanholder, R., Rayner, H. C., Kleophas, W., Jacobson, S. H., Combe, C., Port, F. K., & Tentori, F. (2018). Mortality risk in patients on hemodiafiltration vs hemodialysis: A 'real-world' comparison from the DOPPS. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(4), 683–689. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx277>

121. Leaf DE, Christov M. Dysregulated mineral metabolism in AKI. *Semin Nephrol.* 2019, 39(1), 41-56.

122. Li J, Wang L, Han M, et al. The role of phosphate-containing medications and low dietary phosphorus-protein ratio in reducing intestinal phosphorus load in patients with chronic kidney disease. *Nutr Diabetes*, 2019, 9(1), 14. doi: 10.1038/s41387-019-0080-2.

123. Luciano Artur Lopes Pereiraabc Catarina Mengab Manuel Augusto Gonçalves Amoedod Maria Teresa de Sousa Costa Pinto Ferreira Mendese Marco Alexandre Mateus Prazeres MarquesfJoão Miguel Machado Dória Frazãoabc André Luiz Loureiro Weigertgh - Etelcalcetide controls secondary hyperparathyroidism and raises sclerostin levels in hemodialysis patients previously uncontrolled with cinacalcet *Nefrología* 2021

124. Lijuan Zhaoa Department of Nephrology, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical

University of People's Liberation Army, Xi'an, China - Safety and effectiveness of lanthanum carbonate for hyperphosphatemia in chronic kidney disease (CKD) patients *Renal Failure* Volume 43, 2021 - Issue 1

125. Liu Z, Zhou H, Chen X, et al. Relationship between cFGF23/Klotho ratio and phosphate levels in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(3):503-507.

126. L. Pereira, C. Meng, D. Marques, J.M. Frazao Old and new calcimimetics for treatment of secondary hyperparathyroidism: impact on biochemical and relevant clinical outcomes *Clin Kidney J*, 11 (2018), pp. 80-88

127. L. Pereira, J.M. Frazão The bone-vessel axis in chronic kidney disease: an update on biochemical players and its future role in laboratory medicine *Clin Chim Acta*, 508 (2020), pp. 221-227

128. L. Negrea Active vitaminD in chronic kidney disease: getting right back where we started from? *Kidney Dis (Basel)*, 5 (2019), pp. 59-68

129. Mace ML, Ølgaard K, Lewin E. Nye hormoner relateret til calcium- og fosfathomøostasen ved nyresygdom. *Ugeskr Laeger*, 2018, 180(21). pii: V05170353.

130. Malluche, H.H., Davenport, D.L., Cantor, T., Monier-Faugere, M.-C. - Bone Mineral Density and Serum Biochemical Predictors of Bone Loss in Patients with CKD on Dialysis. 2014. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 9, 1254–1262.

131. Maruyama, N, Higuchi, T, Ono, Met al. Correlation between aortic calcification score and biochemical parameters in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 2019; 198: 40–51.

132. Mazzaferro S, Tartaglione L, Rotondi S, Bover J, Goldsmith D, Pasquali M. News on biomarkers in CKD-MBD. *Semin Nephrol*. 2014;34(6):598-611.

133. Millar SA, Patel H, Anderson SI, England TJ, O'Sullivan SE. Osteocalcin, vascular calcification, and atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Jul 31; 8:183.

134. Mittermeier L., Demirkhanyan L., Stadlbauer B., Breit A., Recordati C., Hilgendorff A., et al. (2019). TRPM7 is the central gatekeeper of intestinal mineral absorption essential for postnatal survival. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 116 4706–4715. 10.1073/pnas.181063311

135. Misof BM, Blouin S, Roschger P, et al. Bone matrix mineralization and osteocyte lacunae characteristics in patients with chronic kidney disease - mineral bone disorder (CKD-MBD). *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2019, 19(2), 196-206.
136. Mizokami A, Kawakubo-Yasukochi T, Hirata M. Osteocalcin and its endocrine functions. *Biochem Pharmacol*. 2017; 132:1-8.
137. Moe SM, Drueke TB. Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product. *Am J Nephrol*. 2003; 23:369-379.
138. Moldovan D, Rusu C, Kacso IM, Potra A, Patiu IM, Gherman-Caprioara M. Mineral and bone disorders, morbidity and mortality in end-stage renal failure patients on chronic dialysis. *Clujul Med*. 2016;89(1):94-103.
139. M. Cozzolino, A. Galassi, F. Conte, M. Mangano, L. Di Lullo, A. Bellasi Treatment of secondary hyperparathyroidism: the clinical utility of etelcalcetide *Ther Clin Risk Manag*, 13 (2017), pp. 679-689
140. M.D. Arenas, C. Rodelo-Haad, M.V.P. de Mier, M. Rodriguez Control of hyperparathyroidism with the intravenous calcimimetic etelcalcetide in dialysis patients adherent and non-adherent to oral calcimimetics *Clin Kidney J*, 14 (3) (2020), pp. 840-846
141. M. Ketteler, G.A. Block, P. Evenepoel, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters *Kidney Int*, 92 (2017), pp. 26-36
142. M. Xipell, E. Montagud-Marrahi, M.V. Rubio, et al. Improved control of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients switching from oral cinacalcet to intravenous etelcalcetide, especially in nonadherent patients *Blood Purif*, 48 (2) (2019), pp. 106-114
143. M. Wolf, G.A. Block, G.M. Chertow, K. Cooper, B. Fouqueray, S.M. Moe, et al. Effects of etelcalcetide on fibroblast growth factor 23 in patients with secondary hyperparathyroidism receiving hemodialysis *Clin Kidney J*, 13 (2020), pp. 75-84
144. Na Hao, Cheng-Hong Yang, Hong-Tao Yang, Chien-Hsing Wu, Yang-Yang Lei, Yu-Pin Wu, Wan-Ting Lin, Terry Ting-Yu Chiou, Jin-Bor Chen, Comparison of Solute Clearance,

Hospitalization Rate, and Aortic Arch Calcification between Online Hemodiafiltration and High-Flux Hemodialysis: A 6-Year Observational Study, *Kidney and Blood Pressure Research*, 10.1159/000499645, 44, 2, (264-276), (2019).

145. Nakanishi, T.; Nanami, M.; Kuragano, T. The pathogenesis of CKD complications; Attack of dysregulated iron and phosphate metabolism. *Free Radic. Biol. Med.* 2020, 157, 55–62

146. Nambiar S, Pillai UK, Devasahayam J, Oliver T, Karippot A. Colonic mucosal ulceration and gastrointestinal bleeding associated with sevelamer crystal deposition in a patient with end stage renal disease. *Case Rep Nephrol.* 2018; 2018:4708068. doi: 10.1155/2018/4708068.

147. Natoli JL, Boer R, Nathanson BH, et al. Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2013; 14:88.

148. Niwa H, Fukasawa H, Ishibuchi K, Kaneko M, Yasuda H, Furuya R. Effects of lowering dialysate calcium concentration on bone metabolic markers in hemodialysis patients with suppressed serum parathyroid hormone: a preliminary study. *Ther Apher Dial.* 2018 Jun 20. doi: 10.1111/1744-9987.12673.

149. Nuijten M, Andress DL, Marx SE, et al. Chronic kidney disease Markov model comparing paricalcitol to calcitriol for secondary hyperparathyroidism: a US perspective. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:1221-1234.

150. N. Sekercioglu, A. Angeliki Veroniki, L. Thabane, et al. Effects of different phosphate lowering strategies in patients with CKD on laboratory outcomes: a systematic review and NMA *PLoS One*, 12 (2017), p. e0171028

151. Park H, Rascati KL, Lawson KA, et al. Adherence and persistence to prescribed medication therapy among Medicare part D beneficiaries on dialysis: comparisons of benefit type and benefit phase. *J Manag Care Pharm.* 2014; 20:862-876

152. Pei, M, Aguiar, R, Pagels, AA et al. Health-related quality of life as predictor of mortality in end-stage renal disease patients: An observational study. *BMC Nephrol* 2019; 20: 144.

153. Pelletier, S., Dubourg, L., Carlier, M.-C., Hadj-Aissa, A., Fouque, D. - The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD. 2013. *Clin J Am Soc Nephrol* 8,

154. Pietrzyk B, Wyskida K, Ficek J, et al. Relationship between plasma levels of sclerostin, calcium-phosphate disturbances, established markers of bone turnover, and inflammation in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(3), 519-526.
155. Pirklbauer M, Schupart R, Mayer G. Acute calcium kinetics in haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(12):976-984.
156. Portillo MR, Rodríguez-Ortiz ME. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, diagnosis, preventive and therapeutic strategies. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(1):79-95.
157. Pronai W, Rosenkranz AR, Bock A, Klauser-Braun R, Jäger C, Pendl G, Hemetsberger M, Lhotta K. Management of secondary hyperparathyroidism: practice patterns and outcomes of cinacalcet treatment with or without active vitamin D in Austria and Switzerland - the observational TRANSIT Study. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(9-10):317-328.
158. P. Kuczera, M. Adamczak, A. Wiecek Treatment with cinacalcet increases plasma sclerostin concentration in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism *BMC Nephrol*, 17 (2016), p. 176
159. Ray S, Beatrice AM, Ghosh A, Pramanik S, Bhattacharjee R, Ghosh S, Raychaudhury A, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Profile of chronic kidney disease related-mineral bone disorders in newly diagnosed advanced predialysis diabetic kidney disease patients: A hospital based cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 2:S931-S937.
160. Razali N. N., Hwu T. T., Thilakavathy K. (2015). Phosphate homeostasis and genetic mutations of familial hypophosphatemic rickets. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 28 1009–1017. 10.1515/jpem-2014-0366
161. Reams B, Dluzniewski P, Do T, et al. Dynamics of cinacalcet use and biochemical control in hemodialysis patients: A Retrospective New-User Cohort Design (Draft manuscript). 2015a;
162. Reams BD, Dluzniewski PJ, Do TP, et al. Dynamics of cinacalcet use and biochemical control in hemodialysis patients: a retrospective New-user cohort design. *BMC Nephrol*. 2015b; 16:175

163. Rodelo-Haad C, Rodríguez-Ortiz ME, Martín-Malo A, et al. Phosphate control in reducing FGF-23 levels in hemodialysis patients. *PLoS One*, 2018, 13(8), e0201537. doi: 10.1371/journal.pone.0201537.
164. Roggeri D, Cozzolino M, Mazzaferro S, et al. Evaluating targets and costs of treatment for secondary hyperparathyroidism in incident dialysis patients: the FARO-2 study. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2015; 8:1-6
165. Roetker NS, Peng Y, Ashfaq A, et al. Adherence to Kidney Disease: Improving Global Outcomes Mineral and Bone guidelines for monitoring biochemical parameters. *Am J Nephrol*, 2019, 49(3), 225-232
166. Roij van Zuijdewijn, C., Chapdelaine, I., Nubé, M. J., Blankestijn, P. J., Bots, M. L., Konings, C. J., Kremer Hovinga, T. K., Molenaar, F. M., van der Weerd, N. C., & Grooteman, 18 January–March 2021, Volume 31, Issue 1 • The CANNT Journal M. (2017). Achieving high convection volumes in postdilution online hemodiafiltration: A prospective multicenter study. *Clinical Kidney Journal*, 10(6), 804–812. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw140>
167. Rouf MA, Sharif JU, Khan M, Karim MR, Rahman MM, Ahmed H, Parveen R, Islam MS, Farzana MN, Rahman MA. The pattern of serum calcium, phosphate and parathyroid hormone levels in pre-diagnosed chronic kidney disease patients. *Mymensingh Med J*. 2018;27(1):18-25.
168. Ruda J, Stack BC, Jr., Hollenbeak CS. The cost-effectiveness of sestamibi scanning compared to bilateral neck exploration for the treatment of primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004; 37:855-870, x-xi
169. Sabbagh Y, Graciolli FG, O'Brien S, et al. Repression of osteocyte Wnt/ β -catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res*, 2012; 27:1757–1772
170. Saliba W, El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *J Am Board Fam Med*. 2009; 22:574-581
171. Seiler-Mussler S, Limbach AS, Emrich IE, Pickering JW, Roth HJ, Fliser D, Heine GH. Association of nonoxidized parathyroid hormone with cardiovascular and kidney disease outcomes in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(4):569-576.

172. Seng JJB, Tan YLC, Lim RW, et al. Prevalence and risk factors for hypercalcemia among non-dialysis patients with chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(10), 1871-1877.
173. Sharples, E.J.; Pereira, D.; Summers, S.; Cunningham, J.; Rubens, M.; Goldsmith, D.; Yaqoob, M.M. Coronary artery calcification measured with electron-beam computerized tomography correlates poorly with coronary artery angiography in dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 43, 313–319
174. Simpson, C.L.; Lindley, S.; Eisenberg, C.; Basalyga, D.M.; Starcher, B.C.; Simionescu, D.T.; Vyavahare, N.R. Toward cell therapy for vascular calcification: Osteoclast-mediated demineralization of calcified elastin. *Cardiovasc. Pathol.* 2007, 16, 29–37.
175. Staykova S, Bocheva Ya, Prodanova K. Comparison of specific bone biomarkers in chronic kidney disease Bulgarian patients with secondary hyperparathyroidism. *IOSR J Dental Med Sci*, , 2018, 17(2), 85-90.
176. Sturgeon CM, Sprague S, Almond A, Cavalier E, Fraser WD, Algeciras-Schimnich A, Singh R, Souberbielle JC, Vesper HW; IFCC Working Group for PTH. Perspective and priorities for improvement of parathyroid hormone (PTH) measurement - A view from the IFCC Working Group for PTH. *Clin Chim Acta.* 2017; 467:42-47.
177. Stollenwerk B, Dehmel B, Akehurst R, Parfrey P, Briggs A, Iannazzo S, et al. Modelling Etelcalcetide effectiveness on health outcomes: Relating biochemical outcomes to mortality, cardiovascular event, fractures and parathyroidectomy. 16th Biennial European Conference, SMDM. 2016.
178. S. Chan, K. Au, R.S. Francis, D.W. Mudge, D.W. Johnson, P.I. Pillans Phosphate binders in patients with chronic kidney disease *Aust Prescr*, 40 (2017), pp. 10-14
179. S.C. Palmer, D. Mavridis, D.W. Johnson, M. Tonelli, M. Ruospo, G.F.M. Strippoli Comparative effectiveness of calcimimetic agents for secondary hyperparathyroidism in adults: a systematic review and network meta-analysis *Am J Kidney Dis*, 76 (3) (2020), pp. 321-330
180. S.M. Nelson, S.R. Sarabia, E. Christilaw, et al. Phosphate-containing prescription medications contribute to the daily phosphate intake in a third of hemodialysis patients *J Ren*

Nutr, 27 (2017), pp. 91-96

181. Song L. Calcium and bone metabolism indices. *Adv Clin Chem.* 2017; 82:1-46.
182. Thongprayoon C, Acharya P, Acharya C, et al. Hypocalcemia and bone mineral density changes following denosumab treatment in end-stage renal disease patients: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int*, 2018, 29(8), 1737-1745.
183. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Mao MA, et al. Calcium-phosphate product and its impact on mortality in hospitalized patients. *Nephrology (Carlton)*, 2019 May 12. doi: 10.1111/nep.13603.
184. Tentori F, Wang M, Bieber BA, et al. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10:98-109.
185. Tuysuz, ME, Dedemoglu, M. Calcium phosphate product level as a predictor for arteriovenous fistula re-operations in patients with chronic renal failure. *Vascular* 2019; 27: 284–290.
186. T. Isakova, T.L. Nickolas, M. Denburg, et al. KDOQI US commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) *Am J Kidney Dis*, 70 (2017), pp. 737-751
187. Urena P, Jacobson SH, Zitt E, et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice--the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24:2852-2859
188. Urena-Torres P, Bridges I, Christiano C, et al. Efficacy of cinacalcet with low-dose vitamin D in incident haemodialysis subjects with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.*2013;28:1241-1254.
189. Viaene, L., Behets, G.J., Claes, K., Meijers, B., Blocki, F., Brandenburg, V., Evenepoel, P., D'Haese, P.C. - Sclerostin: another bone-related protein related to all-cause mortality in haemodialysis? 2013. *Nephrol. Dial. Transplant.* 28, 3024–3030
190. Viegas C, Araújo N, Marreiros C, et al. The interplay between mineral metabolism, vascular calcification and inflammation in chronic kidney disease (CKD): challenging old concepts with new facts. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(12), 4274-4299.

191. Villain C, Ecochard R, Bouchet JL, et al. Relative prognostic impact of nutrition, anaemia, bone metabolism and cardiovascular comorbidities in elderly haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(5), 848-858.
192. Voelkl J, Cejka D, Alesutan I. An overview of the mechanisms in vascular calcification during chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019, 28(4), 289-296.
193. Wagner C. A., Hernando N., Forster I. C., Biber J. (2014). The SLC34 family of sodium-dependent phosphate transporters. *Pflug. Archiv. Eur. J. Physiol.* 466 139–153. 10.1007/s00424-013-1418-6
194. Wang M, Obi Y, Streja E, Rhee CM, Lau WL, Chen J, Hao C, Hamano T, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Association of parameters of mineral bone disorder with mortality in patients on hemodialysis according to level of residual kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(7):1118-1127.
195. Wang WH, Chen LW, Lee CC, Sun CY, Shyu YC, Hsu HR, Chien RN, Wu IW. Association between parathyroid hormone, 25 (OH) vitamin D, and chronic kidney disease: a population-based study. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:7435657. doi: 10.1155/2017/7435657.
196. Watanabe H, Maruyama T. Role of parathyroid hormone in regulating transporter and metabolizing enzyme function. *Ther Apher Dial.* 2018;22(3):251-254.
197. Watanabe R, Inoue D. Update on recent progress in vitamin D research. Treatment of metabolic bone disorders by vitamin D. *Clin Calcium.* 2017;27(11):1615-1622 (in Japanese).
198. Waziri B, Musenge E, Duarte R, et al. Associations of plasma fibroblast growth factor 23 and other markers of chronic kidney disease-mineral and bone disorder with all-cause mortality in South African patients on maintenance dialysis: A 3-year prospective cohort study. *PLoS One.* 2019;14(5): e0216656. doi: 10.1371/journal.pone.0216656.
199. Wu M, Wu H, Huang X, et al. Associations between serum mineral metabolism parameters and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Nephrology (Carlton)*, 2018 Nov 22. doi: 10.1111/nep.13535.
200. W. Kim, M. Kim, E.H. Jho Wnt/beta-catenin signalling: from plasma membrane to nucleus *Biochem J*, 450 (2013), pp. 9-21

201. W.L. St. Peter, L.D. Wazny, E. Weinhandl, K.E. Cardone, J.Q. Hudson A review of phosphate binders in chronic kidney disease: incremental progress or just higher costs? *Drugs*, 77 (2017), pp. 1155-1186
202. Xiaoling ZhouORCID IconYidan Guo &Yang Luo The optimal range of serum intact parathyroid hormone for a lower risk of mortality in the incident hemodialysis patientsPages 599-605 | Received 16 Nov 2020, Accepted 09 Mar 2021, Published online: 29 Mar 2021 *Renal Failure* Volume 43, 2021 - Issue 1
203. X. Yang, Q. Bai, Y. Li, H. Liu, H. Guo, X. Zhang Comparative efficacy and safety of phosphate binders in hyperphosphatemia patients with chronic kidney disease *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 42 (2018), pp. 766-777
204. Zazzeroni, L, Pasquinelli, G, Nanni, E et al. Comparison of quality of life in patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res* 2017; 42: 717–727.
205. Zhu JG, Chen JB, Cheng BC, et al. Association between extreme values of markers of chronic kidney disease: mineral and bone disorder and 5-year mortality among prevalent hemodialysis patients. *Blood Purif*, 2018, 45(1-3), 1-7.
206. Zou, Y, Hong, D, He, Q et al. Epidemiology investigation and analysis of patients with hemodialysis in Sichuan province of China. *Ren Fail* 2019; 41: 644–649.

XI. Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд

1. **С.Атанасова** - Нарушения в метаболизма на калция и фосфора при болни с хронични бъбречни заболявания - сп. Нефрология, диализа и трансплантация година 25, брой 4, 2019 стр. 18-24
2. **Снежана Атанасова** - Parsabiv (Etelcalcetide) - алостеричен модулатор на калциево - чувствителния рецептор при пациенти на хемодиализа с ВхПТ - сп. Актуална нефрология брой 1, том 14,2020 стр.9-12
3. Д. Ненова, **С.Атанасова**, С.Стайкова - Анализ върху постигнатото качество на живот при пациенти с краен стадий на ХБЗ, провеждащи online-хемодиализация - списание „ Актуална Нефрология „, бр.1 том15 2021г стр – 39-44

АНКЕТА

ЗА ОЦЕНКА НА ИНДИВИДУАЛНОТО КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ НА БОЛНИТЕ С ХРОНИЧНИ БЪБРЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ХРОНИЧНО ХЕМОДИАЛИЗНО ЛЕЧЕНИЕ В УМБАЛ

„СВ. МАРИНА“-ВАРНА

Приложение 2

1. Попълнете, моля, трите си имена

.....

2. Вашият пол е, а Вашата възраст е г.

3. От колко време сте на хемодиализа?

Моля, посочете..

4. Работите ли?

А) да Б) не

5. Имали ли сте някакви болки през последните четири седмици?

А) да Б) не В) не мога да определя

6. Ако отговорът Ви е „да“, оказват ли те влияние върху работата Ви?

А) да Б) не В) не мога да определя

7. Определете степента на физическата си активност през деня:

А) лека Б) умерена В) тежка

8. Спортувате ли?

А) да, активно Б) от време на време В) не спортувам

9. Изпитвате ли трудности при извършване на обичайните ежедневни дейности като напр. къпане, обличане, домакинска работа и т. н?

А) да Б) не В) не мога да определя

10. По колко километра приблизително вървите на ден?

А) 1км Б) между 3 и 4 км В) не мога да преценя

11. Промени ли се дейността Ви на работното място, след като бяхте включен/а на хемодиализа?

А) да Б) не В) не мога да определя

12. Как началникът Ви възприе новината, че вече сте хемодиализа?

А) спокойно Б) искаше промяна на статута ми В) напрегнато

13. Усетихте ли промяна в отношението на колегите си?

А) да Б) не В) не мога да преценя

14. Трудно ли Ви беше да съчетаете работния си график с хемодиализните смени?

А) да Б) не В) не мога да преценя

15. Как семейството Ви прие факта, че сте на хемодиализа?

А) получих тяхната подкрепа Б) не реагираха В) на моменти усещам, че съм им в тежест

16. Промени ли се отношението на приятелите Ви към Вас?

А) да Б) не В) не мога да определя

17. Как оценявате Вашето здраве:

А) добро Б) незадоволително В) не мога да преценя

18. Посещавате ли често Вашия личен лекар и стоматолог?

А) да Б) не В) не мога да преценя

19. Налага ли Ви се често да постъпвате в болница?

А) да Б) не В) не мога да преценя

20. Боледувахте ли често, преди да започнете хемодиализното лечение?

А) да Б) не В) не мога да преценя

21. Чувствате ли се уморен/на?

А) да Б) не В) не мога да преценя

22. Чувствате ли се спокоен/а?

А) да Б) не В) не мога да преценя

23. По-емоционален/а ли сте в сравнение с периода преди започването на хемодиализата?

А) да Б) не В) не мога да преценя

А) да Б) не В) не мога да преценя

24. Чувствате ли се по-стресиран/а и ако отговорът Ви е „да“, как влияе това на живота Ви?

А) да Б) не В) не мога да определя

25. Има ли промяна в интимния Ви живот?

А) да Б) не В) не мога да определя

26. Будите ли се често нощем?

А) да Б) не В) не мога да определя

27. Какво е самочувствието Ви в междудиализния период?

А) задоволително Б) добро В) отлично

28. Можете ли да се определите като успешен човек?

А) да Б) не В) не мога да преценя

29. Доволен/а ли сте от отношението на медицинския персонал към Вас?

А) да Б) не В) не мога да определя

30. Отделя ли медицинският специалист достатъчно време за общуване с Вас?

А) да Б) не В) не мога да определя

31. Как определяте грижите от лекуващия екип към Вас?

А) задоволителни Б) добри В) недостатъчни

32. Какво е мнението Ви за осигурения транспорт от дома до хемодиализния център?

А) задоволително Б) добро В) недостатъчно

33. Получавате ли достатъчно информация за резултатите от Вашите лабораторни изследвания?

А) да Б) не В) не мога да определя

34. Доволни ли сте от прилаганото Ви медикаментозно лечение?

А) да Б) не В) не мога да определя

35. Удовлетворява ли Ви предоставената закуска по време на хемодиализния сеанс?

А) да Б) не В) не мога да определя

36. Смятате ли, че седмичният брой на хемодиализните процедури Ви е достатъчен?

А) да Б) не В) не мога да определя

Дата: