



PROSPERITAS VESTRA FINIS NOSTRA!

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„Проф. Д-р Параскев Стоянов” - Варна
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА”**

Катедра: „Втора катедра по вътрешни болести“

Д-р Диана Димчева Ненова

**Адекватност на диализното лечение и връзката с
достигнато качество на живот и преживяемост при
пациенти с хронично бъбречно заболяване V стадий**

ДИ С Е Р Т А Ц И Я

За присъждане на научна и образователна степен

„Доктор“

Научен ръководител:

Доц. д-р Александър Стоянов, д.м.

Варна, 2022

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

БЗТ – бъбречно-заместителна терапия

ПД- перитонеална диализа

ХБЗ – хронично бъбречно заболяване

ХБЗ-5D –хронично бъбречно заболяване

V стадий на хронодиализа

ОЛ-ХДФ – онлайн хемодиалитрация

ХД - хемодиализа

LF-HD –нископоточна хемодиализа

HF-HD- високопоточна хемодиализа

HDF-хемодиалитрация

УКМ – уреино-кинетично моделиране

AVF-артерио-венозна фистула

РС - постоянен тунелизиран катетър

ЕСА – еритропоетин стимулиращ агент

ИДХ – интрадиализна хипотония

ВВ- време за възстановяване

ИДНТ- интердиалитично наддаване на тегло

HRQOL – качество на живот, свързано със здравето

spKt/v - еднопространствен индекс за диализна адекватност

dpKt/V -двупространствен индекс за диализна адекватност

eKt/V - уравновесен Kt/V

stdKt/V - стандартен седмичен Kt/V

SAstdKt/V – нормализиран с повърхностната площ Kt/V

URR- Urea Reduction Ratio

PCR (Protein catabolic rate) - скорост на протеинов катаболизъм

ОСМ – Online Clearance Monitor

Qo - конвективен обем

DOQI (Dialysis Outcomes Quality Initiative) - инициатива за качествен изход от диализното лечение

KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) - Инициатива за качествен изход от бъбречни заболявания

NCDS (National Cooperative Dialysis Study) – Национално кооперативно изследване за диализа

USRDS (United States Renal Data System) - Системата за бъбречни данни на САЩ

HEMO- проспективно клинично изпитване наречено хемодиализа

DOPPS -Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study

КМН- ХБЗ - костно-минерални нарушения при ХБЗ

European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association – ERA EDTA

EUTox - Европейската работна група по уремичен токсин

ESAO - Европейско дружество за изкуствени органи

EUDIAL - Европейска работна група по диализа

ERBP - European Renal Best Practice

НЗОК - Национална здравноосигурителна каса

MЗ- Министерство на Здравеопазването
ADMA- асиметричен диметил аргинин
SDMA – симетричен диметил аргинин
CMPF- фурапропионова киселина
AGE (advanced glycation end products)-
гликозилирани крайни продукти
FGF-23 – фибробластен растежен фактор
-23
GFR –скорост на гломерулна филтрация
TBW – тотална телесна течност
G- генерация на урея по време на диализа
K_{ru} -резидуалната бъбречна функция
BSA - телесната повърхност на пациента
въз основа на ръст и тегло

UF -ултрафилтрация
C_b – концентрация на урея в кръвта
C_d – концентрация на урея в диализен
разтвор
C_o - преддиализна урейна концентрация
C - следдиализна урейна концентрация
C_p- урейна концентрация преди следваща
диализна процедура
TAC (Time Average Concentration)-
осреднена по време концентрация на урея
БЕМ - белтъчно-енергийната
малнутриция
ХДР – хигиенно-диетичен режим

Съдържание:

1.	Увод.....	5
2.	Литературен обзор.....	7
2.1	Уреино-кинетично моделиране.....	7
2.2	Уремичен синдром и токсичност – история и съвременни перспективи.....	8
2.3	Уремични токсини.....	11
2.3.1	Нискомолекулярни водоразтворими уремични токсини.....	13
2.3.1.1	Урея.....	13
2.3.1.2	Гванидини.....	14
2.3.1.3	Пурини.....	14
2.3.1.4	Фосфати.....	15
2.3.2	Свързани с протеини уремични вещества.....	16
2.3.3	Молекули със средно молекулно тегло.....	18
2.4	Маркери за диализна адекватност и белтъчен прием при болните на ХД.....	20
2.4.1	Креатинин.....	20
2.4.2	Урея.....	21
2.5	Уреинокинетично моделиране – параметри, индекси и оценка на дозата.....	22
2.5.1	Клирънс на диализатора.....	22
2.5.2	Индекси за диализна доза.....	24
2.5.2.1	Kt/V.....	24
2.5.2.2	Равновесен Kt/Vurea (eKt/V).....	27
2.5.2.3	Стандартен седмичен Kt/Vurea (stdKt/V).....	28
2.5.2.4	Нормализиран към телесната площ Kt/V (SAstdKt/V).....	30
2.5.2.5	Коефициент на намаляване на урея- Urea Reduction Ratio (URR%).....	31
2.5.2.6	Осреднена по време концентрация на урея (Time Avarage Concentration).....	32
2.5.2.7	Protein catabolic rate (PCR).....	33
2.6	Методи за директно измерване на диализната доза в реално време.....	36
2.6.1	Методи, базирани на йонна диализа.....	37
2.6.2	Директно измерване на урея.....	38
2.7	Връзка между диализната доза и постигнатата преживяемост.....	39
2.8	Връзка между хранителния статус и диализната доза.....	42
2.9	Малнутрици.....	43
2.10	Влияние на диализната доза върху постигнатите хемоглобинови нива.....	46
2.11	Съвременни препоръки за диализна адекватност на Инициативата за качествен изход от бъбречни заболявания (Kidney Disease Outcome Quality Initiative - KDOQI).....	47

2.11.1	Насока 1: Време за започване на хемодиализа.....	48
2.11.2	Насока 2: Честа и продължителна хемодиализа.....	49
2.11.3	Насока 3: Адекватност на диализата: УКМ.....	50
2.11.4	Насока 4: Контрол на обема и кръвното налягане: Време на лечение и скорост на ултрафилтрация.....	51
2.11.5	Насока 5: Хемодиализни мембрани.....	53
2.12	Диализна доза и конвективни терапии.....	54
2.13	Съдов достъп и диализна доза.....	56
2.14	Качество на живот и диализна доза.....	59
2.15	Нерешени проблеми, заключения и перспективи.....	62
3.	Цел и задачи.....	64
4.	Обект, методика и дизайн на проучването.....	65
5.	Собствени резултати.....	75
5.1	Оценка на показателите за обективната компонента на постигнато качество на живот и връзката им с доставената диализна доза.....	75
5.2	Влияние на съдовия достъп върху адекватността на диализното лечение.....	86
5.3	ОЛ-ХДФ и ефекта ѝ върху клиничния резултат и прогнозата на пациента. Конвективен обем (Qo).....	89
5.4	Преживяемост и диализна адекватност.....	98
5.5	Резултати за постигнато индивидуално качество на живот и връзка с диализното предписание.....	108
5.6	Сравнимост на йонния диализанс с класическите показатели за диализна адекватност.....	124
6.	Дискусия.....	128
6.1	Оценка на показателите за обективната компонента на постигнато качество на живот и връзката им с доставената диализна доза.....	128
6.2	Съдов достъп и диализна адекватност.....	132
6.3	ОЛ-ХДФ и ефекта ѝ върху клиничния резултат и прогнозата за пациента.....	137
6.4	ОЛ-ХДФ - конвективен обем (Qo). Мярка за ефективност.....	144
6.5	Преживяемост и диализна адекватност.....	146
6.6	Диализна адекватност и индивидуално качество на живот.....	150
6.7	Йонна диализа – съвременна перспектива за оценка на диализната адекватност.....	157
6.8	Диагностично – терапевтичен алгоритъм за диализно предписание.....	164
7.	Изводи.....	165
8.	Приноси.....	166
9.	Публикации във връзка с дисертационния труд.....	167
10.	Библиография.....	168

1. Увод

Хемодиализното лечение (ХД) представлява най-често срещаната форма на бъбречно-заместваща терапия (БЗТ) при пациенти с терминален стадий на хронично бъбречно заболяване. Методът се основава на транспорта (дифузия, конвекция и ултрафилтрация) на разтворими вещества с различна молекулна маса през полупропусклива мембрана с цел заместване екскреторната и регулаторна функция на бъбрека

В световен мащаб общият брой на хората, нуждаещи се от БЗТ надхвърля 850 милиона. По данни на годишния доклад от 2017г на European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) в края на 2016г за Европа общият брой на лицата с хронично бъбречно заболяване V стадий е 564 638 души, като повече от 80% са на хемодиализа (ХБЗ-5D). Тревожно е, че разпространението на поддържащата хемодиализа продължава да расте, което вероятно е свързано с нарастващата заболеваемост от захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания, както и на масовата употреба на венозни контрастни вещества в клиничната практика (266)

През последните две десетилетия се наблюдава все по-добро разбиране на уремичната токсичност, на контрола на метаболитните нарушения и водно-солевия баланс, на калциево-фосфорния метаболизъм с костно-минералните промени, както и на лечението на анемичния синдром и дислипидемията при пациенти на хроничнодиализно лечение. Освен това, напредъкът на диализните технологии дава възможност за по-ефективна, контролирана и по-безопасна заместителна терапия за пациентите. Въпреки отбелязания напредък, незадоволителните резултати в популацията от пациенти на хемодиализа (ХД) показват, че подобрената грижа за пациента все още не е достатъчна за повишаване на преживяемостта. Смъртността при пациентите с ХБЗ-5D остава твърде висока (средната годишна смъртност за Европа е 15.6%) (187, 266, 320). Продължава да е актуален въпросът за необходимостта от подобряване на хемодиализните терапии, който е обект на изследване и дискусии от дълги години.

Много проучвания показват сигнификантна корелация между хемодиализната доза, клиничния резултат и постигнатото качество на живот. Установено е, че увеличаването на времето и честотата на диализата, скоростта на кръвния поток, липсата на рециркулация и намаляването на интрадиализните усложнения са свързани с по-добра адекватност на ХД. Концепцията за адекватността на диализата на практика засяга всяка страна на диализното лечение. В превод от латински *ad aequatum* означава подобен или равен. От там произлиза и терминът диализна адекватност- подържане на хомеостаза в организма чрез почистване на кръвта и биологичните течности до степен, наподобяваща нормалната бъбречна функция. В същото време диализната адекватност сама по себе си, трябва да се разбира не само като заместване на екскреторната и регулаторна роля на бъбрека. Диализната адекватност е много по-широко понятие и е редно да обсъжда и използваните диализни методи, осигуряването качеството на водата, контрола на обема и кръвното налягане,

лечението на анемичния синдром, костно-минералните нарушения и вторичния хиперпаратиреоидизъм, както и възстановителния процес и социалната рехабилитация на пациентите. Адекватната хемодиализа има за цел да осигури на болния такова качество на живот, осигуряващо му както физически, така и психически комфорт т.е. състояние близко до преморбидната му активност. Всичко това налага въвеждане на стандарт при нейната оценка за по-добър клиничен резултат при оптимални финансови разходи (311, 320).

Диализната адекватност и необходимостта от нейното количествено измерване е обект на дискусии още от зората на хемодиализното лечение. До въвеждането на принципите на урейно-кинетично моделиране е липсвал ясен критерий за оценка на диализната доза. До този момент качеството на провежданата хемодиализа се е оценявало субективно по самочувствието на болните и липсата на уремичен перикардит (257). Хемодиализата обаче е предписано клинично действие, което означава, че е от съществено значение използването на индекси за контрол на диализната адекватност и точна оценка на планирания и получения резултат. Субективната оценка на собственото състояние (well-being) е важна съставна част от общата оценка на постигнатото качество на живот, но не може да бъде единствен и обективен критерий при оценката на диализната адекватност. Много често пациентите подценяват полаганите за тях грижи, чисто емоционално, поради депресия и тревожност, свързани с „новия“ им начин на живот. В същото време агравират някой от симптомите на основата на психо-соматика. От друга страна уремичният перикардит като показател за оценка на диализната адекватност е много късно усложнение на уремичния синдром и използването му като критерий за оценка е недопустимо в условията на технологичния напредък и правилата за добра медицинска практика.

Терминът „адекватност на диализата“ най-често се свързва с постигане на минимално приемлив показател Kt/V и до голяма степен не отчита останалите клинични показатели при пациентите с ХБЗ-5D (245, 261). Необходимо е адекватността на диализата да включва и съвкупността от всички мерки, които имат за цел да увеличат преживяемостта на пациентите, да издигнат качеството на живота им, да подобрят сърдечно-съдовите резултати, както и други свързани с пациента ползи.

2. Литературен обзор

2.1 Урейно-кинетично моделиране.

Концепцията за качество и адекватност на ХД е формулирана още през 1976 г. при разработки на F. A. Gotch и J. A. Sargent. Техните уравнения и анализи са довели до въвеждане на показателите за диализна адекватност чрез урейно-кинетично моделиране (УКМ) и възможност за стандартизиране и оценка на предписаната диализна доза. Количественото определяне на дозата за диализа е съществен елемент при лечението на хроничодиализните пациенти, тъй като има основно въздействие върху заболеваемостта, смъртността и постигнатото качество на живот. УКМ е въведено в практиката през 1985г., след преразглеждане на резултатите от Националното кооперативно проучване за диализа (National Cooperative Dialysis Study- NCDS) в САЩ и има съществен принос за подобряване преживяемостта на диализната популация (130, 214). В резултат на дългогодишни проучвания са формулирани и основните фактори, оказващи влияние върху диализната адекватност – кратност и продължителност на диализните процедури, кръвен дебит (респ. ефективно функциониращ съдов достъп), скорост на диализатния поток, пропускливост и площ на диализатора (131).

Измерването на дозата за диализа в по-голямата си част се основава на оценка на клирънса на малкия, разтворим във вода, азотен отпадъчен продукт - урея, откъдето произлиза и името на използвания математически модел за оценка. Целта на УКМ е да създаде виртуален модел на реалността, който чрез математическо моделиране отразява и предвижда урейните концентрации преди, по време и след диализната процедура, както и движението на урейните молекули между различните телесни пространства (79, 91, 133).

УКМ използва схващането, че уреята се разпределя в един обособен телесен обем (single pool). Съществуват модели с два обема (double pool), но те обикновено се считат за неточни, поради сложността им при ежедневната употреба. УКМ също така приема, че уреята се генерира с постоянна скорост при протеиновия катаболизъм и се отстранява с постоянна скорост чрез остатъчната бъбречна функция и периодично чрез диализа (91, 130, 133).

УКМ се основава на сложни математически модели и изисква специализиран софтуер за определяне на предписаната и получената диализна доза, както и някои параметри на хранителния статус при диализните пациенти. Достатъчно достоверна информация за диализната адекватност дават и логаритмичните формули на Daugirdas – $spKt/V$ и техните модификации – eKt/V , $stdKt/V$, URR , които към момента остават златен стандарт за оценка на диализната доза (80, 83, 245). Трябва да се има предвид обаче, че УКМ е разработено във време, когато са провеждани сравнително кратки диализни процедури и са ползвани диализатори с малка пропускливост на мембраните (214). Междувременно с развитието на технологиите бяха въведени много стратегически модификации, като high –flux мембрани, конвективни терапии, интензифицирани схеми на диализа с удължена продължителност и

честота. Всички тези стратегии оптимизират отстраняването на разтворени вещества и са свързани с подобрен резултат, но парадоксално не винаги повлиявайки показателите за адекватност. Също така броят на известните уремични токсини непрекъснато се увеличава най-вече със съединения, които трудно се отстраняват чрез конвенционална диализа (205, 352, 364). Това поставя въпроса адекватно ли контролираме адекватността на диализата. Съответно достатъчно обективни ли са показателите за оценка на диализната доза в съвременния свят.

2.2 Уремичен синдром и токсичност – история и съвременни перспективи

С прогресията на ХБЗ и загубата на нефронна маса постепенно отпадат основните бъбречни функции – екскреторна, регулаторна и инкреторна. Това води да множество нарушения в организма с натрупване на крайните продукти от белтъчния метаболизъм, които са определяни като уремични токсини. Те имат основно значение за клиничните прояви на ХБЗ и тяхната токсичност е в пряка зависимост от концентрацията им. В исторически план за първи път през 1821г. Prevot и Dumas отбелязват прояви на хроничен нефрит и повишена урейна концентрация при нефректомирани плъхове, а Vostock (1826г) и Christison (1829г) докладват уреята като уремичен токсин при пациенти с бъбречна дегенерация. Понятието уремия като симптомокомплекс за първи път е въведено от Piogry (5, 10, 352)

Уремичният синдром се проявява със съвкупност от специфични и неспецифични симптоми, засягащи различни органи и системи, който се проявява в терминалния стадий на ХБЗ при спад във GFR <10ml/min (фиг.1). От много десетилетия проблемът с уремичната токсичност е обект на дискусии за цялата нефрологична общност. Много от уремичните токсини са все още неизвестни, а част от патофизиологичните ефекти на откритите до момента не са достатъчно ясни. Преди задържаното разтворено вещество да бъде определено като истински уремичен токсин, то трябва да отговаря на редица условия: 1. Съединението трябва да бъде химически идентифицирано и да подлежи на точен количествен анализ в биологични течности; 2. Общите телесни и плазмени нива на химичното съединение трябва да са по-високи при уремични в сравнение с неуремични пациенти. 3. Високите концентрации трябва да се асоциират със специфични уремични дисфункции и/или симптоми, които намаляват или изчезват при намаляване концентрацията на съединението; 4. Биологичната им активност при уремия трябва да бъде доказана с *in vivo*, *ex vivo* или *in vitro* проучвания; (347, 352).

Очевидно е, че малка част от разтворените вещества, кумулиращи при уремия, отговарят на определението за истински уремичен токсин и дори те могат да бъдат обект на дискусии (напр. H₂O, фосфат, калий, бета-2 микроглобулин). Един от основните проблеми, възникващи в тази област е, че много от съединенията с предполагаем или доказан уремичен потенциал са трудни за отстраняване чрез конвенционална диализа,

било поради тяхното молекулно тегло и/или поради тяхното свързване с плазмени протеини. В резултат на това, условие номер 3 за уремична токсичност, не може да се верифицира. Това от своя страна демотивира изследователите и индустриите да разработват технологии и методологии за отстраняването им, поради липса на клинично доказателство за очакваната полза. Това води до омагьосан кръг, при който технологични/фармакологични иновации за отстраняване на вещества различни от класическите уремични съединения са ограничени или дори липсват (92, 347).



Фиг.1 Основни прояви на уремичния синдром

Поради липсата на достатъчно кординиран подход в разработките и изследванията на уремичната токсичност, през есента на 2000г е създадена Европейската работна група по уремичен токсин (EUTox). Тази група функционира под егидата на Европейското дружество за изкуствени органи (ESAO) и има за цел да обсъжда, анализира и предлага

нови насоки по въпроси, свързани с идентифицирането, характеризирането, аналитичното определяне и оценка на биологичната активност на уремичните токсини. Крайната цел остава разработването на нови стратегии за намаляване концентрацията и активността на токсините, с оглед по-добро качество на живот и увеличена преживяемост при пациентите с ХБЗ-5D (347). През октомври 2001г. е публикуван общ текст, одобрен от всички членове на групата, представящ новостите в областта на уремичната токсичност, особено във връзка със сърдечно-съдовите събития - основна причина за смърт при пациенти с ХБЗ-5D. Доказано е, че уремичните пациенти развиват атероматозно съдово заболяване по-често и по-рано от общата популация. При тях освен класическите рискови фактори за развитието му като хиперхолестеролемия, хипертония, затлъстяване, метаболитен синдром, основна роля се отдава на някои уремични токсини като потенциални виновници. Природата на сърдечно-съдовите заболявания при уремия е общопризната за различна от тази при пациенти с нормална бъбречна функция, като се проявява с висока честота на камерно ремоделиране и дисфункция, аритмии и внезапна сърдечна смърт, сърдечно-съдови и клапни калцификати (68, 348, 359, 361). Различни са и рисковите фактори за сърдечно-съдови заболявания при ХБЗ-5D, като основно значение имат хиперфосфатемията, хиперхомоцистеинемията, оксидативния стрес, хроничното възпаление с повишени циркулиращи цитокини, ендотелната дисфункция и други. Патогенезата и движещите сили за този ускорен процес на сърдечно-съдови заболявания при диализната популация не са напълно изяснени, но уремичната среда, със задържането на множество разтворени вещества, вероятно играе ключова роля (118,347, 348). Последното наблюдение показва, че настоящата концепция за диализа с основен акцент върху отстраняването на водоразтворими съединения е недостатъчна за предотвратяване или забавяне на сърдечно-съдовите усложнения. Следователно идентифицирането, класифицирането и характеризирането на клиничното значение на уремичните токсини, отговорни за сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност, е крайъгълен камък за подобряване преживяемостта и качеството на живот, както преди, така и след включването на диализа (347, 352, 367).

Всичко това е наложило основните дейности на EUTOx първоначално да бъдат концентрирани върху изясняването на биологичните ефекти на новите уремични токсини и на следващ етап към разработване на стратегии за превенция, специфични устройства и технологии за тяхното очистиране. И не на последно място, трябва да се допуска възможността същите рискови фактори да съществуват и в общата популация (348).

В едно обозримо бъдеще тези превантивни мерки ще се осъществят чрез прилагане на нови изследователски и терапевтични възможности като протеомен и геномен анализ (312), чрез разработване на нови екстракорпорални системи за отстраняване на уремичните токсини като адсорбционни устройства и хибридни изкуствени органи, чрез разработване на алтернативни диети и нови лекарства и/или регенеративна медицина.

2.3 Уремични токсини

Почти всички органи и системи на тялото са засегнати от токсичността на уремичните съединения, натрупващи се в хода на ХБЗ. Тези вещества модифицират биологичните функции и допринасят за уремичния синдром. Знанията за произхода, химичната структура и състава на натрупаните ендогенни вещества, отговорни за този симптомокомплекс далеч не са пълни. Уремичните токсини притежават голямо разнообразие от свойства, което прави тяхната обективна класификация трудна. Оценката на токсичността им е изключително сложен процес, тъй като не само едно, а няколко натрупани съединения могат да бъдат едновременно въввлечени в едни и същи биологични и метаболитни процеси. Вероятно синергичното действие на цял спектър от вещества причинява уремичната токсичност. За много от тях не се установява органоспецифичност, като в същото време се регистрира разлика в биологичната им активност *in vivo* и *in vitro*. От друга страна множество натрупани съединения към момента остават неидентифицирани. Това налага нов поглед върху проблема, тъй като досегашните анализи са ограничени до оценката на една или няколко молекули по отношение на тяхното въздействие върху една или няколко биологични системи. Разглеждането на няколко съединения или групи съединения едновременно може да отразява по-адекватно реалността (348, 352). Следователно, за да се реши проблема с уремичната токсичност са необходими съвместни проучвания, включващи различни изследователски групи с разширен обхват на интерес. Друг аспект, който трябва да се вземе предвид в бъдеще е взаимодействието на уремичните съединения, което може да наложи изследването на разтворените вещества в „уремична“, а не в „нормална“ среда.

Въз основа на 85 проучвания, публикувани през 1968-2002 г., оценяващи над 500 000 пациенти, EUTHox изготвя списък с уремични токсини с предполагаема или доказана биологична активност, натрупването на които е резултат от краен стадий на ХБЗ. Списъкът непрекъснато се обновява, като се добавят и новоидентифицираните вещества, осигурявайки все по-сложна картина на тяхната потенциална токсичност (347, 348).

Уремичните токсини съставляват група с многобройни представители, които се различават по своята разтворимост във вода, капацитет за свързване с плазмените протеини, молекулно тегло, възможност за почистване чрез диализа, биологични свойства и потенциал да предизвикат клинична симптоматика. В публикуваните към настоящия момент проучвания моларните концентрации на уремични задържащи разтвори се движат от няколко пикомола на литър (за интерлевкини) до микромоли на литър (за фенилоцетна киселина). Регистрираната най-висока масова концентрация за уремичен токсин е на острофазовата макромолекула $\alpha 1$ -кисел гликопротеин (348, 352).

Според съвременните схващания уремичните токсини се класифицират в три основни групи (табл.1):

Таблица 1 Групи уремични токсини

Водоразтворими вещества с ниска молекулна маса	Урея
	Гванидини
	Пурини
	Оксалати
	Фосфати
Средни молекули	AGE*
	Оксидативни продукти
	Пептиди (бета-ендорфин, Метионин-енкефалин, бета-литотропин, GIP I, GIP II, DIP, адренормедулин)
	Бета 2 микроглобулин
	Паратиреоидиен хормон
	Цистатин С, clara cell протеин, ретинол- свързващ протеин***
Свързани протеини вещества	Индоли
	СМРФ**
	Хипурова киселина
	Р-кресол
	Полиамини (спермин, спермидин, путресцин, кадаверин)

*advanced glycation end products

** 3-карбокси- 4 метил 5 пропил-2 фуранопропионова киселина

*** съединения с големина над 12кДа но с кинетика подобна на средните молекули

2.3.1 Нискомолекулярни водоразтворими уремични токсини

Тази група се състои от малки молекули (молекулно тегло <500 Da), които са разтворими във вода и лесно се отстраняват чрез всяка диализна стратегия. От 90 молекули, оценени от EUTOx като уремични токсини, 68 са членове на тази група, като най-често срещаните съединения са ADMA (асиметричен диметиларгинин), креатин, креатинин, хиалуронова киселина, гуанидин, гуанидиноацетат, гуанидиносукцинат, оксалат, SDMA (симетричен диметиларгинин), урея и пикочна киселина (347, 352).

2.3.1.1 Урея

Уреята е приета за уремичен токсин от P. Брайт и въпреки натрупаните през годините данни, тя все още не се приема за специфичен токсин. Повишеното ѝ ниво в серума допринася за повишен плазмен осмоларитет, което клинически се изразява с т.нар осмотична диуреза. Поради високата си осмотична активност уреята може да е причина за дисеквилибриум синдром по време на диализа, поради бързия спад на урейната концентрация в плазмата, съчетан с все още високи концентрации във вътреклетъчното пространство. Това води до преразпределение на течностите в различните пространства и развитие на мозъчен оток (5).

Уреята упражнява токсичния си ефект директно или индиректно чрез разпадни продукти (амоняк), както и чрез промяна в метаболизма на други потенциални токсини. Във воден разтвор тя се разгражда до амоняк, карбонат или цианат, който се свързва с аминок-групите на плазмените и клетъчните протеини, като променя четвъртичната им структура, респ. ензимната им активност. Амонякът е токсичен агент, получен от бактериалния метаболизъм на урея в червата, която се явява субстрат за уреазо-съдържащата чревна флора (3, 5, 352).

Освен това уреята инхибира макрофаг-индуцирания синтез на азотен оксид (NO) и по този начин участва в патогенезата на ендотелната дисфункция и развитието на сърдечно-съдовите усложнения при ХБЗ. Токсичният ефект на уреята включва също потискане продукцията на цикличен аденозин монофосфат, инхибиране на NaK2Cl котранспорт в човешките еритроцити и намален капацитет на свързване на хемоглобина към кислорода поради блокиране на 2,3 дифосфоглицерата. Не трябва да се пропуска и фактът, че уреята е прекурсор на гуанидиновите съединения, което определя големия ѝ биологичен потенциал на уремичен токсин (352).

2.3.1.2 Гванидини

Гванидините са голяма група съединения с ниско молекулно тегло, структурни метаболити на аргинина. В терминалните стадии на ХБЗ плазмените им нива се повишават, което от една страна е свързано с повишено производство, а от друга с нарушено елиминиране от страна на бъбреците. Биохимичните пътища на тяхното производство до голяма степен остават неясни. Тяхното натрупване води до промяна в жизненоважни биологични функции. Сред добре проучените гванидинови съединения са метилгванидинът, креатининът, гванидиносукциновата и гванидинпропионовата киселина, които са преобладаващи при уремичния синдром. Техните биологични ефекти са свързани с потискане продукцията на супероксид от неутрофилите, инхибиране синтезата на NO, респективно индуциране на ендотелна дисфункция и вазоконстрикция, исхемична увреда на гломерулите, имунна дисфункция с потиснат отговор на natural killer cell към IL-2, неврологични прояви (системното/цереброваскуларно прилагане при опитни животни в свързано с индуциране на припадъци) (352). Доказана е ролята на метилгванидина в развитието на хемолиза, намаление броя на еритроцитите, уремична полиневропатия, както и потиснатата сърдечна функция при пациенти с ХБЗ -5D (5). От своя страна аргининовите аналози и по-специално ADMA и SDMA са силни конкуритивни инхибитори на NO синтезата и участват пряко в патогенезата на сърдечно съдовите усложнения на ХБЗ. Тяхната кинетика, роля и биологична активност са все още неясни и са обект на множество настоящи и бъдещи проучвания(101, 229).

Трябва да се има предвид обаче, че кинетиката и обема на разпределение на гванидиновите съединения значително се различават от кинетиката на уреята, което е предизвикателство към производителите на диализни мембрани за подобряване на тяхната почистваща способност за по- добри клинични резултати (352).

2.3.1.3 Пурины

Основни представители на пурините, участващи пряко в патогенезата на уремичната токсичност са пикочна киселина, ксантин, хипоксантин и гуанозин. Най-общо биологичните им ефекти са свързани с ендотелна дисфункция поради потискане на тромбоцит-индуцираната вазодилатация, както и потиснат имунен отговор. Счита се че пикочната киселина, макар и неспецифичен уремичен токсин (нейните нива може да са значително по-високи при пациенти без ХБЗ) участва в патогенезата на уремичния перикардит. Трябва да се има предвид , че диализното им почистване не корелира с това на уреята и креатинина, поради различната кинетика, на която се подчиняват тези вещества (5, 91, 352).

2.3.1.4 Фосфати

Загубата на нефрони води до редица нарушения при ХБЗ, първично от които е хиперфосфатемията, следвано от вторичен хиперпаратиреоидизъм и костно-минерални нарушения. Независимо от напредващата нефронна загуба сравнително дълго време нивата на фосфора в серума не се покачват преди гломерулната филтрация да спадне с 20-25% от нормалната, тъй като остатъчните нефрони усилват излъчването на фосфор. Установено е в експериментални модели, че FGF-23 (фибробластен растежен фактор -23) участва в усилването уринната секреция на фосфати и едновременно с това потиска 1α хидроксилазната и повишава 24-хидроксилазната активност, което води до намалено образуване на калцитриол и ускорява неговото разграждане. Повишаването нивото на FGF-23 представлява най-ранното нарушение при ХБЗ и е тригерен механизъм за разстройството на калциево-фосфорната обмяна и костния обмен. Повишеното калциево-фосфорно съотношение е свързано с образуване на съдови калцификати, камерно ремоделиране и повишен сърдечно съдов риск (3, 5, 6, 44, 352).

До скоро хиперфосфатемията е била обвинявана само за развитие на вторичния хиперпаратиреоидизъм и тъй като смъртността при болните на диализа поради костни усложнения не е сред най-високите, е имало известно negliжиране на проблема с необходимостта от подържане на нормален серумен фосфор. Становището е рязко променено след доказване на един особено опасен страничен ефект на хиперфосфатемията върху сърдечно-съдовата система. Broun J. et al. (1996) и Block G.A. et al. (1998) публикуват данни за категорична връзка между хиперфосфатемията и повишеният риск от сърдечно-съдова смъртност при диализно болни, а London G.M. et al. (2000) намират, че степента на ригидност на артериалната съдова стена корелира с наличието и обема на съдовите калцификати при същия контингент. Giachelli et al (Am. J. Kidney Dis, 2001) съобщават за техен *in vitro* експеримент, с който подкрепят значимостта на хиперфосфатемията за образуването на остеоидна субстанция в гладкомускулните клетки на съдовата стена. Вече е изяснен и механизъмът на образуване на сърдечно-съдовите калцификати при болните с ХБЗ 5-D. Те са нещо повече от пасивна преципитация на калций и фосфор и в комплексната им генеза, където участват редица белтъчни агенти, цитокини и вазоактивни субстанции, възлов момент се явява хиперфосфатемията. Тя провокира процес на превръщане на съдовите гладкомускулни клетки в остеобластен фенотип клетки, който произвеждат костна субстанция „*in situ*“. Така мускулния слой на артериите се калцифицира – т.нар медиокалциноза (3, 33).

Клирънсът на фосфатите през диализната мембрана е висок и още през първия час на диализната сесия се наблюдава спад в нивото на серумния фосфор. Трябва да се предвиди обаче, че кинетиката на фосфора е свързана с неефективно извличане от вътреклетъчния пул, което води до значителен рибанд след диализната процедура (91). Следователно контрола на хиперфосфатемията не бива да се основава само и единствено на очистването по време на диализа. За оптимален контрол е необходима както диетична рестрикция, така

и прием на фосфатсвързващи съединения. Въпреки това, съвременните гайдлайни определят хиперфосфатемията като самостоятелна индикация за увеличаване на диализната доза, дори при оптимални стойности на Kt/V . Значително по-ефективно почистване на фосфора се осигурява от диализните мембрани с висок поток – high flux диализаторите, като по отношение на конвективните терапии, въпросът остава неизяснен (71, 245, 253, 352).

2.3.2 Свързани с протеини уремични вещества

Много от проявите на уремичния синдром според съвременните разбирания се отдават на свързаните с протеини вещества. Двадесет и пет уремични съединения, т.е. 27.8% от всички уремични съединения, оценени чрез EUTOx, са включени в групата на водоразтворимите вещества, свързани с протеини. Въпреки че молекулното тегло на повечето членове на тази група е по-малко от 500 Da, поради техния висок капацитет на свързване с протеините, те се определят като „трудни за отстраняване“ чрез диализа. Основните разтворени вещества, свързани с протеини, включват карбокси метил пропилен фуранпропионова киселина, цитокини, интерлевкини, тумор некротичен фактор- α (TNF- α), диметилгуанидини, хипурова киселина, хомоцистеин, индол-3-оцетна киселина, индоксил глюкуронид, индоксил сулфат, кинуренова киселина, кинуренин, фенолни съединения, *p*-крезил сулфат, *p*-крезил глюкуронид, фенол сулфат, фенол глюкуронид, фенилоцетна киселина, хинолинова киселина, ретинол-свързващ протеин и др (348, 352).

Важна част от представителите на тази група уремични токсини са продукти на дейността на чревната микробиота. При уремия микробиотата се модифицира в полза на видове, генериращи тези уремични токсини. *p*-крезолът е фенол с молекулно тегло само 108 Da и се счита за прототип на липофилните, свързани с протеини уремични токсини. Той е краен продукт на протеиновия катаболизъм на тирозин и фенилаланин от чревната микробиота. Няколко проучвания доказват силната връзка на *p*-крезол с влошен клиничен резултат и засилване на уремичните симптоми, както и с повишената смъртност и сърдечно-съдова заболеваемост. Същите асоциации са установени и за *p*-крезил сулфат дори в по-ранни стадии на ХБЗ (199, 228, 359, 352). Други представители на групата – индолите, също са продукт на чревния метаболизъм на аминокиселините, предимно на триптофан. Заедно с крезолите проявяват биологична активност, свързана със стимулиране на левкоцитната активност и провъзпалителен ефект, ендотелна дисфункция, а също така и на ефекти, свързани с тубуларни увреждания и прогресия на бъбречна недостатъчност. Последните се осъществяват чрез повишена експресия на цитокини и възпалителни гени в проксималните тубули, както и фиброза и гломерулосклероза, опосредствани от системата ренин-ангиотензин-алдостерон (313) и потискане на експресията на гена алфа-клото (314). Установено е също така, че индоксил-сулфатът има отношение към костно-минералните нарушения и резистентността към действието на паратхормона и в същото

време задълбочава анемичния синдром чрез потиснатата продукция на еритропоетин. Доказано е също, че концентрацията на индоксил-сулфат се свързва с повишена смъртност и съдови усложнения при пациенти с ХБЗ (333, 351, 352, 369).

Друга група токсични индоли с особено значение са кинуренините. Различни проучвания демонстрират, че кинуренините увеличават адхезията на левкоцитите към съдовия ендотел (97) и намаляват производството на TNF- α (169). Инжекции с кинуренова киселина при плъхове с нормална бъбречна функция нарушават когнитивната им гъвкавост. При пациенти с ХБЗ-5D, кинуренините са свързани с оксидативен стрес, възпаление, сърдечно-съдови заболявания и хиперкоагулация (352).

Друг важен представител на тази група, асоцииран с повишен сърдечно-съдов риск е хомоцистеинът. Хомоцистеинът е аминокиселина, съдържаща сяра, получена чрез деметилиране на метионин. Повишеното му ниво при уремия е резултат на намалено излъчване и води до клетъчно натрупване на S-аденозил хомоцистеин, изключително токсично съединение, което се конкурира със S-аденозил-метионин и инхибира метилтрансферазите (351). Пациентите с ХБЗ-5D имат общи серумни нива на хомоцистеин два до четири пъти над тези, наблюдавани при нормални индивиди. Значително повишените нива на хомоцистеин в кръвта имат първични атерогенни и протромботични свойства (78, 361). Хистопатологичните отличителни белези на съдово увреждане, предизвикано от хомоцистеин включват удебеляване на интимата, разрушаване на еластичната ламина, хипертрофия на гладката мускулатура, изразено натрупване на тромбоцити и образуване на обогатени тромбоцитни оклузивни тромби (101, 229, 352).

Не по-малко значими представители на групата са фурапропионовата (CMPF) и фенилоцетната киселина. Двете вещества имат отношение към когнитивната функция и неврологичните аномалии, а CMPF е основен инхибитор на свързването на лекарствените протеини и е отговорна за намалената им бъбречната екскреция (352).

Трябва да се има предвид, че протеин-свързаните уремични токсини, имат кинетика и поведение различно от това на уреята. Извличането им с конвенционална хемодиализа е силно затруднено в сравнение с извличането на нискомолекулните водоразтворими съединения (91). Различни проучвания не демонстрират предимство и на високопоточната диализа, но се обсъжда подобреното им очистване с конвективни терапии, вероятно поради загубата на албумин в хода на процедурата, а оттам и пасивна загуба на свързани с молекулата му уремични токсини (264). Не е ясно обаче до каква степен това очистване е ефективно и допринася за намаляване на биологичното им въздействие в рамките на уремичния синдром. В този ред на мисли стратегиите за тяхното очистване трябва да са насочени предимно към употреба на адсорбенти или модифициране на чревната им генерация. Адсорбционните стратегии за премахването им имат потенциал да осигурят допълнителен клирънс. В група пациенти с ХБЗ, които все още не са включени на

диализа, сорбентът AST-120 активно намалява концентрацията на протеин-свързаните уремични токсини по дозозависим начин. В малки, контролирани проучвания с дълъг период на проследяване, групата на AST-120 показва по-бавен спад на прогнозната скорост на GFR, по-късен старт на диализно лечение и по-добра преживяемост (287, 352). Въпреки това, голямо американско/европейско рандомизирано контролирано проучване не потвърждава тези резултати, което налага допълнителни изследвания и подобряване методиките на почистване. Добър ефект се отчита и от пероралното приложение на бифидобактерии и симбиотици в стомашно-устойчиви капсули на пациенти на хемодиализа, чрез модифициране на чревната микробиота, което повлиява значимо серумните нива на продуцираните от нея протеин-свързани уремични токсини (351).

2.3.3 Молекули със средно молекулно тегло

В края на 60-те години L. Vabb формулира теорията за „средните молекули“. Тя се основава на факта, че въпреки задоволителния контрол на уремията и приемливите стойности на уреята, някои от уремичните симптоми (като уремична невропатия) персистират. Задълбочените му проучвания установяват, че почистването на средните молекули е значително по-добро при перитонеална диализа и перитонеума показва по-добър клирънс в сравнение с използваните тогава диализни мембрани. Молекулната маса на токсините със средно молекулно тегло е между 500 – 15 000 Da, но тяхната структура и биологична активност все още са обект на дискусии (5, 352). Досега е установено, че повече от 50 такива съединения имат причинно-следствена връзка с произхода и развитието на много патофизиологични процеси в рамките на уремичния синдром. Членовете на тази група включват адипонектин, цистатин С, лептин, мотилин, $\alpha 1$ -кисел гликопротеин, $\alpha 1$ -микроглобулин, ендотелин, грелин, остеокалцин, предсърден натриуретичен пептид, пролактин, бета 2-микроглобулин, холецистокинин и вазоактивен чревен пептид (348, 366). Някои от тях имат биологични ефекти и засягат целостта на съдовата стена, като причиняват възпаление, коагулация, ендотелни увреждания или пролиферация на гладкомускулни клетки (78). В различни проучвания използването на диализни мембрани с капацитет за отстраняване на средните молекули (мембрани с висок поток) е свързано с по-ниска заболеваемост и смъртност (68, 190, 367).

Важен представител на групата е бета-2 микроглобулинът (молекулно тегло приблизително 12 000 Da). Повишеното му ниво при пациенти с ХБЗ-5D е резултат на нарушено излъчване и се асоциира с развитие на диализна амилоидоза. През последните десетилетия е отбелязан значителен спад в честотата на асоциираната с диализа амилоидоза в Европа (216), което вероятно се дължи на подобряване качеството на диализните технологии и почистването на водата. На базата на протеомен анализ е установено, че бета-2 микроглобулинът е фактор за повишено периферно съдово

съпротивление, в частност за развитието на сърдечно-съдови усложнения (262). Доказана е също ролята му при увредата на когнитивната функция с невротоксичност, както и въздействието му в процеса на стареене. Бета-2 микроглобулиновите фибрили влияят и върху функцията и/или жизнеспособността на остеобластите, остеокластите и хондроцитите. Експериментални проучвания *in vivo* и *in vitro* установяват влиянието му върху образуването на остеокласти и повишена регулация на TNF- α и IL-6 (126, 352, 366).

Гликозилираните крайни продукти (AGEs) са резултат на неензимно гликозилиране на белтъците, като при ХБЗ нивото им не зависи от гликемичния статус за разлика от натрупването им при захарен диабет. Счита се, че нарастването им при уремия се дължи на повишен прием, продукция и задръжка поради влошен клирънс. Основните им представители включват глиоксал, метилглиоксал, имидазолон, пирол-алдеhid, пентозидин и N епсилон-карбоксиметил лизин. Техните биологични ефекти се изразяват в провъзпалителни реакции чрез индуциране на IL-6, TNF- α и интерферон-гама в моноцитите; ендотелна дисфункция чрез инактивиране на NO; окислително модифициране на протеини; повишена тромбогенност и невротоксичност. AGEs вероятно осъществяват ефекта си чрез специфични рецептори, чиято експресия се засилва по време на уремия (347, 348, 352).

Няколко пептиди с молекулно тегло над 12 kDa, извлечени от уремичен серум, ултрафилтрат или перитонеална диализна течност, имат кинетика и диализен клирънс подобни на средните молекули. Техни представители са цистатин С, ретинол-свързващ протеин, CC-clara cell протеин и др. Те потискат различни функции на полиморфоядрените клетки и имат отношение към имунната дисфункция. Към тези молекули с висока молекулна маса се отнася и серумния лептин. Той е плазмен протеин с тегло 16 kDa, чийто повишени плазмени нива при уремия са резултат от намаления му клирънс и се асоциират с потиснатия апетит и белтъчно енергийната малнутриция при диализните пациенти (31, 352, 366).

Други средни молекули с потенциално значение при уремия са фактор на комплемента D, адреномедулин, предсърден натриуретичен пептид, резистин, имуноглобулинови леки вериги, невропептид Y и различни цитокини. Плазменият IL-6 е независимо свързан със смъртността при пациенти с ХБЗ 5-D. *In vitro* обаче нито IL-6, нито някой от другите основни цитокини индуцира активиране на левкоцити при концентрациите, наблюдавани при диализните пациенти. Единственият цитокин с този ефект е TNF- α , но само при много високи концентрации, които вече не се наблюдават при съвременното развитие на диализното лечение (366).

Резултати от проучвания на В. Scribner и D. Oreopolus доказват силната корелация между извличането на средните молекули и преживяемостта и заболеваемостта при диализните пациенти (297). Поради различната кинетика, на която се подчиняват средните молекули, индексите за диализна адекватност не отразяват оптимално тяхното очистване (91).

Вследствие на това е разработен емпиричен индекс за техния клирънс, който се основава на диализното почистване на вит В12 (молекулна маса 1.3 kDa) и характеризира пропускливостта на различните видове диализни мембрани. Трябва да се има предвид, че поради малките си пори, конвенционалните мембрани с нисък поток не могат да осигурят отстраняването на средните молекули от циркулацията, с което се обяснява и персистирането и влошаването на някои от уремичните симптоми (352).

2.4 Маркери за диализна адекватност и белтъчен прием при болните на ХД.

Необходимостта от контрол на уремичните симптоми и подобряване на преживяемостта и качеството на живот при пациентите с ХБЗ – 5D изисква въвеждане на маркери за степен на уремията и качество на осигуряваното диализно лечение. От зората на диализното лечение и разработките на Gotch и Sargent за диализна адекватност (130, 193) в практиката са приети два маркера за диализна адекватност, които нямат толкова висока биологична токсичност, но е установена добра корелация между тяхната концентрация в телесните течности и проявите на уремичния синдром.

2.4.1 Креатинин

Изследването на серумния креатинин е сравнително точен показател за оценка на собствената бъбречна функция. Ендогенното му производство е правопропорционално на мускулната маса и слабо се влияе от външни фактори. При пациенти с нормална бъбречна функция серумният креатинин и креатининовият клирънс дават добра корелация с гломерулната филтрация и не случайно намират широко приложение в практиката като показатели за изчисляване и оценка на GFR. Нормалните стойности на гломерулната филтрация, изчислена по този метод варират между 80-180ml/min, средно 120ml/min. Трябва да се има предвид, че клирънсът на ендогенния креатинин в началните етапи на ХБЗ свръхоценява GFR. Причината за това е компенсаторния отговор на организма, който преустройва креатининовия метаболизъм като адаптация към началната бъбречна увреда и тубулите започват да секретират значителна част от вече повишения серумен креатинин (5, 91).

Тъй като креатининът се произвежда в мускулите от нестабилния креатин фосфат при оценка на креатининовия клирънс трябва да се вземе под внимание корелацията с мускулната маса. Мъже с по-голяма мускулна маса имат по-високи стойности на серумен креатинин в сравнение с жените. Към момента обаче няма създаден механизъм за пренебрегване ефекта на мускулната маса. Това създава ограничение при интерпретацията

на резултатите на хроничните пациенти. Причината е, че високите стойности на серумен креатинин в този случай могат да се интерпретират като неадекватна диализа, а всъщност да са свързани с повишена продукция от мускулната маса (3, 5, 45).

Като уремичен маркер креатининът има и други недостатъци, макар и със сходна молекулна маса, неговата кинетика коренно се различава от тази на уреята. Това се свързва с бавната му дифузия през еритроцитните мембрани, което позволява извличането му главно от плазмата и не дава възможност за оценка оптималното очистване на цялостната кръв. От друга страна липсва и ясна корелация с белтъчния прием и хранителния статус на пациентите, поради което не може да отрази в пълна степен характера на уремията и повлияването ѝ от провежданото диализно лечение (91, 131).

2.4.2 Урея

Серумната урея ни дава само относителна представа за състоянието на бъбречната функция, тъй като се влияе от редица външни фактори. Нейните нива се покачват още в ранните стадии на ХБЗ, но не корелират достатъчно добре с гломерулната филтрация, за разлика от креатинина (91). Концентрацията ѝ се повлиява от редица външни фактори и може да се покачи при повишен белтъчен внос с храната, повишен катаболизъм при инфекции, фебрилни състояния, кървене, тежки травми, а се понижава по време на бременност, при анорексия, при чернодробни заболявания. Нивото на серумната урея зависи също от степента на хидратация на организма и други извънбъбречни фактори. (3, 5). Изложеното до тук отразява твърде много ограничения на уреята като маркер за оценка на нормалната бъбречна функция, както и в началните етапи на ХБЗ.

Въпреки това, резултатите от National Cooperative Dialysis Study (NSDS) показват тясна корелация на серумните ѝ нива, както с контрола на уремичните симптоми, така и с качеството на провежданата диализа (130, 214). Всичко това налага уреята като основен маркер за оценка на азотемията и диализната доза при пациенти с ХБЗ -5D.

Благодарение на особената си кинетика уреята може да ни даде информация, както за диализната адекватност, така и за белтъчния прием на пациента, който пряко корелира с преживяемостта на разглежданата популация. В същото време именно белтъчния прием е този, който от една страна способства за добрия хранителен статус и превенция на малнутрицията, но е и основният фактор, определящ диализните нужди (91, 270, 271).

Благодарение на УКМ и техниките за оценка на хранителния статус не се изисква хранителен дневник и диетологичен анализ при предписването на диализната доза, което отстранява влиянието на субективната компонента (271). Уреята с нейната уникална кинетика е идеален маркер за нуждите на УКМ, тъй като обемът ѝ на разпределение може да ни даде представа за тоталната телесна течност (91). Това е свързано с лесното ѝ

дифундиране през еритроцитните мембрани за разлика от серумния креатинин, което позволява изграждането на т.нар еднопространствен уреен модел (single pool)- кръвта се приема за единно пространство (еритроцити и плазма) (130, 133, 214). Основание за това е бързото изравняване на урейните концентрации в различните телесни отделения. Следователно клирънсът на урея пряко корелира с контрола на уремията, като влошеният клиничен резултат е по-скоро свързан с хронично високите уреини нива, а не с пиковите ѝ концентрации. Много често последните са израз на добър хранителен статус при пациенти с повишен белтъчен прием (131, 271).

Макар и наложени в клиничната практика като маркери за диализна адекватност, уреята и креатининът са представителни единствено за малките водоразтворими уремични токсини. Техните клирънси не могат да отразят очистването на средните молекули, както и протеин-свързаните вещества, а тяхната биологична активност и токсичност стои в основата на уремичната симптоматика и усложненията, развиващи се при пациентите с ХБЗ-5D (91, 131, 133, 270). В годините са предлагани и други вещества като маркерни молекули за оценка на диализната доза – екзогенен йохексол и хемодиализен продукт (Hemodialysis Product; Scribner В.Н, D.G. Oreopolus, 2011) (297). Към настоящия момент обаче, въпреки технологичния напредък, най-добрият маркер, корелиращ с уремията и диализната доза остава уреята.

2.5 Уреинокинетично моделиране – параметри, индекси и оценка на дозата

2.5.1 Клирънс на диализатора

За първи път през 1951г. Wolf et al. изготвят математически анализ на транспорта на уремичните токсини през изкуствения бъбрек и тяхната кинетика. Това ни дава информация за ефективността на уреино очистване от диализатора, по подобие на креатининовия клирънс за гломерулната филтрация (91). Основен транспортен механизъм за диализното отстраняване на уреята е процесът дифузия през полупропусклива мембрана, чиято основна движеща сила е концентрационния градиент между кръвното и диализатното пространство.

$(C_b - C_d)$, където

C_b – концентрация на урея в кръвта

C_d – концентрация на урея в диализен разтвор

По-нататъшни проучвания показват, че степента на очистване на урея зависи и от много други фактори, а не само от простата концентрационна разлика в двете пространства (131, 270). Е. W. Renkin през 1956г. изследва значението и на други характеристики на

диализното лечение за неговата адекватност, като площ на диализатора, мембранен пермеамбилитет, дължина на пътя, които описват по-пълно ефективността на диализатора (91). Параметрите на диализатора са фабрично зададени от производителите. Повечето спецификационни листове изброяват параметри от *in vitro* данни, събрани по време на тестване работата на диализатора в лабораторни условия. Трябва да се признае, че *in vivo* ефективността е надценена, за това повечето клиницисти избягват да използват единствено тази информация като критерий при предписване на диализната доза (299) .

Спецификационните листове на диализатора обикновено съдържат следната информация за ефективността на диализатора, съобщавана *in vitro* при различни кръвни потоци:

- Клирънс на креатинин и урея, който може да се използва за оценка на ефективността на отстраняването на малки молекули.
- Клирънс на витамин В12, бета-2 микроглобулин или друг клирънс за оценка на ефективността на отстраняване за средните молекули.
- КоА (коефициент за трансфер на урейна маса /urea mass transfer/) или клирънс на разтворено вещество при безкрайни скорости на кръв и диализен разтвор.
- К_{uf} (коефициент на ултрафилтрация) описва потока на диализатора или способността за извличане на течности.
- Пермеабилитет на диализатора – отразява размера на порите. Мембраните с по - висок поток обикновено имат по-голяма пропускливост.
- Мембранна повърхност: по-голямата повърхност обикновено означава по-голяма ефективност на почистване.

Спецификационните листове съдържат също така информация за материала, от който е изработен диализатора и методът на стерилизация. Повечето диализатори са съставени от „биосъвместими“ материали като полисулфон, полиамид и рядко могат да доведат до алергични реакции. Методът на стерилизация обикновено се основава на обработка чрез топлина, пара или радиация, които допълнително допринасят за биосъвместимостта. Диализаторите могат да бъдат стерилизирани и с етиленов оксид, но този метод на стерилизация се избягва поради честите алергични реакции и хипотония (270, 299).

2.5.2 Индекси за диализна доза

2.5.2.1 Kt/V

Съвременните методи за оценка на диализната адекватност се фокусират върху отстраняването на урея по време на диализа (245). При анализа на данните от NCDS F.A. Gotch и J.A. Sargent откриват сигнификантна корелация на високата заболяемост и смъртност в диализната популация със серумната концентрация на урея. Освен това те установяват, че адекватната диализна доза, тогава дефинирана като Kt/V между 0.9 и 1.5, е асоциирана с ниска смъртност в изследваната група (130). Това са били и максималните възможности за тогавашното развитие на диализните технологии при използването предимно на целулозни мембрани с ниска ефективност и поток (214). В съвременния свят и технологичния бум с въвеждането на биосъвместими мембрани с висок поток – high flux, както и употребата на конвективни терапии – онлайн хемодиалитация (ОЛ-ХДФ), границите на адекватната диализна доза значително се разширяват и минималната стойност за адекватна предписана диализна доза става 1.2 (49, 84, 245). Стойности под 1.2 се считат за недопустими в рамките на съвременните технологии и са свързани с лоша прогноза за пациентите.

Макар и с много недостатъци резултатите от NCDS дават възможност за разработване на класическата концепция за УКМ за предписана диализна доза, която се базира на белтъчния прием, средноседмичната преддиализна концентрация на уреята и тоталната телесна течност (TBW) (130, 131, 193, 214, 270).

Произведението от клирънса на урея (K , ml/min) и времето (t , min) за диализа на практика ни дава информация за обема, който се изчиства от урея по време на процедурата. След нормализирането му към урейнния обем на разпределение в тялото (V , ml), се получава параметър без мерни единици, известен като Kt/V (299). Трябва да се има предвид обаче, че само отстраняването на урея не отчита генерирането ѝ по време на диализа (G) или промяната в обема на разпределение - течността, отстранена по време на диализната процедура (91). За да се справят с някои от тези недостатъци на базата на регресионен анализ са разработени няколко уравнения за изчисляване на Kt/V (28, 80, 133, 245, 299).

Най-важното и основно ограничение на всички производни на Kt/V е, че всички те приемат, че адекватният клирънс на урея по време на диализа отразява адекватното отстраняване на всички уремични токсини. Както бе изложено това е невярно, тъй като и средните молекули, и свързаните с протеини вещества не се подчиняват на същите кинетични закони. Като следствие това води до неефективното им отстраняване, въпреки че отстраняването на урея е адекватно. По този начин остава отворен въпросът за разработване на нови стратегии и методики за оценка с оглед подобряване на клиничните резултати (66, 91, 131, 299).

Различните показатели, използвани за оценка на клирънса на разтвореното вещество са описани по-долу, като трябва да се има предвид, че за адекватната диализна доза важно значение има и възстановяването на уреята след диализа или т.нар. уреен рибанунд (245). Нивото на урея в плазмата е най-ниско непосредствено в края на диализата. В рамките на 30-60 минути след процедурата обаче, нивата на интерстициална и вътреклетъчна урея се уравниават с плазменото пространство, което води до скок в плазменото ниво. Това явление се определя като постдиализно възстановяване на уреята и се проявява на фази с първоначално осъществяване на рециркулация на съдовия достъп, последвано от уравниаване на сърдечно-белодробния кръг с останалата част от системната циркулация и накрая чрез уравниаване на отдалечени телесни пространства като например мускулатурата (91, 133, 270, 299).

Първоначално УКМ е изисквало трикратно измерване на серумните уреини нива (преди, след диализа и преди следващата диализна сесия), а също така за достоверност на резултата и пресмятане на остатъчния уреен клирънс на пациента и клирънса на диализатора. От 1989г УКМ се улеснява значително и се преминава към двукратно измерване (13, 91, 131, 214). Трябва да се отбележи, че класическите разработки на Sargent и Gotch (1985) не отчитат резидуалната бъбречна функция (Kru), ултрафилтрацията (UF) и генерирането на урея (G) по време на процедурата, но позволяват да се оцени цялостния уреен клирънс и обема на разпределение на уреята (130). Те дефинират следдиализната концентрация на уреята като функция на фракционния клирънс на уреиния обем на разпределение и се изразяват със следните уравнения (37, 91):

$$C = C_0 \cdot e^{-kt/v}$$

където C_0 - преддиализна урейна концентрация

C - следдиализна урейна концентрация

От тук следва:

$$Kt/V = \log n(C_0/C)$$

$$K = \log n(C_0/C) \times V/t$$

$$V = Kt / \log n(C_0/C)$$

Съществуват и разработки на други автори (83, 85, 91, 214), чиито уравнения са въведени на по-късен етап:

$$Kt/V = (C_0 - C) / C_{mid}$$

където C_{mid} е концентрацията на урея в средата на процедурата при пренебрегване на ултрафилтрацията, остатъчната бъбречна функция и генерирането на урея в хода на диализата. В годините са предлагани и методики за оценка на Kt/V по номограма, която приема константна скорост на ултрафилтрацията =15ml/min, а интрадиализната генерация на урея и остатъчната бъбречна функция се пренебрегват (83, 85, 270).

Съвременните представи за оценка на диализната доза се основават на логаритмичната формула на J.T. Daugirdas от 1990 г. Тя приема еднопространствения (single pool) модел на разпределение на уреята и отчита промяната в обема в хода на диализната процедура, но пренебрегва ефекта на урейнния рибанунд (84, 245, 270):

$$spKt / V = - \ln (R - 0.008 \times t) + [4 - 3.5 \times R] \times 0.55 UF / W$$

$spKt/v$ е еднопространствен индекс за диализна адекватност

t – диализното време в часове (h)

UF –обемът на ултрафилтрацията в литри (l).

$$R = C / C_0$$

W - теглото след диализа в kg.

\ln - естествен логаритъм

V = Общ воден обем на тялото, изчислен чрез уравнението на Уотсън (l)

Параметърът K е характерен за съответния диализатор (l/h), t е продължителността на сесията на хемодиализа в часове (h), а V е обемът на разпределение на урея, съответстващ на телесната вода в литри (l). В получения индекс липсват мерни единици. Приема се, че ако индексът е 1.0, това означава, че отношението $K \times t$ или общият обем, който се изчиства по време на диализната сесия е равен на V или на урейнния обем на разпределение (83, 84, 270, 299).

Уравнението на Daugirdas към момента остава златен стандарт и се препоръчва от насоките за адекватност на хемодиализата на Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) от 2015г. за изчисляване на $spKt/V$ при пациенти, подложени на трикратна седмична хемодиализа (245, 270). При последните се препоръчва целеви $spKt/V = 1.4$ и минимален „доставен“ $spKt/V=1.2$. Тази доза може да бъде намалена при пациенти със

значителна остатъчна бъбречна функция, при условие, че остатъчната бъбречна функция се следи стриктно. Макар и валидиран $spKt/V$ има своите ограничения (270, 299):

- Не отчита следдиализно възстановяване на урея.
- Оценява адекватността само на еднократната хемодиализа.
- Резултатите не могат лесно да се сравняват при използване на различни честоти и продължителности на лечение (стандартната $stdKt/V$ помага за решаване на този проблем) .

За други графици на лечение, включително две или до 7 хемодиализи седмично, резултатите се отклоняват от стойностите на Kt/V , оценени чрез обичайно моделиране на урея. Грешките до голяма степен се дължат на различията в ефекта от генерирането на урея между диализите. Освен $stdKt/V$, неотдавнашна промяна в установената формула прави опит за коригиране на тази променлива и за ефективно премахване на тези грешки (36, 245). Промяната се основава на въвеждане в уравнението на т.нар. GFAC (G-фактор)

$$spKt / V = - \ln (R - GFAC \times t) + [4 - 3.5 \times R] \times 0.55 UF / W$$

Това уравнение се различава от горното чрез заместване на GFAC (G фактор) за константата 0.008. GFAC е термин, който намалява R до прогнозната му стойност при липса на генериране на урея и варира от 0.0045 до 0.0175, в зависимост от честотата на лечението и продължителността на интердиализния интервал. Стойностите му се оценяват приблизително на 0.175 разделено на интердиализния интервал в дни и могат да бъдат получени от специфични таблици (84, 85, 245).

Както бе споменато в изложеното до тук за оптимизиране стратегиите за оценяване на диализната адекватност на базата на регресионен анализ са разработени вариации на $spKt/V$ формулата, които изчистват някои от недостатъците на класическото УКМ.

2.5.2.2 Равновесно Kt/V_{urea} (eKt/V)

eKt/V се опитва да коригира някои от недостатъците на $spKt/V$, като включва уреиния рибанд след диализа. Нивата на уреята, измерени 60 минути след процедурата, биха били идеални за оценка на постдиализното ѝ възстановяване, но ограниченията във времето, необходимостта от допълнително пунктиране, както и несъдействието от страна на

пациентите правят това тромаво и непрактично (299). За коригиране ефекта на уреиния рибаунд е въведено понятието уравновесен Kt/V (eKt/V), като за целта е адаптирано следното уравнение в съответствие с препоръките на KDOQI от 2015 (13, 245, 270):

$$eKt/V_{urea} = spKt/V_{urea} \times t / (t+30)$$

t = продължителност на диализно лечение в минути

Оказва се обаче, че eKt/V също не е идеален показател за оценка на диализната адекватност. Недостатъците на eKt/V включват (299):

- Оценява адекватността само на еднократно ХД лечение.
- Резултатите нямат сравнимост при използване на различни режими и продължителности на сеансите (стандартният Kt/V помага за решаване на този проблем).

2.5.2.3 Стандартно седмично Kt/Vurea (stdKt/V)

В исторически план stdKt/V е замислен от Gotch като метод, използващ УКМ с фиксиран обем за цяла седмица. Първоначалният вариант по-късно е опростен от Leypoldt, а след това търпи допълнителна корекция от Daugirdas et al., който добавя към формулата скоростта на ултрафилтрация на пациента (UF) и остатъчната бъбречна функция (Kru) (13, 80, 84, 91, 131, 133, 245).

В резултат на това е разработен показател, който позволява сравнение на уреиния клирънс, доставен за период от една седмица чрез различни диализни модалности и с различна честота и продължителност на диализните процедури (например два пъти седмично, кратки дневни и нощни хемодиализи). В този аспект StdKt/Vurea може да се тълкува като хипотетичен непрекъснат клирънс на урея, който е съпоставим за различните методи и схеми на лечение (80). Този показател позволява да се включи, както постигнатия диализен клирънс на урея, така и допълнителния клирънс, осигурен от остатъчната бъбречна функция (80, 270, 299, 133). Насоките за адекватност на хемодиализата на KDOQI 2015 препоръчват целеви stdKt/V от 2.3 на седмица и минимален доставен stdKt/V от 2.1 на седмица. Съгласно последните изчисления на StdKt/V се осъществява по формулата (245):

- $\text{stdKt/Vurea} = \text{Остатъчен(Kru) stdKt/Vurea} + \text{Диализен stdKt/Vurea}$

- $\text{Остатъчен stdKt/Vurea} = \text{Клирънс на урея в ml/min (Kru) } \times \frac{10.080}{V}$

V

- $\text{Диализен stdKt/Vurea} = \frac{S}{[1-0.74/F \times (\text{Седмичен обем на ултрафилтрация}/v)]}$,

където

$$S = \frac{10080 * 1 - \exp^{-eKt/V}}{t}$$

$$\frac{1 - \exp^{-eKt/V}}{eKt/V} + \frac{10080}{Ft} - 1$$

За нуждите на изчислението са необходими:

Седмичен обем на ултрафилтрация в ml

v = Общ воден обем на тялото, изчислен чрез уравнението на Уотсън (ml)

F = Брой диализни процедури седмично

t = продължителност на диализно лечение в минути

10 080 е броят минути за една седмица.

Целта на тази разработка е осигуряване на по-пълна картина на диализната адекватност, отразяваща сравнимост на резултата при различните пациенти и вариациите на

провежданото при тях лечение и същевременно изчистване на недостатъците на горепосочените методики. Не бива да се пренебрегва обаче фактът, че резултатът може да бъде повлиян от телесната повърхност на пациента, което да доведе до грешка в предписанието за диализа. Това налага някои модификации на уравнението, които позволяват стандартизация с общата телесна площ (270).

2.5.2.4 Нормализиран към телесната повърхност Kt/V (SAstdKt/V)

Вторичен анализ на данните от проучването НЕМО, който показва подобрени резултати при жените, но не и при мъжете, лекувани с по-висока ХД доза, поражда опасения относно възможното неподходящо използване на V като знаменател в уравненията (64, 83, 102, 211, 245). Счита се, че тази дисоциация в резултата вероятно е повлияна от различната телесна повърхност на пациентите. Усилията за премахване на това отклонение довеждат до разработката на SAKt/V формула за нормализиране на диализната доза спрямо телесната повърхност (BSA) (219, 245, 270).

Това уравнение се опитва да коригира недостатъчното дозиране на диализата, което може да се случи при жени и хора с по-малки телесни размери, когато клирънсът (Kt) се нормализира към общата телесна вода (V) (219). BSA се използва по-често като знаменател за стандартизация на физиологични функции, включително базален метаболизъм, сърдечен дебит и гломерулна филтрация. Тъй като BSA зависи повече от височината, отколкото от теглото, заместването на BSA с V в знаменателя намалява значимостта на грешката, когато пациентът отслабне или при хиперхидратация. В крайна сметка това са фактори, които не бива да повлияват необходимостта от диализа, но могат да предизвикат сериозни промени в стойностите на предписаната и получена (доза) Kt/V (133, 219, 245, 270).

В този аспект при пациенти със значима вариация в телесните размери е по-удачно използването на SAstdKt/V формулата (245):

$$SAstdKt/V_{urea} = (stdKt/V/20) \times (V/BSA)$$

V = Общ воден обем на тялото, изчислен чрез уравнението на Уотсън (1)

BSA е телесната повърхност на пациента въз основа на ръст и тегло (m^2)
Изчислява се по формулата на DuBois:

$$BSA = (Weight^{0.425} \times Height^{0.725}) \times 0.007184.$$

20 е нормализиращ фактор (средната стойност за населението V/BSA, L/ m^2)

Няма конкретни насоки на KDOQI за SAstdKt/Vurea, но стойност 2.45 може да се счита за целева. Тази стойност е средната SAstdKt/V в изпитването HEMO за мъже от групата с конвенционални дози и жени от групата с високи диализни дози - тези подгрупи са имали тенденция към по-ниска смъртност в проучването за хемодиализа (102, 245, 270).

2.5.2.5 Коефициент на намаляване на урея- Urea Reduction Ratio (URR%)

Фракционното намаляване на уреята по време на еднократно диализно лечение е известно като коефициент на намаляване на уреята (URR%). URR% има предимството, че е лесен за изчисляване и разбиране, което го прави предпочитан за употреба в клиничната практика (245, 299). Изчислява се по следната формула:

$$\text{URR}\% = 100 \times (1 - C/C_0)$$

C- следдиализна урейна концентрация

C₀- преддиализна урейна концентрация

Стойностите на URR%, изчислени чрез отчитане на постдиализната урея добре корелират със стойностите на spKt/V. Приблизително URR% от 0.65 (или 65% намаление на уреята) корелира със spKt/V от 1.2 (130, 133, 214, 299). Съгласно препоръките на KDOQI от 2015г целевият URR за пациенти на хемодиализа е 0.70 при минимална доза от 0.65. Стойности на URR<60% доказано са свързани с повишен риск от смърт (270, 245) .

Както и останалите индекси за оценка на диализната адекватност URR има своите недостатъци (299):

- Не отчита следдиализния рибанд на урея.
- Не отчита генерирането на урея по време на самата диализа.
- Не отчита ултрафилтрацията – пренебрегва се промяната в обема – V.
- Не е съобразен с телесните размери.
- Дава оценка само за конкретната диализна сесия.

Всички тези фактори правят URR% подходящ по-скоро за епидемиологична оценка, отколкото индивидуализиран показател за диализна доза при конкретния пациент. Не случайно все още широката му употреба в САЩ е причината 20% от диализната популация да не покрива критериите за адекватна диализа съгласно $spKt/V$ (270).

2.5.2.6 Осреднена по време концентрация на урея (Time Average Concentration)

Експозицията на организма на повишените серумни урејни нива може също да се опише като средна концентрация във времето чрез осредняване на нивата на урея преди и след диализа (299).

$$TAC = \frac{(T \times C_0 - C) + (I_d \times C + C_n)}{2 \times (T + I_d)}$$

където C_0 – преддиализна концентрация на урея

C - следдиализна концентрация на урея

C_n - урејна концентрация преди следваща диализна процедура

I_d – междудиализен интервал в минути

T - диализно време в минути

TAC има допълнителното предимство, тъй като включва по-голям времеви интервал, но не може да опише пиковите и най-ниските нива на урея, както и количеството на намаляване на урея по време на диализа (270). Усреднената по време концентрация на урея е използвана като цел за адекватност на диализното лечение в историческото национално кооперативно изследване за диализа (NCDS), като препоръчаните стойности са били $TAC < 50 \text{ mg/dl}$ (18 mmol/l) (130, 214). Трябва да се има предвид, че TAC е независим показател за адекватност по отношение на антропометрични данни, схема на диализа, остатъчна бъбречна функция, кинетика на веществото в различните телесни пространства, но в същото време, не може да отчете белтъчния прием, което налага винаги да се разглежда заедно с Protein Catabolic Rate. Съвременните насоки за диализна адекватност (KDOQI 2015) не обсъждат TAC като критерий за диализно предписание (245).

2.5.2.7 Protein catabolic rate (PCR)

Приемът на протеини при диализните пациенти често е недостатъчен и е една от причините за малнутриция. От друга страна самата процедура може да повлияе неблагоприятно на хранителния статус, причинявайки загуби на аминокиселини и албумин, както и увеличавайки протеиновия катаболизъм по механизма на хроничното възпаление (31, 271).

Ограниченият прием на протеини с храната и недохранването се асоциират с повишен риск от смърт сред пациентите на хемодиализа (174, 177, 271). В този смисъл, протеиновият прием може да се приеме като независим предиктор за лош резултат, което се доказва от някои проучвания (174, 175). Това налага стриктното му проследяване сред тези пациенти, едновременно с други показатели, характеризиращи хранителния им статус (31, 271).

Директното измерване на протеиновия прием е трудно и изисква специфични въпросници, хранителни дневници, които затормозяват пациентите и внасят голяма доза субективизъм. Това налага използването на обективен показател за оценка, който да е валидиран. Методът, който обикновено се използва е измерване скоростта на нарастване нивата на уреиния азот между две хемодиализни процедури. Този непряк маркер за протеинов прием се означава като скорост на протеиновия катаболизъм (PCR). PCR се използва за обективна оценка на хранителния статус и протеиновия прием при пациенти на диализа (271).

Скоростта на протеиновия катаболизъм отразява количеството протеин, който се катаболизира, над количеството протеин, което се синтезира на ден. При анурични пациенти PCR (g/d) се определя от сумата на загубите на урея, аминокиселини и протеини по време на диализа, с остатъчната диуреза, ако има такава, както и с изпражненията, като тези загуби съответстват правопрпорционално на белтъчния прием. При стабилно състояние на метаболизма, на практика генерацията на урея пряко зависи от протеиновия прием и се дължи основно на аминокиселинния метаболизъм в черен дроб (31, 91, 271).

PCR се изчислява по следната формула :

$$\text{PCR} = 6.49g + 11$$

Където g е степен на генериране на уреен азот в g/d.

Ако генерацията на уреен азот се представя в mg/min уравнението придобива следния вид:

$$\text{PCR} = 9.35G + 11$$

PCR се измерва в g/d или може да бъде нормализирана към телесната маса и се измерва в g/kg/d (nPCR) (91, 271).

На практика почти цялото количество азот от катаболизма на ендогенния белтък се превръща в урея (9.35G). Само малка част се генерира като други азотни съставки, подлежащи на диализа. Допълнителните 11g/d са неурейни азотни съставки- креатинин, пикочна киселина и др, като тяхната генерация не зависи от белтъчния прием. Съществуват вариации на формулата за PCR, адаптирани към урейния обем на разпределение и различни телесни размери (31, 91, 271):

$$\text{PCR} = 9.35G + 0.29 \times V$$

Където V е урейния обем на разпределение в литри.

Формулата може да се адаптира към размерите на пациента чрез умножение по коефициента 0.58/V

$$\text{nPCR} = (9.35G + 0.29 \times V) \times 0.58/V$$

През 1988г К.К. Jindal и М.В. Goldstein опростяват формулата за по-лесното ѝ приложение в практиката (31, 91, 271):

$$\text{nPCR} = 0.22 + \frac{0.36 \times (C_p - C)}{ID} \times 24$$

ID

където C- следдиализна урейна концентрация

C_p-преддиализна урейна концентрация от следващата ХД

ID- междудиализно време в часове.

Ако например интердиализното покачване на уреиния азот е 50 mg/dL (18 mmol/L) и има 44 часа от края на една диализа до началото на следващата, тогава:

$$nPCR = 0.22 + ([0.036 \times 50 \times 24] \div 44) = 1.20 \text{ g/kg на ден}$$

При пациенти с остатъчна бъбречна функция общата загуба на урея в урината събрана през интердиализния период също трябва да бъде взета под внимание (271). Използвайки това измерване, следният термин се добавя към уравнението за nPCR:

Уреен азот в урината (g) x 150

+ _____

ID интервал (часове) x тегло (kg)

където уреиният азот в урината е целия уреен азот, отделен в количеството урина, събрано от края на една диализа до началото на следващата (т.е. в интердиализния интервал).

Важността на остатъчния бъбречен клирънс е демонстрирана в проучване на 36 757 хемодиализни пациенти, при което се използва коригираната nPCR с отчитане на остатъчния бъбречен клирънс (105). Установена е сигнификантна корелация на по-високото изходно ниво на коригирания nPCR, както и по-голямото му увеличение с течение на времето с регистрирани по-високи серумни нива на албумин и по-ниска обща смъртност. Авторите стигат до извода, че nPCR може да бъде подценен, когато не се отчита бъбречния клирънс на урея и в сравнение с конвенционалния nPCR, коригираният nPCR може да бъде по-оптимален предиктор за смъртността (31, 105, 177, 271).

Ограничения на показателя nPCR: За оптимална оценка пациентите трябва да са в неутрален азотен баланс - nPCR отразява приема на протеини само при пациенти с неутрален азотен баланс. nPCR надценява значително приема на протеини при пациенти с катаболен метаболизъм, както и при тези с активно възпаление. Причината за това е увеличено разграждане на ендогенен азот (271). Винаги в случай на рязко повишение на PCR или nPCR над 1.4 g/kg/ден трябва да мислим за катаболизъм в резултат на инфекция или възпаление, особено ако покачването на nPCR е съпроводено със загуба на тегло и намаляване на серумния албумин и креатинин (215). Надценяване на хранителния статус може да се наблюдава и в случаите, когато приемът на протеини е по-малък от 1 g/kg/ден. Причината за това е компенсаторна реакция на организма, който стимулира разграждането на собствените белтъци, индуцира се ендогенен катаболизъм. В този смисъл при

пациенти, които са анаболни, например при възстановяване от инфекция, внесеният с храната протеин се използва за натрупване на нова телесна маса и не допринася за генериране на уреен азот. В тези случаи nPCR може да подцени протеиновия прием с храната и да даде нереална картина на хранителния статус (31, 150, 215). Не бива да се пренебрегва и фактът, че nPCR се колебае в зависимост от дневния прием на протеини т.е. nPCR може да отразява последния прием на протеини, а не обичайната диета на пациента (31, 271).

nPCR, нормализиран към телесното тегло, може да бъде подвеждащ при пациенти със затлъстяване, недохранване или отоци, тъй като телесното тегло може да варира значително за кратки периоди от време. В допълнение, nPCR може да надценява приема на протеини при пациенти с недохранване и възрастни хора с загуба на мускули и да подценява приема на протеини при пациенти със затлъстяване с повишена мастна маса. Поради тази причина е уместно PCR да се нормализира до чиста, а не обща телесна маса, което би свързало директно PCR с промените в протеиновия или азотния резерв (98, 147, 183, 271, 273). Това обаче изисква въвеждане на допълнителни методи за оценка като биоимпеданс, което утежнява процедурата и е свързано с допълнителни финансови разходи.

Независимо от изложеното до тук PCR все пак е надежден показател, който дава възможност за оценка на хранителния статус и белтъчния прием без необходимост от водене на хранителен дневник и диетологични изследвания, които допълнително затормозяват и без това агресивно настроените към допълнителни проучвания хроничнодиализни пациенти. Стойности на nPCR >1.4g/kg/d и TAC<50mg/dl (18mmol/l) имат позитивна предиктивна стойност и се асоциират с нисък относителен риск от смърт. Трябва да се има предвид, че тази цел като цяло е трудно постижима и налага минимален целеви nPCR от 1.2 g/kg/ден за сметка на протеини с висока биологична стойност (от животински произход). Тази стойност е в съответствие, както с насоките за добра клинична практика на KDOQI, така и с Европейските насоки за най-добри практики в областта на хемодиализата (245, 320). Освен това отразявайки белтъчния прием, на практика PCR дава възможност за оценка не само на хранителния статус, но и на индивидуалната нужда от диализа (31, 271).

2.6 Методи за директно измерване на диализната доза в реално време

Въпреки че, ако се спазват правилата за добра клинична практика, оценката на Kt/V чрез кръвни проби преди и след диализа може да даде адекватна оценка на диализната доза, използването на математически изчисления понякога може да бъде ограничение в натовареното ежедневие на лекарите. Въпреки, че използването на стандартизирани

калкулатори, които са достъпни и в Интернет, частично компенсират този проблем, изглежда има нужда от нови модерни методи за оценка на диализната адекватност (21, 94, 282).

Измерването на диализната адекватност вече е постижимо за всяка диализна сесия, като резултатите са достъпни в реално време чрез използването на онлайн мониторинг на урея в отработения диализат и измерване на йонния клирънс през диализната мембрана. Множество йони могат да бъдат проследени едновременно, за да се сведе до минимум грешката, а доставеният Kt/V може да бъде оценен веднага, което дава възможност за своевременна терапевтична намеса (21, 81, 112).

2.6.1 Методи, базирани на йонна диализа

Възможността за мониториране на диализната доза в реално време е обещаващо за оптимален клиничен резултат. Първата налична в търговската мрежа технология използва електрическата проводимост на изходящия диализен разтвор. Тези устройства се основават на предпоставката и доказателствата, че натриевите потоци през мембраната на диализатора са отличен аналог на почистването на урея и могат да бъдат измерени чрез промени в проводимостта на диализния разтвор (13, 21, 282). Това дава възможност за евтина и леснодостъпна онлайн оценка на диализната адекватност и почистването на натрий, която може да бъде измерена по време на всяка диализна сесия. Йонната диализа се базира на измерване на проводимостта на диализния разтвор (еквивалентна на концентрацията на натрий в диализат) във входящия отвор и регистриране промяната в проводимостта на изхода. Оценката на урейнния клирънс по тази методика се счита за оптимална поради сходната кинетика на урея и натрий, които имат сравними молекулни тегла и обеми на разпределение. Счита се, че регистрираните преходни промени в диализатната проводимост в хода на сесията не повлияват резултата именно благодарение големия обем на разпределение на натрия (21, 81, 94, 179, 231).

Наличната на съвременния пазар апаратура (Fresenius, Waltham, MA, САЩ), работеща на този принцип регистрира периодично, обичайно на всеки 45 минути промяната в натриевата проводимост и по този начин изчислява прогнозния клирънс на урея (К). Това, разбира се, са стандартни настройки, които могат да бъдат модифицирани според нуждите на клиничната практика и измерването да се осъществява с по-голяма честота. Приема се обаче, че тези няколко измервания са напълно представителни за цялата сесия и дават реална представа за клирънса по време на цялата процедура (Kt) (112, 282, 335). Както всеки метод и този има своите недостатъци. В случая методологията изисква допълнително въвеждане от клинициста на обема на разпределение на урея, който трябва да се определи чрез валидирани уравнения (формула за обем на Watson) или чрез

независима технология като биоимпеданс. Трябва да се отбележи също, че диализатната проводимост може да се промени значително поради сърдечно-белодробна рециркулация, което да доведе до източник на грешка. Едновременно с това, клирънсът на диализатора и зарядът на диализната мембрана също могат да повлияят на връзката между йонната диализа и изчисления уреен клирънс (21, 81, 282, 300, 301) .

В този смисъл основни слабости на мониторирането на диализната доза чрез проводимост са невъзможността за регистриране на проблемите, които възникват между периодичните тестове, както и грешките при изчисляване на обема. Според използваната методология тази грешка може да бъде > 20%, което значително би променило прогнозния клирънс. (186, 210, 235, 272, 372). Независимо от изложеното до тук няколко предварителни проучвания на на Rodriguez et al. (2021), Churchill et al. (2021), Raiman et al. (2020), Mohamed et al. (2018), Creput et al. (2013) и Locatelli et al. (2013) (66, 73, 210, 231, 272, 281) отчитат, че измерения посредством йонна диализа Kt/V показва добра корелация с класическия $spKt/V$ на УКМ (14, 93, 122, 224, 272, 281, 282). Това дава основание за бъдещи изследвания и разработки на метода, които да позволят рутинното му въвеждане в клиничната практика за подобрен клиничен резултат чрез терапевтична намеса в реално време без необходимост от допълнителни кръвни изследвания, което в крайна сметка е свързано и с намаление на финансовите разходи.

2.6.2 Директно измерване на урея

Интересен подход е оценката на урейнния клирънс с помощта на онлайн монитори за урея, прикрепени към диализатната страна на модула. Принципът на тези монитори е да се измерва уреята в част от отработения диализат или ултрафилтрат, който се изследва често по време на диализната сесия. Клирънсът се изчислява чрез анализ на намаляването абсорбцията на разтвореното вещество в диализата с течение на времето. Очаква се логаритмичен спад, поради постоянно намаляващата урейна концентрация в кръвния сектор с течение на диализната процедура. Характеризирането на този експоненциален спад на разтвореното вещество ни дава диализна доза, изразена като Kt/V или URR с помощта единичен обем. В реално време докато апаратът измерва абсорбцията, графично се изобразява крива, наклонът на която се определя от Kt/V (81, 282). Следователно предимството на подхода с директен мониторинг е, че обемът на урея не трябва да се определя независимо, което е потенциалният източник на грешка при методиката с йонна диализа (21, 112). Софтуерът също така регулира общия клирънс, така че да включва и конвективната компонента при ултрафилтрация. Получените Kt/V и URR криви се демонстрират като предсказани и постигнати. Дисплеят също отразява зададените от потребителя целеви стойности за тези параметри през предписаното време на лечение (напр. $Kt/V=1.4$, URR=75% за 4 часа). Онлайн мониторирането дава възможност във

всеки момент потребителят да оцени как постигнатия клирънс варира от предвидената траектория и дали пациентът ще достигне целта за адекватност. Апаратурата може да бъде настроена така, че да алармира своевременно (56, 81, 282) .

Теоретичната слабост на използването на UV методи обаче е, че абсорбцията при определена дължина на вълната не е уникална за едно вещество. Всяка молекула има оптимална и пикова дължина на вълната и се очаква някой от веществата открити в човешката кръв, да имат припокриващи се спектри на абсорбция. По този начин изборът на дължината на вълната въз основа на молекулата на уреята (285 nm) би бил неспецифичен и има допълнителния недостатък, че има относително ограничена UV абсорбция в сравнение с други отпадъчни продукти, появяващи се в диализата (113). Многобройни изследвания са установили, че абсорбцията от малки молекули с високи нива на клирънс в спектралния диапазон ~200–285 nm се явява отличен аналог на отстраняването на урея и включва предимно вещества като пикочна киселина и креатинин. Установено е също, че UV абсорбцията от ниски концентрации на малки и големи протеини в диализата, както и от често използваните лекарства е пренебрежимо ниска и не повлиява резултата (81, 282).

Теоретично биха могли да бъдат допуснати грешки при прогнозиране на отстраняването на урея, ако различните вещества имат различен обем на разпределение и различни коефициенти на пренос на маса между пространствата за извънклетъчна течност. Както е посочено от Daugirdas и Tattersall (81), това обикновено са вещества с висока молекулна маса с бавно отстраняване по време на диализа, което може да резултира в подценяване на абсорбционния клирънс на урея (282).

Въпреки факта, че Kt/V , оценен съответно чрез абсорбционни техники и УКМ на кръвни проби може да се различава до известна степен при отделните пациенти (56) като цяло резултатите между двете техники изглеждат сравними с разлики от 0 до 0.1. Абсорбционният клирънс показва висока корелация с кръвните тестове не само с урея, но също и с калий и фосфат . Освен това, онлайн мониторингът може да предостави и други данни, като PCR и обем на разпределение на урея (56, 112, 113, 282) . Независимо от това, недостатъците на използването на директния мониторинг са също увеличените разходи и допълнителните процедури за обработка от диализния персонал. От друга страна трябва да се има предвид, че директния мониторинг на предписаната и получената диализна доза, дава възможност за терапевтична намеса в реално време, контрол, превенция и ранна диагностика на някой усложнения в това число и рециркулация на съдовия достъп.

2.7 Връзка между диализната доза и постигнатата преживяемост

Пациентите с ХБЗ-5D имат по-лоша преживяемост в сравнение с общата популация. Въпреки технологичния напредък смъртността в групата над 65 години продължава да

бъде значително по-висока в сравнение с други пациенти на същата възраст, които имат рак, диабет или сърдечно-съдови заболявания. Според доклада на Системата за бъбречни данни на САЩ (United States Renal Data System - USRDS) за 2018г. за периода 2001-2016 г. относителните нива на смъртност са намалели с 29%, но въпреки всичко тя продължава да бъде твърде висока (142, 340). Това определя и значимостта на въпроса за разработване на стратегии за нейното подобряване, както и за изясняване на основните факторите, които я повлияват.

Водеща причина за смърт в диализната популация остават сърдечно-съдовите заболявания (приблизително 50 % от смъртните случаи). Докато в общата популация се наблюдава спад на сърдечно-съдовата смъртност, подобна тенденция не се наблюдава при пациенти на диализа (69). Инфекциите на съдовия достъп са втората най-честа причина за смърт, като нарастващата им честота в последните години е свързана с масовата употреба на постоянни катетри и все по-рядкото конструиране на AV-фистули.

Преживяемостта сред пациентите на диализа е сигнификантно по-ниска в Съединените щати, в сравнение с Европа и Япония (58, 128, 129). Според някои автори това се дължи отчасти на разлики в общата смъртност (особено тази поради сърдечно-съдови заболявания) сред населението в различните страни. Според други автори обаче по-високият процент на смъртност в Съединените щати е свързан с по-ниската предписана диализна доза. Седмичното диализно време в Съединените щати намалява в годините от 25 - 40 часа през 60 -те години, до 12 - 15 часа през 70 -те и 80 -те години на миналия век, до 7 - 8 часа през 90 -те години (69, 142). Тази тенденция е свързана с въвеждането на УКМ след анализа на данните от NCDS (130, 214). Тогавашните схващания приемат доза от 0.9 Kt/V за „адекватна“, което неминуемо води до скъсяването на диализното време. По-късно е установено, че тези стойности са твърде ниски. Редица клинични проучвания доказват, че неадекватната диализа допринася за по-ниската обща преживяемост сред диализните пациенти (48, 115, 116). Следователно оптимизирането на диализната доза над определена прагова стойност, може да подобри преживяемостта, например чрез нощни или ежедневни диализи (57, 142, 155, 246, 280, 294, 325, 344).

Проучвания, както в Германия, така и в САЩ документират връзката между по-краткото време на диализа и лошият резултат. Пациентите, диализирани <3.5 часа три пъти седмично, имат приблизително два пъти по-голям риск от смърт в сравнение с пациентите, диализирани четири или повече часа три пъти седмично (142).

Група от Тасин, Франция, докладва един от най-добрите резултати с 15-годишна преживяемост на 65% от 445 пациенти, проследени за 20 годишен период от 1970 до 1990г. Тези пациенти са били подложени на интензивна диализа със стойности на Kt/V от 1.67 и в същото време са имали висока степен на рехабилитация с адекватен обем контрол и постигане на сухо тегло (58).

Отлични нива на преживяемост са докладвани и в Минесота, САЩ ($Kt/V > 1.3$), където пациентите, дори и тези от високорисковите групи, са били по-интензивно диализирани. Това подобрение е наблюдавано въпреки поразителното увеличение на коморбидността, което само по себе си би намалило преживяемостта. Подобни констатации са докладвани и при ретроспективен анализ на 13 473 пациенти, при който резултатът на пациента е сравнен с интензивността на диализата. Преживяемостта на пациентите е значително намалена при $URR < 60\%$ и $Kt/V < 1.20$ (115, 118, 142).

В друго проучване (Нешвил, САЩ) се демонстрира, че увеличаването на средния Kt/V от 0.82 до 1.33 е свързано с намаление на брутната смъртност от 22.8 до 9.1 % годишно. Това е съпътствано и от увеличение на PCR от 0.83 на 1.0 и на плазмената концентрация на албумин от 35 до 39 g/l. По този начин на фона на увеличената диализна доза, подобрението в хранителния статус също е допринесло за повишаване на преживяемостта. Национална извадка от 347 диализни центъра в САЩ отчита, че с всяко увеличение на Kt/V с 0.1 единица, смъртността намалява с 7 % (142).

Противоречие относно ефекта на оптималната доза за диализа върху преживяемостта е, че има и проучвания, които съобщават за повишен относителен риск от смърт при пациенти на високодозова терапия със стойности на $Kt/V > 1.5$ или URR между 75% и 79%. Тъй като тези стойности отразяват увеличен клирънс на урея и/или изключително нисък обем на тялото повишената смъртност в тези случаи може да се дължи на ефектите на малнутрицията. Статистически анализ на предишните проучвания, както и на други от Gotch et al, предполага, че грешна методология може да е подкрепила заключението, че увеличаването на диализната доза е равно на увеличаване на преживяемостта (133, 142). Тези констатации насърчават използването на алтернативни мерки за оценка адекватността на диализата, като например само Kt , като се пренебрегне обема на разпределение на уреята и по този начин се елиминира фактора малнутриция (219).

В опит да се преодолеят тези противоречия и да се изясни връзката между диализната доза и преживяемостта, както и ефекта на ниско- и високопропускливите диализни мембрани върху нея е проведено голямо проспективно клинично изпитване наречено хемодиализа (HEMO) (102, 342). В проучването 1846 пациенти са били рандомизирани на случаен принцип в две групи на стандартна или висока диализна доза и съответно на диализатор с нисък или висок поток. Целта на стандартната доза е била постигане на равновесен eKt/V от 1.0, което е еквивалентно на URR от 65% или $spKt/V$ от 1.25. Целта на високодозовата терапия е била равновесен eKt/V от 1.45, което е съответно на URR от 75 % или $spKt/V$ от 1.65.

Докладвани са следните резултати относно дозата на диализа при проследяване за 4.5 години:

●При групата със стандартна доза са регистрирани равновесен eKt/V от 1.16, $spKt/V$ – 1.32 и URR от 66.3 %, докато групата с високодозова терапия има съответно стойности от 1.53, 1.71 и 75.2%.

●Рискът от смърт от каквато и да е причина е един и същ в групите с високи и стандартни дози (RR 0.96 за висока спрямо стандартна доза, CI 0.84-1.10). Рискът от хоспитализация също е бил еднакъв и за двете дози на диализа. Последващият анализ е установил, че разликите в дозата на диализа нямат ефект и върху честотата на смъртните случаи, свързани с инфекция (64, 211). По този начин резултатите от проучването НЕМО (64, 102, 211) са в противоречие с препоръките на Инициативата за качество на резултатите за бъбречните заболявания (KDOQI) (245) и отчитат, че пациентите на конвенционална диализа със схема на лечение три пъти в седмицата нямат сигнификантна полза от по-висока от стандартната доза за диализа. Всичко това налага по-мощни допълнителни изследвания с кооперативност на диализните практики по целия свят с оглед подобрен клиничен резултат, преживяемост и постигнато качество на живот.

2.8 Връзка между хранителния статус и диализната доза

Параметърът nPCR дава отлична представа за белтъчния прием на диализните пациенти и в същото време дава възможност за оценка на индивидуалната нужда от диализа. Именно белтъчния прием е този който определя диализните нужди (271) .

Установена е директна корелация на nPCR с Kt/V , мярката за адекватност на диализата (270). Пациентите, които получават неадекватно количество диализа, което се представя с нисък Kt/V са уремични и анорексични. В резултат на това те ограничават белтъчния прием и имат съответно нисък nPCR. От друга страна по-високата диализна доза, съответстваща на по-висок Kt/V , води до подобрен апетит, увеличен белтъчен прием, а оттам и до по-висок nPCR. Това се удостоверява от няколко клинични проучвания изложени по-долу (149).

В проучване, малка група пациенти са били подложени на интензивна диализа чрез увеличаване на времето, кръвния поток и/или повърхността на диализатора. Резултатите демонстрират повишение на Kt/V от 0.82 до 1.32 за тримесечен период и съответно увеличение на nPCR от 0.81 на 1.02 g/kg/d. В контролната група, в която диализният режим е бил непроменен, не е регистрирано увеличение нито на Kt/V , нито на nPCR. Друг доклад описва повишаването на Kt/V от 1.87 на 2.7 и nPCR от 1.39 на 2.25 g/kg/d за период от 12 месеца при преминаването на 13 пациенти от конвенционална диализа (3 пъти по 4 часа седмично) на нощна интензифицирана диализа (три пъти седмично по осем часа).(149, 175, 215, 270, 271).

Според някои автори всяка промяна на Kt/V в положителна или отрицателна посока с повече от 0.2 след няколко месеца задължително води до промяна в nPCR (149).

Трябва да се има предвид, че ниските стойности на nPCR може да са резултат на неблагоприятните ефекти на ниска получена диализна доза. Пациенти, получаващи неадекватна диализа, поради засилване на уремията имат потиснат апетит, вследствие на което не могат да подобрят хранителния си статус дори и с прием на протеинови добавки (30). Подобрене в хранителния статус е възможно само след оптимизиране на диализната доза. В същото време трябва да се има предвид, че интензифицирането на диализата изисква по-висок прием на протеин поради усиления уреен клирънс (26, 37). Резултатите от 6 годишно проучване съобщават, че увеличението на spKt/V от 1.3 на 1.7 се асоциира с повишени стойности на nPCR, серумен албумин, хематокрит и преживяемост. Отчетено е влиянието на възраст, пол и съпътстващ диабет и е предложена следната формула, отразяваща пряката връзка между хранителния статус и получената диализна доза (10, 17, 164):

$nPCR = (0.0136 \times F) + 0.251$, където :

$$F = Kt/V \times (C_0 + C) / 2$$

C₀- преддиализна урейна концентрация

C- следдиализна урейна концентрация

Съществуват и проучвания, оспорващи наличието на тази връзка (99, 149, 271, 280). Въпреки това е установено, че количеството дневен прием на протеин, изразено като nPCR, има независим ефект върху заболяемостта и смъртността при пациенти на хемодиализа, чиято диализна доза се счита за адекватна (164). Влагането на ресурси за подобряване на диализната доза и хранителния статус в крайна сметка се компенсира от намалените разходи за хоспитализация, по-ниската заболяемост и подобреното качество на живот.

2.9 Малнутриция

Едно от най-честите усложнения в хода на дългогодишното диализно лечение е белтъчно-енергийната малнутриция (БЕМ). Тя е свързана с повишени нива на заболяемост и смъртност сред диализната популация и е израз на неадекватна диализна доза и влошен хранителен статус (31). Друг фактор, даващ отражение върху малнутрицията е хроничното възпаление. Kaysen et al. (2001) съобщават за отрицателна обратна връзка между стойностите на CRP и показателите за хранителен статус (174). Най-честата причина за хроничен възпалителен процес при тези болни е съдовият достъп, особено през

последните години, с преобладаващата честота на постоянните катетри – perm cath (PC), които от момента на поставянето си колонизират с нормалната кожна бактериална флора, дори при стриктно спазване правилата на септика и антисептика. Друг „принос“ на съдовия достъп за развитието на малнутриция е влошения кръвен дебит, което директно рефлектира върху получената диализна доза и засилва уремията.

Няколко съществени фактора могат да допринесат за развитието на недोхранване (119, 271, 285):

- Невъзможност на пациента да премине от нископротеинова диета в предиализния стадий към диета, богата на протеини след започване на диализа.
- Повишен катаболизъм, причинен от хемодиализните процедури. При всеки сеанс се губят осем до десет грама протеин.
- Пропускане на хранене в диализни дни поради времето, ангажирано в диализния център.
- Погрешното схващане сред някои клиницисти, че пациент с минимално приемлив Kt/V и нисък средноседмичен уреен азот в кръвта винаги е добре диализиран. При такива пациенти nPCR обикновено е нисък, поради ефекта на ниския средноседмичен азот, вследствие на недостатъчния прием на протеини.
- Наличието на други, усложняващи клинични и социални проблеми, включително стомашно-чревни разстройства, недостатъчно разбиране на диетичните инструкции, лош зъбен статус, алкохолизъм, депресия, съпътстващи инвалидизиращи заболявания и недостатъчен доход (храните с висока биологична стойност, богати на протеини са скъпи).
- Експертна група на Международното дружество за бъбречно хранене и метаболизъм отбелязва, че изчерпването на протеинови или енергийни запаси при бъбречно заболяване не винаги е свързано с приема на хранителни вещества, но също така може да бъде резултат от загуба, предизвикана от хиперкатаболизъм от множество фактори, като уремични токсини, възпаление, оксидативен стрес и метаболитна ацидоза (149, 150).

Оценката на БЕМ е комплексна и освен nPCR, основно значение има и нивото на серумния албумин. Редица изследвания определят серумния албумин като най-важен предиктор на смъртността. (243, 244) Той пряко корелира с мускулната маса и има основно въздействие, както върху хранителния статус, така и върху получената диализна доза. Установено е, че умереното понижаване в стойностите на албумина увеличава риска от смърт 2-3 пъти в сравнение с общата популация.

Рискът от смърт се увеличава и при пациенти с нисък белтъчен прием, респективно нисък nPCR, като е установена права корелация между стойностите на nPCR и серумния

албумин. Трайно ниските стойности на pPCR винаги водят до спад в серумните нива на албумин, вследствие редукцията на общотелесната протеинова маса (271, 332).

Още при анализа на данните от историческото NCDS е установено, че спадът на pPCR <0.8g/kg/d е асоцииран с по-висока годишна смъртност - 14% и по-висока честота на годишните хоспитализации в сравнение с по-високите стойности на pPCR (130).

Ретроспективно двугодишно проучване сред близо 54 000 пациенти на хроничен диализ за оценка на протеиновия прием спрямо диета показва, че най-добре рехабилитирани и с най-добра преживяемост са пациентите с pPCR между 1.0 и 1.4. Въпреки това, преглед на съвременни проучвания за оценка на хранителния статус в зависимост от диетата установява, че въпреки ясните препоръки за подобряване на диализната адекватност на KDOQI (2015), все още се регистрира нисък прием на протеини с диетата при пациенти на хемодиализа (245, 331). Това налага изготвяне на нови стратегии и обучение на пациентите с оглед подобрени клинични резултати и превенция на БЕМ.

Пациентите на хемодиализа имат високи хранителни нужди от протеин, но обикновено консумират по-малко от 1.0g/kg/ден (31, 271, 356). В този аспект е необходим стриктен ежемесечен контрол на pPCR и Kt/V, както и други параметри на хранителния статус, за да се избегне недохранването.

Пациентите с нисък pPCR трябва да получават ежемесечни диетични консултации, за да поддържат минимален PCR от 1.2 g/kg. При невъзможност за набавяне на достатъчно протеин с висока биологична стойност (животински белтък) за тази цел може да се използват протеинови добавки. Резултатите от мета-анализ за 2020 г. на 22 проучвания и 1278 пациенти на диализа, сравнявайки ефекта на протеиновите хранителни добавки спрямо плацебо върху хранителния статус демонстрират, че използването на добавки води до увеличаване на серумния албумин (средно увеличение от 0.2 g/dL, 95% CI 0.06 до 0.37), серумния преалбумин (средно увеличение 2.8 g/dL, 95% CI 2.2 до 3.4) и мускулната обиколка на средната част на ръката (средно увеличение 1.3 cm, 95% CI 0.24 до 2.4). Като страничен ефект се наблюдава единствено лек стомашно-чревен дискомфорт, но не е регистрирано повишаване на серумния калий или фосфат (220).

Въпреки препоръките за прием предимно на животински протеин, някои автори съобщават, че вегетарианската диета, също може да постигне адекватно количество протеинов прием - регистриран pPCR от 1.1 до 1.25 g/kg/d. Освен всичко, протеиновата диета на растителна основа може да осигури допълнителни ползи, включително по-добър контрол на хипертонията, хиперфосфатемията и метаболитната ацидоза, както и ниско ниво на уремичните токсини, свързани с протеини като индоксил сулфат и p-крезил сулфат (161, 167, 271, 362).

За превенция на БЕМ основно значение има и оптимизирането на диализната доза-повишаването на Kt/V, както се спомена води до подобрене на pPCR. Сред пациентите с критично нисък PCR (т.е. <0.8 g/kg на ден) или други доказателства за недохранване,

както и нисък Kt/V, диализното предписание трябва незабавно да се промени. Въпреки това необходимостта от интензифициране на диализната доза трябва да се прецизира, тъй като PCR варира с ежедневните промени в диетата и индивидуалните стойности на PCR често отразяват най-новия прием на протеини и не са представителни за обичайната диета на пациента. Определянето на обичайния прием на протеини при пациента може да изисква няколко месеца проследяване на PCR (31, 271).

2.10 Влияние на диализната доза върху постигнатите хемоглобинови нива

Лошият контрол на реналната анемия е един от факторите, влошаващи значително качеството на живот при пациентите с ХБЗ-5D. Множество проучвания демонстрират незадоволителен ефект от провежданата еритропоетинова терапия и докато някои автори го свързват предимно с некоригирания железен дефицит и развитието на антитела към еритропоетиновата молекула като отричат влиянието на интензифицираните режими на ХД лечение (251), други съобщават за полза от приложението на високата нестандартизирана диализна доза (22, 43, 238, 307) и отчитат влиянието на неадекватната диализа като фактор, влошаващ резултата. Последното, вероятно използва механизма на нарушено почистване на инхибитори на еритропоезата, както и засилване ефекта на уремичната токсичност. Част от уремичните токсини предизвикват хемолиза, намален еритроцитен брой, а самата урея като токсин е отговорна за намаления афинитет на кислорода към хемоглобина поради блокиране на 2,3-дифосфоглицерата. Позитивният ефект на адекватната диализна доза върху анемичния синдром вероятно се дължи на усиления клирънс на малки и средни молекули, което дава възможност за редуциране дозата на еритропоетиновите препарати и в крайна сметка води до по-ниски разходи при оптимален клиничен резултат. Има съобщения, че повишеният клирънс на нискомолекулярните уремични токсини метилгуанидин и гуанидинянтарна киселина, значително подобрява анемичния синдром чрез повишаване на еритроцитната глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна активност (22). Подобни данни се съобщават и по отношение на подобреното почистване на хепсидина като инхибитор на еритропоезата (303, 374). Не бива да се пренебрегва също и значението на технологичния напредък – подобрена биосъвместимост на диализните мембрани, използването на диализатори с висок поток, както и въвеждането в практиката на конвективните терапии –онлайн хемодиафилтрация с подобрен клирънс на средни молекули и технология за ултрачист диализат. Трябва да се обърне внимание и на подготовката на водата, стерилизацията, качеството на диализните разтвори, тъй като тяхната контаминация, може да доведе до потискане на еритропоезата посредством повишена продукция на цитокини и подържане на хронична възпаление (145, 303).

2.11 Съвременни препоръки за диализна адекватност на Инициативата за качествен изход от бъбречни заболявания (Kidney Disease Outcome Quality Initiative - KDOQI)

Идеята за оптимизирането на диализните терапии датира още от 1995г, когато Националната бъбречна фондация на САЩ (National Kidney Foundation - NKF) създава инициатива за качествен изход от диализното лечение (Dialysis Outcomes Quality Initiative - DOQI). Тя се основава на работни групи от водещите имена в нефрологията и обширни проучвания на достъпната литература, които разработват първите, базирани на доказателства, правила за диализна адекватност чрез еднопространствен модел за УКМ. През 1997г NKF издава и първото ръководство за диализна адекватност. С технологичния напредък в годините тези ръководни принципи търпят редица актуализации. С началото на 21 век инициативата за качествен изход от диализното лечение значително разширява обхвата си по отношение цялостното лечение на ХБЗ и необходимостта от забавяне включването на диализа. Абривиатурата е променена на KDOQI- Kidney Disease Quality Initiative, която периодично осъвременява правилата за добра клинична практика. Последната актуализация на препоръките е от 2015г, в която са преосмислени някои от принципите за диализна адекватност (84).

Актуализацията от 2015г. на KDOQI за адекватност на хемодиализата има за цел да подпомогне специалистите-нефролози в грижата за пациентите, както в преддиализния етап, така и след включването им на хемодиализа. Прегледаната литература за тази актуализация включва клинични изпитвания и наблюдения, публикувани между 2000г. и март 2014г. Новите теми включват високочестотна хемодиализа и съпътстващи рискове; гъвкавост по отношение времето на започване, честотата, продължителността на ХД и скоростта на ултрафилтрация, както и значението им за клиничните резултати; поставя се акцент върху контрола на екстрацелуларния обем и кръвното налягане, обръща се внимание на ефекта от използването на високопоточни диализатори и конвективни терапии. Обсъждат се ограниченията на доказателствата и се дават конкретни предложения за бъдещи изследвания (152, 245).

Работната група дефинира резултатите под формата на пет насоки, някои от които не се различават от публикуваните през 2006г, но са интерпретирани в светлината на новите данни. Качеството на доказателствата и силата на препоръките за всяка от насоките са оценени поотделно, като се използват критерии за оценяване (GRADE): скала от А до D за качество на доказателствата и оценка 1 или 2 за сила на препоръката, включително нейното потенциално клинично въздействие (84, 245).

2.11.1 Насока 1: Време за започване на хемодиализа

Пациентите, които достигнат стадий IV на ХБЗ ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), включително тези, които имат непосредствена нужда от поддържаща диализа по време на първоначалната оценка, трябва да бъдат информирани за бъбречната недостатъчност и възможностите за нейното лечение, включително бъбречна трансплантация, перитонеална диализа (ПД), хемодиализа (ХД) и консервативно лечение, както и ползите и рисковете, произтичащи от това (86, 176).

Малко клинични проучвания са оценили потенциалните ползи от ранното насочване и обучение на пациентите преди непосредствената необходимост от включване на диализа. Резултатите от проучване в САЩ, което оценява приноса на образователната програма «Преддиализа» отчитат, че хората, участващи в нея са пет пъти по-склонни от пациентите, които не са получили такова образование да започнат ПД и два пъти по-склонни да започнат ХД с артериовенозна (AVF) фистула или графт. Забележително е, че в това проучване смъртността сред информираните участници е наполовина по-ниска от тази при контролите (191, 201).

Целта на диализата не е само удължаване на живота, а по-скоро насърчаване на живота. Съответно е от съществено значение започването на диализа или решението за отказ от нея да бъде индивидуализиран процес, основан на информиран избор. Този процес трябва да включва дефиниране целите на пациента и житейските предпочитания, прогнозата, очакваните ползи и тежести, свързани с бъбречната недостатъчност и нейното лечение. Работната група смята, че решението за започване на БЗТ не трябва да се основава само на изчисленото ниво на GFR , а и на съпътстващата уремична симптоматика. Трябва да се има предвид, че при пациенти с напреднало ХБЗ уравненията за оценка на серумния креатинин се влияят значително от мускулната маса, което прави GFR едновременно маркер за саркопения и бъбречна функция. При тези пациенти ниската мускулна маса може да доведе до надценяване на GFR (195). Работната група приема, че в определени случаи за подпомагане процеса на вземане на решение директното измерване на GFR чрез оценка на филтриращи маркери в урината и/или серумен цистатин С е по-удачно. В съответствие с това, повечето кохортни проучвания, оценяващи връзката между GFR при започване на диализа и смъртността, показват че по-високата GFR се асоциира с повишен риск от смърт, като същата връзка не е доказана при директно измерените клирънси (245, 278, 296).

Въпреки по-голямата част от доказателствата, които са натрупани след насоките на KDOQI от 2006г, препоръката за стартиране на диализата в тази актуализация (2015г) не се различава значително от предишната насока на KDOQI – $GFR < 10 \text{ ml/min}$. Най-важното проучване, което информира за това е проучването IDEAL (159, 364). В това клинично изпитване, проведено в 32 центъра в Австралия и Нова Зеландия, 828 възрастни пациенти

с креатининов клирънс от 10 до 15 ml / min / 1.73 m² са били рандомизирани за ранно (GFR =10-14 ml / min / 1.73 m²; n = 404) и късно начало на ХД (GFR=5-7 ml / min / 1.73 m²; n = 424).

След проследяване 19% от участниците, определени да започнат диализа рано са започнали със закъснение, а 76% от участниците, определени да започнат диализа късно са започнали значително по-рано. Средният креатининов клирънс при стартиране на диализа в групите, рандомизирани за ранно и късно начало е бил съответно 12.0 и 9.8 ml/min. Регистрираната средна разлика във времето до започването на диализа в двете групи е била 5.6 месеца, като не е отчетена сигнификантна разлика в преживяемостта, както и по отношение на честотата на сърдечно-съдовите заболявания, на инфекциозната заболеваемост и на усложненията на ХД (245).

Въз основа на резултатите от проучването IDEAL и няколко други проучвания работната група приема, че няма достатъчно убедителни доказателства за полза от ранното започване на диализа за подобряване клиничните резултати и преживяемостта на пациентите. Освен всичко при възрастни коморбидни пациенти с напреднала ХБН, най - широко използваната мярка за бъбречната функция - GFR на базата на серумен креатинин, може да бъде подвеждаща поради зависимостта му от мускулната маса (195). Това налага становището на работната група, че при безсимптомни индивиди няма причина да се започне поддържаща диализа единствено въз основа на тази стойност, което освен всичко води и до допълнителни финансови разходи (84, 159, 245, 304, 364).

При пациенти без ясни уремични симптоми се препоръчва усилията да бъдат насочени към подготовка на пациентите за безпроблемен и безопасен преход към БЗТ (191, 201). Това включва преценка дали лицето е подходящ кандидат за бъбречна трансплантация и/или поддържаща диализа, обучението му за различните диализни терапии с оглед информиран избор, както и осигуряване на постоянен съдов достъп и планово започване на ХД. От друга страна при пациенти с измерен висок GFR и запазена бъбречна функция, поддържащата диализа не бива да се отлага, особено при данни за претоварване с рефрактерен обем или хиперкалиемия (245).

2.11.2 Насока 2: Честа и продължителна хемодиализа

Препоръките на KDOQI от 2015г. насърчават персонализиран подход в диализното предписание съгласно коморбидността на пациентите, индивидуалните предпочитания, очакваната продължителност на живот и неговото качество, както и съпътстващите интрадиализни усложнения. При възрастни коморбидни пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, които трудно понасят продължителните диализни процедури с

прояви на чести колапси се предлага кратка, но честа хемодиализа като алтернатива на конвенционалната трикратна хемодиализа с оглед подобрен толеранс и редуциране на интрадиализните усложнения (245, 343).

Насоките препоръчват такива пациенти да бъдат информирани за рисковете от този тип интензифицирана терапия, включително необходимостта от честа ревизия на съдовия достъп. Такива пациенти обикновено трудно понасят големите обеми ултрафилтрация при конвенционалните схеми и реагират с чести епизоди на интрадиализна хипотония, което значително влошава качеството на живот, както в хода на диализните сеанси, така и в междудиализните периоди поради удълженото време за възстановяване. От друга страна се наблюдава силна отрицателна корелация на интрадиализната хипотония с получената диализна доза, тъй като хипотонията е честа причина за спиране на ултрафилтрацията и преждевременно прекратяване на процедурата (59, 84, 202).

Тази насока се основава предимно на резултатите от проучването Daily FHN, което рандомизира 245 пациенти на кратки, но чести хемодиализи - 1.5-2.75 часа - 6 дни седмично и на конвенционална схема с продължителност на сесията 3-4 часа (61, 82, 315).

Кратките, но чести ХД демонстрират статистически значими подобрения в качеството на живот, свързано със здравето и някои резултати. Пациентите в този режим на ХД са имали средно коригирано увеличение от 3.4 ± 0.8 точки в резултата на RAND-36 за физическо здраве в сравнение със средно коригирано увеличение от 0.2 ± 0.8 за пациенти, получаващи конвенционална хемодиализа (mean difference=3.2; p=0.004). В допълнение, кратките и чести ХД демонстрират статистически значимо намаление на левокамерната хипертрофия, на интрадиализното систолично налягане, редуциране на антихипертензивната терапия, на серумния фосфор и на необходимостта от фосфат-свързващи медикаменти. От друга страна не са отчетени подобрения в нивата на серумен албумин, когнитивната функция, честотата на депресия, както и на обективната физическа работоспособност (175, 190, 315, 343, 137).

Поради противоречивите и ограничени доказателства относно благоприятните ефекти на кратките чести процедури върху тези резултати не са изработени окончателни препоръки относно рутинната употреба на тази терапия.

2.11.3 Насока 3: Адекватност на диализата: УКМ

Понастоящем Kt/V - фракционният уреен клирънс, въпреки своите недостатъци, е най-прецизната и изпитана мярка за предписана и доставена диализна доза и ефекта ѝ върху преживяемостта на пациента. Актуализацията от 2015г. не променя правилата за оценка на диализната адекватност и препоръчва използването на еднопространствен модел на УКМ (single pool) или логаритмичната формула на Daugirdas (85, 240, 245). Целевата стойност на $spKt/V$ препоръчвана от работната група е 1.4 на сесия или URR от 70% за пациенти

лекувани трикратно седмично, а като минимални критерии за диализна адекватност се обсъждат доставена доза $spKt/V$ от 1.2 и URR от 65%. При пациенти със значителна остатъчна бъбречна функция (K_{ru}), дозата на хемодиализата може да бъде намалена, при стриктен контрол на K_{ru} с оглед недопускане на неадекватна диализа. За предписания, различни от конвенционалната схема се препоръчва $stdKt/V$, който включва ефекта на приложената ултрафилтрация и K_{ru} с прицелна стойност от 2.3 при минимална доставена доза от 2.1 (80, 160, 311).

Разликата между минималната и целевата доза се основава на изведения при обобщението на резултатите в изследването НЕМО коефициент на вариация от 10%. Неговата цел е да ограничи броя на диализните сесии с доставени дози под препоръчания минимум (64, 102, 211).

Методите на УКМ вече бяха описани в предходни раздели на дисертационния труд, като за тяхната стандартизация е необходимо спазване на стриктни правила при вземането на кръвните проби с цел елиминирание рециркулацията на съдовия достъп, кардиопулмоналната рециркулация, както и уреиния рибанд. Това се постига най-добре с техниките с low flow/stop pump. Кръвните проби преди и след диализа трябва да се вземат на входа на диализатора, като се използва метод с бавен поток ($Q_b=100$ mL/min за 15 секунди) или метод със стоп-диализатен поток ($Q_d=0$ за 3 минути) (245, 261). Тези измервания трябва да се правят поне веднъж месечно, а в България диализният стандарт за добра клинична практика изисква измерване на тези параметри на всеки три месеца (2).

2.11.4 Насока 4: Контрол на обема и кръвното налягане: Време на лечение и скорост на ултрафилтрация

Както бе отбелязано, новите насоки за диализна адекватност от 2015г. акцентират нерешени до момента проблеми. Те разглеждат диализната адекватност в по-широк аспект, който освен количествена оценка на предписаната и получена диализна доза, включва и оптимален контрол на обема и кръвното налягане. Не бива да се пренебрегва фактът, че препоръките разглеждат и остатъчната бъбречна функция като параметър, който трябва да се вземе под особено внимание при избора на диализен режим. Съхранението на остатъчната бъбречна функция за по-дълъг срок пряко корелира с преживяемостта на пациентите и може да се определи като предиктор за оцеляване и подобрен клиничен резултат (245).

Въз основа на задълбочени анализи работната група определя предписание от 3 часа като минимално допустима продължителност на хемодиализната сесия при пациенти на трикратно диализа без остатъчна бъбречна функция (<2 ml/min). Тяхното становище е, че допълнителни сесии на хемодиализа или по-дълги срокове за лечение са подходящи за пациенти с големи междудиализни наддавания на телло, високи нива на ултрафилтрация,

лош контрол на кръвното налягане, затруднено достигане на сухо тегло или лош метаболитен контрол (като хиперфосфатемия, метаболитна ацидоза и/или хиперкалиемия). Препоръчва се предписаната скорост на ултрафилтрация за всяка хемодиализна сесия да се прецизира, за да се осигури оптимален баланс между постигане на еуволемия, адекватен контрол на кръвното налягане и клирънс на разтвореното вещество. Това разбира се не бива да се постига за сметка на хемодинамична нестабилност, задълбочаване на интрадиализната симптоматика и удължено време за възстановяване, което допълнително влошава качеството на живот на пациента. Вредните ефекти на високата ултрафилтрация върху честотата на сърдечно-съдовата смъртност, както и смъртността от други причини непрекъснато се акцентират от последните проучвания. Доказано е, че ултрафилтрационната скорост над 10 ml/ h/ kg сигнификантно увеличава риска от смърт и сърдечно-съдови заболявания. По този повод през 2015г. Алиансът за качество на бъбречните грижи препоръчва да се избягват високи скорости на ултрафилтрация - 13 ml/ h/ kg с надеждата да се намали честотата на интрадиализна хипотони , както и съпътстващото исхемично увреждане на органи (20, 354, 245).

Оптималната продължителност на всяка ХД сесия за пациенти на трикратна диализа остава обект на дискусии. В NCDS разликата в честотата на хоспитализациите при пациенти с различна продължителност на лечението, не достига статистическа значимост ($p= 0.06$) (130, 214).

В проучването НЕМО - рандомизирано контролирано клинично изпитване, което изследва ефекта на интензифицираното диализно лечение или чрез увеличаване на продължителността на сесията, или чрез увеличаване на клирънса на диализатора, не е установена сигнификантна разлика в резултатите и допълнителна полза върху преживяемостта от дългите диализни сеанси (102).

Въпреки, че има оскъдни данни от клинични изпитвания, които да предоставят препоръки за оптималната продължителност на лечението, няколко проучвания свързват по-кратките ХД сесии с по-висока смъртност (48, 115, 316). Не бива да се забравя, че скъсяването на диализното време рефлектира директно върху получената диализна доза и в същото време увеличава скоростта на ултрафилтрация. Тези два фактора взети заедно корелират пряко с риска от смърт в диализната популация. В същото време е важно, че въпреки продължаващите дискусии няма доказателства, които да предполагат вреда от удължаване времето за лечение, а тъкмо напротив. В обсервационно проучване на Lacson Jr. E. et al. (2012) сред 746 пациенти, рандомизирани в две групи на трикратна нощна ХД с продължителност 7.85 часа и конвенционално лечение с продължителност 3.75 часа е установено, че преминаването на нощна ХД е свързано с редуция на риска от смърт с 25% (192). Резултатите са коригирани за възраст, индекс на телесна маса и давност на провежданата диализа (HR 0.75; 95% CI, 0.61-0.91; $p = 0.04$). Освен това групата на нощна продължителна хемодиализа демонстрира по-добър контрол на кръвното налягане, по -

нисък серумен фосфор и по-нисък брой на левкоцитите. Трябва да се отбележи, че продължителността на нощните сесии в тази кохорта значително надхвърля диапазона от времена, които се използват към момента при пациенти на конвенционална хемодиализа. Пациентите с по-кратка продължителност на сесиите демонстрират и по-лош контрол на АН. Това вероятно е свързано с неадекватен контрол на извънклетъчния обем (ECV) (192). В основата на постигането на състояние на еуволемия стои достигането на сухо тегло. Намаляването на тегло трябва да се извършва постепенно (в продължение на 4-12 седмици или повече) и с оценка на поносимостта на пациента, както по време на ХД, така и извън нея. Бързата му редуция може да провокира неблагоприятни събития като интрадиализна хипотония и мускулни крампи, които допълнително да влошат качеството на живот. Все повече доказателства показват, че по-дългите времена на лечение могат да предложат клинични ползи извън клирънса на разтворените вещества. Въпреки това работната група от 2015г. приема, че са недостатъчни, за да оправдаят промяна в предписанието за минимална продължителност на диализната сесия. Едновременно с това не се отрича, че за постигане на оптимален обемен и метаболитен контрол при голям брой пациенти 3 часа са крайно недостатъчни. В този смисъл е и предложението изборът на време за лечение да бъде персонализиран, като се вземат под внимание обемен и метаболитния баланс, междудиализното наддаване на тегло, хемодинамичната стабилност, контрола на кръвното налягане, както и свързаното със здравето качество на живот при конкретния пациент (245).

2.11.5 Насока 5: Хемодиализни мембрани

Работната група препоръчва използването на биосъвместими хемодиализни мембрани, както с висок, така и с нисък поток за периодична хемодиализа. Резултатите от три клинични проучвания не са регистрирали полза за преживяемостта, но мета-анализ предполага, че смъртността от сърдечно-съдови заболявания е намалена при пациентите, лекувани с мембрани с висок поток (HR 0.82; 95% CI 0.70-0.96) (254). Отчетена е също и намалена честота на годишните хоспитализации от сърдечно-съдови причини, както и статистически значими ползи върху смъртността от други причини. Важно е, че нито едно от изпитванията не регистрира доказателства за вреда, включително усложнения на съдовия достъп или инфекции (19, 148, 279).

Ефектите на мембраните с висок поток върху качеството на живот се демонстрира в проучването НЕМО (64, 102, 211). Резултатите от въпросниците показват, че високият поток не води до промяна в свързаните със здравето компоненти за качество на живот с изключение на качеството на съня и удовлетворението на пациентите. Не са установени разлики и в процента на регистрираните хоспитализации в двете групи.

Това налага становището на работната група, че диализаторите с висок поток трябва да се използват преференциално като се вземат предвид фактори като разходи. На места с ограничени финансови ресурси, пациентите с диабет, нисък серумен албумин или необходимост от по-продължителна диализа трябва да се считат за приоритет при избора на диализатори с висок поток (245).

Все още не достатъчно проучен остава и въпросът с приложението на конвективните терапии като онлайн хемодиалтизацията (ОЛ-ХДФ) и ефектите им върху клиничния резултат и постигнатото качество на живот. Работната група на KDOQI анализира 6 рандомизирани проучвания, сравняващи хемодиалтизацията с ХД с нисък поток (LF-HD)–или ХД с висок поток (HF-HD) (19, 84, 134, 207, 216, 249, 292). Само 1 от 6-те проучвания ESHOL (Estudio de Supervivencia de Hemodiafiltración On-Line) при над 900 пациенти съобщава за значително намалена обща смъртност и смъртност от сърдечно-съдови заболявания при хемодиалтизация в сравнение с HF-HD. Тези резултати са трудни за тълкуване предвид сериозни методологични ограничения на това изпитване (216). Регистриран е значителен дисбаланс за изходните прогностични променливи между двете групи, благоприятстващи групата на хемодиалтизацията (напр. по-млада възраст, по-малка честота на съпътстващ захарен диабет, по-ниска оценка на коморбидността по Чарлсън и по-ниска честота на постоянни катетри като съдов достъп). Освен това 39% от пациентите са преустановили проучването, а при 20% от тях (с изключение на тези, на които е извършена трансплантация), няма информация за жизнения статус, което не позволява валиден анализ на резултатите. За разлика от това, проучването CONTRAST, сравняващо хемодиалтизацията с нископоточната хемодиализа –при над 700 пациента, отпадналите от проследяване са едва 12%, като не е установена сигнификантна разлика по отношение на смъртност или качество на живот, въпреки издържания дизайн на изследването (134). Останалите проучвания, макар и със значителни ограничения, също не установяват значима полза от хемодиалтизацията. Предвид неубедителните доказателства, както и все още ограниченото ѝ приложение в практиката поради високата цена са необходими допълнителни проучвания за клиничната ѝ полза, както и за внедряването ѝ като рутинна процедура.

2.12 Диализна доза и конвективни терапии

В съвременния свят приблизително 18% (~70 000 души) от европейската диализна популация провежда онлайн ХДФ. Значително по-нисък е дялът в Япония (8%; ~35 000 души), а в САЩ ОЛ-ХДФ не се използва като БЗТ. Тези огромни вариации в отделните страни са свързани до голяма степен с различия в регулаторното одобрение за онлайн производство на заместваща течност, както и други проблеми, свързани с техниката - относителна сложност и все още твърде висока цена (321, 322).

Към настоящия момент Стандарта за Диализно лечение на Министерство на здравеопазването (МЗ) на Република България (2) не регламентира рутинната употреба на ОЛ-ХДФ в клиничната практика, като същата не подлежи на отделна реимбурсация от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК), въпреки значително по-високата цена на използвания консуматив, специализирания характер на положения труд и потенциалната полза за пациента поради усиления клирънс на средни молекули, особено на бета-2 микроглобулин. Последният е в основата на развитие на диализната амилоидоза – едно от най-тежките усложнения на хроничното диализно лечение, водещо до допълнителна инвалидизация на пациентите и повишена смъртност (173).

Въпреки противоречивия характер на докладваните данни, както и ограничения брой големи рандомизирани проучвания, през последните години вторични анализи и няколко малки проучвания съобщават, че онлайн хемодиафилтрацията е свързана с по-нисък риск от смърт в сравнение със стандартната хемодиализа. Както вече беше споменато параметрите на УКМ са представителни за клирънса на малки разтворени вещества и тяхната кинетика (91, 130). Конвективните терапии осигуряват допълнителен клирънс на средни молекули, част от които се подчиняват на други кинетични принципи в сравнение с уреята. Въпреки това, няколко проучвания установяват сигнификантно подобрене в показателите за диализна адекватност при пациенти провеждащи ОЛ-ХДФ (207, 216, 218, 265). Все още няма стандартизиран маркер за оценка на получената диализна доза при хемодиафилтрация. В годините като такъв са предлагани клирънси на средни молекули – витамин 12, бета-2 микроглобулин. Обсъждана е също така степента на редукция на бета-2 микроглобулина като ефективен показател за оценка (321, 322). Към момента обаче, няма достатъчно категорични данни за рутинното му внедряване в клиничната практика.

Два скорошни мета-анализа, както и данните от проучването ESHOL докладват, че ОЛ-ХДФ намалява общата и сърдечно-съдовата смъртност (218). В мета-анализ на Nistor et al. (2014) ОЛ-ХДФ се свързва с 13% намаляване на общата смъртност и 25% намаление на сърдечно-съдовата смъртност (247). По подобен начин, в систематичен преглед и мета-анализ на Европейската работна група за диализа – EUDIAL, се съобщава, че ОЛ-ХДФ намалява риска от общата и сърдечно-съдовата смъртност съответно с 16 и 27% (236).

Всички големи рандомизирани проучвания, провеждани към момента разглеждат конвективният обем (Q_o) като важен показател, който най-силно корелира с подобрената преживяемост на пациентите. Post-hoc анализа на проучването CONTRAST показва, че смъртността е значително по-ниска в групата пациенти с най-висок обем на доставена конвекция (горен тертил > 21.95 литра), отколкото при пациенти, рандомизирани на нископоточна диализа (LF-HD) с 39% намаление на риска от смърт при пациентите получаващи големи конвективни обеми (134, 218, 249)

В турското проучване на Ok et al. (2013) средната стойност на Q_o е била 17.4 литра. При вторичен анализ, който стратифицира пациентите според този праг, се установява, че тези

в групата с нискообемна ОЛ-ХДФ по-често са били с хиперфосфатемия и по-ниски нива на албумин в сравнение с високообемната ОЛ-ХДФ и HF-HD групи. Резултатите показват, че лечението с високообемна ОЛ-ХДФ е свързано с 46% намаление на риска за общата смъртност и 69% намаление на риска от сърдечно-съдова смъртност (249).

В post-hoc анализите на проучването ESHOL смъртността в междинния тертил (23.1-25.4 литра/сесия) и горния тертил (> 25.4 литра/сесия) е значително по-ниска от тази при пациенти, рандомизирани на ХД със съответно 40 и 45% намаляване на риска за общата смъртност (216).

В мета-анализа на EUDIAL също са получени доказателства в подкрепа на връзката между големината на обема на конвекция и риска от смърт: колкото по-голям е обемът, толкова по-добър е резултатът (236, 237).

Резултатите от post-hoc анализите на трите големи рандомизирани контролирани проучвания доказват необходимостта от доставяне на големи конвективни обеми > 23 литра/сесия за намаляване на общата смъртност и показват, че този метод на лечение може да подобри преживяемостта на пациента при достигане на достатъчен конвективен обем. Въпреки това, тази препоръка се основава само на вторични анализи, като се наблюдава в голяма степен пристрастие към подбора на участниците. Пациентите, постигнали по-голям конвективен обем са били в по-добро общо здравословно състояние, с намалена коморбидност и ефективно функциониращ съдов достъп. Поради липса на по-категорични научни доказателства, тази препоръка изглежда разумна и достъпна, но изисква потвърждение в бъдещи клинични изпитвания.

2.13 Съдов достъп и диализна доза

Съдовият достъп при пациентите с краен стадий на бъбречно заболяване е най-важната детерминанта на постигнатото качество на живот и пряко корелира с преживяемостта. Той не само осигурява връзката на пациента с диализния апарат, но е и основен фактор, определящ диализната доза чрез ефективност на кръвния дебит. За постигане на целите на диализното предписание съгласно препоръките за диализна адекватност на KDOQI 2015г. – $spKt/V > 1.2$ и $URR > 70\%$, последният трябва да бъде минимум 250ml/min, а според последните проучвания над 300ml/min при 4 часова сесия (4, 213, 245). За съжаление въпреки напредъка на технологиите, мултидисциплинарните взаимодействия и подобрената грижа за съдовия достъп, както от страна на медицинските специалисти, така и от страна на пациентите, честотата на усложненията му остава тревожно висока и е една от основните причини за хоспитализация и смърт при пациентите с ХБЗ-5D (144). От друга страна това е свързано и със значително натоварване на здравната система и увеличен финансов разход за общността. За 2015г. разходите за здравни грижи при

диализните пациенти в САЩ са били приблизително 35 милиарда долара, което налага необходимостта от иновации в съдовия достъп с оглед подобряване на неговата ефективност, преживяемост и превенция на усложненията (290).

Съществуват три основни типа постоянен съдов достъп артерио-венозна фистула (AVF), постоянен тунелизиран катетър – Permcath (PC) и артерио-венозна протеза (AVG). AVF е предпочитана форма на достъп поради по-ниската честота на инфекциозни и тромботични усложнения, както и поради високата си дългосрочна проходимост с оптимален кръвен дебит и степен на диализен клирънс (345). AVG се използва предимно като алтернативен достъп на втори избор поради сигнификантно намалената си първична проходимост в сравнение с AVF още на първата година (51% за AVG срещу 86% за AVF; $p < 0.001$), но осигурява ефективност на почистване, сравнима с тази на съдовите анастомози. За съжаление, въпреки сигнификантно по-високата заболяемост и смъртност, дължаща се най-вече на катетър-асоциирани инфекции, PC остава водещ тип на постоянен достъп в съвременната действителност, което до голяма степен е свързано със застаряването на диализната популация и нарастващата коморбидност (98, 184, 337). Твърде висока остава и честотата на употреба на временни катетри при включване на диализа, въпреки препоръките за ранно конструиране на AVF при $GFR < 30 \text{ ml/min}$ и подготовка за планово започване на БЗТ (156, 212, 213, 268, 274). По данни на USRDS за 2017г. 80% от хемодиализните пациенти са използвали катетър за започване на ХД, а през 2019г. -81.8%, докато употребата на AVF като начален съдов достъп, макар и с тенденция към нарастване от 12% на 17% за периода 2005 -2017 г, все пак остава с ниска честота (291, 340, 341). По данни на USRDS структурата на диализната популация по отношение на съдовия достъп значително се променя след третия месец от започването на ХД. За 2019г. при пациентите, провеждащи ХД за повече от 12 месеца, 64.5% са използвали AVF като постоянен съдов достъп, 16.7% -AVG и 18.8% - PC. Честотата на поставяне на тунелизиран катетър на първата година във връзка с непроходимост на анастомозата е 26.2% при пациентите с AVG и 17.4% при пациентите AVF. За съжаление тревожна е тенденцията в развиващите се страни за превалиране на PC като предпочитан достъп, в това число и България през последните години (98, 157). Причините за това са различни – високата средна възраст на пациентите с тежка коморбидност и особено съпътстващ диабет, променената съдова анатомия с висок процент първична AVF-недостатъчност, ниска информираност и здравна култура на пациентите, късно насочване, тровава процедура по организация на хирургичната консултация и конструирането на присадката и не на последно място социално – икономическите фактори, поставящи финансови бариери за осигуряване на достъпа (1, 4, 337). Последното е една от причините и за масовата продължителна употреба на временни катетри, което е против всички правила на добрата медицинска практика и е свързано с повишен риск от инфекциозни усложнения и смърт. Съгласно препоръките на European Renal Best Practice (ERBP) временни катетри трябва да се използват единствено при спешни състояния като тромбоза и дисфункция на достъпа, кървене, инфекция, кожни аневризми или некрози, като техният срок на употреба

трябва да е минимален и при последващо осигуряване на постоянен съдов достъп да се предпочита AVF, а на второ място AVG и само в краен случай PC (349).

Последната актуализация на насоките за съдов достъп на KDOQI от 2019г. препоръчва индивидуализирания подход с изработване на жизнен план (Life-plan) насочен към конкретния пациент, неговите особености, лични предпочитания, ангажираност в грижата за достъпа, оценка на вероятността от неуспех при конструиране на AVF спрямо потенциалната дългосрочна полза от AVG, както и оценка на потенциалната нужда от допълнителни интервенции върху достъпа. Тези препоръки не са насочени към конструирането на фистула на всяка цена (Fistula-first) и са значително по-либерални при избора на съдов достъп (213).

Разбира се, индивидуалните особености и желания на пациента са важни за неговия комфорт и качество на живот, но не бива да се negliжира, че AVF е доказано най-ефективно функциониращия съдов достъп с минимална честота на усложненията и оптимален кръвен дебит и по критериите за добра медицинска практика поне половината от пациентите започващи ХД трябва да имат предварително конструирана и работеща AVF (4, 7). В САЩ според Medicare и Medicaid Services тази цел е насочена към поне 66% употреба на AVF и по-малко от 10% на PC (290).

Адекватността на фистулата се определя като способността ѝ да се използва за хемодиализа с две игли и кръвен дебит от най-малко 300 ml /min при най-малко шест диализни сесии за един месец. Фистулата се счита за неадекватна, ако тя: (а) тромбозира преди да бъде използвана; (б) все още не може да се използва за диализа шест месеца след нейното конструиране; или (в) се заменя от AVG или PC преди разработването ѝ; (г) не осигурява достатъчен дебит на кръвния ток за осъществяване на адекватна диализа (7, 72, 103);

Въпреки, че понятието адекватност на AVF не съвпада с понятието диализна адекватност по определение, на практика те са равностойни, защото само ефективно работещата AVF може да осигури необходимата диализна доза. Данните от проучвания, оценяващи ефекта на съдовия достъп върху диализната адекватност демонстрират противоречив резултат. Canaud et al. (2019) съобщават за превъзходство на AVF спрямо останалите типове съдов достъп по отношение на доставена диализна доза, контрол на анемичния синдром, както и по-ниска честота на усложненията (51). Подобни резултати се съобщават и от проучвания на Ethier et al. (2008), Karkar et al. (2014), Momeni et al. (2017) (106, 170, 232). Скорошно проучване от 2021г. на Wu et al. върху 162 пациенти на ХД докладва сигнификантно по-висока стойност на $spKt/V$ при пациентите, използващи AVF като съдов достъп (371). В същото време съобщава, че няма сигнификантна разлика в честотата на рециркулация на съдовия достъп между двете групи. На базата на мултивариационен анализ авторите установяват, че напредналата възраст над 60 години, давност на ХД над година, както и съпътстваща коморбидност от захарен диабет и артериална хипертония са независимите

рискови фактори за инфекция на съдовия достъп, резултати потвърдени и от проучване на Schwanke et al. (2018) (295).

В пълен контраст са данните, докладвани от изследване на Vojinovich et al. (2018), които не откриват сигнификантна разлика между употребата на AVF и PC по отношение на доставената диализна доза, хранителен статус и контрол на анемичния синдром (355). Проучване на Mutavelic et al. (2015) върху 34 пациенти на ХД за четири годишен период също не установява такава, но потвърждава асоциацията на PC с по-висок риск от смърт и свързани с усложнения хоспитализации (241). Последното се потвърждава и от проучвания на Zamani et al. (2021), както и Chiu et al. (2019) (65, 377).

Противоречивият характер на докладваните към момента данни, заедно с новата стратегия за съдовия достъп на KDOQI 2019, която не заема категорична позиция за приоритетен избор и поставя на заден план, налагания в продължение на дълги години принцип „Fistula First”, налага допълнителни изследвания с оглед подобрена прогноза, качество на живот и преживяемост на диализния пациент.

2.14 Качество на живот и диализна доза

Качеството на живот при пациентите с ХБЗ-5D е ограничено не само поради физическата тежест на заболяването, но и поради ефекта му върху психологическото, социалното взаимодействие, рехабилитацията и заетостта в живота на пациентите. Бъбречно заместителната терапия намалява заболяемостта, свързана с уремия и подобрява значително много от уремичните симптоми като анорексия, умора и сърбеж, които имат отрицателно въздействие върху качеството на живот на пациентите с ХБЗ-5D.

Качеството на живот, свързано със здравето (Health related quality of life - HRQOL) е важен компонент на грижите при хемодиализната популация и представлява интерес, както за специалистите нефролози, така и за пациентите. Подобреното качество на живот при последните е свързано, както с намален процент на хоспитализации, заболяемост и смъртност, така и с по-високо самочувствие, благосъстояние и психологически комфорт. Световната здравна организация определя качеството на живот като „възприятие на индивида за неговата позиция в живота в контекста на културата и ценностната система, където живее и във връзка с целите, очакванията, стандартите и притесненията“. В този смисъл оценката на качеството на живот трябва да обхваща не само физическото състояние, но и фактори, които оказват влияние върху благосъстоянието на индивида - социални, икономически, емоционални и психологически фактори (204, 284)

HRQOL представлява важен компонент на оценката на общото качество на живот, но трябва да се измерва в две направления – обективна оценка на функционалното състояние

и субективни възприятия за здравето, съобщавани от индивида, представящи действителното качество на живот.

Данните, докладвани към момента за HRQOL при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване са ограничени и противоречиви. Проведените проучвания са с малък размер на извадката и използват различни методи за количествено определяне на качеството на живот, свързано със здравето (24, 103, 139, 284). Правилната оценка на HRQOL изисква правилен подбор на показател за оценка. Повечето от методите използват стандартизирани въпросници за косвена оценка на качеството на живот. На всеки въпрос се задава цифрова стойност, базирана на предварително определен критерий, отразяващ степента на нарушенията на HRQOL в няколко аспекта: физически, социален и психосоциален компонент. Въпросникът SF-36 е един от най-разпространените методи за оценка на HRQOL в световен мащаб (318). Осемте компонента на SF-36 могат да бъдат обобщени в 2 точки: обобщен резултат на физическия компонент и обобщен резултат на менталния компонент. В България през 2003г Г. Стефанов и З. Киряков изследват постигнатото качество на живот в четири хемодиализни центъра, използвайки кратката форма на въпросника (8, 9). Резултатите от изследването на 175 болни демонстрират понижен резултат по отношение на физическия и психическия компонент съответно 39.53 и 46.32. През 2018г. Св. Стайкова при изследване на костно-минералните нарушения при пациенти с ХБЗ в различни стадии и свързаното с тях качество на живот, адаптира въпросника спрямо условията в нашата страна, като получените данни за диализната популация също отразяват незадоволителен резултат по отношение на всички скали на HRQOL с изключение на високата удовлетвореност от медицинските услуги (6).

Детерминантите на HRQOL, включително ефектът от адекватността на диализата, не са добре проучени. Провежданите до момента проучвания са фокусирани предимно върху ефекта от лечението на усложненията при ХБЗ-5D и влиянието на различните видове на БЗТ. Трябва да се има предвид, че значим фактор, който може да повлияе на HRQOL при пациентите е адекватността на диализната доза. Малко са проучванията изследващи тази на пръв поглед силна корелация (153, 168, 330, 376).

Още през 2004г Mares et al. демонстрират силната връзка между риска от смърт и повишената честота на хоспитализация при пациенти с ниска диализна доза и HRQOL (222). Резултатът на физическата компонента е с 10 точки по-нисък, което е силно свързано с повишаване на коригирания риск от смърт. Резултатите от проучването НЕМО (102) също демонстрират значителната тежест на хроничната бъбречна недостатъчност и лечението с ХД върху ежедневието. В това проучване сред пациентите, подложени на конвенционална диализа, обобщеният резултат на SF-36 за физическите компоненти и скалата на болката показват значими клинични ефекти, вследствие на по-високата диализна доза. Данни от неконтролирано проучване на Theofilou et al. (2015) показват подобрене в шест от осемте области на HRQOL при 14 пациенти, чиито стойности на Kt/V са се увеличили средно с 0.2 (330). Според Grove et al. (2018) включването на ХД

пряко корелира с влошен резултат и самооценка на индивида (135), като според Dabrowska-Bender et. al (2018) това е свързано с невъзможността за работа и промяната в социалния статут на индивида (77). Според Gabbay et al.(2010) при оценката на резултатите за HRQOL при 11 079 пациенти на ХД, не се установява съществено подобрение в HRQOL, въпреки постигнатите високи резултати за хемоглобин, Kt/V и фосфатен клирънс (121).

Противоречиви са и докладваните резултати за влиянието на конвективните терапии върху HRQOL. Систематичен преглед и мета-анализ на Suwabe et al. (2018) върху 6 големи рандомизирани проучвания съобщава за влошен резултат по отношение на физическата и менталната компонента на HRQOL при ОЛ-ХДФ спрямо ХД (318). Независимо от това разликата е минимална и въпреки статистическата си значимост, авторите смятат, че не трябва да се приема като реална клинична полза за ХД. В противоречие Kantartzi et al.(2013) съобщават, че конвективните модалности подобряват физическата и емоционалната компонента на HRQOL, както и телесната болка в сравнение с ХД (168). Mazairac et al. (2013) и Morena et al. (2017) не откриват достоверна разлика между двете терапии по отношение постигнатото качество на живот, но съобщават по-нисък резултат за ОЛ-ХДФ (226, 234). Междувременно изследване, използващо SF-36 на Knezwic et al. (2012) докладва, че HRQOL при пациенти на ОЛ-ХДФ е значително по-добро от това при пациенти на ХД по отношение на повечето скали на SF-36, резултати съобщени и от проучване на Karkar et al.(2015) (171, 182).

В рамките на изложеното до тук, може да се твърди с висока достоверност, че адекватността на диализата корелира сигнификантно с HRQOL при пациентите. Поради ограничения характер на наличните данни са необходими допълнителни контролирани проучвания, които да изследват ефекта от повишаване на Kt/V върху HRQOL с цел разработване на оптимални терапевтични стратегии с грижа за пациента.

2.15 **Нерешени проблеми, заключения и перспективи.**

- 2.15.1 Понастоящем Kt/V - фракционният уреен клирънс, въпреки своите недостатъци, е най-прецизната и изпитана мярка за предписана и доставена диализна доза и ефекта ѝ върху преживяемостта на пациента.
- 2.15.2 Еднопространственият модел на УКМ (single pool) или предложената от Daugirdas логаритмична формула за изчисление се препоръчва от работната група на KDOQI за оценка на диализната адекватност. За нуждите на клиничната практика и преодоляването на някои от недостатъците на $spKt/V$ индексът са направени някои модификации на формулата, които позволяват отчитането на остатъчната бъбречна функция и получената седмична диализна доза (eKt/V ; $StdKt/V$).
- 2.15.3 Съвременният бум на технологиите разработва методи за онлайн оценка на получената диализна доза - йонна диализа и директно измерване на урея в отработен диализат чрез абсорбционна техника. Тези техники дават възможност за оценка на диализната адекватност в реално време и незабавна корекция на факторите, които я влошават.
- 2.15.4 Достоверността на резултатите от онлайн мониторирането на диализната доза и корелацията им с тези, определени на базата на кръвни изследвания и УКМ предстои да се уточни за рутинното внедряване на тези методики в клиничната практика.
- 2.15.5 Съдовият достъп и неговата ефективност са от особена важност за осигуряване на адекватна диализна доза.
- 2.15.6 Няма единно мнение относно ефекта на предписаната висока диализна доза $spKt/V \geq 1.5$ върху хранителния статус на пациентите. Според някои автори в много случаи интензифицирането на дозата, води до намалена поносимост към провежданите процедури, недोхранване и фалшиво високи стойности на получената Kt/V вследствие намаление на обема (V компонента в уравнението).
- 2.15.7 Продължава изследването и откриването на нови уремични токсини. Приема се, че уремичната токсичност е резултат от общото въздействие на съвкупност от вещества с разлики в биологичната им активност *in vivo* и *in vitro*. Това налага нов поглед върху проблема, тъй като досегашните анализи са

ограничени до оценката на една или няколко молекули по отношение на тяхното въздействие върху една или няколко биологични системи

- 2.15.8 Противоречиви са становищата за ефекта на по-високата получена диализна доза от препоръчаната прицелна стойност (KDOQI Guidelines 2015 Update) върху преживяемостта и смъртността на пациентите.
- 2.15.9 Качеството на живот сред диализната популация остава ниско, въпреки адекватната диализна доза. Необходими са допълнителни изследвания, поради оскъдния и ограничен характер на представените към момента данни и разработване на стратегии за неговата оптимизация с оглед непрекъснато нарастващата популация от пациенти с ХБЗ-5D.
- 2.15.10 Приетите от KDOQI критерии за диализна адекватност отразяват кинетиката на уремичните токсини с ниска молекулна маса. Все още липсва общоприет критерий за оценка очистването на средните молекули и свързаните с протеини вещества.
- 2.15.11 Недостатъчно проучен остава въпросът с ефекта на конвективните терапии върху диализната адекватност. Трябва да се осъществят допълнителни изследвания за оценка на тяхното влияние върху преживяемостта и качеството на живот на диализните пациенти.
- 2.15.12 Все още няма ясен критерий за оценка на провежданата онлайн-хемодиафилтрация. През последните години се изследва ефекта на конвективния обем като показател за адекватна доставена доза, но към момента данните са ограничени и противоречиви. Това вероятно е свързано с високата цена на процедурата, което води по –ограниченото ѝ приложение в практиката.
- 2.15.13 Необходимо е да се изясни наличието или отсъствието на корелация на приложения конвективен обем с показателите за адекватност и хранителен статус, както и ефекта му върху преживяемостта и постигнатото качество на живот при пациентите. Това би довело до определяне на минималния обем на адекватност и въвеждането му в практиката като критерий за оптимален клиничен резултат.

3. Цел и задачи

3.1 Цел: Да се изследва ефекта на нестандартизираната висока диализна доза $spKt/V \geq 1.5$, получена чрез различни диализни техники – конвенционални и конвективни, върху клиничния резултат и да се оцени значението ѝ за постигнатата преживяемост и качество на живот при пациенти с ХБЗ-5D.

3.2 ОСНОВНИ ЗАДАЧИ:

1. Да се изследва обективната компонента на постигнатото качество на живот при пациенти с ХБЗ-5D на различни дозови режими чрез оценка на получената диализна доза и влиянието ѝ върху показателите за хранителен статус, нива на серумен хемоглобин и приложена средноседмична еритропоетинова доза за петгодишен период.
2. Да се изследва значението на съдовия достъп, респективно кръвния дебит (Q_b) за получената диализна доза и клиничния резултат.
3. Да се определи влиянието на различните диализни мембрани и техники върху доставената диализна доза и клиничния резултат при пациенти, провеждащи ОЛ-ХДФ и ХД.
4. Да се изследва влиянието на приложения конвективен обем върху горепосочените показатели и да се оцени ролята му като показател за оценка ефективността на провежданата конвективна терапия.
5. Да се оцени влиянието на конвективния обем и ОЛ-ХДФ върху епизодите на интрадиализна хипотония и време за възстановяване.
6. Да се определи влиянието на получената диализна доза и различните видове диализни техники върху годишната преживяемост и смъртност на изследваната популация
7. Да се изследва субективната компонента на качеството на живот при пациентите с ХБЗ-5D според получената диализна доза и ефекта на прилаганите конвенционални и конвективни техники.
8. Да се сравнят методите на УКМ и йонен диализанс за оценка на получената диализна доза чрез резултатите от онлайн мониториране и кръвен уреен клирънс с оглед разработване на нови терапевтични стратегии.

9. ДА СЕ ИЗРАБОТИ АЛГОРИТЪМ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ И ЛЕЧЕНИЕ С ОГЛЕД УВЕЛИЧАВАНЕ ПРЕЖИВЯЕМОСТТА И КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ НА БАЗА ОЦЕНКАТА НА ИЗСЛЕДВАНИТЕ ФАКТОРИ.

3.3 Работни хипотези:

1. Получената висока нестандартизирана диализна доза (чрез конвенционални или конвективни терапии) води до подобрен клиничен резултат, преживяемост и постигнато качество на живот в двете му компоненти –обективна и субективна.

2 . Йонната диализа осигурява надеждна оценка на доставената диализна доза при висока полза за пациента.

4. Обект, методика и дизайн на проучването.

4.1 Обект на изследването.

Изследването включва ретроспективна част с преглед и оценка на медицинската документация за петгодишен период (2017г-2021г) на 100 пациенти с ХБЗ-5D, провеждащи хронииодиализно лечение в Клиника по нефрология и диализа, Дейност: Диализно лечение към УМБАЛ „Света Марина“ гр.Варна. Бяха сформирани и няколко подгрупи за изпълнение на определени задачи от проучването:

- 1. **87 пациенти** за изследване влиянието на съдовия достъп върху показателите за адекватност, хранителен статус и анемичен синдром.*
- 2. **41 пациенти** за изследване ефекта на приложените конвективни терапии върху получената диализна доза, хранителен статус и анемичен синдром.*
- 3. **32 пациенти** за изследване на връзката между изчислените чрез УКМ показатели за адекватност и получените резултати при онлайн мониториране.*
- 4. В проспективната част на проучването за оценка постигнатото индивидуално качество на живот, след подписване на информирано съгласие, бяха включени общо **50 пациенти** с ХБЗ-5D, които към 2021г подлежат на наблюдение за нуждите на научното изследване.*

4.2 Включващи и изключващи критерии.

4.2.1 Включващи критерии:

1. Лица над 18г. на хронично диализно лечение за период над 6 месеца с изчерпана остатъчна бъбречна функция.
2. Лица, подписали информирано съгласие за участие в проучването.
3. Лица с коригиран желязен дефицит.

4.2.2 Изключващи критерии:

1. Лица под 18 годишна възраст.
2. Лица, не подписали информирано съгласие за участие в проучването.
3. Некоригиран желязен дефицит.
4. Активно кървене.
5. Злокачествен процес.

Научното изследване е одобрено с протокол 107/28.10.2021г. на Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) към МУ Варна. Обработката, статистическият анализ и обобщаването на резултатите се осъществяват в периода октомври 2021г-януари 2022г.

4.3 Методи.

Използваните за нуждите на проучването лабораторни резултати и медицинска документация са на пациенти, провеждащи хронично диализно лечение в Клиника по нефрология и диализа, Дейност Диализно лечение при УМБАЛ „Света Марина“ гр.Варна. Лабораторните изследвания за диализна адекватност, хранителен статус и анемичен синдром се осъществяват рутинно в Клиниката, съгласно изискванията на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) и стандарт „Диализно лечение“ на Министерство на здравеопазването (МЗ) на Република България и са щателно приложени в медицинските досиета на пациентите. Кръвните проби се изработват към Централната клинична лаборатория на същата болница, съгласно правилата за добра клинична практика и препоръките на KDOQI за диализна адекватност от 2015г.

4.3.1 Документален метод — за анализ на литературни източници, гайдлайни, нормативни актове и медицинска документация, които описват изследваната проблематика.

4.3.2 Лабораторен метод – лабораторните изследвания за кръвна картина и биохимия, осъществявани рутинно в Клиниката използват посочените в таблица 2 методи.

Таблица 2 Лабораторни методи

ПОКАЗАТЕЛ	ЛАБОРАТОРЕН МЕТОД	РЕФЕРЕНЦИИ
ХЕМОГЛОБИН	колориметричен метод с Натриев лаурилсулфат; хематологичен анализатор Sysmex XN1000, Siemens.	120-180g/l*
УРЕЯ	Спрегната ензимна реакция (с ГлДХ, UV); кинетичен метод. Биохимичен анализатор ADVIA 1800, Siemens.	3.2-8.2mmol/l
КРЕАТИНИН	Jaffe-кинетичен метод; биохимичен анализатор ADVIA 1800, Siemens	44-115mmol/l
АЛБУМИН	Колориметричен метод със селективно багрило-бромкрезолово зелено (BCG); биохимичен анализатор ADVIA 1800, Siemens.	32-48g/l

* Като таргетни стойности на серумен хемоглобин при пациенти с ХБЗ-5D се приемат 110-120g/l

Кръвните проби за изследване на серумен хемоглобин и албумин се вземат задължително преди започване на диализната процедура, като по този начин се избягва ефекта на приложената ултрафилтрация, вследствие на която се регистрират фалшиво завишени стойности на изследваните показатели поради хемоконцентрация. Кръвните проби за изследване на урея и креатинин се изследват, както преди, така и в края на диализната процедура с оглед оценка на техния клирънс.

За стандартизация и сравнимост на резултатите, изследванията се провеждат при стриктно спазване на препоръките на KDOQI за диализна адекватност от 2015г. Използва се техниката stop pump, като по този начин се избягва ефекта на рециркулация и се свежда до минимум ефекта на урейнния рибанд. Спазва се следната последователност:

- Спира се ултрафилтрацията.
- Кръвният дебит се намалява до 50-100ml/min за 15 секунди.
- Спира се кръвната помпа.
- Артериалната и венозната кръвна линия се клампират, като от артериалния порт се изтегля необходимото количество кръв.

Когато съдовият достъп е централен венозен катетър от артериалното рамо със стерилна спринцовка задължително се изтеглят 10ml кръв, за да се избегне разреждането на пробата вследствие на хепаринизация.

4.3.3 Антропометрични методи.

Антропометричните данни са необходими за нуждите на УКМ и оценката на хранителния статус. Ръстът на пациента се измерва в сантиметри, а телесното тегло с медицинска везна в килограми. Регистрираната разлика на телесното тегло преди и след диализната процедура ни дава информация за приложената ултрафилтрация, респективно промяната в обема V във формулата на Daugirdas. На базата на ръст и тегло по стандартизираната формула на Watson за тоталната телесна вода (TBW) се оценява обема на разпределение на урея. Последната използва телесното тегло на пациента след диализната процедура или т.нар оптимално „сухо“ тегло.

4.3.4 Математически метод.

Чрез валидиран калкулатор за УКМ (<http://www.ureakinetics.org/>) се изчисляват показателите за диализна адекватност и хранителен статус– spKt/V, URR% и nPCR. Калкулаторът се основава на математически формули представени в таблица 3. За оценка на обема на разпределение на урея, както се спомена се използва стандартизираната формула на Watson за тоталната телесна вода (TBW).

Таблица 3 Математически методи

Показател	Формула	
spKt/V	$spKt / V = - \ln (R - 0.008 \times t) + [4 - 3.5 \times R] \times 0.55 UF / W$	
URR	$URR\% = 100 \times (1 - C/C_0)$	
nPCR	$nPCR = 0.22 + \frac{0.36 \times (C_n - C)}{ID} \times 24$	
Total Body Water (TBW) мъже	$TBW = 2.447 - 0.09516 \times \text{age} + 0.1074 \times \text{height} + 0.3362 \times \text{weight}$	
Total Body Water (TBW) жени	$TBW = -2.097 + 0.1069 \times \text{height} + 0.2466 \times \text{weight}$	

t – диализно време в часове (h)

UF –обемът на ултрафилтрацията в литри (l)

W- постдиализно тегло на пациента в kg

ln - естествен логаритъм

Co-преддиализна урейна концентрация

C- следдиализна урейна концентрация

Cn-преддиализна урейна концентрация от следващата ХД

$R = C / C_0$

ID- междудиализно време в часове (h)

Age -възраст в години

Height -ръст в cm

Weight-оптимално тегло в kg

4.3.5 Социологически метод.

Използва се пряка анкета за проучване на постигнатото индивидуално качество на живот на пациенти с ХБЗ-5D.

4.3.6 Статистически методи.

Получените резултати подлежат на статистически анализ за систематизиране, обобщаване и интерпретация на данните. Статистическата обработка позволява да се изведе наличие или липса на взаимовръзки между проучваните показатели и да се изясни тяхната значимост за изследвания проблем.

За анализ и презентация на резултатите са използвани:

Дескриптивен анализ за установяване на средните нива и вариациите при количествените променливи и абсолютни и относителни величини при качествени променливи;

Параметрични методи за тестване на хипотези (Student's t-test, ANOVA анализ, HSD Tukey post –hoc test);

Непараметрични методи за тестване на хипотези (Chi square test, Cramer's V test);

Корелационен анализ за изследване на връзката между наблюдаваните явления (Pearson's r; Spearman's Rho);

Регресионен анализ;

Анализ на преживяемостта (Kaplan-Mayer curve, Survival median plot, Cox regression, Relative Risk);

Рос-анализ за установяване на предиктивната значимост на изследваните величини;

Като статистически значими се приемат резултатите при $p < 0.05$;

Табличен и графичен метод за представяне на данните – прости и многомерни таблици; линейни, кръгово-секторни и стълбови диаграми.

Статистическият анализ на данните е извършен чрез SPSS v. 20.0.

4.4 Проучване – дизайн.

4.4.1 Ретроспективен анализ.

4.4.1.1 Изследване на обективната компонента на постигнатото качество на живот при различни дозови режими на пациенти с ХБЗ-5D чрез оценка на получената диализна доза, хранителен статус, нива на серумен хемоглобин и приложена средноседмична еритропоетинова доза за петгодишен период.

Проследява се медицинската документация за петгодишен период на изследваната популация. Необходимите данни се систематизират от медицинските протоколи за извършена диализна процедура, както и от медицинските досиета на пациентите в Клиниката. Диализните процедури за разглеждания период са осъществени с апаратура на Fresenius Medical Care серия 4008 и 5008. Извършената диализа е в различни дозови режими със средно седмично диализно време – $11.38 \pm 1.30h$., $15.21 \pm 0.40h$, $16.1 \pm 0.20h$; с бикарбонатен диализат при скорост на диализатния поток $Q_d = 500ml/min$ и кръвния дебит (Q_b) между 200 и $400ml/min$, според възможностите на използвания съдов достъп, представен от артерио-венозни фистули, перманентни и временни съдови катетри, съдови протези. Използвани са полисулфонови диализатори - Etropal, Diadema, Ashahi, F7, F70 с повърхност, стандартизирана с индивидуалните размери на пациента. За нуждите на проучването са използвани резултати от рутинните лабораторни изследвания, провеждани в Клиниката – серумни нива на урея и креатинин преди и след диализната процедура, нива на серумен хемоглобин и албумин преди диализната процедура. Допълнително е използвана информация за приложената средноседмична еритропоетинова (ЕСА) доза (UI/week); оптималното тегло на пациента в килограми; приложеният обем на ултрафилтрация за съответната процедура в литри (l); продължителността на процедурата в часове (h); пропускливост / клирънс на използвания диализатор в ml/min ; диализатен поток - Q_d в ml/min и кръвен дебит - Q_b в ml/min .

На базата на гореспоменатите данни се изчисляват чрез УКМ параметрите за диализна адекватност и хранителен статус като се оценява получената диализна доза при изследваните пациенти. Последните се рандомизират в три групи според доставената диализна доза: Ниска (неадекватна) - $spKt/V \leq 1.19$, Стандартна (адекватна) според критериите на KDOQI 2015г - $spKt/V = 1.2-1.49$ и Висока (нестандартизирана) -

$spKt/V \geq 1.5$, като се изследва наличието, респективно отсъствието на връзка между получената диализна доза и изследваните показатели, обективизиращи клиничния резултат и постигнатото качество на живот.

4.4.1.2 Изследване на годишната смъртност и преживяемост за петгодишен период при пациенти с ХБЗ-5D.

Проследява се медицинската документация за посочения петгодишен период на изследваната популация. Регистрират се общата годишна смъртност и преживяемост за разглеждания период. След рандомизация на пациентите по горепосочените дозови режими, се оценява връзката на доставената диализна доза с последните. Прави се анализ на относителния риск от смърт във формираните групи и се изследва очакваната преживяемост според получената диализна доза.

4.4.1.3 Изследване значението на съдовия достъп, респ. кръвният дебит (Q_b) за получената диализна доза и клиничния резултат.

Проследява се за двугодишен период (08.2017г- 08.2019г) медицинската документация на общо 87 пациенти, провеждащи диализа за период повече от 6 месеца. Разпределението на пациентите е в две групи в зависимост от използвания постоянен съдов достъп:

група 1 – пациенти с артерио-венозна фистула /AVF/ -45 пациенти;

група 2 - пациенти с постоянен тунелизиран съдов катетър /PC/- 42 пациенти;

Поради ограничения брой съдови протези – трима души в Клиниката, същите не са включени в проучването поради липса на статистическа значимост на извадката. Диализата е провеждана при еднакви условия, за да се елиминира влиянието на странични фактори като вид и площ на използвания диализатор , времетраене и режим на диализа, диализатен поток, а при началната рандомизация в групите пациентите са били на идентична доза ЕСА – 47UI/kg. Използваните в хода на проследяването диализатори са полисулфонови с нисък поток, повърхност между 1.8-2.1m², стандартизирана спрямо индивидуалната телесна повърхност, диализатен поток $Q_d=500\text{ml}/\text{min}$ и регистрирани средни стойности на кръвния дебит $Q_b=280 \pm 52\text{ml}/\text{min}$. Пациентите са били на конвенционална диализна схема със седмична доза от $12 \pm 0.40\text{h}$. За оценка на ефекта на съдовия достъп върху адекватността на проведената ХД се изследват URR% и $spKt/V$, pPCR, серумен албумин, както и стойностите на постигнатите хемоглобинови нива, приложената средноседмична еритропоетинова доза, честотата на хоспитализация и леталитет, отразяващи физическият аспект и обективната компонента на постигнатото качество на живот в изследваната популация.

4.4.1.4 Изследване влиянието на различните диализни мембрани и режими върху клиничния резултат при пациенти, провеждащи онлайн хемодиафилтрация (ОЛ-ХДФ) и ХД.

Проследява се чрез ретроспективен анализ за двугодишен период (2020-2021г) медицинската документация на 41 пациенти, рандомизирани в две групи: група 1 - провеждащи конвенционална диализа и група 2 - провеждащи онлайн хемодиафилтрация. Използвани са апарати на Fresenius Medical Care серии 4008 и 5008, като първата група е осъществявала конвенционална диализа с полисулфонови диализатори с нисък поток (low flux) и повърхност, стандартизирана към размерите на тялото, а втората група - онлайн хемодиафилтрация в режим след разреждане с high flux-диализатори F70 с приложен висок конвективен обем $Q_o > 20l$ за сесия. При двете групи пациенти са приложени диализатен поток 500ml/min и кръвен дебит средно 300 ± 42 ml/min със средно седмично диализно време - 12 ± 0.13 h. През втората година на изследването при 8 от пациентите от група 2, конвективният обем е променен на $Q_o < 20l$ за сесия при запазване на останалите условия. За нуждите на изследването се използват показателите за адекватност, хранителен статус, регистрираните нива на серумен хемоглобин и приложената средноседмична еритропоетинова доза, както и данни за регистрираната годишна смъртност в изследваната кохорта. Отчита се също честотата на епизодите на интрадиализна хипотония, отразена в медицинските протоколи за осъществяване на процедурите, както и времето за възстановяване, съобщено от пациентите. Оценява се значението на приложения конвективен обем като критерий за ефективност и дозиране на проведената хемодиафилтрация, както и влиянието му върху постигнатия клиничен резултат и обективно качество на живот.

4.4.1.5 Проучване връзката между определените чрез УКМ показатели за диализна адекватност и регистрираните при онлайн- мониториране.

Проследяват се стойностите за $spKt/V$ и $URR\%$, изчислени чрез УКМ на базата на рутинни кръвни изследвания в Клиниката и регистрираните при онлайн-мониториране ($onKt/V$) за същите сесии, отразени в досиетата на изследваните 32 пациенти. За целта са използвани апарати на Fresenius Medical Care серия 5008, определящи получената диализна доза на базата на йонна диализа посредством OCM (Online Clearance Monitor), като за оценка на урейнния обем на разпределение се използва формулата на Watson за TBW. При всички от изследваните пациенти е проведена конвенционална диализа трикратно седмично с полисулфонови диализатори Diadema с нисък поток и повърхност, съобразена с телесния размер на пациента. Процедурите са били с продължителност 4h при кръвен дебит $Q_b = 280$ ml/min и диализатен поток $Q_d = 500$ ml/min със зададена температура $37^\circ C$ и без

профилиране на натрий в диализния разтвор с оглед изключване интерференция на резултата. При всеки пациент са извършени по 4 измервания в паралелни сесии, като от извадката са изключени пациентите с проблемен съдов достъп (с влошен дебит и/или рециркулация) и данни за хиперхидратация за пълна достоверност на резултата.

4.4.2 Проспективен анализ на постигнатото качество на живот при пациенти с ХБЗ-5D.

Осъществява се чрез пряка анкета, проведена сред 50 респондента на хрониидиализно лечение, които са представителна извадка на наблюдаваната в ретроспективната част на проучването група към 2021г. Анкетата е основана на адаптиран за нуждите на изследването вариант на стандартизирания въпросник форма SF -36 за оценка на качеството на живот при пациенти с ХБЗ в различни стадии. С оглед по-добра обработка на получената първична информация, анкетната карта е съставена от групи затворени въпроси с готови варианти на отговор. Въпросникът е подразделен на 5 компонента, отразяващи постигнатото качество на живот и раздел за обща информация:

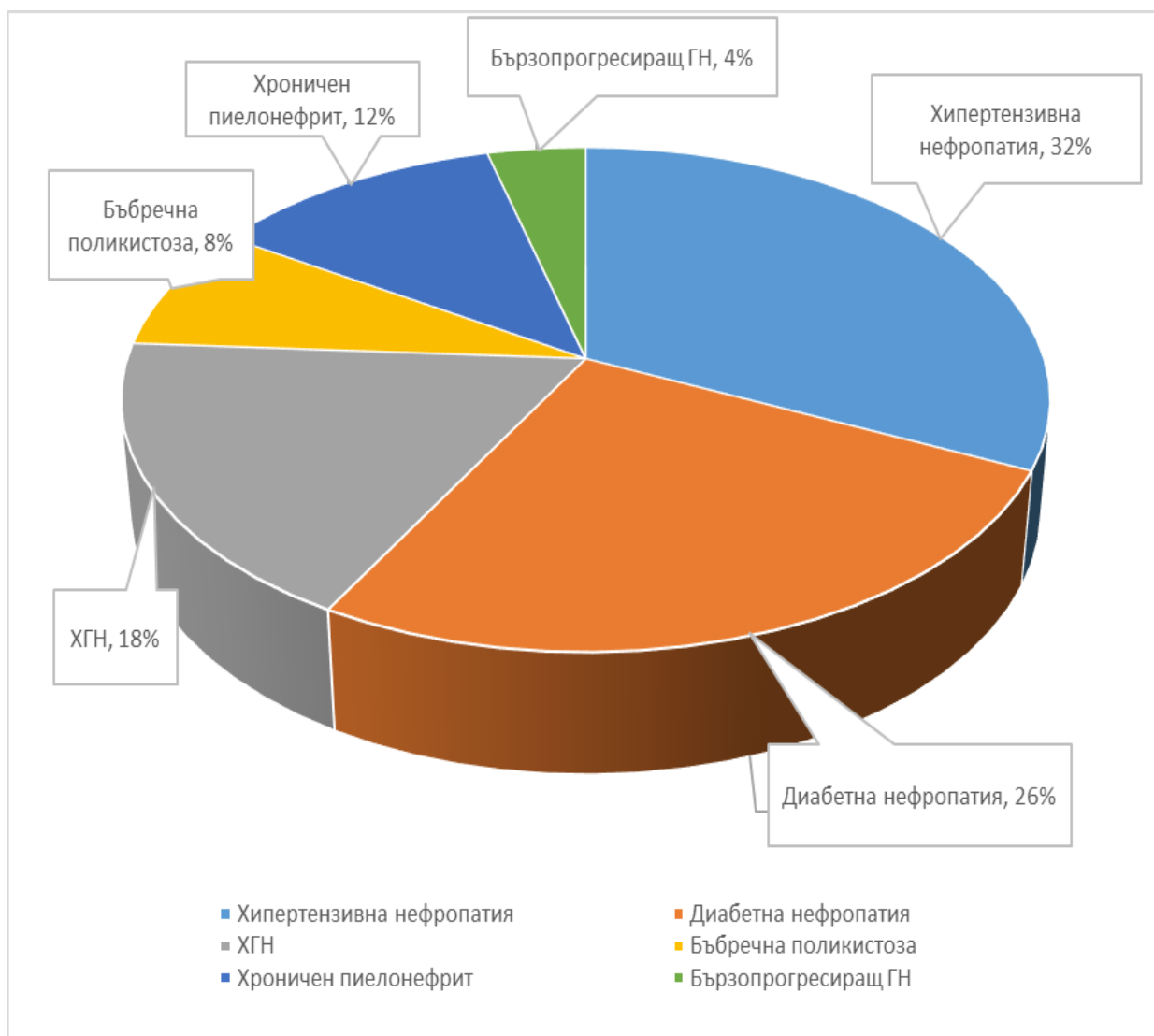
- Социално-демографска информация – пол, възраст, основно заболяване, давност на провежданото лечение;
- Собствено усещане за физическо здраве;
- Собствено усещане за емоционално здраве;
- Резултат, свързан с бъбречното заболяване – удовлетвореност от борбата със заболяването, социална адаптация и тежест на симптоматиката;
- Резултат, свързан с ефекта на бъбречното заболяване върху ежедневието – диетични ограничения, ограничения в свободното пътуване, зависимост от апаратура, грижа за външен вид, влияние върху съня и когнитивната функция;
- Удовлетвореност от получаваните медицински услуги;

На базата на проведената анкета сред респондентите се търси корелация между изследваните показатели, получената диализна доза и приложението на различни диализни техники при пациентите с ХБЗ-5D с оглед разработване на оптимизирани терапевтични стратегии и подобрени клинични резултати.

5. Собствени резултати.

5.1 Оценка на показателите за обективната компонента на постигнато качество на живот и връзката им с доставената диализна доза.

На фиг.2 е представена структурата на изследваната популация според основното заболяване, довело до развитие на ХБЗ-5D.



Фиг.2 Процентно разпределение на изследваните пациенти според основното заболяване, довело до ХБЗ-5D (n=100)

В таблица 4 е отразено разпределението по възраст, пол и давност на диализното лечение на изследваните пациенти.

Таблица 4 Структура на популацията по пол, възраст и давност на ХД

Година	Брой пациенти	Жени	Мъже	Възраст	Давност на ХХД
2017	100	40	60	58.55±11.84	5.27±3.72
2018	91	37	54	58.56±11.82	5.61±3.77
2019	84	36	48	58.26±11.29	6.84±3.82
2020	80	33	47	58.71±11.25	7.96±3.86
2021	66	24	42	58.38±11.30	8.95±3.94
Край общо	50	21	29	56.90±11.23	9.46±4.15

За наблюдавания период чрез валидирани калкулатори за УКМ се извършиха общо 1714 изчисления на показателите за диализна адекватност (табл. 5)

Таблица 5 Брой изчисления на показателите за диализна адекватност за петгодишен период

Година	Брой измервания на показателите за диализна адекватност
2017	400
2018	364
2019	366
2020	320
2021	264
Общо	1714

На базата на вариационен анализ бяха изчислени средните стойности и стандартните отклонения на показателите за адекватност, хранителен статус, серумен хемоглобин и приложената средноседмична доза ЕСА за периода 2017-2021г., които отразяват постигнатата обективна компонента на качеството на живот. (табл 6)

Таблица 6 Резултати от ANOVA и вариационен анализ за петгодишен период

Показател X±SD	2017г n=100	2018г n=91	2019г n=84	2020г n=80	2021г n=66	ANOVA F p-value
spKt/V	1.25±0.20	1.34±0.15	1.39±0.20	1.54±0.31	1.59±0.32	F=27.4298 P < 0.0001
URR %	65.59±7.23	71.12±5.70	71.06±6.3 2	73.02±7.62	73.57±7.26	F= 19.2577 P < 0.0001
nPCR (g/kg/d)	1.09±0.14	1.16±0.12	1.18±0.12	1.21±0.15	1.22±0.14	F=12.5703 9 P < 0.0001
Alb (g/l)	34.38±4.71	36.64±4.18	37.46±4.5 3	37.73±5.14	37.02±4.34	F = 7.90568 P < 0.0001
Hgb (g/l)	100.51±10. 2	104.38±6.0 4	105±6.87	105.81±7.9 5	106.73±8.2 5	F=7.90939 P < 0.0001
ЕСА (UI/week)	9210±3036	8802±4222	7571±298 3	7469±3217	7230±4050	F = 5.9666 P < 0.0001
Брой изчисления	400	364	366	320	264	

Резултатите от проведения ANOVA анализ демонстрират статистически значима разлика между провежданите лечения за всяка година, макар и с различна сила на връзката (табл.6). Прави впечатление тенденцията към нарастване на диализната доза, изразена чрез spKt/V и URR% - в началото на проучването със средни стойности 1.25±0.20 и 65.59±7.23% и в края на 5 годишния период на наблюдение със стойности съответно 1.59±0.32 и 73.57±7.26%. Отбелязва се също тенденция към подобрене в хранителния статус със средна стойност на nPCR в началото на проучването от 1.09±0.14 и съответно 1.22±0.14 в края. По отношение на серумния албумин след покачването през първата

година на проучването не се наблюдава значима промяна след втората година. Същата тенденция след втората година се наблюдава и при регистрирания серумен хемоглобин.

Впечатление прави, че въпреки стационарирането нивата на последния към таргетната за диализната популация стойност, с покачване на диализната доза се наблюдава тенденция към намаляване на приложената средноседмична еритропоетинова доза – в началото на периода $9210 \pm 3036 \text{UI}$ и в края съответно $7230 \pm 4050 \text{UI}$.

Данните от post-hoc анализа по Tukey (Post Hoc Tukey HSD – Honestly significant difference) отразяват действителните разлики в резултата по години (табл. 7)

Таблица 7 Резултати от post-hoc Tukey- test за петгодишен период

Q p value	spKt/V	URR %	nPCR (g/kg/d)	Alb (g/l)	Hgb (g/l)	ECA (UI/week)
T₁:T₂	Q = 3.10 (p = .18354)	Q = 7.35 (p = .00000)	Q = 4.61 (p = .01048)	Q = 4.47 (p = .01458)	Q = 4.38 (p = .01784)	Q = 1.10 (p = .93738)
T₁:T₃	Q = 5.05 (p = .00365)	Q = 7.27 (p = .00000)	Q = 6.39 (p = .00008)	Q = 6.10 (p = .00020)	Q = 5.07 (p = .00343)	Q = 4.41 (p = .01655)
T₁:T₄	Q = 11.01 (p = .00000)	Q = 9.87 (p = .00000)	Q = 8.04 (p = .00000)	Q = 6.63 (p = .00004)	Q = 5.99 (p = .00027)	Q = 4.69 (p = .00883)
T₁:T₅	Q = 12.34 (p = .00000)	Q = 10.61 (p = .00000)	Q = 8.35 (p = .00000)	Q = 5.22 (p = .00233)	Q = 7.02 (p = .00001)	Q = 5.33 (p = .00176)
T₂:T₃	Q = 1.94 (p = .64451)	Q = 0.07 (p = .00000)	Q = 1.78 (p = .71834)	Q = 1.63 (p = .77862)	Q = 0.70 (p = .98813)	Q = 3.31 (p = .13368)
T₂:T₄	Q = 7.91 (p = .00000)	Q = 2.52 (p = .38404)	Q = 3.42 (p = .11169)	Q = 2.16 (p = .54543)	Q = 1.61 (p = .78489)	Q = 3.59 (p = .08448)
T₂:T₅	Q = 9.23 (p = .00000)	Q = 3.26 (p = .14543)	Q = 3.74 (p = .06419)	Q = 0.75 (p = .98382)	Q = 2.65 (p = .33459)	Q = 4.23 (p = .02446)
T₃:T₄	Q = 5.96 (p = 0.00029)	Q = 2.60 (p = .35378)	Q = 1.65 (p = .77122)	Q = 0.53 (p = .99578)	Q = 0.92 (p = .96678)	Q = 0.28 (p = .99968)
T₃:T₅	Q = 7.29 (p = .00000)	Q = 3.33 (p = .12943)	Q = 1.97 (p = .63467)	Q = 0.87 (p = .97217)	Q = 1.95 (p = .64111)	Q = 0.92 (p = .96689)
T₄:T₅	Q = 1.32 (p = .88239)	Q = 0.74 (p = .98531)	Q = 0.32 (p = .99944)	Q = 1.40 (p = .85833)	Q = 1.03 (p = .94929)	Q = 0.64 (p = .99124)
Легенда: T ₁ -2017г T ₂ -2018г T ₃ -2019г T ₄ -2020г T ₅ -2021г						

На пръв поглед прави впечатление, че най-голяма разлика в постигнатите стойности на изследваните показатели се наблюдава между първата и последните две години на

проучването. По отношение на диализната доза post-hoc анализът демонстрира противоречив резултат в зависимост от използвания показател за оценка. По отношение на $spKt/V$ се установяват сигнификантни разлики в получената доза след третата година на проучването при интензифициране на лечението до $spKt/V > 1.3$. Най-голяма е регистрираната разлика за първата и последните две години на проучването. ($T_1:T_4$ $Q=11.01$, $p < 0.0001$; $T_1:T_5$ $Q=12.34$, $p < 0.0001$), а в първите три години - разликата не е значима, макар че тенденцията за повишаване на получената доза се запазва ($T_1:T_2$ $Q=3.10$, $p=0.18354$; $T_2:T_3$ $Q=1.94$; $p=0.64451$). Значително по-различна е картината, когато използваният показател за оценка на диализната адекватност е URR%. Прави впечатление, че статистически значима разлика се отчита само между първата и останалите години на диализно лечение, като най-отчетлива е в сравнение с последните две от разглеждания период ($T_1:T_4$ $Q=9.87$, $p < 0.0001$; $T_1:T_5$ $Q=10.61$, $p < 0.0001$). Регистрираната разлика за първите три години на проучването е сравнима ($T_1:T_2$ $Q=7.35$, $p < 0.0001$; $T_1:T_3$ $Q=7.27$, $p < 0.0001$). След втората година обаче, в противоречие с данните за $spKt/V$, не се установява значима разлика в получената диализна доза, изразена чрез URR%. Това противоречие в резултата се дължи на различните характеристики на двата общоприети показателя за диализна адекватност. Прави впечатление, че въпреки сигнификантното покачване на получената диализна доза, изразена чрез $spKt/V$, след стойност на $URR > 70\%$ не се установява значима разлика в стойността на същия.

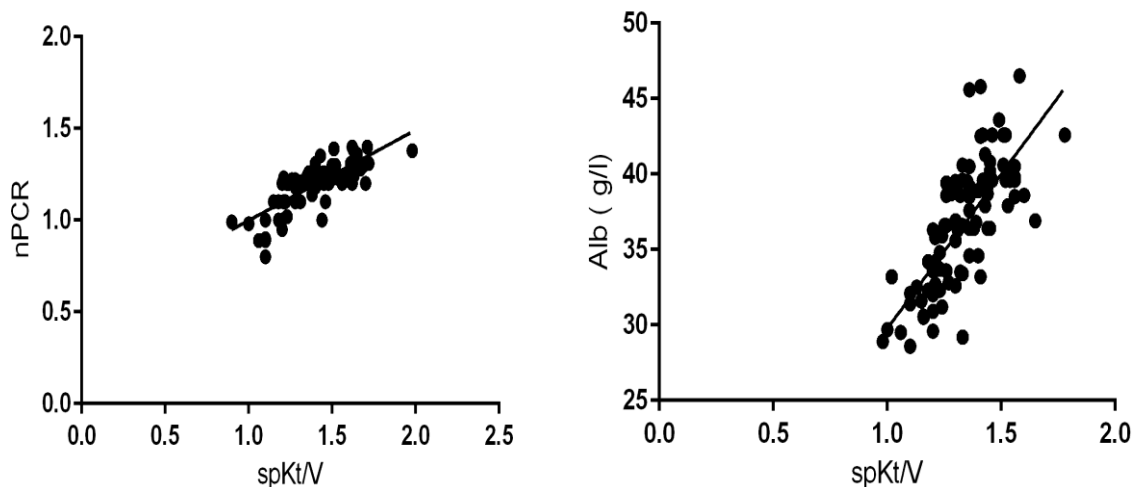
По отношение на регистрираните средни годишни стойности за $nPCR$, серумен албумин и хемоглобин след втората година не се установява статистически значима разлика в резултата. Въпреки това, не може да се пренебрегне тенденцията към подобрение на хранителния статус, изразен чрез $nPCR$, особено в последните две години на проучването ($T_2:T_4$ $Q=3.42$, $p=0.11169$; $T_2:T_5$ $Q=3.74$, $p=0.06419$). Към петата година разликата в резултата спрямо старта се увеличава и доближава стойност на p -value близка до значимата.

Post-hoc анализът по Tukey потвърждава и установената зависимост по отношение на приложената еритропоетинова доза. Наблюдава се значим спад в приложената доза след третата година на проучването с интензифицирането на диализното предписание, след което нивата стационарират в сходен диапазон. Въпреки това, не бива да се negliжира фактът, че към края на проучването се наблюдава достоверна тенденция към увеличаване на разликата спрямо старта ($T_1:T_5$ $Q=5.33$, $p=0.00176$; $T_2:T_5$ $Q=4.23$, $p=0.02446$).

Резултатите от проведения корелационен анализ демонстрират зависимости с различен характер между доставената диализна доза и изследваните показатели. На първо място е важно да се отчете фактът, че въпреки установената умерена отрицателна корелация между възрастта на пациентите и $spKt/V$ ($r = -0.5023$, $p=0.000018$, $R^2=0.2523$) т.е. със всяка изминала година на диализно лечение доставената диализна доза намалява по физиологични причини, се доказва умерена позитивна корелация между давността на

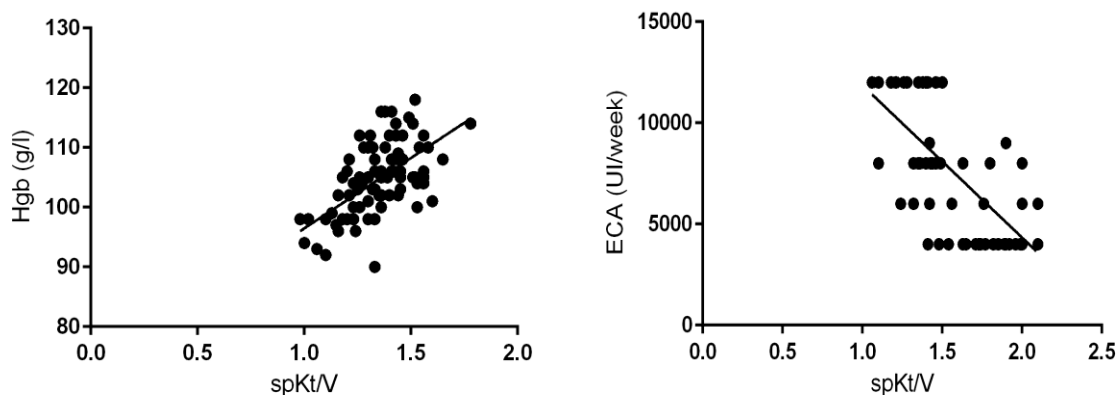
диализно лечение и spKt/V ($r=0.4108$, $p=0.000629$ $R^2=0.27$), което вероятно е свързано с доброто ниво на рехабилитация и се обективизира от постигнатия клиничен резултат.

Установи се силна положителна корелация между spKt/V и показателите за хранителен статус на пациентите –nPCR ($r=0.7689$, $p<0.0001$; $R^2=0.5912$) и серумен албумин ($r=0.7473$ $p<0.0001$, $R^2=0.5585$).



Фиг.3 Корелационни зависимости между spKt/V и nPCR, серумен албумин.

По отношение на анемичния синдром се наблюдава умерена позитивна корелация с нивата на серумен хемоглобин ($r=0.5952$, $p<0.0001$, $R^2=0.4543$). и силна отрицателна корелация с приложената еритропоетинова доза ($r=-0.7414$, $p<0.0001$, $R^2=0.5497$).



Фиг.4 Корелационни зависимости между spKt/V и серумен Hgb, средноседмична ECA доза.

Данните от дисперсионния анализ и post-hoc анализа по Tukey според получената диализна доза са представени в таблици 8 и 9.

Таблица 8 Данни от ANOVA анализ по дозов режим.

	категория	2017		2018		2019		2020		2021						
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%					
spKt/V	1.20-1.49	46	46	1.323±0.091	62	68.1	1.33±0.0835	48	57.1	1.325±0.0884	27	33.3	1.36±0.1982	22	33.3	1.37±0.086
	≥1.50	13	13	1.58±0.0473	16	17.6	1.56±0.0701	26	31.0	1.615±0.1042	42	54.2	1.81±0.1427	33	52.7	1.88±0.174
	≤1.19	41	41	1.074±0.1173	13	14.3	1.1±0.0682	10	11.9	1.087±0.0851	11	12.5	1.092±0.0716	11	14.0	1.13±0.0475
URR (%)	1.20-1.49	46	46	68.347±2.921	62	68.1	71.25±3.8203	48	57.1	70.221±0.0851	27	33.3	70.75±5.4146	22	33.3	70.83±3.080
	≥1.50	13	13	76.179±2.771	16	17.6	78.17±1.691	26	31.0	77.323±1.992	42	54.2	78.56±2.9564	33	52.7	79.47±3.063
	≤1.19	41	41	59.145±5.456	13	14.3	61.78±2.2551	10	11.9	58.82±3.7022	11	12.5	59.84±3.1173	11	14.0	60.13±3.933
nPCR	1.20-1.49	46	46	1.16±0.096	62	68.1	1.16±0.0975	48	57.1	1.179±0.0811	27	33.3	1.18±0.1075	22	33.3	1.18±0.0686
	≥1.50	13	13	1.22±0.07	16	17.6	1.22±0.0654	26	31.0	1.235±0.063	42	54.2	1.32±0.0924	33	52.7	1.33±0.0906
	≤1.19	41	41	0.98±0.11	13	14.3	1.02±0.0864	10	11.9	0.965±0.0957	11	12.5	0.95±0.0737	11	14.0	0.98±0.0636
Alb (g/l)	1.20-1.49	46	46	36.30±3.45	62	68.1	36.77±3.6302	48	57.1	36.837±3.2093	27	33.3	36.98±4.7259	22	33.3	36.50±3.405
	≥1.50	13	13	39.19±3.15	16	17.6	40.6±2.4372	26	31.0	41.535±2.2611	42	54.2	40.12±3.9679	33	52.7	39.837±3.035
	≤1.19	41	41	30.71±3.5964	13	14.3	31.16±1.7061	10	11.9	29.88±2.7145	11	12.5	30.07±2.0069	11	14.0	30.337±1.97
Hgb (g/l)	1.20-1.49	46	46	105.52±7.34	62	68.1	104.94±5.3496	48	57.1	103.958±5.44	27	33.3	104.38±7.5228	22	33.3	104.895±6.51
	≥1.50	13	13	107.77±9.88	16	17.6	108.19±5.2943	26	31.0	110.231±5.19	42	54.2	114.80±5.1411	33	52.7	115±5.7595
	≤1.19	41	41	92.585±7.563	13	14.3	97.08±3.7961	10	11.9	96.4±6.2218	11	12.5	93.33±5.2915	11	14.0	96±6.5247
ECA (U/week)	1.20-1.49	46	46	8065.22±2594.03	62	68.1	8096.77±2665.56	48	57.1	8062.5±2724.25	27	33.3	8916.67±3119.60	22	33.3	9000±2687.42
	≥1.50	13	13	5384.62±1709.70	16	17.6	5062.5±1611.16	26	31.0	5192.31±1442.75	42	54.2	5358.97±1739.44	33	52.7	5100±1936.05
	≤1.19	41	41	11707.32±1308.51	13	14.3	12000±0	10	11.9	11400±1897.37	11	12.5	11333.3±2000	11	14.0	11500±1414.21
Давност (години)	1.20-1.49	46	46	5.543±4.0863	62	68.1	5.85±4.0442	48	57.1	6.896±3.7882	27	33.3	6.708±2.9559	22	33.3	8.053±3.4395
	≥1.50	13	13	5.462±3.9289	16	17.6	6±3.4254	26	31.0	7.5±4.2919	42	54.2	8.923±4.3127	33	52.7	10.633±4.3746
	≤1.19	41	41	2.463±2.3569	13	14.3	4±2.582	10	11.9	4.9±2.079	11	12.5	6.667±3.4278	11	14.0	7.625±3.0677

Таблица 9 Данни от post-hoc Tukey test по дозов режим

Q p value		2017	2018	2019	2020	2021
spKt/V	T1:T2	Q = 7.89 (p = .00000)	Q = 7.39 (p = .00000)	Q = 8.91 (p = .00000)	Q = 10.61 (p = .00000)	Q = 11.04 (p = .00000)
	T1:T3	Q = 8.35 (p = .00000)	Q = 8.22 (p = .00000)	Q = 8.26 (p = .00000)	Q = 8.14 (p = .00000)	Q = 7.99 (p = .00000)
	T2:T3	Q = 9.86 (p = .00000)	Q = 9.65 (p = .00000)	Q = 9.91 (p = .00000)	Q = 11.61 (p = .00000)	Q = 11.25 (p = .00000)
URR (%)	T1:T2	Q = 7.41 (p = .00000)	Q = 7.28 (p = .00000)	Q = 7.35 (p = .00000)	Q = 7.32 (p = .00000)	Q = 7.21 (p = .00000)
	T1:T3	Q = 8.36 (p = .00000)	Q = 8.24 (p = .00000)	Q = 8.30 (p = .00000)	Q = 8.29 (p = .00000)	Q = 8.26 (p = .00000)
nPCR (g/l)	T2:T3	Q = 10.28 (p = .00000)	Q = 9.86 (p = .00000)	Q = 10.22 (p = .00000)	Q = 9.98 (p = .00000)	Q = 9.87 (p = .00000)
	T1:T2	Q = 3.42 (p = .11169)	Q = 3.24 (p = .15563)	Q = 3.82 (p = .0611)	Q = 5.52 (p = .00258)	Q = 5.63 (p = .00146)
(g/l)	T1:T3	Q = 6.52 (p = .00011)	Q = 6.43 (p = .00021)	Q = 6.99 (p = .00003)	Q = 7.02 (p = .00001)	Q = 6.48 (p = .00018)
	T2:T3	Q = 10.21 (p = .00000)	Q = 10.15 (p = .00000)	Q = 11.26 (p = .00000)	Q = 11.21 (p = .00000)	Q = 11.10 (p = .00000)
Alb (g/l)	T1:T2	Q = 7.21 (p = .00000)	Q = 7.23 (p = .00000)	Q = 7.99 (p = .00000)	Q = 7.25 (p = .00000)	Q = 7.14 (p = .00000)
	T1:T3	Q = 8.37 (p = .00000)	Q = 8.84 (p = .00000)	Q = 8.26 (p = .00000)	Q = 8.64 (p = .00000)	Q = 8.57 (p = .00000)
	T2:T3	Q = 9.46 (p = .00000)	Q = 9.63 (p = .00000)	Q = 10.97 (p = .00000)	Q = 9.59 (p = .00000)	Q = 9.48 (p = .00000)
Hgb (g/l)	T1:T2	Q = 3.26 (p = .14543)	Q = 3.33 (p = .12943)	Q = 3.73 (p = .0622)	Q = 5.51 (p = .00255)	Q = 5.62 (p = .00152)
	T1:T3	Q = 7.58 (p = .00000)	Q = 6.10 (p = .00050)	Q = 6.27 (p = .00041)	Q = 7.62 (p = .00000)	Q = 6.28 (p = .00042)
ECA	T2:T3	Q = 7.59 (p = .00000)	Q = 7.41 (p = .00000)	Q = 7.38 (p = .00000)	Q = 10.42 (p = .00000)	Q = 10.21 (p = .00000)
	T1:T2	Q = 8.66 (p = .00000)	Q = 8.91 (p = .00000)	Q = 8.82 (p = .00000)	Q = 10.58 (p = .00000)	Q = 11.27 (p = .00000)
UI/week	T1:T3	Q = 9.24 (p = .00000)	Q = 9.18 (p = .00000)	Q = 9.28 (p = .00000)	Q = 9.97 (p = .00000)	Q = 9.82 (p = .00000)
	T2:T3	Q = 11.03 (p = .00000)	Q = 10.14 (p = .00000)	Q = 10.58 (p = .00000)	Q = 11.15 (p = .00000)	Q = 10.46 (p = .00000)
Давност (години)	T1:T2	Q = 3.33 (p = .12943)	Q = 3.31 (p = .13368)	Q = 1.95 (p = .64111)	Q = 1.61 (p = .78489)	Q = 1.78 (p = .71834)
	T1:T3	Q = 7.27 (p = .00000)	Q = 3.26 (p = .14543)	Q = 2.52 (p = .38404)	Q = 1.95 (p = .64111)	Q = 1.94 (p = .64451)
	T2:T3	Q = 7.18 (p = .00000)	Q = 3.59 (p = .08448)	Q = 2.65 (p = .33459)	Q = 1.97 (p = .63467)	Q = 2.16 (p = .54543)
T1-spKt/V=1.2-1.49 T2-spKt/V≥1.5 T3-spKt/V≤1.19						

Прави впечатление постепенното нарастване на дела от пациенти, получили висока диализна доза $spKt/V \geq 1.5$ в годините, което се потвърждава и от покачването на общата диализна доза в дисперсионния годишен анализ на наблюдаваната популация. В началото

на проучването процентът на пациентите, получили висока диализна доза е 13%, докато в неговия край са 52.7% от извадката. В същото време се наблюдава трайна тенденция към намаляване броя на пациентите, получили ниска диализна доза. В началото на периода те са 41% от извадката, докато в неговия край делът им е сигнификантно по-нисък - 14%. Прави впечатление, че всички пациенти, получили висока диализна доза имат добър хранителен статус, покриващ препоръките на KDOQI 2015г. за диализна адекватност - nPCR>1.2, като се наблюдава тенденция за покачване на nPCR заедно с повишаването на получената диализна доза в групата до стойности близки до прицелните от nPCR=1.4 - цел трудно постижима в условията на силно увредената и застаряваща диализна популация.

Таблица 10 Средни петгодишни стойности на изследваните показатели при отделните дозови режими.

Показател за петгодишен период	spKt/V	URR%	nPCR	Alb (g/l)	Hgb (g/l)	ECA (UI/week)
spKt/V=1.2-1.49	1.34±0.06	70.25±4.65	1.16±0.12	36.67±3.6	104.73±2.26	6627.8±2415
spKt/V≥1.5	1.69±0.03	77.94±5.22	1.3±0.21	40.25±3.02	112.2±3.01	5219.2±1133
spKt/V≤1.19	1.09±0.05	59.94±9.89	0.98±0.02	30.42±1.07	95.08±5.68	11558±9856

За целия петгодишен период на наблюдение едва 12% от всички пациенти на високодозова терапия са имали nPCR<1.2, като всички са представители на горния възрастов тертил (64-79г). За другите възрастови групи такава зависимост не се наблюдава. Не може да се пренебрегне също, че въпреки приемливите стойности на nPCR в групата на адекватната диализна доза (spKt/V=1.2-1.4), вариращи в диапазона 1.16 и 1.17, те все още остават твърде ниски спрямо препоръките на KDOQI. Въпреки, че сигнификантна разлика по отношение на nPCR между двете групи се установява чак след третата година на проучването, такава е налице през целия период за нивата на серумния албумин, които са трайно по-високи в групата на spKt/V≥1.5, средно 40.25g/l срещу 36.67g/l при spKt/V=1.2-1.4 (табл.10). Значително по-лош резултат за хранителния статус се наблюдава в рамките на неадекватната диализна доза в сравнение с другите две групи, както по отношение на nPCR, така и по отношение на серумния албумин със средни стойности, отразяващи недохранване и поставящи пациентите в риск от ранна смърт. Предиктивната стойност на показателите, ще бъде обстойно разгледана в друг раздел на настоящия дисертационен труд. По отношение на анемичния синдром също не се установяват значителни разлики в хемоглобиновите нива през първите три години на

проучването за пациентите, получили висока и стандартна диализна доза ($p > 0.05$), но се установява съществена разлика в средноседмичната доза на приложения ЕСА ($p < 0.05$) през целия период на наблюдението. Последната е сигнификантно по-ниска в групата на $spKt/V \geq 1.5$. Очаквано при неадекватно диализираните пациенти се установяват значително по-ниски стойности на серумния хемоглобин, който трудно достига прицелната средна стойност от 115g/l, така и необходимост от приложение на съществено по-висока ЕСА доза за тяхното поддържане в сравнение с другите две групи ($p < 0.05$). Достоверното повишаване на хемоглобиновите нива и pPCR при пациентите на високодозова диализа след третата година, свързваме както с повишението на средната диализна доза в групата от $spKt/V = 1.615 \pm 0.1042$ на $spKt/V = 1.88 \pm 0.174$, така и с въвеждането на ОЛ-ХДФ при част от пациентите през последните две години на проучването.

Не се установи съществена разлика в средната възраст и давността на провежданото диализно лечение с изключение на първата година, когато в групата на $spKt/V \leq 1.19$ се наблюдава значително по-ниска давност на ХД. Не се установи връзка на доставената диализна доза в различните групи с основното заболяване ($\chi^2 = 1.844$, $V = 0.192$, $p = 0.398$).

Като основни методи за покачването на доставената диализна доза за петгодишния период на наблюдение са използвани:

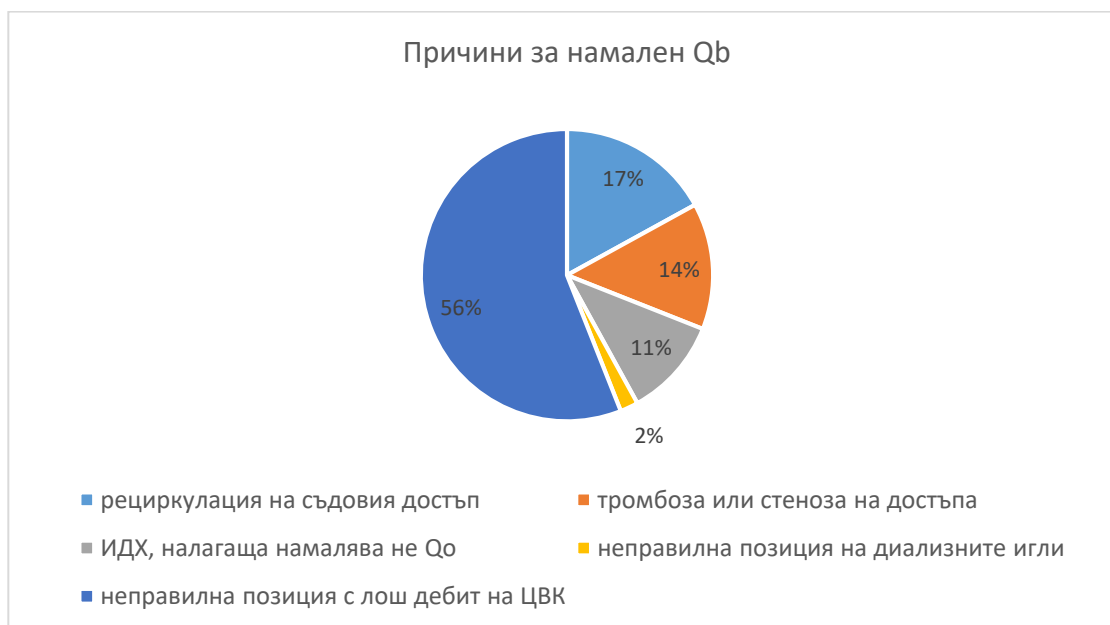
удължаване на диализното време от 3.30 часа за сесия на 4 часа при 28% от пациентите, от 3 часа на 4 часа при 12% и от 4 часа на 4.30 часа при 6% от пациентите, останалите са получили стандартно диализно време от 4 часа за сесия; **провеждане на извънредни диализни процедури** при 22% от пациентите; **въвеждането в конвенционалната схема на диализа на диализатори с висок поток** – веднъж седмично при 38% от пациентите и два пъти седмично при 19% от пациентите; **увеличаване скоростта на кръвния дебит** от 280ml/min на 400ml/min при средно 32% от пациентите, като процентът е вариал между 19% и 46% според възможностите на съдовия достъп; **въвеждането на онлайн ХДФ в схемата на лечение** през последните две години от проучването при 21% от пациентите. Средната стойност на кръвния дебит в началото на проучването е била 268 ± 36 ml/min, а в края - 352 ± 43 ml/min. Средното диализно време се е увеличило от 3.10 ± 0.2 h на 4.15 ± 0.3 h.

Основните **причини за неадекватна диализа** $spKt/V \leq 1.19$ за разглеждания период (фиг. 4) са били намаленото диализно време по настояване на пациента: 3 часа при 12% от пациентите в групата и 3.30 часа при 28%.; намалено диализно време по вина на медицинския персонал - 2% от пациентите, намалено диализно време поради неадекватна антикоагулация със съсирване на екстракорпоралната система - 6% от пациентите, намален кръвен дебит при 52% от пациентите.



Фиг 4. Причини за неадекватна диализа за петгодишен период на наблюдение

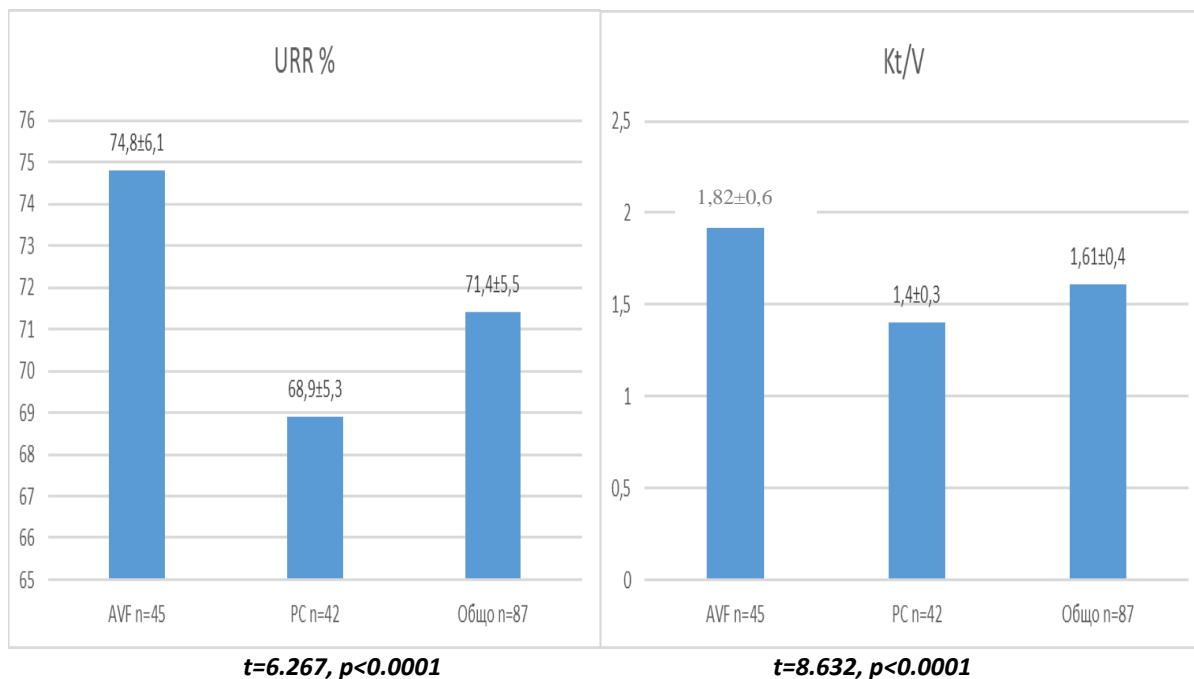
Причините за намален кръвен дебит- Qb по време на диализните сеанси са представени на фиг.5:



Фиг 5. Причини за намален кръвен дебит за петгодишен период на наблюдение

5.2 Влияние на съдовия достъп върху адекватността на диализното лечение.

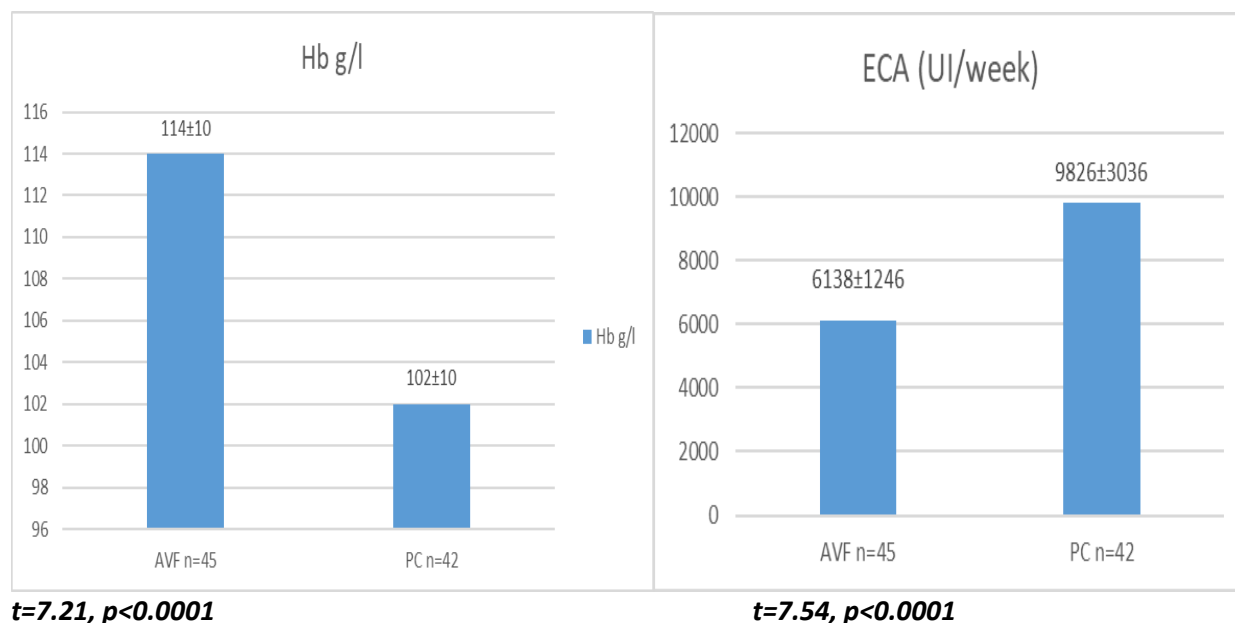
Възрастта на изследваната популация е средно 59.8 ± 5.1 години, като не се установи статистически значима разлика в получената диализна доза и вида на съдовия достъп по възрастови групи ($p = 0.103$). Въпреки това, най-висока степен на клирънс се установи сред възрастовата група 36-45 години, която съставлява 12% от изследваната популация. Давността на ХД лечение на изследваната популация е 5.46 ± 2.36 години, като не се установи зависимост с вида на съдовия достъп ($\chi^2 = 1.824$, $p = 0.388$). 38% от извадката са били жени ($n = 33$), а 62% мъже ($n = 54$), като липсва статистически значима връзка с вида на използвания постоянен достъп ($\chi^2 = 2.356$, $p = 0.561$). Резултатите показват, че получената средна стойност за URR% при наблюдаваните пациенти е $71.4 \pm 5.5\%$ (диапазон 53-78%), като значително по-високи стойности на $URR = 74.8 \pm 6.1\%$ (диапазон 66.2-78%) се установяват при група 1 (AVF) ($t = 6.267$, $p < 0.0001$). Пациентите, използващи PC като постоянен съдов достъп регистрират средна стойност на $URR = 68.9 \pm 5.3\%$ (диапазон 53-71.4%). По отношение на $spKt/V$ регистрираната средна стойност за наблюдаваните 87 пациенти е 1.61 ± 0.4 (диапазон 0.76-1.98). В група 1 са постигнати стойности от 1.82 ± 0.6 (диапазон 1.27-1.98), докато в група 2 (PC) средната стойност за $spKt/V$ е 1.4 ± 0.3 (диапазон 0.76-1.77) ($t = 8.632$, $p < 0.0001$) (фиг.6)



Фиг. 6 – Влияние на постоянния съдов достъп върху показателите за адекватност на ХД – URR% и $spKt/V$.

Неадекватна диализна доза ($URR < 65\%$ и $spKt/V < 1.2$) се установява при 3.1% от пациентите от група 2, за сметка на група 1, където регистрираният процент е 0.8%. Най-

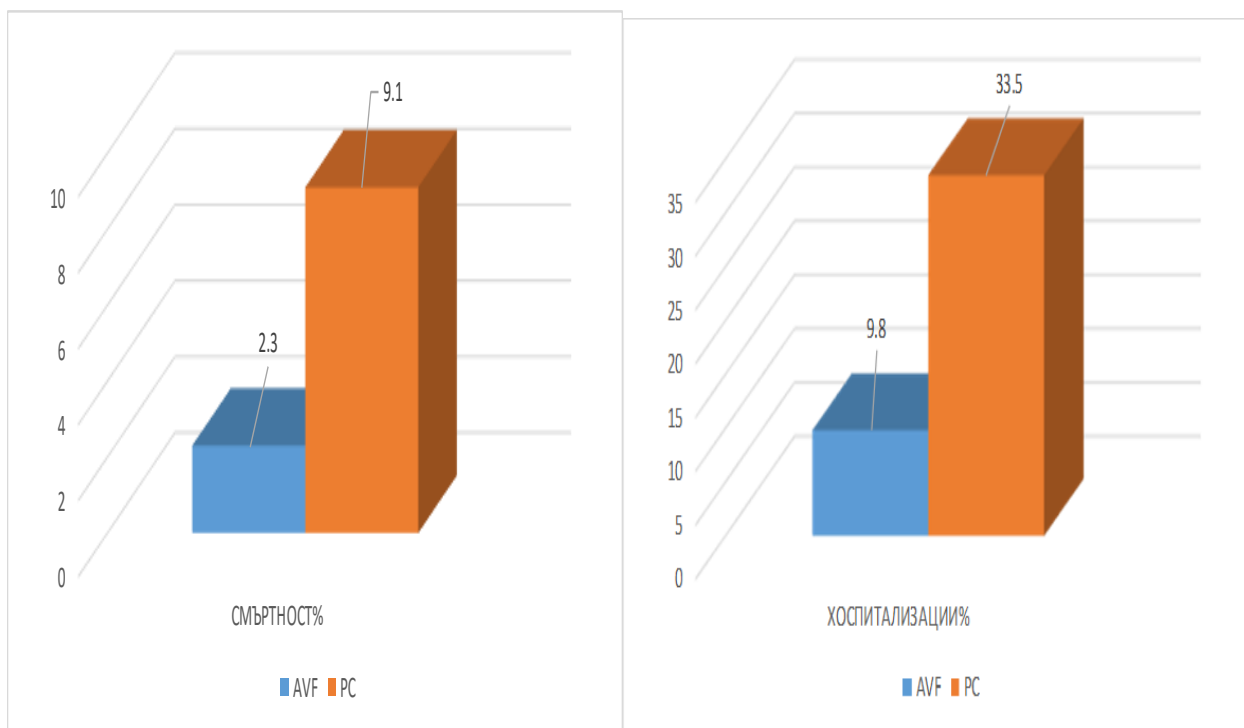
честа причина за неадекватна диализа в група 2 е била дисфункцията на катетъра, следвана от катетър-асоциирани инфекции, а в група 1 - рециркулацията на анастомозата. Резултатите от Т-теста на Student за независими променливи показва статистически значима разлика и по отношение на регистрираните стойности на серумен хемоглобин и еритропоетиновите нужди на пациентите в двете групи ($p < 0.05$), но не се установява статистически значима разлика по отношение на серумния албумин, чиято средна стойност за наблюдавания период в група 1 е 38.24g/l, а в група 2 - 37.52g/l ($t = 1.564$ $p = 0.607$), както и по отношение на pPCR със средни стойности в двете групи съответно 1.19 и 1.18 ($t = 1.234$, $p = 0.896$). На фиг.7 са представени данните от вариационния анализ и Student's T-test за регистрираните нива на серумен хемоглобин (g/l) и приложената средноседмична ECA доза (UI/week) при пациентите в двете групи. Прави впечатление, че въпреки рандомизацията на пациентите на идентична доза бързодействащ ECA (47 UI/kg) при старта на проучването, в края на периода хемоглобиновите нива в групата на AVF са сигнификантно по-високи при значителна редукция в приложената ECA доза спрямо групата на PC ($p < 0.05$).



Фиг.7 – Влияние на постоянния съдов достъп и диализната доза върху постигнатите Hgb –нива (g/l) и приложената средноседмична ECA доза (UI/week).

Резултатите демонстрират и редуцирана честота на отчетените хоспитализации и смъртност (фиг.8) при пациентите със съдов достъп на избор – AVF ($\chi^2 = 12.867$, $p = 0.002$), ($\chi^2 = 19.240$, $p = 0.001$). Като най-чести причини за хоспитализация в група 1 са регистрирани

тромбозата на съдовия достъп и сърдечно-съдовите инциденти с честота 9.8%, докато в група 2 водещите причини за хоспитализация са катетър-асоцираните инфекции, а на второ място - сърдечно-съдовите и мозъчно-съдовите инциденти с честота 33.5%. Отчетената обща смъртност в изследваната група е 6.3%, като сигнификантно по-висока смъртност - 9.1% от всички смъртни случаи се отчита в групата с РС ($\chi^2=19.240$, $p=0.001$) поради усложнения от катетър-асоциран сепсис, докато смъртността в групата на AVF е 2.3%. Анализът на данните показва, че релативния риск от смърт в групата на РС е 4.29 пъти по-висок (RR 4.29; CI95% 0.4989 - 36.8151, $p<0.001$). Най-честа причина за смърт при пациентите с AVF са били сърдечно-съдовите инциденти, които са и водеща причина за смърт в диализната популация.

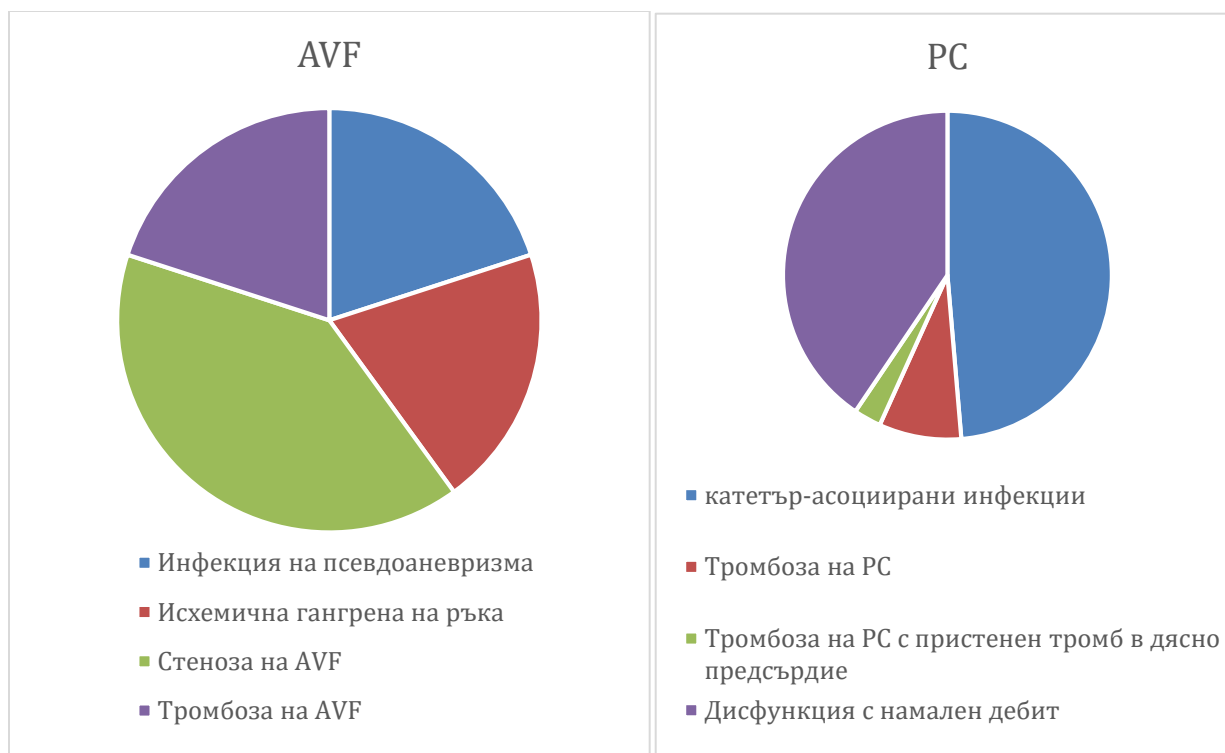


$\chi^2=19.240$, $p=0.001$

$\chi^2=12.867$, $p=0.002$

Фиг.8 Процентно разпределение на регистрираната смъртност и хоспитализации при пациенти с различни видове постоянен съдов достъп за двугодишен период на наблюдение.

На фиг.9 са представени най-честите усложнения в двете групи за двугодишния период на наблюдение.



Фиг. 9 Усложнения при пациенти, използващи AVF и PC за двугодишен период

5.2 ОЛ-ХДФ и ефекта ѝ върху клиничния резултат и прогнозата на пациента. Конвективен обем (Qo).

На табл. са представени средната възраст и постигнатите средни стойности на показателите за адекватност и хранителен статус на две групи пациенти, провеждащи онлайн-хемодиафилтрация (ОЛ-ХДФ) и конвенционална диализа (ХД) за двугодишен период.

От проведения Т-тест на Student се установи сигнификантна разлика ($p < 0.05$) на изследваните показатели в двете групи (табл) с изключение на регистрираните нива на серумен албумин на втората година от наблюдението ($t=1.20289$, $p=0.238$). Резултатите демонстрират значително по-високи стойности на показателите за диализна адекватност и хранителен статус при пациентите на ОЛ-ХДФ, което се асоциира с постигнато по-високо качество на живот в неговата обективна компонента. За това допринасят и сигнификантно по-високите стойности на серумен хемоглобин в групата, постигнати при значително по-ниска еритропоетинова доза.

Таблица 11

Показател X±SD	2020г ОЛ-ХДФ n=22	2020г ХД n=19	2020г t -test P value	2021г ОЛ-ХДФ n=21	2021г ХД n=14	2021г t -test P value
Възраст	53.9±11.96	56.63±11.07	t=-0.734 p=0.467	55.6±11.78	55.64±11.12	t=-0.738 p=0.465
spKt/V	1.82±0.12	1.3±0.11	t=14,52 p<0.00001	1.83±0.25	1.37±0.08	t=7.54 p<0.00001
URR %	79,46±1.45	69.01±5.8	t=7.647 p<0.00001	79.21±3.56	71.86±2.99	t=6.36 p<0.00001
nPCR (g/kg/d)	1.28±0.12	1.16±0.11	t=3.215 p=0,003	1.31±0.12	1.2±0.05	t=3.48 p=0.0024
Alb (g/l)	38.90±5.4	35.74±3.19	t=2.275 p=0.029	38.17±3.96 4.05	36.64±2.98	t=1.20289 p=0.238
Hgb (g/l)	111.64±4.4 3	102.32±5.19	t=6.20 p<0.00001	112.15±6.86	104.14±4.73	t=3.64 p<0.00001
ЕСА (UI/week)	5681±1742	9947±2328	t=6.53 p<0.00001	6142±2080	9714±1749	t=-4.01 p=0.000162

На таблица 12 са представени резултатите от вариационния анализ и Т-теста на Student за изследваните групи по отношение на приложената ултрафилтрация (UF), конвективен обем (Qo) и епизодите на интрадиализна хипотония (ИДХ) с необходимото време за възстановяване (ВВ) на пациентите.

Таблица 12

Показател X±SD	2020г ХДФ n=22	2020г ХД n=19	2020г t -test P value	2021г ХДФ n=21	2021г ХД n=14	2021г t -test P value
UF (l)	3905±413	4042±414	t=-1.061 p=0.295	3890±274	3743±408	t=1.146 p=0.265
Qo (l)	24.73±0.98	-	-	22.57±4.31	-	-
ВВ (h)	2.86±2.61	5.79±4.52	t=-2.58 p=0.014	1.53±0.59	5.57±5.78	t=-2.51 p=0.026
ИДХ (%)	27%	42%	t=-0.986 p=0.165	4.8%	35.8%	t=-1.753 p=0.043

Получените резултати демонстрират значително по-кратко ВВ в групата на ОЛ-ХДФ в сравнение с ХД. За 2020г. регистрираната средна стойност на ВВ при пациентите на ОЛ-ХДФ е $2.86 \pm 2.61h$ срещу $5.79 \pm 4.52h$ за пациентите на ХД, а за 2021г. - $1.53 \pm 0.59h$ за ОЛ-ХДФ срещу $5.57 \pm 5.78h$ за ХД. Прави впечатление по-високата честота на ИДХ при конвенционалната ХД и въпреки, че през първата година от наблюдението разликата не е със статистическа значимост ($t=-0.986$, $p=0.165$), в края на проучването се демонстрира изразения ефект на конвективните терапии върху хемодинамиката ($t=-1.753$ $p=0.043$). Резултатите отчитат значителна редукция на епизодите на ИДХ в групата на ОЛ-ХДФ от 27% през 2020г. на 4.8% през 2021г. ($t=1.74939$, $p=0.044257$) и вторично подобро време за възстановяване. Този ефект е резултат на корекцията на приложения конвективен обем (табл. 13) в хода на наблюдението, който се откроява като основния фактор, определящ клиничния резултат.

Таблица 13 Честота на ИДХ след корекция на Qo.

ОЛ-ХДФ	2020	2021	t -test
X±SD	n=22	n=21	P value
Qo (l)	24.73±0.98	22.57±4.31	t =2.23053 p=0.015623
ВВ (h)	2.86±2.61	1.53±0.59	t=2.29736 p=0.013388
ИДХ (%)	27%	4.8%	t =1.74939, p=0.044257

Резултатите от разпределението на пациентите в три възрастови групи демонстрират (табл.14), че възрастта е факторът, повлияващ хемодинамичната стабилност по време на процедурата, а от там и размера на приложения конвективен обем ($p<0.05$). Прави впечатление, че пациентите в горния тертил (64-79г) имат сигнификантно по-висока честота на ИДХ при приложение на висок конвективен обем - $Qo>20$ литра ($t=-3.03489$, $p=0.004457$). Резултатите показват, че редукцията на последния ($t=4.04289$, $p<0.0001$) при тези пациенти води до подобрена поносимост на процедурата и скъсено време за възстановяване. Това разбира се, е за сметка на постигнатия клиничен резултат - регистрират се статистически значими разлики по отношение на получената диализна доза, както и тенденция към покачване на приложената еритропоетина доза. (табл.15)

Таблица 14 Средни стойности на изследваните показатели за различни възрастови групи, провеждащи ОЛ-ХДФ и ХД

Показател X±SD	2020			2021		
	T1 32-47г	T2 48-63г	T3 64-79г	T1 32-47г	T2 48-63г	T3 64-79г
Терапия	Онлайн ХДФ					
spKt/V	1.84±0.10	1.9±0.12	1.73±0.04	2.0±0.10	1.96±0.08	1.57±0.24
URR %	79.55±0.82	80.15±2.02	79.01±0.72	81.16±1.13	81.46±1.86	75.73±3.13
nPCR (g/kg/d)	1.38±0.04	1.34±0.07	1.14±0.07	1.4±0.06	1.36±0.07	1.17±0.05
Alb (g/l)	42.53±0.60	41.35±4.18	32.9±3.37	42.48±2.02	39.65±2.43	33.98±7.73
Hgb (g/l)	112.5±4.03	112.8±4.83	109.75±4.65	111.4±6.84	116±6.27	108.5±6.54
ECA (UI/week)	4666±1032	4666±1032	7000±1511	4800±1095	4625±1767	8500±3338
Qo	24.5±1.22	24.6±1.03	24.8±0.99	25±0.70	25.37±0.74	18.25±4.52
ИДХ	0%	0%	75%	0%	0%	12.5%
ВВ	1.16±0.40	1.5±0.54	5.5±2.72	1.12±0.21	1.25±0.46	2.13±0.35
Терапия	Конвенционална ХД					
spKt/V	1.35±0.07	1.27±0.11	1.28±0.13	1.39±0.03	1.34±0.09	1.41±0.07
URR %	71.4±3.97	67.16±6.61	69.48±5.98	72.84±2.27	70.02±3.12	73.26±2.83
nPCR (g/kg/d)	1.21±0.02	1.10±0.10	1.21±0.11	1.2±0.01	1.16±0.05	1.25±0.05
Alb (g/l)	36.98±1.23	33.68±2.85	37.43±3.5	37.28±1.3	33.88±3.15	39.28±0,33
Hgb (g/l)	105.6±6.58	98.5±2.07	104.6±3.98	104.4±3.84	101.8±4.6	108.4±6.51
ECA (UI/week)	8400±2509	11125±1642	9666±2658	9200±1643	10600±1949	9000±1732
ИДХ	0%	87%	16.5%	20%	90%	4%
ВВ	3.8±2.68	7.87±5.30	4.66±3.98	4.0±2.23	9.8±8.67	2.2±0.44

Таблица 15 Сравнителен анализ на постигнатия резултат при пациенти на възраст 64-79г, провеждащи ОЛ-ХДФ за двугодишен период на наблюдение при корекция на Qo.

Показател	2020	2021	t-test p value
Qo (l)	24.87±0.99	18.25±4.52	t=-4.04289, p<0.0001
ИДХ	75%	12.5%	t=-3.03489, p=0.0044
ВВ (h)	5.5±2.72	2.12±0.35	t=3.4733, p=0.002
Kt/V	1.73±0.04	1.57±0.24	t=1.7975, p=0.04
URR (%)	79.01±0.72	75.73±3.13	t=-2.877, p=0.006
nPCR	1.14±0.07	1.17±0.05	t=-0.979, p=0.17
Alb (g/l)	32.9±3.37	33.98±7.73	t=0.80, p=0.218
Hgb (g/l)	109.75±4.65	108.5±6.54	t=0.44, p=0.333
ECA (UI/week)	7000±1511	8500±3338	t=1.15, p=0.13

Резултатите от Т-теста на Student не установиха статистически значима разлика ($p>0.05$) по горепосочените показатели между първата и втората година на проучването в останалите възрастови групи на ОЛ-ХДФ – първи (32-47г) и втори тертил (48-63г). Такава не се доказва и за нито една възрастова група в рамките на конвенционалната хемодиализа ($p>0.05$).

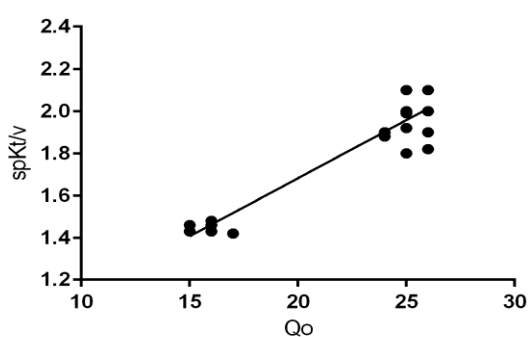
Не бива да се negliжира, че **след корекция на конвективния обем** получените средни стойности за $spKt/V$ ($t=1.37$, $p=0.09$) и $URR\%$ ($t=1.43$, $p=0.08$) в третия тертил са **напълно сравними** с тези в същата възрастова група, провеждаща ХД (табл. 16). Сигнификантна разлика се установява единствено по отношение на параметрите на хранителния статус – $nPCR$ ($t=-2.59$, $p=0.01$) и серумен албумин ($t=-6.64$, $p<0.001$), които са значително по-високи в групата на ХД. Не се наблюдава достоверна разлика между двете групи след корекцията на Q_0 по отношение на постигнатите нива на серумен хемоглобин, приложена еритропоетинова доза, епизоди на ИДХ и време за възстановяване ($p>0.05$).

Таблица 16 Сравнителен анализ на резултатите, постигнати при пациенти на ОЛ-ХДФ и ХД във възрастова група 64-79г за двугодишен период на наблюдение

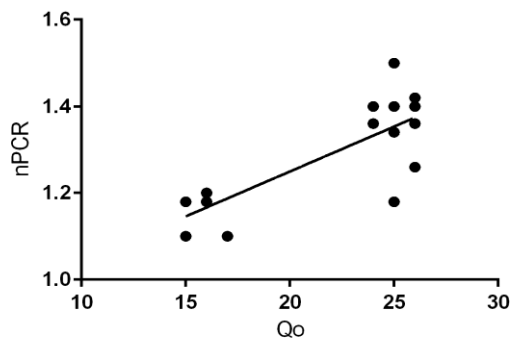
Показател X±SD	2020 ол-хдф	2020 хд	t-test p value	2021 ол-хдф	2021 хд	T- test P value
Q ₀ (l)	24.87±0.99	-	-	18.25±4.52	-	-
ИДХ	75%	16.5%	t=2.44, p=0.015	12.5%	4%	t=0.77, p=0.23
ВВ (h)	5.5±2.72	2.66±1.98	t=3.483, p=0.018	2.12±0.35	2.2±0.44	t=-0.33, p=0.37
Kt/V	1.73±0.04	1.28±0.13	t=8.61, p<0.0001	1.57±0.24	1.41±0.07	t=1.37, p=0.09
URR (%)	79.01±0.72	69.48±5.98	t=4.52, p=0.0003	75.73±3.13	73.26±2,83	t=1.43, p=0.08
nPCR	1.14±0.07	1.21±0.11	t=-1.35, p=0.10	1.17±0.05	1.25±0,05	t=-2.59, p=0.01
Alb (g/l)	32.9±3.37	37.43±3.5	t=-2.43, p=0.015	33.98±7.73	39.28±0,33	t=-6.64, p<0.001
Hgb (g/l)	109.75±4.65	104.6±3.98	t=2.14, p=0.026	108.5±6.54	108.4±6,51	t=0.02, p=0.48
ECA (UI/week)	7000±1511	9666±2658	t=-2.38, p=0.017	8500±3338	9000±1732	t=-0.3,p=0.38

Анализът демонстрира, че постигнатите сигнификантно по-високи стойности на изследваните параметри при приложен висок Q_0 в горния тертил на ОЛ-ХДФ са асоциирани с хемодинамична нестабилност и удължено време на възстановяване, които не се наблюдават в съответната възрастова група, провеждаща ХД. При младите индивиди на възраст 32-47г. и пациентите на средна възраст 48-63г., резултатите са в полза на ОЛ-ХДФ терапията с висок Q_0 , в чиято група се регистрират значително по-високи стойности на показателите за диализна адекватност, хранителен статус и анемичен синдром при намалена ЕСА доза, скъсено време за възстановяване и стабилна хемодинамика. ($p < 0.05$). (табл. 14)

Интерес представлява фактът, че през първата година на проучването при приложение на стандартен висок $Q_0 > 20$ литра при всички пациенти, не се установяват корелационни връзки с изследваните показатели ($r = 0.0001$, $p > 0.05$), въпреки постигнатата висока диализна доза. Това обаче значително се променя, след адаптирането му съгласно индивидуалните особености на пациента - с корекция спрямо възраст и хемодинамика. Като резултат на втората година се установява силна положителна корелационна зависимост на Q_0 със $spKt/V$ ($r = 0.91$, $p < 0.0001$, $R^2 = 0.86$) и $nPCR$ ($r = 0.74$, $p < 0.0001$, $R^2 = 0.68$). На базата на регресионен анализ се установи, че Q_0 има най-силна предиктивна стойност по отношение на $spKt/V$, следван от $nPCR$ (фиг.10)



$$Y = 0.05507 * X + 0.5803$$



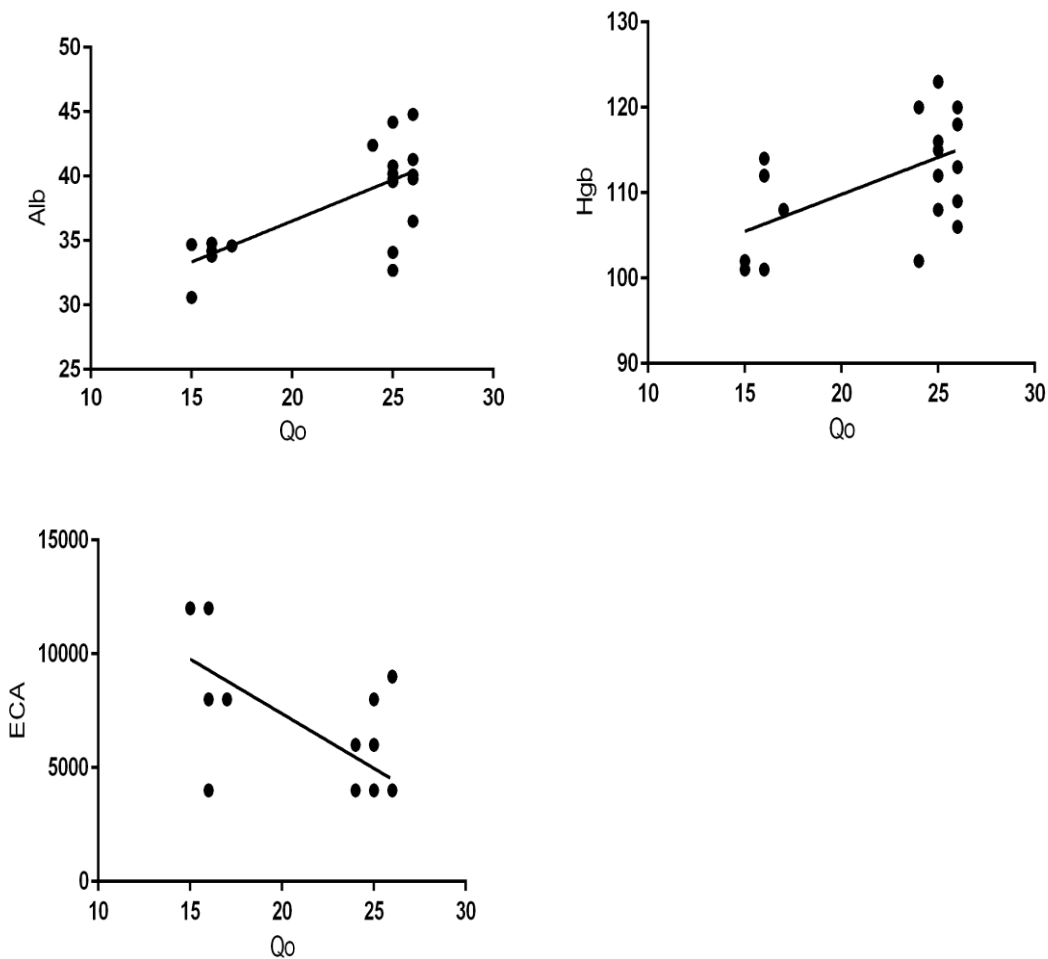
$$Y = 0.02072 * X + 0.8351$$

----- линия на регресия

- Наблюдавани стойности

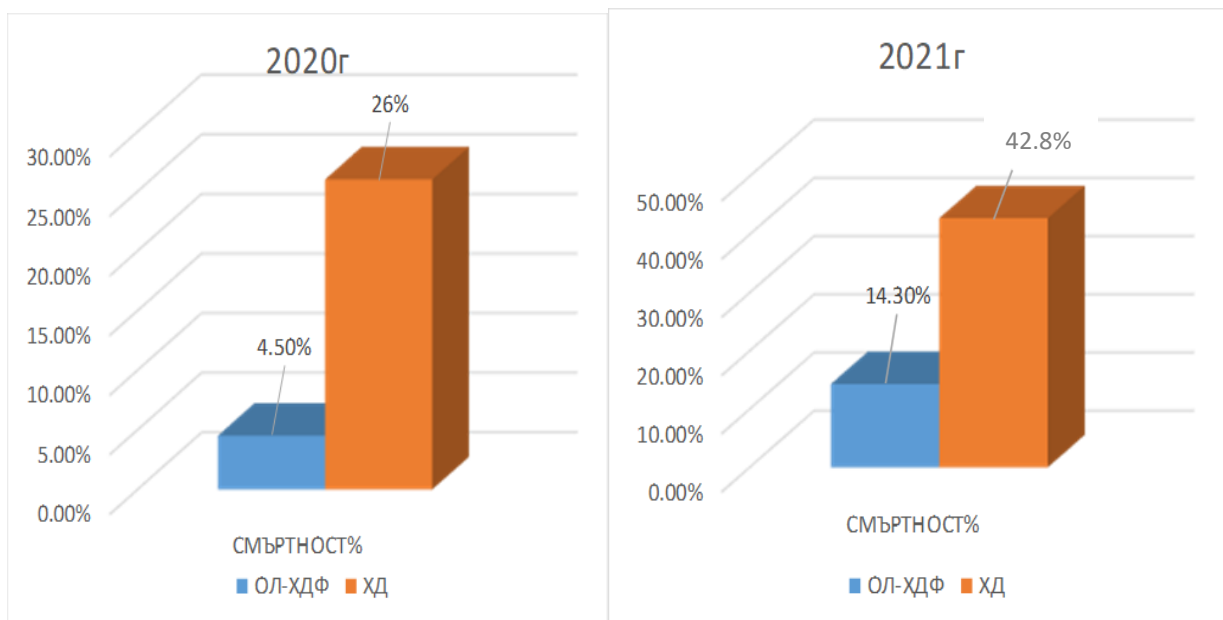
Фиг. 10 Регресионна зависимост на Q_0 със $spKt/V$ и $nPCR$.

Умерена позитивна корелация се отчете и с нивата на серумния албумин ($r = 0.68$, $p < 0.0001$, $R^2 = 0.48$) и хемоглобин ($r = 0.55$, $p < 0.0001$, $R^2 = 0.30$). По отношение на приложената еритропоетинова доза се установи висока отрицателна корелация ($r = -0.7143$, $p < 0.001$, $R^2 = 0.51$) (фиг.11).



Фиг. 11 Зависимост между Qo (l) и нивата на серумен албумин (g/l), хемоглобин (g/l) и приложена седмична ECA доза (UI/week).

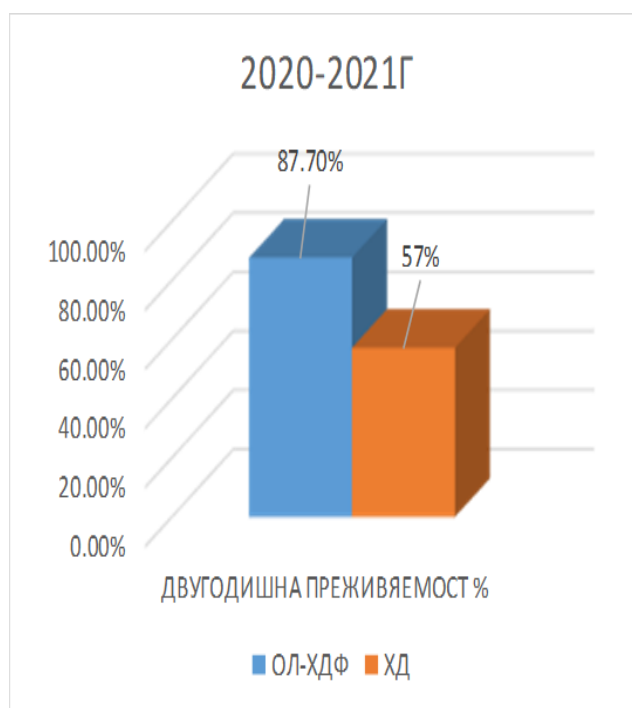
Получените резултати демонстрират и сигнификантни разлики в нивата на годишната смъртност, отчетена в двете групи (фиг.12). Регистрираната обща смъртност за 2020г. е 14.7%. За групата на ОЛ-ХДФ тя е 4.5%, а за групата на конвенционалната ХД - 26% ($\chi^2=18.478$ V=0.521, p=0.001). За 2021г. общата смъртност при наблюдаваните пациенти е 25.8%. За пациентите на ОЛ-ХДФ – 14.3%, а за тези на ХД – 42.8% ($\chi^2=13.147$, V=0.513, p=0.001). Анализът на данните показва, че релативният риск от смърт в групата на ХД е 3.6 пъти по-висок (RR 3.59; CI 95% 1.2531 - 10.2467, p<0.001) в сравнение с ОЛ-ХДФ. Водеща причина за смърт в групата на ОЛ-ХДФ за двугодишния период на наблюдение е катетър асоциираният сепсис, докато в групата на ХД – на първо място са сърдечно-съдовите инциденти. В края на периода двугодишната преживяемост при пациентите на ОЛ-ХДФ е 87.7%, докато в групата на ХД е значително по-ниска– 57.2%. (фиг.13).



$\chi^2=18.478$ $V=0.521$, $p=0.001$

$\chi^2=13.147$, $V=0.513$, $p=0.001$

Фиг. 12 Нива на смъртността при две групи пациенти, провеждащи ОЛ-ХДФ и ХД за двугодишен период на наблюдение.

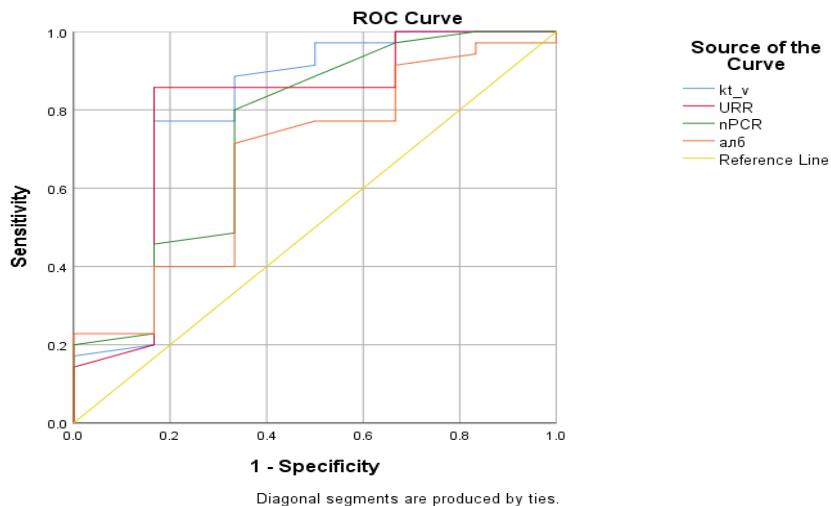


$\chi^2=19.240$, $V=0.439$, $p=0.001$

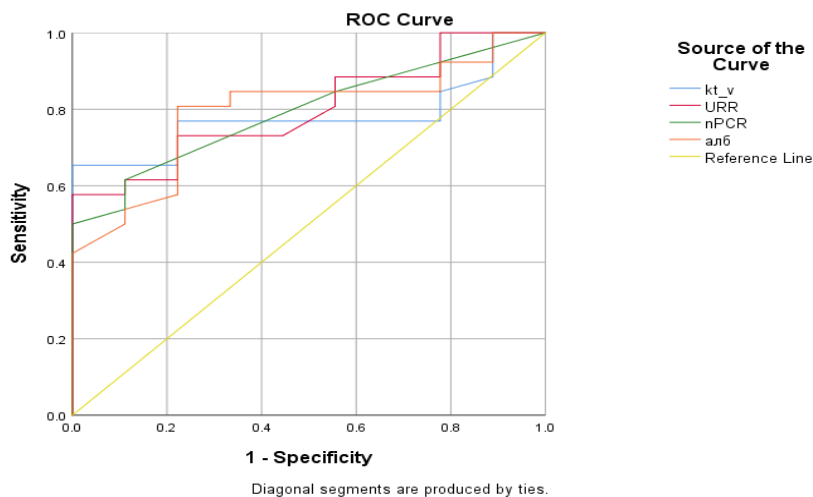
Фиг. 13 Двугодишна преживяемост при две групи пациенти, провеждащи ОЛ-ХДФ и ХД.

Рос-криви бяха използвани, за да се определят основните предиктори за влошен клиничен резултат и смърт в двете групи, както и степента на тяхната прецизност. (фиг.14)

ХД



ОЛ-ХДФ



Фиг.14 Рос-криви за оценка на предикторите за влошен клиничен резултат при ОЛ-ХДФ и ХД.

Рос-анализът демонстрира, че в групата на ХД основни предиктори за влошения клиничен резултат са на първо място spKt/V (AUC=0.805, 95% CI: 0.567-1.00, p=0.018) и URR% (AUC=0.790, 95% CI: 0.552-1.00, p=0.024) с критични стойности съответно

spKt/V<1.25 с чувствителност от 88.6% и специфичност 33.3% и URR<70.25% с чувствителност от 85.7% и специфичност 16.7%. pPCR и серумният албумин не достигнаха статистическа значимост като предиктори за смърт в нашата извадка.

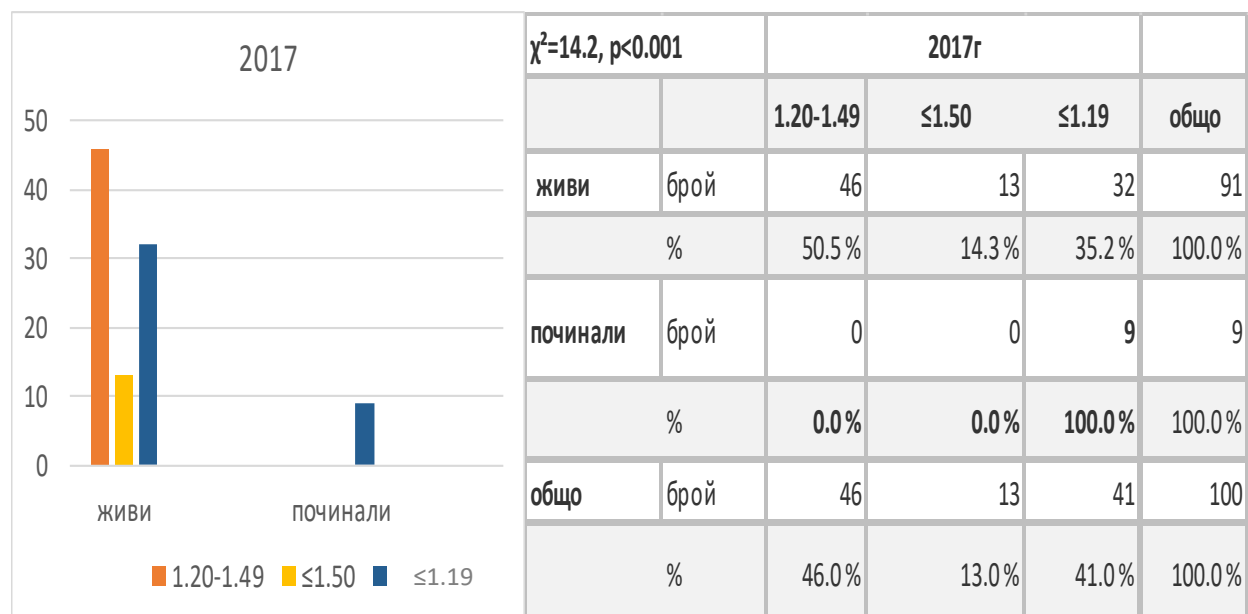
Резултатите от Roc-анализа в групата на ОЛ-ХДФ, показват, че освен spKt/V (AUC=0.780, 95% CI: 0.629-0.931, p=0.013) и URR% (AUC=0.799, 95% CI: 0.652-0.946, p=0.008) като основни предиктори за влошаване и смърт се очертават и показателите за хранителен статус - pPCR (AUC=0.793, 95% CI: 0.644-0.941, p=0.010) и серумен албумин (AUC=0.793, 95% CI: 0.637-0.949, p=0.010) с висока предиктивна стойност над 7. Регистрираните критични стойности за изследваните показатели в разглежданата извадка са съответно spKt/V<1.4 (чувствителност-76.9%; специфичност-22.2%), URR<74.4% (чувствителност-73.1%; специфичност-22.2%), pPCR<1.2 (чувствителност-61.5%; специфичност-11.1%) и серумен албумин <34.75g/l (чувствителност-84.6%; специфичност-33.3%). Въпреки високата си отрицателна предиктивна стойност с най-ниска чувствителност от изследваните показатели е pPCR. Като се има предвид, отрицателната предиктивна стойност на pPCR и серумен албумин и данните от дисперсионния анализ на възрастта с повишено внимание трябва да се подхожда към пациентите от третата възрастова група, провеждащи ОЛ-ХДФ.

5.4 Преживяемост и диализна адекватност.

Важен аспект и ключова детерминанта за оценка на качеството на провежданата диализа е постигнатата преживяемост. Във връзка с това беше проведен Survival-анализ за 5 годишен период (2017-2021г), който оцени ефекта на доставената диализна доза върху изследваната популация. Пациентите бяха рандомизирани в 3 групи според стойностите на spKt/V като критерий за диализна адекватност: ниска диализна доза - spKt/V≤1.19, адекватна (стандартизирана съгласно критериите на KDOQI 2015г.) - spKt/V=1.2-1.49 и висока (нестандартизирана) диализна доза spKt/V≥1.5.

За 2017г. при средна годишна доставена доза spKt/V=1.25±0.20 резултатите демонстрират най-висок процент на преживяемост от общата извадка в групата на стандартната диализна доза - 50.5% и въпреки, че за групата на високата диализна доза той е едва 14.3% и на пръв поглед изглежда значително по-нисък в сравнение с другите две групи, трябва да имаме предвид, че това се дължи на размера на извадката. На практика в двете подгрупи за стандартна и висока диализна доза преживяемостта е 100%. Тестът χ^2 доказва силната връзка на смъртността с диализна доза spKt/V≤1.19 ($\chi^2=14.2$, p<0.001), като на практика в тази група последната е 100% (табл. 17)

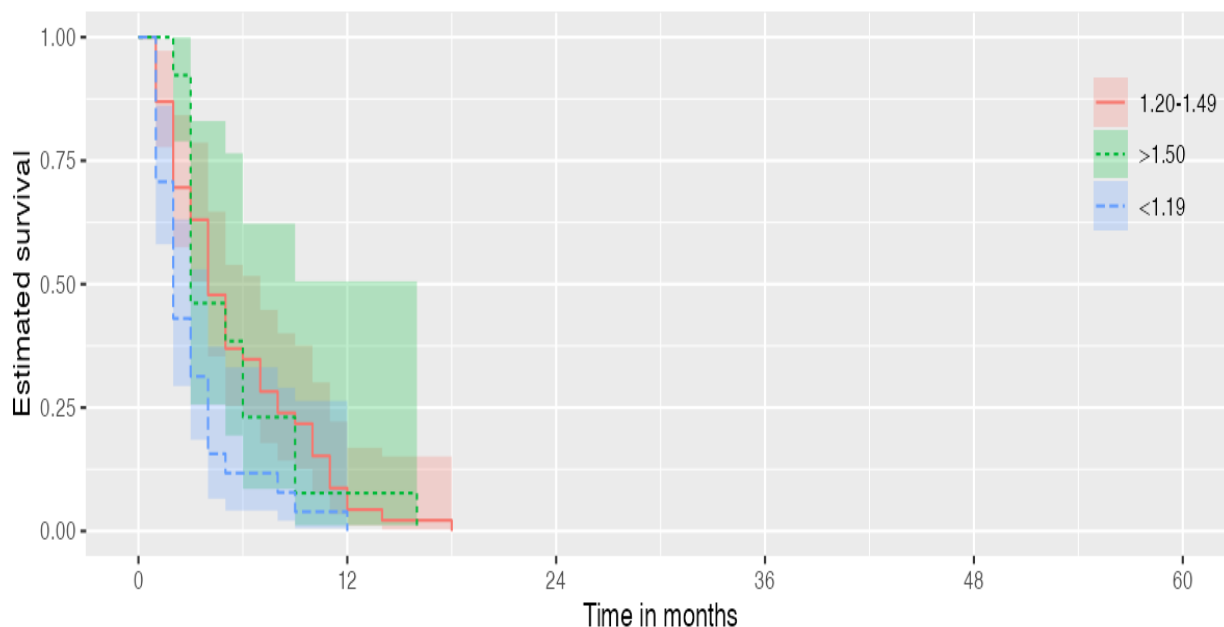
Таблица 17 Връзка на смъртността с доставената диализна доза 2017г (χ^2 test)



Резултатите от проведения Survival-анализ демонстрират, че средната годишна преживяемост или времето, за което се очаква да оцелеят половината от индивидите в извадката, в най-високорисковата група е била 2 месеца (CI 95% 2-4), докато в групите на адекватната и високата диализна доза средната годишна преживяемост е съответно 4 месеца (CI 95% 4-7) и 3 месеца (CI 95% 3-NaN). На базата на регресионен анализ по Cox за пропорционален риск се оцени, че рискът от смърт в групата на $spKt/V \leq 1.19$ е 2.11 пъти по-висок в сравнение със стандартната диализна доза (HR 2.11 CI95% 1.32-3.39, $p=0.002$), докато в групата на високата диализна доза в началото на проучването, същият е без статистически значима разлика– HR 1.03 (CI95% 0.55-1.93, $p=0.917$).

Бяха конструирани криви на очакваната преживяемост по метода на Kaplan-Meier, които ясно демонстрират, че за извадката от 2017г. с най-голямо преимущество по отношение на очакваната преживяемост е групата на стандартната диализна доза $spKt/V=1.2-1.49$ със средна очаквана преживяемост от 18 месеца, а на второ място се очертава групата на високата диализна доза с очаквана преживяемост от 16 месеца (фиг.15)

2017г



Фиг .15 Криви на очакваната преживяемост при различни дозови режими на ХД за 2017г.

Не бива обаче да се negliжира, че наклонът на кривата за групата на високата диализна доза е сравнително по-полегат и се стабилизира около шестият месец от лечението за разлика от групата на стандартната диализна доза, където наклонът на кривата е значително по-стръмен в първите 12 месеца, които се очертават като критични за настъпване на събитие, след което се наблюдава неговото стабилизиране. Разбира се, не бива да се пренебрегва и различният размер на извадките в отделните подгрупи. Независимо от това, кривата ясно демонстрира, че с най-висок риск от смърт и с най-малка очаквана преживяемост са пациентите, получили ниска диализна доза.

Резултатите от проведените анализи за 2018 и 2019 година не се различават съществено с първата година на проучването, въпреки покачването на средната годишна диализна доза съответно на $spKt/V=1.34\pm 0.15$ и $spKt/V=1.39\pm 0.20$. Тестът χ^2 отново потвърждава достоверната връзка на ниската диализна доза със смъртността. (табл 18 и 19)

Таблица 18 Връзка на смъртността с доставената диализна доза 2018г (χ^2 test)

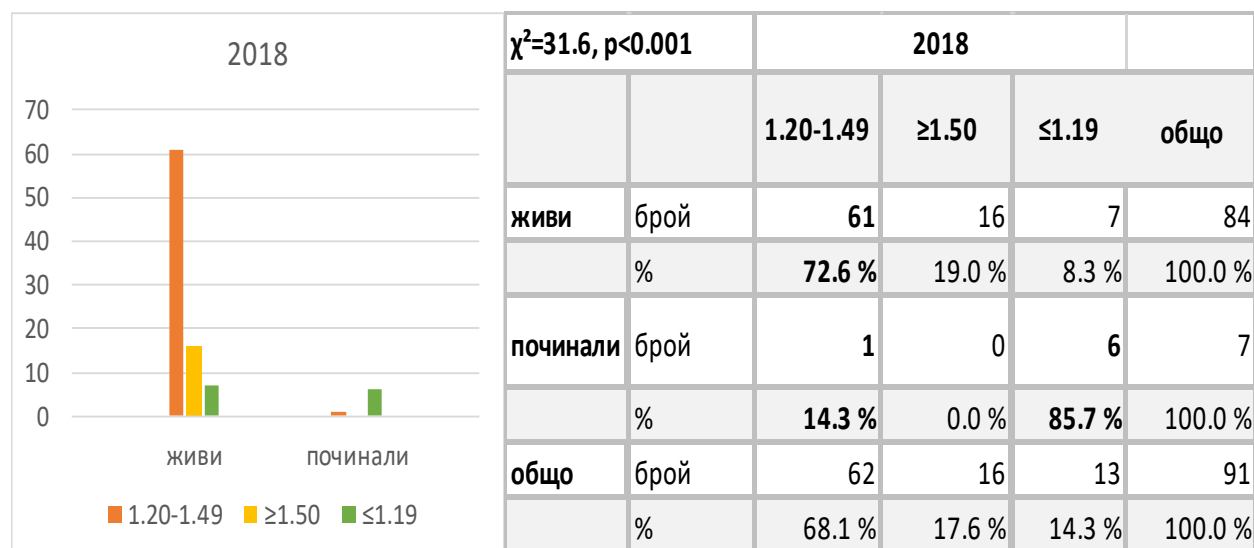
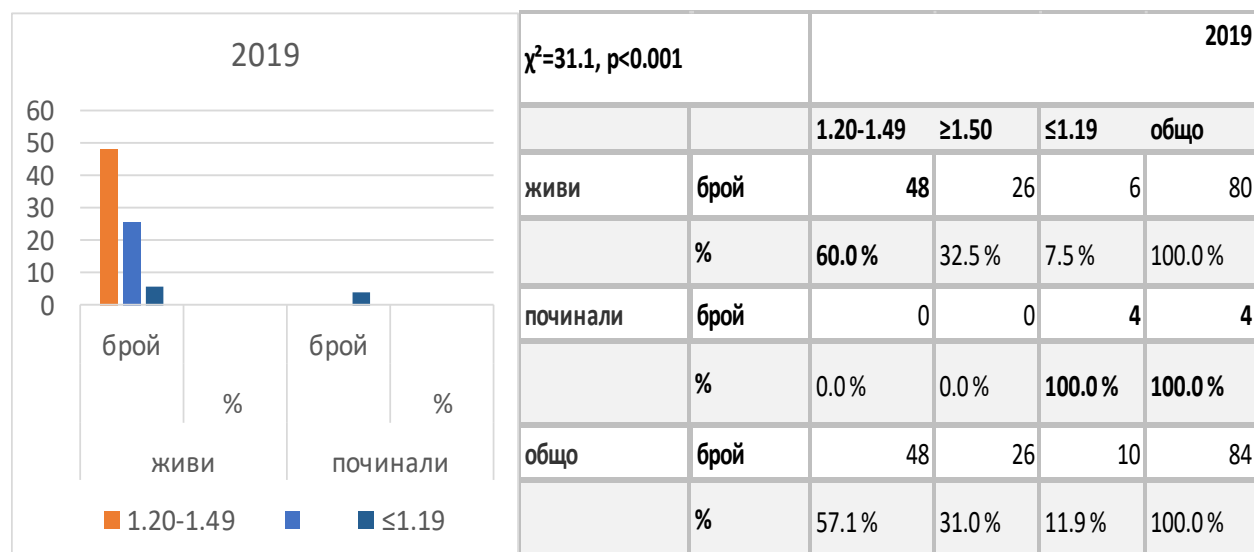


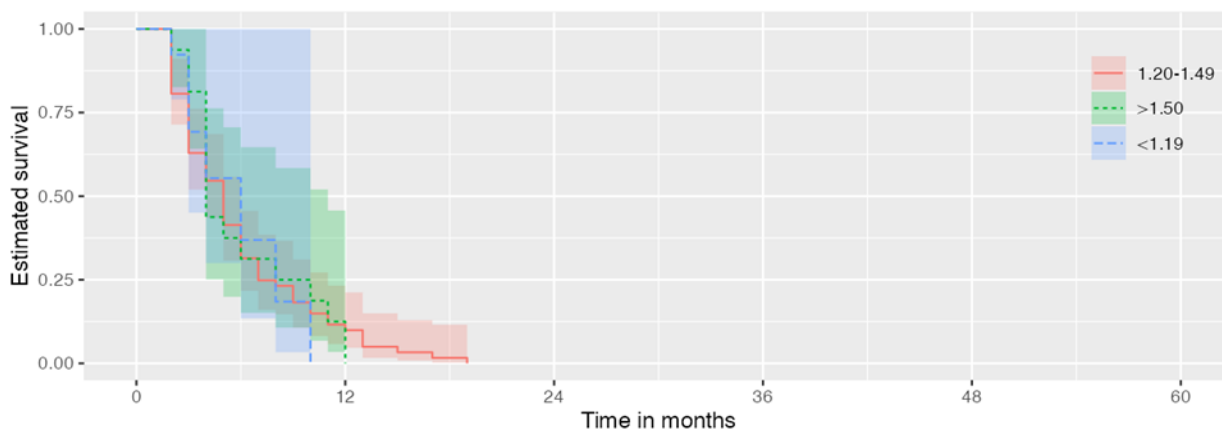
Таблица 19 Връзка на смъртността с доставената диализна доза 2019г (χ^2 test)



Независимо от това, проведенният регресионен анализ по Cox за 2018г. и 2019г. не демонстрира статистически значима разлика в риска от смърт ($p > 0.05$) за високодозовата и неадекватната диализа спрямо стандартната диализна доза: за 2018г. - HR 0.97 (CI 0.44-2.15, $p = 0.943$) при $spKt/V \leq 1.19$ срещу HR 1.04 (CI 95% 0.59-1.81, $p = 0.897$) за високата диализна доза; за 2019г. - HR 0.84 (CI 95% 0.52-1.37, $p = 0.493$) при $spKt/V \geq 1.5$ срещу HR 1.09 (CI 95% 0.46-2.57, $p = 0.848$) за $spKt/V \leq 1.19$. Въпреки липсата на статистически значима разлика, не може да се пренебрегне тенденцията към намаляване на риска от смърт в групата на високата диализна доза към края на третата година.

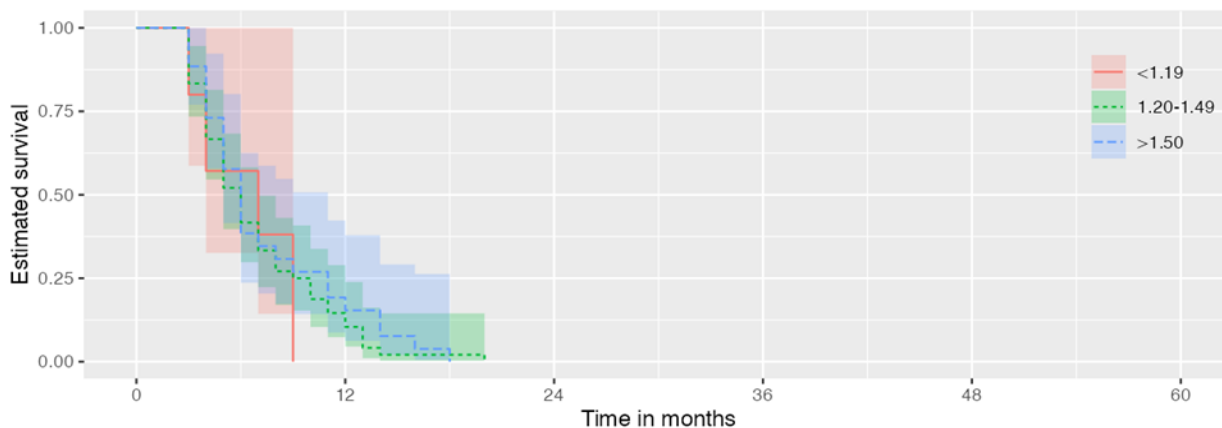
Кривите за преживяемост на Карлан-Майер потвърждават изложените по-горе резултати, а именно в първите три години от проучването с най-добра прогноза за преживяемост са пациентите със стандартна диализна доза с очаквана продължителност равна или по-голяма от 18 месеца, въпреки, че най-голяма стабилност на кривата се очертава при групата, получила висока диализна доза (фиг. 16 и 17).

2018



Фиг.16 Криви на очакваната преживяемост при различни дозови режими на ХД за 2018г.

2019



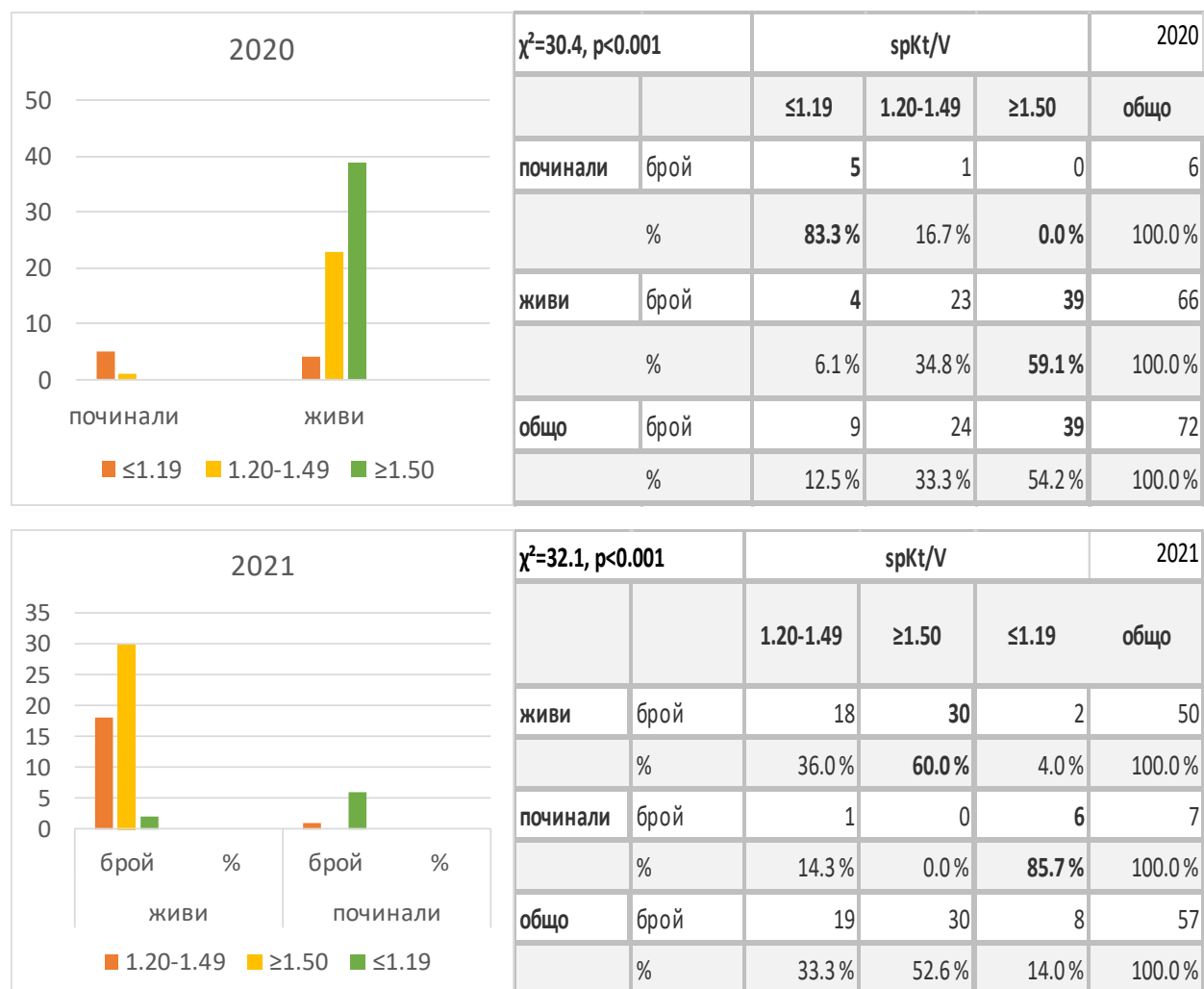
Фиг.17 Криви на очакваната преживяемост при различни дозови режими на ХД за 2019г.

Интерес представлява фактът, че резултатите от Survival-анализа се променят значително през последните две години от проучването с покачването на средната обща диализна доза за 2020г. - $spKt/V=1.54\pm 0.31$ и за 2021г. - $spKt/V=1.59\pm 0.32$. Тъй като за същия период

процентът годишна смъртност в наблюдаваната кохорта показва сигнификантен скок за сметка на COVID-19 инфекцията и нейните усложнения, която като респираторна инфекция не показва зависимост с доставената диализна доза ($p > 0.05$), за обективност на резултата от проведения Survival-анализ, съответните събития бяха премахнати от извадката.

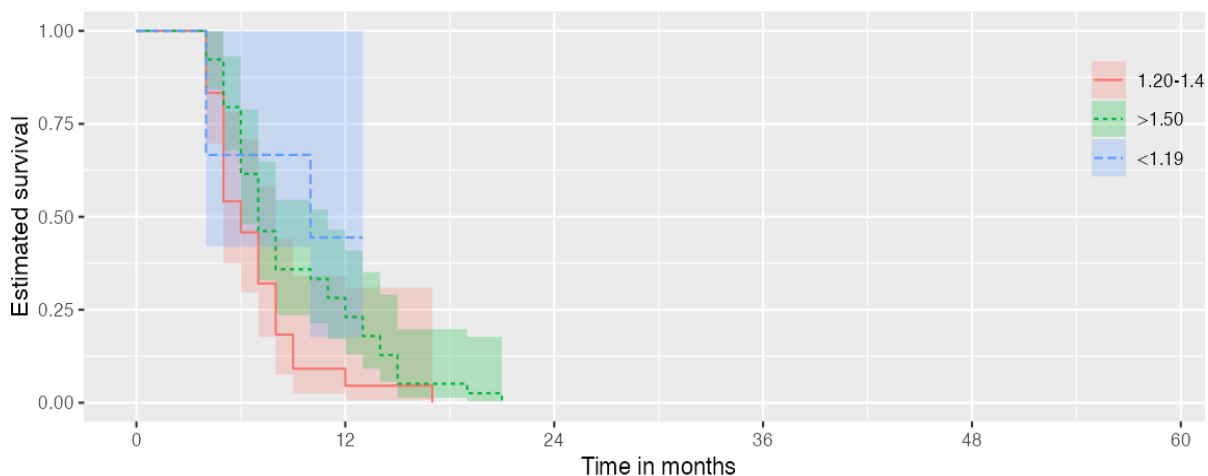
Анализът χ^2 отново демонстрира силната връзка на смъртността със $spKt/V \leq 1.19$ (табл. 20), но прави впечатление, че с покачването на общата диализна доза, преживяемостта вече е в полза на $spKt/V \geq 1.5$ ($p < 0.001$). От една страна това е свързано с повишената рехабилитация на пациентите с нарастване давността на провежданото диализно лечение, както се изтъкна между последната и доставената диализна доза съществува макар и слаба положителна корелация ($r = 0.41$ $p = 0.01$), а от друга страна е проява на дългосрочния ефект от покачването на диализната доза и въвеждането на ОЛ-ХДФ методиката в седмичната диализна схема на част от пациентите.

Таблица 20 Постигнати нива на преживяемост за 2020 и 2021г (χ^2 -тест)



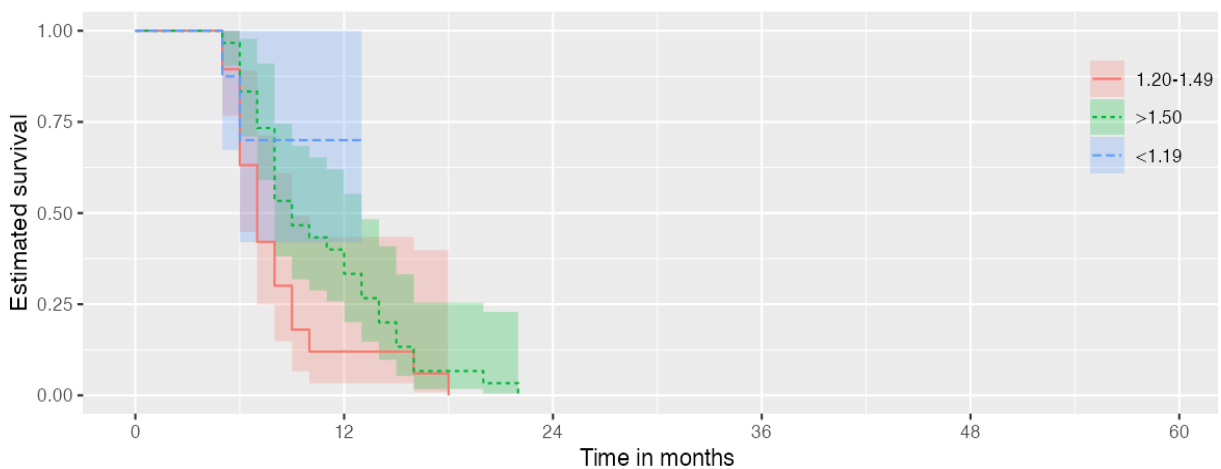
От регресионния анализ по Cox за 2020г. се потвърждава, че пациентите, получили висока диализна доза - $spKt/V \geq 1.5$, имат по-добра преживяемост при сигнификантно намален риск от смърт – HR 0.60 (CI 95% 0.35-1.02, $p=0.051$) в сравнение със стандартната диализна доза. Резултатът е подобен и за извадката от 2021г. с редуциран риск за $spKt/V \geq 1.5$ от HR 0.59 (CI 95% 0.32-1.08, $p=0.054$). Това се доказва и от Survival-кривите за съответния период, които ясно демонстрират значително по-високата очаквана преживяемост в групата на високата диализна доза (фиг.18 и 19).

2020г



Фиг .18 Криви на очакваната преживяемост при различни дозови режими на ХД за 2020г.

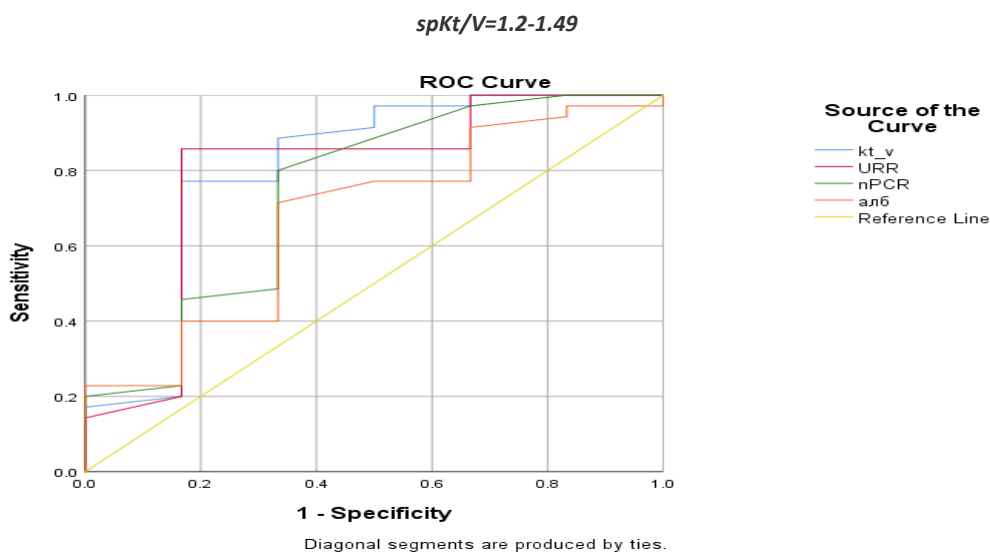
2021г

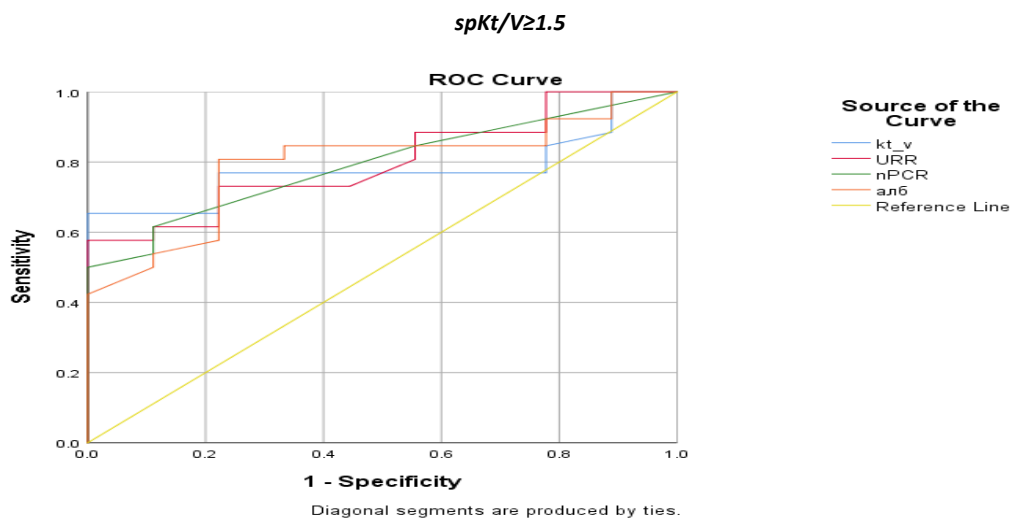


Фиг .19 Криви на очакваната преживяемост при различни дозови режими на ХД за 2021г.

От анализа на кривите прави впечатление, че с покачване на диализната доза, очакваната преживяемост в групата на $spKt/V \geq 1.5$ нараства до близо 24 месеца в сравнение с очакваните 12-16 месеца в първите три години на проучването. Следователно може да се направи заключението, че **дълготрайният ефект от покачването на диализната доза върху преживяемостта се проявява след третата година** и сигнификантно подобрява прогнозата на пациентите. Това се потвърждава и от регистрираната средна годишна преживяемост, която към третата година е изравнена за трите групи – средно 6 месеца, но в края на проучването се повишава сигнификантно при пациентите на високодозова ХД на 9 месеца.

Рос-криви (фиг.20) за групите на високата и стандартната диализна доза очертават и основните предиктори за смърт в извадката. Прави впечатление, че за стандартизираната диализна доза като основни предиктори за смърт се очертават $spKt/V$ (AUC 0.81, 95% CI: 0.581-1.00 $p=0.01$) и URR% (AUC 0.782, 95% CI: 0.541-1.00 $p=0.021$) с критични стойности $spKt/V < 1.21$ с чувствителност от 85.7% и специфичност 33.23% и $URR < 70.8\%$ с чувствителност от 82.9% и специфичност 16.7%. В групата на високата диализна доза към рисковите фактори освен $spKt/V$ (AUC=0.798, 95% CI: 0.668-0.952, $p=0.006$) и URR% (AUC=0.779 95% CI: 0.632-0.916, $p=0.011$) се добавят и параметрите на хранителния статус - nPCR (AUC=0.791, 95% CI: 0.654-0.936, $p=0.010$) и серумен албумин (AUC=0.794, 95% CI: 0.657-0.938, $p=0.012$), които не показаха статистическа значимост за групата на адекватната диализа. Регистрираните критични стойности за изследваните показатели в разглежданата извадка са съответно $spKt/V < 1.41$ (чувствителност-76.9%; специфичност 33.3%), $URR < 75.1\%$ (чувствителност-65.4%; специфичност-22.2%), $nPCR < 1.2$ (чувствителност 62.4%; специфичност-11.6%) и серумен албумин $< 35.2g/l$ (чувствителност-80.8%; специфичност-33.3%).





Фиг. 20 Roc-криви за оценка на предикторите за влошен клиничен резултат при $spKt/V=1.2-1.49$ и $spKt/V\geq 1.5$.

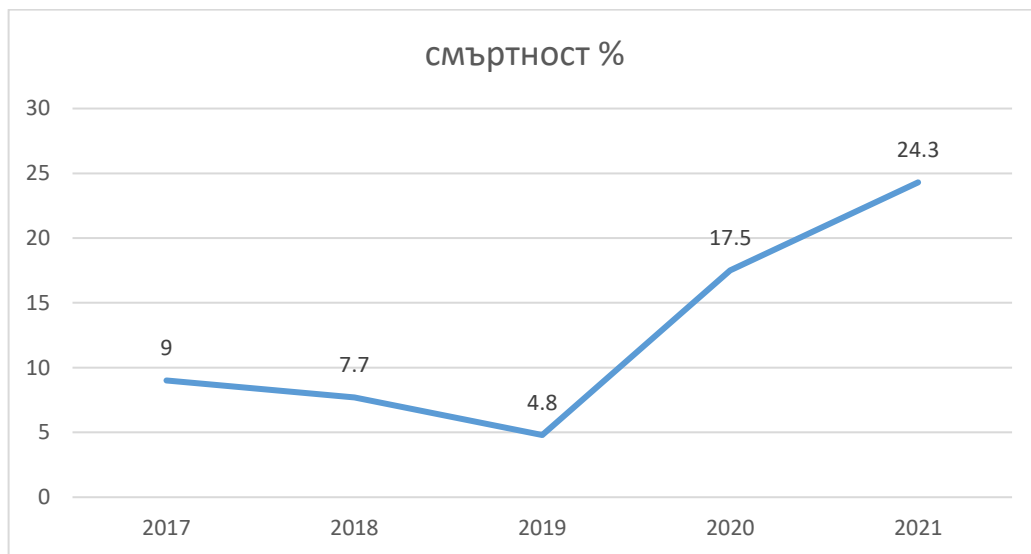
По отношение на регистрираната смъртност като основни причини се очертават сърдечно-съдовите инциденти - 45% от случаите, следвани от катетър-асоциирания сепсис-22% от случаите (фиг. 21)



Фиг.21 Основни причини за смърт за петгодишен период на наблюдение.

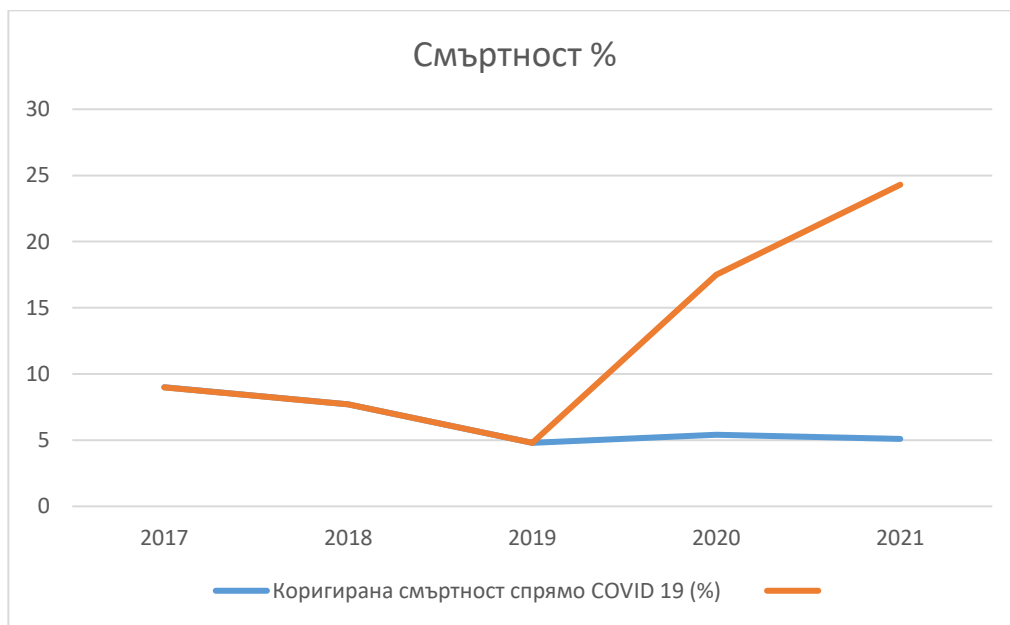
Както беше споменато по-горе през последните две години от проучването се наблюдава сигнификантен скок в нивата на годишната смъртност (фиг. 22) в резултат на COVID-19 инфекцията. Анализът на резултатите показва, че последната поразява тежко диализната

популация и достига до над 50% от общата годишна смъртност. За 2020г. COVID-19 смъртността е била 67.2% от общата смъртност в извадката, а за 2021г - 66.3%.



Фиг. 22 Регистрирана обща смъртност за периода 2017-2021г

На фиг. 23 е представена коригираната спрямо COVID-19 обща смъртност в извадката.



Фиг. 23 Крива на коригираната смъртност за периода 2017-2021г

Коригираната крива на смъртността ясно демонстрира сигнификантното намаление на общата смъртност с покачването на диализната доза за петгодишния период на наблюдение. Въпреки, че не се установи връзка на смъртността с основното бъбречно заболяване в извадката ($\chi^2=1.844$, $V=0.192$, $p=0.398$) с най-малка преживяемост се очертаха пациентите със захарен диабет със средна годишна преживяемост от 3.5 месеца, а с най-добра прогноза – пациентите с хронични гломерулонефрити със средна годишна преживяемост от 10 месеца. Както вече беше изложено, най-висока смъртност очаквано се регистрира в групата на ниската диализна доза, следвана от групата на адекватната диализна доза. Не бива да се пренебрегва, че високата диализна доза винаги трябва да се интерпретира заедно с показателите за хранителен статус – nPCR и серумен албумин, което се потвърждава и от проведения Рос-анализ. В много случаи привидно „високата“ диализна доза е резултат на малнутриция – намаление на обема V в уравнението на Daugirdas.

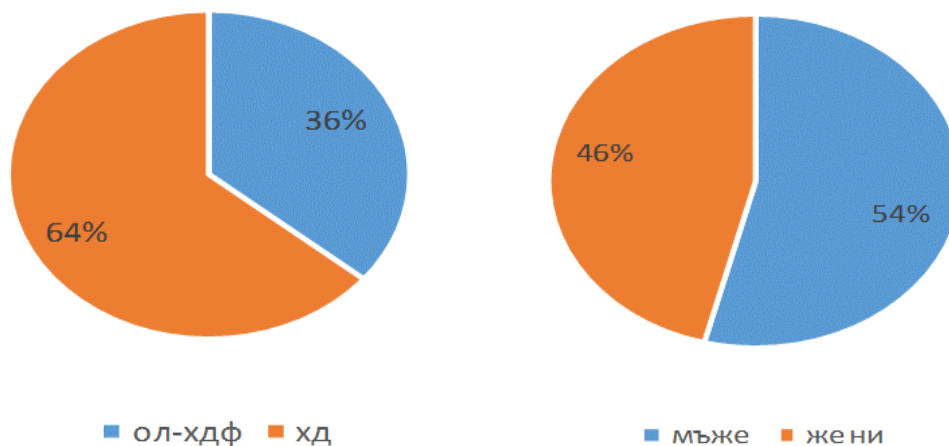
5.5 Резултати за постигнато индивидуално качество на живот и връзка с диализното предписание.

Изследването е проведено сред представителна извадка от 50 респондента на наблюдаваната популация със средна възраст 57.14 ± 11.84 години (диапазон 33-80г) и средна давност на диализно лечение 9.04 ± 4.27 години (диапазон 4-25г). 54% от респондентите са били мъже ($n=27$), а 46% - жени ($n=23$). 62% са били със средно образование ($n=31$), 15.3% - с основно ($n=8$), а 22.7% - с висше образование ($n=11$). За разглеждания период от една година пациентите са получили средна диализна доза $spKt/V=1.64 \pm 0.32$ (диапазон 1.06-2.10), като 32 (64%) са провеждали конвенционална хемодиализа с диализатори с ниска пропускливост, а 18 (36%) от тях са включени на онлайн-хемодиафилтрация. От тях 54% са получили висока диализна доза - $spKt/V \geq 1.5$, 36% адекватна диализна доза - $spKt/V = 1.2-1.49$ (стандартизирана по KDQOI 2015г) и 10% са получили ниска диализна доза - $spKt/V \leq 1.19$. Ниският процент болни в последната категория се дължи на по-увреденото им общо състояние и нежелание за участие в анкетата. Последната, разглежда субективната компонента на качеството на живот, свързано със здравето и включва собствената оценка на пациента по отношение на усещането за физическа активност и емоционално здраве, бъбречното заболяване и ефектът му върху ежедневието, както и удовлетвореността от доставените здравни услуги.

На таблица 21 е представено разпределението на пациентите в отделните групи по давност на диализно лечение, възраст и дозов режим, а на фиг.24 разпредението по пол и вид на приложената диализна техника.

Таблица 21 Разпределение на изследваните пациенти по давност на диализно лечение, възраст и дозов режим

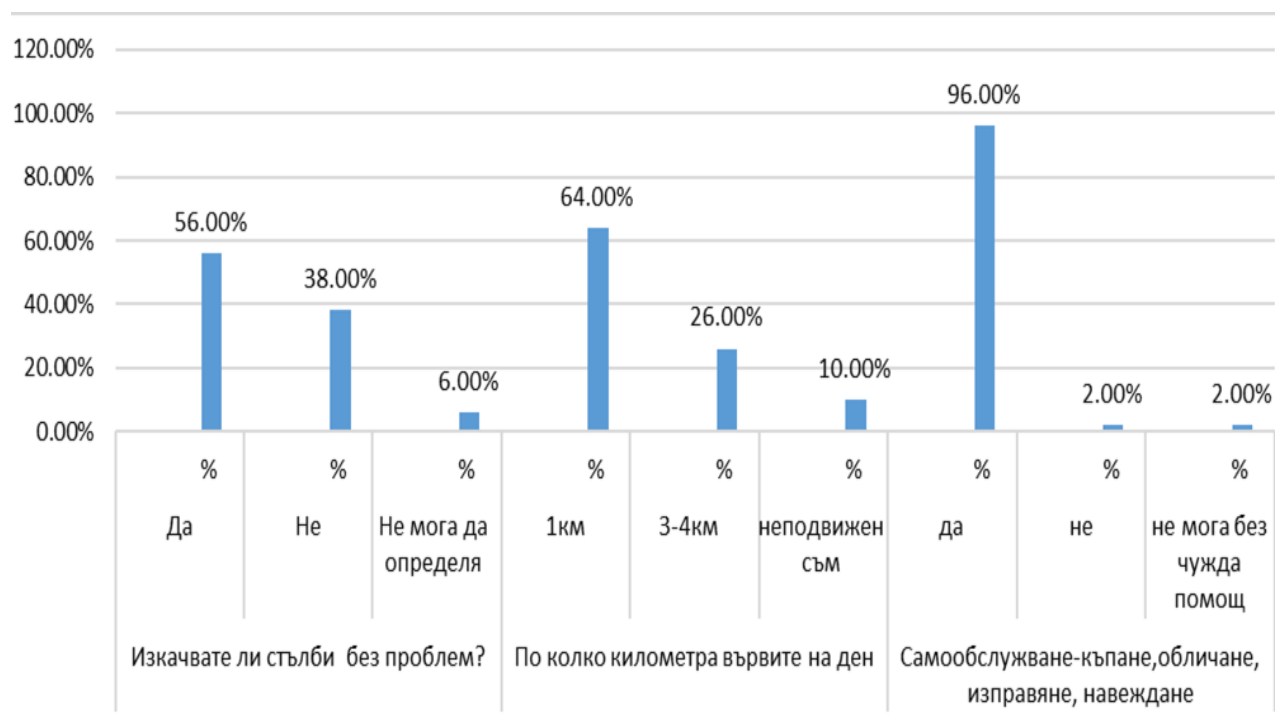
spKt/V			Давност	Възраст
Ниска доза	10%	X±SD	11.0±6.98	63.0 ±16.95
		n	4	4
Адекватна доза	36%	X±SD	7.72±2.42	62.38±11.19
		n	18	18
Висока доза	54%	X±SD	9.61±4.69	59.93±10.09
		n	28	28
Общо	100%	X±SD	9.04±4.28	58.14 ±11.84
		n	50	50



Фиг. 24 Разпределение на изследваната популация по пол и използвана диализна техника.

Резултатите от изследването на физическата компонента на HRQOL (табл. 22) отразяват, че за последната година по-голямата част от пациентите определят здравословното си състояние като добро (73.5%), а 4.1% като отлично и усещат неговото подобрене (36%) или стационаране (36%). Останалата част от пациентите (22.4%) определят състоянието си като незадоволително. Прави впечатление, че 36% от пациентите се чувстват ограничени в ежедневните си дейности и в противоречие, че 62% не усещат такова ограничение, съобщават в приблизително еднакъв процент, че са намалили времето си за работа, други ангажименти и възможността за изпълнение на различни задачи. На фиг.25

в представена физическата активност на пациентите по отношение на извървяно разстояние, изкачване на стълби и самообслужване.



Фиг .25 Общо разпределение на изследваните пациенти според съобщаваната физическа активност.

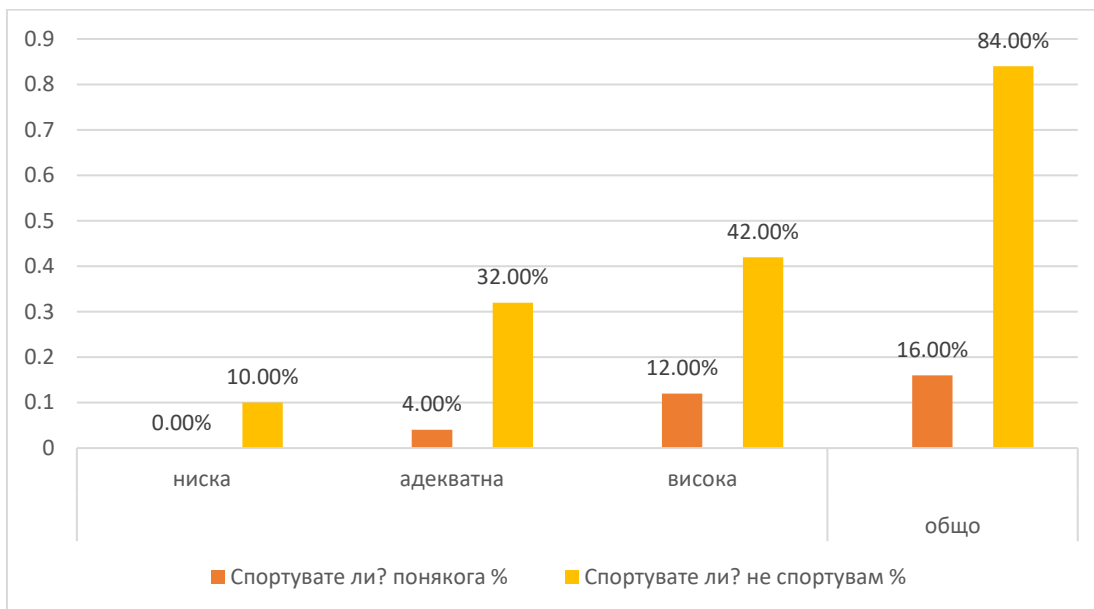
Резултатите от проведените тестове на Pearson Chi-Square и Cramer's V демонстрират зависимост на изследваните компоненти във връзка с получената диализна доза. Прави впечатление, че по-голям процент от пациентите, които самоопределят здравето си като добро (46.9%) и подобро в последната година (32.0%) са получили висока диализна доза $spKt/V \geq 1.5$. Едва 4% от пациентите в същата група определят състоянието си като незадоволително и влошено в сравнение с година назад. (табл. 22) Статистически значима зависимост се установява и по отношение на вида на провежданата терапия ($\chi^2=12.867$, $V=0.50$, $p=0.002$). По-голямата част от пациентите на ОЛ-ХДФ - 34% съобщават за подобрене на здравето си в последната година, а 14% не отчитат такава промяна. В групата на ХД еднакъв е процентът на болните, съобшили за подобрене или стационаране на състоянието си – по 12%, а 28% се чувстват по-зле през последната година. Нито един пациент на ОЛ-ХДФ не е докладвал влошаване на здравословното си състояние. Прави впечатление също така, че пациентите, получили ниска диализна доза се чувстват ограничени в ежедневните си дейности, докато почти всички от пациентите с висока диализна доза не усещат тази промяна. Разнопосочен е резултатът за групата с адекватна диализна доза, представен от приблизително равен процент в двете категории (таблица 22)

Таблица 22 Резултат за собственото възприятие за физическо здраве

						общо	χ^2 test Cramer'sV P-value
			Ниска доза	Адекватна доза	Висока доза		
Определяте вашето здраве като:	отлично	брой	0	0	2	2	$\chi^2=18.742$ V=0.43 p=0.001
		%	0.00%	0.00%	4.10%	4.10%	
	добро	брой	0	13	23	36	
		%	0.00%	26.50%	46.90%	73.50%	
	незадоволите но	брой	4	5	2	11	
		%	8.20%	10.20%	4.10%	22.40%	
В сравнение с преди една година, как бихте оценили здравето си в момента ?	по-добре сега	брой	0	2	16	18	$\chi^2=20.376$ V=0.451 p< 0.0001
		%	0.00%	4.00%	32.00%	36.00%	
	същото като преди година	брой	1	8	9	18	
		%	2.00%	16.00%	18.00%	36.00%	
	по -зле сега от преди година	брой	4	8	2	14	
		%	8.00%	16.00%	4.00%	28.00%	
Ограничава ли ви вашето здравословно състояние в ежедневните Ви дейности домакинстване , пазаруване, вдигане , шофиране?	Да	брой	5	10	3	18	$\chi^2=19.434$ V=0.441 p=0.001
		%	10.00%	20.00%	6.00%	36.00%	
	Не	брой	0	8	23	31	
		%	0.00%	16.00%	46.00%	62.00%	
	Не мога да определя	брой	0	0	1	1	
		%	0.00%	0.00%	2.00%	2.00%	
Общо	брой	5	18	27	50		
	%	10.00%	36.00%	54.00%	100.00%		

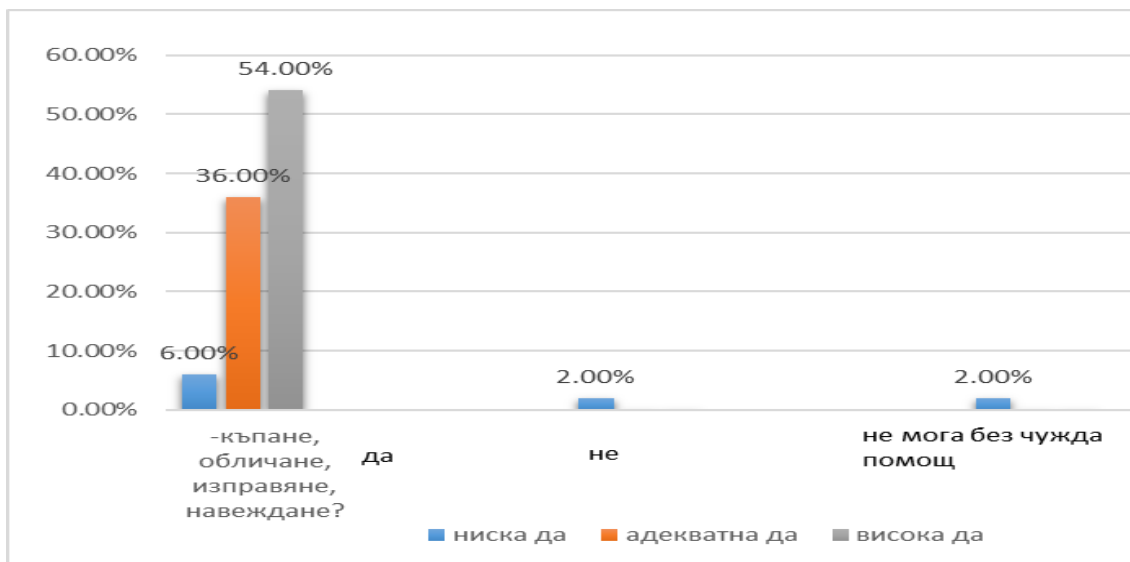
По отношение вида на провежданата терапия също бе установена достоверна зависимост ($\chi^2=12.579$, V=0.502, p=0.002). Сходен процент от пациентите на двете терапии 28% за ХД и 34% за ОЛ-ХДФ, съобщават, че не са засегнати в ежедневните си дейности, но сигнификантно по-висок е делът на болните, които изпитват такова ограничение в групата на ХД – 34% срещу едва 2% при ОЛ-ХДФ. На фигури 26, 27, 28 и 29 са представени резултатите и изведените зависимости по отношение на извървяно пешеходно разстояние,

изкачване на стълби, спорт и самообслужване. Връзка с доставената диализна доза не се установява единствено по отношение на спортната активност.



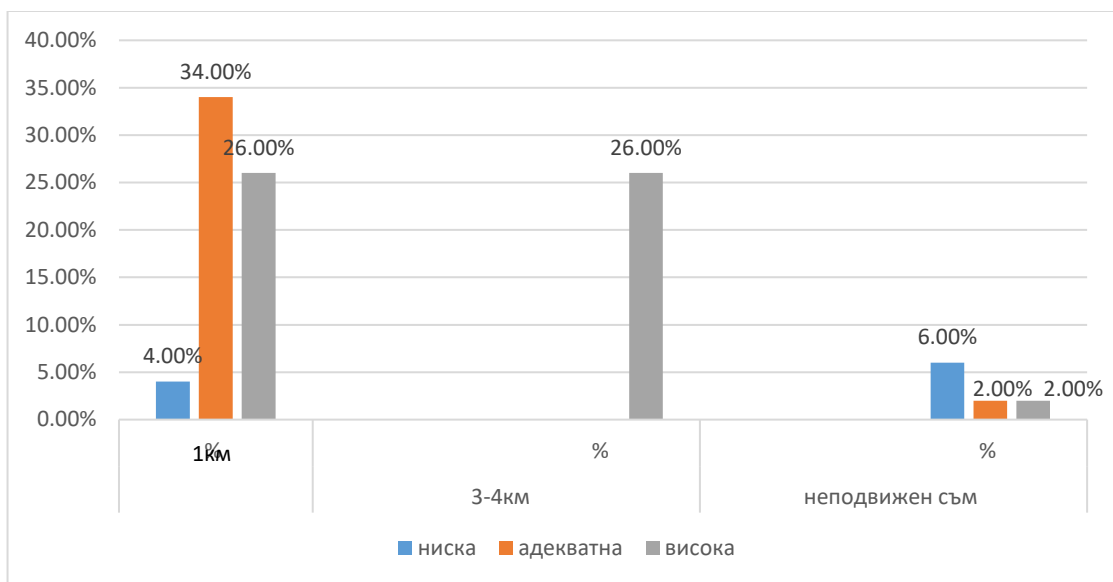
$\chi^2=2.050$, $V=0.202$, $p=0.359$

Фиг.26 Влияние на доставената диализна доза върху спортната активност.



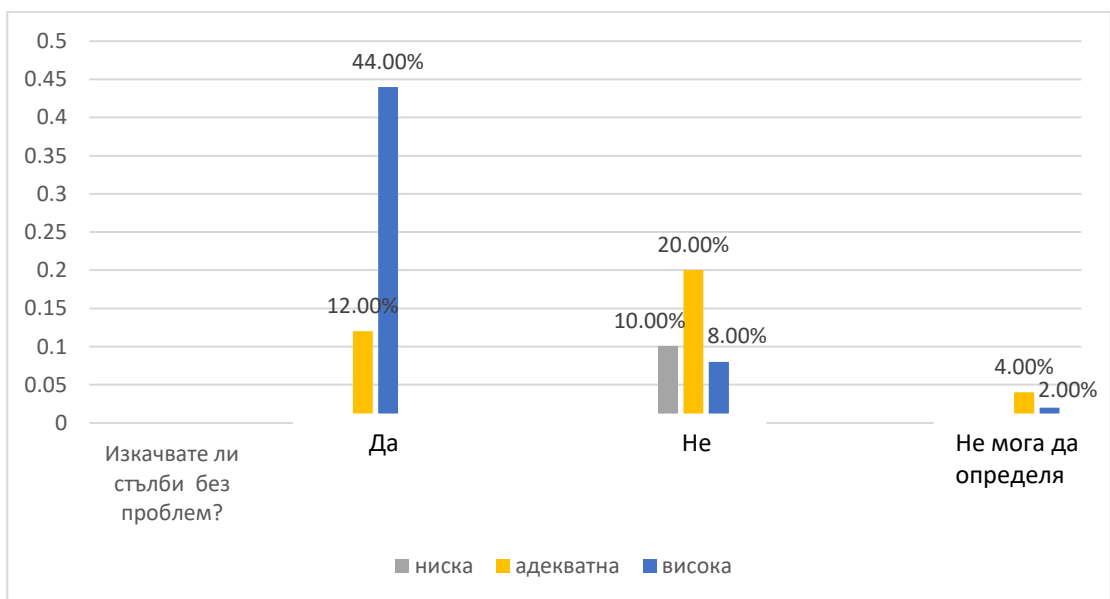
$\chi^2=18.750$, $V=0.433$, $p=0.001$

Фиг.27 Влияние на доставената диализна доза върху способността за самообслужване.



$\chi^2=29.117$, $V=0.540$, $p<0.0001$

Фиг. 28 Влияние на доставената диализна доза върху физическата активност под формата на извървяно пешеходно разстояние.

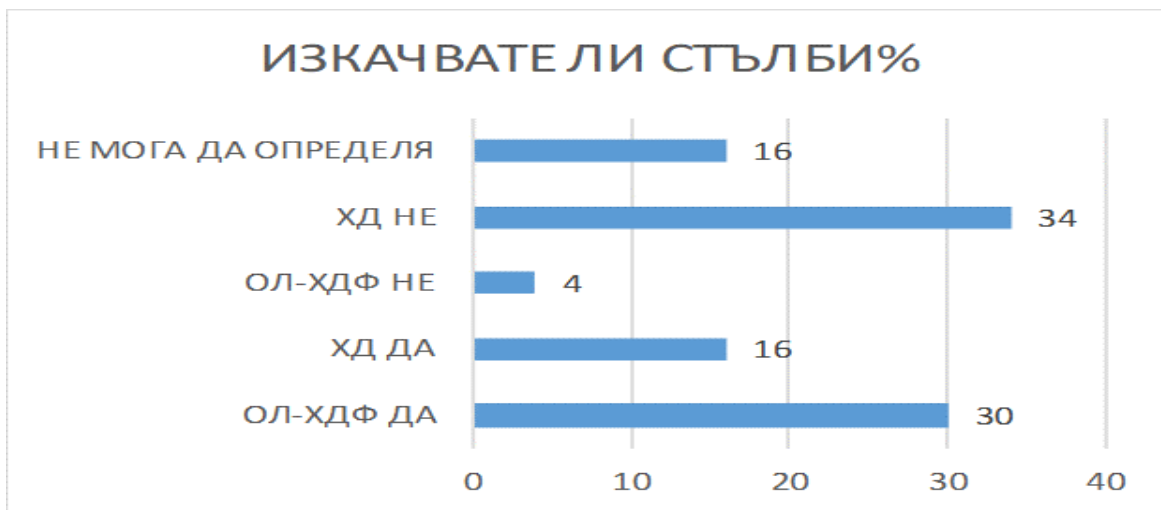


$\chi^2=19.240$, $V=0.439$, $p=0.001$

Фиг. 29 Влияние на доставената диализна доза върху физическата активност под формата на изкачване на стълби.

Достоверна зависимост спрямо прилаганата терапия от изброените компоненти се установява единствено при способността за изкачване на стълби ($\chi^2=9.113$, $V=0.427$, $p=0.011$) (фиг. 30). Значително по-висок е процентът на пациентите на ХД, които не могат да изкачват стълби- 34% срещу едва 4% за ОЛ-ХДФ. Безпроблемно е изкачването за 30%

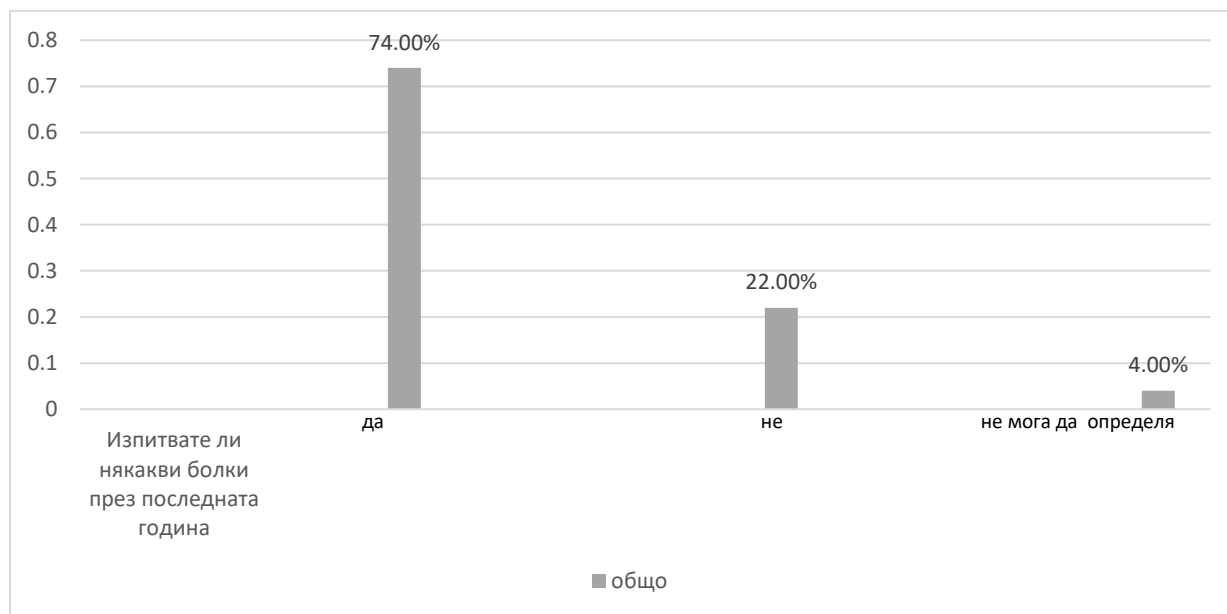
от пациентите на ОЛ-ХДФ срещу 16% за ХД. Останалите 16% от пациентите не могат да определят.



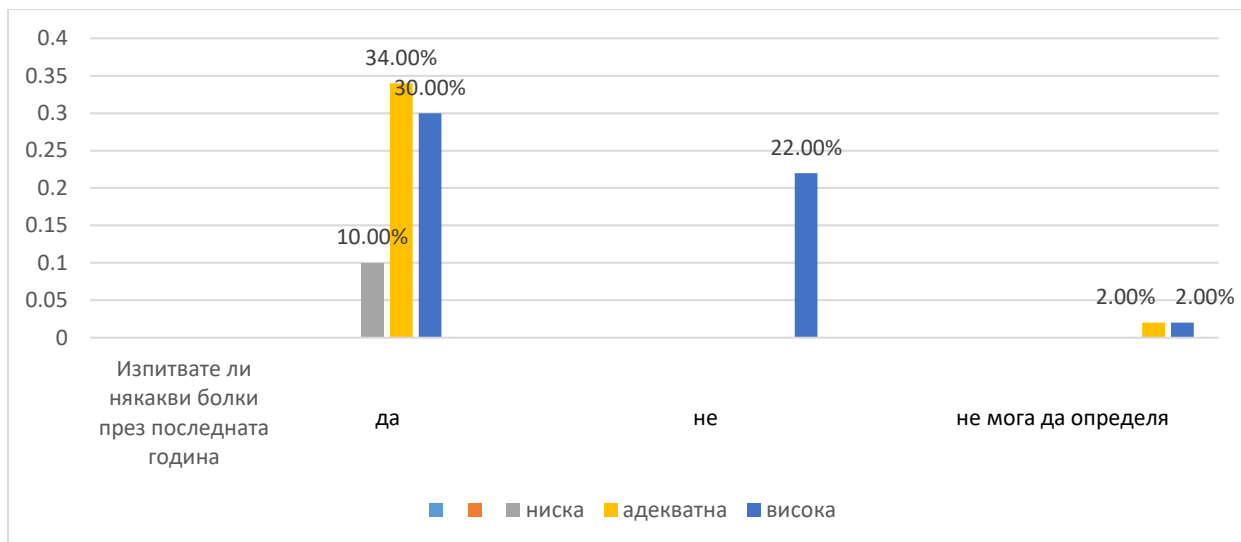
$$\chi^2=9.113, V=0.427, p=0.011$$

Фиг. 30 Зависимост на вида на провежданата терапия със способността за изкачване на стълби.

Важна компонента на физическото усещане при диализните пациенти е телесната болка, която е една от основните причини за инвалидизация. За съжаление твърде висок остава процентът (74%) на пациентите, страдащи от хронична болка в различна степен (фиг.31), като се установява достоверна зависимост с доставената диализна доза (фиг.32).



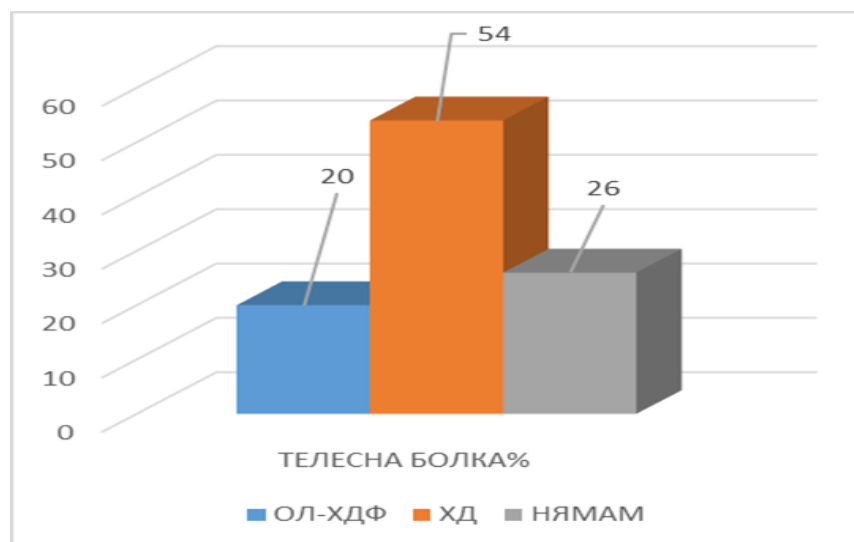
Фиг. 31 Общо разпределение на изследваните пациенти според усещането за хронична болка.



$\chi^2=12.400$, $V=0.352$, $p=0.015$

Фиг.32 Влияние на доставената диализна доза върху хроничната болка.

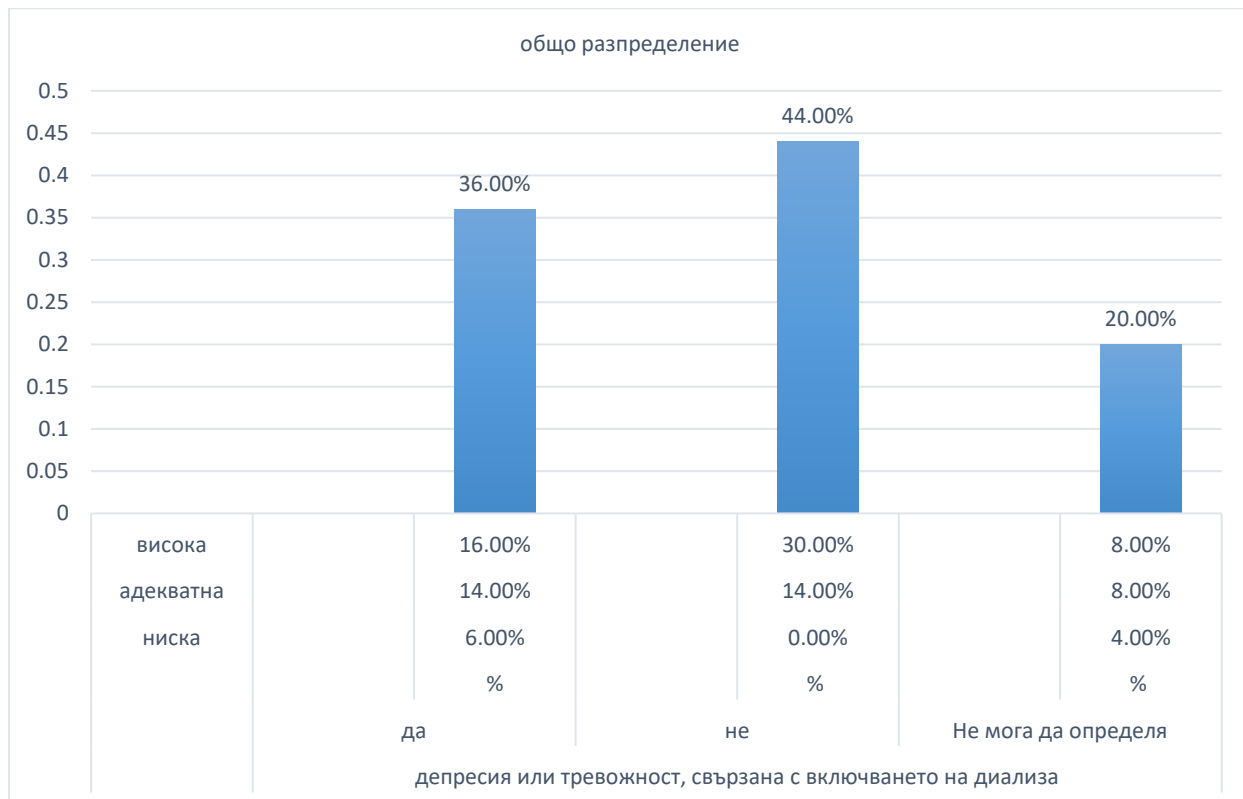
На пръв поглед, делът от пациентите в диапазона на ниската диализна доза изглежда малък (10%) в сравнение със стандартната и високата диализна доза, но на практика това са 100% от пациентите в групата на $spKt/V \leq 1.19$. Връзка се установява и с вида на провежданата диализна терапия ($\chi^2=8.858$, $V=0.421$, $p=0.012$) (фиг.33). Значително по-висок е процентът на болните на ХД, изпитващи телесна болка - 54% срещу 20% за ОЛ-ХДФ. При 24% от пациентите на ХД болките са били силни, докато в групата на ОЛ-ХДФ, нито един пациент не е съобщил за такъв интензитет на болката.



$\chi^2=8.858$, $V=0.421$, $p=0.012$

Фиг. 33 Зависимост на усещането за телесна болка от вида на провежданата диализна терапия.

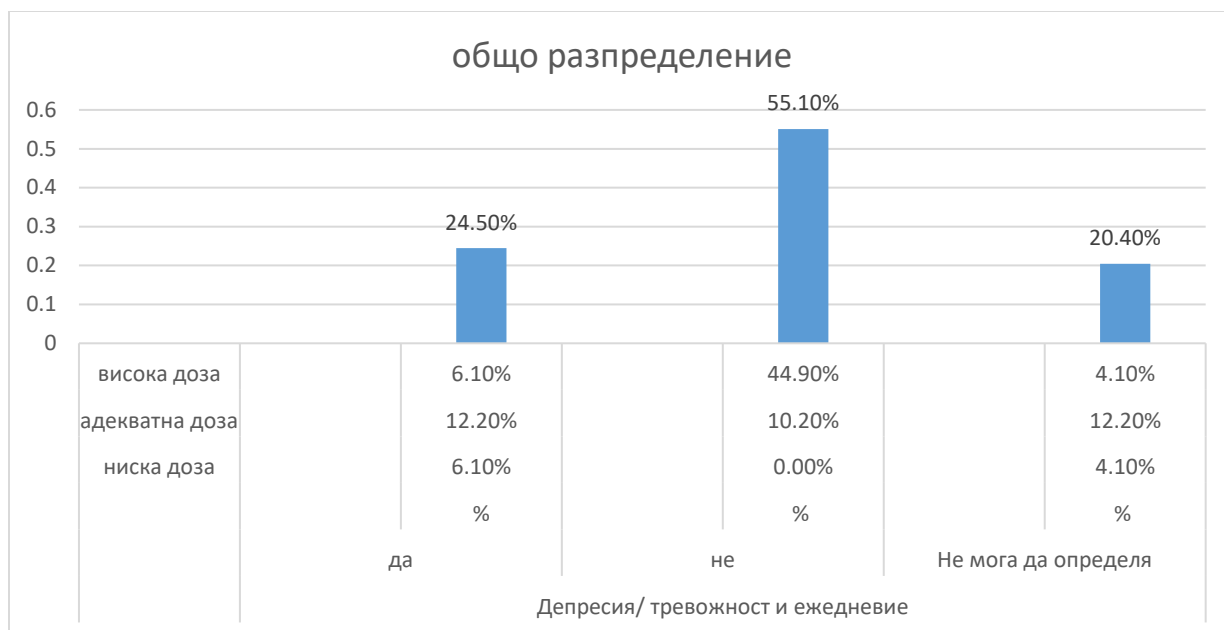
Силно подценявана компонента на HRQOL е емоционалното здраве. Принципът „Здрав дух в здраво тяло“ не бива да се пренебрегва. Резултатите показват, че немалка част от пациентите (36%) споделят за чувство на тревожност, депресия, раздразнителност, свързани с включването на диализа, като трябва да се има предвид, че процентът всъщност е по-висок (20% от респондентите са категоризирали емоционалната компонента с отговора: “не мога да определя“) (фиг. 34). Въпреки това, почти половината от респондентите (48%) се определят като „щастливи“.



$$\chi^2=5.680, V=0.238, p=0.224$$

Фиг. 34 Общо разпределение на изследваните пациенти според чувството им за депресия или тревожност.

На фигури 35 и 36 е представен ефектът на емоционалната компонента на качеството на живот върху ежедневието и провеждането на диализните процедури. Установява се достоверно подобрене ($p<0.05$) на депресията и тревожността с интензифицирането на терапията - $spKt/V \geq 1.5$.



$\chi^2=18.582$, $V=0.616$, $p=0.001$

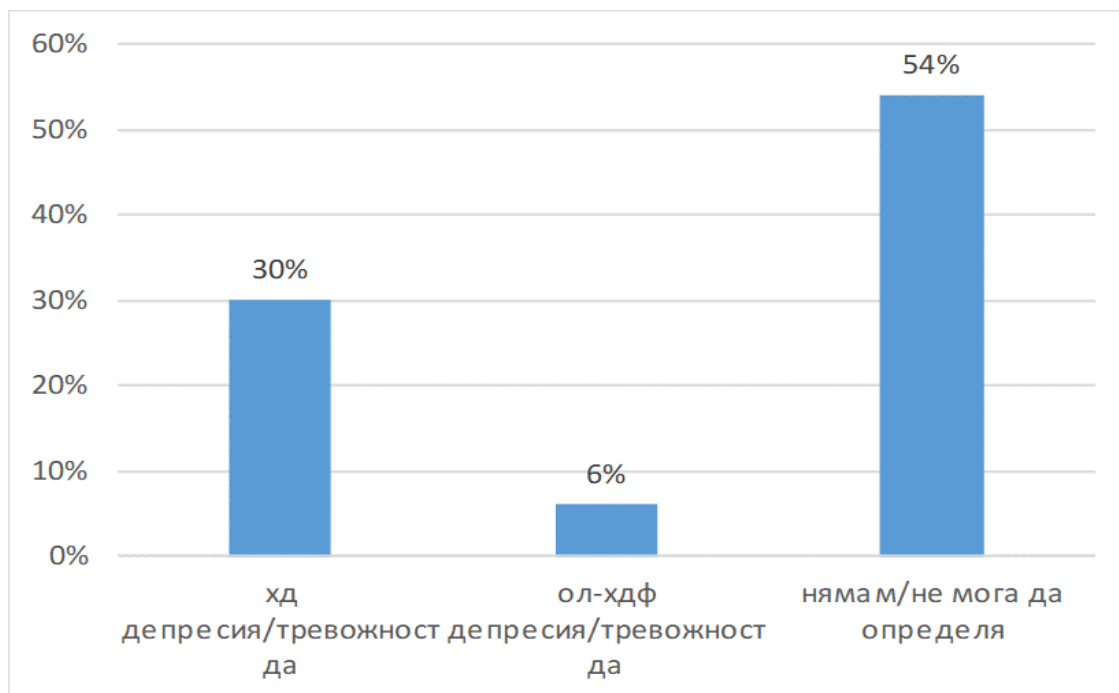
Фиг. 35 Влияние на емоционалното здраве върху ежедневието. Разпределение в общата извадка и според доставената диализна доза.



$\chi^2=11.110$, $V=0.476$, $p=0.025$

Фиг. 36 Влияние на емоционалното здраве върху провеждането на диализните процедури. Разпределение в общата извадка и според доставената диализна доза.

Анализът на резултатите демонстрира повишено ниво на депресия и тревожност в групата на ХД - 30% срещу 6% за ОЛ-ХДФ ($\chi^2=13.147$, $V=0.513$, $p=0.001$), като при 18.4% от пациентите на конвенционална диализа се наблюдава техният негативен ефект върху ежедневието ($\chi^2=6.441$, $V=0.363$, $p=0.04$), но не се отчита такъв върху протичането на процедурите ($\chi^2=5.680$, $V=0.238$, $p=0.224$) (фиг .37).

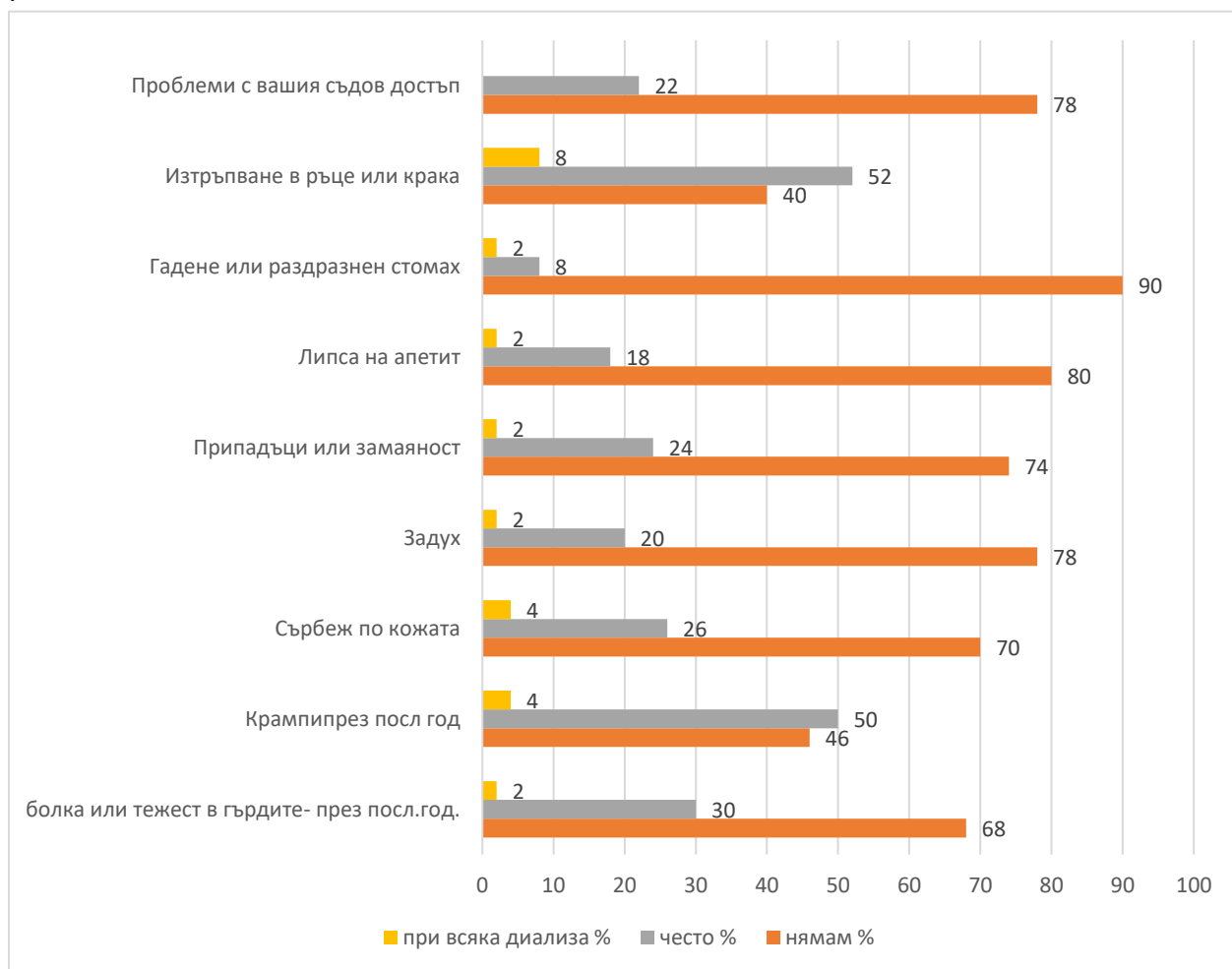


$\chi^2=13.147$, $V=0.513$, $p=0.001$

Фиг. 37 Зависимост на емоционалното здраве от вида на провежданата диализна терапия.

Важен аспект в оценката на HRQOL е собственото възприемане за бъбречното заболяване. 66% от респондентите съобщават, че бъбречното им заболяване не пречи на техния живот, като едва 28% са разочаровани от справянето им със заболяването. По отношение на социалната компонента по-голямата част от пациентите не са усетили промяна в отношението на колеги (91.7%) и приятели (62.2%) с включването си на диализа, като са усетили пълната подкрепа на семейството си (67.3%). Независимо от това 30.6% от респондентите се възприемат като тежест за близките си. Анализът на посочените компоненти не установи достоверна зависимост с доставената диализна доза ($\chi^2=2.082$, $V=0.214$, $p=0.321$) и вида на провежданата терапия ($\chi^2=0.30$, $V=0.077$, $p=0.861$).

Разнообразна е картината на симптоматиката, асоциирана с хемодиализните процедури (фиг.38) и съобщена от пациентите.:



Фиг. 38 Общо разпределение на изследваните пациенти според съобщаваната симптоматика.

Прави впечатление, че по-високата честота на някои от горепосочените симптоми е асоциирана пряко с вида на провежданата терапия. По отношение на проявите на гръдна опресия съотношението е 32% за пациентите на ХД срещу едва 4% за ОЛ-ХДФ ($\chi^2=6.151$, $V=0.351$, $p=0.046$). Установява се също, че изявено безапетитие се наблюдава само в групата на ХД (24%), като всички пациенти от групата на ОЛ-ХДФ (36%) са съобщили, че имат добър апетит. Сходен е процентът на пациентите на ХД без проблеми с храненето (40%) ($\chi^2=7.031$, $V=0.375$, $p=0.03$). Значително по-чести са проявите на хемодинамична нестабилност в групата на ХД - замаяност и по-чести колапси се срещат при 24% от пациентите на ХД срещу едва 2% за ОЛ-ХДФ ($\chi^2=6.138$, $V=0.350$, $p=0.046$). Останалите пациенти в двете групи са били хемодинамично стабилни. Статистически значима разлика се отчита и по отношение на епизодите на крампи, които са сигнификантно по-чести в групата на ХД – 42% срещу 12% за ОЛ-ХДФ ($\chi^2=8.858$, $V=0.421$, $p=0.012$). Такава

зависимост не се установи по дозов режим ($\chi^2=5.380$, $V=0.238$, $p=0.45$), въпреки че по-голямата част от пациентите 54% (50%-често; 4%-при всяка ХД) от общата извадка се оплакват от крампи.

Зависимост с диализната доза се установи по отношение на проявите на пруритус, които са със значително по-ниска честота в групата на високата диализна доза - 48% от пациентите отричат сърбежи и едва 6% от тях съобщават за проява на такива с различен интензитет ($\chi^2=10.323$, $V=0.391$, $p=0.035$). Въпреки, че на пръв поглед процентът на пациентите с изявен пруритус в групата на ниската диализна доза - 8% изглежда нисък, това на практика са 90% от пациентите в групата, които са общо 10% от цялата извадка. При адекватната диализна доза процентът на пациентите без и със симптоматика е приблизително равен. Установи се също така и умерена отрицателна корелация с доставената диализна доза - с нарастване на дозата вероятността за поява на сърбежи намалява ($Rho=-0.397$, $p=0.004$).

Анализът показва, че епизодите на болка и тежест в гърдите се проявяват при 100% от неадекватно диализираните пациенти, който са 10% от извадката и при половината от пациентите с адекватна диализна доза - 18% с различна честота на изява. По-голямата част от пациентите, получили висока диализна доза 50% от общо 54% за цялата извадка нямат такава симптоматика ($\chi^2=18.478$, $V=0.521$, $p=0.001$). Установи се също така умерена отрицателна корелация с доставената диализна доза ($Rho=-0.526$, $p=0.0001$).

С висока сила на връзката е изявата на периферна полиневропатия в групите на ниската и адекватната диализна доза ($\chi^2=35.604$, $V=0.568$, $p=0.0001$). За изтръпване по крайниците съобщават всички пациенти, получили ниска диализна доза (общо 10%) и 90% от пациентите в групата на стандартната диализна доза - общо 30% при размер на групата 36% от цялата извадка. Установява се също така и силна отрицателна корелация с диализната доза ($Rho=-0.573$, $p=0.0001$).

По отношение проявите от гастро-интестиналния тракт, прави впечатление, че изявата им е силно свързана с ниската степен на диализно почистване и почти не се наблюдават в останалите групи, като се установява и умерена отрицателна корелация с постигнатата диализна адекватност (табл 23).

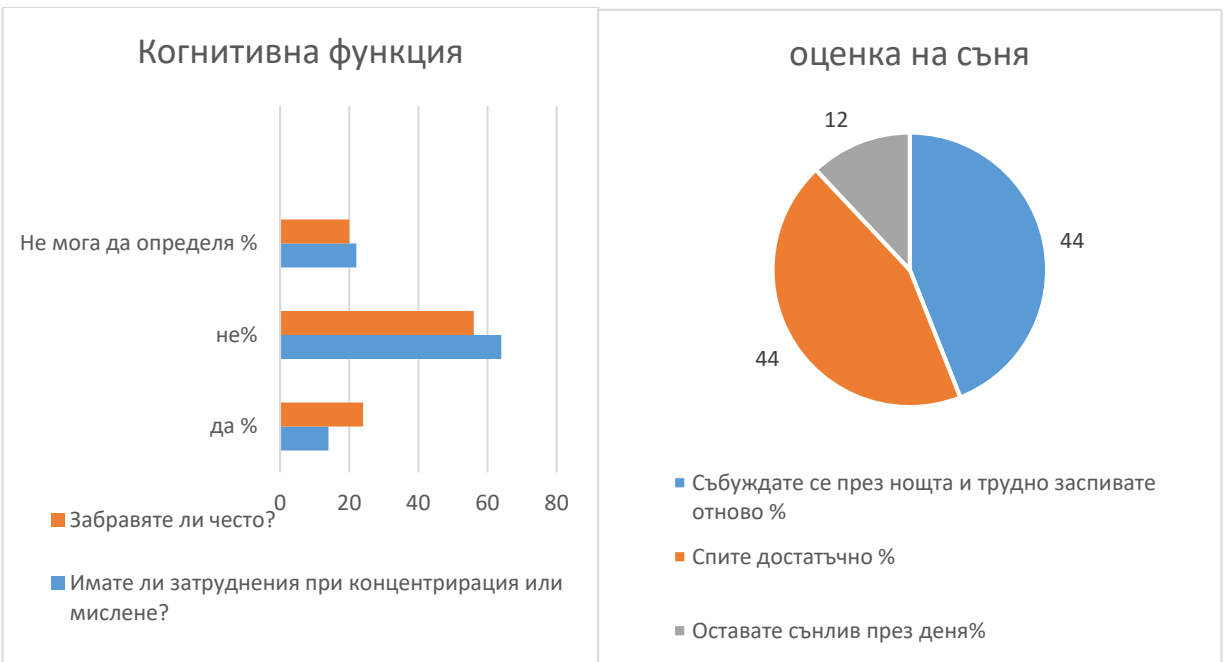
Прави впечатление, че при неадекватно диализираните пациенти гастроинтестиналните оплаквания се проявяват на 100%, докато само един от пациентите в групата на високата диализна доза е съобщил за липса на апетит и нито един за прояви на гадене или раздразнен стомах. В групата на стандартната диализна доза пет от пациентите са с нарушен апетит и само двама с гастритни оплаквания в различна степен на интензивност.

Таблица 23 Гастроинтестинални прояви при пациентите с ХБЗ-5D

			нямам	често	при всяка диализа	Общо	χ^2 test Cramer's V Spearman Rho P-value
Липса на апетит	Ниска доза	бр	0	5	0	5	$\chi^2=24.714$ V=0.548 p=0.0001 Rho= -0.551 p=0.0001
		%	0.00%	10.00%	0.00%	10.00%	
	Адекватна доза	бр	13	4	1	18	
		%	26.00%	8.00%	2.00%	36.00%	
	Висока доза	бр	26	1	0	27	
		%	52.00%	2.00%	0.00%	54.00%	
общо		бр	39	10	1	50	
		%	78.00%	20.00%	2.00%	100.00%	
Гадене или раздразнен стомах	Ниска доза	бр	1	4	0	5	$\chi^2=28.789$ V=0.480 p=0.0001 Rho= -0.483, p=0.0001
		%	2.00%	8.00%	0.00%	10.00%	
	Адекватна доза	бр	16	1	1	18	
		%	32.00%	2.00%	2.00%	36.00%	
	Висока доза	бр	27	0	0	27	
		%	54.00%	0.00%	0.00%	54.00%	
общо		бр	44	5	1	50	
		%	88.00%	10.00%	2.00%	100.00%	

По отношение на интрадиализната хипотония се установява силна обратна корелация с доставената диализна доза (Rho=-0.554, p=0.0001) Това се потвърждава и от пренебрежимо ниската честота на епизодите в групата на високата диализна доза – едва 2% при общ процент от извадката 54%. В останалите групи се наблюдава изравняване на честотата на инцидентите спрямо хемодинамично стабилните пациенти ($\chi^2=17.183$, V=0.499, p=0.002).

Когнитивната компонента не е засегната при по-голямата част от респондентите, но повече от половината съобщават за нарушения в съня (фиг. 39).

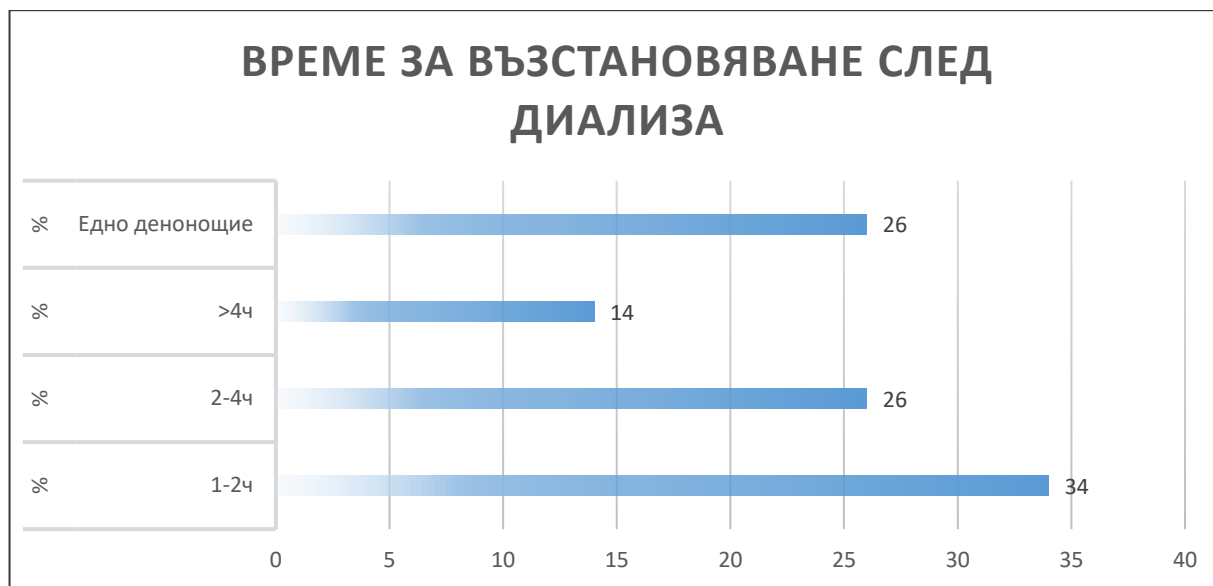


Фиг.39 Промени в качеството на съня и когнитивната функция на пациентите.

Не се установи достоверна зависимост на посочените компоненти с доставената диализна доза ($\chi^2=8.593$, $V=0.293$, $p=0.072$). Повишено качество на съня обаче, се наблюдава в групата на ОЛ-ХДФ ($\chi^2=14.226$, $V=0.533$, $p=0.001$). Докато 48% от пациентите, провеждащи конвенционална диализа съобщават за нарушения под формата на често събуждане с трудно заспиване (40%) и сънливост през деня (8%), едва 8% от пациентите на ОЛ-ХДФ са съобщили за некачествен сън. Не се установява асоциация на провежданата терапия с когнитивната функция ($\chi^2=1.844$, $V=0.192$, $p=0.398$).

Много важен показател както за HRQOL, така и като показател за диализната адекватност е времето на възстановяване след диализните сесии (фиг. 40). Резултатите, съобщени от респондентите демонстрират, че средното време за възстановяване, постигнато при разглежданите пациенти е 4 часа (при 60% от респондентите), като едва 26% съобщават необходимост от едно денонощие за възстановяване. Установи се достоверна зависимост с вида на провежданата терапия ($\chi^2=25.541$, $V=0.715$, $p<0.0001$). Време за възстановяване 1-2 часа след сесия е съобщено предимно в групата на ОЛ-ХДФ - 28% срещу едва 6% при ХД. Установява се, че пациентите на ХД се нуждаят от 4 и повече часа, за да се върнат към ежедневните си дейности. При 20% са необходими между 2-4 часа, при 12% >4 часа, а при 26% - около денонощие. В групата на ОЛ-ХДФ само 6% от пациентите са съобщили необходимост между 2-4 часа и едва 2% - над 4ч. Нито един не е докладвал време за възстановяване от едно денонощие или повече.

Анализът на данните демонстрира и силна отрицателна корелация между времето за възстановяване и доставената диализна доза ($Rho=-0.762$, $p=0.0001$). С повишаване на $spKt/V$ възстановителният период се скъсява сигнификантно. Това се доказва и от факта, че пациентите, получили висока диализна доза имат средно време за възстановяване 4 часа (50% от изследваните пациенти при размер на групата 54% от общата извадка.) На практика всички неадекватно диализирани пациенти са съобщили, че се нуждаят от едно денонощие за завръщане към ежедневието ($\chi^2=34.628$, $V=0.758$, $p=0.001$).



Фиг.40 Характеристика на пациентите според времето за възстановяване след ХД.

Като най-големи затруднения в живота си с бъбречното заболяване пациентите съобщават на първо място необходимостта от ограничение на течностите (90%), като на второ място поставят диетата (56%), на трето място са ограничената възможност за пътуване (54%) и зависимостта от медицинска апаратура и персонал (52%). Не се установи достоверна зависимост на посочените компоненти с доставената диализна доза ($\chi^2=8.593$, $V=0.293$, $p=0.072$) и вида на провежданата терапия ($\chi^2=1.844$, $V=0.192$, $p=0.398$).

По отношение удовлетвореността от медицинските грижи по-голямата част от пациентите са поставили положителна оценка на лекуващия ги екип и прилаганата терапия, като са изказали предпочитанието си при възникнал здравословен проблем да бъдат прегледани от специалист в диализния център (76%). Отрицателна оценка е поставена единствено за предлаганата закуска по време на процедурите и осигуреният транспорт. Липсва достоверна зависимост с доставената диализна доза ($\chi^2=5.640$, $V=0.218$, $p=0.223$) и вида на провежданата терапия ($\chi^2=2.483$, $V=0.223$, $p=0.289$).

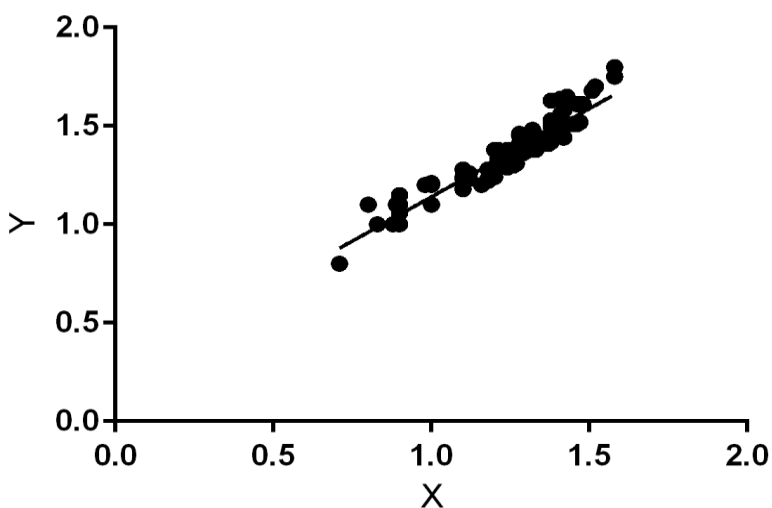
5.6 Сравнимост на йонния диализанс с класическите показатели за диализна адекватност.

На таблица 24 са представени индивидуалните стойности от 128 паралелни измервания на класическия $spKt/V$, измерен чрез УКМ, $URR\%$ и $onKt/V$, измерен на базата на йонна диализа ($n=128$) при 32 пациенти за период от една година. При всеки пациент са направени общо 4 измервания на интервал от 3 месеца. Средната възраст на пациентите е била 51 ± 8.2 години, като 43% са били жени ($n=13$), а 57% - мъже ($n=19$).

Таблица 24 *Индивидуални стойности на $spKt/V$, $URR\%$ и $onKt/V$.*

$spKt/V$	URR	$onKt/V$	$spKt/V$	URR	$onKt/V$	$spKt/V$	URR	$onKt/V$	$spKt/V$	URR	$onKt/V$
1.39	70.3	1.28	1.46	73.8	1.31	1.43	74.6	1.38	1.32	70.6	1.21
1.53	74.1	1.38	1.61	78.7	1.47	1.5	76.4	1.39	1.42	73.5	1.36
1.61	80.2	1.46	1.48	78.6	1.39	1.51	75.3	1.46	1.38	70.4	1.26
1.45	72.1	1.31	1.38	69.5	1.21	1.51	76.7	1.38	1.38	76.5	1.24
1.5	76.4	1.38	1.46	71.3	1.28	1.56	78.2	1.41	1.61	75.4	1.48
1.68	78	1.51	1.5	77.2	1.38	1.38	70.6	1.26	1.23	66.5	1.1
1.23	66.3	1.12	1.2	66.8	1.1	1.32	69.8	1.24	1.41	71.6	1.36
1.06	62	0.9	1.1	59.6	0.9	1	53.4	0.88	1.2	65.2	1
1.23	65.8	1.1	1.3	72.6	1.24	1.42	70.6	1.36	1.44	74.6	1.36
1.1	59.6	0.8	1.2	65.8	1.16	1.35	73.9	1.24	1.46	71.3	1.38
1.35	71.2	1.21	1.41	72.5	1.34	1.36	69.8	1.23	1.28	67.6	1.18
1.51	74.2	1.38	1.45	73.6	1.28	1.42	74.2	1.34	1.44	76.5	1.38
0.8	53.01	0.71	1	58.6	0.9	1.21	67.2	1	1.28	69.4	1.2
1.1	52.6	0.89	1.23	68.3	1.18	1.31	69.3	1.24	1.38	70.6	1.2
1.8	80.4	1.58	1.53	76.5	1.38	1.42	73.6	1.38	1.44	72.3	1.42
1.1	60.2	1	1.24	67.2	1.1	1.28	66.9	1.1	1.26	65.3	1.2
1.65	76.5	1.43	1.51	73.6	1.44	1.41	71.6	1.33	1.38	69.3	1.3
1.7	70.3	1.52	1.63	77.6	1.38	1.4	72.3	1.28	1.38	73.2	1.28
1.2	64.8	1	1.26	67.4	1.2	1.33	74.3	1.24	1.41	73.6	1.37
1.39	68.5	1.28	1.37	74.9	1.3	1.42	75.3	1.3	1.38	72.6	1.32
1.21	63.4	1	1.26	67.2	1.12	1.35	73.6	1.26	1.42	75.2	1.36
1	59.8	0.83	1.18	62.3	1.1	1.25	67.1	1.11	1.3	70.9	1.24
1.75	77.1	1.58	1.64	75.2	1.41	1.52	76.9	1.47	1.43	71.8	1.36
1.2	63.02	0.98	1.26	67.1	1.2	1.36	70.4	1.28	1.29	69.8	1.24
1.15	61.05	0.9	1.1	58.9	0.9	1.27	66.3	1.2	1.31	69.9	1.27
1.35	71.4	1.26	1.41	72.9	1.28	1.38	71.7	1.31	1.32	72.6	1.26
1.22	67.1	1.18	1.24	66.9	1.2	1.3	69.8	1.26	1.38	73.2	1.31
1.52	76.2	1.38	1.44	70.3	1.29	1.36	68.5	1.24	1.42	74.2	1.38
1.4	72.6	1.32	1.38	71.9	1.33	1.36	68.8	1.29	1.42	73.6	1.35
1.35	75	1.21	1.38	71.6	1.26	1.44	73.4	1.32	1.38	72.3	1.31
1.58	78.93	1.42	1.48	77.2	1.32	1.51	78.2	1.4	1.36	69.9	1.21
1.1	60.45	0.89	1.23	66.4	1.18	1.28	66.2	1.2	1.33	70.2	1.27

Резултатите от проведения вариационен анализ за извършените 128 измервания на класическите показатели за диализна адекватност чрез УКМ, показват, че получената средна стойност на $spKt/V$ е 1.36 ± 0.16 с вариация от 0.025 ($spKt/V = 1.36 \pm 0.16$, $V = 0.025$, $n = 128$), а средната стойност на URR е $70.54 \pm 5.58\%$ при вариация от 31.15 ($URR = 70.54 \pm 5.58\%$, $V = 31.15$, $n = 128$). Средната стойност за паралелно измерение чрез йонна диализа $onKt/V$ е 1.25 ± 0.17 с вариация от 0.028 ($onKt/V = 1.25 \pm 0.17$, $V = 0.028$, $n = 128$). Средната стойност на изчисления по Watson уреен обем на разпределение TBW е 28 ± 4.37 с вариация от 12.10 ($TBW = 28 \pm 4.37$, $V = 12.10$, $n = 128$). Получените резултати от корелационния анализ по Pearson демонстрират статистически значима корелация между $spKt/V$ и измерените чрез онлайн мониториране стойности на $onKt/V$ ($r = 0.9419$, $p < 0.00001$, $R^2 = 0.89$). Това е силна положителна корелация, което означава, че високите резултати на променливите X ($onKt/V$) съвпадат с високите резултати на променливите Y ($spKt/V$). Чрез регресионен анализ се установи права линейна регресия между изследваните индекси (фиг. 41). Това показва, че измерените стойности на $onKt/V$ имат силна предиктивна стойност по отношение на $spKt/V$, като последните могат да бъдат изчислени на базата на изведеното регресионно уравнение ($Y = 0.8971 * X + 0.2427$) без да е необходимо провеждане на допълнителни кръвни изследвания с оглед верификацията на резултата.



----- линия на регресия

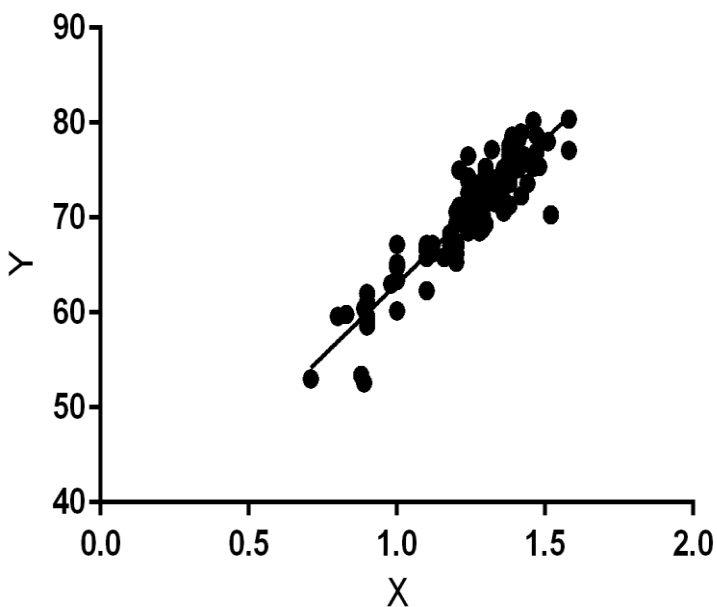
- *Наблюдавани стойности*

$$Y = 0.8971 * X + 0.2427, R^2 = 0.89$$

Фиг . 41 Регресионна зависимост между $spKt/V$ (y) и $onKt/V$ (x). Уравнение на линейна регресия: $Y = 0.8971 * X + 0.2427$ при статистически значим наклон от хоризонталата $F = 991.5$, $DFn, DFd = 1.126$, $p < 0.0001$ ($R^2 = 0.89$, $Sy.x = 0.054$).

Изведеният регресионен модел показва, че всяко изменение на $onKt/V$ с единица, води до промяна на $spKt/V$ с 0.8971 (CI95% Slope= 0.8412-0.9529). Стойността на коефициента на детерминация $R^2=0.89$ показва, че 89% от общата дисперсия на резултатния признак в случая $spKt/V$ може да се обясни с дисперсията на фактора. Останалите 11% се дължат на фактори извън модела при стандартна грешка на оценката $Sy.x=0.054$. Въпреки високата степен на корелация не бива да се пренебрегва фактът, че стойностите на $onKt/V$ имат способността да подценяват стойността на $spKt/V$ – измерените стойности за $onKt/V$ са с 8% по-ниски, като Т-теста на Student за зависими променливи показва статистически значима разлика между двата показателя ($t = -23.031832, p < 0.00001$).

Силна корелация се установява и по отношение на измерените стойности на $URR\%$ ($r=0.9114, p<0.00001, R^2=0.83$). Регресионният анализ демонстрира права линейна регресия (фиг.42) между изследваните показатели с регресионно уравнение: $Y=30.43*X + 32.58$



----- линия на регресия

- Наблюдавани стойности

$$Y = 30.43 * X + 32.58, R^2 = 0.83$$

Фиг. 42 Регресионна зависимост между $onKt/v$ (x) и $URR\%$ (y). Уравнение на линейна регресия: $Y = 30.43 * X + 32.58$ при статистически значим наклон от хоризонталата $F=618.0, DF_n, DF_d = 1, 126, p < 0.0001$ ($R^2 = 0.83, Sy.x 2.306$).

Изведеният модел и неговите коефициенти ($F=618.0$, $R^2=0.83$, $p<0.0001$) отразяват статистическата значимост на връзката с регресионен коефициент 30.43 (CI95% Slope= 28.04-32.83). Въпреки високата стойност на коефициента на детерминация 83%, изчисляването на URR% на базата на йонна диализа има по-малко клинично значение, поради редица недостатъци на URR% като показател за оценка на диализната адекватност. Независимо от това, установената линейна регресия между $onKt/V$, регистриран чрез йонна диализа и класическите показатели за адекватност, получени на базата на УКМ - $spKt/V$ и URR% дава възможност за мониторинг на получената диализна доза при всяка диализна сесия и адаптирането ѝ според индивидуалните нужди на конкретния пациент.

6. Дискусия

6.1 Оценка на показателите за обективната компонента на постигнато качество на живот и връзката им с доставената диализна доза.

Диализната адекватност и постигнатото качество на живот са две неизменно свързани понятия, между които трябва да се търси баланс с оглед подобрен клиничен резултат, както и осигуряване на социално и физическо съществуване, близко до това на средностатистическия индивид без заболяване. Разбира се, това са изключително трудни за постигане цели, особено в условията на нарастващата възраст и полиморбидност на диализната популация (266).

Качеството на живот, само по себе си е сложно понятие, което обединява две компоненти: субективна, която представя собственото възприятие за болестта и съществуването и обективна, която представя действителния клиничен резултат и прогноза за пациента на базата на утвърдени в медицината доказателства (16, 47). Обект на обсъждане в настоящия раздел на дисертационния труд е именно обективната компонента на постигнатото качество на живот при изследваните пациенти за петгодишен период на наблюдение. Прави впечатление, че в началото на проучването доминира процентът пациенти със стандартизирана според критериите на KDOQI 2015 (245) диализна доза ($spKt/V=1.2-1.4$) - 46% от извадката, като сравнително висок остава процентът на пациентите, получили неадекватна диализа ($spKt/V \leq 1.19$) - 41% от извадката. Данни, които представят типичната диализна популация в световен мащаб и се съобщават от повечето автори. (187, 337,363) Видно е, че с постепенното нарастване на средното диализно време, въвеждането в диализното предписание на диализатори с висок поток (high flux) в различна лечебна схема – еднократно или двукратно седмично, както и със средното увеличение на кръвния дебит от $268 \pm 36 \text{ ml/min}$ в началото на изследването до $352 \pm 43 \text{ ml/min}$ в края, **доставената диализна доза сигнификантно нараства** от $spKt/V=1.25 \pm 0.20$ до $spKt/V=1.59 \pm 0.32$ през 2021г., като данните от post-hoc анализа демонстрират, че **този ефект се проявява на третата година от проучването**. Това от своя страна доведе до значителна промяна в структурата на изследваната популация. Установи се сигнификантно покачване на процента пациенти, получили висока диализна доза $spKt/V \geq 1.5$ от 13% в началото на проучването на 52.7% в края на петгодишния период и в същото време се наблюдава значителен спад на неадекватно диализираните пациенти на 14%. Основна причина за неадекватната диализа в нашето проучване е намаленият кръвен дебит, докато второ място заема скъсеното диализно време поради липса на комплайънс от страна на пациентите. Голяма част от пациентите на ХД не осъзнават необходимостта от осъществяване на пълна 4 часова диализна процедура и често намаляват времето си с половин до един час, което е и една от основните причини за неадекватна диализа и неоптимален клиничен резултат. Много от пациентите смятат, че ниското интердиализно наддаване на тегло може да бъде основание за кратко време на процедурата или

пропускане на такава, въпреки многократните разяснения от страна на лекуващия екип. За съжаление, тревожна е и тенденцията за все по-честа употреба на постоянни тунелизирани катетри като съдов достъп (340, 341), което се очертава и като основен фактор за нарушения кръвен дебит в 56% от случаите, следван от рециркулацията на достъпа в 17% от случаите. Резултатите ни са в съответствие с проучвания на Nafar et. al (2016) и Fernandez et al. (2017), които също докладват като основна причина за неадекватна диализа намаленият кръвен поток и дисфункцията на достъпа (109, 242). Това налага и стриктното му разглеждане като основен фактор, определящ диализната адекватност.

Обект на дългогодишен дебат сред нефрологичната общност е ефекта на високата нестандартизирана диализна доза ($spKt/V \geq 1.5$) върху клиничния резултат и прогнозата на пациентите с ХБЗ-5D. Получените от нас резултати демонстрират значителна полза от повишаването на $spKt/V \geq 1.5$ върху постигнатия клиничен резултат, което от своя страна е предпоставка за повишаване на самочувствието и благосъстоянието на пациентите. Прави впечатление, че с тенденцията за нарастване на диализната доза в петгодишния период на проследяване се наблюдава и сигнификантно подобрене в параметрите на хранителния статус – nPCR и серумен албумин, както и по-добър контрол на реналната анемия със сигнификантна редуция на приложената ЕСА доза – ефекти, които се проявяват след втората към третата година от интензифицирането на диализното предписание.

Проучване на Стоянов (2002), разглеждащо основните фактори, повлияващи диализната адекватност за периода 1996-2000г. (10), потвърждава благоприятния ефект на повишената диализна доза върху хранителния статус и въпреки, че не открива статистически значима разлика в хемоглобиновите нива, съобщава за значителна редуция на еритропоетиновата доза, което е в съответствие с нашите резултати. Прави впечатление, че постигнатите средни стойности за $spKt/V$, URR%, nPCR, серумен албумин в нашето изследване са значително по-високи от съобщените в посоченото проучване. Това според нас се дължи на подобрената биосъвместимост на мембраните с премахване от употреба на целулозните, целулозно-модифицираните и купрофанови мембрани, както и на рутинното въвеждане на high-flux диализатори в стандартната диализна схема. Не бива да се пренебрегва и подобрената технология за почистване на водата, както и напредъкът в развитието на диализната апаратура. Разбира се, трябва да се има предвид и въвеждането на ОЛ-ХДФ в диализното предписание през последните две години на нашето проучване, което подлежи на обсъждане в друг раздел на дисертационния труд. Ефектът на високодозовата терапия върху контрола на анемичния синдром се потвърждава и от проучвания на Movilli et al. (2001), Bowry et al. (2011), Ayesh et al. (2014), Somdji et al. (2020) (22, 43, 238, 307), но се отхвърля от резултатите на Ornt et al. (251).

Благоприятният ефект от високата диализна доза $spKt/V \geq 1.5$ става още по-отчетлив след разглеждане на данните от дисперсионния анализ, които ясно демонстрират сигнификантно по-високите нива на изследваните параметри за клиничен резултат при интензивно диализираните пациенти и макар, че **по отношение на nPCR и нивата на**

серумен хемоглобин разликата достига статистическа значимост в сравнение със стандартната диализна доза **едва след третата година**, не може да не обърнем внимание на два факта. Първо хранителният статус на пациентите с висока диализна доза е адекватен и не само покрива критериите на KDOQI за добра клинична практика (245) $nPCR > 1.2$ със средна стойност за разглеждания период 1.3 ± 0.21 , но и показва дългосрочна тенденция за достигане на прицелната стойност от 1.4, отразяваща високо ниво на рехабилитация. За разлика от тях, макар и адекватно диализирани, пациентите, получили стандартна диализна доза, все още имат незадоволителен хранителен статус $nPCR < 1.2$ със средна стойност за разглеждания период от 1.16 ± 0.12 . В това отношение нашите резултати са в противоречие с твърдението на някои автори (31, 142, 260), че твърде високите стойности на $spKt/V$ са илюзорна оценка на адекватността и отразяват намаления обем на тялото вследствие на недохранване и протеинов катаболизъм. Едва 12% от пациентите в тази категория за целия период на наблюдение са имали $nPCR < 1.2$, като това са били пациенти в горния възрастов тертил (64-79г). Благоприятен ефект на високата нестандартизирана диализна доза се отчита и по отношение на серумния албумин, чиято средна стойност от $40.25 \pm 3.02 \text{g/l}$ за разглеждания период е сигнификантно по-висока от останалите групи - $36.67 \pm 3.6 \text{g/l}$ за пациентите със стандартна диализна доза и $30.42 \pm 1.07 \text{g/l}$ за групата на неадекватната диализа. Тези резултати не само демонстрират подобрения хранителен статус на пациентите, но са и предиктор за благоприятна прогноза - хипоалбуминемията е доказан независим рисков фактор за смърт в диализната популация (111, 172, 239). Въпреки, че резултатите от проучванията НЕМО и FHD (64, 102, 175, 211) не показват полза от увеличаването на диализната доза върху хранителните индекси, изследване на Tentori et al. (2012) показва добро съгласие на високата диализна доза с клиничния резултат особено по отношение на серумния албумин и анемичния синдром (325). Скорошно изследване на Perez-Garcia et al. (2019) докладва, че високата диализна доза е свързана с по-лоша прогноза за пациента и се дължи на влошен хранителен статус (260). Трябва обаче да се има предвид, че оценката на $spKt/V$ се основава на йонен диализанс, метод при който неправилното определяне на обема на разпределение на урея, може да доведе до сериозни грешки в резултата. Освен това проучване, което не се основава на кръвни проби, няма как да оцени $nPCR$, поради характера на използваната методология. Друг недостатък на изследването е високата средна възраст на изследваната кохорта 70.4 ± 15.3 години, която нормално се асоциира с възрастово-обусловена загуба на тегло и по-висока коморбидност.

Вторият факт, на който трябва да се обърне внимание е, че въпреки липсата на значима разлика в хемоглобиновите нива между стандартната и високата диализна доза в първите три години от проучването, такава се открива в приложената еритропоетинова доза, която е сигнификантно по-ниска при $spKt/V \geq 1.5$. Това от своя страна може да се разглежда в два аспекта – редуцията на ЕСА дозата значително намалява системните ефекти на еритропоетина (42, 55), които се свързват с повишено артериално налягане, повишен риск от съдови инциденти, а от друга - в чисто икономически аспект води да значително

намаление на финансовия разход за общността. Липсата на съществена разлика в хемоглобиновите нива при стандартната и високата диализна доза, отдаваме по-скоро на необходимостта от придържането им в определен таргетен диапазон (35, 55) – между 110 и 120g/l, над който рискът от тромботични инциденти нараства и въпреки, че след третата година регистрираните стойности при пациентите на интензивна диализа са достоверно по-високи, от клинична гледна точка разликата е пренебрежима. От друга страна в групата на неадекватно диализираните пациенти се наблюдава сигнификантна разлика с останалите две групи - регистрираните стойности са съществено по-ниски от таргетните, въпреки приложението на значително по-висока еритропоетинова доза. Това от своя страна е свързано с увеличение на сърдечно-съдовия риск, тъй като реналната анемия е независим рисков фактор за смърт и развитие на застойна сърдечна недостатъчност по механизма на увеличаване на сърдечен дебит и левокамерна хипертрофия (3, 35, 46, 55). Установеният от нас ефект на диализната доза върху контрола на анемичния синдром и приложената ЕСА доза се съобщава от някои клинични проучвания (22, 43, 55, 238, 307) и се потвърждава от изведените корелационни зависимости. Вероятно в основата му стои повишеният клирънс на инхибитори на еритропоезата с интензифицирането на диализната доза, но са необходими още проучвания за изясняване на точния механизъм и таргетните молекули, които опосредстват този ефект. Скорошно проучване на Yamamoto et al. (2021) докладва силна връзка между високоинтензивната диализа и редуциране нивата на серумния хепсидин и интерлевкин-6 (374). Това от своя страна води до подобрен контрол на реналната анемия с редукция на еритропоетиновата доза, което се потвърждава и от нашите резултати. Оценяването на тази връзка и повлияването на концентрациите на серумен хепсидин и интерлевкин - 6 от различните диализни мембрани и терапии е перспектива за бъдещи наши изследвания. Ayesh et al. (2014) също съобщават за подобрен контрол на анемичния синдром с достоверно по-високи хемоглобинови нива с приложена по-ниска ЕСА доза при пациенти, получили висока диализна доза (22). Авторите установяват силна връзка между диализната адекватност и повишената еритроцитна глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна активност, което отдават на повишен клирънс на нискомолекулярните уремични токсини метилгуанидин и гуанидинянтарна киселина.

В обобщение ние смятаме, че ефектите на високата диализна доза $spKt/V \geq 1.5$ върху обективните показатели за клиничен резултат и постигнато качество на живот не са за пренебрегване. Забележителен е ефектът по отношение на контрола на анемичния синдром и въпреки противоречивите данни за връзката с хранителния статус, ние сме на мнение, че високата диализна доза може само да го подобри. Разбира се, това трябва да става постепенно и на основата на комплексна оценка на всички параметри, даващи по-мощна картина на диализната адекватност. Постигането на чисто клиничната цел за покриване на определени стандарти не бива да е на всяка цена, за сметка на нарушена работоспособност и самочувствие на болния, а тъкмо напротив - терапията трябва да му осигурява комфорт. Разбира се, не отричаме, че е възможно високите цифрови стойности да се разминават с клиничния резултат и при значително по-увредени пациенти да

регистрираме „перфектна“ диализна доза. Това налага последната винаги да се оценява във връзка с хранителния статус, който е един от най-мощните предиктори на резултата и прогнозата на пациента. И разбира се, не на последно място, за постигане на оптимално качество на живот, винаги трябва да отчитаме и неговата субективна компонента.

6.2 Съдов достъп и диализна адекватност.

В резултат на дългогодишни проучвания са формулирани основните фактори, оказващи влияние върху диализната адекватност - кратност и продължителност на диализните процедури, кръвен дебит (респ. ефективно функциониращ съдов достъп), скорост на диализатния поток, пропускливост и площ на диализатора. От изключителна важност за доставянето на адекватна диализна доза е правилно функциониращият и ефективен съдов достъп. Последният е гаранция за оптимален кръвен дебит $\geq 300\text{ml/min}$, който не само осигурява диализната адекватност, но е свързан и с по-добро качество на живот в двата му аспекта, по-ниска честота на хоспитализации и по-добра преживяемост. За съжаление обаче, съдовият достъп може да бъде определен и като „ахилесова пета“ на хемодиализните процедури. Причината за това е все още високата честота на усложненията, особено при постоянните катетри, която остава една от водещите причини за заболяемост и смъртност при пациентите с ХБЗ-5D (72, 170, 232).

Различни проучвания оценяват влиянието на видовете съдов достъп върху получената диализна доза (51, 106, 170, 232, 360, 371, 373). Теоретично при равни условия, елиминиращи влиянието на други фактори върху диализната доза като повърхност и пропускливост на диализатора, продължителност и честота на диализните процедури, скорост на диализатния поток и при еднаква стойност на ефективен кръвен дебит например 300ml/min , не би трябвало да има разлика в доставената диализна доза. Докладваните резултати обаче са твърде противоречиви. Двугодишно проучване на Canaud et al. (2019) върху 42 пациенти на хемодиализа докладва, че адекватността на диализата (измерена чрез spKt/V) е малко по-ниска при PC в сравнение с AVF и за компенсация на същата е предложена по-дълга продължителност на диализните сесии за пациенти с PC (51). Освен това Canaud et al. сравняват диализната адекватност и средния кръвен поток при пациентите като получените резултати отчитат преимущество на AVF спрямо другите видове съдов достъп и потвърждават, че все пак адекватността на диализата и средният кръвен поток са значително по-високи при PC в сравнение със съдовите протези като постоянен съдов достъп. Подобни резултати съобщават и Ethier et al. (2008) при многоцентрово проучване в няколко страни, като показват, че адекватността на диализата при пациентите с AVF е по-висока в сравнение с пациентите с PC (106). В допълнение проучването съобщава, че след AVF предпочитаният съдов достъп е съдовата протеза. По данни на Karakar et al. (2014) в проучване върху 358 пациенти на хемодиализа с увеличаването честотата на AVF се съобщава за намаляване на случаите на инфекция и тромбоза на достъпа, увеличаване на средния кръвен поток, повишаване на средния spKt/V , повишаване на хемоглобиновите нива с редуциране на приложената

еритропоетинова доза, подобряване на серумния албумин и значителен спад в честотата на хоспитализациите (170).

Анализът на получените от нас резултати демонстрира значителното превъзходство на AVF, както по отношение на получената диализна доза, така и спрямо преживяемостта, честотата на усложненията и качеството на живот на пациентите с ХБЗ -5D. Установяват се сигнификантно по-високи стойности на показателите за диализна адекватност - $spKt/V$ и $URR\%$, по-високи нива на серумен хемоглобин с приложение на по-ниска еритропоетинова доза, по-ниска честота на хоспитализации и по-ниска смъртност в групата на AVF, което потвърждава съобщеното от Karkar et al. (2014), като нашите данни се различават единствено по отношение на серумния албумин, при чиито нива не се установи достоверна разлика в двете групи. Резултатите ни са в съгласие с гореизложените проучвания, както и със скорошно изследване на Wu et al. (2021) (371), но са в противоречие с докладваните от Mutavelic et al. (2015), Vojinovich et al. (2018) и Zamani et al. (2021) данни (241, 355, 377), според които няма сигнификантна разлика, както в получената диализна доза, така и в останалите изследвани показатели. Проучване на Momeni et al. (2017) също не открива значим ефект на съдовия достъп върху доставената диализна доза, анемичния синдром и серумния албумин в рамките на 6 месечно наблюдение (232). След шестия месец обаче, авторите установяват сигнификантна разлика между двете групи по отношение на диализната доза, изразена чрез $URR\%$ и $spKt/V$, които са значително по-високи в AVF групата. Останалите показатели остават непроменени като за целия период на наблюдение, така и след него е установено и предимство на AVF спрямо честотата на усложнения и свързаните с тях хоспитализации, което е в съответствие и с нашите резултати. Резултатите ни се потвърждават и от скорошно проучване на Стайкова от 2020г (7).

Съгласно критериите за добра клинична практика (245) изследваните от нас пациенти са получили адекватна диализна доза, но забележим ефект върху постигнатия уремичен контрол, физическия капацитет и самочувствието на болните се доказва в групата на AVF (7). Регистрираната честота на неадекватна диализа не е висока, но се наблюдава предимно при пациентите с РС. Като причина за това и за значително по-ниските показатели при пациентите от група 2 (РС) приехме дисфункцията на катетъра - невъзможност за достигане стойност на дебита над 250ml/min (6, 7, 213). Последното, най-често е свързано с неправилна позиция на РС още при поставянето му с прегъване в подкожния тунел, а в дългосрочен план с дислокация поради нарушена фиксация, интралуменни стенози, тромбоза на РС поради неправилно запълване с хепаринизиран серум, усукване, пречупване на РС в областта на тунела (1, 6, 7, 136). Като друга причина за получената по-ниска диализна доза, регистрирана при пациентите от група 2, приехме катетър-асоциираните инфекции. Те често налагат подмяна с временен съдов достъп, който обичайно осигурява по-нисък кръвен дебит (7, 146, 371). Разбира се, дисфункция на достъпа може да се наблюдава и при пациентите с AVF, но с много по-ниска честота. Тя

се свързва предимно с рециркулация при пациенти с дългогодишни анастомози поради „стареење“ и стенозиране на AVF (40, 72). Последното, заедно с тромбозата са най-честите усложнения при съдовите анастомози като при всички случаи тяхната честота не е сравнима с тази на усложненията при РС, което се потвърждава, както от нашите резултати, така и от всички автори (7, 70, 103, 104, 146, 189, 197, 232, 346, 371).

Трябва да се има предвид, че някои усложнения могат да възникнат само при пациенти с AVF като развитие на псевдоаневризми - рядко усложнение на AVF, което може да доведе до дисфункция, руптура или инфекция; кожни некрози поради често използване на едни и същи пункционни места (същите могат да се усложнят с животозастрашаващо кървене); исхемия на ръката с развитие на гангрена; хипердинамичен синдром поради повишен кръвоток през анастомозата и последващо развитие на сърдечна недостатъчност (40, 232, 259). Както вече изтъкнахме, това са редки усложнения на AVF. За периода на наблюдение само при един от пациентите се е развила инфекция на псевдоаневризма, като последната беше овладяна с приложение на антибиотик с висока тъканна пенетрантност – клиндамицин за 14 дни , като своевременно в колаборация със съдовите хирурзи беше организирано доплерово изследване на същата. До овладяване на инфекцията се постави временен катетър, което неминуемо доведе до влошаване на показателите за адекватност. Това е резултат, както на по-ниския дебит, осигуряван от временния достъп, така и на съпътстващата инфекция, която обостря уремията. При един от пациентите се е развила исхемия на ръката с гангрена на пръсти, което наложи ампутация. Поради съпътстващия захарен диабет, спорен е въпросът за етиологията на гангрената. При двама от пациентите са се развили стенози на AVF с недостатъчност на кръвния дебит, а при един – тотална тромбоза на съдовия достъп.

В пълен контраст е картината на усложненията в групата на РС за наблюдавания период. Катетър-асоцирана инфекция се е развила при 18 от пациентите, тромбоза - при четирима от пациентите, като при един от тях е диагностициран голям пристенен тромб в дясно предсърдие, ангажиращ върха на катетъра, а дисфункция с неадекватен дебит е регистрирана при 15 от пациентите. Това неминуемо рефлектира върху получената диализна доза, както поради влошения дебит, вследствие дисфункцията на катетъра или необходимостта от подмяната му с временен съдов достъп, така и поради съкращаване на диализното време с оглед честите прекъсвания на процедурата от аларми или принудително по-ранно изключване предвид повишено венозно налягане с риск от съсирване на екстракорпоралната система. Последното в конкретния случай не е резултат от неадекватна антикоагулация, а се дължи на влошения дебит при дисфункцията на достъпа. Сигнификантно по-високата честота на усложнения при пациентите с РС неминуемо води до увеличен процент на хоспитализации и смъртност в групата, от една страна чисто поради събития, свързани с достъпа, но от друга трябва да се има предвид рефлекторният ефект върху диализната адекватност, асоцииран с влошен клиничен резултат, потенциране на малнутрицията, хроничното възпаление и имунната дисфункция

(189, 241, 269, 277). От изложеното до тук, нашите резултати са в съгласие с тези от цитираните по-горе проучвания по отношение на честота на инфекции, тромбози и хоспитализация. Въпреки това, не открихме значителни разлики в нивата на серумния албумин и pPCR в разглежданите групи, както беше съобщено в няколко други проучвания (170, 232, 355). Последните отричат и наличието на връзка между типа на съдовия достъп и контрола на анемичния синдром - проблем, който е обект на широка дискусия точно поради противоречивостта на резултата.

Анализът на получените от нас данни демонстрира не само подобрени хемоглобинови нива, но и по-ниска приложена еритропоетинова доза при пациентите с AVF със силна статистическа значимост на връзката. По-добрият контрол на анемичния синдром при пациентите от група 1 (AVF) приехме като резултат на получената по-висока диализна доза. От друга страна не бива да се negliжира, че по-високата честота на инфекциите при пациентите с PC, подържането на хронично възпаление, както и кръвозагубата, свързана с честите съсирвания на екстракорпоралната система при дисфункция на катетъра, също допринасят за трайно по-ниските хемоглобинови нива в група 2 и определят необходимостта от приложение на значително по-високи еритропоетинови дози за постигане на таргетната стойност. Както вече беше споменато реналната анемия е основен рисков фактор за развитие на левокамерна хипертрофия и застойна сърдечна недостатъчност, а високите еритропоетинови дози често са причина за влошаване на артериалната хипертония. В този аспект, можем да заключим, че подобрените хемоглобинови нива с намалена еритропоетинова доза водят до намален сърдечно-съдов риск при пациентите, използващи AVF като съдов достъп.

Освен изброените до момента преимущества на AVF като съдов достъп и приносът му за подобрената диализна адекватност, трябва да се обърне внимание и на значително по-високата преживяемост, с която е свързан (11, 25, 144, 189, 274). Анализът на резултатите демонстрира сигнификантна разлика по отношение на регистрираните нива на смъртност в двете групи. Като причина за това приехме комбинирания ефект на по-ниската доставена диализна доза при пациентите с PC и високата честота на катетър-асоциирания сепсис, който е и основна причина за смърт в разглежданата група. Прави впечатление, че в групата на AVF основна причина за смърт са били сърдечно-съдовите усложнения. Това безспорно доказва силната връзка на използвания тип съдов достъп със смъртността, не само като вторичен ефект на получената диализна доза, но и пряко чрез своите усложнения. Ясно се вижда, че причините за регистрираната смъртност при PC са основно свързани с инфекция на достъпа, докато при AVF не се различават от тези в общата диализна популация. В този аспект може да се заключи, че пациентите от група 2 са изложени на допълнителен риск от смърт, свързан директно с достъпа, който е 4 пъти по-висок в сравнение с пациентите на AVF.

Тревожна е тенденцията през последните години за масово поставяне на постоянни тунелизирани катетри, данни потвърдени от доклада на USRDS за 2019г (291). Към

днешна дата едва 30% от пациентите в Клиниката се диализират на фистули. Причините за това са разнообразни: все по-големият дял диабетици и нарастващата средна възраст в диализната популация (266, 276, 290, 291), лични предпочитания на пациента с цел да се избегне дискомфорта от постоянното пунктиране, до известна степен липсата на достатъчна информираност за потенциалните рискове, разочарованието от няколко неуспешни опита за конструиране, както и слабата мултидисциплинарна организация на процедурата, тромбавият характер на системата, която в много случаи налага дълъг период, през който пациента не може да бъде хоспитализиран, а това е ценно време през което се налага употреба на временни катетри в срок много по-дълъг от указания. Последното от една страна изнервя и без това трудно съдействащите пациенти, а от друга увеличава риска от инфекция, компрометиращ използваните съдове, създавайки условия за стенози и тромбози, което прави невъзможно последващото им използване и е предпоставка за развитие на синдром на открадването в новоконструирани анастомози.

Не бива да се negliжира и фактът, че по-високата диализна доза при пациентите с AVF, контролът на анемията, както и по-ниската честота на усложнения и свързаните с тях хоспитализации оказва благоприятно влияние не само върху обективната чисто физическа компонента на качеството на живот, а също така повлиява позитивно и субективната му емоционална компонента (371), отразяваща самооценката за физическите и психическите усещания на индивида. Честите проблеми с дебата, инфекциите, необходимостта от репозиции, поставяне на временни катетри и невъзможността за провеждането на нормална диализна процедура значително влошават качеството на живот на пациентите, правят ги агресивни, изнервени, а в много случаи са и причина за развитие на депресия или тревожност. Това допълнително влошава състоянието им и води до порочен кръг, в който те губят мотивация за ангажираност към собственото здраве и благополучие.

Въпреки последните насоки за съдов достъп на KDOQI 2019г, които оставят на заден план принципа “Fistula First” и препоръчват индивидуализирания подход (213), включващ освен всичко и личните субективни предпочитания на пациента, нашето мнение е, че AVF трябва да се предпочита във всеки възможен случай. Това налага нейното промотиране като съдов достъп на избор, обучение на пациентите за произтичащите рискове и ползи, както и разработването на мултидисциплинарен подход с осъвременен алгоритъм за конструиране, обслужване, ранна диагностика на проблема и своевременна терапевтична намеса. Ние смятаме, че е необходим редовен доплеров контрол с оглед превенция на най-честите усложнения, индивидуализиран подход с използване на различни пункционни техники и места с оглед недопускане развитието на псевдоаневризми и кожни некрози, както и адекватна терапия - антикоагулантна и антиагрегантна, осигуряваща нормалната реология на кръвта.

При употреба на РС е необходимо строго спазване на септика и антисептика и обучение на пациента за подържане на максимална хигиена на превръзките. Също така смятаме, че е необходимо разработване на алгоритъм за сестрински грижи, който да унифицира

обработката и подържането на съдовия достъп с оглед максималното му съхраняване и недопускането на инфекции. Както е известно съществуват значителни разлики между отделните диализни центрове, а дори и между отделните специалисти по здравни грижи в подържането на съдовия достъп. По тази причина смятаме, че стандартизирането на процедурата би довело до повишено качество не само на медицинските услуги, но и на сигнификантно подобрен клиничен резултат.

Може да се заключи, че получената по-висока диализна доза при пациентите с ефективно функционираща AVF корелира позитивно с постигнатото по-добро качество на живот и преживяемост, редуцира сигнификантно сърдечно-съдовия риск, подобрява анемичния синдром, хранителния и имунния статус на пациентите, във връзка с което намалява значимо честотата на годишните хоспитализации и леталитет. AVF на предимницата превъзхожда останалите типове на постоянен съдов достъп - по функция, преживяемост и липса на усложнения и трябва да се обсъжда при всички пациенти, на които предстои хемодиализно лечение.

6.3 ОЛ-ХДФ и ефекта ѝ върху клиничния резултат и прогнозата за пациента.

Конвенционалната хемодиализа е най-широко използваната БЗТ. Хемодиализата се основава на дифузионния транспорт на разтворени вещества през полупропусклива мембрана и е ефективна при отстраняване на малките уремични токсини като урея и при коригиране на киселинно-алкалното състояние и водно-електролитния баланс. Въпреки това, тя не е подходяща за ефективно отстраняване на средните молекули като бета-2 микроглобулин, дори когато се използват мембрани с висок поток, тъй като коефициентите на дифузия на разтвореното вещество намаляват бързо с увеличаване на размера на молекулата. Тъй като значението на тези уремични токсини в патогенезата на ХБЗ е безспорно, необходимостта от алтернативни терапии, които осигуряват техния клирънс стана належаща (41, 50, 248, 321).

Независимо от технологичния напредък след повече от 40 години от въвеждането ѝ като метод на БЗТ, реалните ползи от ОЛ-ХДФ, дори и при употреба на висок конвективен обем, все още са обект на дискусия. Три големи рандомизирани контролирани проучвания сравняват резултатите от преживяемостта при пациенти, получаващи ХД или ОЛ-ХДФ след разреждане и съобщават противоречиви резултати. Мета-анализите на публикуваните проучвания също не са в състояние да дадат ясен и окончателен отговор за възможните ползи от избора на едното лечение пред другото. Регистрираната обща смъртност, анемията, контролът на фосфатите и клирънсът на малки молекули изглежда не са достатъчно повлияни от метода на лечение. От друга страна сърдечно-съдовата смъртност, хемодинамичната стабилност и клирънсът на средни и протеин-свързани молекули се представят по-добре при пациенти, лекувани с ОЛ-ХДФ (206). Наличните към момента доказателства все още не са достатъчно силни, за да докажат, че ОЛ-ХДФ е

свързана с по-добър клиничен резултат в сравнение с конвенционалната ХД, а медицината е наука, основана на доказателствата.

Резултатите от нашето двугодишно наблюдение демонстрират сигнификантно по-високи стойности на изследваните показатели за диализна адекватност и хранителен статус при пациентите, провеждащи ОЛ-ХДФ. Разлика не се отчете единствено за нивата на серумния албумин в края на проучването, което вероятно е свързано със загуба по време на процедурата. Положителен ефект на ОЛ-ХДФ се отбеляза и по отношение на анемичния синдром с подобрени хемоглобинови нива при редуцирана еритропоетинова доза.

Прави впечатление, че регистрираните средни стойности на $spKt/V=1.82\pm 0.12$ и $URR=79.46\pm 1.45\%$ са сигнификантно по-високи в групата на ОЛ-ХДФ и въпреки, че по характеристика тези показатели са представителни за почистването на молекулите с ниско молекулно тегло, а не на средните молекули, към които е насочена ОЛ-ХДФ, получените от нас резултати, демонстрират съществен ефект и по отношение на дифузионния клирънс на малките уремични токсини, което е в съответствие със съобщения на Piccoli et al. при сравнително кохортно проучване в Каляри (Италия) и Льо Блан (Франция) от 2018г. (265). Според Cornelis et al. (2014) клирънсът на уреята и малките молекули (<500 Da) е незначително по-висок при ОЛ-ХДФ и не трябва да бъде единствената причина за избора на ОЛ-ХДФ като метод за БЗТ. Авторите не установяват значима разлика и в отстраняването на серумните фосфати (71).

По отношение на хранителния статус установихме, че въпреки приемливия според стандартите на KDOQI (2015г) nPCR с диапазон от 1.16 в началото до 1.2 в края на проучването при пациентите на ХД, значително по-високи стойности се установяват в групата на ОЛ-ХДФ - nPCR=1.28 на първата година и nPCR=1.31 в края на наблюдението. Това според нас се дължи на усиления клирънс на уремични токсини, не само с ниска молекулна маса, но и на средните молекули, както и на част от свързаните със серумни протеини уремични токсини, което значително подобрява апетита и гастроинтестиналните прояви на уремията. Регистрираните от нас резултати за групата на ОЛ-ХДФ са в противоречие с данните на Piccoli et al. (2018), които съобщават сигнификантно по-ниски стойности за nPCR при ОЛ-ХДФ, съответстващи на влошен хранителен статус (265). Същото противоречие в резултата отчитаме и по отношение на нивата на серумен албумин, които в нашето проучване са значително по-високи от докладваните. Трябва да се има предвид обаче, че проучването на Piccoli et al. (2018) е насочено към пациентите в напреднала възраст. При корекция на резултатите ни спрямо възрастта, установихме, че в горния възрастов тертил пациентите на ОЛ-ХДФ имат склонност към влошен хранителен статус с nPCR<1.2 и умерено понижен серумен албумин, което се потвърждава и от горепосоченото проучване. Това най-вероятно се дължи на загубата на албумин с ОЛ-ХДФ, което е добре познат ефект на процедурата и е свързан с по-големия коефициент на пресяване (KoA) на диализатора и високия обем на конвекция. Според нас това е и

причината да не установяваме достоверна разлика в резултата за албумин между групата на ОЛ-ХДФ и ХД в края на втората година. Обичайно клиничният ефект на албуминна загуба е незначителен и се компенсира от подобрения апетит на пациентите заедно с чернодробния протеинов синтез. В популацията с напреднала възраст изглежда, че загубата на албумин с процедурата има значим ефект и винаги трябва да се отчита като възможен риск (243, 244, 264). Разбира се, това не е правило за всички пациенти, но налага строгото им прецизиране и чест контрол на хранителния статус при избора на ОЛ-ХДФ като метод на БЗТ. Не бива да се negliжира, че именно хранителният статус е един от основните предиктори за смърт в диализната популация. Албуминът е най-подходящият прогностичен маркер, както при ОЛ-ХДФ, така и при ХД – твърдение, доказано в много клинични проучвания (114, 151, 309, 353). Трябва да се има предвид, че загубата на албумин при ОЛ-ХДФ е неселективна т.е. не се губи само фракцията, свързана с уремичните токсини (т.нар. токсичен албумин) и въпреки становището на някои автори, че клирънсът на токсичен албумин трябва да се усилва, нашето мнение е, че нива на серумен албумин под 35g/l трябва да се избягват. Не бива да се negliжира, че загубата на последния е маркер също за загуба и на други полезни хранителни вещества, включително витамини и може допълнително да допринесе за малнутриция и влошен клиничен резултат. (264) Разбира се, не бива да забравяме, че ниският албумин винаги трябва да се разглежда и в контекста на хроничното възпаление, което значително би променило терапевтичното поведение. В това отношение една бъдеща перспектива за изследване е оценката на белтъчната загуба директно в отработения диализат при ОЛ-ХДФ или въвеждането в рутинната практика на други по-чувствителни маркери за хранителния статус като преалбумин. Последното би спомогнало, както за по-добрата стратификация на риска, така и за по-добро диференциране на пациентите при правилния избор на диализна терапия. (75, 120, 250, 339, 353).

Противоречиви остават и мненията по отношение на ефекта на ОЛ-ХДФ върху контрола на анемията. Нашите резултати демонстрират силна връзка на провежданата конвективна терапия, както с постигнатите хемоглобинови нива, които са сигнификантно по-високи в сравнение с тези при пациентите на ХД, така и с приложената ЕСА доза, която показва трайна тенденция към редукция спрямо конвенционалната ХД. Това вероятно е свързано с подобреното почистване на инхибиторите на еритропоезата със средно молекулно тегло, както и с използването на ултрачист диализат, произвеждан чрез онлайн технология. За разлика от параметрите на хранителния статус, тук не беше установена достоверна възрастова зависимост. Няколко малки и неконтролирани проучвания, както и малко рандомизирано проучване (198, 206, 209) потвърждават постигнатите от нас резултати като съобщават за подобрение в контрола на анемията след преминаване от стандартна low-flux ХД (LF-HD) към използване на високопропускливи и биосъвместими мембрани при ОЛ-ХДФ. Ok et al. (2013) при турското проучване за хемодиафилтрация (206, 249) също отчитат, че приложената доза ЕСА е значително по-ниска в групата на ОЛ-ХДФ,

което е в съответствие с нашите резултати, но въпреки това не установяват достоверна разлика по отношение на постигнатите хемоглобинови нива.

В същото време, данните на Maduell et al. (2013) от испанското проучване ESHOL (216), както и мета-анализ от 2013г. на 65 проучвания, сравняващи конвективните терапии с конвенционалната ХД не установяват сигнификантно подобрене в нивата на серумния хемоглобин и прилаганата еритропоетинова доза (206, 317). Подобни данни се съобщават от Yokohama et al. (2008) при фаза 2 на проучването DOPPS (375), Schneider et al. (2012) при проучването MINOXIS (293), както и Panichi et al. (2014) при проучването REDERT (256), като последното единствено отчита сигнификантно по-висока приложена ЕСА доза в групата на ХД, което е в съответствие с нашите данни (206).

Картината на докладваните резултати е доста противоречива, вероятно поради различния дизайн на проведените към момента проучвания – контролна и лечебна група, големина на приложения конвективен обем, различна площ и пропускливост на диализатора. Изхождайки от постигнатите резултати, нашето становище е, че високообемната ОЛ-ХДФ допринася за по-добрия контрол на реналната анемия при по-ниска еритропоетинова доза. Това от една страна е свързано с подобрен клиничен резултат и качество на живот на пациента, а от друга страна - с намален финансов разход по отношение на еритропоетиновата терапия. От друга страна, не бива да се negliжира и вторичният ефект от контрола на реналната анемия, а именно редуциран сърдечно-съдов риск. Следователно чрез подобрения профил на анемичния синдром, ОЛ-ХДФ оказва своето индиректно влияние върху честотата на сърдечно-съдовата заболяемост и свързаната с нея хоспитализация и смърт. Това демонстрира, че въпреки по-високата цена на процедурата, подобреният клиничен резултат в бъдеще, в крайна сметка води до сумарно по-ниска себестойност на лечението. Разбира се, ние осъзнаваме, че комплексният характер на анемичния синдром, както и противоречивостта на докладваните резултати, не могат да дадат категорично преимущество на който и да е от представените методи. Това налага допълнителни изследвания в бъдеще, при които да се изясни влиянието на ОЛ-ХДФ върху допълнителни фактори като еритропоетиновата резистентност и нивата на серумния хепсидин, което безспорно може да промени прилаганите към момента терапевтични стратегии за контрол на реналната анемия.

Важен аспект на постигнатия клиничен резултат е хемодинамичната стабилност по време на процедурите и необходимото време за възстановяване. Това безспорно са фактори, които значително повлияват адекватността на провежданата диализна терапия, както и качеството на живот на пациентите с ХБЗ-5D.

В литературата има дебат дали ОЛ-ХДФ може да подобри хемодинамичната стабилност. Някои проучвания на Maduell et al. (2013) и Locatelli et al. (2010) демонстрират благоприятен ефект на ОЛ-ХДФ в сравнение с ХД в това отношение (207, 216). Четири

мета-анализа от 2013г. и 2014г. също докладват положителния ефект на конвективните техники за подобряване на хемодинамичната стабилност (236, 247, 306, 317, 358) - заключения, които са в съответствие с нашите резултати.

Нашето проучване демонстрира сигнификантно по-ниска честота на епизодите на интрадиализна хипотония с подобро време за възстановяване при пациентите, провеждащи ОЛ-ХДФ, която се откроява особено в края на двугодишния период на наблюдение ($p < 0.05$). Въпреки, че на първата година резултатът беше противоречив и не се откри преимущество на конвективните терапии по отношение на хемодинамичната стабилност ($p > 0.05$), което се съобщава от някои проучвания (71, 234, 305), установихме, че след адаптиране на конвективния обем (Q_0) според индивидуалните особености на пациента, настъпва сигнификантна редуция на епизодите на ИДХ от 27% през 2020г. на 4.8% през 2021г. ($t = 1.74939$, $p = 0.044257$) с вторично подобро време за възстановяване. Ролята на Q_0 като показател за ефективност и оценка на ОЛ-ХДФ е обект на дискусия в друг раздел на настоящия дисертационен труд.

Нашето изследване установи възрастова зависимост на поносимостта към процедурата – пациентите в горния възрастов тертил трудно толерират високите конвективни обеми $Q_0 > 20l$ и реагират с изразена хемодинамична нестабилност и удължено време за възстановяване, които учудващо не се наблюдават в съответната възрастова група, провеждаща ХД. След корекция и намаление на Q_0 средно на 16-18l за процедура се наблюдава сигнификантна редуция на проявите на ИДХ и скъсяване на необходимото време за възстановяване от средно $5.5 \pm 2.72h$ през 2020г. на $2.12 \pm 0.35h$ за 2021г. ($p < 0.05$). Не бива да се negliжира обаче, че това рефлектира върху клиничния резултат, който става напълно сравним с този на възрастните пациенти, провеждащи ХД. Според нас това налага строго прецизиране и индивидуален подход при избора на диализно предписание на тази крехка популация от пациенти, при които стремежът към висока ефективност на провежданата терапия с подобрен клирънс на уремични токсини, може значително да влоши постигнатото качество на живот посредством хемодинамична нестабилност и удължено време за възстановяване. Не бива да се пренебрегва, че това е важен аспект на диализната адекватност, който често остава на заден план, но се отразява значително върху самочувствието, енергичността и работоспособността на диализните пациенти. Последното може да доведе до липса на желание за провеждане на процедурите, депресия, затруднен комплайънс към спазването на хигиенно-диетичния режим (ХДР) и в крайна сметка до влошен клиничен резултат. Не случайно ИДХ и удълженото време за възстановяване са определяни като фактори с отрицателна предиктивна стойност за прогнозата на пациентите (143, 194, 206).

Постигнатите от нас резултати са в противоречие с някои проучвания на Cornelis et al. (2014), които не демонстрират ползи на ОЛ-ХДФ върху хемодинамичната стабилност (71), както и с проучване на Morena et al. (2017) (234), което също не подкрепя положителен

ефект на ОЛ-ХДФ, както при първичен анализ, така и в многобройни post-hoc анализи. Последното демонстрира статистически значимо предимство на ОЛ-ХДФ единствено по отношение на проявите на асимптоматичната хипотония. В пълен контраст на изложеното до момента е краткосрочно проучване на Smith et al. (2017), според което епизодите на симптомна ИДХ са дори сигнификантно по-високи в групата на ОЛ-ХДФ (305) - резултат, който ние отчетохме единствено при по-възрастните пациенти на високообемна ОЛ-ХДФ. Освен това, според същото проучване не се установява сигнификантна разлика в общото време за възстановяване между двете терапии, въпреки че делът на пациентите, съобщаващи за незабавно възстановяване след процедурата е значително по-висок при ОЛ-ХДФ (206, 305).

Противоречиви са данните, докладвани към момента за ефекта на ОЛ-ХДФ върху смъртността. Само едно (216) от пет скорошни рандомизирани проучвания (134, 207, 216, 234, 249) – включително три, специално проектирани за тестване на смъртността като първична крайна точка (134, 216, 249) – показва по-добра преживяемост при пациентите на ОЛ-ХДФ в сравнение с ХД. Според Grooteman et al. (2012) в проучването CONTRAST (134) честотата на общата смъртност не се влияе от вида на използваната терапия, въпреки че анализът на подгрупите предполага полза на високообемната ОЛ-ХДФ ($Q_0 > 20l$) (HR 0.66; $p=0.03$). Post-hoc анализът на турското проучване за ОЛ-ХДФ обаче демонстрира, че ОЛ-ХДФ с $Q_0 > 17.4l$ е свързана с 46% намаление на общата смъртност ($p=0.02$) и 71% намаление на сърдечно-съдовата смъртност ($p=0.003$) в сравнение с ХД (206, 249). Както вече беше споменато, ESHOL е единственото рандомизирано проучване, което показва значително предимство на ОЛ-ХДФ по отношение на общата смъртност, смъртността от мозъчно-съдови и сърдечно-съдови инциденти и смъртността, свързана с инфекции (216), като това е и проучването с най-висок постигнат конвективен обем - 22.9-23.9l за сесия.

Нашите резултати демонстрират асоциация на ОЛ-ХДФ с подобрена преживяемост на пациента. Установи се сигнификантна разлика в регистрираните нива на обща смъртност между двете групи, като анализът демонстрира 3.6 пъти по-висок риск от смърт (RR 3.59; CI 95% 1.2531 - 10.2467, $p < 0.001$) в групата на конвенционалната ХД. В края на периода двугодишната преживяемост при пациентите на ОЛ-ХДФ е 87.7%, докато в групата на ХД е значително по-ниска – 57.2%. Данните от проведения Рос-анализ на общата смъртност демонстрират, че за групата на конвенционалната ХД, основни предиктори за влошен резултат и смърт са $spKt/V < 1.25$ и $URR < 70.25\%$. В групата на ОЛ-ХДФ като предиктори за смърт и влошаване се очертават и параметрите на хранителния статус - $spKt/V < 1.4$, $URR < 74.4\%$, $nPCR < 1.2$ и серумен албумин $< 34.75g/l$. Това ясно показва, че в условията на високата диализна доза и конвективните терапии, оценката на диализната адекватност и стратификацията на риска трябва да са комплексни с акцент върху параметрите на хранителния статус. Въпреки, че за групата на ХД серумният албумин не показва статистическа значимост като негативен предиктор от проведения Рос-анализ, нашето

мнение е, че като доказан независим рисков фактор за смърт, трябва да се интерпретира при всеки пациент на периодична диализа.

Няколко мета-анализа за възможните ползи на ОЛ-ХДФ върху преживяемостта на пациентите не доказват предимство на изследваните конвективни терапии и са в контраст с получените от нас резултати. Susantitaphong et al. (2013) (317) установяват незначително намаляване на общата смъртност (RR 0.88; 95% CI 0.76–1.02) и хоспитализация (RR 0.91; 95% CI 0.82–1.01). Nistor et al. (2014) (247) също не откриват значителни предимства на конвективните техники в сравнение с конвенционалните методи, независимо, че е наблюдавано 25% намаляване на сърдечно-съдовата смъртност при пациенти, лекувани с ОЛ-ХДФ. Wang et al. (2014) (358) също не съобщават за значителна разлика в общата смъртност и сърдечно-съдовите събития между пациентите, лекувани с ОЛ-ХДФ и ХД (206).

В обобщение ние смятаме, че въпреки малкият брой проучвания и противоречивостта на докладваните към момента данни, ОЛ-ХДФ показва предимство, както по отношение на постигнатия клиничен резултат, така и по отношение на прогнозата на пациента. Разбира се, не трябва да се пренебрегва, че нашето проучване има някои ограничения, свързани с ретроспективния му характер и малкия размер на извадката (поради малкия брой апарати, осигуряващи изследването), което не позволи да се изследва клирънсът на средни молекули като бета-2 микроглобулин, които не се изследват рутинно в Клиниката и не влизат в Стандарта за Диализно лечение на Република България (2), което остава бъдеща перспектива за изследване. Наясно сме, че въпреки регистрираните обнадеждаващи резултати - повишена диализна доза, подобрен хранителен статус, оптимален контрол на анемичния синдром с редуцирана еритропоетинова доза, по-добра хемодинамична стабилност, са необходими допълнителни изследвания за изясняване на някои нерешени проблеми, изложени по-горе, които се докладват и в световната литература. Факт е, че повече от 40 години след създаването на ОЛ-ХДФ като технология, все още няма достатъчно убедителни доказателства за нейното предимство (206). Разбира се, независимо от на пръв поглед множеството ѝ ползи, ние осъзнаваме, че това не е идеална терапия за всеки пациент, което показва, че на първо място трябва да поставяме индивидуализирания подход в медицината. Нашето мнение е, че при пациенти в напреднала възраст изборът на терапия трябва да се прецизира стриктно, защото диализната адекватност не се олицетворява единствено от цифровите стойности на общоприетите показатели, а е много по-широка концепция и трябва да осигурява баланс между клиничните цели и качеството на живот на пациента. В същото време, това не означава, че ОЛ-ХДФ е подходяща единствено за младите пациенти. Изборът на терапия трябва да претегли много добре ползите и рисковете за конкретния индивид в името на по-добрия клиничен резултат, а не да се основава единствено на избора на „новото“ и „модерното“.

6.4 ОЛ-ХДФ - конвективен обем (Q_o). Мярка за ефективност.

Онлайн хемодиафилтрацията е най-ефективната бъбречно-заместителна терапия, която позволява засилено отстраняване на малки и големи уремични токсини чрез комбиниране на дифузионен и конвективен транспорт на разтворени вещества. Въпреки, че целта на ОЛ-ХДФ е да осигури по-голям клирънс на разтворените вещества с преференция към средните молекули, групата EUDIAL смята, че това не бива да бъде за сметка на намалено очистване на малките уремични токсини, което трябва да бъде поне същото, както при ХД (321). Както вече знаем, последното се измерва количествено чрез УКМ и $spKt/V$. Няма обаче валидиран показател за оценка на конвективния клирънс на разтвореното вещество. Теоретично, последният може да се изчисли на базата на коефициента на пресяване на диализатора - KoA и приложения обем на конвекция - Q_o . Поради това групата EUDIAL заема становището, че именно конвективният обем е ключовият количествен индикатор за ОЛ-ХДФ в допълнение към стандартните мерки за адекватност (218). Въпреки, че първичните анализи на трите големи рандомизирани контролирани проучвания (71, 216, 249) показват неубедителни резултати, *post-hoc* анализите на тези и други проучвания, сравняващи онлайн ХДФ след разреждане с ХД показват, че рискът от обща и сърдечно-съдова смъртност е най-нисък при пациенти, които се лекуват с ОЛ-ХДФ с голям обем $Q_o > 20l$ (41, 50, 218, 217, 321). Следователно големината на обема на конвекция изглежда решаваща и може да се разглежда като „доза“ за ОЛ-ХДФ.

Нашето проучване на практика разглежда единствено ефекта на високообемната ОЛ-ХДФ с влиянието ѝ върху клиничния резултат и постигнатата преживяемост - резултати, които бяха обстойно разгледани в предходен раздел на настоящия дисертационен труд. Безспорно е предимството по отношение на постигнатите нива на дифузионен клирънс, изразен чрез $spKt/V$ и $URR\%$, както и по отношение на хранителния статус, изразен чрез $pPCR$ и нивата на серумния албумин. Показателни ли са обаче тези параметри за провежданата ОЛ-ХДФ и достатъчни ли са за оценка на нейната ефективност? Както вече беше изтъкнато становището на EUDIAL е, че дифузионният клирънс на малки уремични токсини не бива да намалява за сметка на увеличения клирънс на средни молекули (321). Нашите резултати потвърждават, че високообемната ОЛ-ХДФ, не само не намалява, но напротив усилва очистването на малки молекули, твърдение подкрепено и от други проучвания (217, 265). Регистрираните стойности на $spKt/V$ и $URR\%$ при ОЛ-ХДФ за двугодишния период на наблюдение са сигнификантно по-високи в сравнение с ХД и са в диапазона на високата диализна доза $spKt/V \geq 1.5$, която е обект на засилен интерес от нефрологичната общност през последните години, въпреки че според препоръките на $KDOQI$ от 2015г. и доза над 1.2 е напълно достатъчна, за да обезпечи качествено лечение (245). Това, заедно с подобрения хранителен статус и контрол на анемичния синдром демонстрират безспорното предимство на високообемната ОЛ-ХДФ по отношение на диализната адекватност. Трябва да се има предвид, че въпреки многото проучвания по този въпрос няма ясен критерий за предписание и доза на прилагания конвективен обем.

При анализа на получените от нас резултати прави впечатление, че на първата година от проучването, когато всички пациенти са получили висок конвективен обем $Q_0 = 24.73 \pm 0.98l$, последният не показва добро съгласие с нито един от изследваните показатели. Даже напротив, приложението му при част от пациентите е довело до увеличаване на епизодите на ИДХ и удължено време на възстановяване в сравнение с останалите пациенти в групата. Това са основно пациенти в горния тертил на възрастовото разпределение, които трудно толерират процедурата - данни потвърдени при сравнително проучване на Piccoli et al. (2018) (265). Забележително е, че след корекцията на Q_0 спрямо възраст и хемодинамика, се установи силна корелационна зависимост със $spKt/V$ и $nPCR$. Такава бе установена и с нивата на серумен хемоглобин и албумин, но най-силна предиктивна стойност конвективният обем показва по отношение на доставената диализна доза и хранителен статус. Тази зависимост, демонстрира, че правилно подбраният конвективен обем, съгласно индивидуалните особености на пациента може да бъде измерител на дозата и качеството на провежданата ОЛ-ХДФ, както и че една доза, колкото и да е ефективна не е подходяща за всички. Диализната адекватност и клиничният резултат не трябва просто да отговарят на зададен критерий, който да бъде постигнат на всяка цена. Те са много по-широко понятие, в което на първо място е принципът „Primo non nocere“. В крайна сметка целта на всяка терапия е благополучието на пациента, следователно въпреки безспорните ползи на високия конвективен обем, той не трябва да бъде за сметка на влошеното качество на живот.

Получените от нас резултати показват, че критерий за висока ефективност на провежданата конвективна терапия категорично е $Q_0 > 20l$, което се потвърждава и от повечето клинични проучвания (52, 218, 237). Показателно е, че при намаляване на обема на 16-18l за сесия се наблюдават сигнификантно по-ниски стойности, както на показателите за адекватност, така и на нивата на серумния хемоглобин, които са напълно сравними с тези, постигнати при конвенционална диализа, което се потвърждава и от постигнатите резултати на на Piccoli et al. (2018) (264, 265). Интерес представлява фактът, че въпреки, че не се установява сигнификантна разлика по отношение на показателите за хранителен статус, при нискообемната ОЛ-ХДФ, се наблюдава една тенденция към неговото подобрене, което вероятно е свързано с факта, че високите конвективни обеми водят до значително по-голяма загуба на албумин (114, 151, 309, 353). Това показва, че приложението на високообемна ОЛ-ХДФ винаги трябва да се осъществява при стриктен контрол на серумния албумин и не бива да се прилага при пациенти с изначално влошен хранителен статус. Данните от проведения Рос-анализ показват, че стойности на $Alb < 34.75$ g/l са критични за влошаване и смърт. Следователно последният също се очертава като „измерител“ на дозата заедно с Q_0 . Разбира се, трябва да се има предвид, че нашите резултати имат ретроспективен характер и приложението на ниски конвективни обеми се наблюдава предимно при пациенти в горния възрастов тертил, което налага допълнително изследване при по-млади пациенти за пълна обективност на резултата.

Както голяма част от проучванията (53, 151, 216, 247, 258, 255, 288, 302, 317, 358) ние също установихме полза от $Qo > 20l$ по отношение на преживяемостта, която е сигнификантно по-висока в групата на високообемната ОЛ-ХДФ в сравнение с конвенционалната ХД - резултати разгледани обстойно в друг раздел на настоящия дисертационен труд. Тъй като извадката на пациентите, получили по-нисък конвективен обем е твърде малка и ограничена в определена възрастова група, полученият резултат по отношение на преживяемостта не е сравним и не достигна статистическа значимост.

В заключение, въпреки някои ограничения на нашето проучване като малък размер на извадката и ретроспективен характер на проследяване, ние смятаме, че конвективният обем $> 20l$ за сесия може да се приеме като мярка за високоефективност и качество на провежданата конвективна терапия. Нашето становище е, че дозата на конвекция трябва да се адаптира към индивидуалните особености на пациента, като особено внимание трябва да се обръща на възрастта, хемодинамичната стабилност и нивата на серумния албумин, който също приемем като „мярка“ за дозата. При $Alb < 34.75g/l$, конвективният обем трябва да се прецизира или да се премине към модификация на провеждания диализен режим поради сигнификантно нарастване на риска от влошаване и смърт. Следователно, въпреки че ОЛ-ХДФ е връх в развитието на съвременните диализни технологии, тя не е идеална терапия за всеки пациент и са необходими допълнителни по-мощни и рандомизирани проучвания, които да потвърдят основните индикации, дозов режим, рискове и ползи на приложение.

6.5 Преживяемост и диализна адекватност

Тревожен е фактът, че в световен мащаб над 850 милиона души се нуждаят от БЗТ, като над 80% са пациентите на ХД. Въпреки развитието на съвременните технологии с въвеждането на биосъвместими мембрани, на конвективни терапии с повишен клирънс на средни молекули, на подобрената технология на почистване на водата, смъртността в тази крехка популация остава твърде висока (54, 100, 163). Това, заедно с бързо нарастващите темпове на разпространение на ХБЗ налага необходимостта от задълбочени изследвания, разработване на стратегии и подходи при избора на диализно предписание с оглед оптимален клиничен резултат и високо ниво на рехабилитация на диализните пациенти (46, 74, 111, 196, 337, 363).

Регистрираните нива на преживяемост и смъртност са най-важната детерминанта за реализираното качество на живот и диализна адекватност при нарастващата популация от пациенти с ХБЗ-5D и винаги трябва да се интерпретират заедно с валидираните показатели за оценка на клиничния резултат. Продължителността на живота на болните с терминална бъбречна недостатъчност постепенно се подобрява, като според доклада на USRDS за 2018г., за пациенти, започнали диализа през 2011г., коригираната петгодишна преживяемост е била 42% (69, 111, 340). Към настоящия момент като прагова стойност за адекватна диализа се дефинира $spKt/V > 1.2$, като през последните години се обсъждат и

по-интензифицирани режими на ХД, които могат значително да подобрят преживяемостта (245). Подобни резултати са докладвани при пациенти, провеждащи нощна ХД със сигнификантно по-високи стойности на $spKt/V$, получени за сметка на удължено диализно време, както и при пациенти, провеждащи домашна диализа (58, 88, 90, 223, 246, 279, 283, 289, 298, 325, 334). В допълнение към увеличаването на продължителността на процедурата, през последните години се заговори и за други фактори, които могат да подобрят резултата, като честотата на диализното лечение, контролът на обемното обременяване и скоростта на УФ, както и подобреният клирънс на средни молекули (181, 245).

Както вече споменахме обект на дългогодишна дискусия в нефрологичната общност е ефектът на високата нестандартизирана диализна доза $spKt/V \geq 1.5$ върху преживяемостта и качеството на живот на пациентите. Има и автори (62, 192, 260), които асоциират изключително високите стойности на $spKt/V$ (> 1.5) или URR% (URR между 75% и 79%) с намалена преживяемост и повишен относителен риск от смърт. Според тях високите стойности на $spKt/V$ са „илюзорни“ и са резултат на недохранване и увеличен протеинов катаболизъм – намаление на обема V във формулата на Daugirdas, което е и в основата на повишената смъртност въпреки високата доставена диализна доза (31, 142). Установено е обаче, че при изолирано използване на урейнния клирънс - Kt с пренебрегване на обема, като алтернативна мярка за диализна адекватност, рискът от смърт не само не нараства, а тъкмо напротив, намалява с по 2% за всеки литър увеличение на клирънса (108,142,219, 270). Това показва, че оценката на диализната адекватност не бива да се основава на изолирани, макар и общоприети показатели, а е необходим комплексен мултифакторен подход, оценяващ коригираният риск при конкретния пациент. Не случайно медицината е наука, основана на доказателствата. Както в научната, така и в клиничната практика, точното прогнозиране е от изключителна важност и цели максимална обективност при оценката на риска, използвайки множество предиктори колективно, където окончателният модел обикновено се основава на статистически значими, но не винаги на причинно-следствени асоциации (96). Трябва да се има предвид, че изборът в набора от данни оказва влияние върху прогнозата на пациентите, така че дефинирането на критерии за правилна оценка е от изключителна важност, както в изследванията за прогнозиране, така и при причинно-следствените изводи (111,124).

Постигнатите от нашето проучване резултати показват добро съгласие на преживяемостта с високата диализна доза $spKt/V \geq 1.5$. Проведеният Survival-анализ демонстрира, че с нарастване на получената диализна доза за петгодишния период на наблюдение, очакваната преживяемост сигнификантно нараства от 12-16 месеца към третата година на проучването на почти 24 месеца в неговия край, при покачване на средната обща годишна диализна доза в извадката от $spKt/V=1.25 \pm 0.20$ на $spKt/V=1.59 \pm 0.32$. Трябва да се отбележи също и трайно увеличеният процент на пациентите в групата на високата диализна доза в последните две години на проследяването. На базата на това ние смятаме,

че обективният резултат от интензифицирането на диализната терапия върху преживяемостта на пациентите може да се очаква след третата година на проучването. Доказателство за това са и вече разгледаните промени, настъпили в резултат на интензифицирането на дозата, както в хранителния статус, така и по отношение на анемичния синдром - два независими предиктора за смърт в нарастващата популация на пациенти с ХБЗ-5D. Всичко това води до кумулативен ефект върху постигнатите нива на преживяемост и сигнификантно подобрява прогнозата на пациентите и тяхното качество на живот. Разбира се, за неговата проява е необходимо време и няма как да очакваме мигновен резултат - недостатъчно дългият период на проследяване вероятно е и една от причините някой автори да отричат ползата на по-високата от стандартизираната диализна доза за прогнозата на пациентите (62, 64, 102, 211, 260). Не бива да се пренебрегва също, че в последните две години на наблюдението интензифицирането на терапията е и за сметка на въвеждането на ОЛ-ХДФ в лечебната схема на част от кохортата. През първите три години на проучването интензифицирането се основава предимно на удължаване на диализното време, провеждане на извънредни диализи, увеличение на скоростта на кръвния дебит, както и въвеждане в схемата на лечение еднократно или двукратно седмично на високопоточни диализатори.

Трябва да се има предвид също, че високата диализна доза може да бъде определена като такава единствено при оптимален хранителен статус, във всеки друг случай независимо от „цифровата стойност“ на $spKt/V \geq 1.5$, тя е неадекватна. Това се потвърждава и от конструираниите Рос-криви, които ясно показват, че в условията на високата диализна доза с cut-off стойност на $spKtV < 1.41$, като предиктори за смърт се очертават и $nPCR < 1.2$ и серумен албумин $< 35.2 \text{ g/l}$. Ferreira et al. (2020) съобщават, че пациенти на ХД със стойност на албумин $\geq 40.0 \text{ g/l}$ са имали сигнификантно по-нисък риск от смърт HR 0.23 (95% CI 0.097–0.541) (111), а 10-годишно кохортно проучване на Kato, Castro и Natarajan (2013) демонстрира по-висок риск от смърт при пациенти със серумен албумин $\leq 38 \text{ g/l}$ (172). По данни на Teixeira et al. (2015) албуминът е независимо свързан с ниската преживяемост (323), а Msaad et al. (2019) съобщават, че 77.27% от починалите пациенти имат понижен серумен албумин (239). Изследване на Ebhahimi et al. (2019) съобщава, че за всеки 10g/l увеличение на серумния албумин, времето на преживяемост при пациенти на ХД се увеличава с приблизително 23% (100). В заключение хипоалбуминемията се счита за показателен маркер за недохранване и силен предиктор за смърт при пациенти с ХБЗ-5D. Въпреки това, нивата на серумния албумин трябва да се използват с повишено внимание като маркери на хранителния статус, тъй като ниските му нива при пациенти на ХД могат да бъдат израз на повишен протеинов катаболизъм вследствие на хронично възпаление, разпад и някой други усложнения на ХБЗ (15,111,172).

Следователно положителната предиктивна стойност на $spKt/V$ по отношение на преживяемостта на пациента може да се интерпретира само при отчитане параметрите на хранителния статус. В нашето проучване, пациентите в групата на високата диализна доза,

както вече бе изтъкнато, са подобрили резултатите си не само по отношение на последния, но и по отношение на контрола на анемичния синдром. Много проучвания доказват, че последният е едно мултифакторно заболяване, което засяга почти всички пациенти на ХД и е независимо свързан с риск от ранна смърт (55, 93, 323). Въпреки, че реналната анемия не показва статистическа значимост като предиктор за смърт от проведения Рос-анализ, трябва да се има предвид, че неадекватния ѝ контрол е свързан с повишен сърдечно-съдов риск. От друга страна трябва да се има предвид и че намалената еритропоетинова доза при пациентите на интензифицирана диализна терапия има допълнителен кардио-протективен ефект.

Анализът на основните причини за смърт потвърди литературните данни и очерта като основна причина сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ), следвани от катетър-асоциирания сепсис, най-често причинен от стафилококови инфекции (63, 69, 129, 142). Много проучвания докладват, че докато в общата популация се наблюдава спад на сърдечно-съдовата смъртност, подобна тенденция не се наблюдава при пациентите на ХД – приблизително 50% от смъртните случаи се дължат на ССЗ (63, 69, 230). Това несъответствие се дължи отчасти на високата коморбидност и напредналата възраст при пациентите на ХД - приблизително 40% са диабетици; средната възраст е приблизително 60г, а около 20% са на възраст >75г, голяма част от пациентите имат основно ССЗ и още при включването имат данни за тежка левокамерна хипертрофия (17, 74, 128, 142, 154, 187, 196). Не бива да се negliжират също хиперлипидемията, контролът на артериалната хипертония, хиперфосфатемията с вторичния хиперпаратиреоидизъм. Влиянието на горепосочените фактори и предиктивната им стойност по отношение на преживяемостта е стриктно изследвано и потвърдено от Liabeuf et al. (2019г) в рамките на проучването EURODOPPS, което е част от международното кохортно проучване на Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) (111, 200).

Анализът на нашите резултати демонстрира, че $spKt/V \geq 1.5$ се очертава като прагова стойност подобряваща прогнозата на пациентите. Резултатите от регресионния анализ по Сох показват 2 пъти по-висок риск от смърт за неадекватно диализираните пациенти HR 2.11 (CI95% 1.32-3.39, **p=0.002**) и сигнификантната му редукция в групата на високата диализна доза HR 0.60 (CI95% 0.35-1.02, **p=0.051**). Не бива да се пренебрегва също така и регистрирания спад в смъртността с покачването на средната доставена диализна доза. Както вече отбелязахме в контраст с останалите резултати, нивата на общата смъртност в извадката се покачват значително през последните две години на проучването. На пръв поглед това би означавало, повишен риск от смърт с интензифицирането на диализната терапия. Трябва обаче да се обърне внимание, че над 50% от смъртните случаи са резултат на COVID-19 инфекцията и нейните усложнения, което е нов, несъществуващ до 2020г рисков фактор, независещ от диализната доза ($p > 0.05$). При коригиран модел на смъртността ясно се вижда благоприятният ефект на високата диализна доза върху постигнатите нива на преживяемост и смъртност за изследваната кохорта. Въпреки, че

нашите резултати са в противовес с данните от проучването НЕМО (64, 102, 211), което не установява преимущество нито на интензифицираната диализна терапия, нито на използването на високопоточни диализатори, както по отношение на първичния, така и по отношение на вторичния резултат, много проучвания в последните години доказват нашите твърдения. Данните на Tomo et al. (2021) от японско проучване в рамките на проучването DOPPS (334), както и резултатите на Marshal et al. (2016) при проучване на смъртността в ХД популация на Австралия и Нова Зеландия (223) дават предимство на интензифицираните режими и стремежът към висока диализна доза като предиктор за подобрен клиничен резултат и преживяемост.

В заключение нашето мнение е, че стремежът на съвременната нефрологична общност трябва да бъде насочен към постигане на висока диализна доза $spKt/V \geq 1.5$ с оглед подобрен клиничен резултат и прогноза за пациента. Удължаването на диализното време, увеличената честота на диализните процедури, използването на високопоточни диализатори, включването на ОЛ-ХДФ в диализната схема трябва да се адаптират според нуждите и индивидуалните особености на пациента. Както вече споменахме оценката на диализната адекватност има комплексен характер и не е просто цифрова стойност на изолиран показател - $spKt/V$. При интерпретацията на резултата от изключително значение за постигане на терапевтичната цел е на първо място стабилизирането на хранителния статус $pPCR > 1.2$ и стриктното проследяване на серумния албумин като независим рисков фактор за смърт. При по-възрастни пациенти, много често стремежът за интензифициране на диализната терапия е за сметка на хемодинамична нестабилност с удължено време на възстановяване, което значително влошава тяхното качество на живот. Това заедно с възрастово-зависимото затруднено компенсирание на протеиновия катаболизъм винаги трябва да се отчита при избора на диализно предписание. Нашите резултати демонстрират, че ефектът от високата диализна доза е траен, но за постигането му е необходимо време, постоянство и прецизен контрол не само на показателите за адекватност, но и на всички съпътстващи усложнения на ХБЗ-5D. Този комплексен подход в терапевтичната стратегия би довел до подобрен клиничен резултат при намален финансов разход за общността и подобро качество на живот и прогноза за пациента.

6.6 Диализна адекватност и индивидуално качество на живот.

Инициативата за качество на резултатите от бъбречните заболявания (KDOQI) препоръчва проследяване на качеството на живот, свързано със здравето (HRQOL) за всички пациенти с бъбречно заболяване (245). Трябва да се има предвид, че диализното лечение чрез неговата физическа зависимост и психологическо влияние представлява тежкото бреме за пациентите с ХБЗ-5D, които и без това са достатъчно увредени от многобройните симптоми на уремията. Пациентите с ХБЗ-5D имат влошено HRQOL в сравнение с общата популация, което се доказва от множество проучвания през последните години (139, 153,

284, 376). Според Yusop et al. (2013) това е силно свързано с високата честота на малнутриция в диализната популация (376). В същото време зависимост се установява и с вида на осъществяваната бърбечно- заместителна терапия – доказано е, че трансплантираните пациенти имат по-добро качество на живот в сравнение с пациентите на диализа (76). От друга страна Wu et al. (2004) в проспективно проучване установяват, че пациентите на ХД са имали по-значимо подобрение в резултатите от Short-Form 36 (SF-36), в сравнение с пациентите на перитонеална диализа (368). Доказано е, че резултатът по отношение на физическото и психическото здраве са независимо свързани със заболяемостта и смъртността. Влошеното HRQOL е асоциирано с по-висок процент на годишните хоспитализации и смъртност при пациентите с ХБЗ-5D и може да се определи като един от основните предиктори за преживяемост (110, 284, 376).

Факторите, които влияят върху HRQOL при пациенти с ХБЗ-5D остават недостатъчно оценени. Предишни изследвания са се фокусирали основно върху ефектите на еритропоетина, физическите упражнения, въздействието на различните видове БЗТ, но влиянието на диализната адекватност остава някак negliжирано (12, 29, 38, 225). Малък брой проучвания разглеждат ефекта на последната върху постигнатото HRQOL (60). Неконтролирано проучване доказва, че увеличението на $spKt/V$ средно с 0.2, води до подобрение в шест от осемте компонента на HRQOL SF-36 (222). В множество изследвания е описана силна корелация между диализната доза и клиничните резултати, вследствие на което адекватността на диализата сега се счита за силен предиктор на заболяемостта и смъртността при пациенти с ХБЗ-5D (60, 67, 139, 284, 376).

Нашето проучване има за основен акцент оценката на HRQOL сред пациенти с ХБЗ-5D във връзка с различни променливи – диализната адекватност, изразена чрез $spKt/V$, както и вида на провежданата диализна терапия (ХД или ОЛ-ХДФ).

Средната стойност на $spKt/V$ за разглежданата от нас кохорта е в съответствие на целевата препоръка от KDOQI 2015г, а именно минимална доставена доза от 1.2, което отразява качествена грижа за пациентите. Независимо от това, няколко скорошни проучвания препоръчват значително по-висока стойност за $spKt/V > 1.4$, което отразява тревогата и големият интерес на международната общност към подобряване на диализната доза, което може да доведе до положително въздействие върху HRQOL на непрекъснатото нарастващата диализна популация (45, 188, 245). Независимо от това, наличните към момента данни за ефекта на високата диализна доза са ограничени и противоречиви.

Физическата компонента на HRQOL включва три подскали, а именно физическа активност, ограничение на ролята в ежедневието и телесна болка. Няколко предишни проучвания съобщават, че същата е независим предиктор, както за хоспитализация, така и за фатален изход. Това аргументира и необходимостта от нейното подобряване при диализните пациенти - промяна, която се очаква ефективно да намали риска от смърт и повтаряща се хоспитализация при по-малък финансов разход за общността (139, 221, 222).

Резултатите от нашето проучване за съжаление демонстрират все още нисък резултат по отношение на физическата компонента на HRQOL. Това е в съгласие със съответните констатации, докладвани за европейски и американски пациенти в проучването DOPPS. Въпреки това, в японско проучване в рамките на DOPPS, пациентите имат резултат, който е над средната стойност, което отразява тяхната по-добра осведоменост за клиничните проблеми и вероятно означава по-добро ниво на здравна култура (267). Изследване на Стайкова от 2018г. върху КМН-ХБЗ също докладва нисък резултат по отношение на физическата компонента на HRQOL (6). Подобни данни се съобщават и от скорошно проучване на Hasan et al. (2021) (139).

Както беше споменато, силно впечатление прави фактът, че 36% от анкетирания пациенти в нашето проучване се чувстват ограничени в ежедневните си дейности. В същото време 62% не усещат такова ограничение, но съобщават в приблизително еднакъв процент, че са намалили времето си за работа, други ангажименти и възможността за изпълнение на различни задачи, което показва, че пациентите нямат реален критерий за самооценка. Това до известна степен е свързано със социалния статут на пациентите, както и ниското ниво на образование - предимно средно. Доказателство за това е и самоопределянето на собственото здраве като „добро“ при 2/3 от пациентите, въпреки че обективното състояние и чисто клиничните критерии за оценка показват обратното. Не бива обаче да се подценява фактът, че субективното чувство за подобро здраве е резултат на добрата колаборация между медицинския екип и пациента, което се потвърждава и от резултатите на компонентата за удовлетвореност от предоставената здравна услуга. Ефектът на психосоциалната подкрепа върху самочувствието на пациентите и контрола на заболяването се потвърждава от проучвания на Teofilou et al. (2012; 2013; 2015) (326, 327, 328, 329, 330).

За съжаление, независимо от развитието на съвременните технологии, ограничението във физическата скала остава значимо (221). По-голямата част от пациентите, въпреки че са запазили способността си за самообслужване и изпълнение на рутинни дейности, не са пълноценни по отношение на физическата си активност, която, както демонстрират резултатите е сравнително лека и се ограничава до разходка не повече от 1км дневно и умерени затруднения при изкачването на стълби. Интерес представлява фактът, че с интензифицирането на диализната доза $spKt/V \geq 1.5$ се наблюдава сигнификантно подобрене във всички аспекти на физическата скала на HRQOL, което е в съответствие с данните на Hasan et al. (2021), Teofilou et al.(2015) и El Sheikh et al.(2016) (103, 139, 330), но се отрича от резултатите на Ayoub et al. (2013) (23), които не установяват такава зависимост. Като причина за това противоречие може да се приеме използването на различен критерий за оценка на диализната адекватност – URR% в последното проучване, който, както вече споменахме има не малко ограничения. При интерпретацията на резултата непременно трябва да се обърне внимание и на размера на извадката, наличието на остатъчна бъбречна функция (Kru) и изследването на нововключени пациенти, които

няма как да бъдат представителни за нивото на рехабилитация и постигнатото HRQOL. За преодоляване на тези източници на грешка в нашето проучване бяха включени пациенти, провеждащи ХД поне от шест месеца при изчерпана Кгу. Като ограничение можем да посочим сравнително малкият размер на извадката, поради затруднено сътрудничество от страна на диализните пациенти.

Тревожен е също фактът, че все още твърде висок остава процентът на пациентите, измъчвани от телесна болка - 74% от общата извадка, като резултатите демонстрират силната връзка на подобрението ѝ, както с повишаването на диализната доза, така и с провеждането на ОЛ-ХДФ, което се обективизира и от други автори. (286, 336)

Като се има предвид значението на физическата компонента на HRQOL като предиктор за смърт и хоспитализация е крайно необходимо да се изработят стратегии за нейната оптимизация. Физическите упражнения са били обект на интерес в много проучвания (12, 158, 162, 185, 204). Систематичен преглед на 29 клинични проучвания докладва подобрение на физическата скала на HRQOL след използването на аеробни тренировки, както и по отношение на кардио-пулмоналната циркулация, анемията, хиперлипидемията, хроничното възпаление, кръвното налягане, инсулиновата резистентност, тревожността и депресията (139, 158). Въпреки, че физическите упражнения при диализните пациенти имат много полезни ефекти и трябва да бъдат задължителна част от рехабилитацията, същите все още не са част от рутинната клинична практика (29, 158, 162). Нашето мнение е, че такава програма трябва да се обмисли и разработи в едно обозримо бъдеще в колаборация със специалисти по физио- и кинезитерапия. Този интердисциплинарен подход би позволил оптимална грижа за пациента при прецизен подбор на упражненията със съблюдаване на рисковете и ползите за конкретния индивид. Освен това, не бива да се пренебрегва и ефектът на правилно адаптираните аеробни упражнения върху емоционалното здраве. Много проучвания доказват сигнификантно подобрение на депресията и тревожността, вследствие на последните (139, 162, 185).

За съжаление, нашето проучване потвърждава литературните данни (32, 76, 110, 252, 324, 326, 376) за висока честота на емоционалните нарушения под формата на депресия и тревожност в диализната популация. Трябва да се има предвид, че психичното състояние на пациентите е тясно свързано със социалния им статус, който е силно променен от заболяването и често води до неспособност на същите да работят, съответно да получават подходяща финансова обезпеченост. В условията на българската действителност и социално осигуряване 80% от пациентите с ХБЗ-5D разчитат на социална пенсия, която е крайно недостатъчна за обезпечаване на тяхното съществуване. В резултат на това, тези пациенти често губят самочувствието си и се чувстват инвалиди, дори и при запазено физическо здраве. В същото време ХД също може да причини разстройства на настроението и съня, което допълнително да засили психическите страдания (76, 139).

Нашето проучване установи достоверна зависимост, както по отношение на доставената диализна доза, така и по отношение на вида на провежданата терапия с емоционалната компонента на HRQOL. Резултатите ни демонстрират сигнификантното ѝ подобрене с повишение на доставената диализна доза $spKt/V \geq 1.5$, както и с въвеждането в диализното предписание на ОЛ-ХДФ, което се потвърждава и от други автори (139, 330). Много често освен чисто физиологичният ефект на горепосочените мерки, пациентите, „виждайки“ клиничните и лабораторни резултати се амбицират в борбата си със заболяването.

Въпреки, че емоционалната компонента често е подценявана като предиктор на HRQOL, тя е един от най-важните фактори в комплексната терапия на пациентите с ХБЗ-5D (166). Нашето мнение е, че осигурявайки емоционалното здраве на пациентите, ние не само подобряваме тяхното самочувствие и социално съществуване, но и създаваме възможност за подобрене на тяхното физическо състояние. Само индивид, който е в хармония със себе си и своето заболяване би могъл да има качествен комплайънс към провежданата терапия, хигиенно-диетичен режим (ХДР) и да участва активно, както в превенцията така и в лечението на усложненията, свързани със заболяването.

Според нас основните моменти за подобряване психичното здраве на пациентите трябва да включват обучението им за комуникация с лекарите си при чувство на тревога или страх с оглед навременна и адекватна оценка на проблема и изготвяне на стратегия за неговото разрешаване. Друг успешен подход би бил организиране на групова терапия. Последната, не само би подобрила самочувствието на пациентите, но също, би им дала възможност да почувстват, че не са сами в борбата си със заболяването и бремето на диализното лечение (34, 87). Тук изключително важна е ролята, както на специалиста нефролог, така и на квалифицирани психолози, които е необходимо да осигурят комфорт на пациента, да го предразположат към „екипност“ и сътрудничество с цел преодоляване на проблема и недопускане на същия да се отрази, както върху ежедневието, така и върху желанието за справяне с болестта. По-крайни, но необходими в много случаи мерки включват използване на антидепресанти в дози съобразени с GFR (141).

Интерес представляват резултатите на компонентата, свързана със бъбречното заболяване и неговите обективни прояви. Установи се силна връзка на високата диализна доза $spKt/V \geq 1.5$ с подобрието на уремичната симптоматика по типа на отрицателната корелационна зависимост ($p < 0.001$). Всяко покачване на диализната доза е асоциирано с повишено HRQOL по отношение на бъбречното заболяване като зависимостта беше верифицирана за всички субскали на този компонент. Тази констатация се потвърждава и от публикации на Hasan et al. (2021), Teofilou et al. (2015), El Sheikh et al. (2016), Babu et al. (2018) и Kalender et al. (2014) (24, 103, 139, 165, 330). Нашите резултати демонстрират достоверно по-висока честота на епизодите на пруритус, гърдна опресия, гастроинтестинални нарушения, както и прояви на периферна полиневропатия в групата на ниската и стандартната диализна доза и въпреки, че някои автори като Gabbay et al. (2010) и Grove et al. (2018) отричат ефекта на високодозовата ХД ($spKt/V \geq 1.5$) по

отношение на уремичната симптоматика (121, 135) трябва да се има предвид, че за някой субскали е необходимо време за проява на истинския ефект от покачването на дозата. Трябва да се има предвид също, че подобреното HRQOL при пациентите с ХБЗ-5D се обективизира и от получените резултати за контрол на анемичния синдром и параметрите на хранителния статус, които също отчитат сигнификантно подобрение ($p < 0.001$).

Интерес представлява разминаването на някой от резултатите с обективните оплаквания на пациентите по време на диализните процедури. Така например средно около 70% от респондентите отричат задух и гръдна опресия, но клиничният преглед по време на диализната процедура демонстрира обективни данни за хиперхидратация и затруднено дишане при значително по-висок процент от анкетираните, поради нарушаване на ХДР. От друга страна обратната тенденция се наблюдава по отношение на съобщаваните крампи и обективната им проява по време на диализния сеанс – 54% от респондентите съобщават за крампи по време на процедурите с различна честота (често- 50% и при всяка диализа - 4%). Обективно обаче, тази честота е по-ниска. Това до голяма степен е свързано с факта, че през годините на диализно лечение пациентите се „обучават“ на симптомите, необходими за покачване на оптималното тегло.

По отношение на провежданата ОЛ-ХДФ достоверна зависимост установихме само за някой субскали като статистически значима по-ниска честота на гръдна болка и опресия, подобрен апетит, хемодинамична стабилност с ниска честота на крампи. Няколко кръстосани проучвания подкрепят благоприятната роля на ОЛ-ХДФ за подобряване на качеството на живот при тези пациенти (3, 13, 9,10). Получените от нас резултати се потвърждават от проучване на Karakar et al. (2015), който изследва ефекта на онлайн ХДФ спрямо хемодиализа с висок поток върху нивото на удовлетвореност, свързано със здравето върху 72 пациенти, проследявани в продължение на 24 месеца (172). Подобно на получените от нас резултати пациентите на ОЛ-ХДФ отчитат редукция на крампите, сърбежа, ставните болки и скованост и споделят за подобрение на общото настроение и намаление на депресивните епизоди. Подобни резултати са потвърдени и от проучване на Shifl et al. (2007) и Kantartzi et al. (2013) (168, 292). Други автори не отчитат статистически значима разлика в качеството на живот при пациентите, провеждащи ХД и ОЛ-ХДФ (11). При кръстосано двойно сляпо проучване на Steffanson et al. (2012), включващо 20 пациенти от Швеция на ХД, същите са получавали или ХД в продължение на 2 месеца, последвано от ОЛ-ХДФ след разреждане за 2 месеца или в обратен ред (310). Получените резултати са сходни по отношение на свързаните с диализа усложнения и биомаркерите за оксидативен стрес и възпаление. Качеството на живот е оценено на базата на два отделни въпросника в двойно сляпо проучване. С изключение на по-ниска оценка за социално функциониране с ОЛ-ХДФ няма установена значителна разлика в качеството на живот между двете терапии. Това вероятно се дължи на краткия период за проследяване и малкият размер на извадката. Подобни данни се съобщават и при проучвания на Mazairac et al. (2013), Morena et al. (2017), Suwabe et al. (2018), които не отчитат статистически

значима разлика в качеството на живот при пациентите, провеждащи ХД и ОЛ-ХДФ (226, 234, 286, 318).

Въпреки, че не установихме статистически значима разлика ($p > 0.05$) по отношение на съобщеното от респондентите спазване на ХДР при различните диализни дози и терапии, си заслужава да отбележим, че това е сериозен проблем, който не само затруднява пациентите, но и обективно от клинична гледна точка влошава състоянието им. По-голямата част от тях отричат диетични грешки, както и прекомерна консумация на течности, но обективните данни показват друго – при 60% от пациентите обективно наблюдаваме прекомерно интердиалитично наддаване на тегло (ИДНТ), а при голяма част от пациентите - клинични данни за хиперкалиемия. ИДНТ изглежда е нов предиктор за HRQOL (284). Taskaran et al. (2005) съобщават, че по-високото ИДНТ се отразява негативно на жизненоспособността и социалната функция на HRQOL (319). Техните резултати също така отразяват, че депресията, наличието на едно или повече съпътстващи заболявания и ниската удовлетвореност от възприеманата социална подкрепа са свързани с по-високо ИДНТ. Освен това, последното е свързано с по-дълги времена за възстановяване, което е предиктор за влошено HRQOL (117, 275, 284, 379). Трябва да се има предвид, че високото наддаване на тегло, често е причина за прояви на ИДХ, крампи и ранно прекратяване на процедурите със скъсено диализно време, което неизменно рефлектира върху получената диализна доза. По този начин се заформя порочен кръг, в който крайният резултат е влошаване в HRQOL. Това налага да се предприемат адекватни мерки, свързани с обучение на пациентите, както и включване на диетолог в екипа с оглед правилен контрол на уремията и превенция на малнутрицията.

В заключение може да се каже, че диализната адекватност е важен предиктор на HRQOL. Нашите резултати демонстрират, че високата диализна доза $spKt \geq 1.5$, постигната чрез конвенционална ХД или ОЛ-ХДФ се очертава като основна перспектива за подобряване на HRQOL на пациентите във всичките му аспекти и въпреки противоречивите мнения по този въпрос, трябва да бъде основна цел на диализното лечение. Разбира се, не бива да се negliжира също така и допълнителният ефект на ОЛ-ХДФ по отношение на клирънса на средните молекули, което налага прецизиране на терапевтичните схеми към конкретния пациент. Освен предписанията за диализа обаче, има няколко проблемни области на влошено представяне, които предлагат възможности за подобряване на HRQOL. Нашето мнение е, че освен чисто терапевтичната намеса по отношение на клиничните и лабораторни данни на пациентите, трябва да се обърща внимание на емоционалното им удовлетворение и постигнатото субективно качество на живот. Подобряването на физическото и емоционалното функциониране може да бъде важна перспектива за промяна във възприемането на болестта и намаляване на нейните увреждания. За тази цел е необходим интердисциплинарен подход с участието на физиотерапевти, психолози и диетолози, които да насърчават пациента към независимост и собствена ангажираност към заболяването и провежданата терапия. Трябва да се изработи непрекъснат план за оценка

на HRQOL и своевременно да се предприемат действия, когато е необходимо, за неговото подобряване. Ранното диагностициране на неадекватната диализа е крайъгълен камък в този аспект и трябва да бъде коригирана незабавно, тъй като това би имало благоприятен ефект върху способностите на пациентите като продуктивни членове на обществото. Ние смятаме, че само с общи усилия, както от страна на екипа, така и от страна на пациента, може да бъде постигната крайната цел, а именно подобро HRQOL в двете му компоненти - обективна и субективна.

6.7 Йонна диализа – съвременна перспектива за оценка на диализната адекватност

В клиничната практика адекватността на диализата се следи чрез $spKt/V$ веднъж на 3 месеца, а най-честото проследяване е еднократно месечно. На базата на това се приема, че една и съща диализна доза ще бъде доставена за всички сесии, ако предписанието за диализа не се променя. Въпреки това, данните от проучването NEMO (64, 102, 211) показват, че 21% от пациентите, на които е предписан целеви $spKt/V$ от 1.3 са имали $spKt/V < 1.2$ в даден момент (21). В този аспект по-честите измервания на $spKt/V$ може да са по-полезни, но не са практични поради цената и ефектите от честите вземания на кръв при тази популация пациенти (333). Адекватността на диализата, измерена чрез онлайн мониториране на базата на йонна диализа е нова надеждна техника, която позволява количествено определяне на диализната доза в реално време без необходимост от кръвни изследвания и дава възможност за своевременна терапевтична намеса за постигане на целевата диализна доза (21). За рутинното ѝ внедряване в клиничната практика обаче са необходими допълнителни изследвания за потвърждаване нейната достоверност като методика, както и сравнимостта ѝ с общоприетите показатели за диализна адекватност.

Анализът на получените от нас резултати **доказва висока корелация** между валидираните показатели за диализна адекватност ($spKt/V$; URR%) и тези, регистрирани с онлайн мониториране чрез йонна диализа ($onKt/V$), като в същото време отчита сигнификантна разлика в двата метода, основаваща се предимно на използваните антропометрични формули за оценка на обема. Тази констатация е обективизирана и от други автори в предишни публикации (14, 21, 73, 93, 94, 113, 122, 127, 186, 203, 210, 235, 272, 281).

Технологията на онлайн мониториране (OCM – Online Clearance Monitor) разчита на доказаната в редица проучвания констатация, че йонната диализа и кръвният уреен клирънс са напълно сравними дори при отчитане на рециркулацията. В заключение на това, може да се приеме, че OCM осигурява ефективен уреен клирънс за качествена оценка на получената диализна доза, което се потвърждава и от нашите резултати (14, 21, 282).

Въпреки високата сила на връзката, доказана при нашето проучване, не бива да се пренебрегва фактът, че регистрираните стойности за $onKt/V$ са с 8% по-ниски в сравнение с резултатите, използващи кръвния уреен клирънс. Това показва, че въпреки сравнимостта

на резултата с класическия $spKt/V$, $onKt/V$ като показател за оценка има способността да подценява получената диализна доза. Различни фактори са съобщавани като причина за това и са обсъждани от някои автори като възможен източник на грешка при изследването.

Докладвани от няколко предходни проучвания разлики в размер от 2-5% при моментни измервания на проводимостта са асоциирани главно с разлики в дифузионните коефициенти на урея и натрий, както и с различни ефекти на диализната мембрана (като заряд) и с неадекватна корекция на ултрафилтрацията. Освен това е установено, че различните вариации в проводимостта, могат да бъдат свързани със специфично натриево обременяване на организма по време на процедурата (14, 21). Според Gotch et al. (2004) $spKt/V$ може да бъде подценен поради ефектите от системно натоваарване със сол по време на измерванията, в резултат на което намалява дифузионният градиент на проводимост през диализатора, особено когато клирънсът на урея е $>150 \text{ ml/min}$ (132).

Тъй като продължителността на диализната процедура (компонентът t в уравнението на Daugirdas) е един от основните фактори, определящи адекватността на диализната доза, трябва да се обърне внимание на възможността за повлияването на резултатите от онлайн мониторирането при често прекъсване на процедурата от различни аларми. Не бива да се negliжира също, че измерванията на натриевата проводимост се осъществяват през определен интервал от време, поради което се създава предпоставка да бъдат пропуснати някои от интрадиализните усложнения, влошаващи клиничния резултат (21, 282). Въпреки всичко, тази теза не е оправдана, тъй като паралелното измерване на кръвния уреен клирънс и йонната диализа за една и съща сесия, осигурява равнопоставеност на двата метода по отношение фактора време. Следователно, продължителността на диализата не може да обясни подценяването на $spKt/V$ от онлайн мониторирането.

За осигуряване на максимална сравнимост на резултата, нашето проучване се проведе при елиминиране на възможните допълнителни фактори, повлияващи получената диализна доза – бяха използвани полисулфонови диализатори с ниска пропускливост и повърхност съобразена с размера на пациента, а диализите се провеждаха при кръвен дебит $Q_b=280 \text{ ml/min}$ и диализатен поток $Q_d=500 \text{ ml/min}$ с продължителност 4 часа. Не беше използвано профилиране на натрий в диализатния разтвор, а зададената температура беше 37°C с оглед възможни интерференции с проводимостта. От извадката бяха изключени също пациентите с проблемен съдов достъп с влошен дебит и/или рециркулация. Разбира се, условието, гарантиращо в най-голяма степен достоверността на резултата беше осъществяването на измерванията в рамките на една и съща сесия т.е. всеки от горепосочените фактори би повлиял в еднаква степен, както кръвният уреен клирънс, така и йонният диализанс. Следователно нито един от тях не може да бъде причина за отчетената статистически значима разлика в двете методологии.

Като основна причина за подценяването на получената диализна доза при онлайн мониторирането приехме използването на антропометрични формули за оценка на обема на разпределение (V) на урея - формула на Watson за общата телесна вода. Трябва да се има предвид, че последната е изведена на базата на антропометрични данни от здрави индивиди и е възможно да надценява общата телесна вода при хроничнодиализните пациенти. Причината за това се крие във факта, че при много пациенти на диализа е налице значително изчерпване на мускулната маса, поради влошен хранителен статус и в същото време скоростта на постдиализен уреен рибануд изглежда не е адаптирана правилно във формулата на Watson - становище, потвърдено и от други автори. (14, 94, 127, 203, 281, 372).

McIntyre et al. (2003) приемат, че надценяването на V с антропометрични формули е причина йонния диализанс да показва по-добро съгласие с двупросторствения модел на УКМ - $dpKt/V$ (227), което е в противоречие с резултатите на Di Filippo et al. (2001), които демонстрират значително по-високи стойности за Kt/V измерен чрез йонен диализанс в сравнение с $dpKt/V$ (93). В проучване от 2012г. Alayoud et al. (2012) (14) подобно на McIntyre et al. (227) установяват по-добра корелация с двупросторствения модел на УКМ. По техни данни йонния диализанс, основан на антропометрични измервания подценява получената диализна доза чрез $dpKt/V$ със средно 7%, а $spKt/V$ със средно 14%. Тази противоречивост на докладваните резултати може да се обясни с различия в характеристиката на изследваните популации и естеството на използваните методи на проводимост (21, 235, 263).

За нуждите на онлайн мониторирането и оценката на обема на разпределение, може да се използва и УКМ за индиректно изчисление на теоретичния уреен клирънс, който обаче може да бъде значително по-нисък от действителния. Причини за това най-често са рециркулацията, ниската скорост на кръвния поток и тромбозирането на капилярни влакна в диализатора при неоптимална хепаринизация. Следователно този метод изисква стриктно проследяване и корекция на грешките при еднопространственото моделиране (14, 186, 203). Докладваното в литературата високо съгласие между антропометрично изчисления V и обема на разпределение, базиран на УКМ (V_{UKM}), може да се обясни с използването на теоретичния клирънс – K_0A на диализатора, който е фабрично зададен, а не на ефективния уреен клирънс. Както вече беше изложено, фабричните параметри на диализатора изброяват пропуски от *in vitro* данни, събрани по време на тестване в лабораторни условия (299). Това води до надценяване на *in vivo* ефективността му, което създава условия за грешка при оценката на V , подобно на формулата на Watson. Последното се потвърждава от Wuerper et al. (2003), според които V_{UKM} е значително по-висок от действителния обем на разпределение на урея, както и този, измерен чрез биоимпеданс – V_{imp} (372) и е в противоречие с данните на Koubaa et al. (2010), според които V_{UKM} демонстрира висока корелация със същите (186). Въпреки обнадеждаващите резултати, не бива да се negliжира, че оценката на V_{UKM} може да се повлияе от грешки

при вземането на кръвни проби, скоростта на уреиния рибанд, както и остатъчната бъбречна функция (203). Според Alayoud et al. (2012) коригирането на тези фактори прави V_{ukm} , много по-близък до V_{imp} . Това споразумение между V_{ukm} и V_{imp} се съобщава и от други проучвания (186, 203, 372). Към момента биоимпедансът се съгласува най-тясно с TBW, респективно с действителния обем на разпределение на урея, въпреки това, резултатите се различават в зависимост от приложената честота на импеданс (моно- или многочестотен импеданс), а също и в зависимост от позицията и контакта на електрода (14, 177, 281).

Получените от нас резултати демонстрират много добро съгласие на йонния диализанс – $onKt/V$ с валидирания от препоръките на KDOQI 2015г показател за получена диализна доза – $spKt/V$ (245) и въпреки регистрираната статистически значима разлика между двата показателя, силата на корелация между тях е много висока ($r= 0.91$, $p<0.0001$), данни съобщени в скорошни проучвания на Rodriguez et al. (2021), Churchill et al. (2021), Raiman et al. (2020), Mohamed et al. (2018), Creput et al. (2013) и Locatelli et al. (2013) (66, 73, 210, 231, 272, 281). Нашето проучване потвърди констатациите на други автори, че ОСМ има способността да подценява получената диализна доза - резултатите за $onKt/V$ са с 8% по-ниски в сравнение с $spKt/V$. Теоретично е възможно тази разлика да се дължи на конвективен транспорт на натрий по време на диализната процедура, който също би довел до промяна в отчетената проводимост и интерференция на резултата. Това се дължи на факта, че ОСМ методиката не отчита конвекцията, за разлика от УКМ. Формулата на Daugirdas включва конвективната загуба отразена с разликата в телесното тегло, разделена на обема на разпределение, докато ОСМ разчита само на дифузионен транспорт (132, 235).

Трябва да се има предвид, че нашето проучване установи много по-добро съгласие на $onKt/V$ с еднопространствения модел в сравнение с докладваните до момента данни. Повечето автори съобщават за по-добра корелация на онлайн мониторирането с двупространствения модел, точно поради ефекта на антропометрична оценка на обема (14, 203, 224, 227). Както вече споменахме по данни на Alayoud et al (2012) резултатите от ОСМ са с 7% по-ниски в сравнение с $dpKt/V$ и средно 14% по-ниски от $spKt/V$ (14). Marsenic et al. (2011) също докладват абсолютна грешка на антропометричния метод спрямо $spKt/V$ от порядъка на 0.32 ± 0.22 или средно 15% (224). Това доказва колко важна е прецизната оценка на обема, когато се използват единствено антропометричните данни. От изключително значение е клиницистът да отчете наличието на хиперхидратация, хранителния статус на пациента, загубата на мускулна маса, както и да осъществи прецизна оценка на действителното оптимално тегло. Последното много често е надценено поради несъдействие от страна на пациентите, прекомерна употреба на течности със свръхнаддаване на тегло между диализните сесии, високи стойности на залаганата ултрафилтрация, а оттам съответно чести епизоди на интрадиализна хипотония и невъзможност за неговото постигане. Трябва да се има предвид обаче, че дори най-

прецизната антропометрична оценка на обема на разпределение на урея, не може да постигне съгласието на биоимпедансната методика, което остава обект за бъдещи наши проучвания.

Независимо от някои недостатъци на метода, високата му степен на корелация с получената диализна доза е обещаваща за нови перспективи в концепцията за диализна адекватност и оптимален клиничен резултат. **Изведеното от нас регресионно уравнение** дава възможност за оценка на получената действителна диализна доза при корекция влиянието на антропометричната компонента т.е. във всеки един момент на базата стойностите от онлайн мониторирането - $onKt/V$, може да се преизчисли съответната стойност на $spKt/V$, получена на базата на кръвни изследвания и УКМ. Освен това не бива да се забравя, че макар и общоприет самият $spKt/V$ има не малко недостатъци (80, 133). В този аспект дори и подценявайки в известна степен получената диализна доза, онлайн мониторирането дава възможност за оценка на диализната адекватност в реално време при това без необходимост от провеждането на кръвни изследвания преди и след диализната сесия. Това демонстрира преимуществото на метода в сравнение с класическото УКМ - от една страна в чисто финансов аспект, а от друга, която безспорно има много по-голямо значение, е стриктният качествен контрол на диализната доза. Последната е най-важният фактор, определящ клиничния резултат при пациентите с ХБЗ-5D, но в съвременната клинична практика, същата се следи най-често веднъж месечно. Както вече изложихме според стандарта за Диализно лечение на Република България и изискванията на НЗОК оценката на диализната адекватност се извършва на тримесечен интервал (2). Това създава предпоставка за пропускане на важни събития, водещи до неадекватна диализа и влошаващи резултата. От друга страна, всяко по-често проследяване, което не винаги е оправдано, представлява допълнителен разход поради необходимостта от вземане на кръвни проби и значително оскъпява процедурата. Ефективната йонна диализа осигурява надеждно, в реално време, неинвазивно и евтино измерване на диализната доза по време на текущата диализна сесия. Тя позволява на клинициста да предприеме необходимите интервенции, както и да оцени непосредствено тяхното въздействие (21). Така например при данни за получена много по-висока от предписаната диализна доза, респективно ранно достигане на последната за 1-2 часа, при пациенти без съпътстваща малнутриция (намаление на обема V) с нормален или дори висок индекс на телесната маса, трябва да се мисли за рециркулация на съдовия достъп, дори и при липса на клинични данни за това. Причината за този феномен, е, че колкото по-голяма е рециркулацията на екстракорпоралната верига, толкова по-бързо се намалява концентрацията на уремичните токсини, съответно и тази на натрия, необходим за ОСМ. Този подвеждащ бърз спад на разтворените вещества води до грешна интерпретация от софтуера като висока диализна доза (21, 282). Например при значителна рециркулация, концентрацията на разтвореното вещество може да намалее толкова бързо в диализния разтвор, че пациентите могат да постигнат $spKt/V > 1.4$ за по-малко от 2 часа, което очевидно не е физиологично възможно. Опитният клиницист веднага би разpoznal

нарушението, което би се потвърдило с назначаване на кръвни изследвания и по този начин без загуба на време, още при възникването на проблема могат да се предприемат терапевтични мерки за неговото отстраняване (282). Това демонстрира и ползата от онлайн мониторирането, тъй като при рутинното проследяване на урейния клирънс, рециркулацията може да не се разпознае или да се диагностицира на късен етап при налична симптоматика и нарушения в кръвния дебит, когато промените в съдовия достъп могат да бъдат необратими, особено при AVF. Разбира се, понякога причината за рециркулацията може да е преходна като неправилно положение на пункционните игли, което също може да се коригира в реално време благодарение на ОСМ.

В други случаи ОСМ регистрира трайно ниски резултати за диализното почистване, които са белег за неадекватни предписания, за проблемен достъп или за неадекватна антикоагулация с риск от съсирване на естракорпоралната система - фактори, които могат да се разпознаят рано и при всяка процедура (282). От своя страна това дава възможност на нефролога своевременно да предприеме мерки за тяхното повлияване и в същото време стриктно да проследи тяхната ефективност, което е от огромно значение за постигането на оптимален клиничен резултат при намален финансов разход и честота на хоспитализация във връзка с неадекватна диализа.

Освен гореизложените предимства, нашите наблюдения показват, че онлайн мониторирането оказва и положително, чисто психологическо влияние върху пациентите. Както знаем една от най-честите причини за неадекватна диализа е скъсеното диализно време, иницирано от пациентите, както и пропускането на диализни сесии по тяхно желание (27). Установихме, че мониторирането на диализната доза в реално време дава мотивация на пациента за спазване и дори удължаване на диализното време. „Виждайки“, че все още не са достигнали предписаната стойност на почистване, пациентите сами пожелават да удължат сесията или да посетят извънредна такава. Това от своя страна създава предпоставка за повишаване на получената диализна доза, която пряко корелира с преживяемостта на пациентите и в същото време повишава качеството им на живот (222).

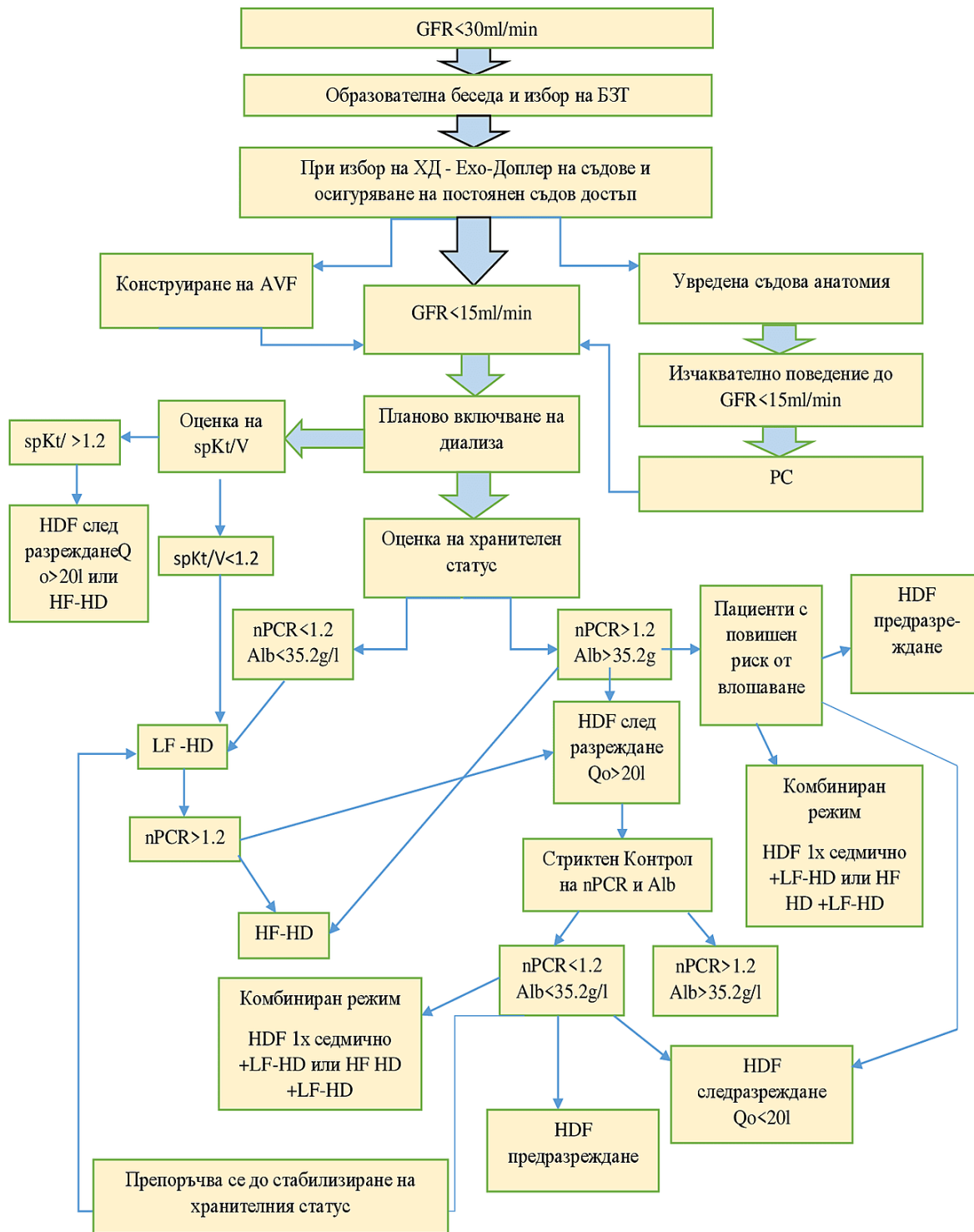
Резюмирано, нашето проучване доказва, че въпреки различните резултати, до които могат да доведат двата метода, съществува висока корелация между тях. Склонността на ОСМ да подценява получената диализна доза приехме като резултат от използваните антропометрични формули за изчисление на обема на разпределение на урея. С прецизната оценка на последния, при която се взимаха под внимание множество фактори като сухо тегло, хиперхидратация, хранителен статус и изчерпване на мускулната маса, нашите резултати опровергаха някои автори, според които корелацията с еднопространствения модел на УКМ е ниска и разликата в резултата може да бъде над 20% (14). Отчетената от нас разлика от 8% е пренебрежимо ниска в клинично отношение, особено като се има предвид възможността за проследяване на диализната доза при всяка сесия без необходимост от кръвни изследвания. Ние потвърдихме, че ОСМ е практичен неинвазивен инструмент за ежедневна употреба, който допълва класическите показатели

на УКМ, като помага да се достави адекватна диализна доза при повишена полза за пациента и минимален разход на финансов ресурс. Освен това на базата на изведената от нас зависимост между двете методики, полученият резултат от йонния диализанс, може да бъде коригиран във всеки един момент до стойността, съответстваща на стандартизирания показател $spKt/V$ при УКМ. Нашето мнение е, че с бъдещите изследвания, развитието и внедряването на ОСМ в рутинната клинична практика се създава възможност за стриктен контрол на диализната адекватност при всяка сесия, своевременно разпознаване на причините за неадекватна диализа и терапевтична намеса върху факторите, обуславящи влошения клиничен резултат. Трябва обаче да се подчертае, че клиничната картина на пациента е над всяка формула и методика и трябва да е водеща в предписанието за диализна адекватност с оглед подобрена преживяемост и оптимално качество на живот.

6.8 Диагностично – терапевтичен алгоритъм за диализно предписание

Въз основа на анализ и оценка на наличните литературни източници, отразяващи спецификата и значимостта на проблема, както и резултатите от настоящото проучване при стриктна оценка на риска и ползата от неговото приложение беше разработен оригинален диагностично-терапевтичен алгоритъм за диализно предписание с оглед подобрен клиничен резултат, преживяемост и качество на живот при пациентите с ХБЗ-5D.

Последният е илюстриран на фиг.43:



Фиг. 43 Диагностично-терапевтичен алгоритъм за диализно предписание при пациенти с ХБЗ-5D

7. Изводи

1. Йонният диализанс е **нов неинвазивен инструмент за ежедневна употреба** с висока корелация и предиктивна стойност по отношение на класическите показатели за диализна адекватност – $spKt/V$ и $URR\%$, който дава възможност за евтина оценка на доставената диализна доза в реално време без необходимост от кръвни изследвания.
2. Въпреки противоречивите мнения в литературата относно високата диализна доза $spKt/V \geq 1.5$ и влиянието ѝ върху клиничния резултат, последната води до значително подобрене на хранителния статус, анемичния синдром и качеството на живот при пациентите с ХБЗ-5D, като **трайния ѝ ефект се проявява към третата година от интензифицирането на терапията.**
3. Благоприятният ефект на високата диализна доза върху хранителния статус е безспорен при пациенти в млада и средна възраст, но е незадоволителен за възрастните пациенти, при които въпреки добрата рехабилитация, се наблюдава възрастово-обусловена загуба на тегло и малнутриция при висока коморбидност.
4. Високодозовата диализна терапия $spKt/V \geq 1.5$ се асоциира с подобрена преживяемост, понижен риск от смърт HR 0.60 (0.35-1.02, **$p=0.051$**) и сигнификантно увеличение на очакваната продължителност на живота спрямо останалите групи, като в същото време критичният период за стабилизиране и оцеляване е значително по-къс.
5. В условията на нестандартизираната висока диализна доза, постигната чрез конвенционални (ХД) или конвективни терапии (ОЛ-ХДФ) по-силна предиктивна стойност за влошен резултат имат хранителните индекси, като при ОЛ-ХДФ от особено значение е серумният албумин, поради изразената му загуба по време на процедурата
6. AVF значително превъзхожда останалите типове на съдов достъп по доставена диализна доза и контрол на анемичния синдром, постигната преживяемост с редуциран риск от смърт (4 пъти по-нисък в сравнение с употребата на РС) при достоверно по-ниска честота на усложненията и свързаните с тях хоспитализации.
7. ОЛ-ХДФ след разреждане осигурява сигнификантно по-високи стойности на доставената диализна доза и хранителен статус, по-добър контрол на анемичния синдром при стабилна хемодинамика и скъсено време за възстановяване.
8. Като основна мярка за доза и висока ефективност на провежданата ОЛ-ХДФ се доказва приложение на конвективен обем $Q_o > 20$ l за сесия. При обеми, по-ниски от указаната стойност, клиничният ефект е сравним с този на конвенционалната диализа.

9. Високият обем $Q_0 > 20$ l не е универсална доза за всеки пациент, въпреки по-високата си ефективност, което се доказва от изведените корелационни зависимости след адаптирането му към конкретния индивид.
10. При пациентите в напреднала възраст високите конвективни обеми се асоциират с хемодинамична нестабилност, удължено време за възстановяване и влошен хранителен статус със сигнификантно по-ниски стойности на pPCR и серумен албумин в сравнение със същата възрастова група, провеждаща конвенционална диализа, което налага строго прецизиране на схемите на диализно предписание .
11. Онлайн ХДФ се асоциира с по-добра преживяемост в сравнение с пациентите на ХД (87.7% срещу 57.2% в края на двугодишния период) като при последните се установява почти четири пъти по-висок риск от смърт (RR 3.59; CI 95% 1.25 - 10.24, $p < 0.001$)
12. Въпреки напредъка на диализните технологии с повишена биосъвместимост на мембраните и висок клирънс на уремични токсини, пациентите демонстрират нисък резултат по отношение на физическата и емоционалната компонента на HRQOL, който пряко корелира с доставената диализна доза и вида на провежданата диализна терапия

8. Приноси

Приносите от настоящия дисертационен труд са с теоретичен и практико-приложен характер:

8.1 Приноси с теоретичен характер:

1. Изследвана е връзката между постигнатата преживяемост, качество на живот и различни дози и техники на диализно лечение с обстоен преглед на литературните данни относно разглеждания проблем
2. Доказана е връзката на високата диализна доза $spKt/V \geq 1.5$ с подобрената преживяемост на пациентите и намаления риск от смърт спрямо стандартната диализна доза - твърдение с противоречив характер в световната литература.
3. Изследван е съдовият достъп като фактор, обуславящ клиничния резултат и получената диализна доза, като се потвърждава преимуществото на AVF като съдов достъп на избор.
4. За първи път у нас е изследван и оценен ефектът на конвективните терапии, които не се прилагат рутинно в клиничната практика върху постигнатата диализна доза, параметрите на хранителния статус и контрола на анемичния синдром.
5. За първи път у нас е изследван конвективният обем като показател за дозиране на ОЛ-ХДФ и е установена праговата стойност за ефективност на терапията.

6. Доказана е връзката на високообемната ОЛ-ХДФ с подобрената преживяемост и сигнификантно намаления риск от смърт спрямо конвенционалната ХД, като са оценени основните предиктори за смърт в двете групи
7. За първи път у нас е изследван йонният диализанс като метод за оценка на диализната доза.

8.2 Приноси с практико-приложен характер:

1. Оценени са основните рискови групи за провеждане на ОЛ-ХДФ и са предложени подходи за намаляване на риска.
2. Доказана е силната връзка на високодозовата ХД $spKt/V \geq 1.5$ и ОЛ-ХДФ с постигнатото качество на живот и са предложени подходи за неговото подобряване.
3. Доказана е високата сравнимост и ползата на йонния диализанс спрямо класическите показатели на УКМ и е предложено рутинното му внедряване в клиничната практика с оглед подобрен клиничен резултат и намалена себестойност на лечението.
4. Изработен и предложен е оригинален алгоритъм за терапевтично поведение и избор на диализен режим при пациенти с ХБЗ-5D - основа за комплексен и индивидуализиран подход при пациентите за подобро качество на живот и преживяемост .

9. Публикации във връзка с дисертационния труд:

- Петров А., Бенкова-Петрова М., Стайкова Св., Петров П., **Ненова Д.** Димиева-Динева Я., Колева Т, Желязков К., Дамянова Д., Иванова Б., Ахмед Е., Колева Р., „Разпространение на ХБЗ сред населението на гр. Варна, общ. Вълчи дол и общ. Аврен“, Актуална нефрология, бр.1, том 13, 2019г.
- **Ненова. Д.**, „AV-фистулата- златен стандарт за адекватност на хемодиализното лечение и постигнато качество на живот при пациенти с ESRD“, Актуална нефрология, бр.1, том 15, 2021г, стр 11.
- **Ненова Д.**, Атанасова С., Стайкова Св. – „Анализ върху постигнатото качество на живот при пациенти с краен стадий на ХБЗ, провеждащи ONLINE-хемодиафилтрация“- Актуална нефрология , бр.1, том 15, 2021г, стр 39.
- **Ненова Д.** – „Ефективна йонна диализа - съвременна перспектива за оценка на диализната адекватност“, Варненски медицински форум, т11., 2022г, Online First

10. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Монтройл, Б., Св. Стайкова, Б. Денчев. Съдов и перитонеален достъп за диализа- ТАСК критерии, изд. Стено, Варна, 2006; 9-63.
2. НАРЕДБА № 41 от 24.09.2009 г. за утвърждаване на медицински стандарт "Диализно лечение" Издадена от министъра на здравеопазването, обн., ДВ, бр. 83 от 20.10.2009 г., изм. И доп., бр. 64 от 17.08.2010 г., бр. 92 от 23.11.2010 г., бр. 37 от 17.05.2016 г [цитирано на 02.10.21г.]. Достъпно от: https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2018/04/10/naredba_41_ot_24092009_g_za_utvy_rjdavane_na_medicinski_standart_dializno_lectenie.pdf
3. Паскалев, Е. и авторски колектив. Нефрология, изд. Булгарресурс, София, 2015, 677-805.
4. Стайкова, Св. Съвременен алгоритъм при съдов и перитонеален достъп за диализа, изд. Стено, Варна, 2013; 7-93.
5. Стайкова, Св. Ръководство по нефрология и бъбречно-заместващо лечение. Варна, МУ-Варна, 2018; 142-161.
6. Стайкова Св. , Диагностика и лечение на минералните и костни нарушения при болни с хронични бъбречни заболявания на консервативно и диализно лечение. Дисертационен труд за придобиване на научна степен – „доктор на медицинските науки“ 2018 , 227-230.
7. Стайкова, Св. Съвременни аспекти на съдовия достъп и влиянието му върху адекватността на хемодиализното лечение, Нефрология, диализа и трансплантация, бр. 26, 2020, 1
8. Стефанов, Г., З. Киряков. Оценка на качеството на живот при пациенти.- Соц. мед., 11, 2003, № 4, 19-22.
9. Стефанов, Г. Качество на живота при болни на периодична хемодиализа.- Здрав. мениджмънт, 4, 2004, № 5, 48-53.
10. Стоянов, А. Някои аспекти на адекватността на диализата и пътища за оптимизирането ѝ. Дисертационен труд за придобиване на научно-образователна степен „доктор“, Варна, 2002; 90-111.
11. Adwaney A., Lim C., Blakey S., Duncan N., and Ashby D. R., “Central venous stenosis, access outcome and survival in patients undergoing maintenance hemodialysis,” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2019; 14(3): 378–384.
12. Afsar B, Siriolop D, Aslan G, Eren OC, Dagal 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. Ahrenholz P, Taborsky P, Bohling M, Rawer P, Ibrahim N, Gajdos M, Machek P, Sagova M, Gruber H, Moucka P, Rychlik I, Leimenstoll G, Vyskocil P, Toenne G, Possnickerova J, Woggan J, Riegel W, Schneider H, Wojke R. Determination of dialysis dose: a clinical comparison of methods. *Blood Purif*. 2011;32(4):271-7.
14. Alayoud A, Montassir D, Hamzi A, et al. The Kt/V by ionic dialysance: Interpretation limits. *Indian J Nephrol*. 2012;22(5):333-339.

15. Alfonso A, Castillo R, Gomez Jimenez F, Negrillo A. Evaluation of nutritional biochemical parameters in Haemodialysis patients over a ten-year period. *West Indian Med J.* 2015;64(3):213–7.
16. Alhajim SA. Assessment of the quality of life in patients on haemodialysis in Iraq. *East Mediterr Health J.* 2018;23(12):815-820.
17. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, Progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol [Internet].* 2017;12(12):2032–45.
18. Anderton N, Giri A, Wei G, et al. Sedentary Behavior in Individuals With Diabetic Chronic Kidney Disease and Maintenance Hemodialysis. *J Ren Nutr* 2015; 25:364.
19. Asci G., Tz H., Ozkahya M. et al. The impact of membrane permeability and dialysate purity on cardiovascular outcomes., *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 1014-1023
20. Assimon MM, Wenger JB, Wang L, Flythe JE. Ultrafiltration Rate and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2016; 68:911.
21. Aslam S, Saggi SJ, Salifu M, Kossmann RJ. Online measurement of hemodialysis adequacy using effective ionic dialysance of sodium-a review of its principles, applications, benefits, and risks. *Hemodial Int.* 2018 Oct;22(4):425-434.
22. Ayesh Haj Yousef MH, Bataineh A, Elamin E, Khader Y, Alawneh K, Rababah M. Adequate hemodialysis improves anemia by enhancing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrol.* 2014 Sep 26; 15:155
23. Ayoub AM, Hijjazi KH. Quality of life in dialysis patients from the United Arab Emirates. *J Family Community Med.* 2013 May;20(2):106-12.
24. Babu A, Singh J, Ganesh N. A study on adequacy of hemodialysis and quality of life in Esrd patients OSR. *J Pharm Biol Sci (IOSR-JPBS).* 2018; 18:24–30.
25. Banerjee T, Kim SJ, Astor B, Shafi T, Coresh J, Powe NR. Vascular access type, inflammatory markers, and mortality in incident hemodialysis patients: The choices for healthy outcomes in caring for end-stage renal disease (CHOICE) study. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64:954–61.
26. Bansal S, Cho M, Beddhu S. (2020) Assessment of nutritional status in hemodialysis patients, In St. Swab, A. Lam (Eds.), *UptoDate.* [updated 2020; cited 18 Sept 2021] Available from https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-nutritional-status-in-hemodialysis-patients?source=related_link
27. Barril G, Besada E, Caro P, et al. News and traditional indications from short daily dialysis: different schemes to optimized ESF response. *Hemodial Int.* 2004;8(1):85.
28. Barzegar H, Moosazadeh M, Jafari H, Esmaeili R. Evaluation of dialysis adequacy in hemodialysis patients: A systematic review. *Urol J.* 2016 Aug 25;13(4):2744-9. PMID: 27576879.
29. Beddhu S, Wei G, Marcus RL, et al. Light-intensity physical activities and mortality in the United States general population and CKD subpopulation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:1145.
30. Beddhu S, Filipowicz R, Chen X, et al. Supervised oral protein supplementation during dialysis in patients with elevated C-reactive protein levels: a two phase, longitudinal, single center, open labeled study. *BMC Nephrol* 2015; 16:87.

31. Beddhu S., Cho M, Bansal S (2020) Pathogenesis and treatment of malnutrition in maintenance hemodialysis patients In St. Swab , A. Lam (Eds.), *UptoDate*. [updated 2021; cited 05 Sept 2021] Available from <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-treatment-of-malnutrition-in-maintenance-hemodialysis-patients>
32. Belayev LY, Mor MK, Sevick MA, Shields AM, Rollman BL, Palevsky PM, Arnold RM, Fine MJ, Weisbord SD: Longitudinal associations of depressive symptoms and pain with quality of life in patients receiving chronic hemodialysis. *Hemodial Int* 2015; 19:216-224.
33. Bernardi S, Toffoli B, Bossi F, Candido R, Stenner E, Carretta R, Barbone F, Fabris B. Circulating osteoprotegerin is associated with chronic kidney disease in hypertensive patients. *BMC Nephrol*. 2017 Jul 6;18(1):219.
34. Berns J (2021) Patient education: Hemodialysis (Beyond the Basics), In St. Swab , A. Lam (Eds.), *UptoDate*. [updated 2021; cited 29 Nov 2021] Available from https://www.uptodate.com/contents/hemodialysis-beyond-the-basics?source=related_link
35. Berns J, Wong T, Dawson S, 9 - Anemia in Chronic Kidney Disease, Editor(s): Jonathan Himmelfarb, T. Alp Ikizler, Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation (Fourth Edition), Elsevier, 2019, Pages 136-144.e6, ISBN 9780323529785, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-52978-5.00009-4>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323529785000094>)
36. Bharati J, Jha V. Achieving dialysis adequacy: A global perspective. *Semin Dial*. 2020 Nov;33(6):490-498.
37. Bieber S - Hemodialysis Adequacy, Editor(s): Jonathan Himmelfarb, T. Alp Ikizler, Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation (Fourth Edition), Elsevier, 2019, Pages 379-388.e3, ISBN 9780323529785, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-52978-5.00024-0>.(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323529785000240>)
38. Biniiaz V, Moonaghi HK, Froutan R, Ebadi A. Subjective hemodialysis adequacy can also be measured: Development and psychometric properties evaluation of subjective adequacy questionnaire. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2019 Nov-Dec;30(6):1333-1341.
39. Biniiaz V, Karimi Moonaghi H, Froutan R, Ebadi A. Kt/V: A Magical Formula for Dialysis Adequacy: A Critical Review, *Jundishapur J Chronic Dis Care*. 2017; 6(4): e57280.
40. Blake, P.G., R. R. Quinn, M. J. Oliver. The risk of vascular access. *Kidney Int*, 2012, Sep;82 (6): 623
41. Blankestijn PJ, Fischer KI, Barth C, Cromm K, Canaud B, Davenport A, Grobbee DE, Hegbrant J, Roes KC, Rose M, Strippoli GF, Vernooij RW, Woodward M, de Wit GA de, Bots ML. Benefits and harms of high-dose haemodiafiltration versus high-flux haemodialysis: the comparison of high-dose haemodiafiltration with high-flux haemodialysis (CONVINCE) trial protocol. *BMJ Open*. 10(2): e033228..
42. Bonita A. Mohamed, Jeffrey S. Berns, Chapter 49 - Use of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Hemodialysis Patients, Editor(s): Allen R. Nissenson, Richard N. Fine, *Handbook of Dialysis Therapy* (Fifth Edition), Elsevier, 2017 ,Pages 563-570.e1,ISBN 9780323391542,<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39154-2.00049-7>.(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323391542000497>)

43. Bowry SK, Gatti E. Impact of hemodialysis therapy on anemia of chronic kidney disease: the potential mechanisms. *Blood Purif.* 2011;32(3):210-9.
44. Bozic M, Betriu A, Bermudez-Lopez M et al. Association of FGF-23 concentrations with atheroma progression in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 577–584
45. Brenner B, Taal M, Chertow G, Marsden P, Skorecki K, Yu A. Brenner and Rector's the kidney E-book; 2011. p. 2314–8.
46. Browne OT, Allgar V, Bhandari S. Analysis of factors predicting mortality of new patients commencing renal replacement therapy 10 years of follow-up. *BMC Nephrol.* 2014;15(1):1–10.
47. Brown SA, Tyrer F, Clarke AL, Lloyd-Davies LH, Niyi-Odumosu FA, Nah RGQ, Stein AG, Tarrant C, Smith AC. Kidney symptom questionnaire: Development, content validation and relationship with quality of life. *J Ren Care.* 2018 May 24. doi: 10.1111/jorc.12247.
48. Brunelli S.M., Chertow G.M., Ankers E.D., Lowrie E.G., Thadhani R., Shorter dialysis times are associated with higher mortality among incident hemodialysis patients., *Kidney Int.* 2010; 77: 630-636
49. Brunelli S, Chapter 20 - The Dialysis Prescription, Editor(s): Allen R. Nissenson, Richard N. Fine, *Handbook of Dialysis Therapy (Fifth Edition)*, Elsevier, 2017, Pages 274-280.e1, ISBN 9780323391542, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39154-2.00020-5>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323391542000205>)
50. Burkart J (2021) Dialysis modality and patient outcome In J.Berns , A. Lam (Eds.), *UptoDate*. [updated 2021; cited 29 Oct 2021] Available from <https://www.uptodate.com/contents/dialysis-modality-and-patient-outcome>
51. Canaud B, Ponce P, Parisotto MT, et al. Vascular access management for haemodialysis: A value-based approach from NephroCare experience. *Vasc Access Surg - Tips Tricks.* 2019;1-37. <https://doi.org/10.5772/intechopen.84987>
52. Canaud B, Koehler K, Bowry S, Stuard S. What Is the Optimal Target Convective Volume in On-Line Hemodiafiltration Therapy? *Contrib Nephrol.* 2017; 189:9-16.
53. Canaud B Bragg-Gresham JL Marshall MRet al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69: 2087–2093
54. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol [Internet].* 2018;14(3):151–64.
55. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, et al. Anemia of chronic kidney disease: protocol of study, management and referral to nephrology. *Nefrologia.* 2018;38(1):8–12.
56. Castellarnau A, Werner M, Günthner R et al. . Real-time Kt/V determination by ultraviolet absorbance in spent dialysate: technique validation. *Kidney Int* 2010; 78: 920–925
57. Chan C.T., Greene T., Chertow G.M. et al. Determinants of left ventricular mass in patients on hemodialysis: Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trials. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5: 251-261

58. Charra B, Calemard E, Ruffet M, et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41:1286.
59. Chen, J.-B., Wu, K.-C., Moi, S.-H., Chuang, L.-Y. & Yang, C.-H. Deep learning for intradialytic hypotension prediction in hemodialysis patients. *IEEE Access* 2020; **8**: 82382–82390
60. Chen SS, Al Mawed S, Unruh M. Health-Related Quality of Life in End-Stage Renal Disease Patients: How Often Should We Ask and What Do We Do with the Answer? *Blood Purif.* 2016;41(1-3):218-24. doi: 10.1159/000441462. Epub 2016 Jan 15. PMID: 26766028
61. Chertow G.M., Levin N.W., Back G.J. et al. Effects of randomization to frequent in-center hemodialysis on long-term mortality: Frequent Hemodialysis Daily Trial., *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24 ([abstract]): 442A
62. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al. Long-Term Effects of Frequent In-Center Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:1830.
63. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004; 65:2380.
64. Cheung AK, Greene T. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:462.
65. Chiu CH, Wang CY, Moi SH, Wu CH, Yang CH, Chen JB. Comparison of tunneled central venous catheters and native arteriovenous fistulae by evaluating the mortality and morbidity of patients with prevalent hemodialysis. *J Formos Med Assoc.* 2019 Apr;118(4):807-814.
66. Churchill BM, Patri P. The Nitty-Gritties of Kt/V_{urea} Calculations in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. *Indian J Nephrol.* 2021 Mar-Apr;31(2):97-110.
67. Cigarran S, Coronel F, Torrente J, Sevilla M, Baylón J. Risk of inadequate Dialysis dose in hemodialysis patients with high Watson volume. A warning. *Hemodial Int.* 2004a;8(1):84.
68. Cohen G, Raupachova J, Hörl WH. The uraemic toxin phenylacetic acid contributes to inflammation by priming polymorphonuclear leucocytes. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:421.
69. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: S1.
70. Cornelis T, Usvyat LA, Tordoir JH, Wang Y, Wong M, Leunissen KM, Van der Sande FM, Kotanko P, Kooman JP. Vascular access vulnerability in intensive hemodialysis: a significant Achilles' heel? *Blood Purif.* 2014;37(3):222–228.
71. Cornelis T, Van der Sande FM, Eloit S et al. Acute hemodynamic response and uremic toxin removal in conventional and extended hemodialysis and hemodiafiltration: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 247–256
72. Cortez AJ, Paulson WD, Schwab SJ. Vascular access as a determinant of adequacy of dialysis. *Semin Nephrol.* 2005 Mar;25(2):96-101.
73. Créput C, Toledano D, Petitclerc T. Ionic dialysance and determination of Kt/V in on-line hemodiafiltration with simultaneous^[1]pre- and post-dilution. *Int J Artif Organs.* 2013 May 17;36(5):327-34.

74. Crews DC, Bello AK, Saadi G. 2019 world kidney day editorial - burden, access, and disparities in kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2019;41(1):1–9.
75. Cross J, Davenport A. Does online hemodiafiltration lead to reduction in trace elements and vitamins? *Hemodial Int.* 2011;15(4):509–14.
76. Czyżewski L, Sańko-Resmer J, Wyzgał J, Kurowski A. Assessment of health-related quality of life of patients after kidney transplantation in comparison with hemodialysis and peritoneal dialysis. *Ann Transplant.* 2014; 19:576–85.
77. Dąbrowska-Bender M, Dykowska G, Żuk W, Milewska M, Staniszevska A. The impact on quality of life of dialysis patients with renal insufficiency. *Patient Prefer Adherence.* 2018; 12:577-583
78. D'Apolito M, Du X, Pisanelli D, et al. Urea-induced ROS cause endothelial dysfunction in chronic renal failure. *Atherosclerosis* 2015; 239:393
79. Daugirdas J.T., Depner T.A., Greene T., Silisteanu P., Solute-solver: a web-based tool for modeling urea kinetics for a broad range of hemodialysis schedules in multiple patients. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54: 798-809
80. Daugirdas J.T., Depner T.A., Greene T., Levin N.W., Chertow G.M., Rocco M.V., Standard Kt/Vurea: a method of calculation that includes effects of fluid removal and residual kidney clearance., *Kidney Int.* 2010; 77: 637-644
81. Daugirdas JT, Tattersall JE. Automated monitoring of hemodialysis adequacy by dialysis machines: potential benefits to patients and cost savings. *Kidney Int* 2010; 78: 833–835
82. Daugirdas J.T., Chertow G.M., Larive B. et al. Effects of frequent hemodialysis on measures of CKD mineral and bone disorder. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 727-738
83. Daugirdas J.T., Leypoldt J.K., Akonur A., Greene T., Depner T.A., Improved equation for estimating single-pool Kt/V at higher dialysis frequencies., *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 2156-2160
84. Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, Suri RS, et al. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):884–930.
85. Daugirdas JT. Kt/V (and especially its modifications) remains a useful measure of hemodialysis dose. *Kidney Int.* 2015 Sep;88(3):466-73.
86. Davison SN, Levin A, Moss AH, Jha V, Brown EA, Brennan F, Murtagh FE, Naicker S, Germain MJ, O'Donoghue DJ, Morton RL, Obrador GT: Executive summary of the KDIGO Controversies Conference on supportive care in chronic kidney disease: Developing a roadmap to improving quality care. *Kidney Int* 2015; 88:447-459
87. Davita (2018). website 4 Ways to Help Manage Mental Health and Kidney Disease. [Cited 28 Sept 2021] Available from <https://www.davita.com/education/ckd-life/support/mental-health-services-for-people-with-kidney-disease>
88. De Almeida EAF, Raimundo M, Coelho A, Sá H. Incidence, prevalence and crude survival of patients starting dialysis in Portugal (2010-16): analysis of the National Health System individual registry. *Clin Kidney J.* 2020;14(3):869-875.

89. Delanaye P, Mariat C, Glasscock RJ. Safety of living kidney donation: another brick in the wall...and a solid (physiologic) one. *Am J Kidney Dis.* 2015 Jul;66(1):1-3.
90. Dember LM, Lacson E Jr, Brunelli SM, et al. The TiME Trial: A Fully Embedded, Cluster-Randomized, Pragmatic Trial of Hemodialysis Session Duration. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30:890.
91. Depner T.A., *Prescribing Hemodialysis: A Guide to Urea Modeling.*, Kluwer Academic Publishers, Boston, MA1991
92. Depner T.A. ,Chapter 18 - Uremic Toxicity,Editor(s): Allen R. Nissenson, Richard N. Fine,Handbook of Dialysis Therapy (Fifth Edition),Elsevier,2017,Pages 241-263.e1,ISBN 9780323391542,<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39154-2.00018-7>.(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323391542000187>)
93. Di Filippo S, Manzoni C, Andrulli S, Pontoriero G, Dell’Oro C, La Milia V, et al. How to determine ionic dialysance for the online assessment of delivered dialysis dose? *Kidney Int.* 2001;59: 774–82
94. Ding L, Johnston J, Pinski MN. Monitoring dialysis adequacy: history and current practice. *Pediatr Nephrol.* 2021 Aug;36(8):2265-2277.
95. Diebold M, Kistler AD. Evaluation of iron stores in hemodialysis patients on maintenance ferric Carboxymaltose dosing. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):1–9.
96. Diepen MV, Ramspek CL, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Prediction versus aetiology: common pitfalls and how to avoid them. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2017;32(2):1–5.
97. Dou L, Sallée M, Cerini C, et al. The cardiovascular effect of the uremic solute indole-3 acetic acid. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:876.
98. Doualla M, Nkeck JR, Halle MP, Kamdem F, Agouak AI, Essouma M, Lobe YB, Ashuntantang G. Assessment of the efficacy of hemodialysis on uric acid clearance in a sub-Saharan African population at the end stage kidney disease. *BMC Nephrol.* 2020 Aug 31;21(1):378.
99. Duong TV, Wu PY, Wong TC, Chen HH, Chen TH, Hsu YH, et al. Mid-arm circumference, body fat, nutritional and inflammatory biomarkers, blood glucose, dialysis adequacy influence all-cause mortality in hemodialysis patients: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore).*2019;98(12): e14930.
100. Ebrahimi V, Khademian MH, Masoumi SJ, Morvaridi MR, Ezzatzadegan JS. Factors influencing survival time of hemodialysis patients; time to event analysis using parametric models: a cohort study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):1–9.
101. Eiselt J, Rajdl D, Racek J, et al. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: a one-year follow-up study. *Kidney Blood Press Res* 2014; 39:50.
102. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347:2010.
103. El-Sheikh, M., G. El-Ghazaly. Assessment of hemodialysis adequacy in patients with chronic kidney disease in the hemodialysis unit at Tanta University Hospital in Egypt. *Indian J Nephrol.* 2016; 26(6): 398–404.

104. Erickson KF, Mell M, Winkelmayr WC, Chertow GM, Bhattacharya J. Provider Visits and Early Vascular Access Placement in Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2014;4(1):10–12.
105. Eriguchi R, Obi Y, Streja E, et al. Longitudinal Associations among Renal Urea Clearance-Corrected Normalized Protein Catabolic Rate, Serum Albumin, and Mortality in Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:1109.
106. Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ, Hasegawa T, Akizawa T, Akiba T, et al. Vascular access use and outcomes: An international perspective from the dialysis outcomes and practice patterns study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23:3219–26.
107. Falconi CA, Junho CVDC, Fogaça-Ruiz F, Vernier ICS, da Cunha RS, Stinghen AEM, Carneiro-Ramos MS. Uremic Toxins: An Alarming Danger Concerning the Cardiovascular System. *Front Physiol*. 2021; 12:686249.
108. Farrington K, Davenport A. Would prescribing target Kt dose adjusted for body surface area improve hemodialysis outcomes? *Kidney Int* 2016; 90:1160.
109. Fernández P, Núñez S, De Arteaga J, Chiurciu C, Douthat W, De La Fuente J. Dosis de hemodiálisis subóptima. Factores predisponentes, causas y prevención [Inadequate doses of hemodialysis. Predisposing factors, causes and prevention]. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(2):111-116.
110. Feroze U, Noori N, Kovesdy CP, et al. Quality-of-life and mortality in hemodialysis patients: roles of race and nutritional status. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1100–1111.
111. Ferreira ES, Moreira TR, da Silva RG, da Costa GD, da Silva LS, Cavalier SBO, Silva BO, Dias HH, Borges LD, Machado JC, Cotta RMM. Survival and analysis of predictors of mortality in patients undergoing replacement renal therapy: a 20-year cohort. *BMC Nephrol*. 2020 Nov 23;21(1):502.
112. Ficheux A, Gayraud N, Szwarc I et al. Use of spent dialysate analysis to estimate blood levels of uraemic solutes without blood sampling: urea. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 873–879
113. Filutowicz Z, Lukaszewski K, Pieszynski K. Remarks on spectra-photometric monitoring of urea in dialysate. *J Med Informat Technol* 2004; 8: 105–110
114. Florens N., Juillard L. Large Middle Molecule and Albumin Removal: Why Should We Not Rest on Our Laurels? *Contrib. Nephrol*. 2017;191:178–187.
115. Flythe J.E., Curhan G.C., Brunelli S.M., Shorter length dialysis sessions are associated with increased mortality, independent of body weight., *Kidney Int*. 2013; 83: 104-113
116. Flythe J.E., Curhan G.C., Brunelli S.M., Disentangling the ultrafiltration rate-mortality association: the respective roles of session length and weight gain., *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 1151-1161
117. Flythe JE, Kshirsagar AV, Falk RJ, Brunelli SM. Associations of Posthemodialysis Weights above and below Target Weight with All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:808.
118. Formanowicz D, Wanic-Kossowska M, Pawliczak E, Radom M, Formanowicz P. Usefulness of serum interleukin-18 in predicting cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease--systems and clinical approach. *Sci Rep*. 2015 Dec 16; 5:18332.

119. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73:391.
120. Fournier A, Birmelé B, François M, Prat L, Halimi JM. Factors associated with albumin loss in post-dilution hemodiafiltration and nutritional consequences. *Int J Artif Organs*. 2015;38(2):76–82.
121. Gabbay E, Meyer KB, Griffith JL, Richardson MM, Miskulin DC: Temporal trends in health-related quality of life among hemodialysis patients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:261-267.
122. García Testal A, García Maset R, Fornés Ferrer V, Cañada Martínez AJ, Rico Salvador IS, Royo Maicas P, Fernández Najera JE, Olagüe Díaz P, Benedito Carrera C, Torregrosa De Juan E. Influential factors on dose by ionic dialysance in daily practice in chronic hemodialysis. *Nephrol Ther*. 2021 Apr;17(2):101-107.
123. Gebregeorgis W, Bhat ZY, Pradhan N, Migdal SD, Nandagopal L, Singasani R, Mushtaq T, Thomas R, Osman Malik YM. Correlation between Dt/V derived from ionic dialysance and blood-driven Kt/V of urea in African-American hemodialysis patients, based on body weight and ultrafiltration volume. *Clin Kidney J*. 2018 Oct;11(5):734-741.
124. Geloven NV, et al. Prediction meets causal inference: the role of treatment in clinical prediction models. *Eur J Epidemiol*. 2020; 35:619–30.
125. Gerasimoula K, Lefkothea L, Maria L, Victoria A, Paraskevi T, Maria P. QUALITY OF LIFE IN HEMODIALYSIS PATIENTS. *Mater Sociomed*. 2015 Oct;27(5):305-9
126. Gohda T, Maruyama S, Kamei N, Yamaguchi S, Shibata T, Murakoshi M, Horikoshi S, Tomino Y, Ohsawa I, Gotoh H, Nojiri S, Suzuki Y. Circulating TNF Receptors 1 and 2 Predict Mortality in Patients with End-stage Renal Disease Undergoing Dialysis. *Sci Rep*. 2017 Mar 3; 7:43520.
127. Goldau R, Kuhlmann U, Samadi N, Gross M, Graf T, Orlandini G, et al. Ionic dialysance measurement is urea distribution volume dependent: A new approach to better results. *Artif Organs*. 2002; 26:321–32.
128. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:3270.
129. Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K, et al. Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case-mix effects. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:16.
130. Gotch F.A., Sargent J.A., A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS)., *Kidney Int*. 1985; 28: 526-534
131. Gotch FA, Sargent JA, Keen ML. Whither goest Kt/V? *Kidney Int Suppl*. 2000 Aug; 76:S3-18.
132. Gotch FA, Panlilio FM, Buyaki RA, Wang EX, Folden TI, Levin NW. Mechanisms determining the ratio of conductivity clearance to urea clearance. *Kidney Int Suppl*. 2004; 89: S3–24.
133. Gotch FA, Chapter 19 - Urea Kinetic Modeling for Guiding Hemodialysis Therapy in Adults, Editor(s): Allen R. Nissenson, Richard N. Fine, Handbook of Dialysis Therapy (Fifth Edition), Elsevier, 2017, Pages 264-273.e1, ISBN 9780323391542,://doi.org/10.1016/B978-0-323-39154-2.00019-9.(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323391542000199)

134. Grooteman M.P.C. van den Dorpel M.A., Bots M.L. et al., Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes., *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 1087-1096
135. Grove BE, Schougaard LM, Hjollund NH, Ivarsen P. Self-rated health, quality of life and appetite as predictors of initiation of dialysis and mortality in patients with chronic kidney disease stages 4-5: a prospective cohort study. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):371.
136. Gunawansa N., Sudusinghe D. H., and Wijayarathne D. R., “Hemodialysis catheter-related central venous thrombosis: clinical approach to evaluation and management,” *Annals of Vascular Surgery,* 2018; 51:298–305.
137. Hall Y.N., Larive B., Painter P. et al., Effects of six versus three times per week hemodialysis on physical performance, health, and functioning: Frequent Hemodialysis Network (FHN) randomized trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 782-794
138. Han SS, Ryu DR, Joo KW, Lim CS, Kim YL, Kang SW, Kim YS, Kim DK. Risk of Stroke in Elderly Dialysis Patients. *J Korean Med Sci.* 2017 Sep;32(9):1460-1467.
139. Hasan, L.M., Shaheen, D.A.H., El Kannishy, G.A.H. *et al.* Is health-related quality of life associated with adequacy of hemodialysis in chronic kidney disease patients? *BMC Nephrol* 2021; 22: 334
140. Hecking M., Karaboyas A., Antlanger M. et al., Significance of interdialytic weight gain versus chronic volume overload: consensus opinion. *Am J Nephrol.* 2013; 38: 78-90
141. Hedayati SS, Yalamanchili V, Finkelstein FO. A practical approach to the treatment of depression in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2012;81(3):247–55.
142. Henrich L.W., Burkart J. (2020) Patient survival and maintenance dialysis In J.Berns , A. Lam (Eds.), *UptoDate.* [updated 2020; cited 30 Sept 2021] Available from https://www.uptodate.com/contents/patient-survival-and-maintenance-dialysis?topicRef=1836&source=see_link
143. Henrich W., Flythe J (2020) Intradialytic hypotension in an otherwise stable patient In St. Swab, A. Lam (Eds.), *UptoDate.* [updated 2020; cited 10 Sept 2021] Available from <https://www.uptodate.com/contents/intradialytic-hypotension-in-an-otherwise-stable-patient>
144. Hicks CW, Canner JK, Arhuidese I, Zarkowsky DS, Qazi U, Reifsnnyder T, et al. Mortality benefits of different hemodialysis access types are age dependent. *J Vasc Surg.* 2015; 61:449–56.
145. Hitesh H. Shah, Steven Fishbane, Chapter 50 - Anemia in Patients With End-Stage Kidney Disease, Editor(s): Allen R. Nissenson, Richard N. Fine, Handbook of Dialysis Therapy (Fifth Edition), Elsevier, 2017, Pages 571-575. e1, ISBN 9780323391542, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39154-2.000503>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323391542000503>)
146. Hon K., Bihari S., Holt A., Bersten A., and Kulkarni H., “Rate of catheter-related bloodstream infections between tunneled central venous catheters versus peripherally inserted central catheters in adult home parenteral nutrition: a meta-analysis,” *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2019; 43(1): 41–53.
147. Hong, Wp., Lee, YJ. The association of dialysis adequacy, body mass index, and mortality among hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2019; 20: 382

148. Hulko M, Dietrich V, Koch I, et al. Pyrogen retention: Comparison of the novel medium cut-off (MCO) membrane with other dialyser membranes. *Sci Rep* 2019; 9:6791.
149. Ikizler T., Deger SM, Chapter 44 - Nutritional Management of Hemodialysis Patients, Editor(s): Allen R. Nissenson, Richard N. Fine, *Handbook of Dialysis Therapy (Fifth Edition)*, Elsevier, 2017, Pages 501-510.e1, ISBN 9780323391542, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39154-2.00044-8>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323391542000448>)
150. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al; KDOQI Nutrition in CKD Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3) (suppl 1): S1-S107.
151. Imamović G., Hrvačević R., Kapun S., Marcelli D., Bayh I., Grassmann A., Scatizzi L., Maslovarić J., Canaud B. Survival of incident patients on high-volume online hemodiafiltration compared to low-volume online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2014; 46:1191–2001.
152. Inker L.A., Astor B.C., Fox C.H. et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63: 713-735
153. Jaar BG, Chang A, Plantinga L. Can we improve quality of life of patients on dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Jan;8(1):1-4.
154. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(11):1803–5.
155. Jardine M., Zuo Li, Gray N. et al., Impact of extended weekly 50 hemodialysis hours on quality of life and clinical outcomes: the ACTIVE Dialysis Multinational Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25
156. Jeong S., Kwon H., Chang J. W. et al., “Patency rates of arteriovenous fistulas created before versus after hemodialysis initiation,” *PLoS One*, vol. 14, no. 1, Article ID e0211296, 2019.
157. Jin DC, Yun SR, Lee SW, Han SW, Kim W, Park J, et al. Current characteristics of dialysis therapy in Korea: 2016 registry data focusing on diabetic patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2018;37(1):20–9.
158. Johansen KL, Kaysen GA, Dalrymple LS, Grimes BA, Glidden DV, Anand S, Chertow GM. Association of physical activity with survival among ambulatory patients on dialysis: the Comprehensive Dialysis Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb;8(2):248-53.
159. Johnson D.W., Wong M.G., Cooper B.A. et al. Effect of timing of dialysis commencement on clinical outcomes of patients with planned initiation of peritoneal dialysis in the IDEAL Trial. *Perit Dial Int.* 2012; 32: 595-604
160. Jones CB, Bargman JM. Should we look beyond Kt/V urea in assessing dialysis adequacy? *Semin Dial.* 2018 Jul;31(4):420-429.
161. Joshi S, Shah S, Kalantar-Zadeh K. Adequacy of Plant-Based Proteins in Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr* 2019; 29:112.
162. Jung T-D, Park S-H. Intradialytic exercise programs for hemodialysis patients. *Chonnam Med J.* 2011;47(2):61.

163. Kainz A, Berner C, Ristl R, Simon A, Stamm T, Zitt E, et al. Sex-specific analysis of haemodialysis prevalence, practices and mortality over time: the Austrian Dialysis registry from 1965 to 2014. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(6):1026–35.
164. Kalantar-Zadeh K, Supasyndh O, Lehn RS, et al. Normalized protein nitrogen appearance is correlated with hospitalization and mortality in hemodialysis patients with Kt/V greater than 1.20. *J Ren Nutr* 2003; 13:15.
165. Kalender N, Tosun N. Determination of the relationship between adequacy of dialysis and quality of life and self-care agency. *J Clin Nurs*. 2014;23(5–6):820–8.
166. Kang EW, Pike F, Ramer S, Abdel-Kader K, Myaskovsky L, Dew MA, Unruh M: The association of mental health over time with cardiac outcomes in HEMO study patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:957-964.
167. Kandouz S, Mohamed AS, Zheng Y, et al. Reduced protein bound uraemic toxins in vegetarian kidney failure patients treated by haemodiafiltration. *Hemodial Int* 2016; 20:610.
168. Kantartzi K, Panagoutsos S, Mourvati E, Roumeliotis A, Leivaditis K, Devetzis V, et al. Can dialysis modality influence quality of life in chronic hemodialysis patients? Low-flux hemodialysis versus high-flux hemodiafiltration: a cross-over study. *Renal Failure*. 2013; 35: 216–221.
169. Karbowska M, Kaminski TW, Marcinczyk N, Misztal T, Rusak T, Smyk L, Pawlak D. The Uremic Toxin Indoxyl Sulfate Accelerates Thrombotic Response after Vascular Injury in Animal Models. *Toxins (Basel)*. 2017 Jul 19;9(7):229.
170. Karkar A, Chaballout A, Ibrahim MH, Abdelrahman M, Al Shubaili M. Improving arteriovenous fistula rate: Effect on hemodialysis quality. *Hemodial Int*. 2014;18(2):516–521.
171. Karkar A, Abdelrahman M, Locatelli F - A Randomized Trial on Health-Related Patient Satisfaction Level with High-Efficiency Online Hemodiafiltration versus High-Flux Dialysis, Randomized Controlled Trial *Blood Purif*. 2015;40(1):84-91.
172. Kato M, Castro NC, Natarakan R. MicroRNAs: potential mediators and biomarkers of diabetic complications. *Free Radic Biol Med*. 2013; 64:85–94.
173. Kay J, Qunibi W (2021) Dialysis-related amyloidosis, In J. Berns, St. Swab, A. Lam (Eds.), *UptoDate*. [updated 2021; cited 15 Sept 2021] Available from https://www.uptodate.com/contents/dialysis-related-amyloidosis?source=related_link
174. Kaysen GA, Chertow GM, Adhikarla R, et al. Inflammation and dietary protein intake exert competing effects on serum albumin and creatinine in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60:333.
175. Kaysen GA, Greene T, Larive B, Mehta RL, Lindsay RM, Depner TA, Hall YN, Daugirdas JT, Chertow GM; FHN Trial Group. The effect of frequent hemodialysis on nutrition and body composition: frequent Hemodialysis Network Trial. *Kidney Int*. 2012 Jul;82(1):90-9.
176. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease., *Kidney Int Suppl*. 2013; 3: 1-150

177. Kim Y, Molnar MZ, Rattanasompattikul M, et al. Relative contributions of inflammation and inadequate protein intake to hypoalbuminemia in patients on maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2013; 45:215.
178. Kim YJ, Jeon HJ, Kim YH, et al. Overhydration measured by bioimpedance analysis and the survival of patients on maintenance hemodialysis: a single-center study. *Kidney Res Clin Pract* 2015; 34:212.
179. Kim, H.W., Heo, S.J., Kim, J.Y. *et al.* Dialysis adequacy predictions using a machine learning method. *Sci Rep* 2021; 11, 15417
180. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, Beck W, Amdahl M, Lechner P, Schneider A, Wanner C, Rosenkranz AR, Krieter DH. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jan 1;32(1):165-172. doi: 10.1093/ndt/gfw310. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Jul 23;36(8):1555-1556..
181. Klinger A.S., Dialysis: does daily haemodialysis reduce survival?, *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9: 8-9
182. Knezevic MZ, Djordjevic VV, Radovanovic-Velickovic RM, Stankovic JJ, Cvetkovic TP, Djordjevic VM. Influence of dialysis modality and membrane flux on quality of life in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2012; 34: 849–855.
183. Kong KA, Park J, Hong SH, Hong YS, Sung YA, Lee H. Associations between body mass index and mortality or cardiovascular events in a general Korean population. *PLoS One*. 2017;12(9): e0185024
184. Koratala A, Dass B, Alquadan KF, Sharma S, Singhanian G, Ejaz AA. Static pressures, intra-access blood flow and dynamic Kt/V profiles in the prediction of dialysis access function. *World J Nephrol*. 2019 Jun 28;8(3):59-66.
185. Kosmadakis GC, Bevington A, Smith A, Clapp E, Viana J, Bishop N, et al. Physical exercise in patients with severe kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2010;115(1):c7–c16.42.
186. Koubaa A, Potier J, de Preneuf H, Quefférou G, Garcia F, Petitclerc T. Estimation of urea distribution volume in hemodialysis patients. *Néphrol Théor*. 2010; 6:532–6.
187. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Andrusev AM, Aparicio-Madre MI, et al. The European renal association - European Dialysis and transplant association (ERA-EDTA) registry annual report 2016: a summary. *Clin Kidney J*. 2019;12(5):702–20.
188. Kuhlmann MK, Kotanko P, Levin NW. Haemodialysis: Dialysis prescription and adequacy. In: Feehally J et al's comprehensive clinical nephrology sixth edition, vol. 1082. Edinburgh London new York; 2019. p. 1089
189. Kukavica N, Resic H, Sahovic V. Comparison of complications and dialysis adequacy between temporary and permanent tunnelled catheter for haemodialysis. *Bosn J Basic Med Sci*. 2009;9: 265–70.
190. Kurella Tamura M., Unruh M.L., Nissenson A.R. et al. Effect of more frequent hemodialysis on cognitive function in the Frequent Hemodialysis Network Trials. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61: 228-237

191. Lacson Jr., E., Wang W., DeVries C. et al., Effects of a nationwide predialysis educational program on modality choice, vascular access, and patient outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58: 235-242
192. Lacson Jr., E., Xu J., Suri R.S. et al., Survival with three-times weekly in-center nocturnal versus conventional hemodialysis., *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 687-695
193. Laird NM, Berkey CS, Lowrie EG. Modeling success or failure of dialysis therapy: the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int Suppl* 1983; S101.
194. Lee H, Yun D, Yoo J, Yoo K, Kim YC, Kim DK, Oh KH, Joo KW, Kim YS, Kwak N, Han SS. Deep Learning Model for Real-Time Prediction of Intradialytic Hypotension. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Mar 8;16(3):396-406.
195. Levey A.S., Inker L.A., Coresh J., GFR estimation: from physiology to public health., *Am J Kidney Dis.* 2014; 63: 820-834
196. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet.* 2017;390(10105):1888–917.
197. Lew SQ, Nguyen BN, Ing TS. Hemodialysis vascular access construction in the upper extremity: a review. *J Vasc Access.* 2014;4(0):10.
198. Li Y, Wang Y, Lv J et al. Clinical outcomes for maintenance hemodialysis patients using a high-flux (FX60) dialyzer. *Renal Failure* 2013; 35: 1240–1245
199. Liabeuf S, Barreto DV, Barreto FC, et al. Free p-cresylsulphate is a predictor of mortality in patients at different stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:1183.
200. Liabeuf S, Sajjad A, Kramer A, Bieber B, McCullough K, Pisoni R, et al. Guideline attainment and morbidity/mortality rates in a large cohort of European haemodialysis patients (EURODOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(12):2105–10.
201. Liebman S.E., Bushinsky D.A., Dolan J.G., Veazie P., Differences between dialysis modality selection and initiation., *Am J Kidney Dis.* 2012; 59: 550-557
202. Lin CJ, Chen CY, Wu PC, Pan CF, Shih HM, Huang MY, Chou LH, Tang JS, Wu CJ. Intelligent system to predict intradialytic hypotension in chronic hemodialysis. *J Formos Med Assoc.* 2018 Oct;117(10):888-893.
203. Lindley EJ, Chamney PW, Wuepper A, Ingles H, Tattersall JE, Will EJ. A comparison of methods for determining urea distribution volume for routine use in online monitoring of haemodialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24:211–6.
204. Liu Y-M, Yeh M-L, Chung Y-C. Improving physiological and psychological status in a hemodialysis patient: a nursing experience using an exercise training program. *Hu Li Za Zhi.* 2013;60(5):104.
205. Locatelli F, Canaud B. Dialysis adequacy today: a European perspective. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Aug;27(8):3043-8.

206. Locatelli F, Carfagna F, Del Vecchio L, La Milia V, Haemodialysis or haemodiafiltration: that is the question, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 33, Issue 11, November 2018, Pages 1896–1904.
207. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1798–1807
208. Locatelli F, Karaboyas A, Pisoni RL, Robinson BM, Fort J, Vanholder R, Rayner HC, Kleophas W, Jacobson SH, Combe C, Port FK, Tentori F. Mortality risk in patients on hemodiafiltration versus hemodialysis: a 'real-world' comparison from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Apr 1;33(4):683-689.
209. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, Sau G, Bolasco P, Pedrini LA, Basile C, David S, Feriani M, Nebiolo PE, Ferrara R, Casu D, Logias F, Tarchini R, Cadinu F, Passaghe M, Fundoni G, Villa G, Di Iorio BR, Zoccali C. Predictors of haemoglobin levels and resistance to erythropoiesis-stimulating agents in patients treated with low-flux haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration: results of a multicentre randomized and controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Sep;27(9):3594-600.
210. Locatelli F., Manzoni C., Pontoriero G., Cavalli A., Di Filippo S., Azar A.T. (2013) Ionic Dialysance and Conductivity Modeling. In: Azar A. (eds) *Modeling and Control of Dialysis Systems. Studies in Computational Intelligence*, vol 405. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27558-6_2
211. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:645.
212. Lok CE, Thumma JR, McCullough KP, Gillespie BW, Fluck RJ, Marshall MR, Kawanishi H, Robinson BM, Pisoni RL. Catheter-related infection and septicemia: impact of seasonality and modifiable practices from the DOPPS. *Semin Dial*. 2014 Jan-Feb;27(1):72-7.
213. Lok CE, Huber TS, Lee T, et al; KDOQI Vascular Access Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(4) (suppl 2): S1-S164
214. Lowrie E.G., Laird N.M., Parker T.F, Sargent J.A. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. , *N Engl J Med*. 1981; 305: 1176-1181
215. Lukowsky LR, Kheifets L, Arah OA, et al. Nutritional predictors of early mortality in incident hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2014; 46:129.
216. Maduell F, Moreso F, Pons M, et al: High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24: 487-497.
217. Maduell F, Sanchez J, Net M, Gomez M, Gonzalez JM, Arias-Guillen M, Rodriguez N, Rico N, Campistol JM. Mathematical Modeling of Different Molecule Removal on On-Line Haemodiafiltration: Influence of Dialysis Duration and Infusion Flow. *Blood Purif*. 2015;39(4):288-96.
218. Maduell F: Is There an 'Optimal Dose' of Hemodiafiltration? *Blood Purif* 2015;40(suppl 1):17-23.

219. Maduell F, Ramos R, Varas J, et al. Hemodialysis patients receiving a greater Kt dose than recommended have reduced mortality and hospitalization risk. *Kidney Int* 2016; 90:1332.
220. Mah JY, Choy SW, Roberts MA, et al. Oral protein-based supplements versus placebo or no treatment for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 5:CD012616.
221. Manns BJ, Johnson JA, Taub K, Mortis G, Ghali WA, Donaldson C. Dialysis adequacy and health related quality of life in hemodialysis patients. *ASAIO J.* 2002;48(5):565–9.
222. Mapes DL, Bragg-Gresham JL, Bommer J, Fukuhara S, McKeivitt P, Wikström B, et al. Health-related quality of life in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004; 44:54–60.
223. Marshall MR, Polkinghorne KR, Kerr PG, Hawley CM, Agar JW, McDonald SP. Intensive Hemodialysis and Mortality Risk in Australian and New Zealand Populations. *Am J Kidney Dis.* 2016 Apr;67(4):617-28. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.025. Epub 2015 Nov 11.
224. Marsenic O, Booker K, Studnicka K, Wilson D, Beck A, Swanson T, Henry D, Turman M. Use of ionic dialysance to calculate Kt/V in pediatric hemodialysis. *Hemodial Int.* 2011 Oct;15 Suppl 1: S2-8.
225. Mazairac AH, de Wit GA, Grooteman MP, et al. Clinical performance targets and quality of life in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2012;33(1–3):73–79.
226. Mazairac AH, de Wit GA, Grooteman MP, Penne EL, van der Weerd NC, den Hoedt CH, Lévesque R, van den Dorpel MA, Nubé MJ, ter Wee PM, Bots ML, Blankestijn PJ; CONTRAST Investigators. Effect of hemodiafiltration on quality of life over time. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(1):82-9.
227. McIntyre CW, Lambie SH, Taal MW, Fluck RJ. Assessment of haemodialysis adequacy by ionic dialysance: Intra-patient variability of delivered treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18:559–63.
228. Meijers BK, Claes K, Bammens B, et al. p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1182.
229. Mihout F, Shweke N, Bigé N, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) induces chronic kidney disease through a mechanism involving collagen and TGF- β 1 synthesis. *J Pathol* 2011; 223:37.
230. Miskulin D, Bragg-Gresham J, Gillespie BW, et al. Key comorbid conditions that are predictive of survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1818.
231. Mohamed A, Davenport A. Comparison of methods to estimate haemodialysis urea clearance. *Int J Artif Organs.* 2018 Jul;41(7):371-377.
232. Momeni A, Mardani S, Kabiri M, Amiri M. Comparison of Complications of Arteriovenous Fistula with Permanent Catheter in Hemodialysis Patients: A Six-month Follow-up. *Adv Biomed Res.* 2017; 6:106.

233. Mor A, Pawlak K, Kalaska B, et al. Modulation of the Paracrine Kynurenic System in Bone as a New Regulator of Osteoblastogenesis and Bone Mineral Status in an Animal Model of Chronic Kidney Disease Treated with LP533401. *Int J Mol Sci* 2020; 21.
234. Morena M, Jaussent A, Chalabi L et al. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int* (2017); 91: 1495–1509
235. Moret K, Beerenhout CH, Warmold A, van den Wall Bake L, Gerlag PG, van der Sande FM, Leunissen KM, Kooman JP, Ionic dialysance and the assessment of Kt/V: the influence of different estimates of V on method agreement, *Nephrol Dial Transplant*, 2007; 22 (8):2276–2282.
236. Mostovaya I, Blankestijn PJ, Bots ML, et al; EUDIAL group: Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis. *Semin Dial* (2014); 27:119-127.
237. Mostovaya I, Grooteman M, Basile C, Davenport A, de Roij van Zuijdewijn K, Wanner C, Nubé MJ, Blankestijn P, on behalf of the EuDial group, High convection volume in online post-dilution haemodiafiltration: relevance, safety and costs, *Clinical Kidney Journal*, (2015) Vol. 8, Issue 4, Pages 368–373,
238. Movilli E, Cancarini G, Zani R, Camerini C, Sandrini M, Maiorca R, Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients, *Nephrol Dial Transplant*, (2001) Vol.16, Issue 1, Pages 111–114.
239. Msaad R, Essadik R, Mohtadi K, Meftah H, Lebrazi H, Taki H, et al. Predictors of mortality in hemodialysis patients. *Pan Afr Med J*. 2019; 33:1–14.
240. Murakami, K., Kokubo, K., Hirose, M. *et al.* Squared frequency-Kt/V: a new index of hemodialysis adequacy—correlation with solute concentrations by computer simulation. *Ren Replace Ther* (2019); 5, 8
241. Mutevelic A, Spanja I, Sultic-Lavic I, Koric A. The impact of Vascular Access on the Adequacy of Dialysis and the Outcome of the Dialysis Treatment: One Center Experience. *Mater Sociomed*. 2015;27(2):114-117.
242. Nafar M, Samavat S, Khoshdel A, Alipour Abedi B. Dialysis Adequacy, Dialyzer Clearance, and Strategies to Achieve Target: A Nationwide Multicenter Study, *Nephro-Urol Mon*. 2017; 9(1): e42769.
243. Nagai K., Tsuchida K., Hirose D., Michiwaki H., Hann M., Kanayama H.O., Doi T., Minakuchi J. The effect of albumin leakage in hemodialysis patients on redox status of serum albumin. *J. Artif. Organs*. 2016; 19:310–314.
244. Nagai K., Tsuchida K., Ishihara N., Minagawa N., Ichien G., Yamada S., Hirose D., Michiwaki H., Kanayama H.O., Doi T., et al. Implications of Albumin Leakage for Survival in Maintenance Hemodialysis Patients: A 7-year Observational Study. *Ther. Apher. Dial*. 2017; 21:378–386.
245. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):884-930.

246. Nesrallah G.E., Lindsay R.M., Cuerden M.S. et al., Intensive hemodialysis associates with improved survival compared with conventional hemodialysis., *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 696-705
247. Nistor I, Palmer SC, Craig JC et al. Convective versus diffusive dialysis therapies for chronic kidney failure: an updated systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 954–967
248. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, Strippoli GF. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 May 20;(5):CD006258. doi: 10.1002/14651858.CD006258.pub2. PMID: 25993563.
249. Ok E, Asci G, Toz H, et al: Mortality and cardiovascular events in online-hemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish Online Haemodiafiltration Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28: 192-202
250. Orasan RA, Patiu IM, Anghel D, Bejan C, Iosub L, Totolici C, Pop M, Turcea C, Teodoru C, Orasan OH, Kacso IM, Gherman Caprioara M. Variation of clinical and laboratory features in chronic dialysis patients treated with high-flux hemodialysis after switching to online hemodiafiltration. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(5):1415–22.
251. Ornt D.B., Larive B., Rastogi A. et al. Impact of frequent hemodialysis on anemia management: results from the Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 1888-1898
252. Pagels AA, Söderkvist BK, Medin C, Hylander B, Heiwe S. Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease and at initiation of dialysis treatment. *Health Qual Life Outcomes.* 2012; 10:71.
253. Pajek M, Jerman A, Osredkar J, Ponikvar JB, Pajek J. Association of Uremic Toxins and Inflammatory Markers with Physical Performance in Dialysis Patients. *Toxins (Basel).* 2018 Oct 1;10(10):403.
254. Palmer S.C., Rabindranath K.S., Craig J.C., Roderick P.J., Locatelli F., Strippoli G.F., High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease., *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12: 1-115
255. Panichi V Rizza GM Paoletti Set al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2337–2343
256. Panichi V, Scatena A, Rosati A et al. High-volume online haemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agent (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 30: 682–689
257. Parker TF, Laird NM, Lowrie EG. Comparison of the study groups in the National Cooperative Dialysis Study and a description of morbidity, mortality, and patient withdrawal. *Kidney Int Suppl* 1983; S42.
258. Penne EL, Blankestijn PJ, Bots ML et al. Effect of increased convective clearance by on-line hemodiafiltration on all cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients—the

- Dutch CONvective TRANsport STudy (CONTRAST): rationale and design of a randomised controlled trial [ISRCTN38365125]. *Curr Contr Trials C* 2005; 6: 8
259. Peralta R, Fazendeiro Matos J, Pinto B, Gonçalves P, Sousa R, Felix C, Carvalho H, Vinhas J, Ponce P. Multiple single cannulation technique of arteriovenous fistula: A randomized controlled trial. *Hemodial Int.* 2022 Jan;26(1):4-12.
 260. Pérez-García R, Jaldo M, Alcázar R, de Sequera P, Albalate M, Puerta M, Ortega M, Ruiz MC, Corchete E. Unlike Kt, high Kt/V is associated with greater mortality: The importance of low V. *Nefrologia (Engl Ed).* 2019 Jan-Feb;39(1):58-66.
 261. Perl J, Dember LM, Bargman JM, Browne T, Charytan DM, Flythe JE, Hickson LJ, Hung AM, Jadoul M, Lee TC, Meyer KB, Moradi H, Shafi T, Teitelbaum I, Wong LP, Chan CT; American Society of Nephrology Dialysis Advisory Group. The Use of a Multidimensional Measure of Dialysis Adequacy-Moving beyond Small Solute Kinetics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 May 8;12(5):839-847.
 262. Peters SA, Bots ML, Canaud B, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:978.
 263. Petitclerc T, Ridet C. Routine online assessment of dialysis dose: Ionic dialysance or UV-absorbance monitoring? *Semin Dial.* 2021 Mar;34(2):116-122.
 264. Piccoli GB, Nielsen L, Gendrot L, Fois A, Cataldo E, Cabiddu G. Prescribing Hemodialysis or Hemodiafiltration: When One Size Does Not Fit All the Proposal of a Personalized Approach Based on Comorbidity and Nutritional Status. *J Clin Med.* 2018;7(10):331.
 265. Piccoli GB, Cabiddu G, Moio MR, Fois A, Cao R, Molfino I, Kaniassi A, Lippi F, Froger L, Pani A, Biolcati M. Efficiency and nutritional parameters in an elderly high risk population on hemodialysis and hemodiafiltration in Italy and France: different treatments with similar names? *BMC Nephrol.* 2018 Jul 9;19(1):171.
 266. Pippias M, Kramer A, Noordzij M, Afentakis N, et al The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Registry Annual Report 2014: a summary. *Clin Kidney J.* 2017 Apr;10(2):154-169.
 267. Pisoni RL, Gillespie BW, Dickinson DM, Chen K, Kutner MH, Wolfe RA. The Dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS): design, data elements, and methodology. *Am J Kidney Dis.* (2004); 44:7–15.
 268. Poinen K., Quinn R.R , Clarke A. , et al., Complications from tunneled hemodialysis catheters: a Canadian observational cohort study, *Am J Kidney Dis*, (2019), 73 (4):467-475
 269. Porazko T., Hobot J., and Klinger M., “Non-invasive tunnelled catheter reposition (NTRC): a simple and safe method to restore central tunnelled catheter function for haemodialysis,” *Scientific Reports*, (2020), vol. 10, no. 1, pp. 1–8.
 270. Qunibi W (2021) Prescribing and assessing adequate hemodialysis In St. Swab, A. Lam (Eds.), *UptoDate*. [updated 2021; cited 26 Sept 2021] Available from <https://www.uptodate.com/contents/prescribing-and-assessing-adequate-hemodialysis>

271. Qunibi WY (2021) Protein intake in maintenance hemodialysis patients, In St. Swab , A. Lam (Eds.), *UptoDate*. [updated 2021; cited 29 Sept 2021] Available from <https://www.uptodate.com/contents/protein-intake-in-maintenance-hemodialysis-patients/print>
272. Raimann JG, Ye X, Kotanko P, Daugirdas JT. Routine Kt/V and Normalized Protein Nitrogen Appearance Rate Determined From Conductivity Access Clearance With Infrequent Postdialysis Serum Urea Nitrogen Measurements. *Am J Kidney Dis.* (2020);76(1):22-31.
273. Ramirez S.P.B., Kapke A., Port F.K. et al., Dialysis dose scaled to body surface area and size-adjusted, sex-specific patient mortality., *Clin J Am Soc Nephrol.* (2012); 7: 1977-1987
274. Ravani P., Quinn R. , Oliver M. et al., Examining the association between hemodialysis access type and mortality: the role of access complications, *Clin J Am Soc Nephrol*, (2017), 12 (6):955-964
275. Rayner HC, Zepel L, Fuller DS et al. Recovery time, quality of life, and mortality in hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 86–94
276. Rees, L. Assessment of dialysis adequacy: beyond urea kinetic measurements. *Pediatr Nephrol* (2019). 34, 61–69
277. Riella MC, Roy-Chaudhury P. Vascular access in hemodialysis: strengthening the Achilles' heel. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(6):348–357.
278. Rivara M.B., Mehrotra R., Is early initiation of dialysis harmful? *Semin Dial.* 2014; 27: 250-252
279. Rivara MB, Adams SV, Kuttykrishnan S, et al. Extended-hours hemodialysis is associated with lower mortality risk in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2016; 90:1312.
280. Rocco M.V., Daugirdas J.T., Greene T. et al., Long-term effects of frequent nocturnal hemodialysis on mortality: the Frequent Hemodialysis Network (FHN) Nocturnal Trial. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66: 459-468
281. Rodriguez A, Morena M, Bargnoux AS, Chenine L, Leray-Moragues H, Cristol JP, Canaud B. Quantitative assessment of sodium mass removal using ionic dialysance and sodium gradient as a proxy tool: Comparison of high-flux hemodialysis versus online hemodiafiltration. *Artif Organs.* 2021 Aug;45(8): E280-E292.
282. Ross EA, Paugh-Miller JL, Nappo RW. Interventions to improve hemodialysis adequacy: protocols based on real-time monitoring of dialysate solute clearance. *Clin Kidney J.* 2018 Jun;11(3):394-399.
283. Rydell, H., Ivarsson, K., Almqvist, M. *et al.* Improved long-term survival with home hemodialysis compared with institutional hemodialysis and peritoneal dialysis: a matched cohort study. *BMC Nephrol* 2019; **20**: 52
284. Saad MM, El Douaihy Y, Boumitri C, et al. Predictors of quality of life in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2015; 8:119-123.
285. Sahathevan S, Khor BH, Ng HM, Gafor AHA, Mat Daud ZA, Mafra D, Karupaiah T. Understanding Development of Malnutrition in Hemodialysis Patients: A Narrative Review. *Nutrients.* 2020 Oct 15;12(10):3147.

286. Samir H. (September 7th 2016). Quality of Life on Online Hemodiafiltration (HDF), *Advances in Hemodiafiltration*, Ayman Karkar, IntechOpen, DOI: 10.5772/64591. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/51608>
287. Santoro A., Guadagni G. Dialysis membrane: From convection to adsorption. *NDT Plus*. 2010;3(Suppl. 1):i36–i39.
288. Santoro A, Mancini E, Bolzani R, Boggi R, Cagnoli L, Francioso A, Fusaroli M, Piazza V, Rapanà R, Strippoli GF. The effect of on-line high-flux hemofiltration versus low-flux hemodialysis on mortality in chronic kidney failure: a small randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2008 Sep;52(3):507-18.
289. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69:1222.
290. Saran R. Li Y. Robinson B. et al. US Renal Data System 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66: S1-S306
291. Saran R., Robinson B. , Abbott K.C. , et al. US Renal Data System 2019 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States, *Am J Kidney Dis*. (2020), 75 (1); S1-S64
292. Schiff H., Prospective randomized cross-over long-term comparison of online haemodiafiltration and ultrapure high-flux haemodialysis. *Eur J Med Res*. 2007; 12: 26-33
293. Schneider A, Drechsler C, Krane V et al. The effect of high-flux hemodialysis on hemoglobin concentrations in patients with CKD: results of the MINOXIS study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 52–59
294. Schorr M., Manns B.J., Culleton B. et al. The effect of nocturnal and conventional hemodialysis on markers of nutritional status: results from a randomized trial. *J Ren Nutr*. 2011; 21: 271-276
295. Schwanke A. A., Danski M. T. R., Pontes L., Kusma S. Z., and Lind J., “Central venous catheter for hemodialysis: incidence of infection and risk factors,” *Revista Brasileira de Enfermagem*, 2018 (71); 3: 1115–1121.
296. Scott G. Satko, John M. Burkart, Chapter 23 - Initiation of Dialysis Therapy, Editor(s): Allen R. Nissenson, Richard N. Fine, *Handbook of Dialysis Therapy (Fifth Edition)*, Elsevier, 2017, Pages 306-314. e1, ISBN 9780323391542, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39154-2.00023-0>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323391542000230>)
297. Scribner BH, Oreopoulos DG, The Hemodialysis Product (HDP): A better index of dialysis adequacy than Kt/V, *Dial. Transplant.*, vol 40, Issue 10, Oct 2011, 431-433
298. Seshasai RK, Mitra N, Chaknos CM, Li J, Wirtalla C, Negoianu D, Glickman JD, Dember LM. Factors Associated with Discontinuation of Home Hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2016 Apr;67(4):629-37.
299. Shafi T. (2017) Hemodialysis: Prescription and Assessment of Adequacy. [Internet]. *Renal and urology news*; [updated 2017; cited 2022 Jan 11]. Available from: <https://www.renalandurologynews.com/home/decision-support-in-medicine/nephrology-hypertension/hemodialysis-prescription-and-assessment-of-adequacy/>

300. Sharma MK, Wieringa FP, Frijns AJ, Kooman JP. On-line monitoring of electrolytes in hemodialysis: on the road towards individualizing treatment. *Expert Rev Med Devices*. 2016 Oct;13(10):933-943.
301. Shendi AM, Davenport A. The difference between delivered and prescribed dialysate sodium in haemodialysis machines. *Clin Kidney J*. 2020 Mar 11;14(3):863-868.
302. Siritopol D, Canaud B, Stuard S et al. New insights into the effect of haemodiafiltration on mortality: the Romanian experience. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 294–301
303. Sitter T, Bergner A, Schiff H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1207–1211
304. Slinin Y, Greer N, Ishani A, MacDonald R, Olson C, Rutks I, Wilt TJ. Timing of dialysis initiation, duration and frequency of hemodialysis sessions, and membrane flux: a systematic review for a KDOQI clinical practice guideline. *Am J Kidney Dis*. 2015 Nov;66(5):823-36.
305. Smith JR, Zimmer N, Bell E et al. A randomized, single-blind, crossover trial of recovery time in high-flux hemodialysis and hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 762–770
306. Smith JR, Zimmer N, Bell E, Francq BG, McConnachie A, Mactier R. A Randomized, Single-Blind, Crossover Trial of Recovery Time in High-Flux Hemodialysis and Hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis*. 2017 Jun;69(6):762-770.
307. Somji S, Ruggajo P, Moledina S, "Adequacy of Hemodialysis and Its Associated Factors among Patients Undergoing Chronic Hemodialysis in Dar es Salaam, Tanzania", *International Journal of Nephrology*, vol. 2020, Article ID 9863065, 6 pages, 2020
308. Sontoro D, Benedetto F, Mondello P, et al. Vascular access for hemodialysis: current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014; 7:281-294.
309. Sousa-Martins P., Moura A., Madureira J., Alija P., Oliveira J.G., Lopez M., Filgueiras M., Amado L., Sameiro-Faria M., Miranda V., et al. Risk factors for mortality in end-stage kidney disease patients under online-hemodiafiltration: Three-year follow-up study. *Biomarkers*. 2016; 21:544–550.
310. Stefánsson B, Abramson M, Nilsson U, Haraldsson B - Hemodiafiltration improves plasma 25-hepcidin levels: a prospective, randomized, blinded, cross-over study comparing hemodialysis and hemodiafiltration, *Nephron Extra*, 2012 Jan;2(1):55-65.
311. Steyaert S, Holvoet E, Nagler E, Malfait S, Van Biesen W. Reporting of "dialysis adequacy" as an outcome in randomised trials conducted in adults on haemodialysis. *PLoS One*. 2019 Feb 5;14(2): e0207045.
312. Sun CY, Chang SC, Wu MS. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition. *PLoS One* 2012; 7:e 34026.
313. Sun CY, Hsu HH, Wu MS. p-Cresol sulfate and indoxyl sulfate induce similar cellular inflammatory gene expressions in cultured proximal renal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:70.

314. Sun Y, Johnson C, Zhou J, Wang L, Li YF, Lu Y, Nanayakkara G, Fu H, Shao Y, Sanchez C, Yang WY, Wang X, Choi ET, Li R, Wang H, Yang XF. Uremic toxins are conditional danger- or homeostasis-associated molecular patterns. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018 Jan 1;23:348-387..
315. Suri RS, Larive B, Hall Y, Kimmel PL, Kliger AS, Levin N, Kurella Tamura M, Chertow GM; Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trial Group. Effects of frequent hemodialysis on perceived caregiver burden in the Frequent Hemodialysis Network trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 May;9(5):936-42.
316. Susantitaphong P., Koulouridis I., Balk E.M., Madias N.E., Jaber B.L., Effect of frequent or extended hemodialysis on cardiovascular parameters: a meta-analysis., *Am J Kidney Dis*. 2012; 59: 689-699
317. Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Jaber BL. Convective therapies versus low-flux hemodialysis for chronic kidney failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2859–2874
318. Suwabe, T., Barrera-Flores, F. J., Rodriguez-Gutierrez, R., Ubara, Y., & Takaichi, K. (2018). Effect of online hemodiafiltration compared with hemodialysis on quality of life in patients with ESRD: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PloS one*, 13(10), e0205037.
319. Taskapan H, Ates F, Kaya B, et al. Psychiatric disorders and large interdialytic weight gain in patients on chronic haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2005;10(1):15–20.
320. Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, et al. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 Suppl 2: ii5.
321. Tattersall J, Ward RA; EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Mar;28(3):542-50.
322. Tattersall J, Blankestijn P. (2020) Technical aspects of hemodiafiltration, In P. Palevsky, A. Lam (Eds.), *UptoDate*. [updated 2020; cited 12 Sept 2021] Available from <https://www.uptodate.com/contents/technical-aspects-of-hemodiafiltration>
323. Teixeira FIR, Lopes MLH, Silva GA dos S, Santos RF. Survival of hemodialysis patients at a university hospital. *J Bras Nefrol [Internet]*. 2015;37(1):64–71
324. Teles F, Azevedo VF, Miranda CT, Miranda MP, Teixeira Mdo C, Elias RM. Depression in hemodialysis patients: the role of dialysis shift. *Clinics (Sao Paulo)* 2014;69(3):198–202.
325. Tentori F, Zhang J, Li Y, et al. Longer dialysis session length is associated with better intermediate outcomes and survival among patients on in-center three times per week hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:4180.
326. Theofilou P. Quality of life and mental health in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: the role of health beliefs. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(1):245–253.
327. Theofilou P. The relation of social support to mental health and locus of control in chronic kidney disease. *J Renal Nurs* 2012;4:18-22.
328. Theofilou P, Zyga S, Tzitzikos G, et al. Assessing social support in Greek patients on maintenance hemodialysis: psychometric properties of the Multidimensional Scale of Perceived

Social Support’’. In: *Chronic kidney disease: signs/symptoms, management options and potential complications*. New York: Nova Publishers; 2013. pp 265-279

329. Theofilou, P. Self-reported functional status: An important predictor of mental health outcomes among chronic dialysis patients. *European Journal of Psychological Assessment*, 29(4), 276–282. (2013).
330. Theofilou, P., Togas, C., Vasilopoulou, C., Minos, C., Zyga, S., & Tzitzikos, G. (2015). The impact of Kt/V urea-based dialysis adequacy on quality of life and adherence in haemodialysis patients: a cross-sectional study in Greece. *Health Psychology Research*, 3(1).
331. Therrien M, Byham-Gray L, Beto J. A Review of Dietary Intake Studies in Maintenance Dialysis Patients. *J Ren Nutr* 2015; 25:329
332. Thijssen S, Wong MM, Usvyat LA, et al. Nutritional Competence and Resilience among Hemodialysis Patients in the Setting of Dialysis Initiation and Hospitalization. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:1593.
333. Thomas A, Silver SA, Perl J, et al. The Frequency of Routine Blood Sampling and Patient Outcomes Among Maintenance Hemodialysis Recipients. *Am J Kidney Dis* 2020; 75:471.
334. Tomo T, Larkina M, Shintani A, Ogawa T, Robinson BM, Bieber B, Henn L, Pisoni RL. Changes in practice patterns in Japan from before to after JSDT 2013 guidelines on hemodialysis prescriptions: results from the JDOPPS. *BMC Nephrol*. 2021 Oct 14;22(1):339..
335. Tomson R, Fridolin I, Luman M, Holmar J, MP448 THE EFFECT OF KT/V ON POST DIALYSIS UREA REBOUND IN HEMODIALYSIS AND HEMODIAFILTRATION, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 31, Issue suppl_1, May 2016, Page i490,
336. Tong A, Manns B, Hemmelgarn B, Wheeler DC, Evangelidis N, Tugwell P, Crowe S, Van Biesen W, Winkelmayer WC, O'Donoghue D, Tam-Tham H, Shen JJ, Pinter J, Larkins N, Youssouf S, Mandayam S, Ju A, Craig JC; SONG-HD Investigators. Establishing Core Outcome Domains in Hemodialysis: Report of the Standardized Outcomes in Nephrology-Hemodialysis (SONG-HD) Consensus Workshop. *Am J Kidney Dis*. 2017 Jan;69(1):97-107.
337. Trinh E. Chan, Ch. 27 - Frequent Hemodialysis: Physiological, Epidemiological, and Practical Aspects, Editor(s): Jonathan Himmelfarb, T. Alp Ikizler, *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation (Fourth Edition)*, Elsevier, 2019, Pages 427-436.e4, ISBN 9780323529785, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-52978-5.00027-6>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323529785000276>)
338. Tsuchida K., Minakuchi J. Albumin loss under the use of the high-performance membrane. *Contrib. Nephrol*. 2011; 173:76–83.
339. Tsuchida K, Minakuchi J. Clinical benefits of predilution on-line hemodiafiltration. *Blood Purif*. 2013;35(Suppl 1):18–22.
340. United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2018.

341. United States Renal Data System. 2021 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2021.
342. Unruh M, Benz R, Greene T, Yan G, Beddhu S, DeVita M, Dwyer JT, Kimmel PL, Kusek JW, Martin A, Rehm-McGillicuddy J, Teehan BP, Meyer KB; HEMO Study Group: Effects of hemodialysis dose and membrane flux on health-related quality of life in the hemo study. *Kidney Int* 2004;66:355-366.
343. Unruh M.L., Larive B., Chertow G.M. et al. Effects of 6-times-weekly versus 3-times-weekly hemodialysis on depressive symptoms and self-reported mental health: Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trials. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61: 748-758
344. Urquhart-Secord R, Craig JC, Hemmelgarn B, Tam-Tham H, Manns B, Howell M, Polkinghorne KR, Kerr PG, Harris DC, Thompson S, Schick-Makaroff K, Wheeler DC, van Biesen W, Winkelmayr WC, Johnson DW, Howard K, Evangelidis N, Tong A. Patient and Caregiver Priorities for Outcomes in Hemodialysis: An International Nominal Group Technique Study. *Am J Kidney Dis*. 2016 Sep;68(3):444-54.
345. Vachharajani TJ, Taliercio JJ, Anvari E. New Devices and Technologies for Hemodialysis Vascular Access: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2021 Jul;78(1):116-124.
346. Vadakedath S, Kandi V. Dialysis: A Review of the Mechanisms Underlying Complications in the Management of Chronic Renal Failure. *Cureus*. 2017;9(8):e1603.
347. Vanholder R, Glorieux G, De Smet R, Lameire N; European Uremic Toxin Work Group. New insights in uremic toxins. *Kidney Int Suppl*. 2003 May;(84): S6-10.
348. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, De Deyn PP, Deppisch R, Descamps-Latscha B, Henle T, Jörres A, Lemke HD, Massy ZA, Passlick-Deetjen J, Rodriguez M, Stegmayr B, Stenvinkel P, Tetta C, Wanner C, Zidek W; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 2003 May;63(5):1934-43.
349. Vanholder R, Canaud B, Fluck R, Diagnosis, prevention and treatment of haemodialysis catheter-related blood stream infections (CRBSI): a position statement of European Renal Best Practice(ERBP). *NDT Plus*. 2010; 3: 234–246.
350. Vanholder R, Glorieux G, Eloit S. Once upon a time in dialysis: the last days of Kt/V? *Kidney Int*. 2015 Sep;88(3):460-5.
351. Vanholder R, Glorieux G. The intestine and the kidneys: a bad marriage can be hazardous. *Clin Kidney J* 2015; 8:168.
352. Vanholder R. (2021) Uremic toxins ,In J.Berns , A. Lam (Eds.), *UptoDate*. [updated 2021; cited 15 Oct 2021] Available from <https://www.uptodate.com/contents/uremic-toxins>
353. Vega A., Quiroga B., Abad S., Aragoncillo I., Arroyo D., Panizo N., López-Gómez J.M. Albumin leakage in online hemodiafiltration, more convective transport, more losses? *Ther. Apher. Dial*. 2015; 19:267–271.

354. Vito M. Campese, Ravi S. Lakdawala, Chapter 53 - The Challenges of Blood Pressure Control in Dialysis Patients, Editor(s): Allen R. Nissenson, Richard N. Fine, Handbook of Dialysis Therapy (Fifth Edition), Elsevier, 2017, Pages 603-626.e2, ISBN 9780323391542, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39154>.
355. Vojinovic G, Kovijanic L, Manasic M, Kosanovic J, COMPARISON OF DIALYSIS ADEQUACY BETWEEN PATIENTS WITH NATIVE ARTERIOVENOUS FISTULA AND PERMANENT TUNNELED CATHETERS, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 33, Issue suppl_1, May 2018, Page i551.
356. Volodarskiy A, Kumar S, Amin S, Bangalore S. Optimal Treatment Strategies in Patients with Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease. *Am J Med.* **2016** Dec;129(12):1288-1298.
357. Walsh M., Manns B.J., Klarenbach S., Tonelli M., Hemmelgarn B., Culeton B. The effects of nocturnal compared with conventional hemodialysis on mineral metabolism: a randomized-controlled trial., *Hemodial Int.* 2010; 14: 174-181
358. Wang A.Y., Ninomiya T., Al-Kahwa A. et al., Effect of hemodiafiltration or hemofiltration compared with hemodialysis on mortality and cardiovascular disease in chronic kidney failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63: 968-978
359. Wang CP, Lu LF, Yu TH, et al. Serum levels of total p-cresylsulphate are associated with angiographic coronary atherosclerosis severity in stable angina patients with early stage of renal failure. *Atherosclerosis* 2010; 211:579.
360. Wasse M., Beathard G, 23 - Vascular Access, Editor(s): Jonathan Himmelfarb, T. Alp Ikizler, Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation (Fourth Edition), Elsevier, 2019, Pages 361-378.e5, ISBN 9780323529785, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-52978-5.00023-9>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323529785000239>)
361. Weber GJ, Pushpakumar S, Tyagi SC, Sen U. Homocysteine and hydrogen sulfide in epigenetic, metabolic and microbiota related renovascular hypertension. *Pharmacol Res.* 2016 Nov;113(Pt A):300-312.
362. Weiner DE, Tighiouart H, Ladik V, et al. Oral intradialytic nutritional supplement use and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2014; 63:276.
363. Wetmore J., Collins A.J., 21 - Dialysis and End-Stage Kidney Disease: Epidemiology, Costs, and Outcomes, Editor(s): Jonathan Himmelfarb, T. Alp Ikizler, Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation (Fourth Edition), Elsevier, 2019, Pages 311-338.e4, ISBN 9780323529785, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-52978-5.000215>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323529785000215>)
364. Whalley G.A., Marwick T.H., Doughty R.N. et al. Effect of early initiation of dialysis on cardiac structure and function: results from the Echo substudy of the IDEAL Trial. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61: 262-270
365. Wigneswaran J, St Peter WL, Nissenson AR, Krishnan M, Faris R, Becker B, Lorch J. Redefining Medication Management in Dialysis: A Kidney Pharmacy Quality Pyramid. *Kidney Med.* 2019 Aug 20;1(5):307-314.

366. Wolley MJ, Hutchison CA. Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Oct 1;33(suppl_3): iii6-iii11.
367. Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the clinical relevance of providing increased removal of large middle molecules. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 805–814
368. Wu AW, Fink NE, Marsh-Manzi JV, et al. Changes in quality of life during hemodialysis and peritoneal dialysis treatment: generic and disease specific measures. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(3):743–753
369. Wu CC, Hsieh MY, Hung SC, et al. Serum Indoxyl Sulfate Associates with Postangioplasty Thrombosis of Dialysis Grafts. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:1254.
370. Wu H, Lau ESH, Yang A, Szeto CC, Ma RCW, Kong APS, Chow E, So WY, Chan JCN, Luk AOY. Trends in kidney failure and kidney replacement therapy in people with diabetes in Hong Kong, 2002-2015: A retrospective cohort study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2021 Jun 9;11: 100165.
371. Wu H., Li X., Zeng C., Zhang L., Song H., Kaiping Lv, "Analysis of Different Vascular Accesses on Dialysis Quality and Infection Risk Factors of Hemodialysis Patients", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2021, Article ID 4554417, 7 pages, 2021.
372. Wuepper A, Tattersall J, Kraemer M, Wilkie M, Edwards L. Determination of urea distribution volume for Kt/V assessed by conductivity monitoring. *Kidney Int*. 2003;64: 2262–71.
373. Xiaotong X. I. E., Hong L. I. U., Yan T. U., “Factors relating with autogenous arteriovenous fistula dysfunction in maintenance hemodialysis patients,” *Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation*, 2018, vol. 27, no. 5, 435 pages
374. Yamamoto, M., Matsumoto, T., Ohmori, H. et al. Effect of increased blood flow rate on renal anemia and hepcidin concentration in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 22, 221 (2021).
375. Yokoyama H, Kawaguchi T, Wada T et al. Biocompatibility and permeability of dialyzer membranes do not affect anemia, erythropoietin dosage or mortality in Japanese patients on chronic non-reuse hemodialysis: a prospective cohort study from the J-DOPPS II study. *Nephron Clin Pract* 2008; 109: c100–c108
376. Yusop NB, Yoke Mun C, Shariff ZM, Beng Huat C. Factors associated with quality of life among hemodialysis patients in Malaysia. *PLoS One*. 2013;8(12): e84152.
377. Zamani P, Mohammadi H, feyzi H. Comparison of Dialysis Adequacy in Permanent Vascular Access Methods. *jccnursing*. 2021; 14 (1) :1-7
378. Zanwar S., Jain P., Gokarn A. et al., “Antibiotic lock therapy for salvage of tunneled central venous catheters with catheter colonization and catheter-related bloodstream infection,” *Transplant Infectious Disease*, vol. 21, no. 1, Article ID e13017, 2019.
379. Zoccali C, Moissl U, Chazot C, et al. Chronic Fluid Overload and Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:2491.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Изследване на постигнатото качество на живот при пациенти на хронична диализа в УМБАЛ „Света Марина“ – гр. Варна

Анкетна карта

Три имена:

Демографски данни:

Пол:

Мъж Жена

Възраст:.....години

Данни за основно заболяване и съпътстващи състояния:

- От колко време сте на хемодиализа
.....
- Кое е основното заболяване , довело до включването Ви на диализа?
.....

Вашето усещане за здраве

-Физическо здраве

1. Като цяло, бихте определили вашето здраве като:

Отлично Добро Незадоволително

2. В сравнение с преди една година, как бихте оценили здравето си в момента ?

по-добре сега

същото като преди година

по -зле сега от преди година

3. Ограничава ли ви **вашето здравословно състояние в ежедневните Ви дейности –** домакинстване, пазаруване, вдигане , шофиране?

А/ Да Б/ Не В/ Не мога да определя

4. Спортувате ли?

А/ да, активно Б/ понякога В/ не спортувам

5. Определете степента на физическата си активност през деня

А/ лека Б/умерена В/интензивна

6. Можете ли да се самообслужвате-къпане, обличане, изправяне, навеждане?

А/ Да Б / не В/ не мога без чужда помощ

8. По колко километра вървите на ден

А/ 1км Б/ 3-4км В/ неподвижен съм

9. Изкачвате ли стълби без проблем? Колко етаж?

/ Да Б / Не В/ Не мога да определя

БРОЙ ЕТАЖИ, които изкачвам без проблем.

10. Изпитвате ли някакви болки през последната година?

А/ да Б/не В/ не мога да определя

11. Ако отговорът е ДА -Каква степен на телесни болки сте имали ?

А /леки Б/ умерени В/ силни Г/ нетърпими

12. Имали ли сте през последната година някой от следните проблеми в резултат на промяна във вашето ФИЗИЧЕСКО ЗДРАВЕ? Отговорете с да/не

а Намалили сте времето, прекарано на работа или други дейности , поради бъбречното си заболяване А/ да Б/ не в/ не мога да определя

б Изпълнявате по –малко задачи , отколкото бихте искали , поради бъбречното си заболяване

А/ да Б/не. в/ не мога да определя

-Емоционално здраве

1. През последната година имали ли сте ЕМОЦИОНАЛНИ проблеми (като чувство на депресия или тревожност)?

А/ да Б/ не В/не мога да преценя

2. Свързвате ли появата на ЕМОЦИОНАЛНИ проблеми (като чувство на депресия или тревожност) с включването на диализа?

А/да Б /не В/ не мога да определя

3. ЕМОЦИОНАЛНИТЕ проблеми (като чувство на депресия или тревожност) отразиха ли се върху вашето ежедневие ?

А/да Б/не В/Не мога да определя

4. Отразиха ли се ЕМОЦИОНАЛНИТЕ проблеми (като чувство на депресия или тревожност) върху провеждането на диализните процедури?.

А/да Б/не В/ Не мога да определя

5 .Следващите въпроси са за това как се чувствате емоционално през последната година

5.1. Чувствате ли се по-изнервен и раздразнителен?

А/да Б/не В/ Не мога да определя

5.2. Чувствахте ли се унил, толкова, че нищо не можеше да развесели

А/да Б/не В/ Не мога да определя

5.3. Имахте ли достатъчно енергия?

А/да Б/не В/ Не мога да определя

5.4. Чувствахте ли ли сте се отчаян?

А/да Б/не В/ Не мога да определя

5.5. Чувствахте ли се щастлив?

А/да Б/не В/ Не мога да определя

Вашето бъбречно заболяване:

1. Доколко за вас е вярно или невярно всяко от следните твърдения?

а Моето бъбречно заболяване пречи на моя живот -

А/да Б/не В/ Не мога да определя

б Твърде много от моето време се изразходва за да се справя с моето
бъбречно заболяване

А/да Б/не В/ Не мога да определя

с Чувствам се разочарован от справянето ми с моето бъбречно заболяване

А/да Б/не В/ Не мога да определя

2. Тези въпроси са за социалните ви отношения и влиянието на хемодиализата върху тях .

2.1 Работите ли?

А/ да Б/не В/ пенсионер съм

2.2 Как началникът ви прие новината, че сте на хемодиализа?

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

2.3 Усетихте ли промяна в отношението на колегите Ви?

А/ да Б/не В/ не мога да преценя

2.4 Трудно ли съчетавате работния си график с хемодиализните процедури?

А/да Б/ не В/ не мога да преценя

2.5 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

2.6 Усетихте ли промяна в отношението на приятелите ви?

А/ да Б/не В / не мога да преценя

3. През последната година до каква степен сте имали следните симптоми във връзка с вашето заболяване. Моля подчертайте вярното за вас.

3.1 болезненост в мускули – А/нямам Б/често В/ при всяка диализа

3.2 Болка или тежест в гърдите- А/нямам Б/често В/ при всяка диализа

3.3 Крампи- А/нямам Б/често В/ при всяка диализа

3.4 Сърбеж по кожата- А/нямам Б/често В/ при всяка диализа

3.5 Задух – А А/нямам Б/често В/ при всяка диализа

3.6 Припадъци или замаяност- А/нямам Б/често В/ при всяка диализа

3.7 Липса на апетит – А/нямам Б/често В/ при всяка диализа

3.8 Изтръпване в ръце или крака А/нямам Б/често В/ при всяка диализа

3.9 Гадене или раздразнен стомах? - А/нямам Б/често В/ при всяка диализа

3.10 Проблеми с вашия съдов достъп?

А/нямам Б/често В/ при всяка диализа

Моля уточнете какви са проблемите със съдовия достъп (нисък дебит /“хълцане“/, тромбоза /“запушване“, излязъл маншон, високо венозно налягане, честа нужда от репозиция, чести инфекции, нямам финансова възможност да си осигуря постоянен съдов достъп- катетър, фистула).....

.....

3.11 Колко време Ви е необходимо за възстановяване след диализа за връщане към нормалното си ежедневие и навици?

<1ч 1-2ч 2-4ч >4ч едно денонощие диализи те ме изтощават и не мога да се възстановя до следващата процедура.

3.12 Имате ли затруднения при концентрация или мислене?

А/да Б/не В/ Не мога да определя

3.13 Забравяте ли често?

А/да Б/не В/ Не мога да определя

3. 14 Станахте ли объркан с развитието на заболяването?

А/да Б/не В/ Не мога да определя

Ефекти на бъбречните заболявания върху ежедневието ви

1. Някои хора се притесняват от влиянието на бъбречните заболявания върху тяхното ежедневиe. Кое ви затруднява във вашето ежедневиe и в каква степен?

а /Ограничение на течности

А/да Б/не В/ Не мога да определя

б /Диетични ограничения

А/да Б/не В/ Не мога да определя

с/ ограничена възможност да пътувате

А/да Б/не В/ Не мога да определя

д /Да бъдеш зависим от апаратура, лекари и друг медицински персонал?

А/да Б/не В/ Не мога да определя

е /емоционален стрес и тревожност причинени от бъбречното ви заболяване?

Нямам , радвам се на живота, както и преди чувствам се по- потиснат и непрекъснато мисля за бъбречното си заболяване след започването на диализа изпаднах в депресия

ф /Промени ли се Вашият сексуален живот?

да не немога да определя

г /Промени ли се грижата ви за Вашият външен вид?

да не немога да определя

h/ Моля оценете съня си

- Събуждате се през нощта и трудно заспите отново
- Спите достатъчно
- Оставате сънлив през деня?

Удовлетвореност от грижите

1 . Доволни ли сте от отношението и грижата, на медицинския персонал?

А/ да Б/не В/ не мога да определя

2. Доколко е вярно или невярно всяко от следните твърдения?

а /Диализният персонал ме подкрепя да се справя с моето бъбречно заболяване

А/да Б/не В/ Не мога да определя

б/ Диализният персонал ме подкрепя за преодоляване на тревожността и депресията

да не не мога да определя

д/диализният персонал ми дава достатъчно разяснение относно моето бъбречно заболяване и състояние

да не не мога да определя

е/диализният персонал реагира адекватно при спешен случай

да не не мога да определя

ф/Диализният персонал е достатъчно компетентен и квалифициран

да не не мога да определя

г/ Медицинския специалист отделя достатъчно време за общуване с Вас?

да не не мога да определя

3. Доволни ли сте от прилаганото Ви медикаментозно лечение?

да не не мога да определя

4. Доволни ли сте от осигурената си закуска по време на диализа?

да не не мога да определя

5.Доволни ли сте от осигурения транспорт?

да не не мога да определя

6. Смятате ли че седмичния Ви брой процедури е достатъчен?

да не не мога да определя

7. Когато имате здравословен проблем

посещавам личния си лекар идвам в диализния център, защото имам повече доверие на лекарите там самолекувам се

Благодарим ви, че попълнихте тази анкета!