
МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“

КАТЕДРА ПО НЕФРОЛОГИЯ, ХЕМАТОЛОГИЯ И ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ

Д-р Милена Янкова Стоименова

ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА КОРЕКЦИЯ НА НЯКОИ ОТКЛОНЕНИЯ
НА КАЛЦИЕВО-ФОСФАТНИЯ МЕТАБОЛИЗЪМ И
КОСТНАТА ОБМЯНА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА
БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен „доктор“

по научна специалност „Нефрология“

Научен ръководител:

Проф. д-р Васил Величков Тодоров, д. м. н.

Плевен, 2023 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

I.	Използвани съкращения	4
II.	Увод	6
IV.	Литературен обзор	7
	Хронично бъбречно заболяване. Хронична бъбречна недостатъчност – определение, епидемиология и социално значение	7
	Нарушения в минералната обмяна и костния метаболизъм при хронично бъбречно заболяване	11
	1. Патогенеза на нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм при ХБЗ	12
	2. Биохимични параметри на нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм при хронично бъбречно заболяване	14
	2.1. Калций	15
	2.2. Фосфати	16
	2.3. Паратиреоиден хормон	17
	2.4. 25-хидрокс витамин D	19
	2.5. Калцитриол	21
	2.6. Алкална фосфатаза	21
	2.7. Други фактори с отношение към минералната обмяна и костния метаболизъм при ХБЗ – магнезий, витамин К, възраст	22
	3. Костта и костен метаболизъм при ХБЗ. Диагностични възможности	27
	4. Извънкостни калцификати	39
	5. Нарушенията в минералната обмяна и костния метаболизъм – рисков фактор за неблагоприятни събития и изход при пациентите с ХБЗ	42
	6. Терапия на нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм при пациенти с ХБЗ стадий 5D	45
	7. Нарушения в минералната обмяна и костния метаболизъм – причини за различия на световно и регионално ниво	54
IV.	Цел и задачи	57
V.	Материали и методи	58
VI.	Резултати	63
	Демографска характеристика	63

Характеристика на нарушенията на минералната обмяна и костния метаболитизъм при ХБЗ в стадий 5D, на хемодиализа	72
Серумен калций	72
Серумен фосфор	74
Калциево-фосфатно производство	75
Паратиреоиден хормон	75
Тотална алкална фосфатаза	77
Витамин D	78
Серумен магнезий	80
Костна болест	82
Извънкостни калцификати	86
Анализ на провежданата терапия	89
Витамин D рецепторни активатори	89
Фосфатни уловители	92
Лечение със синакалцет	99
Пациенти без терапия	101
Колаборативност на пациентите	102
Терапевтични резултати	104
Изход от изследването	117
VII. Обсъждане	119
VIII. Заключение и изводи	142
IX. Приноси	145
X. Библиография	147

Използвани съкращения:

АКБ – адинамична костна болест

АФ – алкална фосфатаза

БЛЗ – бъбречно заместващо лечение

BDP – витамин D рецептори

BDPA – витамин D рецепторни активатори

ВОКБ – високо обменна костна болест

ВХПТ – вторичен хиперпаратиреоидизъм

ГФ – гломерулна филтрация

ДВД – дефицит на витамин D

ИБС – исхемична болест на сърцето

ИТН – индекс на телесна маса

к-АФ – костна алкална фосфатаза

МКП - минералната костна плътност

МОКМ – минерална обмяна и костен метаболизъм

HBD – недостатъчност на витамин D

НОКБ – ниско обменна костна болест

ПТек – паратиреоидектомия;

ПТХ, и-ПТХ – интактен паратиреоиден хормон

ПЩЖ – паращитовидни жлези

РОД – ренална остео дистрофия

т-АФ – тотална алкална фосфатаза

ТХБН – терминална хронична бъбречна недостатъчност

ХБЗ – хронично бъбречно заболяване

ХБН – хронична бъбречна недостатъчност

ХД - хемодиализа

DOPPS - Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study;

DXA – dual-energy X-ray absorptiometry

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

FGF23 - Fibroblast growth factor 23

FRAX - Fracture Risk Assessment Tool

KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes

NKF-KDOQI - National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

RANKL - Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand

TMV – Търновър, минерализация, обем

URR - Urea reduction ratio

USRDS - United States Renal Data System

УВОД

В последните десетилетия хроничните бъбречни заболявания се нареждат сред най-значимите социални заболявания в световен мащаб. Засягайки приблизително 10% от световната популация те се свързват с нарастващ риск за сърдечно-съдова заболяемост, костни фрактури и преждевременна смърт.

Нарушенията в минералната обмяна и костния метаболизъм са основен фактор за рисковият здравен профил на пациентите с хронично бъбречно заболяване. Възникващи рано с нарушаването на бъбречната функция, те са почти универсални в стадия на хроничната бъбречна недостатъчност. Определени като част от сложен клиничен синдром хиперкалциемията, хиперфосфатемията, вторичният хиперпаратиреоидизъм, реналната остеодистрофия и извънскелетните съдови калцификати са асоциирани с неблагоприятни здравни събития и изход в диализната популация пациенти. Въпреки постигането на значителен напредък в теоретичните знания, в създаването на нови медикаменти и правила за успешна терапия, смъртността сред пациентите с хронична бъбречна недостатъчност остава висока.

Постигането на терапевтичните цели при всички пациенти в реалната клинична практика е непостижимо, поставяйки въпроса за факторите отговорни за несъответствието между световните правила и локалните практики и резултати. Поради това непрекъснатото мониториране на нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм, в аспекта на особеностите на изследваната популация, клинично-лабораторната изява, комплексната оценка на провежданата терапия, възможностите за тяхната корекция, постигнатите резултати и съществуващите резерви за тяхното подобряване в световен и регионален мащаб остава актуален проблем. То съдейства за поддържане на бдителността и стремежа на медицинските специалисти за подобряване на здравното благополучие на отделния пациент и обществото като цяло.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Хронично бъбречно заболяване. Хронична бъбречна недостатъчност – определение, епидемиология и социално значение

Хроничната бъбречна недостатъчност (ХБН) е клиничен синдром на прогресивно и необратимо увреждане на бъбречната функция, в резултат на разрушаване и редукция на нефронната маса, в хода на първично или вторично хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) и Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) дефинират ХБЗ като патологично състояние, характеризиращо се с нарушение в бъбречната структура или функция, персистиращи за период от три или повече месеца, независимо от причината. Според величината на гломерулната филтрация (ГФ) се определят пет стадия в прогресията на ХБЗ, а според тежестта на съпътстващата ХБЗ албуминурия - три допълнителни категории А1, А2 и А3 - табл. 1 и 2 (1, 2).

Таблица 1. Стадии на хронично бъбречно заболяване.

Стадий на ХБЗ	ГФ (ml/min/1,73 m ²)	Бъбречна функция
Стадий 1	≥90	Нормална или висока
Стадий 2	60–89	Леко намалена
Стадий 3а	45–59	Леко до умерено намалена
Стадий 3б	30–44	Умерено до силно намалена
Стадий 4	15–29	Силно намалена
Стадий 5	<15	Бъбречна недостатъчност

ГФ ≥90 и 60–89 ml/min/1,73 m² покриват критериите за ХБЗ само при наличие на други данни за бъбречно заболяване (2).

Таблица 2. Категории албуминурия при хронично бъбречна заболяване.

Категории	AER (mg/24 ч.)	uACR		Протеинурия
		(mg/mmol)	(mg/mmol)	
A1	≤30	≤3	≤30	Нормална или леко повишена
A2	30-300	3-30	30-300	Умерено повишена
A3	≥300	≥30	≥300	Значително повишена

AER – скорост на екскреция на албумина, uACR – албумин-креатининово отношение в урината (2).

ХБН е крайният стадий 5 в развитието на ХБЗ. От своя страна той се класифицира като ХБЗ стадий 5 - предиализен, ХБЗ 5D – ХБН в стадий 5, на диализно лечение и ХБЗ 5T – пациенти с ХБН, на които е проведена бъбречна трансплантация (1, 2).

ХБЗ е важен обществен здравен проблем в световен мащаб. Причина за това е изключителното му влияние върху здравното благополучие на отделния индивид и обществото като цяло. В последните десетилетия бе доказано, че ХБЗ е независим рисков фактор за повишена сърдечно-съдова и обща смъртност, както и за неблагоприятен изход при други заболявания (3, 4).

Честотата на ХБЗ варира в различните страни и изследваните популации, зависи от пола, възрастта, етническата принадлежност, социално-икономически и културни условия, стила и начина на живот и показва ясно изразена тенденция за нарастване в целия свят (2). През 2017 година в света са регистрирани 843,6 милиона случаи на ХБЗ във всички стадии (4). Броят на пациентите с ХБЗ надхвърля броя на хората с диабет, остеоартрит, хронична обструктивна белодробна болест, астма или депресивни разстройства (5). През 2017 г. честота на ХБЗ в световен мащаб възлиза на 9,1% (8,5 - 9,8%), от които 5,0% са с ХБЗ стадий 1 и 2, 3,9% с ХБЗ в 3 стадий, 0,16% с ХБЗ в стадий 4, 0,07% с ХБЗ 5 стадий, пациентите на диализа с ХБЗ 5D възлизат на 0,041%, а болните с бъбречна трансплантация се изчисляват на 0,011% (5). Коригираната по възраст честота на ХБЗ е по-висока при жените с 1,29 пъти в сравнение с мъжете, но броят на мъжете започващи бъбречно заместващо лечение (БЗЛ) е 1,47 пъти по-висок от този на жените. Некоригираната по възраст честота на ХБЗ е нараснала с 29,3% за периода 1990-2017 година макар, че за същият период повъзrastовата честота в световен мащаб е стабилна. Епидемиологични проучвания в редица страни като САЩ, Норвегия, Великобритания показват данни за забавен растеж или стабилизиране на честотата на ХБЗ през последните десетилетия, с неясни причини, въпреки нарастване на рисковите фактори за ХБЗ (затлъстяване и диабет) (6, 7, 8).

В световен мащаб достъпността до БЗЛ се е увеличила от 1990 до 2017 година (9) и към 2017 година пациентите с **терминална ХБН (ТХБН)**, провеждащи БЗЛ надхвърля 2,5 милиона. Очаква се броят има да се нарасне приблизително два път на 5,4 милиона през 2030 година (10). При всички възрастови групи нараства и честотата

на новите случаи (новозапочващи БЗЛ) на диализно лечение и бъбречна трансплантация с 43,1% и 34,4% респективно (1990-2017) (9).

По данни на ERA-EDRA Annual Report 2019, в Европа през 2019 година, 89579 души са **започнали** бъбречно заместващо лечение поради ТХБН, което възлиза на честота 132 р.м.р. при обща популация от 680,3 милиона души, т. е. 1 на 7500 европейци е започнал БЗЛ. В 62% от започналите БЗЛ са мъже, 54% са на възраст над 65 г., а 21% са с основно бъбречно заболяване диабетна нефропатия. Възрастта на тази група пациенти е с медиана 60,5 години. 84% от пациентите са започнали лечение с хемодиализа (ХД), 11% от тях с перитонеална диализа, а при 5% е осъществена преемптивна бъбречна трансплантация. С нарастване на възрастта на пациента нараства относителния дял на ХД за сметка намаляване делът на ПД и преемптивната БТ (11). Към 31 декември 2019 година **пациентите с БЗЛ** са 607320 или 893 р.м.р. или 1 на всеки 1000 европейци провежда бъбречно заместващо лечение (11). Пациентите са с преобладаващ мъжки пол 61%, а 15% от тях са с основно бъбречно заболяване диабетна нефропатия, 43% от пациентите са на възраст над 65 години. Петдесет и осем процента от пациентите провеждат ХД лечение, 5% са на ПД и 37% живеят с функциониращ графт. Медианата на възрастта на пациентите с БЗЛ е 60,5 г. Аналогични са данните и за САЩ (12).

В края на 2018 г. населението на България наброява 7000000 души, от които 1091 пациента са започнали ХД лечение. Некоригираната честота на пациентите с ТХБН е 156/р.м.р. С основно бъбречно заболяване захарен диабет са 29%. Общо 4464 души са на поддържащо БЗЛ, като некоригираната честота на пациентите на БЗЛ е 638/р.м.р. (13).

ХБЗ са важен здравен фактор и обществен здравен проблем, не само поради риска за достигане на ТХБН и необходимост от скъпо струващо БЗЛ, но и поради факта, че са независим рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), мозъчно-съдови инциденти и са една от водещите причини за смърт в света (3, 4, 14).

През 2017 година ХБЗ са причина за 1,2 милиона **смъртни случаи** в Света. В допълнение 7,6% от всички случаи на смърт поради ССЗ през същата година, или в абсолютен брой 1,4 милиона смъртните случая се дължат на ССЗ в резултат на нарушена бъбречна функция. Заедно, смъртността поради ХБЗ и поради ССЗ в резултат на нарушена бъбречна функция представляват 4,6% от случаите на смърт по

всички причини. Очаква се към 2040 година смъртните случаи от ХБЗ да достигнат между 2,2 и 4,0 милиона (15). В световен мащаб общата смъртност от ХБЗ, независимо от възрастта е нараснала с 41,5% за периода от 1990 до 2017 г., докато коригираната по възраст смъртност за същия период остава стабилна, с промяна само от 2,8%. Ако през 1990 г. ХБЗ се нареждат на 17 място сред водещите причини за смърт, то през 2017 г. е вече на 12 място от 133 заболявания. Така в световен мащаб ХБЗ стават по-честата причина за смърт в сравнение с туберкулозата или СПИН, а общият брой смъртни случаи по причина на ХБЗ почти се изравнява с този от пътните инциденти. В допълнение на това през 2017 г. ХБЗ са причина за 7,3 милиона **години преживени с увреждане** (years lived with disability), за 28,5 милиона **изгубени години живот** (years of life lost) и за общо 35,8 милиона **години живот адаптирани към уврежданията** (disability adjusted life-years). Към тях още 25,3 милиона години живот адаптирани към уврежданията са резултат от сърдечно-съдови заболявания поради нарушена бъбречна функция. ХБЗ в стадий 5 и 5D са отговорни респективно за 40 и 22% от годините преживени с увреждания при всички пациенти с ХБЗ (16).

Пациентите с ХБЗ достигнали 5D стадий са със значително намалена **очаквана продължителност на живота** в сравнение с хората от съответната възрастова група, но без ХБЗ. Продължителността на живота на пациентите провеждащи диализа за периода 2014-2018 г. е била 70% по-къса в сравнение с общата популация. През 2018 г. смъртността при диализните пациенти на възраст 66-74 г. е 10 пъти по-висока при мъжете и 15 пъти по-висока при жените, отколкото при съответните групи пациенти с терминална ХБН, но без диализно лечение. За периода 2009-2018 г. коригираната обща смъртност при пациентите на диализа намалява, но остава два пъти по-висока от смъртността поради сърдечна недостатъчност и 2,5 пъти по-висока от смъртността поради неоплазма. По данни от USRDS, през 2019 година трите основни известни причини за смърт при пациентите на диализа са аритмии и сърдечен арест в 44,9%, отказ от диализа в 19,6% и сепсис в 6,5% от случаите. Повече от половината от случаите със смъртен изход са поради сърдечно-съдови причини (12).

Нарушения в минералната обмяна и костния метаболизъм при хронично бъбречно заболяване

Множество фактори възникващи в еволюцията на ХБЗ са отговорни за асоциираната с ХБЗ висока обща и сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност. Това са реналната анемия, нарушенията в електролитния и алкално-киселинния баланс, влошеният липиден метаболизъм, нарушенията в хидратационния статус на пациента, повишената концентрация на уремийни токсини, оксидативен стрес, възпаление и други. Редица епидемиологични проучвания показват, че нарушенията в минералната обмяна и костния метаболизъм (МОКМ) при ХБЗ играят ключова роля за повишения сърдечно-съдов риск и смърт при пациентите с нарушена бъбречна функция и особено тези в стадий 5D (17, 18, 19, 20).

В здравия организъм калциево-фосфатна обмяна и костния метаболизъм се контролират от паратиреоидния хормон (ПТХ), активният метаболит на витамин D - 1,25(ОН)2D3 калцитриол и фибробластния растежен фактор 23 (FGF23) с неговият ко-фактор Klotho. Важно значение в обмяната имат четири основни ефекторни органа: бъбреци, парашитовидни жлези (ПЩЖ), интестиналният тракт и костите. С намаляване на ГФ, ролята на бъбреците в контрола на калциево-фосфатната обмяна отпада постепенно и води до отклонения в минералната обмяна и костния метаболизъм. Нарушенията в МОКМ са едно от най-честите усложнения в хода на ХБЗ, изявят се рано в еволюцията им (стадий 2), а при ГФ под 30 ml/min са почти универсални. **Тяхната прогресия продължава и се задълбочава в стадия на терминална ХБН и в хода на бъбречно-заместващото лечение (21).**

През 2006 г. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) въвежда терминът минерални и костни нарушения при ХБЗ и ги определя като клиничен синдром, обединяващ отклоненията в биохимичните маркери (серумен калций, фосфати, паратиреоиден хормон (ПТХ), витамин D), в костния метаболизъм и структура (костния обмен, обем, минерализация, линеарен растеж и здравина) и извънкостното калцифициране на съдовата стена и други тъкани в организма. Обединението на тези отклонения се налага, поради доказателствата за тяхната асоциация с намалено качество на живот, висок риск за смърт и костни фрактури при пациентите с ХБЗ. KDIGO препоръчва понятието ренална остеодистрофия да се

използва за костната патология, свързана с развитието на ХБЗ, която може да бъде оценена хистоморфометрично с помощта на костна биопсия (22, 21).

1. Патогенеза на нарушенията на минералната обмяна и костен метаболизъм при хронично бъбречно заболяване

Според класическите разбирания за патогенезата на нарушенията в МОКМ при ХБЗ, с намаляването на нефронната маса се ограничава фосфатната екскреция и активността на 1-алфа хидроксилазата в бъбреците. Развиващата се фосфатна ретенция понижава допълнително активността на 1-алфа хидроксилазата и нивото на активния $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ с цел да се понижи фосфатната резорбция в гастроинтестиналния тракт. Намаленото ниво на калцитриола редуцира калциевата резорбция в интестинума, а резултатът от това е намалена стимулация на калций-чувствителните рецептори на ПЩЖ с последваща повишена синтеза и секреция на ПТХ. Допълнително, пониженото ниво на $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и фосфатемията активират продукцията на ПТХ, което може да доведе до развитието на вторичен хиперпаратиреоидизъм (ВХПТ). Повишената активност на ПТХ активира костния търновър и резорбцията на костта, предизвиквайки структурни промени в костната тъкан и намалена костна якост. С увеличаване на освобождаването на калций от костта и повишаването на калциево-фосфатното произведение се създава предпоставка за формиране на съдови калцификати (23). По настоящем редица проучвания сочат, че повишените кръвни и костни нива на фибробластния растежен фактор 23 (FGF23) в отговор на фосфатната ретенция са първия феномен в патогенезата на нарушенията на МОКМ при ХБЗ, още преди появата на горе посочените отклонения (24, 25). Физиологичната роля на фосфатонина FGF23 е да понижи фосфатното ниво чрез намаление на експресията на тип II натриево-фосфатни ко-транспортни в проксималните тубулни епителни клетки, с последваща редукция на фосфатната тубулна резорбция. Допълнителен ефект FGF23 осъществява чрез понижаване на активността на 1α -хидроксилазата и повишаване активността на 24 -хидроксилазата (26). Това води до последваща намалена конверсия на $25(\text{OH})\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и повишена метаболизация на последния (27). Така според „trade-off“ - „хипотезата за компромиса“ ранното повишение на FGF23 в

отговор на намалената нефронна маса е компенсаторния механизъм за поддържане на нормофосфатемия, но с временен ефект и с цената на нежелани сърдечно-съдови странични ефекти (25, 28). С намаляване на ГФ, нарастващата фосфатна ретенция допълнително стимулира продукцията на FGF23 и чрез редукция на ниво на $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ води до развитие на вторичен хиперпаратиреоидизъм. Невъзможността на FGF23 да увеличи фосфатурия, която да неутрализира фосфатната задръжка при напреднало ХБЗ може да се обясни с ниските нива на серумния Klotho, както и в недостатъчната експресия на тъканен Klotho и FGF23-рецептор 1 в ПЩЖ и бъбреците. FGF23 осъществява своето действие в бъбречната тъкан свързвайки се със своя рецептор чрез трансмембранный протеин Klotho. Така Klotho е задължителен ко-рецептор за действието на FGF23 в бъбречната тъкан, а неговата разтворима фракция има ефект на плеотропен фактор (29). Klotho е отговорен за структурните промени в FGF23-рецептор 1, които го превръщат в специфичен за FGF23 рецептор (30, 31). ХБЗ се разглеждат като състояние на дефицит на Klotho – тъканен и разтворим, а повишеното ниво на FGF23 допълнително намалява експресията на Klotho. Оформя се порочен кръг – дефицитът на Klotho стимулира нарастване на нивата на FGF23, което от своя страна потиска продукцията на Klotho (30).

Високите нива на FGF 23 имат роля в прогресията на ХБЗ и независимо от нивото на Klotho в развитието на лявокамерна хипертрофия и в повишена заболяемост и смъртност при пациентите с ХБЗ (32).

Редица други циркулиращи фактори, допълват действието на FGF23 в патогенезата на костните, съдовите и миокардните нарушения при ХБЗ. Така например локалните възстановителни процеси в бъбрека включват активирането на Wnt - сигналния път и водят до авторегулаторно повишена продукция на склеростин и Dickkopf-свързан протеин 1 - инхибитори на Wnt-сигналния път (33). Те от своя страна потискат костната формация и потенцират развитието на съдовите калцификати (34).

За развитието на ВХПТ важно значение има още и формиращата се в условията на ХБЗ периферна резистентност към действието на ПТХ, както и намалена чувствителност на ПЩЖ към активиращи или потискащи въздействия. Намалена е експресията и чувствителността на витамин D рецепторите (VDR) в периферните тъкани, включително в клетките на ПЩЖ, както и експресията на Ca-чувствителните

рецептори на паратироидните клетки. Продължителното активиране на ПЩЖ води до развитие на хиперплазия на тъканта, която може прогресира до нодуларна хипертрофия и загуба на контрол по механизмите на обратната връзка. Оформя се автономно функциониращ аденом на ПЩЖ (35). **Честотата на ВХПТ** зависи от стадия на ХБЗ и варира между 20 и 80% при напреднал стадий на ХБЗ (36). Относителният дял на пациентите на диализно лечение в САЩ с нива на паратиреоиден хормон над 600 pg/ml се е увеличил в последното десетилетие от 11 на 23%. До известна степен този резултат се обяснява с разширените таргетни стойности на ПТХ препоръчани от KDIGO (37). Терапевтично резистентния ВХПТ е късен стадий в развитието на последния и може да бъде обяснен с нодуларната хиперплазия на ПЩЖ и свързаните с нея намалена експресия на VDR и Са-чувствителните рецептори на паратиреоидните клетки (38). Персистиращо високите серумни нива на ПТХ водят до засилена костна резорбция, освобождаване на калций и фосфати в кръвта и развитие на хиперкалциемия и хиперфосфатемия. Едни от най-важните последствия на рефрактерния ВХПТ са повишеният риск за фрактури, оформяне и прогресия на съдови калцификати (39). Хиперфосфатемията е ключов фактор стимулиращ остеогенната транс-диференциация на съдовите гладкомускулни клетки, с последващо натрупване на калций и фосфати в съдовата стена. Освен чрез хиперфосфатемията, ексцесивно повишеният ПТХ допринася директно за съдовата калцификация (40, 41). Високите нива на ПТХ (над 600-800 pg/ml) се асоциират още с висок риск за смъртност по всички причини (42, 43).

2. Биохимични параметри на нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм при хронично бъбречно заболяване

Отклоненията в серумните нива на биохимичните маркери - калций, фосфатите, ПТХ, АФ и 25(ОН)D се установяват често в еволюцията на ХБЗ. Те могат да бъдат засечени още в стадий 3, но наличието им, тежестта и скоростта с която се променят варират между отделните пациенти. Нарушенията в биохимичните показатели са израз на развиващите се отклонения в комплекса на МОКМ при ХБЗ и средство за диагнозата на последните, за определяне и проследяване ефекта на провежданото лечение. По определение нарушенията на МОКМ при ХБЗ изискват наличие на

отклонение в поне на един от биохимичните показатели. Мониторирането им следва да започне от ХБЗ стадий 3, а честотата на последващия контрол да се определя от наличието и тежестта на нарушенията, скоростта на прогресията на ХБЗ и в зависимост от провежданата терапия. В стадий 5D оптималният контрол според KDIGO може да бъде провеждан ежемесечно за серумните калций и фосфати, а за ПТХ на всеки 6 до 12 месеца. Нивото на алкалната фосфатаза е препоръчително да се изследва на 12 месечен интервал или по-често в случаите на повишен ПТХ. Честотата на изследване следва да се увеличи при засичане на вече налични отклонения или в хода на медикаментозното лечение. Нивата на 25(ОН)D трябва да бъдат контролирани, за да се установи изходния витамин D статус на пациента и последващите промени в него, в хода на терапевтични интервенции. Поради възможните индивидуални, постпрандиални, денонощни и сезонни вариации на показателите, терапевтичните решения трябва да се ръководят повече от очертаващата се тенденция в нивото на съответните показатели, а не от техни единични стойности (22).

2.1. Калций

Калцият е един от най-представените елементи в човешкият организъм, който има важно значение в изграждането на скелета (над 99% от общото му количество е под минерализирана форма в костта), но също играе роля в множество процеси в човешкия организъм като кръвосъсирването, невро-мускулната проводимост, мускулния тонус, в екскреторната функция на жлезите, във функцията на клетъчната мембрана и други (44). При здравите индивиди нормалните му серумни нива варират в тесни граници между 2,1 и 2,5 mmol/L и показват минимални 24 часови колебания. Те представят по-малко от 1% от общото количество калций в организма и не са информативни за общия калциев баланс. Общият серумен калций е най-често използвания показател за оценка на калциевия статус на пациента. В кръвта, освен йонизираната му фракция съставляваща 48% от калция, около 40% от него се свързва с протеини, главно албумин, а останалите 12% с фосфати, лактати, цитрати и бикарбонати. В условия на намален плазмен албумин, измерването на общият калций не отразява правилно калциевия статус на болния. За коригирането на нивото на тоталния калций според нивото на серумния албумин са предложени различни

формули, но в до 30% от пациентите те не предсказват коректно калциевото ниво в сравнение с директно измерения йонизиран калций. Скорошни данни показват, че използването на коригирания спрямо нивото на серумния албумин калций няма предимства пред използването на тоталния калций. Макар йонизираната фракция на калция да е по-точен показател за калциевото ниво, изследването и изисква по-скъп метод и не намира повсеместно, рутинно приложение в ежедневната практика (45).

Нарушената калциево-фосфатна хомеостаза и/или провежданата терапия при пациентите с ХБЗ са причина за възможни отклонения в нивата на калция както в посока на хипокалциемия, така и към хиперкалциемия. В стадия на диализно лечение допълнителни фактори се явяват: интрадиализните промени в серумните нива на калция, концентрацията на диализатния калций, развиващата се хемоконцентрация след ХД сеанс и последващата хемодилуция в междудиализния период, продължителността на междудиализния период към момента на изследването (къс период – по-високи нива на калция) и други (46). KDIGO препоръчва при пациентите на диализно лечение серумният калций да бъде поддържан в нормални за общата популация граници. Поради данни от клинични проучвания, асоцииращи високият серумен калций с висок сърдечно-съдов риск и смъртност при диализните пациенти (сигнификантно повишение на риска при калция над 2,85 mmol/L) се акцентира върху необходимостта да бъде избягвано състояние на хиперкалциемия. Това може да се постигне чрез ограничаване на дозата на калций-съдържащи фосфатни уловители, избягване на „рутинна“ употреба и предозиране на калцитриол, точна преценка на подходящият фосфатен уловител – съдържащ и несъдържащ калций, диализа с концентрация 1,25 и 1,50 mmol/L на калция в диализния разтвор и други (22, 46). Необходимо е оценката на калциевите нива да бъде в контекста на провежданата терапия и взаимната зависимост на биохимичните показатели на МОКМ (22).

2.2. Фосфати

Серумната концентрация на неорганичните фосфати (хидроген- и дихидроген фосфати), често наричани още серумен фосфат или фосфор се контролира на нива 0,81-1,45 mmol/L в нормалната хомеостаза. Фосфорът е най-разпространеният анион в организма, участващ в структурата на скелета и костната минерализация, в обмяната на енергията в клетките, регулацията на рН, междуклетъчните сигнали и

много други. 85% е минерализиран в костта, 14% от него е вътреклетъчно локализиран и по-малко от 1% е представен в екстрацелуларните течности. За разлика от нивата на калция, тези на серумните фосфатите и фосфатурията показват значими вариации в денонощието (надир сутринта на гладно), постпрандиално, в зависимост от дължината на между-диализния период и провежданата терапия, рН на средата (ацидозата повишава нивата на фосфора), глюкозната концентрация и други (46, 47). Поради това се приема, че тенденцията в нивата на фосфатите има по-голяма значение за определяне на терапевтичното поведение, а не отделните измерени стойности. В диализния стадий на ХБЗ терапевтичните цели трябва да бъдат насочени преди всичко към недопускане развитието на прогресивно нарастваща и персистираща хиперфосфатемия, поради асоциацията и с множество неблагоприятни ефекти като развитие на ВХПТ, екстраскелетни калцификати, риск за фрактури, повишен риск за смърт. Повишението на относителния риск за смърт нараства при стойности над 1,8 mmol/L и се увеличава значително при стойност над 1,9 mmol/L (46, 48). Ниските стойности на серумните фосфати също се свързват с повишен риск за смърт (46). Така корекция на фосфатните нива трябва да цели достигане на нормални или близки до нормалните серумни нива на фосфора (49).

2.3. Паратиреоиден хормон

Синтезиран от главните клетки на ПЩЖ, ПТХ е полипептид с 84 аминокиселинни последователности. В циркулацията, 10-20% от ПТХ е в интактна и биоактивна форма (1-84), а останалата част е съставена от С-терминални и N-терминални фрагменти отделени при секрецията на хормона или образувани в резултат метаболизирането му в черния дроб и бъбреците (50). Те имат по-дълъг полуживот от интактния ПТХ (и-ПТХ) и при измерването му могат да представят до 80% от нивото на ПТХ при здрави индивиди. При ХБЗ нивата на ПТХ фрагментите се увеличава в циркулацията (51).

Кои са оптималните нива на ПТХ при пациентите с ХБЗ, включително тези в стадий 5D, на диализно лечение е все още неясно. Причина за това е сложният контрол на нивата на хормона и неговото участие в поддържане на калциево-фосфатния и костния метаболизъм. Като лабораторен показател той се използва за оценка на функцията на ПЩЖ, но и като сурогатен маркер за костния търновър при

липсата на костна биопсия и възможност за хистоморфометрично уточняване. Физиологичната синтезата и секрецията на ПТХ има осцилаторен характер, а най-важният определящ я фактор е серумното ниво на йонизирания калций. Допълнително регулаторно значение имат хиперфосфатемията, понижените нива на калцитриола и FGF23, но също и хиперкалциемията и повишените нива на калцитриола, които потискат ПТХ-синтезата. Нивата му в кръвта зависят още от начина на вземане на кръвната проба (серум, цитратна плазма или EDTA-плазма), времето на изследването (спрямо момента на вземане на пробата), от вида (генерация) на метода на изследването и неговата чувствителност и вариабилност. Ето защо, тенденцията в серумното ниво на ПТХ, а не единични абсолютни стойности има по-голямо значение за диагностичната интерпретация и избора на подходящата терапия. Според препоръките на KDIGO при пациентите на диализа нивата на ПТХ трябва да бъдат поддържани в границите на 2 до 9 пъти над нивото на горната нормална стойност (65 pg/ml). Според правилата на KDOQI, таргетните стойности са 150-300 pg/ml, а по данни от COSMOS - проучване сред диализни пациенти в 20 европейски страни, най-голямо подобрението на преживяемостта на диализно болните се постига при нива на ПТХ между 168 – 674 pg/ml, които според авторите могат да бъдат прицелни нива при европейските диализни пациенти (22, 52, 53).

При висока специфичност, но ниска чувствителност, ПТХ >300 pg/ml (по K/DOQI) или >9 пъти над горната граница на нормата (по KDIGO) се асоциира с висок костен обмен, а стойности <150 pg/ml или <2 пъти над горната граница на нормата се приемат като критерий за нисък костен turnover (54). Налице са данни, че съществуват популационни различия в нивата на ПТХ кореспондиращи с висок костен обмен. При изследване на минералната костна плътност и биохимичните маркери за предсказване на костни фрактури сред 485 японски хемодиализни пациенти, S. Ishimori et al. определят като cut-off ниво на ПТХ предсказващо висок костен обмен – 347 pg/ml. Авторите установяват повишен риск за фрактура от всеки тип при ниво на ПТХ <150 (HR=3,47, p<0,01) и >300 (HR=5,88, p<0,0001) в сравнение с нивото 150-300 pg/ml (55). Много съсловни организации са изработили свои локални правила в лечението на нарушенията на МОКМ, изхождайки от общите насоки. В България подобни изследвания и правила все още липсват.

Ниското и високо серумно ниво на ПТХ се асоциира и с повишена обща и сърдечно-съдова смъртност при пациентите на поддържаща хемодиализа (56, 53, 57, 58). E. Streja et al. установяват, че повишението на ПХТ от <150 pg/ml на 150-300 pg/ml е свързано с по-ниска смъртност (59). В изследвания на други автори, по-ниска смъртност при пациентите с ХБЗ 5D е налице при ПТХ между 150-300 pg/ml (2-5 пъти над горната нормална стойност) или 400 (6 пъти над горната нормална стойност), макар да не се доказва причинно-следствена връзка (60, 54).

Персистиращите отклонения под и над препоръчителните нива на ПТХ, изискват внимателно изследване на пациента за рискови фактори, начало или корекция на провежданата терапия. Патологично повишените нива на ПТХ изискват терапия с вит. D и вит. D аналози, калцимитетици, корекция на хиперфосфатемията. Ниските нива на ПТХ могат да бъдат повлияни с корекция в терапията при подозиран ятрогенен ефект, диализа с концентрация 1,25 mmol/L на диализатния калций, рекомбинантен ПТХ.

2.4. 25-хидрокс витамин D

25(OH)D представя сумата от нивата на 25(OH)D₂ – ergocalcidiol и 25(OH)D₃ – calcidiol, получени от метаболизирането на витамин D₂ - ергокалциферол и витамин D₃ - холекалциферол в черния дроб. Поради дългият полуживот до три седмици и фактът, че включва хранителния и синтезиран в кожата витамин D, измерването на серумното ниво на 25(OH)D се счита за най-подходящия вариант на изследване за оценка на витамин D статуса на индивида. Следва да се имат предвид сезонните вариации на витамин D, свързани с повишена синтеза на холекалциферол в кожата, под действието на слънчевата светлина през лятото. R. Tolouian et al. установяват нарастване на честотата на недостатъчно ниво на витамин D у пациенти на ХД от 54% в края на лятото до 86% в края на зимата (22, 61). Поради съществуването на четири основни метода на изследване на 25(OH)D, с различни характеристики и вариабилност, за оценката на витамин D статуса на пациента и с цел сравнимост на резултатите, работната група на KDIGO препоръчва да се използва една лаборатория, с един метод на изследване. Въпросът кое е достатъчното ниво на вит. D в общата популация и при пациентите с различен стадий на ХБЗ е все още обект на дебати. За оптимални при пациентите с ХБЗ включително 5D стадий се приемат нивата ≥ 30

ng/ml. Нивата между 30-15 ng/ml показват недостатъчност, а под 15 ng/ml - дефицит на витамин D (22). Множество проучвания показват, че витамин D дефицит и недостатъчност са с висока честота при пациентите с ХБЗ, която нараства със стадия на хроничното бъбречно заболяване. I. Bhan et al. докладват, че в кохорта от 908 пациента на диализа 79% са с дефицит на витамин D (ДВД) (<30 ng/ml), а 57% с недостатъчно ниво на витамина (НВД) (62). Причините за развитие на НВД и ДВД в хода на ХБЗ са много. Те са комбинация от причини, специфични за ХБЗ и общи за популацията рискови фактори. Налице са: дефектна, в резултат на уремията, кожна фотопродукция на холекалциферол; понижена физическа активност на пациентите с ХБЗ и намалена експозиция на слънце (63); нарушено хранене – в резултат на диетични ограничения и намалена интестинална резорбция на витамин D (63, 64, 65); протеинурия и намалена тубулна реабсорбция на 25(ОН)D (66); намалена плътност на ВДР в периферните тъкани и понижената активност на чернодробните изоформи на CYP450 при вторичен хиперпаратиреоидизъм (ВХПТ); както и съпътстващи рискови фактори като възраст, женски пол, затлъстяване, захарен диабет и други (67, 68). Различията в честотата на ДВД и НВД в отделните проучвания се дължат на специфичната комбинацията на различните рискови фактори в изследваните популации, връзките и зависимостите съществуващи между отделните рискови фактори, както и особености на самите популации (68, 69). От своя страна недостатъчните нива на витамин D се асоциират с намалена костна плътност, развитие на високообмена костна болест и ВХПТ при пациенти с терминална ХБН (70); намалена мускулна сила и риск от „падане“ при пациентите на хемодиализно лечение (71), както и с метаболитен синдром и затлъстяване (72), с риск за формиране на съдови калцификати, хипертрофия на сърдечния мускул, атеросклероза, повишена сърдечно-съдова и обща смъртност (69). P. Ravani et al. посочват, че ниво на витамин D под 14 ng/ml е свързано с риск за смърт и прогресия до диализа при пациенти с предиализна хронична бъбречна недостатъчност (73), а във френско проучване рискът за смъртност при пациенти на хемодиализа нараства с 30% при ниво на витамин D под 18 ng/ml (74).

Суплементацията с витамин D може да подобри костната минерализация в ХБЗ стадий 5D (75), а нива на 25(ОН)D над 40 ng/ml при пациенти с ХБЗ 5D водят до подобряване на мускулната сила, намаляват броя на паданията и редуцират костния

търновър, без да предизвикват хиперкалциемия и хиперфосфатемия. Суплементацията на витамин D при диализни пациенти води до редукия на нивото на ПТХ с 41% и повишаване на серумните нива на витамина с 24 ng/ml (76). Тези данни сочат, че субституирането на витамин D е необходимо за осъществяването на автокринните и паракринните му функции при здрави индивиди и при пациенти с ХБЗ в различен стадий. Това категорично посочва нуждата от неговото изследване и проследяване.

2.5. Калцитриол

Измерването на **1,25(OH)2D3** не се препоръчва като рутинно изследване в оценката на калциево-фосфатната обмяна и костния метаболизъм при пациенти с ХБЗ 5D стадий. Причини за това са липсата на стандартизирани методи на изследване, късия полуживот на метаболита, възможността нивото му да бъде повлияно от терапия с витамин D аналози и калцитриол, както и поради липсата на данни доказващи, че резултатите от изследването могат да бъдат използвани в хода на терапията, както и за предвиждане на резултатите от нея (22). За достатъчни нива при здрави индивиди се считат 32-50 pg/ml (77).

2.6. Алкална фосфатаза

Алкалните фосфатази са група от 6 тъканно-специфични изоензими (чернодробни, бъбречни, интестинални, скелетни, плацентарни, туморни), които отцепват фосфатите от молекулите на белтъците и нуклеотидите, като осъществяват оптимално ензимно си действие в алкална среда. Чернодробните и костни изоензими имат най-голям дял в общото ниво на тоталната АФ (т-АФ). Нивото на т-АФ се измерва с колориметричен метод и е евтин, широко достъпен и приложим в клиничната практика. При липса на холестатично чернодробно заболяване, определено като нормална концентрация на γ -глутамил трансфераза, може да се счита, че стойността на общата алкална фосфатаза над нормалния диапазон отразява промените в костно-специфичната АФ (к-АФ) (49). Последната съставя малко под 50% от циркулиращата тотална алкална фосфатаза, а останалата част произхожда главно от хепатоцитите (31). Метаболизмът на двете фракции на АФ не зависи от бъбречната функция, поради което могат да бъдат използвани като маркери за

костния обмен при ХБЗ (78). Високите нива на АФ (линеарно и независимо) се асоциират с риск за хоспитализация (79), а нива на тоталната АФ >120 IU/L - с повишена смъртност при пациенти с ХБЗ (80), с ниска минерална костна плътност и риск за фрактури при пациенти на ХД в проучване на J. Park et al. (81). Те са и предиктор за коронарна калцификация (82). Костната АФ се произвежда от остеобластите по време на образуването на костта и инактивира пирофосфата, инхибитор на минерализацията. Тя е по-точен маркер за костния търновър в сравнение с тоталната АФ, особено при случаи с холестаза, може да бъде изследвана с имунорадиометрични методи, но е по-скъпо изследване и няма широко приложение. Тоталната и костно-специфичната АФ могат да бъдат повишени при първичен хиперпаратиреоидизъм, ВХПТ (повишена костна активност), остеомалация, костни метастази и болестта на Paget. Становището на Работната група на KDIGO е че, нивото на т-АФ може да се използва в оценката на костният статус при затруднена интерпретация на нивата на ПТХ, като и за проследяване ефекта от провежданото лечение. В случай, че измерването на к-АФ е възможно, нивата и могат да дадат допълнителни, по-специфични данни за оценката на костната болест. Поради това се препоръчва скринингът за костния метаболизъм да започне с изследване на т-АФ, а при двусмислен резултат, да бъде уточнен чрез определяне нивото на к-АФ (83). S. Salam et al. намират нива на к-АФ <33 IU/L за cut-off разграничаващи нисък от не-нисък костен търновър, а нива >42 IU/L разграничаващи висок от не-висок костен търновър. За нормални стойности се приемат 15,0–41,3 IU/L за мъже, 11,6–29,6 IU/L за пре-менопаузални жени и 14,2–42,7 IU/L за жени след менопауза (83).

2.7. Други фактори с отношение към МОКМ при ХБЗ

Магнезий. Магнезият е вторият по значимост интрацелуларен катеон. Той е важен ко-фактор на множество ензими и има роля в невро-мускулната функция, в минералния метаболизъм (около 60 % от общия магнезий в организма е локализиран в костите), в метаболизма на аденозинтрифосфата, невротрансмитерното предаване, в регулацията на съдовия тонус, сърдечния ритъм и тромбоцитно - активираната тромбоза (4, 85, 86). Серумните нива на магнезия са по-малко от 1% от общото му количество в човешкото тяло. Магнезиевият баланс зависи от абсорбция му в

гастроинтестиналния тракт, депозирането му в костите и ренална екскреция (84, 85). Нарушенията в магнезиевите нива участват в патогенезата на съдовата калцификация, бъбречната дисфункция, сърдечно-съдовите заболявания и костните нарушения в хода на ХБЗ (86). **Дефицитът на магнезий** има неблагоприятен ефект върху костта. По-ниските серумни нива на магнезия при възрастни пациенти се свързват с по-ниска костна плътност (87). Използван като фосфатен уловител (в комбинация с калциев ацетат), магнезият не само намалява нивата на серумните фосфатите при пациенти на хемодиализа, но понижава нивата на β -crosslap collagen type I C-telopeptide (маркер за костна резорбция), повишава нивата на к-АФ (костен търновър), намалява съдовата калцификация (86). Според скорошни проучвания леката хипермагнезиемия се асоциира с по-нисък риск за фрактура на бедрената шийка при хемодиализни пациенти (88). Действията на магнезия се дължат вероятно на взаимодействие на йонизираният магнезий с калций-чувствителните рецептори в паратиреоидните клетки, водещо до понижаване на синтеза и секрецията на ПТХ (89), подобряване на алкално-киселинното равновесие (90), или дозозависимо намаление в нивата на серумния фосфат и FGF23. Положителният ефект на магнезия на ниво кост поне от части може да се дължи и на директен ефект върху остеобластите (86). В експериментални модели **суплементацията с магнезий** подобрява калциево-фосфатния баланс и чрез него бъбречната функция, забавя прогресия на ВХПТ и предпазва от загуба на трабекуларна кост (89). **По-високите нива на магнезий** се асоциират и с по-нисък риск за сърдечно-съдови заболявания, особено с коронарна болест на сърцето (91). Обратно, **високият диетичен внос** на магнезий може да доведе до дефектна минерализация на костта при пациенти с ХБЗ (89). Няма категорично потвърждение на всички действия на магнезия върху костната тъкан, а връзката между магнезиевата концентрация и остаогенезата остава неясна. Различните действия на магнезия вероятно се определят от неговата концентрация. Магнезиевата суплементация намалява индуцираната от фосфатите калцификация на гладко мускулните съдови клетки като инхибира остеогенната им трансдиференциация и апоптоза, опосредствани от Wnt/ β -catenin сигналният път и повишена активност на инхибиторите на процеса - матриксен Gla протеин и остеокалцин (92). Магнезият забавя матurationта на първичните калций-протеинови частици и трансформацията им във вторични калций-протеинови частици у

хемодиализни пациенти (93), забавяйки по този начин процеса на калцификация на съдовата стена. (94). Клинични проучвания показват, че приема на перорален магнезиев оксид забавя прогресията на коронарната калцификация при пациенти с ХБЗ в стадий 3 и 4 (95), а мета анализи сочат обратно-пропорционална връзка между серумния магнезий и сърдечно-съдовия риск в хемодиализна кохорта пациенти и здрави контроли (96, 97).

При пациентите с ХБЗ възможността за екскреция на магнезия през бъбреците намалява прогресивно с намаляване на ГФ. След спадането и $<30 \text{ ml/min}$ серумните нива на тоталния и по-малко на йонизирания магнезий се повишават. Така при диализните пациенти магнезиевите нива често са нормални или по-високи от тези в общата популация, а хипермагнезиемия $>1,02 \text{ mmol/L}$ е също често срещана. Важен фактор при диализно болните, влияещ върху магнезиевата хомеостаза е концентрацията на магнезия в диализния разтвор. Проучвания показват, че при диализа със стандартна концентрация на диализатен магнезий от $0,75 \text{ mmol/L}$, средната серумна концентрация на магнезий на диализните пациенти е $1,15 \text{ mmol/L}$, а 68% от изследваните са с хипермагнезиемия (98). При повишение на концентрацията на магнезия в диализния разтвор до $1,5 \text{ mmol/L}$, серумните нива на магнезия нарастват от $1,25$ до $1,7 \text{ mmol/L}$. Въпреки че, в хода на ХБЗ се очаква магнезиева ретенция, серумните нива не могат да бъдат категорично предвидени, тъй като зависят от множество фактори – от диетичния внос, промени в интестинална резорбция при ХБЗ, която често е потисната, употребата на медикаменти – (тиазиди, инхибитори на протонната помпа, аминокликозиди и др.), концентрацията на магнезия в диализатния разтвор и други (99). Така, при диализните пациенти, дори при силно намалена бъбречна екскреция, общото количество магнезий в организма може да е ниско, нормално или високо. Поради това измерването на серумната концентрация на магнезия е важен елемент в контрола на нарушенията на МОКМ при пациентите с ХБН.

Витамин К. Витамин К съществува в две биологично активни форми - витамин К1 (phylloquinone, намиращ се предимно в листните зеленчуци) и витамин К2 (menaquinone, с различни видове 4-13, съдържащи се във ферментирани млечни продукти, месо, нато, и др. или синтезирани от К1). Витамин К е незаменим ко-

фактор за ензимното карбоксилиране на глутамата, карбоксилирането и активирането на факторите на кръвосъсирването, както и за карбоксилирането на протеини участващи във формирането на костния матрикс (остеокалцин), в инхибирането на калцификацията в меките тъкани, в това число и съдовата стена и сърдечните клапи (матриксен Gla протеин) и предпазващи гладко-мускулните клетки от апоптоза протеини. Дефицит на витамин К е налице в общата популация, оценен чрез повишените нива на декарбоксилирания матриксен Gla протеин и е асоцииран с повишена ригидност на стената на аортата, измерена чрез скоростта на пулсовата вълна и съдова калцификация (100-102). До две трети от пациентите в диализната популация имат значително по-високи нива на декарбоксилирания матриксен Gla протеин в сравнение с тези в общата популация, асоцииращи се със съдова калцификация и повишена смъртност (102-104). Вероятни причини за дефицит на витамин К са диетичните ограничения, употребата на някои медикаменти и фосфатните уловители (лантаниев карбонат и калциев карбонат), които секвестрират витамин К в гастроинтестиналния тракт и намаляват неговата резорбция, както и нарушенията в условията на уремия усвояване, транспорт с липопротеини и ендогенно рециклиране. Суплементацията на витамин К₂ (менакинон 7) до 860 µg/ден при хемодиализни пациенти за период от 4-6 седмици намалява нивото на некарбоксилирания матриксен Gla протеин (105), както и на некарбоксилирания остеокалцин и PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence), при добър толеранс и безопасен профил (106), но не се доказва ефект върху съдовата калцификация и ригидност на съдовата стена, артериалното налягане или сърдечно-съдовите събития. Подобен резултат установяват De Vriese et al. при използване на 2000 µg три пъти седмично витамин К₂ при диализни пациенти (107). По данни от VitaVasK добавянето към стандартната терапия на 5 mg перорално три пъти седмично на ХД сеанс, витамин К₁ води до сигнификантна редукция на прогресията на калцификацията на торакалната аорта и коронарните артерии съответно с 56% и 68% на 18-я месец при пациенти на хемодиализно лечение, в сравнение с контролната група без лечение с витамина. Несигнификантна редукция в калцифицирането на аортната и митралната клапи е постигната на 18-я месец с 76% и 38% съответно, в сравнение с контролната група (108). Все още няма стандартизирани методи за

изследване на витамин К и рутинното измерване на серумното му ниво не намира приложение в клиничната практика.

Други биохимични маркери за костния turnover

Проколаген тип 1 N-терминален пропептид е фрагмент на колагена освободен от костта в циркулацията в процеса на костното ремоделиране. Колагеновите про- и телопептиди се екскретират с урината и тяхното натрупване при ХБЗ ограничава диагностичната им стойност (78).

FGF23, Wnt - инхибитора Dickkopf-свързан протеин 1, склеростин. Както вече беше описано по-рано, нивото на FGF23 нарастват рано в еволюцията на ХБЗ, в отговор на фосфатната задръжка. Освен от системни фактори, то се регулира и от локални за костта механизми и може да достигне увеличение 1000 пъти над нормата при пациентите с ХБЗ 5D (25). F. Lima et al. проучват корелацията между серумните нива на FGF23 и хистоморфологичните промени в костта при 36 пациенти на хемодиализа и установява, че високообменна костна болест (ВОКБ) се асоциира с по-високи нива на FGF23 в сравнение с ниско обменната (НОКБ), нивата на FGF23 корелират със скоростта на костното формиране и с честотата на активиране на костта, както и че нормална минерализация се наблюдава при 90% от пациентите с FGF23 над 2000 pg/ml. Авторите заключват, че серумните нива на FGF23 могат да отразяват нарушения в костната формация и минерализация (109). Инхибирайки по Klotho-независим път, FGF23 стимулира Wnt – инхибитори като Dickkopf-свързан протеин 1 и склеростин които се включват в процесите на съдова калцификация и потисната костна формация (110).

Високите нива на FGF23 при диализни пациенти се асоциират с повишена смъртност, като рискът за смърт е повишен 5-6 пъти в сравнение с повишение от 1,3-2 пъти при хиперфосфатемия (32). Повишената смъртност наблюдавана при високите стойности на FGF23 може да обяснена частично с асоциацията на последните с ляво камерната хипертрофия и увреда на миокарда, макар причинно-следствената връзка да не е доказана (111).

Изследването на FGF 23, Dickkopf-свързан протеин 1 и склеростин все още не намират приложение в широката клиничната практика.

Възрастта – фактор определящ особености в МОКМ при пациенти с ХБЗ стадий 5D

Според данни от множество проучвания **възрастта** е фактор определящ определени особености в нарушенията на МОКМ при ХБЗ включително в стадий 5D. По данни на Световната банка делът на възрастните хора в света е нараснал от 4,97% (150 633 690 души) през 60-те години на миналия век на 9,32% (722 133 150 души) от световната популация през 2020 година. 8,3% от мъжете и 10,35% от жените в света през 2020 година са на възраст равна на 65 години или повече. Очаква се делът на възрастните хора да нарасне през 2050 на 16%, така всеки шести човек на планетата ще бъде на възраст над 65 години (112). Според USRDS (2020) за периода 2009-2018 година в САЩ броят на новите случаи с ТХБН сред възрастните пациенти показва тенденция за стабилизиране, но броят на възрастните пациенти с ТХБН включително тези на бъбречно-заместващо лечение продължава да нараства (12). Възрастта над 65 години се асоциира с функционални и когнитивни нарушения, ограничен физически капацитет, малнутриция, повишена честота на паданията и костните фрактури (113). Тези нарушения са фактор, допълнително модифициращ свързаните с ХБЗ нарушения на МОКМ и са част от причините за различен профил на тези нарушения при възрастните пациенти с ХБЗ 5D, на хемодиализно лечение, в сравнение с пациентите в младата и средната възраст. Възрастта над 65 години се асоциира с по-ниски нива на серумния калций, фосфор и ПТХ, по-висока честота на АКБ, и съдовата калцификация, остеопороза и фрактурен риск в сравнение с по-младите пациенти на хемодиализно лечение. Възрастово обусловените различия в клиничния спектър на МОКМ при ХБЗ определят последващи различия в провежданата терапия в различните възрастови групи (114-116).

3. Костта и костен метаболизъм при ХБЗ. Диагностични възможности.

Дефинитивната и прецизна диагноза на реналната остеодистрофия (РОД) може да бъде осъществена с костната биопсия и хистоморфометрично изследване на костта, чрез оценка на три костни параметри – търновър (обмен, T), минерализация (M) и костен обем (V). На тяхна база American society of bone and mineral research предлага костната патология да бъде оценявана по TMV - класификация, която днес

е общо приета в световен мащаб, включително от работната група на KDIGO. Тя описва по-прецизно вариациите в отклоненията, които могат да се срещнат при пациентите с ХБЗ.

Костният обмен показва скоростта на костното ремоделиране, което е резултат от последователно повтарящи се фази на остеокластна резорбция и фаза на костно формиране, за определено време (приблизително 3 месеца при здрави индивиди), на специфично място на костната повърхност. Той е зависим от действието на хормони, цитокини, механични стимули и растежни фактори, които контролират матurationта и активността на остеокластите и остеобластите. Може да бъде оценен като нисък, нормален или висок. **Минерализацията** на костта отразява процесът на минерализация на колагена, синтезиран от остеобластите през фазата на костното формиране (период, продължаващ под 30 дни). Тя може да бъде нормална или нарушена при неадекватни нива на холекалциферол, недостатъчен внос на калций, ацидоза, алуминиева токсичност и др. **Костният обем или маса** се измерва като количеството кост отнесена към единица обем на костта. Костният обем зависи от костния търновър и може да бъде нисък, нормален или висок. В общата популация и при пациентите с ХБЗ костният обем зависи от възрастта, пола, расата, генетични фактори, хранене, цитокини, механични стимули, токсини, ендокринни нарушения и др. Според TMV - класификацията, в зависимост от различните възможни комбинации от нарушения в костната минерализация и костния обмен се оформят четири типа на костни нарушения при РОД: 1. Адинамична костна болест (АКБ) – характеризира се с нисък костен обмен, с нормална минерализация и различен костен обем; 2. Остеомалация - намалена минерализация на костния матрикс, често с нисък костен обмен и различен костен обем; 3. Хиперпаратиреоидна костна болест или още високообменна костна болест - лека и тежка (остеитис фиброзис цистика) - повишен костен търновър, при различен костен обем и минерализация и 4. Смесена уремийна остеодистрофия, която обединява висок костен търновър, с различен костен обем и абнормална минерализация (21, 42). Според някои автори може да се говори за 5. Уремийна остеопороза (117).

Ендокринните нарушения и тези в минералната обмяна, развиващи се в хода на ХБЗ водят до нарушения в костното ремоделиране, които са налице почти при всички пациенти на диализно лечение (118). Развиващият се в еволюцията на ХБЗ ВХПТ е

причина за високообменна костна болест – остейтис фиброзис цистика. Някои пациенти в преддиализен и диализен стадий на ХБЗ са с оформена адинамична костна болест. В серийни костни биопсии на пациенти с ХБЗ само 5% от тях са с данни за нормално костното формиране (119). Ниска костна плътност е също често срещано нарушение при диализните пациенти (120). Напредналото ХБЗ води до нарушения във всички фактори имащи отношение към костната здравина - костния обем, обмен и качеството на костта. Това е причина за повишена костна чупливост и повишен фрактурен риск в тази популация от пациенти, особено в стадий на диализно лечение. Не бива да се забравя, че специфичната за ХБЗ РОД може да бъде придружавана от други костни и съдови заболявания, характерни за процеса на остаряването - сенилна и постменопаузална остеопороза, атеросклероза със съдови калцификати и други (21).

3.1. Адинамична костна болест

Адинамичната костна болест е форма на РОД с нарастваща честота сред пациентите на диализно лечение. Тя се характеризира с нисък костен обмен, нормална минерализация, в комбинация с нормален или нисък костен обем, при липса на остеоидна акумулация (121). Анализът на резултатите от серийни костни биопсии проведени през предшестващите 30 години показва, че докато през 90-те години АКБ възлиза на 25% от случаите на РОД, то в последните честотата и се увеличава за сметка на другите форми на РОД. АКБ се очертава като най-честата форма на РОД, особено при пациентите със захарен диабет (122). Честотата на АКБ, докладвана в проучвания варира от 10 до 70% при пациентите с ХБЗ в диализен стадий, в зависимост от хистоморфометрични критерии, които са използвани (123). По настоящем по-често се установяват нарушения в костния обем и търновър, докато нарушенията в минерализацията на костта с характер на **остеомалация** са наблюдавани рядко при възрастни пациенти (124). С подобряване на водоподготовката за ХД и ограничаване употребата на алуминий-съдържащи фосфатни уловители, в наши дни, АКБ от алуминиева интоксикация е рядка патология. Водещи фактори вече са свръхсупресията на ПТХ синтеза и секреция, скелетна резистентност към действието на ПТХ, обусловена от фосфатно натоварване на организма, дефицит на калцитриол, намалената експресия на ПТХ-

рецептори, повишени нива на остеопротегерин, намалена пулсативност в секрецията на ПТХ и други (122, 123, 125). Възрастта, расата и самата костна формация също могат да детерминират резистентност към ПТХ. Уремията сама по себе си води до потиснато костно ремоделиране и нисък костен търновър. Този ефект се дължи на стимулиране и продукция на субстанции блокиращи действието на растежни фактори, нарушена пре-остеобластна пролиферация и остеобластогенеза, потискане на диференциацията на остеобластите, нарушени междуклетъчни сигнали, както и повишена остеоцитно-остеобластна апоптоза (34). Детайлното проучване на функционалните нарушения в костта, настъпващи рано в хода на ХБЗ показват ролята на редица протеини. Метаболизмът на дентин матриксен протеин 1 е нарушен рано в хода на ХБЗ и води до нарушения в остеоцитната матурация и в продукцията на FGF23. Повишените серумни нива на склеростин и Dickkopf-свързан протеин 1 имат негативно действие върху костната формация, а на Dickkopf-свързан протеин 1 и върху костната минерализация и твърдостта на съдовата стена. Повишените нива на склеростин потиска склеростин-зависимият анаболен ефект на ПТХ върху костта. Остеоцитният сигнален път Wnt- β -catenin е също потиснат и води до намалена активност на остеоцитите и повишено ниво на склеростин. С високи склеростин-ови нива се свързват и фактори като възраст, пол, механично натоварване на костта и ниските нива на ПТХ (34, 126, 127). В експериментални животински модели, пониженият костен търновър, заедно с повишени серумните нива на FGF23, Dickkopf-свързан протеин 1, склеростин и Klotho води до понижена тъканна експресия на α -Klotho в аортата и стимулира съдовата остеобластна трансформация (34). Захарният диабет се асоциира с относителен хипопаратиреоидизъм и АКБ. При диабетиците е установено наличие на нарушена секреция на FGF23 след диетично натоварване с фосфати, в сравнение с не-диабетици със съизмеримо по тежест ХБЗ, високо калциево-фосфатно произведение и по-ниски нива на FGF23 и калцитирол (123, 128). Патогенетичните фактори, които свързват диабета и по-често представената при диабетиците АКБ са повишените нива на продуктите на напредналото гликозилиране, потискащи остеобластната активност, синтезата и секреция на ПТХ и вероятно по-високото ниво на склеростин, засечено при пациентите със захарен диабет (129, 130). Други рискови и патогенетични фактори, самостоятелно или в комбинация с ХБЗ, асоциирани с развитието на АКБ са ниски серумни нива на

калцитриол или използване на неадекватно високи дози на активен витамин D и синакалцет, калциево свръхнатоварване с фосфатни уловители или диализния калций, напредналата възраст, перитонеална диализа, употреба на бифосфонати, ацидоза, малнутриция, менопауза или хипогонадизъм, употреба на кортикостероиди, повишено ниво на проинфламаторни цитокини, ниско ПТХ – ниво или относителен хипопаратиреоидизъм, поради резистентност, паратиреоидектомия и други (122).

Развитието на АКБ има важни последствия, касаещи лабораторни отклонения, костни и съдови нарушения. Всички те са доказано свързани директно или индиректно с лошата преживяемост при пациентите с ХБЗ. Поради потиснатата костна обмяна, буферирането на калция и фосфатите в костната тъкан е намалено и АКБ е асоциирана често с хиперкалциемия и хиперфосфатемия (131). Тези отклонения както и ниското ниво на ПТХ се асоциират с намалена преживяемост на пациентите с ХБЗ вкл. 5D стадий, макар да няма рандомизирани клинични проучвания които да доказват причинно-следствената връзка АКБ и сърдечно-съдов изход (60). На ниво на костната тъка АКБ е свързана с микроструктурни нарушения, намалена трабекуларна плътност и намалена възстановителна способност. Това е причина за нарушена механична устойчивост на костта и е свързана с повишен риск за костни фрактури. При пациенти с ТХБН честотата на фрактурите на бедрената кост е 14 пъти по-висока при мъже и 17 пъти по-висока при жени с АКБ (132). В допълнение редица проучвания показват, че АКБ е често асоциирана със съпътстваща остеопороза (119). Както ниските, така и високите нива на ПТХ се свързват с повишен риск за фрактури сред диализираните пациенти, но според проучване на Atsumi et al. пациентите със стойности ПТХ в най-ниския квартил имат 2,4 пъти по-висок риск за вертебрална фрактура от тези със стойности в средния квартил и 1,6 пъти по-висок риск от тези във високите квартили. Така пациентите с относително нисък ПТХ имат по-висок риск за вертебрални и бедрени фрактури от тези с ВХПТ и освен това пациентите с по-нисък ПТХ имат по-висока смъртност в периода след фрактурата (133, 134). Хиперкалциемията, хиперфосфатемията, ниското ниво на ПТХ, и потиснатия костен търновър са интегрирани в патогенезата и прогресията на съдовото калцифициране. Макар да не се докладва от всички проучвания, много от тях установяват асоциация между намаления костен търновър с по-изразен ефект от калциевото натоварване и съдовата калцификация, при

пациенти с преддиализна и диализна степен на ХБЗ (135, 136). Според едни автори ниският костен обмен е независим предиктор за калцифициране на коронарните съдове при пациенти на ХД, според други - не (137, 138). Друг механизъм въввлечен в калцифицирането на съдовата медия и сърдечните клапи е вероятно нарушеният Wnt – сигнален път, който заедно с ниският ПТХ, АКБ и съдовите калцификати може да обясни отчасти връзката на всички тези отклонения с повишената смъртност при пациентите с ХБЗ (34, 60, 139).

Златният стандарт за диагнозата на АКБ е костната биопсия и хистоморфометричното изследване. В клиничната практика в диагностиката на костната болест се използват биохимичните параметри, макар поради голямата си вариабилност да не отразяват точно подлежащата костна патология (140, 141). АКБ може да бъде подозирана при ниски серумни нива на ПТХ – под 2 пъти над горната референтна граница на и-ПТХ според KDIGO или <150 pg/ml по KDOQI, тъй като в този диапазон нивата на ПТХ имат добра предсказваща стойност за костния търновър (121, 142). Предсказваща стойност на ПТХ може да се повиши допълнително в комбинация с ниски нива на т-АФ или к-АФ, макар да не е доказано категорично превъзходство в диагностичната стойност на последната (143, 144). Диагностична стойност имат и тенденцията в посоката на промяна в нивата на ПТХ и АФ. Така например комбинацията на нива на к-АФ >20 ng/ml и и-ПТХ >200 pg/ml на практика изключват наличието на костна болест с нормален или нисък костен търновър (144). За съжаление при значима част от пациентите, които остават с „препоръчаното ниво на ПТХ“ хормон от 2-9 пъти над горната нормална стойност, типът на костната болест не може да бъде точно определен, а костният търновър може да варира от нисък до нормален или повишен (121, 142, 145).

3.2. Високообменна (хиперпаратиреоидна) костна болест, остеитис фиброза

Високообменната костна болест е най-честата хистологична находка при пациентите с ХБЗ и ВХПТ (146). Повишените нива на РТН осъществяват своето действие чрез RANK-комплекс и активират остеокластите с оформяне на остеокластоза и увеличаване на костната резорбционна повърхност. Остеобластите са също активирани и в значителна част на активната костна повърхност е налице

костна формация с повишена продукция на остеоид. Хаотично подредените колагенови влакна и променена минерализация с отлагане на калция под формата на аморфен калциев фосфат, (а не хидроксиапатит) са причина за промяната в костната структура и свойства. Фиброзната тъкан намираща се непосредствено до костната трабекула може да се натрупа в голяма степен в пространството на костния мозък. Както вече бе споменато връзката между нивото на ПТХ и ефекта му върху костта не е линейна. Това може да се обясни с въздействието на множество други молекули въздействащи на костния търновър - FGF23, фосфатемията, метаболитната ацидоза и нейната тежест, нивата на $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и $25(\text{OH})\text{D}$, на склеростин и Dickkopf-свързания протеин 1, на интерлевкин 1 и 6 и тумор некротизиращият фактор алфа (147, 148).

Като уремичен токсин ПТХ е отговорен за множество дългосрочни последици в еволюцията на ХБЗ не само в развитието на костна болест, но и в калцификация на съдовата стена и на сърдечните клапи, нарушена сърдечна функция, повишен сърдечно-съдов риск, нарушения във функцията на имунната система, развитие и задълбочаване на ренална анемия и др. Интересен е фактът, че рискът за развитието на ВХПТ е по-малък при пациентите от кавказката в сравнение с черната раса и при диабетиците в сравнение с не-диабетиците (149).

3.3. Смесена ренална остео дистрофия

Докато високите нива на ПТХ водят до активиране на костната резорбция, формация и повишен костен обмен, съпътстваща фосфатната ретенция, алуминиева акумулация, натрупване на амилоид или желязо в костта могат да нарушат костната минерализация. Така в костната тъкан на един и същи пациент могат да се оформят зони с хиперпаратиреоидна костна болест и зони на остео малация, при наличие на нормална, намалена (остеопенична) или повишена (остеосклеротична) костна формация - морфологичен израз на смесената РОД (150). Смесената ренална костна болест може да представя и преход между двете форми на РОД, феномен възможен в курса на ХБЗ (147).

3.4. Асоциирана с реналната остео дистрофия остеопороза

Патофизиологията на повишената костна чупливост при ХБЗ 4-5, 5D е комплексна и мултифакторна. В допълнение към РОД, остеопорозата е основен рисков фактор за повишен фрактурен риск. Тя е често костно нарушение както сред общата популация така и сред пациентите с ХБН, характеризиращо се с ниска костна маса (плътност) и качествени, микроструктурни нарушения в костта, водещи до намалена костна якост (151-153). Фактът, че в общата популация много от случаите на костни фрактури се реализират при състояние на остеопения (T score между -1 и -2,5 SD), показва, че фрактурния риск зависи и от други, не-дензитометрично определими фактори (154). Връзката между нивото на ПТХ - костния обмен – минерална костна плътност - риск за фрактури е изследвана в няколко проучвания при пациенти на ХД. Както ниските (< 2 пъти над горната граница на нормата), така и високите стойности на ПТХ се асоциират с понижена костна плътност и повишена честота на костните фрактури сред диализната популация. Някои изследвания докладват асоциация между повишен риск и екстремно високи нива на ПТХ (ВОКБ), други с екстремно ниски нива на паратхормона (55, 155). В проучване на D. Fuller et al. например най-високата честота на фрактури се реализира при ПТХ >900 pg/ml (156), в изследване на R. Yencheek et al. (157) рискът за костни фрактури е по-висок при пациенти с ПТХ под 65 pg/ml, в сравнение с пациентите с ПТХ над 65 pg/ml, а в японско проучване на пациенти на хемодиализа S. Iimogі установява, че рискът за костни фрактури е повишен при ниските под 150 и високите над 300 pg/ml стойности на ПТХ (55).

Класическите фактори за развитие на остеопороза и повишен фрактурен риск валидни за общата популация са налице и при пациентите с ХБЗ: възраст ≥ 65 г., женския пол, индекс на телесна маса (ИТМ) ≤ 20 kg/m², лечение с кортикостероиди (≥ 5 mg/ден преднизолон или еквивалент за ≥ 3 месеца), предишна фрактура или фамилна история за бедрена фрактура в родственици от първа линия, хипопаратиреоидизъм, нарушения в храненето, ранна менопауза (40-45 г.), тютюнопушене, захарен диабет тип 1, алкохолна консумация (≥ 3 алкохолни единици/ден) и други. Доказани в клиничната практика рискови фактори са също лечение с бримкови диуретици, хронична употреба на хепарин или антикоагуланти, антиепилептици, инхибитори на протонната помпа, селективни серотонинови инхибитори, антихистамини, блокери на естрогена и тестостерона, ароматазни инхибитори (158-160). Нива на калцидиол <20 ng/ml при диализните пациенти

корелират с костния търновър, остеоидната синтеза и минерализация, както и с хистоморфометричните параметри на костната тъкан и заедно с нивата на ПТХ се независими предиктор за фрактури (161, 162).

През 2013 година J. Kazama et al. въвеждат терминът „уремийна остеопороза“, с което обособяват нова концепция за костната болест при пациентите с ХБЗ. Според авторите уремийни токсини като индоксил сулфат и p-крезил сулфат предизвикват нарушения в матриксните протеини, в структурата на костния матрикс и/или минералните кристали, с което нарушават механичните свойства на костта и костната еластичност. Според авторите именно тези промени могат да обяснят високата честота на бедрените фрактури сред пациентите с ХБЗ и по-ниската такава на фрактури на прешлени в същата популация пациенти (117). ХБЗ допринася за повишения фрактурен риск и поради повишената честота на падания поради мускулна слабост в резултат на саркопения и мионевропатия, ограничения в ставната подвижност и други (163, 164).

Клиничната значимост на остеопоротичните фрактури при диализните пациенти се дължи на високата им честота, появата им в по-ранна възраст (приблизително 10 години по-рано от общата популация), свързаната с тях повишената болестност, 3,7 пъти по-висока смъртност и честота на рехоспитализация 4 пъти по-висока при пациенти на диализа с фрактура в сравнение с тези без фрактура, както и нуждата от значителни финансови ресурси при лечението (165-169). Поради това Европейският консенсус за диагноза и терапия на остеопорозата при пациенти с ХБЗ стадий 4-5D препоръчва индивидуална оценка на риска и провеждане на двойно енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) в областта на бедрената кост и лумбалния отдел на гръбначния стълб при постменопаузални жени и мъже над 50 години (151).

Макар **костната биопсия** да е златен стандарт за определяне на точните характеристиките на РОД, все още не е ясно дали тя ще подобри терапията и профилактиката на костните фрактури и свързаните с тях хоспитализации и ниво на смъртност (170). Липсват още доказателства, че костната биопсия може да предскаже изхода за пациента, а корелацията между костни фрактури и хистоморфометрични характеристики на РОД е все още несигурна (171). Данните от костната биопсия могат да предотвратят използването на неподходяща антирезорптивна терапия при

пациентите с НОКБ. Провеждането на костна биопсия се препоръчва в случаите на необяснима хиперкалциемия и хипофасфатемия, подозирана алуминиева интоксикация, необясними костни болки и костни фрактури и в случаите на предстояща терапия с бифосфонати (22).

В рутинната клинична практика диагнозата остеопороза се основава на измерване на минералната костна плътност (МКП) с DXA (151). В диализната популация DXA се оценява като полезен инструмент за оценка на костната здравина, тъй като може да предскаже МКП при ХБЗ 3-5D (75). Методът има и своите ограничения при ХБЗ: резултатът зависи от локализацията на изследването и не може да диференцира трабекуларна от кортикална кост, може да надцени МКП измерена в областта на гръбначния стълб при съпътстваща калцификация на аортата, спондилатроза/артрит или налични деформитети. DXA не диференцира различните форми на РОД, които могат да бъдат свързани с аналогични промени в МКП (172, 173). Според Р. Torres et al., DXA е показана при пациенти с интермедиерен или висок фрактурен риск, когато резултатите от изследването биха повлияли на провежданата терапия (172).

Инструмент за начална оценка на фрактурния риск е **FRAX** (Fracture Risk Assessment Tool) – компютърно базиран инструмент оценяващ десет годишната вероятност за голяма остеопоротична фрактура (вертебрална, бедрена, на предмишница и мишница) и/или вероятността за бедрена фрактура при пациенти без текуща или предшестваща терапия. В САЩ и Англия рискът, оценен с FRAX без измерване на МКП с DXA се приема за висок ако има $\geq 20\%$ вероятност за голяма остеопоротична фрактура или повече от 3% за бедрена фрактура. Интермедиерен е при вероятност от 10-20% и нисък <10%. При нисък и интермедиерен риск FRAX може да се преизчисли като се използват и данните от изследването на МКП. Оценката на FRAX не включва ХБЗ и свързаните с него нетрадиционни рискови фактори за фрактури (ВХПТ, метаболитна ацидоза, уремични фактори, периферна невропатия, мускулна слабост, нарушена възможност за баланс, повишен риск за падане, неврокогнитивна дисфункция) като рисков фактор, поради което FRAX подценява риска за фрактури при пациентите в стадий 4 и 5 на ХБЗ (158). Скоростно проучване показва, че FRAX с/без МКП има предсказваща стойност за големите остеопоротични и бедрени фрактури при ХБЗ пациенти в стадий 3, 4 и 5 макар, че

подценява вероятността за фрактура с 2,5% при ГФ <30 ml/min (174). Добавянето на МКП към инструмента не води до повишаване на предсказващата му стойност независимо от големината на ГФ. Няма конкретни препоръки за използването на FRAX в стадий 4-5 D, защото освен горе споменатото, тежкия ВХПТ, съпътстваща терапия с витамин D и фосфатни уловители може значимо да повлияе крайния резултат и критериите за диагноза, прогноза и терапия на остеопорозата (158). За подобряване на предсказващата стойност на FRAX някои автори предлагат добавяне на допълнителни рискови фактори като глюкокортикоидната доза, МКП на ниво лумбални прешлени, история за падане, предишни фрактури, захарен диабет и ХБЗ. Така модифициран FRAX може да предскаже висок риск за фрактури при пациенти с преддиализна ХБН, но са необходими допълнителни проучвания за диализната популация (175).

Количествената компютърна томография може да разграничи кортикалната и трабекуларната кост, има по-висока чувствителност от DXA, а HR-pQCT (High-resolution peripheral quantitative computed tomography, периферна количествена компютърна томография с висока разделителна способност) позволява визуализация на ултраструктурата на костната тъкан, което подобрява предсказващата им стойност при пациенти с ХБЗ, вкл. на хемодиализа (176). Методите са скъпи, не са широко достъпни и се използват главно при клинични изследвания (170).

Най-често използвани в клиничната практика БХ маркери на костния обмен са:

А. ПТХ – Първоначално таргетните стойности за ПТХ са определени въз основа корелацията между серумното ниво на хормона и смъртността, а не въз основа костния търновър и фрактурния риск. Много автори изследват връзката ПТХ - костна хистоморфология, за да определят стойностите на ПТХ разграничаващи нисък, нормален и висок костен обмен (54, 177, 178). При пациенти на ХД оптималното ниво на и-ПТХ, което разграничава нисък от не-нисък търновър е 104 pg/ml, а висок от не-висок търновър – 323 pg/ml, но при гранична диагностична точност. Важно е да се отбележи, че връзката костен фенотип – серумно ниво на и-ПТХ е различна при различните раси пациенти на ХД (179, 180). Интерпретация на ПТХ в комбинация с допълнителни биомаркери не повишава диагностичната точност. При ХБЗ пациентите серумните нива на ПТХ надценяват неговата биологична активност по

различни причини – оксидиране на молекулата на ПТХ, което я прави биологично инертна, периферната резистентност на тъканите, в резултат акумулация на С-терминални фрагменти и други (181). Няма доказателства, че съществува контролираща обратна връзка между костния търновър и нивата на ПТХ. В допълнение, нискообменната костна болест не може да се разглежда единствено като ниско ниво на ПТХ, тъй като в условията на уремия зависи от множество фактори – повишена концентрация на индоскил сулфат (предизвиква остеобластна апоптоза), на FGF23, на метаболитната ацидозата, хроничното възпаление и други (182-185).

Б. Костно- специфична АФ. Приема се, че к-АФ отразява скоростта/нивото на костното формиране. При диализни пациенти тя корелира по-добре с костния търновър, в сравнение с т-АФ, превъзхожда ПТХ в диференцирането на високия костен обмен (144), но има малко-по-добра предсказваща роля за нисък търновър от ПТХ (cut-off - 33,1 IU/L). Предсказващата роля на к-АФ за нисък костен търновър може да се подобри с използването на по-нисък cut-off, а за високия костен търновър като се повиши cut-off стойността (напр. 42,1 IU/L) (186). Както вече бе описано в настоящото изложение, в реалната клинична практика се препоръчва като първи избор при рутинните изследвания да се използва т-АФ, поради достъпността на метода и възможността за изследването и на месечна основа. При определени ситуации да се използва к-АФ (22).

В. N-терминален пропептид на проколаген 1. Колаген тип 1 съставя основна част от белтъчния матрикс на костта. Синтезира се от остеобластите като про-колаген тип 1, от който се формира специфична тройна спирала организирана в кватернерна структура. След отцепване на С- и N- терминални пептиди колагенната матриксна структура се подлага на минерализация. С и N-терминалните пептиди могат да бъдат измерени в циркулацията и следователно да носят информация за нивото на колагеновата синтеза (186). С и N-терминалните пептиди не показват предимства в сравнение нивото на ПТХ и к-АФ в диференцирането на нисък от не-нисък костен търновър и нямат допълнителна диагностична стойност над ПТХ в диагнозата на високообменната костна болест (54). Образуващите се след разцепването на пропептидни мономери кумулират при ХБЗ, което допълнително намалява прогностичната стойност на показателя. Препоръчва се да се използват методи отчитащи пропептида, а не мономерите му.

Г. С-терминален крослаб на колаген – 1. Множеството тройни спирали формирани от колаген тип 1 в матрикса на костната тъкан са допълнително свързани с не-колагенови протеини като по този начин формират надлъжна белтъчна мрежа. В процеса на разграждане на костта, под въздействието на киселата тартарат-резистентна фосфатаза и кетепсин К синтезирани от остеокластите, колагеновата мрежа се разгражда в определени места, като в оформените фрагменти се съдържат както части от колаген тип 1 (С- и N-терминални), така и от свързващите протеини (187). Измерването на С-телопептидите, наречени още β -crosslap (при наличие на β -изомеризация на аспарагиновата киселина) се използва като показател за костна резорбция. Поради значим циркаден ритъм и кумулация при нарушена бъбречна функция, не се препоръчва използване на β -crosslap при пациенти с ХБЗ.

Д. Тартарат резистентна кисела фосфатаза 5b. Това е ензим синтезиран от остеокластите, активен при ниски стойности на рН, в областта на резорбтивните лакуни в костта. Той разгражда колаген тип 1, остепонтина и сиалопротеините в костната тъкан. Тартарат резистентната кисела фосфатаза 5b е атрактивен маркер на костния обмен, тъй като не кумулира при ХБЗ и нивата на неговите съставки могат да се измерят чрез имунни методи. Все още липсват данни които да показват корелация на нивата му с костната хистоморфология (186).

4. Извънкостни калцификати

Формиране на извънскелетни калцификати в съдовата стена, в периставните тъкани, в подкожната тъкан и във висцерални органи се наблюдава често при пациенти с дългогодишна еволюция на ХБЗ. За разлика от характерната за атеросклерозата калцификация на съдовата интима, характерна за пациентите с ХБЗ е медиокалцинозата (Monskeberg калциноза) (41). Линеарни, калций-съдържащи депозита се натрупват в туника медия на съдовата стена и макар да не предизвикват обструкция, водят до намаляване на еластичността на стената, увеличават следнатоварване на сърцето, съдействат за развитие на лявокамерна хипертрофия. (40). Честотата на съдовите калцификати е висока сред пациентите с ХБЗ и нараства със стадия на заболяването (188). Различни автори посочват, че 47-83% от пациентите в стадий 3-5 и 92% от пациентите с дългогодишно диализно лечение имат съдови

калцификати (189, 190). Важен е и фактът, че съдовите калцификати прогресират в 50-60% от случаите сред пациентите с ТХБН, в сравнение с прогресия от 20-36% при лица без ХБН (191, 192).

Според настоящите хипотези патогенезата на съдовата калцификацията е сложна и не напълно ясна. Това е активен и строго регулиран процес, наподобяващ остеогенезата, който може да бъде разгледан като резултат от дисбаланса в действието на промотори и инхибитори, при активното участие на съдовите гладкомускулни клетки, макрофаги и ендотелни клетки, активирани по множество сигнални механизми (193, 194). Освен неспецифичните рисковите фактори за калцификацията на съдовата стена като възраст, захарен диабет, хипертония и хиперлипидемия, хронично възпаление и оксидативен стрес, при ХБЗ се включват и специфични фактори като хиперфосфатемия, хиперкалциемия и повишено калциево натоварване, високите нива на ПТХ, тежък ВХПТ, продължителност на диализното лечение, уремийни токсини, малнутриция и други (190, 191). В условията на уремия, персистиращата хиперфосфатемия, хиперкалциемията и други фактори стимулират процес на де-диференциация и трансформация на съдовите гладкомускулни клетки в остеоцито-подобни и хондроцито-подобни клетки. Те синтезират матриксни везикули, от които в **екстрацелуларния** матрикс започва процесът на минерализация на съдовата медия (193) с отлагане на хидроксиапатит, карбонапатит, аморфен калциев фосфат и вероятно калциево-магнезиев ортофосфат (уитлокит). Множество костно специфични регулаторни протеини и фактори на транскрипцията със свойства на промотори участват в патогенезата на съдовите калцификати, което доказва връзката между костта и съдова калцификация: костен морфогенен протеин 2, 4, и 6, остеокалцин, АФ, матриксни металопроотеинази 2, 3, и 7, рецепторния активатор на лиганд на ядрения фактор – κB - RANKL, или инхибитори – матриксен Gla протеин, остепонтин, остеопротегерин, витамин К, магнезий, костен морфогенен протеин 7, фетуин А, Klotho, пирофосфат, колаген тип IV, неорганичен пирофосфат (195, 196-199).

И двата вида калциноза на съдовата стена - интимална и медиокалциноза се среща при пациентите с ТХБН, включително едновременно и с различна локализация в аортата, периферни кръвоносни съдове, сърдечни клапи, коронарни артерии. Диференцирането им е трудно с наличните диагностични методи, но независимо,

каква е точната им локализация, при пациентите на ХДЛ те са свързани с множество неблагоприятни събития. (200). Наличието на ХБЗ е фактор за по-тежка калцификация на атероматозните плаки (21). Съдовите калцификати са доказан рисков фактор за повишена сърдечно-съдова заболяемост и смъртност както в общата популация така и при пациентите с ХБЗ. Те повишават риска за миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност, за мозъчен инсулт, за периферна съдова болест, наличието им може да бъде причина за лоши резултати от перкутанна коронарна интервенция (PCI) на коронарната съдова болест, за повишен риск за ампутация след реваскуларизация на долните крайници (201, 202). Сред възрастните пациенти на ХД честотата на коронарната калцификация варира от 51- 93%. Налице е корелация между калцификатите в аортата и клапите на сърцето. Клапната калцификация е установена в 20-47% от пациентите на диализа според едни автори, а според други тя може да бъде засечена в 100% от болните (22, 40). Пациентите на диализа са с висок риск за наличие на съдови калцификати в сравнение със започващите ХДЛ. Веднъж развили се съдовите калцификати имат прогресивен ход. Интересен е фактът, че пациентите с ХБЗ без данни за калцификати имат по-голяма вероятност да останат без такива в последващите месеци или години (22).

Ползите от скрининг на пациентите с ХБН за съдови калцификати са все още недоказани. Има само ограничени данни, че модифицирането на рисковите фактори за съдова калцификация и терапията имат значим ефект за изхода при пациентите с ХБЗ (22).

Калцифицираща уремична артериолопатия, известна като калцифилаксия е една от най-редките форми на съдова калцификация, описвана изключително при диализни пациенти. Характеризира се с калцифициране на стената на малките съдове - артериоли, водещо до съдова тромбоза, с формиране на ограничени или обширни зони на исхемия и некроза в кожата, мускулите и подкожната мастна тъкан, насложена инфекция, често със септично състояние. Свързва се с високо ниво на смъртност. Освен тежък ВХПТ и персистираща хиперфосфатемия, рискови фактори за калцифилаксия са тютюнопушенето, женския пол, лечението с витамин К антагонисти, захарен диабет, затлъстяване, хронично възпаление, АКБ и други (196, 203 -205).

Терапевтичните интервенции, които могат да профилактират или забавят еволюцията на съдовите калцификати изискват поддържане на оптимална калциево-фосфатна обмяна - диета, фосфатни уловители, лечение на ВХПТ – калцимиметици, суплементация с активен и нативен витамин D, магнезий, витамин К, натриев тиосулфат, лечение на костната патология и други (194).

5. Нарушенията в МОКМ – рисков фактор за неблагоприятни събития и изход при пациентите с ХБЗ

Множество наблюдателни проучвания установяват, че стойностите на биохимичните показатели на МОКМ - калций, фосфати, ПТХ и калциево-фосфатно производство, АФ, извън границите препоръчвани от съществуващите правила се асоциират с неблагоприятен изход за пациентите на хемодиализно лечение (53). Независимо от всички усилия в лечението и контрола на нарушенията на МОКМ свързани с ХБЗ, все още значима част от пациентите, особено тези в стадий 5D не постигат оптималните таргетни нива.

По данни от COSMOS - 3 годишно проспективно, наблюдателно проучване на МОКМ включващо общо 4500 превалентни пациента с ХБЗ 5D от 227 ХД центрове от 20 европейски страни, проведено през 2005-2007 г. - желаните стойности за серумния калций, фосфати и ПТХ по KDIGO са постигнати при 77,0%, 26,7% и 56,1% от пациентите съответно. С хипокалциемия са 12,7%, а със серумен калций $>2,38$ mmol/L са 29,5% от пациентите. Хипофасфатемия $<1,13$ mmol/L е налице при 7,2% от пациентите, а хиперфосфатемия $>1,78$ mmol/L – при 41,4% от тях. 31,2% от изследваните пациенти са с ПТХ <2 пъти над горната гранична стойност, а 12,7% с >9 пъти над горната гранична стойност на ПТХ (206). Отчитат се значими различия в контрола на биохимичните маркери, на ВХПТ и терапевтичните практики между западноевропейските и източно европейските държави, между средиземноморски и не-средиземноморски страни. Изследователите установяват, че за европейската популация на хемодиализираните пациенти минимален риск за смърт се наблюдава при серумни нива на калций 2,2 mmol/L, фосфати 1,42 mmol/L и ПТХ от 398 pg/ml. Минимален риск за смърт се наблюдава при граници на биохимичните показатели от 1,98-2,38 mmol/L за калция, 1,16-1,68 mmol/L за фосфора и 168-674 pg/ml за ПТХ.

Освен това анализът на данните показва, че понижението на калция и фосфатите и повишението на ПТХ към безопасните граници се свързва с понижено релативния риск за смърт. И обратно – нарастване на относителният риск за смърт с повече от 10 % е наблюдавано при калций под 1,98 mmol/L и над 2,38 mmol/L, при фосфати под 1,16 mmol/L и над 1,68 mmol/L, както и при ПТХ под и над горепосочените стойности (53).

Високият серумен калций, независимо от използвания cut-off в различни проучвания, винаги се асоциира с повишен риск за обща, сърдечно-съдова смъртност и лошо ментално здраве, независимо от нивото на фосфатите и ПТХ при хемодиализните пациенти (48, 207, 208). Анализът на изходните и време-зависимите показатели на 25588 пациента на хемодиализно лечение изследвани в DOPPS фаза 1, 2 и 3, показват сигнификантно по-високо ниво на общата и сърдечно-съдова смъртност при серумен калций >2,5 mmol/L. Вероятно тази връзка се дължи на ролята на хиперкалциемията в патогенезата и прогресията на съдовите калцификати. Някои автори установяват повишена обща смъртност при пациенти с **ниско серумно ниво на калция**, но други не потвърждават такава сигнификантна асоциация (46).

Връзката фосфатемия – повишена обща смъртност е бимодална. **Ниските нива на серумните фосфати** $\leq 0,65$ mmol/L се свързват с повишен риск за смъртност в диализните пациенти (46), а **високите фосфатни нива** се асоциират с повишен риск за обща, сърдечно-съдова смъртност, хоспитализация поради сърдечно-съдови заболявания и фрактури (48, 208-210). Рискът за смърт нараства при серумна фосфатна концентрация 1,65-1,94 mmol/L, става значимо по-висок при нива над 1,94 mmol/L и е най-висок при хиперфосфатемия повече от 2,26 mmol/L (46). При проучване на 40 538 пациента на поддържащо хемодиализно лечение Block et al. (48) установяват повишение на рискът за смърт с увеличаване на серумните фосфорни нива: от 1,07 на 1,25, 1,43, 1,67, и 2,02 mmol/L, както и при нарастване на серумни фосфати от 1,62 на 1,94, от 1,94 на 2,26, от 2,26 на 2,58, от 2,58 на 2,9 mmol/L и над 2,9 mmol/L съответно. Асоциацията между хиперфосфатемия и повишения риск за смърт се дължи на участието на фосфатите в калцификация на коронарните съдове и сърдечните клапи. Усилията са насочени към доказване на причинно-следствената връзка между фосфатемията и риска за болестност и смъртност с големи, продължителни, рандомизирани, контролирани проучвания.

Производно на нивата на серумния калций и фосфати, повишеното **калциево-фосфатно производство** също се свързва с повишена смъртност сред диализните пациенти (43, 46, 208).

Както ниските, така и високите нивата на **ПТХ** показват асоциация с повишен риск за смърт, оформяйки U – образна крива на зависимост. Значително **повишеният ПТХ** се асоциира с повишен риск за смърт, хоспитализация и фрактури (43, 48, 207, 211), като най-високото ниво на ПТХ асоциирано с повишен риск от смърт варира в различните проучвания от >400 pg/ml(55), >500 pg/ml (58) и >600 pg/ml (48, 210). **Ниските нива** на ПТХ под препоръчаните от KDOQI <150 pg/ml също корелират с повишен риск за смърт в диализната популация (22). В опит да понижат заболяемостта и смъртността свързани с нарушенията на МОКМ много професионални организации (САЩ, Испания, Австралия, Япония и др.) публикуват собствени клинични правила за лечение на отклоненията (212).

Анализирайки данните от 10 годишно наблюдателно проучване на хемодиализни пациенти от 12 страни в трите фази на DOPPS, F. Tentori et al. описват обща тенденция за намаляване на средните серумни нива на калция и фосфатите във всички 12 страни. В различните фази на проучването и в различните страни е налице голямо различие в нивото на ПТХ, в метода на изследване, но няма значима тенденция в средния ПТХ в общата DOPPS популация (46). С повишено ниво на смъртност сред диализните пациенти корелират още комбинацията от повишени серумни калций и фосфати с ниски или високи нива на ПТХ.

Многоцентрово наблюдателно изследване в САЩ установява, **че високите нива на АФ** също се асоциират с повишен риск за хоспитализация и смърт (79). Те са въввлечени в патогенезата и прогресията на съдовата калцификация при пациенти с ХБЗ в стадий 4 и 5, независимо от серумното ниво на фетуин А, калциемията, нивата на С-реактивния протеин и ПТХ (213).

6. Терапия на нарушенията на МОКМ при пациенти с ХБЗ стадий 5D

Лечението на нарушенията на МОКМ цели профилактика на ВХПТ, терапевтичното повлияване на вече настъпили отклонения, поддържане на препоръчителните стойности на биохимичните параметри на МОКМ, подобряване на

костния обмен и структура, намаляване на риска за костни фрактури, за повишена сърдечно-съдова и обща смъртност при пациентите на ХД. Терапията трябва да се базира на тенденцията в динамиката на биохимичните показатели, следва да е индивидуализирана като при терапевтичния избор да се имат предвид данните за костното здраве, съдовата калцификация, придържането на пациента към терапията и други (22).

6.1. Хиперфосфатемия. В стадий на ХБЗ 5D, прогресивно нарастващата и персистираща хиперфосфатемия е индикация за терапевтични действия. Диетичните ограничения за намаляване на хранителния внос на фосфати до 800 mg/ден изисква значими ограничения в белтъчния внос и според данните от рандомизирани клинични проучвания води до „скромна“ редукция в серумния фосфор от 0,4 mmol/L (214, 215). За да се поддържа белтъчния прием по-висок при пациентите на ХД като се намали диетичното натоварване с фосфати се препоръчва прием на храни с ниско съотношение фосфор/протеин (10-14 mg/g), използване на методи за приготвяне които водят до деминерализация на храната, напр. варене, избягване на храни съдържащи неорганичен фосфат. Хранителните добавки, съдържащи неорганични фосфати се усвояват в най-голяма степен в гастро-интестиналния тракт - до 80-100%, в сравнение с фосфатите с животински произход 40-60% и тези с растителен – 20-40% (216). Недостатъчният внос на белтъчини и развитието на малнутриция може да бъде избягнато с добавянето на **фосфатни байдери** в терапевтичния план. Те свързват фосфатите от храната в неразтворими комплекси, които не се абсорбират. Лечението с фосфатни уловители води **независимо до подобряване на преживяемостта на пациентите на диализа** (217). Изборът на подходящия фосфатен уловител в клиничната практика зависи от нивото на серумния калций, страничните ефекти, съпътстващата патология, цената на препарата и др. Няма данни, че даден клас уловители превъзхожда другите в улавянето на фосфора. Важно значение има придържането към терапията от страна на пациента. **Калций-съдържащите** фосфатни уловители са ефективни, евтини, но могат да предизвикат развитие на хиперкалциемия и повишено калциево-фосфатно производство и свързаните с тях съдова и клапна калцификация (218). Възможни странични ефекти са още потискане секрецията на ПТХ, развитието на АКБ и костна загуба (219).

Поради това дозата им трябва да бъде ограничена до 1000-1200 mg елементарен калций/ден (22). **Комбинираните фосфатни уловители** като калциев ацетат/магнезиев карбонат са ефективна алтернатива на калций съдържащите. Те намаляват риска за хиперкалциемия, а лекостепенното повишаване на серумното магнезиево ниво се свързва с намалена съдова калцификация, хипертония и риск за смърт (220). Проспективно проучване при диализни пациенти сравняващо лечение с фосфатни уловители (калциев ацетат/магнезиев карбонат или севеламер) с липсата на фосфат понижаваща терапия, показва, че след двугодишен период лекуваните с калциево-магнезиев уловител имат сигнификантна редукция на пулсовото налягане, лявокамерния mass index и калцификацията в аортната клапа в сравнение с лекуваните със севеламер (221). Редица проучвания включващи и мета анализи, показват че лечението с **не-съдържащи калций фосфатни уловители** е свързано със сигнификантно по-ниска честота на коронарна калцификация, по-нисък риск за смърт и подобрен костен обмен при еквивалентен контрол на серумния фосфат (222). Лечението със **севеламер хидрохлорид (полимерно съединение не съдържащо алуминий, калций или метал кумулиращ в организма)** е свързано с допълнителни ползи като намаляване на нивото на възпалителните маркери като С-реактивния протеин и интерлевкин-6, намаление на LDL- и увеличение на HDL-холестерола, намаление на нивото на пикочната киселина, повишение в нивото на фетуин А, негативен острофазов белтък и системен инхибитор на калцификацията, редукция на FGF23 и потенциалната му възможност да намали риска за развитие на ляво камерна хипертрофия, на риска за обща сърдечно-съдова смъртност и сърдечно-съдова смъртност поради аритмии (215, 223-225). Недостатък на медикамента са големият брой таблетки в дневната доза, честите странични ефекти от гастро-интестиналния тракт като повръщане и диария, както и по-високата му цена, възможността да наруши абсорбцията на витамин D, фолиева киселина, витамин К и на някои медикаменти като левотироксин, калцитриол и др. **Лантаниевият хидрокарбонат** е алтернатива на севеламер със съизмерима ефективност в контрола на серумните фосфати. Намаленият брой таблетки, които трябва да приема пациента води до по-добро придържане към терапията. Въпреки, че животински модели показват забавяне на прогресията на съдовите калцификати, проучвания в диализната популация не потвърждава такъв резултат при лечение с фосренол в сравнение с калций-

съдържащи фосфатни уловители (215). Недостатъци на лечението с лантаниев хидрокарбонат са по-високата цена, чести странични ефекти от гастроинтестиналния тракт (гадене, повръщане, коремни болки), крампи и миалгия, както и потенциалната възможност да се натрупва в кръвта, костите и черния дроб, макар да няма доказани клинични последици (226). **Железният цитрат** и сукрозен железен оксихидроксид (**sucroferic oxyhydroxide**) са нови не-съдържащи калций и алуминий фосфатни уловители, базирани на желязото и утвърдени за лечение на хирефосфатемията, с ефект сравним с този на севеламера, но при употребата на по-малък брой таблетки и по-добър комплайанс от страна на пациента. Допълнителен положителен ефект при тях е повишение на серумното желязо (съществува възможност за свръхнатоварване при лечение с железния цитрат), феритина и трансфериновата сатурация, което може да намали нуждите от венозно желязо и стимулиращите еритропоезата медикаменти и да подобри фармакоикономика на лечението на реналната анемия (227). Чести странични ефекти са отново тези от гастроинтестиналния тракт – диария, констипация, абдоминална дистензия и др. Медикаментите не са одобрени за използване в България. Употребата на **алуминий съдържащите фосфатни байндери** не се препоръчва от KDIGO поради опасност от акумулация, алуминиева токсичност, вкл. остеомаляция и енцефалопатия (22). Изборът на фосфатен уловител трябва да бъде индивидуализиран и да бъде определен въз основа на съпътстващи заболявания, възрастта на пациента и очаквана продължителност на живота, индивидуалната поносимост към медикамента и неговата цена (215). Наличните към момента в клиничната практика фосфатни байндери са сравними по своята ефективност да свържат около 200-300 mg фосфати дневно, но това може да бъде недостатъчно за поддържане на оптимални фосфатни нива при пациентите на ХД. Поради това очистването на фосфатите с **диализното лечение** е част от терапевтичния план за повлияване на хиперфосфатемията. То зависи от типа на диализната терапия, продължителността на диализния сеанс. С конвенционалната хемодиализа (три пъти седмично, 4 часа продължителност на сеанса) отстраненият фосфор възлиза на 2,3-2,6 грама седмично, което се равнява на около половината от приетото с диета количество, ако то е било ограничено до 800 мг/ден (22). Това потвърждава нуждата от диетичен контрол и приема на фосфатни уловители в контрола на хиперфосфатемията. Постигането на таргетните цели не винаги е

постижимо, поради което контрол на серумния фосфор към нормалните граници е препоръчаната цел при пациентите на диализно лечение.

6.2. Контрол на серумния ПТХ и вторичния хирепаратиреоидизъм

Оптималното ниво на ПТХ при пациентите с ХБЗ стадий 5D е неуточнено. Според работната група на KDIGO пациентите с прогресивното и персистиращо повишение на и-ПТХ над горната препоръчителна стойност трябва да бъдат изследвани и лекувани за хиперфосфатемия, хипокалциемия и за дефицит на вит. D (22). Препоръчително е **серумният калций** при диализните пациенти да бъде поддържан в нормални граници. При пациентите с хипокалциемия това може да бъде постигнато със суплементация с калциев карбонат/ацетат с/или без нативен и активен вит. D и използване на диализатна калциева концентрация от 1,25 или 1,5 mmol/L. За избягване на калциево свръхнатоварване на организма и неблагоприятните последиствия от това общият прием на елементарен калций трябва да бъде ограничен до 1000 mg/ден, а заедно с хранителния внос да е до 1500 mg/ден (22).

Приоритетният ред на контрола на нарушенията на МОКМ е корекция на 1. Фосфор – 2. Калций – 3. ПТХ. Корекцията в нива на фосфатите и калция са първите етапи в лечението на нарушенията в МОКМ, преди корекцията на ВХПТ. Постигането на таргетните стойности се асоциира с намаляване на риска за смърт сред диализните пациенти. Колкото по-често са постигнати, и колкото по-дълго са поддържани, толкова по-нисък е рискът за смърт. Постоянният контрол на серумните фосфатни нива подобрява продължителността на живота на пациентите (22).

K/DOQI и KDIGO препоръчват корекция на **недостатъчните нива на вит. D** с цел профилактика и лечение на ВХПТ (22, 52). За таргетни нива се приемат >30 ng/ml, дори >50 ng/ml за да бъде постигнат ефектът от паракринната функция на холекалциферола в тъканите, вкл. парашитовидните жлези.

Лечението на ВХПТ може да започне с калцитриол, с витамин D аналози или синакалцет или комбинация от тях като първи избор в зависимост от биохимичния профил на пациента и други особености на МОКМ при ХБЗ 5D.

Калцитриолът е най-често употребяваният в практика медикамент по отношение на който е натрупан голям клиничен опит. Както калцитриолът, така и синтетичните витамин D рецепторни активатори (BDPA) парикалцитол,

доксеркалциферол, алфакалцидол сигнификантно намаляват нивата на ПТХ спрямо плацебо в множество рандомизирани и контролирани проучвания (18, 228, 229). Ефектът им в контрола на ВХПТ и ПТХ трябва да отчита съотношението полза/риск от хиперкалциемия и понастоящем лечението с тях се препоръчва за пациенти с тежък и прогресивно развиващ се ВХПТ. Освен в органите отговорни в поддържане на МОКМ, витамин D рецептори са налице в много други тъкани като гладко мускулни и ендотелни клетки, в сърдечната тъкан и др. С тяхното активиране може да се обясни плеотропния ефект и положителното значение на терапията с BDPA за сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. Големи ретроспективни проучвания в Япония и САЩ свързват терапията с активен витамин D с подобряване на преживяемостта, намаляване на общата и сърдечно-съдовата смъртност с 20 и 24% в сравнение с пациентите без терапия с BDPA (230, 231). Лечението с BDPA е асоциирано със сигнификантно понижение на общата, сърдечно-съдовата смъртност при хемодиализни пациенти с ВХПТ дори при достигане на стойности на ПТХ под 150 pg/ml (58). Кардиопротективният ефект на BDPA вероятно се дължи също и на потискане активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, възпалението, ляво камерната хипертрофия, и коронарната калцификация (232). Няма категорични доказателства за предимството на един или друг BDPA в хемодиализната популация (233), както и че интравенозният режим има предимства пред пероралната терапия (234). **Парикалцитол** е селективен BDPA с изразен ефект върху ПЩЖ и по-слабо изразен такъв върху костта и гастроинтестиналния тракт. В сравнение с калцитриол в клинични проучвания той води до по-бърза редукция в ПТХ (при достигане на 50% намаление на изходната стойност), до поддържане на по-ниски стойности на ПТХ, при по-редки епизоди на хиперкалциемия и високо калциево-фосфатно произведение (233). Парикалцитол сигнификантно редуцира маркерите за костния търновър при пациенти на ХД с ВХПТ, но в сравнение със синакалцет води до повишение на нивата на FGF23, серумния калций и фосфати (235).

Синакалцет е първият калцимиметик, одобрен за лечение на ВХПТ при пациенти на ХДЛ. Свързвайки се с калций-чувствителните рецептори на ПЩЖ, той повишава чувствителността им към екстрацелуларния калций и други поливалентни йони и намалява синтеза и секрецията на ПТХ до 24 ч. след перорален прием (236).

Големи, рандомизирани, двойно слепи, мултицентрови проучвания доказват, че пероралният прием на 30-180 mg синакалцет води до дозозависима редукция в серумното ниво на ПТХ и достигане на стойности ≤ 250 pg/ml, при значима част от пациентите лекувани с медикамента спрямо тези от плацебо групата (237). Синакалцет понижава нивата на серумния калций, фосфор, калциево-фосфатното производство, FGF23 и намалява повишения костен търновър, както и риска за развитие на тежък ВХПТ изискващ оперативно лечение и развитието на калцифилаксия (238-240). Включването на синакалцет в комбинирана терапия с BDPA подобрява постигането на таргетните стойности на биохимичните показатели на МОКМ по KDOQI (241, 242), дава възможност за повишаване дозата на BDPA, интензифицирано лечение и подобрен контрол на ВХПТ в сравнение с монотерапия с BDPA (243, 244). Проспективни проучвания показват също, че синакалцет може да намали степента на хиперплазия на ПЩЖ независимо от изходния им обем (245). Така медикаментът се явява възможна алтернатива на паратиреоидектомията (ПТек) при тежък ВХПТ, както и възможност за контрол на рецидивиращ и персистиращ ВХПТ след ПТек (246). Данните от ADVANCE дават основание да се предположи че, синакалцет, в комбинация с ниска доза BDPA намалява съдовата и клапна калцификация при пациенти с ВХПТ на хемодиализа, чрез директни (ниво на Са, Р, СахР) и индиректни механизми (повишена активност на матриксния Gla протеин, понижена активност на морфогенния протеин 2, повишена експресия на Са-чувствителните рецептори и други) (247). В реалната клинична практика синакалцет значимо редуцира риска за костни фрактури при пациенти ВХПТ и ПТХ ≥ 180 pg/ml (HR 0,65, 95% CI 0,45–0,92) (246). Очакваните ползи от синакалцет в редукция на риска за смърт и хоспитализация по причина на големи сърдечно-съдови събития не се доказва в EVOLVE - голямо, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на 3883 пациента на диализа. Вторичен анализ на данните от проучването показват редукция на рискът за смърт и големи сърдечно-съдови събития има само при възрастни ≥ 65 години (248). Последващи проучвания обаче предполагат възможни ползи от синакалцет, поради номинално намаляване на риска за смърт и сърдечно-съдови събития (246). Това предполага индивидуализиран подход при лечението с медикамента.

Етелкалцетид е втора генерация калцимиметик за парентерално приложение, показан за лечение на ВТХП при възрастни пациенти на ХДЛ. Взаимодействия с калций-чувствителните рецептори на ПЩЖ на място различно от това на действието на синакалцет. Поради бъбречния му клирънс, ефектът на неговото действие се удължава до 72 ч. при пациенти на ХДЛ. Това позволява интермитентното му приложение три пъти седмично в края на ХД сеанс, подобряване на ефективността на терапията и намаляване натоварването на пациента от приема на таблетки. В рандомизирано, двойно слъпо, активно проучване върху ефективността и безопасността на етелкалцетид сравнена с тази на синакалцет, G. Block et al. установяват, че етелкалцетид намалява по-ефективно нивото на ПТХ в сравнение със синакалцет (редукция на 50% в нивото на ПТХ се постига в 52,4% в сравнение с 40% при синакалцет) и предизвиква по-силно намаление в нивото на FGF23 и маркерите на повишен костен търновър – к-АФ и collagen type I cross-linked C (249). Подобно на синакалцет и етелкалцетид може да предизвика намаление в нивото на серумния калций и асимптомна хипокалциемия, които обичайно не изискват значима модификация на терапията на ВХПТ.

Докато ранният стадий на ВХПТ се характеризира с дифузна хиперплазия в резултат на поликлонална клетъчна пролиферация и възможност за контрол от консервативната терапия, при нелекуваният или недостатъчно лекуван ВХПТ се развива нодуларна, моноклонална аденомна тъкан, с ниска експресия на калций-чувствителните и витамин D рецептори, поради което става резистентен на терапия. Тежкят, рефрактерен на медикаментозна терапия ВХПТ е показан за **паратиреоидектомия**. Други индикации за ПТек са неприемливо високи нива на серумния калций и фосфати като страничен ефект от провежданата терапия, или при невъзможност последната да бъде толерирана поради странични ефекти (22). Възможни са различни по обем оперативни интервенции като тотална паратиреоидектомия с автотрансплантация на паратиреоидна тъкан в предмишницата или в подкожната мастна тъкан на стерноклейдомастоидеуса. Целта е да се избегне развитието на тежка хипокалциемия и АКБ. Възможна е и субтотална паратиреоидектомия на три и половина ПЩЖ със запазване на фрагмент от паратиреоидната тъкан на оригиналната и позиция (22). Според данните на мета-анализ включващ 13 проучвания и 1589 хемодиализни пациента преживели

субтотална и тотална паратиреоидектомия и двата метода са ефективни и безопасни в лечението на ВХПТ, без да се наблюдават значими различия в честотата на възстановяването на ВХПТ или в честотата на повторни интервенции в зависимост от оперативния метод (250).

6.3. Лечението на остеопорозата, асоциирана с ХБЗ в 5D стадий трябва да започне с достатъчен внос на калций 1000-1200 mg/ден, намаляване на фосфатното натоварване, лечение на оформената хиперфосфатемия. Ежедневна суплементация на холекалциферол 1000 IU/ден при пациенти с остеопороза, ако нивото на вит. D е <30 ng/ml (251). Суплементацията с нативен вит. D би подобрила костната минерализация, мускулната сила, може да намали риска от падане, макар да има малък ефект в контрола на серумното ниво на ПТХ (251). Контролът на ВХПТ и свързаната с него ВОКБ с описаните по-горе средства са интегрална част в борбата с остеопорозата. Специфичната терапия на остеопорозата при ХБН при показания може да включи бифосфонати (алендронат, ризедронат и др.) - средство на първи избор и в общата популация. Като стабилни деривати на пирофосфатите те се свързват с хидроксиапатитните кристали в местата на активно костно ремоделиране, намаляват деструкцията на хидроксиапатита и предизвикват апоптоза на остеокластите. Могат да доведат до развитие на АКБ, остеонекроза на челюстта и атипична фрактура на шийката на бедрената кост. Ползата от лечението с бифосфонати и редукцията на остеопоротичните фрактури в общата популация надхвърля потенциалния риск от страничните ефекти (251). В условията на напреднало ХБЗ бифосфонатите могат да кумулират поради бъбречния си път на екскреция , и да индуцират развитие на АКБ. Поради това KDIGO препоръчва уточняване на костната морфология с костна биопсия преди да се вземе решение за терапия с тази група медикаменти. Налице са експериментални данни и данни от малки клинични проучвания сред диализни пациенти, които предполагат известен положителен ефект на бифосфонатите в прогресията на съдовата калцификация и при лечението на калцифилаксията (151).

Денозумаб е човешко моноклонално антитяло, което се свързва с рецепторния активатор на лиганд на ядрения фактор – κB - RANKL и потиска образуването и активирането на остеокластите, намалява костната резорбция и повишава костната

минерална плътност (252). Денозумаб намалява риска за вертебрални, невертебрални и бедрени фрактури у постменопаузални жени с остеопороза, лекувани за период от 3 години, а пет годишната терапия на същите пациенти показва нормално качество на костта и намалена костна резорбция. Анализът на подгрупата пациенти с ХБЗ участвали в проучването е показала, че ефективността и безопасността на медикамента не зависи от бъбречната функция (253). Корекция на дозовия режим не се изисква при ХБЗ. Денозумаб може да провокира значима хипокалциемия при пациенти с ХБЗ и тези на диализно лечение с подлежаща ВОКБ. Допълнителни рискови фактори могат да бъдат изходно ниски серумни стойности на калция и 25(ОН)D. Хипокалциемията може да бъде тежка, особено в първите две седмици от апликацията на медикамента, но може да бъде профилактирана с калций и витамин D и терапевтично повлияна. Обичайно е по-слабо изразена при повторна администрация на медикамента. Няколко проучвания описват положителен ефект от употребата на денозумаб при диализни пациенти. Chen et al. описват повишение на МКП в бедрената шийка и лумбалния отдел на гръбначния стълб и намаляване на костните болки след 6 месечно лечение с денозумаб в комбинация с калцитриол, фосфатни уловители, и корекция в диализния калций на 12 пациента с ПТХ над 100 pg/ml, Т скор $\leq 1,0$ и костни болки (254).

В заключение, според съществуващите по настоящем данни бифосфонати и денозумаб могат да бъдат използвани като антирезорбтивни медикаменти в различни стадии на ХБЗ (поне 1-3), особено при пациенти с фрактури или риска за такива. Костната биопсия може да се счита за не задължителна при пациенти, при които АКБ е малко вероятна. Бифосфонатите могат да бъдат назначавани особено при пациенти с ВОКБ (високи ПТХ и АФ), като се намалят дозите или се удължи между дозовия интервал (251).

7. Нарушения в МОКМ – причини за различия на световно и регионално ниво

Значението на нарушенията на МОКМ за заболяемостта и смъртността сред пациентите с ХБН, включително тези на диализа е безспорно. Поради това, от 90-те години на миналия век са положени огромни усилия и е постигнат значителен

напредък в лечението им. Технологичните постижения в диализното лечение, оптимизирането на диализната терапия, въвеждането в клиничната практика на множество нови медикаменти, създаването на интернационални правила на лечение, дори създаването на специализирани софтуерни продукти с цел подобряване на терапевтичните резултати спомагат за съвременните постижения в областта на този труден проблем. Въпреки това постигането на таргетните цели е невъзможно при всички пациенти. Дали най-често използваните правила за лечение са приложими като максимално адекватни в отделните страни не е изследвано. Възможно ли е терапията на нарушенията на МОКМ да бъде унифицирана или трябва да се върви към индивидуализиран подход.

В реалната клинична практика са налице данни за различия в МОКМ и нейните нарушения. Калциево-фосфатната обмяна се различава в определени популации, страни и региони, дори в отделните диализни центрове в една и съща страна. Причините за това могат да бъдат множество фактори. Част от тях са финансови ограничения в здравния бюджет, достъпността на медикаментите свързана с политиката на реинбурсация, маркетинговата политика, регионални различия в различни центрове в резултат на локални административни и други правила. Налице е разлика в метаболитния профил на отделните популации, значима вариация в терапевтичния отговор на ниво индивид и субгрупа от пациенти (255). По данни от COSMOS например, са налице сигнификантни различия в епидемиологичната характеристика на диализната популация в страните от Западна в сравнение с Източна Европа включени в проучването. Диализните пациенти от Западна Европа са приблизително 7 години по-възрастни от източно-европейските, имат по-висока честота на захарния диабет като основно или съпътстващо заболяване, провеждали са по-дълго диализно лечение, по-често high flux хемодиализа, с по-ниска концентрация на калцият в диализния разтвор. Хипокалциемия $<2,1 \text{ mmol/L}$, хиперфосфатемия $>1,78 \text{ mmol/L}$ и ПТХ $<150 \text{ pg/ml}$ са значимо по-чести в източно европейските страни. Различия са на лице и по отношение таргетните стойности на показателите към които се придържат лекарите, видът и пътя на администрация на използваните медикаменти и др. По-добър общ контрол на МОКМ се отчита в западно-европейските и не-средиземноморските страни (206).

Налице са вече данни, че част от популационните различия в МОКМ могат да бъдат обяснени и с генетичната хетерогенност, детерминираща определени фактори на МОКМ както в здравата популация индивиди, така и при пациентите с ХБЗ, включително тези на диализа. Генетична хетерогенност на рецепторите на витамин D и техния ефект върху серумните нива на калцитриола и ПТХ е доказана в група испански хемодиализни пациенти. Генетична детерминираност и хетерогенност съществува и при калций-чувствителните рацептори и гените асоциирани със съдовата калцификация (255). Расово и етнически определени различия съществуват в нивото на ПТХ – афро-американците имат 60% по-високо ниво, а американците с азиатски произход – почти 40% по-ниско ниво на ПТХ спрямо кавказката раса (116). Налице са също данни за вариабилност във фосфатната резорбция в гастро-интестиналния тракт, и допълнително индуцираната след прием на витамин D. В клиничната практика различните фосфатни уловители са различно ефективни при отделните пациенти. Индивидуална вариабилност е доказана и в очистването на фосфора по време на ХД при пациенти с еквивалентно телесно тегло и фосфатемия преди хемодиализния сеанс (от 597 до 1082 mg), както и в мобилизацията на фосфора по време на хемодиализа (от 51 до 208 ml/min). Генетичната хетерогенност, различните комбинации във фенотипната и изява и произхождащите от тях различни последващи взаимодействия могат да обяснят различните терапевтични резултати и дори неуспехите, въпреки спазване на препоръчаното лечение (255).

Поради тези особености в МОКМ, както и поради желанието на нефрологичната общност да бъде подобрена преживяемостта на пациентите на хемодиализа, както в световен, така и в национален мащаб продължава непрекъснато наблюдение и анализ на данните касаещи разнообразните аспекти и проблеми на МОКМ при ХБЗ. Въз основа на анализ на специфичните популационни различия множество нефрологични дружества са създали свои, модифицирани и най-оптимални според особеностите на съответната популация пациенти правила. Анализирайки данните на 128 125 диализни пациенти, мониторирани в Япония от 2006 до 2009 година, използвайки смъртността като „крайна точка“, Японското дружество по диализно лечение определя като оптимални за японската диализна популация таргетни нива на серумния фосфор, калций и ПТХ съответно 1,13-1,938 mmol/l за фосфора, 2,1-2,5 mmol/l за калция и 60-240 pg/ml за паратиреоидния хормон (256).

Познаването на особеностите на МОКМ и нарушенията в тях, в национален мащаб и на ниво отделен диализен център дава възможност да се постигнат по-добри терапевтични резултати с цел подобряване на здравното благополучие на пациента в светлината на костно здраве и сърдечно-съдовия риск.

ЦЕЛ

Целта на настоящото проучване е да се направи комплексна оценка на нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм и възможностите за корекция на някои от характеризиращите я показатели при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (хронично бъбречно заболяване стадий 5D) в реалната клинична практика.

ЗАДАЧИ

1. Да се проучат особеностите в характеристиката на изследваната кохорта диализни пациенти, които имат отношение към клинично-лабораторния профил на нарушенията в минералната обмяна и костния метаболизъм и възможностите за тяхната терапия.
2. Да се проучи значението на възрастта под и над 65 години като фактор детерминиращ значими различия в минералната обмяна и костния метаболизъм при пациентите на диализа от различните възрастови групи.
3. Да се изследва влиянието на възрастта на пациента върху провежданата терапия на отклоненията в минералната обмяна и костния метаболизъм.
4. Да се анализират постигнатите резултати и очертаващите се тенденции в контрола на нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм, като се съпоставят с наличните правила и сравнят със световните тенденции.
5. Да се очертаят резервите и новите възможности за терапевтично повлияване на нарушенията на МОКМ.

Материали и методи

Изследвана популация

Проучването е едноцентрово, продължително и амбиспективно. Събрани и анализирани са данните на 176 пациента, с ХБЗ в стадий 5D, от които 158 са провеждали лечение с хемодиализа, а 18 с перитонеална диализа в Отделението по диализа, на Клиниката по нефрология и диализа на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – Плевен, за периода януари 2017 г. – декември 2021 г. Всички пациенти са на възраст над 18 години, провели са поне три месеца диализно лечение и имат поне еднократно изследване на показателите на МОКМ. Пациентите с липсващи данни са изключени. Поради значими различия в клинично-лабораторните показатели на МОКМ, и поради малкият размер на групата, пациентите провеждащи перитонеална диализа също бяха изключени от проучването. От изследването отпаднаха и 13 пациента, които попадат в две различни възрастови групи (под и над 65 години) за изследвания период. Окончателно обособената и проучвана група е от 145 пациента на хемодиализно лечение. Изследователският проект е одобрен от Комисията по етика на научно-изследователската дейност при МУ – Плевен. Пациентите са подписали информирано съгласие за използване и обобщаване на медицинската документация, резултатите и материалите от проведено медицинско лечение за научни цели, при спазване на Регламент (ЕС) 2016/679/чл. 6, пар. 1, т. а) и чл. 9 пар. 2, т. а)/и Българското законодателство /чл. 28, ал. 1, т. 6 от Закона за здравето, по реда на защита на личните данни и др.

Поради натрупаните данни от множество изследвания, че МОКМ показва възрастово обусловени особености и различия, разделихме общата кохорта в две групи по възраст <65 и ≥65 години. Въпреки тенденциите за категоризиране на възрастните хора при възраст ≥75 г. обособилата се група в изследвана кохорта не бе достатъчно голяма за последващ статистически анализ.

Демографска характеристика и съпътстващи заболявания.

Към момента на включване на всички пациенти са събрани и анализирани от медицинските досиета и документи демографски данни като възраст, пол, ИТМ, основно бъбречно заболяване като причина за ТХБН. Съпътстващата патология известна при включването на болния в проучването е обобщена и категоризирана в 7

значими заболявания: захарен диабет, артериална хипертония, исхемична болест на сърцето (преживян миокарден инфаркт, хронична исхемична болест на сърцето, ритъмни нарушения, нестабилна ангина пекторис), периферна съдова болест, мозъчно-съдова болест и други, с клинични варианти. В хода на проучването са събрани допълнителни данни за нови събития по съответните съпътстващи заболявания. Анализирани са също данни за преживени фрактури (на горен, долен крайник, тела на прешлени и други) известни при включване в проучването, както и нови настъпили такива през изследвания период. По аналогичен начин са събрани данни за друга диагностицирана костна патология, както и за наличие на калцификати в стената на кръвоносни съдове (абдоминална аорта, илиачни артерии, бедрени артерии, радиална артерия и други) от проведени рентгенологични изследвания. При налични данни за проведени ехокардиографии и коронарографии, същите са анализирани за наличие на калцификати в сърдечните клапи (митрална и аортна клапи) и коронарните съдове при включването на пациентите в изследването и в последващия наблюдателен период. Продължителността на диализното лечение е определена като брой месеци на ХД лечение от първата ХД сесия до началото на проучването. Двигателната независимост е оценена според възможността на пациента за придвижване, без чужда помощ. Събрани са данни за съдовия достъп за хемодиализа и прием на други лекарства, за които е известен негативен ефект върху МОКМ. Пациентите са проследени до завършване на периода на проучването, до трансфер в перитонеална диализа или до смъртен изход. Анализирани са причините за смърт в изследваната популация.

Лабораторни изследвания

Кръвните проби на пациентите са взети при използване на стандартна техника в началото на хемодиализния сеанс и са проведени в Централната клинична лаборатория на УМБАЛ „д-р Г. Странски“ - Плевен. Използвани са автоматизирани и стандартизирани методи на обработка на биологичните проби. Изследването на лабораторните показатели – серумен калций, фосфати е провеждано ежесмесечно през 2017 г. и всеки втори месец през периода 2018-2021 г. Тоталната АФ, серумният албумин, нивото на креатинина преди диализна сесия и URR% ($\text{Urea Reduction Ratio} = 100 * [1 - (\text{Urea Post HD} / \text{Urea Pre HD})]$) са изследвани на период от четири месеца

според приетите стандарти за хемодиализно лечение. Интактния ПТХ е изследван на периоди от 1 до 6 месеца според предшестващите стойности, очакваната динамика и провежданото лечение.

Обработени са ежемесечните данни за провежданата терапията за нарушенията в МОКМ, касаещи лечение с активен витамин D - калцитриол и витамин D рецепторни аналози, намаляващи фосфора медикаменти, сенсibiliзиращи калциевите рецептори медикаменти.

Колаборативността на пациентите е оценена на базата на анализ на данни за взети/отказани от отделението по диализа осигурявани медикаменти за лечение на нарушенията на МОКМ на пациенти с ХБН, на хемодиализно лечение.

Като критерии за оценка са приети препоръките на KDIGO от 2009, актуализирани през 2017 година. Според тях:

- За нормално калциево ниво при пациентите на хемодиализа се приемат нормалните стойности на показателя в общата популация 2,1-2,55 mmol/L, като се избягва развитие на хиперкалциемия (2C).
- Целта в контрола на серумния фосфор трябва да бъде постигането на нормални серумни нива или намаляването им до близки до нормалните стойности (2C).
- За желани в диализната популация са приети стойности на ПТХ приблизително 2-9 пъти над горната нормална стойност, която е 65 pg/ml (2C).

За костни нарушения се приети документирани/установени с образни изследвания костни фрактури и промени в структурата на костната тъкан.

За съдови калцификати или мекотъканна калциноза – наличието на съдова, клапна или друга извън костна калцификация, установени с всеки образен метод, проведен в периода на изследването.

Методи на изследване:

1. Документален метод на изследване.

Осъществен е подробен анализ на данни от медицинска документация, включена в Досие на пациента на хемодиализа - епикризи от минали хоспитализации, резултати от лабораторни изследвания, резултати от образни изследвания – рентгенографии, компютърни томографии, ехокардиографии и коронарографии.

2. Лабораторен метод.

Изследвани са серумните нива на тоталния калций, фосфор, интактен ПТХ, тотална АФ, серумен креатинин преди началото на хемодиализния сеанс, серумен албумин, серумен магнезий. Използвани са автоматизирани и стандартизирани методи на обработка на биологичните проби. За измерване на серумните нива на тоталния витамин D е използван електрохемилюминисцентен метод с анализатор Elecsys (Roche).

3. Образни методи на изследване.

Анализирани са данните от проведени конвенционални рентгенографии на абдоминалната област, таза и гръбначния стълб в лумбо-сакралната му част, във фас и профил с визуализация на коремната аорта, илиачните и началната част на бедрените артерии. Използвани са също данни от компютърни томографии на същите области, проведени със 16 слайдов компютърен томограф, както и КТ-ангиография на съдовете на долните крайници, данните от проведени коронарографии и ехокардиографии. Отчитането на съдови и други калцификати е осъществено от специалист по образна диагностика, нефролог или кардиолог, в зависимост от изследването.

4. Статистически методи.

Данните от проучването са обработени със софтуерни статистическите пакети IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3., като и Excel на Office 2021.

При анализа на резултатите са приложени:

4.1 Дескриптивен анализ на честотното разпределение на разглежданите признаци.

4.2 Графичен анализ и представяне на получените резултати.

4.3 Сравняване на относителни дялове.

4.4 Fisher's exact тест, Fisher-Freeman-Halton exact тест и Chi-square тест (χ^2) - за проверка на хипотези за наличие на зависимост между категорийни променливи.

4.5 Непараметричен тест на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk – за проверка на разпределението за нормалност.

4.6 Т-критерий на Стюдънт (Student's t-test) - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки.

4.7 Непараметричен тест на Mann-Whitney – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

4.8 Корелационен анализ - за проверка на хипотези за наличие на зависимост между количествени признаци.

Значимостта на резултатите, изводите и заключенията са определени при ниво на значимост $p < 0,05$.

Резултати

Демографска характеристика

Настоящото едноцентрово, амбиспективно, проучване включва 145 пациенти с ХБЗ в стадий 5D, провеждащи хемодиализно лечение в Отделението по диализа на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ ЕАД – Плевен, за периода 2017-2021 година. То представя клинико-лабораторните особености на нарушенията на МОКМ в изследваната популация диализни пациенти, анализ на провежданата терапия и постигнатите терапевтични резултати според препоръките на KDIGO - Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease — Mineral and Bone Disorder 2009, актуализирани през 2017 година.

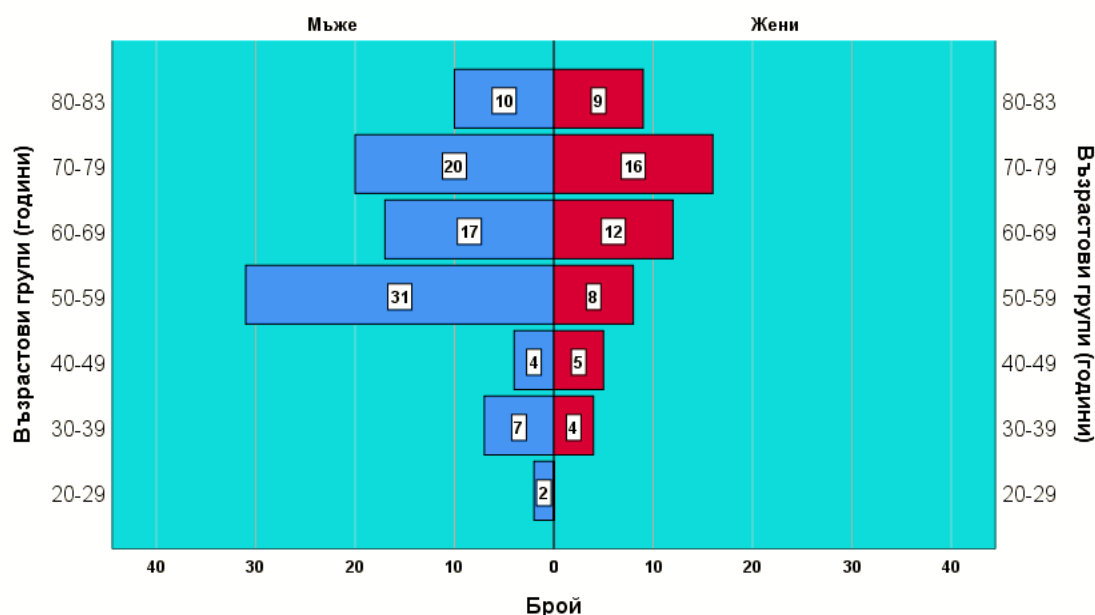
Средната възраст на изследваната кохорта пациенти е $60,9 \pm 13,1$ години, с диапазон 25 – 83 години. Деведесет и един (62,8%) от изследваните са **мъже**, а 54 (37,2%) жени (фиг. 1).



Фигура 1. Разпределение на пациентите по пол (n=145).

Възрастовата характеристика на проучваната кохорта пациенти показва различие според пола. Най - голямата възрастова група при мъжете е 50-59 години – 31 (34,1%), следвана от 70-79 години – 20 (22,0%) и 60-69 години – 17 (18,7%). Мъжете на възраст 20-29 години са двама. При жените преобладава възрастовата

група 70-79 години - 16 (29,6%), следвана от групата 60-69 години – 12 (22,2%). Жените не са представени в най-младата възрастова група 20-29 години (фиг. 2).

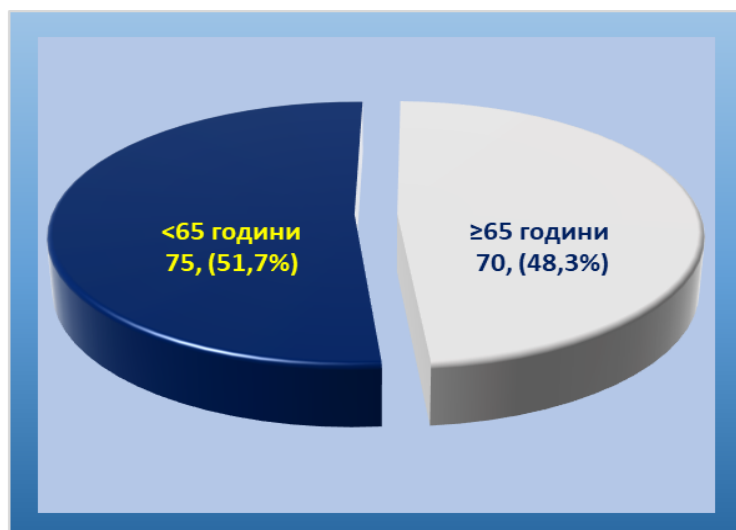


Фигура 2. Разпределение на пациентите по възраст и пол, мъже (n=91), жени (n=54).

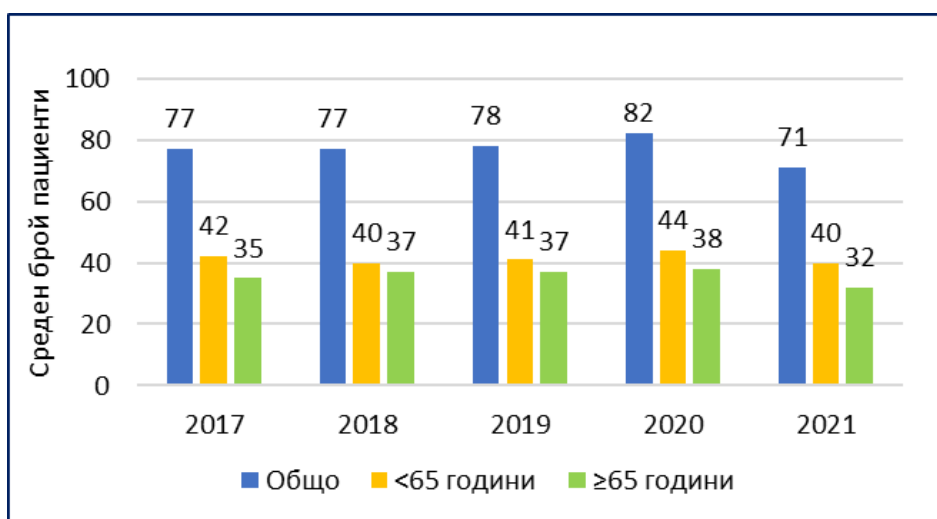
В последните десетилетия е налице отчетлива тенденция за нарастващ брой възрастни пациенти в диализната популация. Натрупани са данни за значими различия в клиничната изява и терапията на нарушенията в МОКМ според възрастта, поради което, за целите на настоящото проучване бяха обособени две възрастови групи. Според определението на Световната здравна организация за възрастен човек ≥ 65 години, възрастни са 70 (48,3%) от всички изследвани лица. В групата на младата и средна възраст попадат 75 (51,7%) от пациентите (фиг. 3).

Средната възраст в по-младата възрастова група е $50,5 \pm 9,3$ години, а при възрастните пациенти е $72,1 \pm 4,7$ години. Двете възрастови групи не се различават значимо по пол ($p=0,122$).

Средният брой пациенти, както и броят и относителния дял на изследваните лица в двете възрастови групи остава относително постоянен през периода на проучването (фиг. 4).

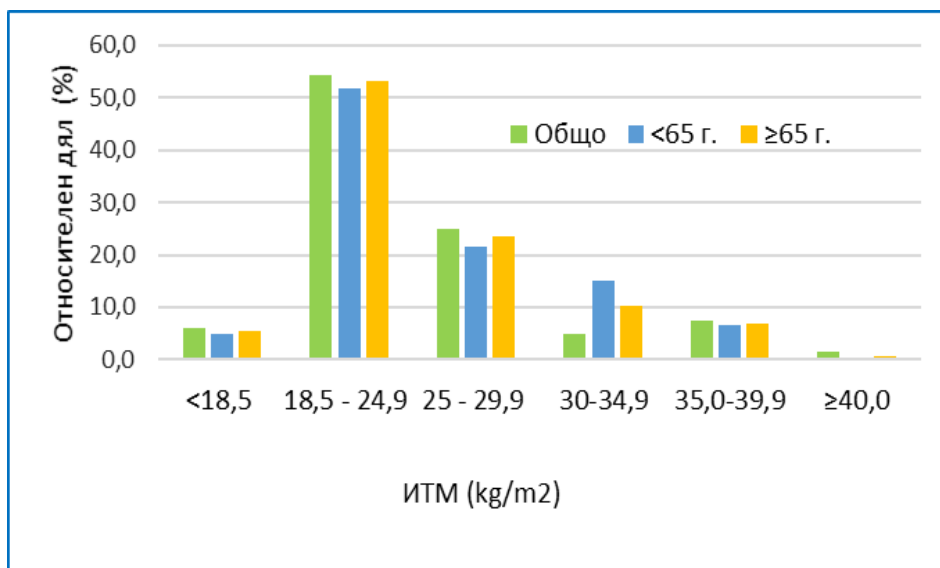


Фигура 3. Разпределение на пациентите по възраст (n=145).



Фигура 4. Разпределение на пациентите по възраст за периода на изследването.

Индексът на телесната маса за цялата изследвана група има средната стойност на $25,04 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$. Не установихме сигнификантна разлика по ИТМ в зависимост от възрастта (фиг. 5). Най-голям е дялът на пациентите с нормален индекс (ИТМ 18,5 - 24,9 kg/m^2) – 51,7% и 53,1%, следвани от тези с наднормено тегло ((ИТМ 25 - 29,9 kg/m^2) – 21,7% и 23,4% в двете възрастови групи съответно.



Фигура 5. Разпределение на пациентите по индекс на телесна маса (ИТМ).

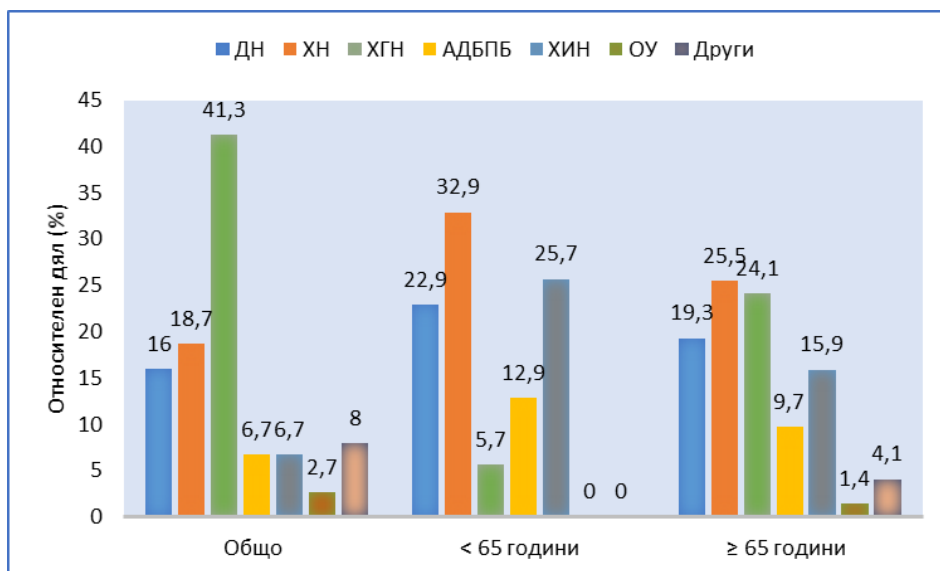
Най-честите **нефропатии водещи до ТХБН** в цялата кохорта са хронични гломерулонефрити (41,3%), хипертоничната (18,7%) и диабетната нефропатии (16,0%), съставлящи 76,0% от всички случаи. В двете възрастови групи те се подреждат по честота съответно хипертонична нефропатия (32,9%), хроничен интерстициален нефрит (25,7%) и диабетна нефропатия (22,9%) при пациентите на възраст <65 години и хипертоничната нефропатия (25,5%), хроничните гломерулонефрити (24,1%) и диабетната нефропатия (19,3%) във възрастовата група ≥65 години (табл. 1 и фиг. 6). Статистически значими различия се установиха само по отношение на хроничния интерстициален нефрит, който е по-честа патология при младите пациенти и хроничните гломерулонефрити – по-чести при по-възрастните пациенти.

Почти всички изследвани пациенти (98,6%) имат поне едно значимо **съпътстващо заболяване**. В общата и в двете възрастови групи, пациентите имат най-често едно, две или три съпътстващи заболявания, като показателят за статистически значима разлика според възрастта е граничен ($p=0,051$). Хипертонична болест (есенциална или вторична) имат 96,6% от всички пациенти, а захарен диабет - 28,3% от тях. Очаквано, двете значими заболявания са по-честа съпътстваща патология при възрастните пациенти ≥65 години, в сравнение с по-младата

възрастова група <65 години - 98,6% и 34,3%, в сравнение с 64,7% и 22,7% съответно, макар да няма сигнификантна разлика (табл. 2).

Таблица 1. Разпределение на пациентите по основно бъбречно заболяване.

Основно бъбречно заболяване	Общо (n=145)		< 65 години (n=75)		≥ 65 години (n=70)		p
	n	%	N	%	n	%	
Диабетна нефропатия	12	16,0	16	22,9	28	19,3	0,295
Хипертонична нефропатия	14	18,7	23	32,9	37	25,5	0,051
Хронични гломерулонефрити	31	41,3	4	5,7	35	24,1	<0,001
АДБПБ	5	6,7	9	12,9	14	9,7	0,209
Хроничен интерстициален нефрит	5	6,7	18	25,7	23	15,9	0,002
Обструктивна уропатия	2	2,7	0	0,0	2	1,4	0,168
Други	6	8,0	0	0,0	6	4,1	0,016



Фигура 6. Разпределение на пациентите по основно бъбречно заболяване.

ДН – диабетна нефропатия, ХН – хипертонична нефропатия, ХГН – хроничен гломерулонефрит, АДБПБ – автозомна доминатна бъбречна поликистозна болест, ХИН – хроничен интерстициален нефрит, ОУ – обструктивна уропатия.

Таблица 2. Характеристика на пациентите според съпътстващите заболявания (СЗ).

Съпътстващи заболявания	Общо		< 65 години		≥ 65 години		p
	n	%	n	%	n	%	
Без СЗ	2	1,4	2	2,7	0	0,0	
С 1 СЗ	56	38,6	36	48,0	20	28,6	
С 2 СЗ	45	31,0	17	22,7	28	40,0	
С 3 СЗ	33	22,8	16	21,3	17	24,3	
С 4 СЗ	5	3,4	3	4,0	2	2,9	
С 5 СЗ	4	2,8	1	1,3	3	4,3	
Захарен диабет	41	28,3	17	22,7	24	34,3	0,142
Артериална хипертония	140	96,6	71	94,7	69	98,6	0,368
ИБС при включване в проучването	54	37,2	21	28,0	33	47,1	0,025
Преживян ОМИ	12	8,3	6	8,0	6	8,6	0,896
Хронична ИБС	42	29,0	15	20,0	27	38,6	0,014
Ритъмни нарушения	11	7,6	2	2,7	9	12,9	0,021
НАП	4	2,8	1	1,3	3	4,3	0,271
Нови случаи на ИБС	19	13,1	11	14,7	8	11,4	0,628
Преживян ОМИ	5	6,7	3	4,3	8	5,5	
Хронична ИБС	6	8,0	5	7,1	11	7,6	
Ритъмни нарушения	2	2,7	2	2,9	4	2,8	
НАП	0	0	1	1,4	1	0,7	
ИБС – общ брой случаи	70	48,3	30	40,0	40	57,1	0,047
Периферна СБ при включване в проучването	14	9,7	7	9,3	7	10,0	1,000
ПСБ – нови случаи	8	5,5	4	5,3	4	5,7	1,000
ПСБ – общ брой случаи	22	15,2	11	14,7	11	15,7	1,000
МСБ при включване в проучването	20	13,8	10	13,3	10	14,3	1,000
МСБ нови случаи	13	9,0	5	6,7	8	11,4	0,389
МСБ общ брой случаи	33	22,8	15	20,0	18	25,7	0,435
Други съпътстващи заболявания	43	29,7	25	33,3	18	25,7	0,365

СЗ – съпътстващо заболяване, ИБС – исхемична болест на сърцето, ОМИ – остър миокарден инфаркт, НАП – нестабилна ангина пекторис, СБ – съдова болест, ПСБ – периферна съдова болест, МСБ – мозъчно-съдова болест.

Пациентите с данни за различни клинични форми на исхемична болест на сърцето (ИБС), при включване в проучването са 54 (37,2%), като честотата е значимо по-висока при по-възрастните болни - 33 (47,1%) в сравнение с младата възрастова

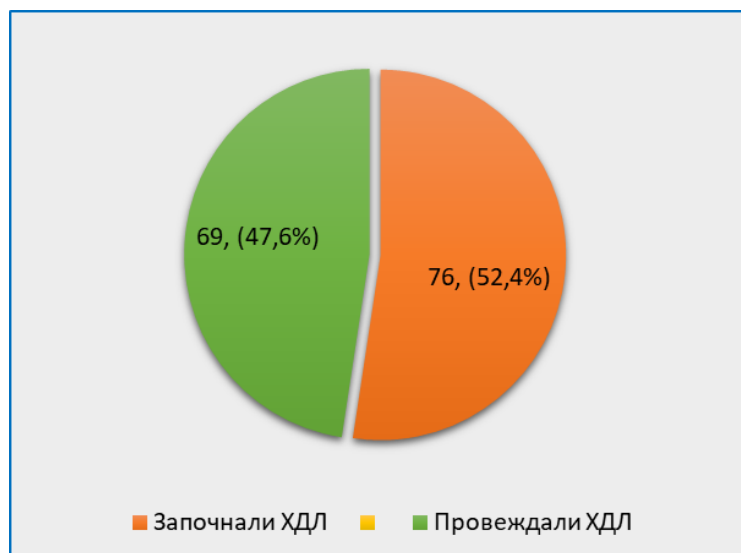
група 21 (28,0%), $p=0,021$. В края на периода на наблюдението, случаите на ИБС са нараснали до 70 (48,3%) в цялата популация, като по-високата честота сред възрастните пациенти над 65 години се запазва ($p=0,047$). Две от клиничните форми на ИБС – хронична ИБС и ритъмни нарушения са значимо по-честа патология отново при пациентите над 65 години – 27 (38,6%) в сравнение с 15 (20%), $p=0,014$ при пациентите с хронична ИБС на възраст над 65 години и под 65 години и 9(12,9%) в сравнение с 2(2,7%), $p=0,021$, от случаите с регистрирани ритъмни нарушения в двете групи. Не се откриха значими различия по отношение новите регистрирани случаи на ИБС по време на изследвания период в двете възрастови групи.

Случаите на **периферна съдова болест** известна при началото на изследването и през периода на наблюдение не показват значимо различие в двете изследвани групи ($p=1,000$) и в двата случая. С периферна съдова болест при включване са общо 14 (9,7%), $p=1,000$ от всички пациенти, а в края на изследването – 22 (15,2%), $p=1,000$ от тях. Аналогични са резултатите за честотата на **мозъчно-съдовата болест** и други съпътстващи заболявания в изследваната кохорта.

Диализно лечение. В общата изследваната кохорта 76 пациенти (52,4%) са провеждали хемодиализно лечение преди включване в проучването, като средната му продължителност е $37,8 \pm 63,0$ месеца. Новозапочналите хемодиализно лечение към момента на включване в проучването са 69 (47,6%) – фиг. 7.

Всеки новозапочнал БЗЛ пациент е провел поне 3 месеца ХД при проследяване в проучването. Един пациент е провеждал $\text{ХДЛ} \leq 4$ ч./седмично, 8 пациенти ≤ 8 ч./седмично, всички останали ≤ 12 ч./седмично.

Във възрастовата група ≥ 65 години относителният дял на пациентите започващи хемодиализно лечение е по-голям, докато в по-младата възрастови група преобладават пациентите които вече имат „диализен стаж“, ($p=0,408$).

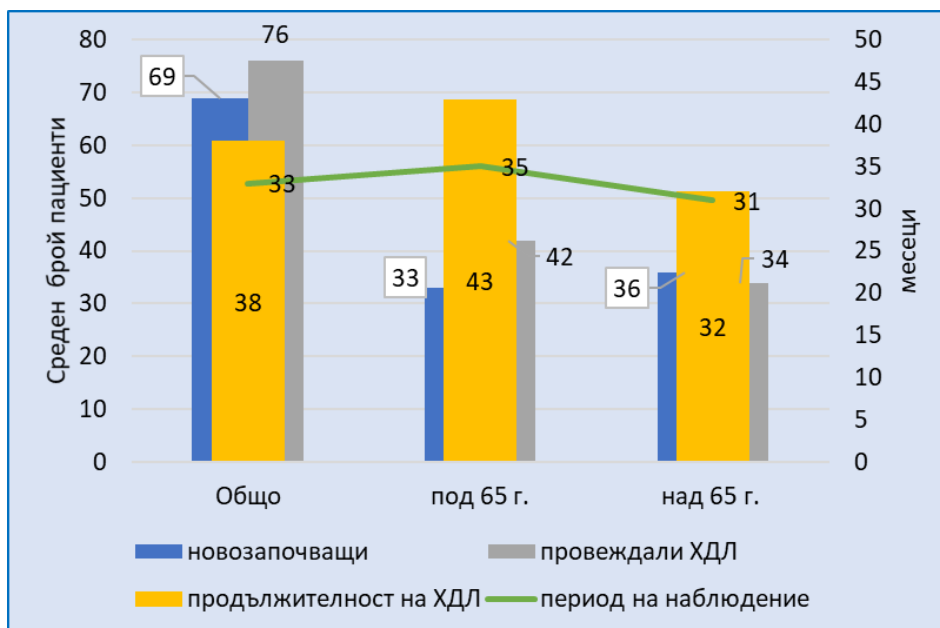


Фигура 7. Хемодиализно лечение (ХДЛ) при включване в проучването в общата кохорта.

Продължителността на предшествващото ХД лечение е по-голяма при младите пациенти $43,0 \pm 72,3$ в сравнение с възрастните болни $32,3 \pm 51,3$, но разликата е несигнификантна, ($p=0,400$). Представена като медиана тя е 57,6 (IQR 20,1-89,2) в общата група, 56,9 (IQR 3-388) в групата на възраст <65 години и 58,1 (IQR 3-208) в групата на възраст ≥ 65 години.)

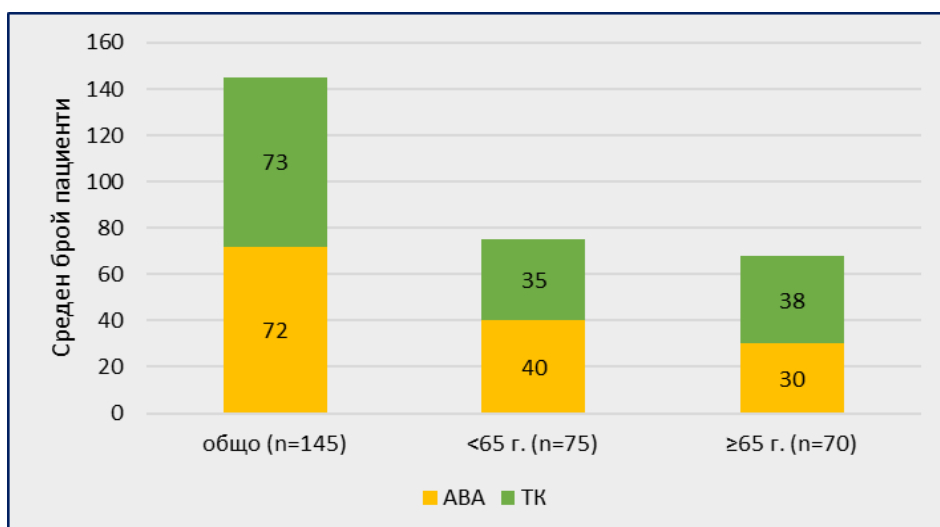
Ефективността на провежданата хемодиализна терапия е оценена с URR % $\text{Urea Reduction Ratio} = 100 * [1 - (\text{Urea Post HD} / \text{Urea Pre HD})]$, което е със средна стойност 67 ± 8 % за цялата популация пациенти и не показва зависимост от възрастта. За двете възрастови групи средната стойност на URR възлиза на 66 ± 8 %.

Средната продължителност на периода на наблюдение е $32,8 \pm 19,7$ месеца в общата група. Средният период на наблюдение при младите пациенти е $34,6 \pm 21,0$ месеца, докато възрастните болни са наблюдавани средно $31 \pm 18,6$ месеца (фиг. 8). Не се откриват статистически значими различия.



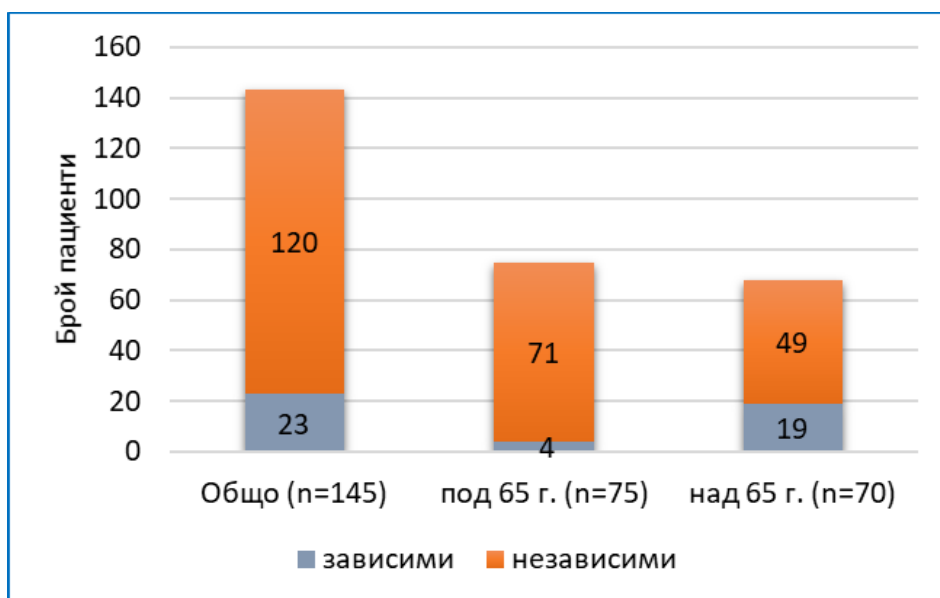
Фигура 8. Разпределение на пациентите според продължителността на хемодиализното лечение (ХДЛ) и периода на наблюдение.

Съдов достъп. Случаите на съдов достъп с артерио-венозната анастомоза и тези с тунелизирания катетър (ТК) в общата популация пациенти са почти еквивалентно представени (фиг. 9). Артерио-венозната анастомоза е по-честият вариант на съдов достъп за ХД при младите пациенти, докато при възрастните незначително доминират тунелизираните катетри. Разликите са несигнификантни.



Фигура 9. Разпределение на пациентите по съдов достъп. АВА – артерио-венозна анастомоза, ТК – тунелизиран катетър.

Изследването на **двигателната независимост**, оценена като независимост от чужда помощ при обичайната физическа активност показва очакван резултат - младата възрастова група пациенти има значимо по-голяма двигателна независимост ($p < 0,001$) – фиг. 10.



Фигура 10. Разпределение на пациентите според двигателната независимост.

Характеристика на нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм при ХБЗ в стадий 5D

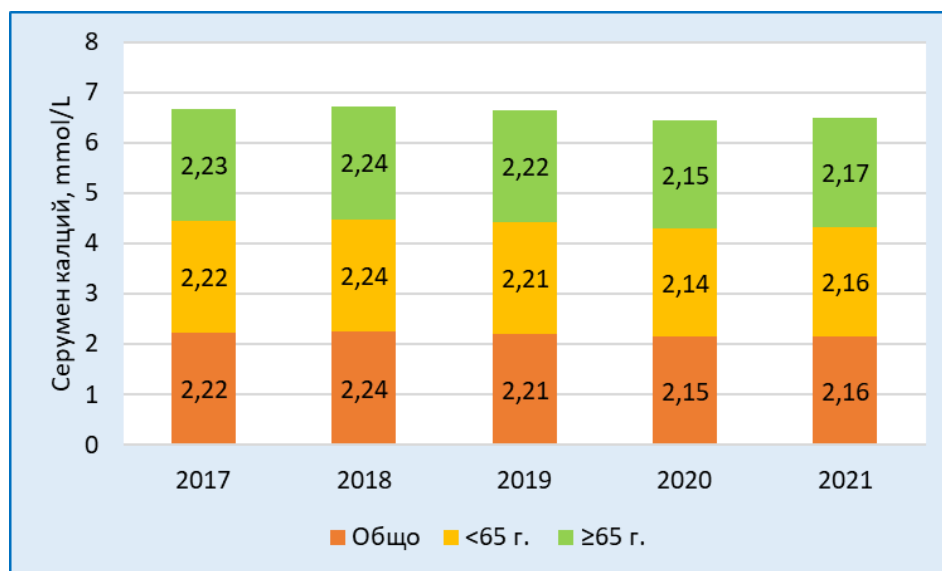
Серумен калций

Лабораторните данни от проведените изследвания на серумните нива на тоталния калций са обобщени в таблица 3 и представени графично във фигура 11.

Таблица 3. Среден серумен калций (mmol/L).

Година	Общо			<65 години			≥65 години			p
	Среден брой пациенти	Среден Ca	SD	Среден брой пациенти	Среден Ca	SD	Среден брой пациенти	Среден Ca	SD	
2017	77±3	2,22	0,21	42±2	2,22	0,20	35±2	2,23	0,21	>0,05
2018	77±1	2,24	0,18	40±1	2,24	0,19	37±1	2,24	0,16	>0,05
2019	78±2	2,21	0,18	41±2	2,21	0,20	37±1	2,22	0,15	>0,05
2020	82±3	2,15	0,21	44±2	2,14	0,22	38±2	2,15	0,19	>0,05
2021	71±1	2,16	0,24	40±2	2,16	0,25	32±2	2,17	0,21	>0,05

Средният тотален серумен калций, през изследвания период, варира от $2,15 \pm 0,21$ до $2,24 \pm 0,18$ mmol/L в общата група от наблюдавани пациенти. Възрастовата група <65 години е със среден тотален калций 2,14-2,22 mmol/L, а пациентите на възраст ≥65 години средният тотален калций варира между 2,15 и 2,24 mmol/L. В нито един от изследваните периоди (месеци и години) сравнителният анализ на показателя не показва наличие на значими възрастово-детерминирани различия.



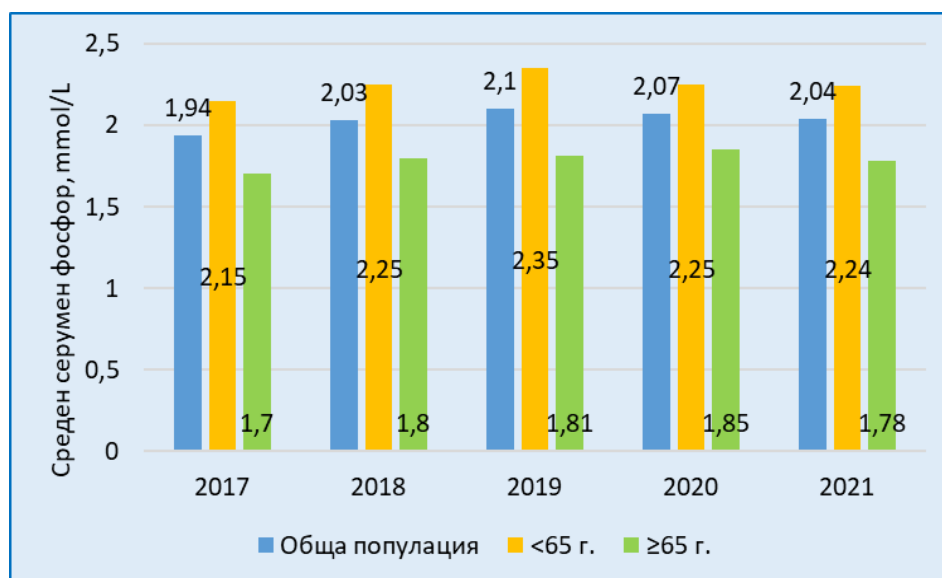
Фигура 11. Разпределение на пациентите по среден серумен калций.

Серумен фосфор

Нивата на серумните фосфати в общата популация през периода на наблюдение са със средна стойност варираща от $1,94 \pm 0,63$ до $2,1 \pm 0,72$ mmol/L (табл. 4). През всички периоди по-младата възрастова група пациенти има по-високи средни стойности на серумния фосфор (от $2,15 \pm 0,65$ до $2,35 \pm 0,71$ mmol/L) в сравнение с по-възрастните пациенти (от $1,7 \pm 0,49$ до $1,85 \pm 0,61$ mmol/L), като разликите са статистически значими ($p < 0,05$) (фиг. 12).

Таблица 4. Среден серумен фосфор (mmol/L).

Година	Общо			<65 години			≥65 години			p
	Среден брой пациенти	Среден P	SD	Среден брой пациенти	Среден P	SD	Среден брой пациент и	Среден P	SD	
2017	77±3	1,94	0,63	42±2	2,15	0,65	35±2	1,70	0,49	<0,05
2018	77±1	2,03	0,66	40±1	2,25	0,69	37±1	1,80	0,55	<0,05
2019	78±2	2,10	0,72	41±2	2,35	0,71	37±1	1,81	0,61	<0,05
2020	82±3	2,07	0,63	44±2	2,25	0,58	38±2	1,85	0,62	<0,05
2021	71±1	2,04	0,66	40±2	2,24	0,67	32±2	1,78	0,54	<0,05



Фигура 12. Разпределение на пациентите по среден серумен фосфор (mmol/L).

Калциево-фосфатно производство

Статистически значима разлика в двете възрастови групи под и над 65 години се установи и по отношение стойността на калциево-фосфатното производство – по-високо производство се отчита по-често при младите пациенти, в сравнение с възрастните (от $4,8 \pm 1,6$ до $5,2 \pm 1,6 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$, в сравнение с $3,8 \pm 1,2$ до $4,0 \pm 1,4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ съответно). Това може да се обясни с по-голямото значение на фосфатното ниво в производението, при относително по-малките колебания в серумното ниво на калция във двете възрастови групи (табл. 5). Всички стойности на производението са в целевите граници при по-възрастните пациенти.

Таблица 5. Калциево-фосфатно производство (mmol^2/L^2).

Година	Общо			<65 години			≥65 години			p
	Среден брой пациенти	Средно Са x P mmol/L	SD	Среден брой пациенти	Средно Са x P mmol/L	SD	Среден брой пациенти	Средно Са x P mmol/L	SD	
2017	77±3	4,3	1,5	42±2	4,8	1,6	35±2	3,8	1,2	<0,05
2018	77±1	4,6	1,5	40±1	5,0	1,6	37±1	4,0	1,2	<0,05
2019	78±2	4,6	1,6	41±2	5,2	1,6	37±1	4,0	1,4	<0,05
2020	82±3	4,4	1,5	44±2	4,9	1,4	38±2	3,9	1,3	<0,05
2021	71±1	4,4	1,5	40±2	4,8	1,6	32±2	3,9	1,2	<0,05

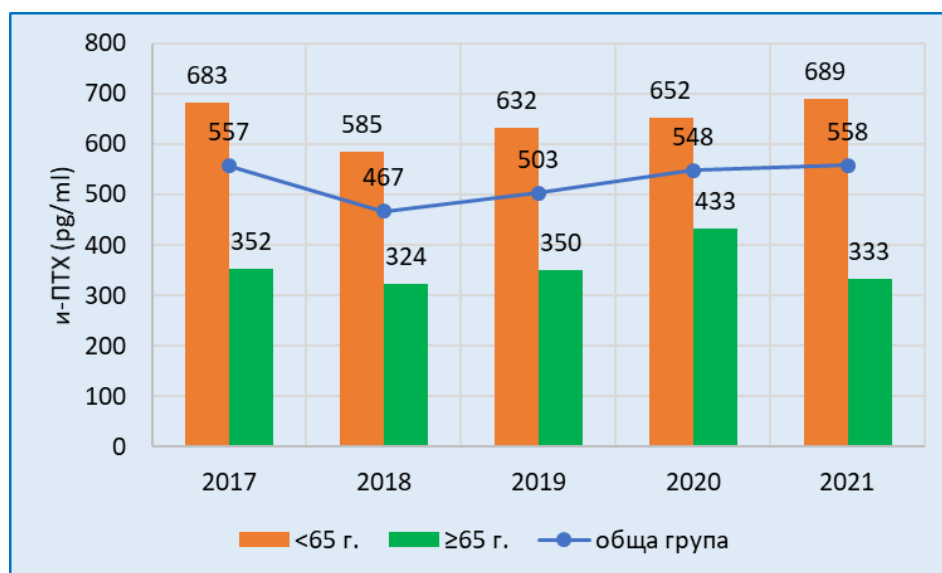
Паратиреоиден хормон

Средните стойности на серумния интактен ПТХ в цялата изследвана популация, варират от 558 ± 481 до $467 \pm 431 \text{ pg/ml}$ по години, през периода на изследването. По-високи средни стойности на и-ПТХ се отчитат отново по-често при по-младите пациенти, в сравнение с пациентите на възраст ≥ 65 години (табл. 6 и фиг. 13), макар сигнификантна разлика да не се установява за целия период на проучването.

Таблица 6. Разпределение на пациентите по интактния ПТХ (pg/ml).

Година	Общо			<65 години			≥65 години			p
	Среден брой изследвани пациенти месечно	Среден ПТХ	SD	Среден брой изследвани пациенти месечно	Среден ПТХ	SD	Среден брой изследвани пациенти месечно	Среден ПТХ	SD	
2017	17±5	557	534	10±4	683	623	7±3	352	243	<0,05*
2018	15±4	467	431	8±3	585	500	7±3	324	220	<0,05**
2019	18±4	503	430	10±3	632	500	8±3	350	258	<0,05***
2020	24±20	548	428	13±10	652	432	11±10	433	357	<0,05#
2021	23±6	558	481	14±4	689	511	9±4	333	264	<0,05&

*През 2017 г. – $p < 0,05$ в 1 от 12 месеца. **2018 г. – $p < 0,05$ в 2 от 12 месеца. ***2019 г. – $p < 0,05$ в 2 от 12 месеца. # 2020 г. – $p < 0,05$ в 2 от 12 месеца. & 2021 г. – $p < 0,05$ в 3 от 12 месеца.

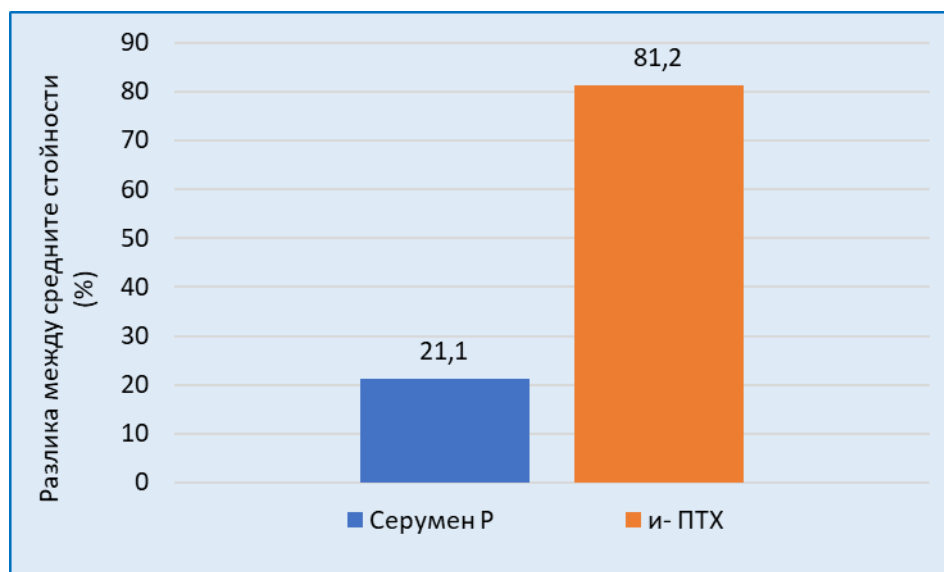


Фигура 13. Разпределение на пациентите по среден интактен ПТХ.

В общо 60-те месеца на наблюдение тестовите за сигнификантност на разликата в нивата на серумния и-ПТХ според възрастта са положителни ($p < 0,05$) само в 10 от тях. Липсата на значима разлика в стойностите на и-ПТХ в зависимост от възрастта в останалите месеци може да се обясни с факта, че изследването на показателя е провеждано през различен интервал от време от 1 до 6 месеца за отделните пациенти и не обхваща ежемесечно всички болни едновременно. По-възрастните пациенти с нисък и-ПТХ, особено тези с ПТХ под 100 pg/ml са изследвани по-рядко, тъй като не

е очаквана значима динамика в краткосрочен план. Така в сравнителния анализ попадат по-често данни на пациенти с висок ПТХ.

Сравнителният анализ на **средните стойности** на серумния фосфат и ПТХ на двете възрастови групи <65 и ≥ 65 години за **целия период**, показва значима разлика от 21,1% и 81,2% съответно за двата показателя (фиг. 14).



Фигура 14. Разлика (%) в средните стойности на серумния фосфор и ПТХ за целия период на изследването между възрастови групи <65 и ≥ 65 години.

Тотална алкална фосфатаза

Изследването на тоталната алкална фосфатаза е осъществявано трикратно в годината, според изискванията на медицинския стандарт за диализно лечение. Средната тотална АФ при пациентите на възраст <65 години е между 112-123 IU/L, а при пациентите на възраст ≥ 65 години варира между 106-113 IU/L. Сравнителният анализ установи, че различията на показателят в двете възрастови групи са незначими (табл. 7). Изследване на костно – специфична АФ не е провеждано.

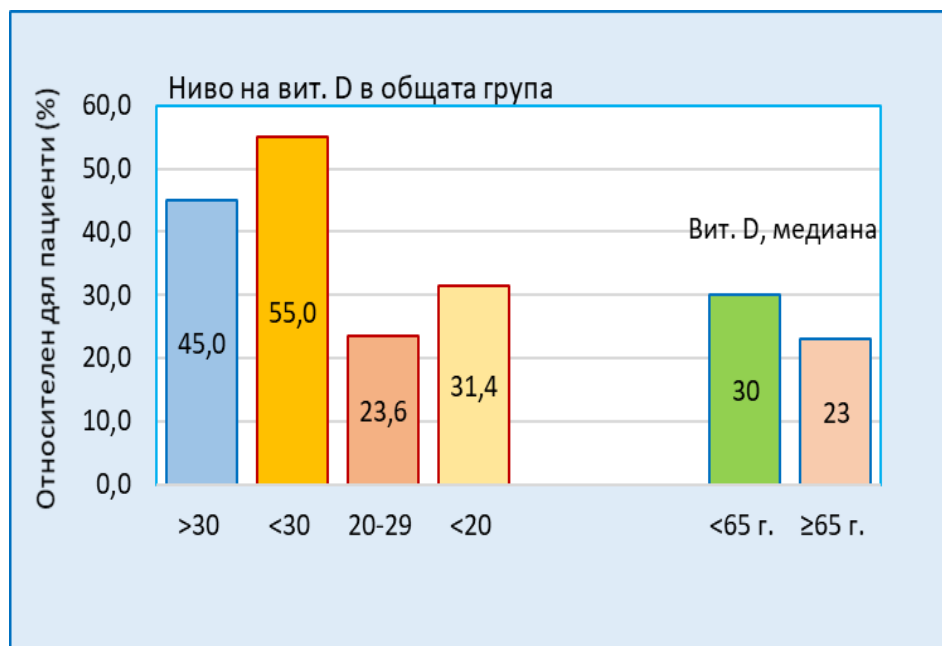
Таблица 7. Серумни нива на тоталната алкална фосфатаза (IU/L).

Година	Общо			<65 години			≥65 години			p
	Среден брой пациенти	Средна т-АФ	SD	Среден брой пациенти	Средна т-АФ	SD	Среден брой пациенти	Средна т-АФ	SD	
2017	75±4	118	55	40±3	123	60	35±2	113	47	>0,05
2018	74±2	110	44	38±2	113	48	37±1	107	40	>0,05
2019	77±3	111	49	40±2	112	53	36±2	110	46	>0,05
2020	77±4	109	46	39±2	112	53	38±2	106	39	>0,05
2021	69±1	114	48	38±2	118	52	31±2	110	44	>0,05

25(OH) витамин D

Серумното ниво на 25(OH)D е проучено еднократно през месец октомври 2020 година на 90 пациента провеждащи ХДЛ към момента на изследването и показва състоянието на витамин D статуса в края на летния сезон. Нивото на 25(OH)D е с медиана 26,3 (4,30-92,5) ng/ml. Разпределението на пациентите според статуса на вит. D показва, че 55% са със субоптимално ниво на 25(OH)D (<30 ng/ml), от които с недостатъчно ниво (20-29 ng/ml) са 23,6%, а 31,4% са с дефицит на витамина (<20 ng/ml). Тежък дефицит на тоталния вит. D (<10 ng/ml) се открива при 8,8% от изследваните лица. Достатъчно ниво на 25(OH)D – над 30 ng/ml имат 45% от пациентите на диализно лечение, от които с ниво на вит. D над 40 ng/ml са 23,5%.

По-възрастните пациенти имат по-ниски нива на 25(OH)D – 23 (Q1-3: 15-34) в сравнение с 30 (Q1-3: 20-51) при по-младата възрастова група, p=0,012 (фиг. 15).



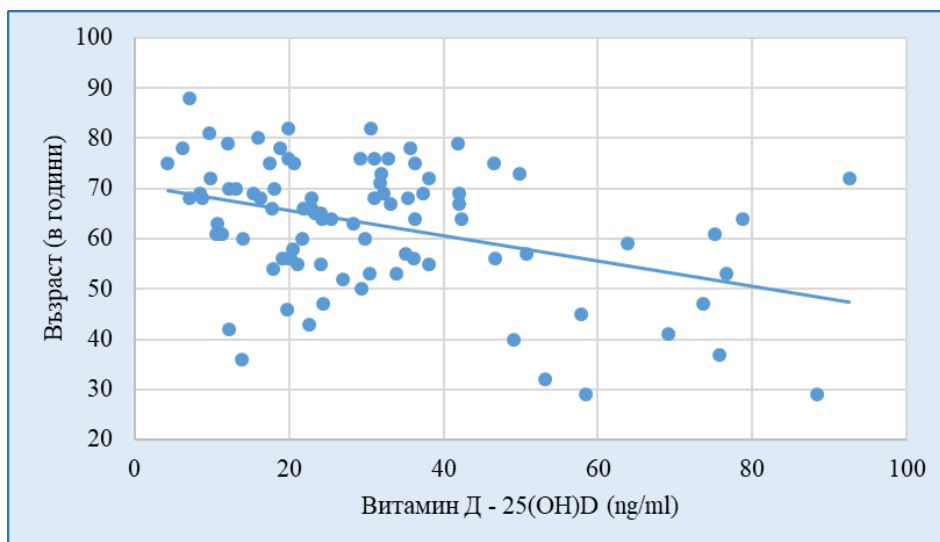
Фигура 15. Ниво на витамин D (ng/ml) в общата и двете възрастови групи.

Пациентите в тази субгрупа показаха сигнификантни възрастови различия и по показателите представени в таблица 8.

Таблица 8. Показатели със значими възрастови различия при изследване на витамин D статус.

Показател	Общо	< 65 години	≥ 65 години	p
Брой пациенти, n (%)	90 (100.0%)	44 (48,9%)	46 (51,1%)	NA
Захарен диабет	24 (26,7%)	7 (15,9%)	17 (37,0%)	0,041
Лабораторни показатели				
Фосфати mmol/L	1,97 (0,83-3,94)	2,14 (1,26-3,94)	1,78 (0,83-3,37)	0,008
Са x P mmol2/L2)	4,27 (1,76-8,33)	4,53 (2,50-8,33)	4,02 (1,76-7,58)	0,006
Серумен албумин (35-52 g/L)	40,80±2,851	41,59±3,040	40,04±2,460	0,009
PTH (15-65 pg/ml)	307 (15-2895)	408 (35-2895)	199(15-1637)	0.000
25(OH)D, ng/ml, медиана	26,23 (4,30-92,54)	29,85 (10,55-88,41)	22,88 (4,30-92,54)	0,012

Установи се наличие на значима негативна корелация на нивото на витамин D с възрастта ($p < 0,01$) (фиг. 16).



Фигура 16. Корелация на нивото на витамин D с възрастта.

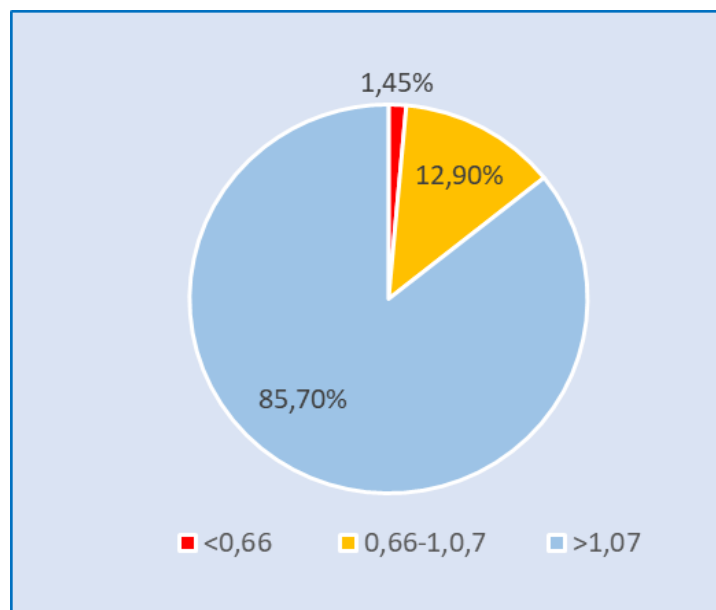
Серумен магнезий

Изследване на нивата на серумния магнезий е осъществено еднократно през месец ноември 2021 година на 70 пациента провеждащи хемодиализа. Резултатите са представени в таблица 9.

Таблица 9. Среден серумен магнезий (Mg), mmol/L.

Общо		< 65 години		≥ 65 години		p
Брой пациенти	Mg $\bar{x} \pm SD$	Брой пациенти	Mg $\bar{x} \pm SD$	Брой пациенти	Mg $\bar{x} \pm SD$	-
70	1,32±0,24	41	1,33±0,26	29	1,30±0,23	0,235

Всички пациенти са диализирани при концентрация на магнезия в диализния разтвор от 1,5 mmol/L, поради което средният серумен магнезий в общата популация и в двете групи <65 и ≥65 години е с високи стойности (норма 0,66-1,07 mmol/L) и без значими възрастови различия. Само един пациент е с данни за хипомагнезиемия, 9 (12,9%) от пациентите са с нормални серумни нива на магнезия, а всички останали 60 (85,7%) имат лекостепенна хипермагнезиемия до 1,75 mmol/L (фиг. 17).



Фигура 17. Разпределение на пациентите в общата група според нивото на серумния магнезий (mmol/L).

Нутритивен статус

Освен стойността на ИТМ, нивото на серумния албумин и серумния креатинин в началото на хемодиализния сеанс дават допълнителна информация за нутритивния статус на пациентите (табл. 10 и 11). Серумният албумин и серумният креатинин в началото на диализата са с по-високи средни стойности при младата възрастова група, в сравнение с възрастните пациенти, като статистически достоверни различия са налице в по-голямата част от изследвания период – в 7 от 12 изследвания за серумния албумин (табл. 9) и в 7 от 12 изследвания за серумния креатинин.

Таблица 10. Среден серумен албумин (g/L).

Година	Общо			<65 години			≥65 години			p
	Среден брой пациенти	Серумен албумин	SD	Среден брой пациенти	Серумен албумин	SD	Среден брой пациенти	Серумен албумин	SD	
2017	75±4	40,01	4,13	41±3	41,19	4,27	35±2	38,65	3,55	<0,05
2018	77±2	40,24	3,65	40±1	41,26	3,31	37±1	39,14	3,68	<0,05
2019	75±7	40,06	4,09	41±4	40,02	3,65	34±3	39,16	4,32	<0,05
2020	82±4	40,14	3,43	43±1	41,25	3,30	39±2	38,90	3,15	<0,05
2021	72±1	41,72	3,68	40±1	42,10	3,70	32±1	41,22	3,61	>0,05

Таблица 11. Серумен креатинин, ($\mu\text{mol/L}$).

Година	Общо			<65 години			≥65 години			p
	Среден брой пациенти	Серумен креатинин	SD	Среден брой пациенти	Серумен креатинин	SD	Среден брой пациенти	Серумен креатинин	SD	
2017	75±4	756	209	40±3	782	184	35±2	731	234	>0,05
2018	77±2	821	234	40±1	873	235	37±1	763	223	<0,05
2019	75±7	833	245	41±4	875	234	34±3	784	252	>0,05
2020	82±4	810	209	43±1	869	213	39±2	744	187	<0,05
2021	72±1	831	240	40±1	906	237	32±1	736	208	<0,05

Проведеният **корелационен анализ** за зависимост между възрастта и лабораторните показатели на МОКМ не доказва наличието на статистически достоверна корелация между възрастта и ниво на серумния калций, ИТМ (-0,021 при $p<0,01$), и серумния магнезий (-0,183, при $p<0,01$). Слаба обратно пропорционална корелация е налице между възрастта и серумно ниво на тоталната АФ.

Възрастта корелира отрицателно с нивото на витамин D и умерено по сила с нивото на серумният фосфат в почти всички периоди на наблюдение.

Интактният ПТХ корелира негативно с възрастта на пациентите в малък брой от изследваните периоди като корелацията е различна по сила – от умерена до силна.

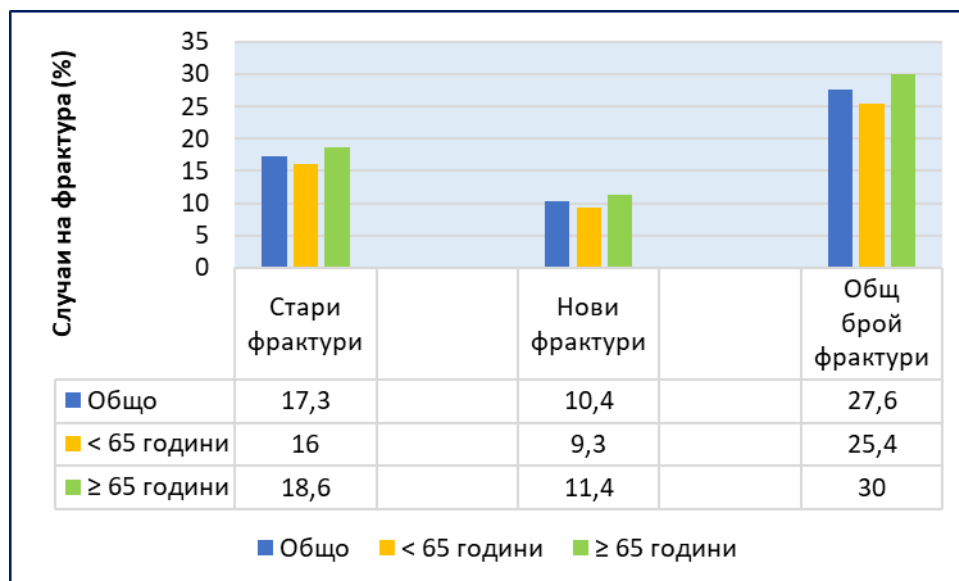
Костна болест

Костните фрактури са една от значимите клинични изяви на нарушенията в МОКМ и от своя страна - рисков фактор за повишена заболеваемост и смъртност в диализната популация пациенти. Двайсет и пет (17,3%) от изследваните пациенти са преживели една или две фрактури преди включването им в клиничното изследване, 12 (16,0%) от тях на са възраст <65 години, а 13 (18,6%) са на възраст ≥65 години (табл.12).

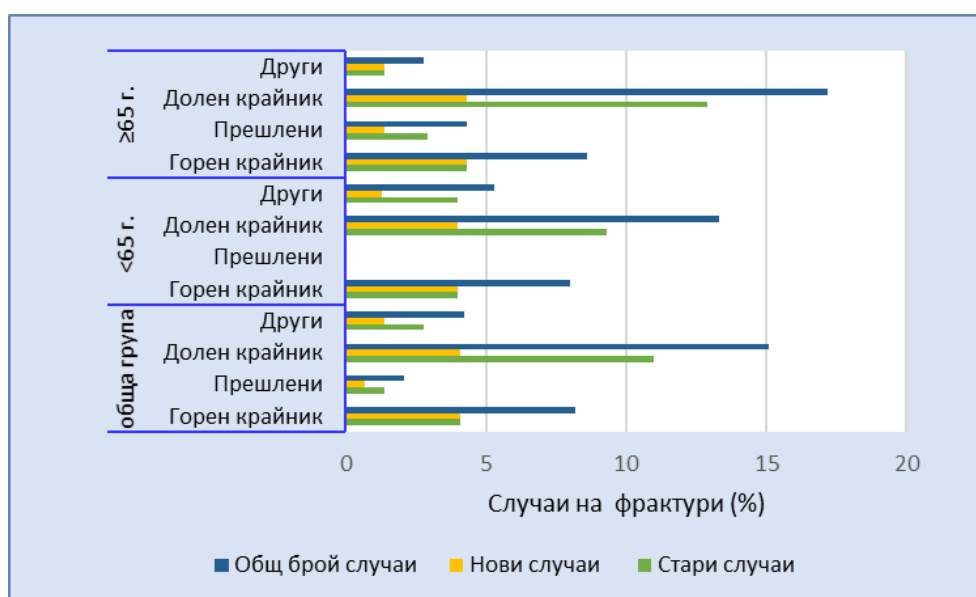
Таблица 12. Костни фрактури и друга костна болест.

Показател	Общо		< 65 години		≥ 65 години		p
	n	%	n	%	n	%	
Фрактури при включване в изследването							
1 фрактура	22	15,2	11	14,7	11	15,7	0,861
2 фрактури	3	2,1	1	1,3	2	2,9	
Вид на фрактурите							
Горен крайник	6	4,1	3	4,0	3	4,3	0,928
Прешлени	2	1,4	0	0	2	2,9	0,139
Долен крайник	16	11,0	7	9,3	9	12,9	0,491
Други	4	2,8	3	4,0	1	1,4	0,340
Нови случаи на фрактури	15	10,4	7	9,3	8	11,4	0,887
Вид на фрактурите							0,974
Горен крайник	6	4,1	3	4,0	3	4,3	
Прешлени	1	0,7	0	0,0	1	1,4	
Долен крайник	6	4,1	3	4,0	3	4,3	
Други	2	1,4	1	1,3	1	1,4	
Общ брой фрактури	40	27,6	19	25,4	21	30	0,706
Общ брой случаи на остеопороза	16	11,0	5	6,7	11	15,7	0,112

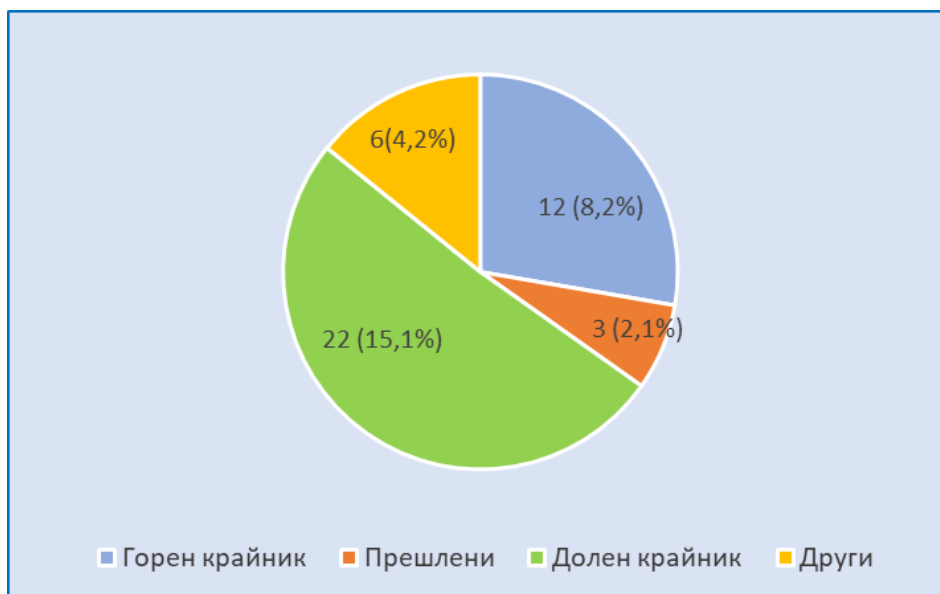
Най-чести са фрактурите на долен крайник (11,0% в общата, и 9,3% и 12,9% в двете възрастови групи съответно) и горен крайник (4,1%, 4,0% и 4,3% съответно), като не се отчитат значими различия според възрастта. Фрактури на прешлени са налице само при двама от по-възрастните пациенти. В хода на проучването, за период от 5 години са регистрирани общо 15(10,4%) нови случаи на фрактури, 7(9,3%) в младата възрастова група и 8(11,4%) от възрастните пациенти над 65 години. Най-чести отново са фрактурите на горен и долен крайник, които са с аналогична честота, в общата популация и в двете възрастови групи. Общо 40 (27,6%) от изследваните имат костна фрактура, в кохортата под 65 г. това са 19 (25,4%) от пациентите, а в тази на възрастните над 65 г. пациенти 21 (30%), без статистически значими различия (фиг. 18, 19 и 20).



Фигура 18. Общ брой случаи на фрактури.



Фигура 19. Разпределение на случаите с костни фрактури по възраст и локализация.



Фигура 20. Разпределение на общия брой случаи с костна фрактура по локализацията.

Специализирано изследване на костната плътност (DXA) е проведено при малък брой пациенти. Данни за промяна в костната структура са екстрахирани и от проведени рентгенографии на кости. Поради това само при 16 (11,0%) от всички пациенти са налице данни за остеопороза, 5(6,7%) при пациентите в младата възрастова група и 11(15,7%) при пациентите на възраст ≥ 65 години.

Артрозната болест е най-честата съпътстваща патология на опорно-двигателния апарат. Шейсет и четири (44,1%) от всички пациенти в кохортата страдат от различни според локализацията форми на заболяването. В общата и двете възрастови групи най-висока е честотата на спондилартроза – 17,9% в общата група, 10,7% при възраст < 65 години и 25,7% при възраст ≥ 65 години; каксартроза – 13,8% - 8% - 20,0% и гонартроза – 6,9% - 2,7% - 11,4% съответно. Трите локализации на артозният процес показват значими различия във възрастовите групи и имат по-висока честота при по-възрастните пациенти ($p=0,019$, $p=0,037$ и $p=0,040$ съответно) (табл.13).

Таблица 13. Сравнителен анализ на изследваните групи по други костни заболявания – артрозна болест.

Артрозна болест*	Общо		< 65 години		≥ 65 години		p
	n	%	n	%	n	%	
Спондилатроза	26	17,9	8	10,7	18	25,7	0,019
Коксартроза	20	13,8	6	8,0	14	20,0	0,037
Гонартроза	10	6,9	2	2,7	8	11,4	0,040
Артроза на ръка	2	1,4	1	1,3	1	1,4	0,958
Артроза, неуточнена	6	4,1	1	1,3	5	7,1	0,079

*Включени са случаи при началото на проучването и ново регистрираните в хода на наблюдателния период.

Извънкостни калцификати

Данни за мекотъканни калцификати – в съдова стена, сърдечни клапи и меки околоставни тъкани са екстрахирани от проведени (с друга индикация) рентгенографии на кости, стави, обзорни рентгенографии на корем, КТ (абдоминална), КТ-ангиографии, ЕхоКГ и коронарографии. Анализирани са положителните за калцификати резултати.

Наличие на калцификати с извънкостна локализация са установени в стената на големи кръвоносни съдове (без възможност да се диференцира локализацията им в интима и/или медия) – аорта (Ао), илиачни, бедрени и радиални артерии; коронарни съдове и сърдечни клапи – митрална и аортна. *При включване в клиничното проучване* 23 (15,8%) от всички пациенти са с установени при рентгенологични образни изследвания калцификати. От тях с калцификати в абдоминалната Ао са 9 (6,2%), в илиачните артерии – 6 (4,1%), в бедрените – 6 (4,1%) и в радиалните артерии – 2 (1,4%) от пациентите. В групите на възраст <65 години и ≥65 години засегнатите пациенти са съответно 12(16%) и 11(15,8%) общо, без да е налице значима разлика в зависимост от възрастта както в общата честота на случаите, така и според локализацията на калцификатите (табл. 14). Броят на всички съдови калцификати по локализация надхвърля брой пациенти с калцификати, тъй като при част от случаите е налице множествена локализация на съдовата калцификация.

Таблица 14. Мекотъканни калцификати.

Показател	Общо		< 65 години		≥ 65 години		p
	n	%	n	%	n	%	
Калцификати при включване в изследването	23	15,9	11	14,7	12	17,1	0,821
Локализация на калцификатите							
Абдоминална аорта	9	6,2	3	4,0	6	8,6	0,253
Илиачни артерии	6	4,1	3	4,0	3	4,3	0,928
Бедрени артерии	6	4,1	4	5,3	2	2,9	0,470
Радиална артерия	2	1,4	2	2,7	0	0,0	0,168
Коронарни съдове	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
Аортна клапа	8	5,5	4	5,3	4	5,7	0,916
Митрална клапа	8	5,5	3	4,0	5	7,1	0,367
Други мекотъканни калцификати	1	0,7	1	1,3	0	0,0	0,340
Нови случаи на калцификати	39	26,9	20	26,7	19	27,1	1,000
Локализация на калцификатите							
Аорта	19	13,1	9	12,0	10	14,3	0,683
Илиачни артерии	10	6,9	4	5,3	6	8,6	0,435
Бедрени артерии	12	8,3	6	8,0	6	8,6	0,896
Радиална артерия	2	1,4	1	1,3	1	1,4	0,958
Коронарни съдове	6	4,1	3	4,0	3	4,3	0,928
Ао клапа	6	4,1	4	5,3	2	2,9	0,470
М клапа	11	7,6	5	6,7	6	8,6	0,804
Други	1	0,7	1	1,3	0	0,0	0,340
Калцификати в тъканите - общо	60	41,4	31	41,3	29	41,4	1,000

През периода на изследването са установени нови случаи на съдови калцификати при общо 39(26,9,7%) пациента, които според локализацията са разпределени както следва: в абдоминалната аортата при 19(13,1%) от пациентите, в илиачните артерии 10(6,9%), в бедрените артерии 12(8,3%) и радиалните артерии 2(1,4%). Ръстът на случаите през изследвания период са дължи на по-честото използване на образните изследвания за по-прецизното диагностично уточняване на периферна съдова, сърдечно-съдова и друга патология. Общата честота на случаите на ново диагностицирани калцификати в съдовата стена на големи кръвоносни съдове е 20 (26,6%) при пациентите под 65 години и 23 (32,9%) при пациентите на

възраст над 65 години, без да се отчита статистически значима разлика. Не се установиха значими различия в локализация на калцификатите в зависимост от възрастта.

При включване в клиничното наблюдение проведени ЕхоКГ са налице при 26 пациенти. При 10 от ЕхоКГ не е отбелязано наличие на клапна калциноза, а при 16 (61,5% от всички ехографии; 11% от пациентите в проучването) се отчита наличие на калцификати на сърдечните клапи, съответно 8 случая на митрална и 8 случая на аортна клапна калциноза с обхващане на клапния пръстен и платна. Разпределението на тези случаи според възрастта съответно е 4 случая с Ао клапна калциноза и 3 - на митралната клапа в младата възрастова група пациенти и 4 и 5 случая съответно при пациентите на възраст над 65 години.

През периода на наблюдението ЕхоКГ е проведена при 20 пациента. Шест от изследванията се без данни за клапна калциноза, а 17 (85% от случаите с ехография, 11,7% от всички проучени пациенти) са с положителен резултат – 6 случая на калциноза на Ао клапа и 11 случая на калциноза на М клапа.

Разпределени по възрастова група те засягат съответно 4 Ао и 5 М клапи при възраст под 65 години и 2 Ао и 6 М клапа при по-възрастните пациенти. Засягането на митралната клапа е по-често в сравнение с аортната – 19 случая (13,1% от всички изследвани пациенти) и 14 случая (9,6% от пациентите) съответно. Не са установява статистически значима разлика според възрастта.

Няма данни за коронарна калциноза установена с коронарографии при включване в проучването. През изследвания период при общо 6 пациенти (3 под 65 г. и 3 над 65 г.) е осъществена коронарография с данни за калциноза на LCx, RCA. При един пациент (под 65 г.) проведената коронарографията е без данни за калциноза.

При обобщаване на данните за наличие на извънкостни калцификати, независимо от тяхната локализация, установихме еднакво засягане на пациентите, без сигнификантна възрастова зависимост (фиг. 21).



Фигура 21. Локализация на регистрираните мекотъканни калцификати. (Графиката представя честотата на всички случаи на извънкостни калцификати, при включване в проучването и в наблюдателния период).

Анализ на провежданата терапия

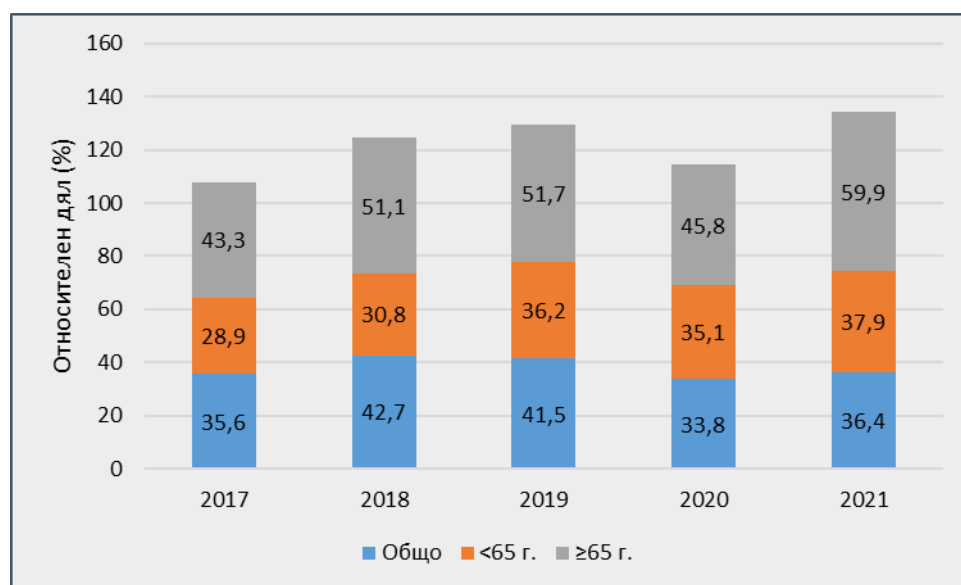
Терапия с витамин D рецепторни активатори (калцитриол, парикалцитол, паратол).

Два медикамента активиращи рецепторите на витамин D са използвани в терапията на нарушенията на МОКМ–ХБЗ при изследваните пациенти, с основна индикация лечение на ВХПТ. Това са калцитриол в перорална форма и парикалцитол в перорална и венозна форма. С цел сравнителен анализ, BDPA са обединени в обща група и представени в еквиваленти дози, приравнени към тези на калцитриол, който е по-често използвания медикамент ($0,25 \mu\text{g}$ калцитриол = $1 \mu\text{g}$ парикалцитол).

Относителният дял на пациентите в общата група, лекувани с BDPA, през периода на изследването варира от $33,8 \pm 4,1$ до $42,7 \pm 2,9\%$ (табл. 15). BDPA са използвани в терапията на нарушената МОКМ по-често при възрастните пациенти (от $43,3 \pm 4,5$ до $59,9 \pm 7,6\%$ за периода), отколкото при по-младата възрастова група (от $28,9 \pm 5,8$ до $37,9 \pm 3,8\%$) (фиг. 22). Статистически значими разлики в честотата на употреба на BDPA според възрастта се установиха само в 4 от общо 60 изследвани месеца.

Таблица 15. Лечение с витамин D рецепторни активатори.

Година	Общо			<65 години			≥65 години		
	Среден брой пациен-ти	Среден брой пациенти с BDPA	% с BDPA	Среден брой пациен-ти	Среден брой пациенти с BDPA	% с BDPA	Среден брой пациен-ти	Среден брой пациенти с BDPA	% с BDPA
2017	77±3	27±4	35,6±4,0	42±2	12±3	28,9±5,8	35±2	15±2	43,3±4,5
2018	77±1	33±3	42,7±2,9	40±1	14±2	30,8±5,6	37±1	19±1	51,1±3,4
2019	78±2	33±3	41,5±2,6	41±2	15±1	36,2±2,5	37±1	18±2	51,7±3,7
2020	82±3	29±3	33,8±4,1	44±2	14±2	35,1±6,1	38±2	15±2	45,8±5,2
2021	71±1	27±7	36,4±9,1	40±2	16±4	37,9±3,8	32±2	11±4	59,9±7,6



Фигура 22. Лечение на пациентите с витамин D рецепторни активатори (BDPA)

При част от пациентите на възраст <65 години наличието на хиперфосфатемия е било ограничение за предписването на BDPA, въпреки наличен ВХПТ. Калциево-фосфатния профил на пациентите на възраст ≥65 години е значимо по-добър в сравнение с младите пациенти, което позволява терапия с BDPA при съответни индикации. Във възрастовата група ≥65 години, BDPA (калцитриол) са назначавани в ниски дози с цел корекция на съпътстваща хипокалциемия.

Средната седмична доза BDPA използвана в общата група пациенти варира от 1,19 до 1,45 µg/седмично. При пациентите <65 години тя е значимо по-висока (1,27-1,48 µg/седмично, $p<0,05$) в сравнение с пациентите на възраст над 65 години (1,03-1,44 µg/седмично) в три от 5 изследвани години (табл. 16).

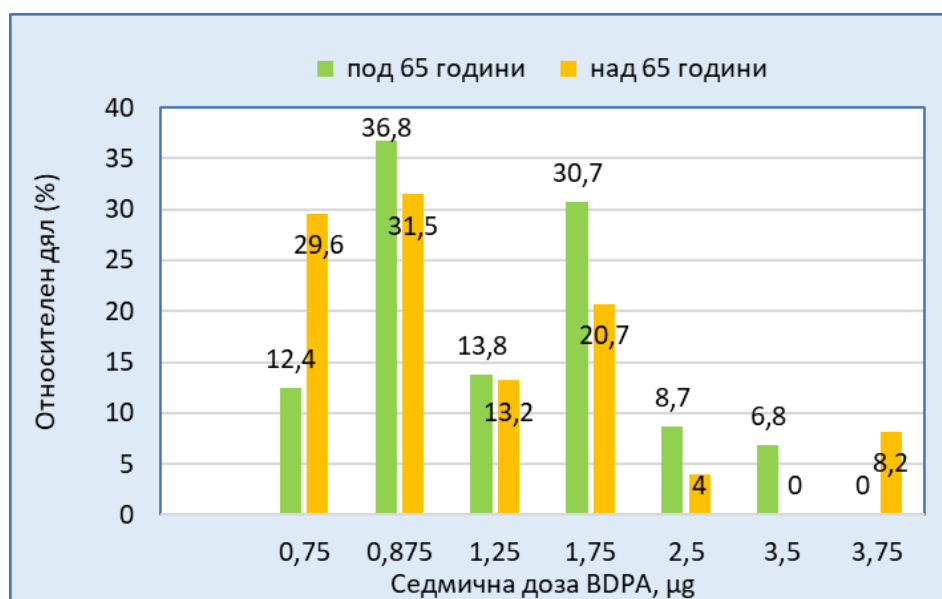
Таблица 16. Лечение с витамин D рецепторни активатори – средна седмична доза (µgr).

Година	Общо			<65 години			≥65 години			p
	Среден брой пациенти	BDPA, µgr/седм.	SD	Среден брой пациенти	BDPA, µgr/седм.	SD	Среден брой пациенти	BDPA, µgr/седм.	SD	
2017	27±4	1,45	0,83	12±3	1,48	0,83	15±2	1,44	0,83	>0,05
2018	33±3	1,30	0,73	14±2	1,37	0,58	19±1	1,25	0,81	<0,05
2019	33±3	1,29	0,64	15±1	1,27	0,52	18±2	1,24	0,73	>0,05
2020	29±3	1,29	0,59	14±2	1,35	0,59	15±2	1,23	0,59	<0,05
2021	27±7	1,19	0,58	16±4	1,30	0,65	11±4	1,03	0,46	<0,05

Анализът на групите според дозата на BDPA и възрастта (табл. 17 и фиг. 23) установи, че: 1. Ниските седмични дози BDPA 0,75-0,875 mcg са използвани по-често (в 55,3%) и по-дълго (51-60 месеца) в сравнение с по-високите дози 2,5-3,75 mcg /седмично (включващи интравенозния Паратол) в 15,6% от пациентите за 22-34 месеца терапия в общата кохорта. Част от причината за това е участието на интравенозния Паратол във високата седмична доза и спиране на доставките на медикамента след юли 2020 г. От пациенти на възраст над 65 години 61,1% са приемали дози от 0,75-0,85 мкг/седмично, в сравнение с 49,2% от пациентите на възраст под 65 години, докато при високите дози честотата е малко по-висока при младите пациенти 15,5% в сравнение с 12,2% с възрастните. Анализиранияте групи са малки и тестовете за статистическа значимост остават негативни.

Таблица 17. Вит. D рецепторни активатори – разпределение според използваните дози.

седмична доза, µgr	Месеци с терапия	Общо		<65 години		≥65 години	
		Среден брой пациенти месечно с дозата	% от всички пациенти с BDPA	Среден брой пациенти месечно с дозата	% от всички пациенти с BDPA	Среден брой пациенти месечно с дозата	% от всички пациенти с BDPA
0,75	60	6	20,8	2	12,4	4	29,6
0,875	60	10	34,5	5	36,8	5	31,5
1,25	51	4	13,4	2	13,8	2	13,2
1,75	60	8	25,5	4	30,7	3	20,7
2,5	34	2	5,9	1	8,7	1	4,0
3,5	22	1	4,0	1	6,8	0	0
3,75	35	2	5,7	0	0	1	8,2



Фигура 23. Разпределение на пациентите по седмична доза на BDPA.

Лечение с фосфатни уловители.

Калциев карбонат.

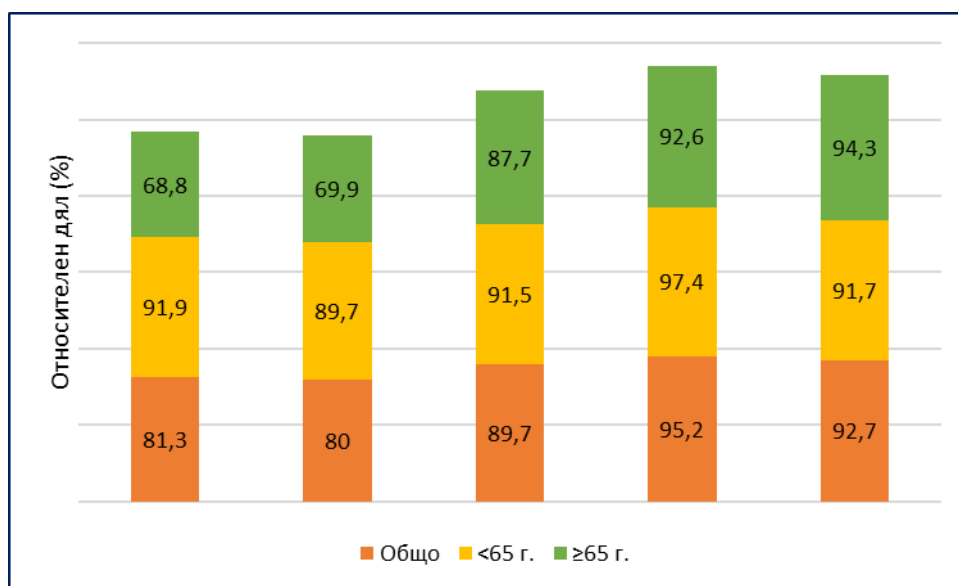
Калциевият карбонат намира най-често приложение като фосфатен уловител, в комплексното лечение на нарушенията на МОКМ. Като източник на елементарен

калций употребата му може да бъде наложена и при лечение на състояния на хипокалциемия. Значителен дял от общата изследвана популация пациенти има терапия с Калциев карбонат - от $80,0 \pm 1,5$ до $95,2 \pm 2,1$ % от тях (табл. 18). Младите пациенти получават по-често калциев карбонат в сравнение с възрастните, но значими различия в двете възрастови групи не се установиха (фиг. 24).

Таблица 18 Лечение с калциев карбонат.

Година	Общо			<65 години			≥65 години		
	Среден брой пациенти	Среден брой пациенти лекувани с CaCO ₃	%	Среден брой пациенти	Среден брой пациенти лекувани с CaCO ₃	%	Среден брой пациенти	Среден брой пациенти лекувани с CaCO ₃	%
2017	77±3	62±2	81,3±2,5	42±2	38±2	91,9±3,1	35±2	24±2	68,8±6,8
2018	77±1	61±1	80,0±1,5	40±1	36±2	89,7±3,3	37±1	26±2	69,9±3,8
2019	78±2	69±4	89,7±2,2	41±2	38±3	91,5±4,5	37±1	32±1	87,7±3,1
2020	82±3	78±2	95,2±2,1	44±2	43±2	97,4±1,6	38±2	35±1	92,6±3,2
2021	71±1	66±2	92,7±3,1	40±2	36±1	91,7±4,4	32±2	30±2	94,3±4,5

CaCO₃ – калциев карбонат.

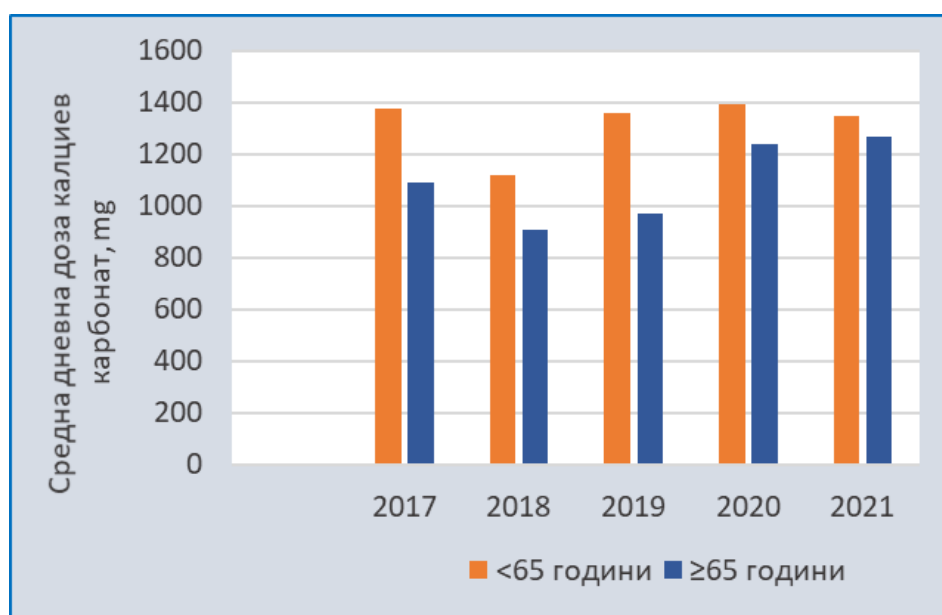


Фигура 24. Лечение с калциев карбонат.

Анализът на **средната дневна доза** на калциевия карбонат показва, че тя е значимо по-висока при по-младите пациенти под <65 години (вариращи от 1120 до 1378 mg дневно) в сравнение с възрастните (906-1266 mg дневно) съответно в посочените месеци (табл. 19 и фиг. 25).

Таблица 19. Лечение с калциев карбонат – средна доза.

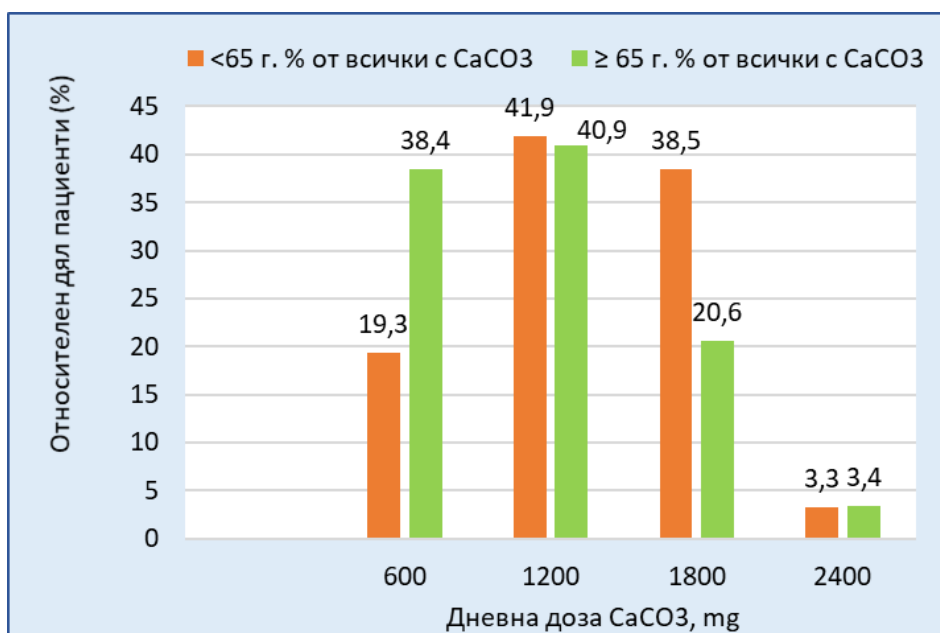
Година	Общо			<65 години			≥65 години			p
	Среден брой пациенти	Средна дневна доза CaCO ₃ mg	SD	Среден брой пациенти	Средна дневна доза CaCO ₃ mg	SD	Среден брой пациенти	Средна дневна доза CaCO ₃ mg	SD	
2017	62±2	1263	488	38±2	1378	462	24±2	1088	475	<0,05
2018	61±1	1031	401	36±2	1120	395	26±2	906	379	<0,05
2019	69±4	1178	457	38±3	1357	423	32±1	969	402	<0,05
2020	78±2	1323	451	43±2	1392	441	35±1	1238	449	<0,05
2021	66±2	1310	446	36±1	1349	459	30±2	1266	429	>0,05



Фигура 25. Средна дневна доза калциев карбонат по възрастови групи.

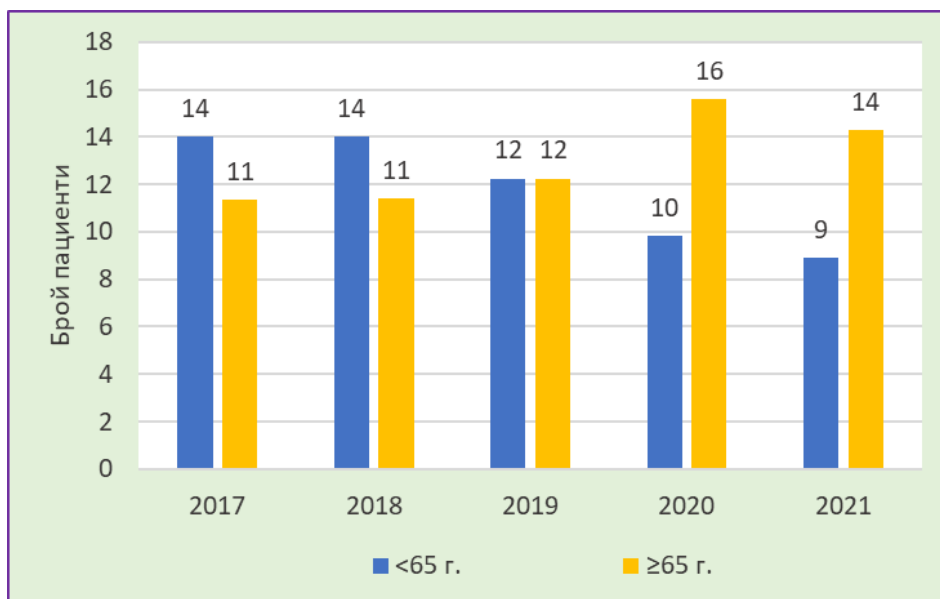
Най-често използваните **дозы калциев карбонат** са 600, 1200 и 1800 мг дневно (фиг. 26). Най-голям дял от пациентите са с предписана дневна доза 1200 mg - 41,6%, 41,9% и 40,9% съответно в общата популация и двете възрастови подгрупи под и над 65 години.

По-високите дози на медикамента отново са по-чести при младите пациенти. Статистически значими разлики се установиха в 31 от 60 изследвани месеци терапия за пет годишния период.



Фигура 26. Разпределение на пациентите по възраст и дневна доза калциев карбонат (CaCO₃). Резултатите са представени като относителен дял (%) от всички пациентите приемащи калциев карбонат.

Лечение на нарушенията на МОКМ **само с калциев карбонат** (при хипокалциемия и/или хиперфосфатемия) е провеждана средно при 25 пациенти в **общата група**, при 13 пациенти на възраст **над 65 г.** и 12 на възраст **под 65 г.** през периода на изследването (фиг. 27).

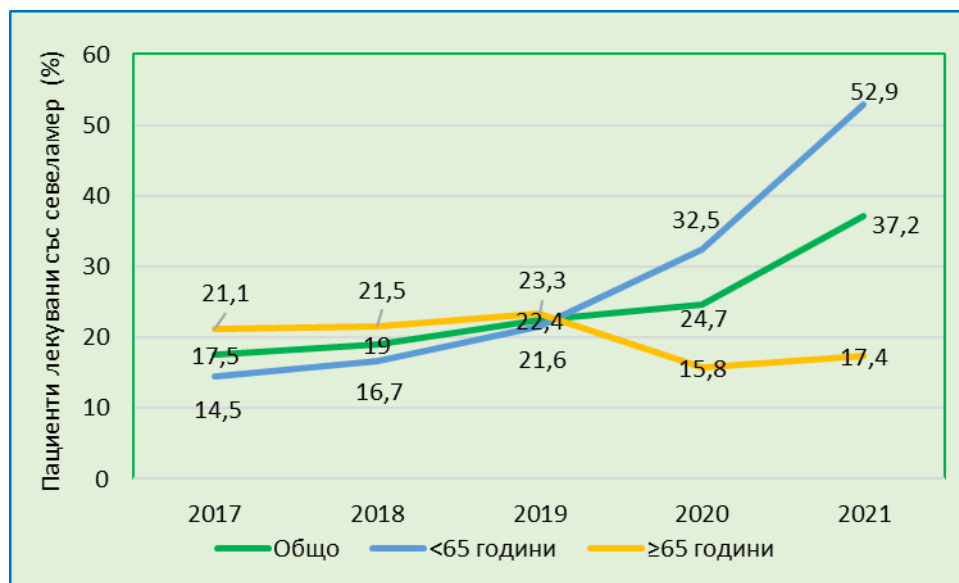


Фигура 27. Монотерапия с калциев карбонат по възрастови групи.

Лечение със севеламер хидрохлорид/карбонат

Севеламер хидрохлорид/карбонат е вторият фосфатен уловител, използван в терапията на хиперфосфатемията. Между 17,5% към 2017 година и 37,2% към 2021 година от всички пациенти са лекувани със севеламер. В изследвания период употребата на медикамента нараства в младата възрастова група (от 14,5 до 52,9%) и намалява във възрастовата група над 65 години (от 23,3 до 17,4%), което може да се обясни с по-малката честота на хиперфосфатемията и по-добрият и контрол при възрастните пациенти (фиг. 28).

Анализът на двете възрастови групи по отношение на средната и най-често използваните дневни дози от медикамента, показва малко на брой статистически значими различия (само в два от изследваните 60 месеца) и липса на ясно изразена зависимост на дневната доза от възрастта на пациента.



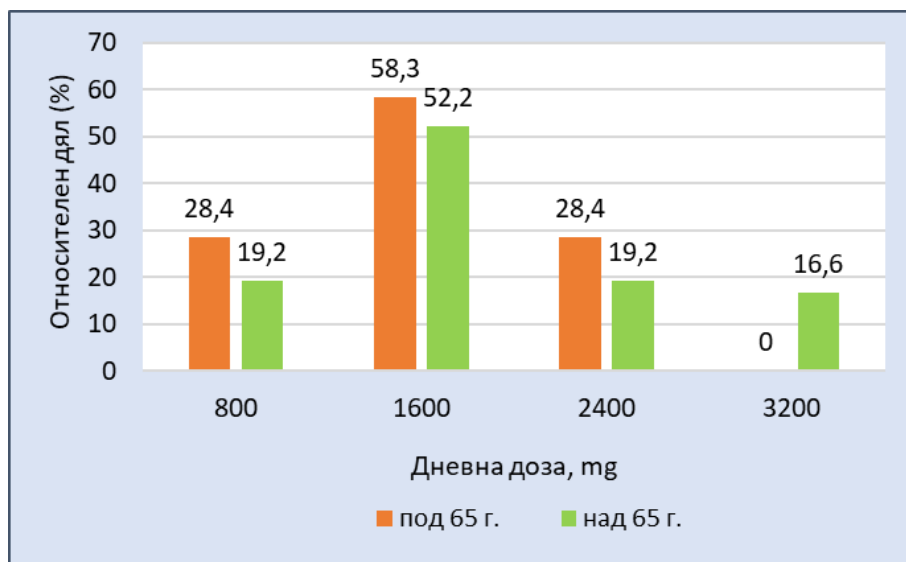
Фигура 28. Лечение със севеламер.

Причина за това е използването на относително ниски дози, поради странични ефекти (най-често от гастроинтестиналния тракт), нередовен прием на медикамента от някои пациенти, обезсмислящ по-нататъшно повишение на дозата му, както и комбинирана терапия с калциев карбонат (табл. 20).

Таблица 20. Лечение със севеламер – разпределение на пациентите според дневната доза и възрастта.

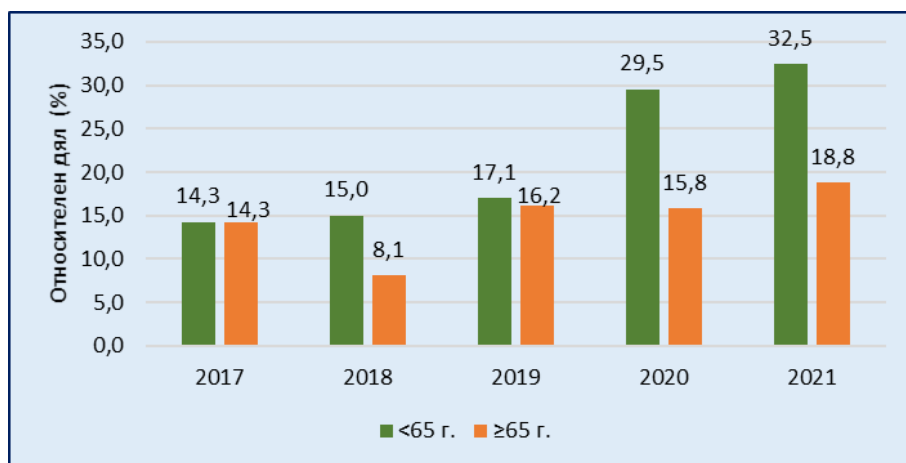
Година	Общо			<65 години			≥65 години			p
	Среден брой пациенти лекувани със севеламер	Средна дневна доза mg	SD	Среден брой пациенти лекувани със севеламер	Средна дневна доза mg	SD	Среден брой пациенти лекувани със севеламер	Средна дневна доза mg	SD	
2017	13±1	1435	546	6±1	1198	464	7±1	1626	548	>0,05
2018	15±2	1569	483	7±1	1443	535	8±1	1677	411	<0,05
2019	17±3	1545	452	9±3	1509	485	8±0	1583	430	>0,05
2020	20±3	1576	490	14±3	1544	403	6±1	1670	685	>0,05
2021	27±3	1667	611	21±2	1629	544	6±1	1792	828	>0,05

Най-честите дневни доза на севеламер са 800, 1600 и 2400 mg (фиг. 29).



Фигура 29. Лечение със севеламер - разпределение на пациентите според дневната доза и възрастта.

Комбинирана терапия със севеламер и калциев карбонат е провеждана при неголям брой пациенти (14) в общата група. Случаите при младите пациенти варират от 6 до 13, средно за периода – 9 пациента, в сравнение с 3 до 6 и средно за периода 5 пациенти на възраст над 65 години (фиг. 30). Индикация за комбинираната терапия са били комбинирани отклонения в калция и фосфатите, незадоволителен ефект от монотерапията с фосфатен уловител или странични ефекти изискващи намаление на дозата.



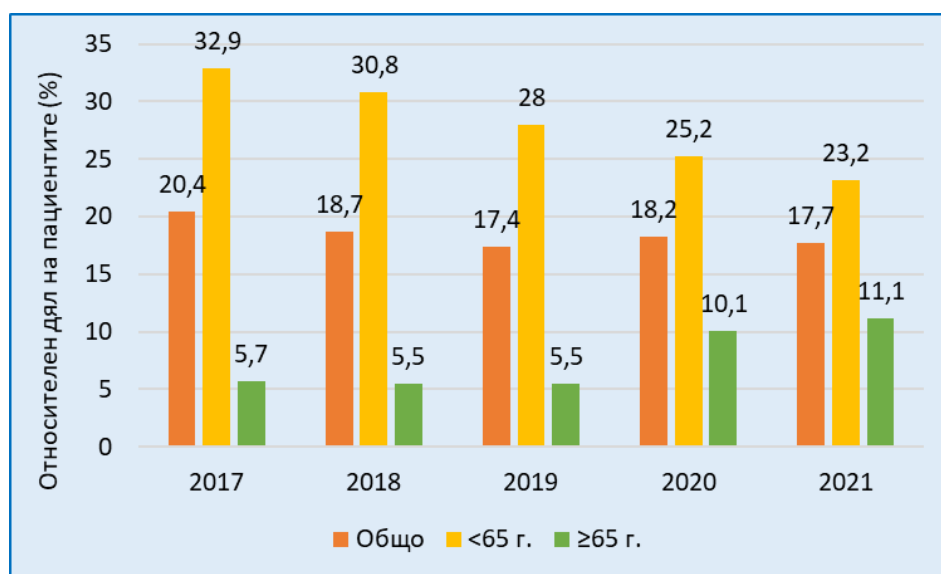
Фигура 30. Комбинирана терапия с фосфатни уловители (севеламер и калциев карбонат).

Лечение със синакалцет

Между 17% и 20% от общата популация пациенти са с тежък ВХПТ (ПТХ > 800 pg/ml) или биохимичен профил, наложил включване в терапията на Синакалцет. Относителният дял на младите пациенти на възраст под 65 години на терапия със синакалцет е по-голям от този на възрастните пациенти (между 23,2 и 32,9% в сравнение с 5,5 и 11,1% при възрастните) (табл. 21 и фиг. 31). Групата на пациентите на възраст над 65 години е с недостатъчна статистическа представителност, поради което статистически анализ не може да бъде направен.

Таблица 21. Лечение със синакалцет.

	Общо			<65 години			≥65 години		
	Среден брой пациенти	Пациенти лекувани със синакалцет	%	Среден брой пациенти	Пациенти лекувани със синакалцет	%	Среден брой пациенти	Пациенти лекувани със синакалцет	%
2017	77±3	16±1	20,4±1,3	42±2	14±1	32,9±2,2	35±2	2±0	5,7±0,2
2018	77±1	14±1	18,7±1,0	40±1	12±1	30,8±1,5	37±1	2±0	5,5±0,2
2019	78±2	13±1	17,4±2,1	41±2	11±1	28,0±4,6	37±1	2±0	5,5±0,2
2020	82±3	16±4	18,2±6,1	44±2	11±3	25,2±7,9	38±2	4±2	10,1±4,3
2021	71±1	13±2	17,7±2,3	40±2	9±1	23,2±4,3	32±2	4±1	11,1±1,6

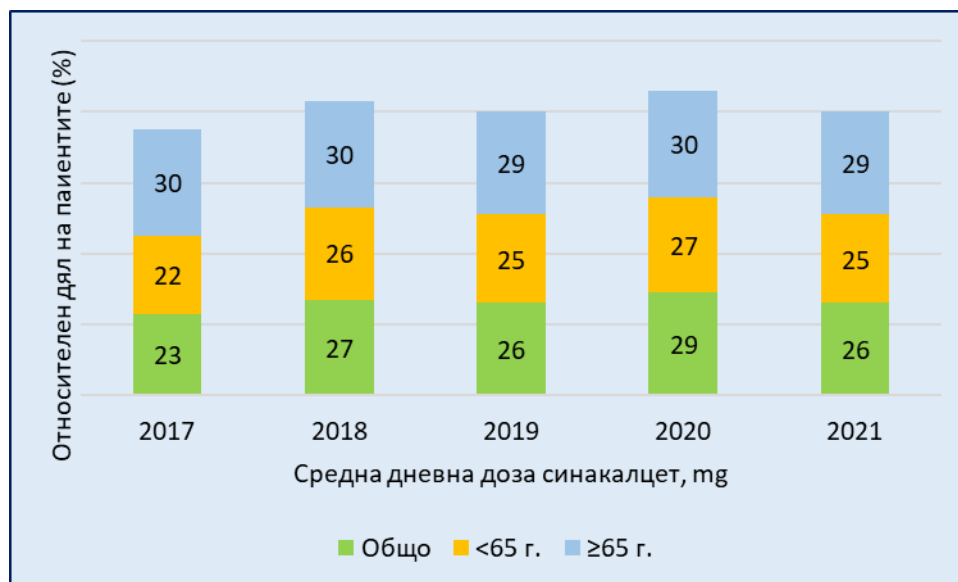


Фигура 31. Лечение със синакалцет в общата и двете възрастови групи.

Таблица 22 и фигура 32 представят сравнителен анализ на изследваните групи в зависимост от средна дневна доза на синакалцет. Разпределението на пациентите според използваните дневни дози на медикамента са отразени в таблица 23 и фигура 33. Най-често използваните дневни дози са 30 mg/48 ч, 30 mg/ден и 30 mg в 5 дни от седмицата.

Таблица 22. Сравнителен анализ по средна дневна доза на синакалцет.

Година	Общо			<65 години			≥65 години		
	Пациенти на терапия със синакалцет	Средна ДД синакалцет, mg	SD	Пациенти на терапия със синакалцет	Средна ДД синакалцет, mg	SD	Пациенти на терапия със синакалцет	Средна ДД синакалцет, mg	SD
2017	16±1	23	11	14±1	22	11	2±0	30	0
2018	14±1	27	15	12±1	26	15	2±0	30	0
2019	13±1	26	9	11±1	25	9	2±0	29	2
2020	16±4	29	10	11±3	27	11	4±2	30	7
2021	13±2	26	10	9±1	25	8	4±1	29	11

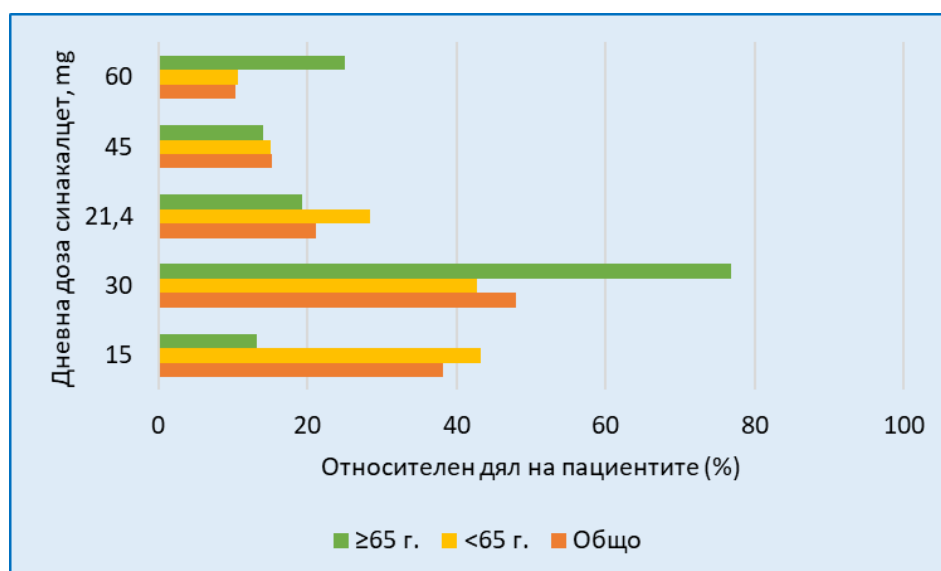


Фигура 32. Сравнителен анализ по средна дневна доза на синакалцет.

Таблица 23. Сравнителен анализ по дневна доза на синакалцет.

ДД сина- калцет mg	Месеци	общо		<65 г.		≥65 г.	
		Среден бр. пациенти/ месец с дозата	% *	Среден бр. пациенти/ месец с дозата	% *	Среден бр. пациенти/ месец с дозата	% *
15	60	5±2	38,2±15,7	5±2	43,2±16,7	1±1	13,2±27,2
30	60	7±2	48,0±13,3	5±2	42,8±14,4	2±1	76,9±31,8
21,4	15	4±2	21,1±9,0	3±1	28,4±16,8	1±1	19,2±12,8
45	22	2±2	15,3±8,0	2±1	15,1±8,0	1±1	14,0±15,5
60	28	1±1	10,4±6,4	1±1	10,7±8,8	1	25-33,3

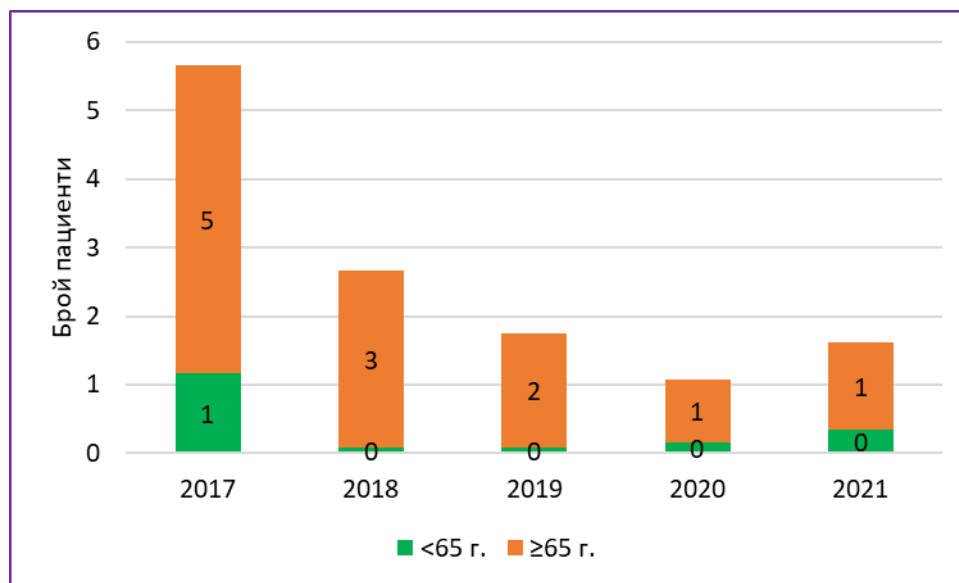
*относителен дял на пациентите с посочената доза от общия брой пациенти лекувани със Синакалцет в съответната група. ДД – дневна доза.



Фигура 33. Сравнителен анализ по дневна доза на синакалцет.

Пациенти без терапия

Пациентите, които не провеждат медикаментозна терапия за нарушенията на МОКМ са малко, както в общата група (от 1 до 6 пациенти), така и в двете възрастови подгрупи (1 до 2 в младата възрастова група и 1-8 при възрастните пациенти в изследваните месечни периоди) (фиг. 34).



Фигура 34. Пациенти без медикаментозна терапия за нарушенията на МОКМ.

Анализът на **съпътстващата медикаментозна терапия**, която има доказано влияние върху МОКМ показва че, само при лечението със синтром е налице значимо различие между двете възрастови групи, с по-голяма честота на употреба при по-младите пациенти в изследваната извадка (табл. 24).

Таблица 24. Друга терапия с влияние върху минералната обмяна и костен метаболизъм.

Показател	Общо		< 65 години		≥ 65 години		p
	n	%	N	%	n	%	
Няма	131	90,3	65	86,7	66	94,3	0,122
Антиконвулсивни	2	1,4	0	0,0	2	2,9	0,139
ИАК - синтром	7	5,5	6	9,3	1	1,4	0,038
Кортикостероиди	2	1,4	2	2,7	0	0,0	0,168
Други	2	1,4	1	1,3	1	1,4	0,306

ИАК – индиректни антикоагуланти

Колаборативност на пациентите

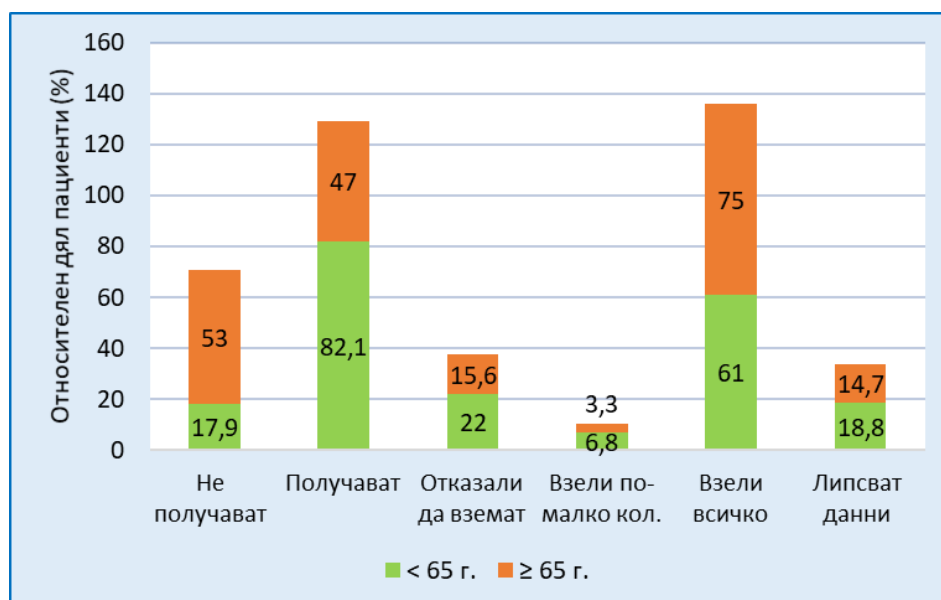
През 2021 година е направен анализ на **колаборативността на пациентите**, на базата на данни за употребата на медикаменти, осигурявани на пациентите от Отделението по диализа (табл. 25). Анализът показва, че: 1. Значимо по-малък дял от възрастните пациенти получават медикаменти за лечение на нарушенията на МОКМ.

2. Не се установява сигнификантна разлика между двете възрастови групи в редовното използване на осигуряваните безплатни медикаменти - BDPA, севеламер и синакалцет (фиг. 35).

Таблица 25. Колаборативност на пациентите.

Колаборативност	Общо		< 65 години		≥ 65 години		p
	n	%	n	%	n	%	
Не получават медикаменти	24±3	33,0±4,7	7±2	17,9±4,8	17±1	53,0±7,4	<0,05
Получават медикаменти	49±4	67,1±4,7	34±2	82,1±4,8	15±4	47,0±7,4	
Отказали да получат*	9 ±4	19,9 ±10,6	7 ±3	22,0 ±9,2	2 ±2	15,6 ±17,0	>0,05
Взели по-малко количество**	3 ±2	5,7 ±4,1	2 ±2	6,8 ±5,1	1 ±1	3,3 ±3,6	
Взели ***	32±6	65,4±9,4	21±3	61,0±10,2	12±4	75,0±13,8	
Липсват данни	11±13	17,7±19,8	7±9	18,8±23,4	4±6	14,7±18,6	

*Отказали да получат медикамент/и, поради наличност в дома. **Взели по-малко от предвиденото количество поради наличност в дома. ***Взели всички медикаменти в предвиденото количество.



Фигура 35. Колаборативност на пациентите.

Терапевтични резултати

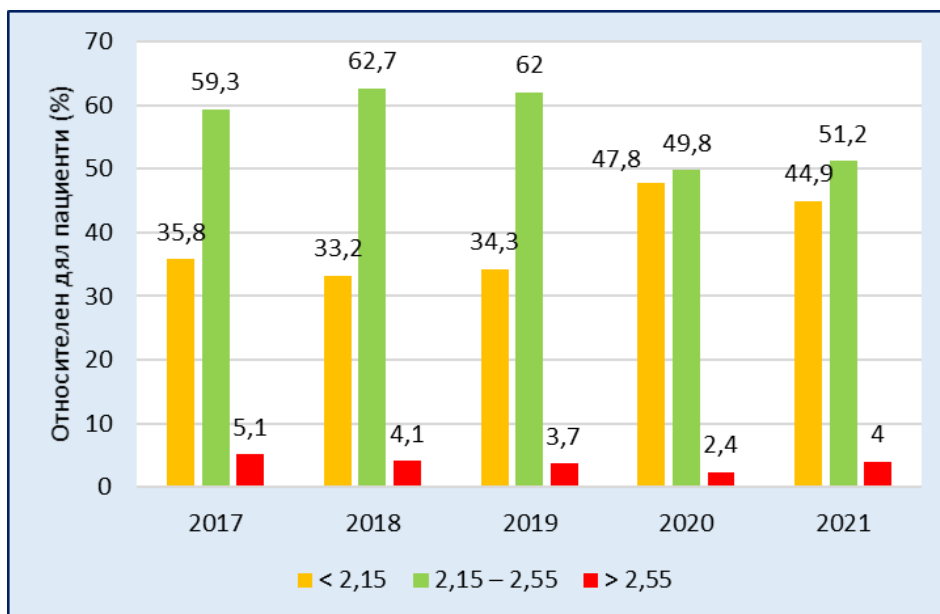
Терапевтични резултати. Серумен калций.

Не установихме сигнификантна разлика в двете възрастови групи според нивото на серумния калций <2,1 mmol/L, 2,1-2,55 mmol/L и >2,55 mmol/L. Няма ясно изразена тенденция на зависимост между възрастта и този биохимичен показател (табл. 26). За всички изследвани периоди в общата популация и в двете възрастови подгрупи доминират нивата на серумен калций в референтните стойности 2,1-2,55 mmol/L (фиг. 36), следвани по честота от пациенти с хипокалциемия под 2,1 mmol/L. Единици от изследваните са със хиперкалциемия над 2,55 mmol/L.

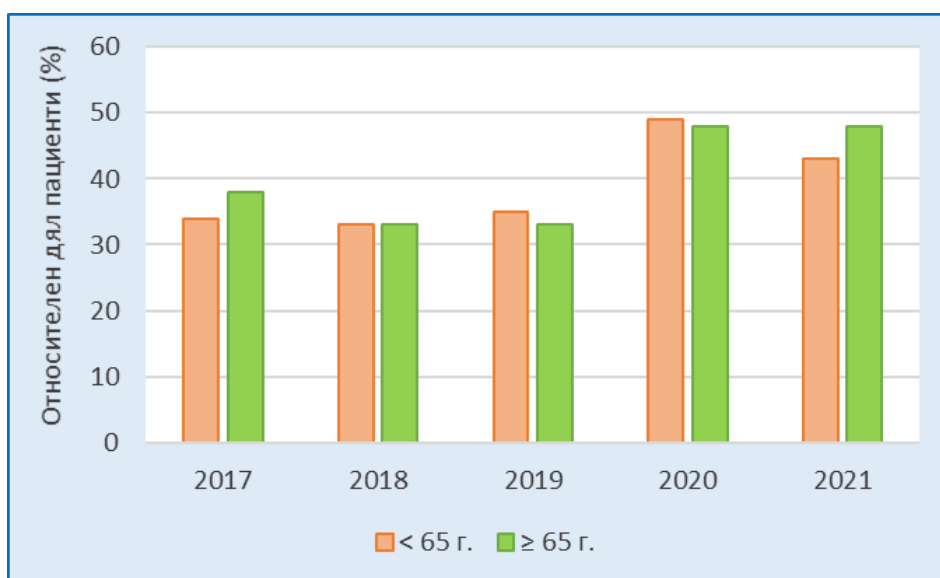
Таблица 26. Сравнителен анализ на пациентите според серумните нива на тоталния калций.

Година	Серумен калций mmol/L	Общо		< 65 години		≥ 65 години	
		n	%*	n	%**	n	%**
2017	< 2,15	27±7	35,7±8,8	14±4	33,8±10,4	13±3	37,9±8,1
	2,15 – 2,55	46 ±7	59,3 ±8,3	26 ±4	61,9 ±10,0	20 ±3	56,2 ±7,9
	> 2,55	4±2	5,1±2,0	2±1	4,4±2,6	2±1	5,9±2,6
2018	< 2,15	25±5	33,2±7,2	13±4	33,4±9,3	12±2	32,9±5,7
	2,15 – 2,55	48 ±7	62,7±6,1	25 ±3	61,1±7,4	2±3	63,9 ±6,4
	> 2,55	3±1	4,1±1,9	2±1	5,0±2,1	1±1	3,2±2,1
2019	< 2,15	27±9	34,3±11,4	15±4	35,2±10,6	12±6	33,3±15,6
	2,15 – 2,55	48 ±7	62,0 ±9,7	25 ±5	59,5 ±9,5	24 ±5	64,9 ±16,1
	> 2,55	3±2	3,7±2,8	2±2	5,3±5,1	1±1	1,8±1,4
2020	< 2,15	39±14	47,8±16,0	21±8	48,8±18,0	18±6	47,6±14,4
	2,15 – 2,55	41 ±12	49,8±15,0	22 ±7	49,0 ±16,9	19 ±5	50,7 ±13,7
	> 2,55	2±2	2,4±2,4	1±1	3,0±2,7	1±1	1,7±2,1
2021	< 2,15	32±9	44,9±13,1	17±6	42,6±13,5	15±5	47,6±15,2
	2,15 – 2,55	37 ±9	51,2±12,3	21 ±4	53,0 ±10,9	16 ±5	48,9 ±15,9
	> 2,55	3±3	4,0±4,5	2±2	4,4±4,9	1±2	3,5±4,6

%* - от всички пациенти за периода, %** - от всички пациенти в групата под/над 65 г.



Фигура 36. Разпределение на пациентите в общата група според нивото на серумния калций <2,1 mmol/l, 2,1-2,55 mmol/l и $\geq 2,55$ mmol/l.



Фигура 37. Разпределение на пациентите с хипокалциемия <2,1 mmol/L по възрастови групи.

Отчита се негативна тенденция на нарастване на относителния дял на пациентите с хипокалциемия (фиг. 37).

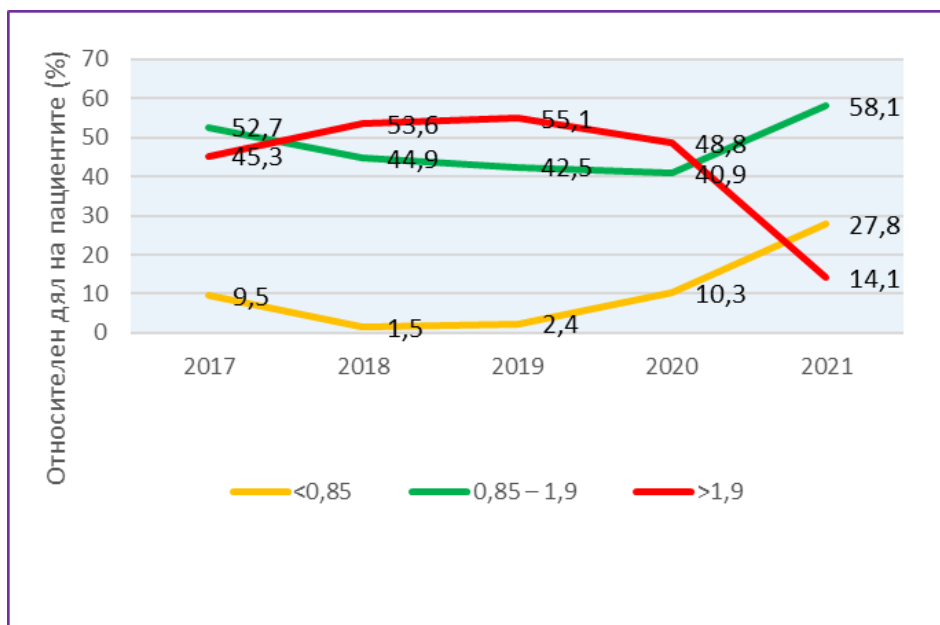
Терапевтични резултати. Серумен фосфор.

Значими различия се установяват по отношение на нивата на серумния фосфор - $<0,85 \text{ mmol/L}$, $0,85\text{--}1,9 \text{ mmol/L}$ и $>1,9 \text{ mmol/L}$. Пациентите от по-младата възрастова група имат по-често по-високи нива на серумните фосфати, в сравнение с пациентите на възраст над 65 години, които са по-често със стойности на серумния фосфор в желаните граници (табл. 27). Хиперфосфатемията остава важен проблем в лечението и контрола на нарушенията на МОКМ.

Таблица 27. Сравнителен анализ на пациентите според серумното ниво на фосфора.

	Серумен фосфор mmol/L	Общо		< 65 години		≥ 65 години		p
		n	%	N	%	n	%	
2017	<0,85	7±13	9,5±16,5	3±5	7,0±11,0	4±8	12,5±23,5	<0,05
	0,85 – 1,9	41 ±3	52,7 ±3,6	18±6	43,2±14,9	23 ±5	63,6 ±13,3	
	>1,9	35±3	45,3±4,2	25±3	59,7±8,5	10±2	28,6±5,3	
2018	<0,85	1±0	1,5±0,5	1±1	1,3±1,4	1±1	1,9±1,4	<0,05
	0,85 – 1,9	34 ±6	44,9±7,5	12±2	30,4±6,1	22±4	60,8±10,4	
	>1,9	41±6	53,6±7,8	27±3	68,3±7,3	14±4	37,4±10,2	
2019	<0,85	2±1	2,4±1,0	1±1	1,3±1,4	1±1	3,7±1,5	<0,05
	0,85 – 1,9	33±4	42,5±6,4	12±3	29,1±7,8	21±2	57,7±6,6	
	>1,9	43±6	55,1±7,0	29±4	69,7±8,1	14±3	38,6±7,6	
2020	<0,85	9±18	10,3±16,0	3±6	6,3±14,4	6±11	14,8±28,4	<0,05
	0,85 – 1,9	34±6	40,9±6,0	15±7	33,3±16,2	19 ±5	50,0 ±12,4	
	>1,9	40±20	48,8±24,5	27±13	60,5±30,2	13±7	35,2±18,0	
2021	<0,85	20±15	27,8±21,2	8±6	21,3±16,1	12±9	35,8±28,5	<0,05
	0,85 – 1,9	42±5	58,1±7,6	24±5	60,4±13,4	18 ±5	55,6 ±17,8	
	>1,9	10±6	14,1±21,9	8±12	18,3±28,4	3±4	8,6±13,3	

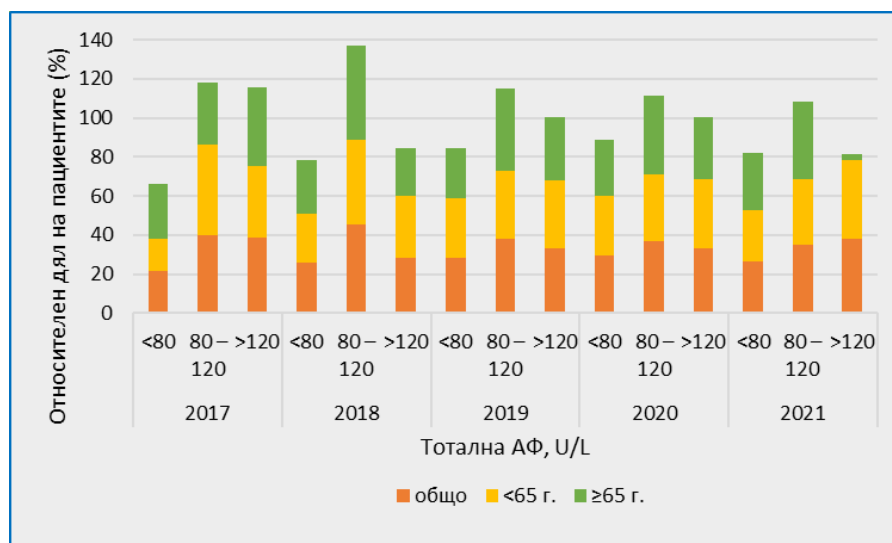
Фигура 38 представя разпределението на пациентите в общата група според нивото на серумния фосфор. Налице е **тенденция** за леко нарастване на случаите с хипофосфатемия $<0,85 \text{ mmol/L}$, задържане и последващо нарастване на случаите с фосфатемия в границите на $0,85\text{--}1,9 \text{ mmol/L}$ и намаляване на случаите на хиперфосфатемия над $1,9 \text{ mmol/L}$.



Фигура 38. Разпределение на пациентите в общата група според нивото на постигнатия серумен фосфор < 0,85 mmol/l, 0,85-1,9 mmol/l и ≥1,9 mmol/l.

Аналогична тенденция установихме и в двете възрастови групи под и над 65 години.

Алкална фосфатаза. Не открихме значима връзка между различните нива на тоталната алкална фосфатаза и възрастта. Във всички групи доминират пациентите със серумни нива на АФ от 80 до 120 IU/L, които са в лабораторните граници (табл. 28 и фиг. 39).



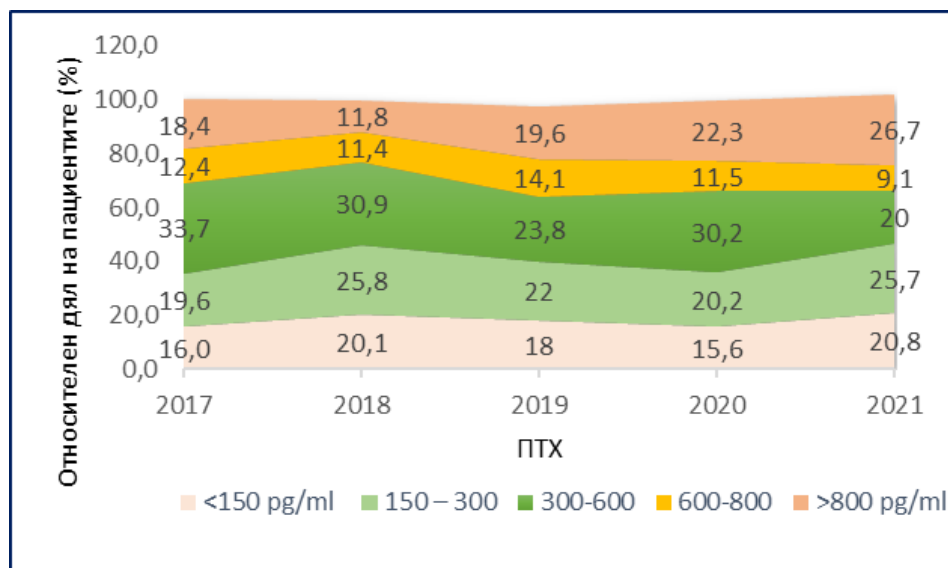
Фигура 39. Разпределение на пациентите по нива на АФ.

Таблица 28. Сравнителен анализ на пациентите по нива на АФ.

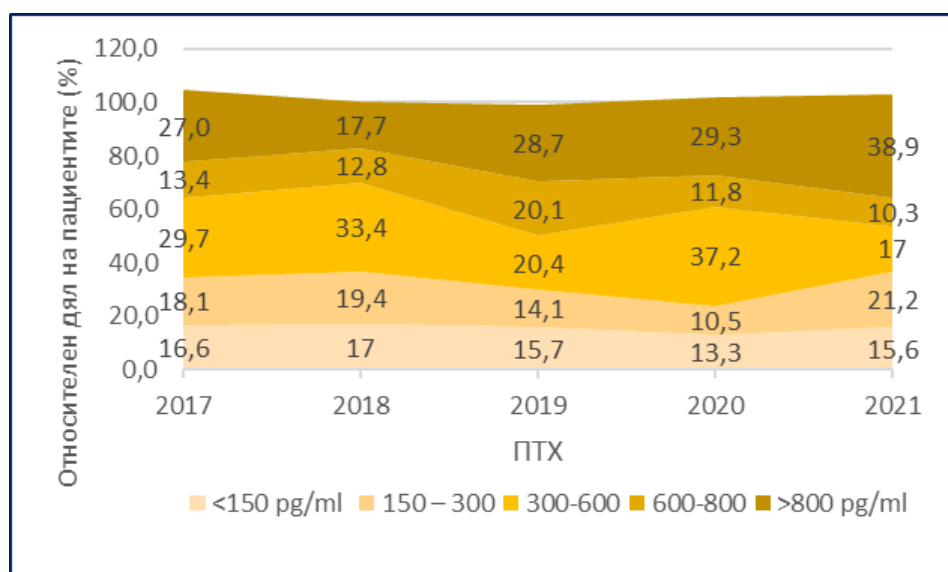
Година	Тотална АФ Е/L	Общо		< 65 години		≥ 65 години	
		n	%	n	%	n	%
2017	<80	16±4	21,7±3,8	7±4	16,6±9,4	10±1	27,7±3,6
	80 – 120	30 ±3	39,8 ±3,6	19±6	46,5±14,9	11 ±5	31,9 ±13,3
	>120	39±6	38,5±9,5	14±5	36,8±12	14±5	40,3±13,6
2018	<80	19±5	26,1±7,0	9±3	25,0±8,3	10±3	27,2±7,0
	80 – 120	34±6	45,7±7,0	16±4	43,2±9,3	18±2	48,2±6,7
	>120	21±3	28,2±2,4	12±3	31,9±6,9	9±2	24,5±4,5
2019	<80	22±3	28,2±2,2	12±3	30,4±5,8	9±1	25,7±2,5
	80 – 120	29±2	38,2±3,1	14±1	34,9±4,3	15±1	42,2±2,2
	>120	27±4	33,5±4,5	14±5	34,7±9,9	11±2	32,2±5,4
2020	<80	23±2	29,7±2,9	12±3	30,7±8,1	11±3	28,4±7,3
	80 – 120	28±3	36,9±3,1	13±4	34,2±8,8	15 ±5	40,0 ±14,6
	>120	26±5	33,5±5,2	14±1	35,1±2,8	12±5	31,6±11,8
2021	<80	16±8	26,8±6,7	10±3	26,2±8,4	9±2	28,8±4,7
	80 – 120	21±6	35,3±1,3	16±1	33,3±2,6	12 ±1	39,7 ±2,0
	>120	21±5	37,9±6,6	15±3	40,5±8,2	10±2	3,3±3,5

Терапевтични резултати. Паратиреоиден хормон.

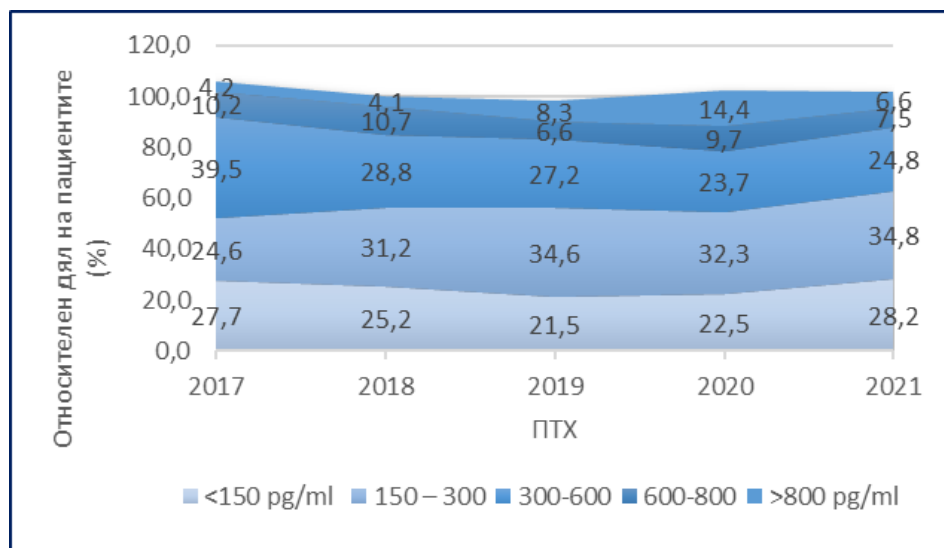
Фигури 40, 41 и 42 и табл. 29 представят разпределението на пациентите според серумните нива на и-ПТХ в общата и двете възрастови групи. Във всички изследвани периоди доминират пациентите със стойност на и-ПТХ 300-600 pg/ml и 150-300 pg/ml, т. е. в желаните стойности, следвани от пациентите със стойности <150 pg/ml, 600-800 pg/ml и тези над 800 pg/ml.



Фигура 40. Разпределение на пациентите в общата група според нивата на ПТХ.



Фигура 41. Разпределение на пациентите <65 години според нивата на ПТХ.



Фигура 42. Разпределение на пациентите ≥ 65 години според нивата на ПТХ.

Таблица 29. Сравнителен анализ по серумните стойности на и-ПТХ.

	ПТХ	Брой. пациенти		Брой. пациенти		Брой. пациенти	
		медiana (min-max)	%	медiana (min-max)	%	медiana (min-max)	%
2017	<150	3(0-7)	16,0 $\pm$ 12,0	1(0-4)	16,6 $\pm$ 9,4	1(0-5)	27,7 $\pm$ 3,6
	150 – 300	3(2-5)	19,6 $\pm$ 9,0	2(0-4)	18,1 $\pm$ 11,6	1(0-3)	24,6 $\pm$ 19,2
	300-600	5(3-9)	33,7 $\pm$ 8,1	4(1-6)	29,7 $\pm$ 13,4	3(1-4)	39,5 $\pm$ 14,4
	600-800	2(0-4)	12,4 $\pm$ 8,4	2(0-2)	13,4 $\pm$ 11,8	1(0-3)	10,2 $\pm$ 11,0
	>800	3(1-7)	18,4 $\pm$ 8,6	2(1-5)	27,0 $\pm$ 2,7	0(0-2)	4,2 $\pm$ 7,0
2018	<150	3(1-6)	20,1 $\pm$ 7,9	1(0-4)	17,0 $\pm$ 13,0	2(0-3)	25,2 $\pm$ 18,5
	150 – 300	4(1-7)	25,8 $\pm$ 11,0	2(0-5)	19,4 $\pm$ 16,9	2(0-4)	31,2 $\pm$ 14,9
	300-600	5(2-7)	30,9 $\pm$ 10,6	3(0-5)	33,1 $\pm$ 16,8	2(0-4)	28,8 $\pm$ 14,5
	600-800	1(0-6)	11,4 $\pm$ 7,9	1(0-4)	12,8 $\pm$ 13,6	1(0-2)	10,7 $\pm$ 10,3
	>800	2(0-5)	11,8 $\pm$ 8,9	1(0-5)	17,7 $\pm$ 11,7	0(0-2)	4,1 $\pm$ 9,6
2019	<150	3(0-8)	18,0 $\pm$ 12,9	1(0-4)	15,7 $\pm$ 15,7	2(0-4)	21,5 $\pm$ 15,6
	150 – 300	4(2-7)	22,0 $\pm$ 11,8	1(0-3)	14,1 $\pm$ 9,1	2(1-5)	34,6 $\pm$ 16,4
	300-600	5(1-7)	23,8 $\pm$ 10,0	2(0-4)	20,4 $\pm$ 14,2	2(0-5)	27,2 $\pm$ 14,9
	600-800	2(1-6)	14,1 $\pm$ 7,3	2(1-4)	20,1 $\pm$ 7,9	0(0-2)	6,6 $\pm$ 12,1
	>800	4(1-7)	19,6 $\pm$ 12,9	3(1-5)	28,7 $\pm$ 16,5	0(0-2)	8,3 $\pm$ 11,2
2020	<150	3(0-20)	15,6 $\pm$ 11,6	1(0-4)	13,3 $\pm$ 14,5	1(0-16)	22,5 $\pm$ 18,1
	150 – 300	4(0-18)	20,2 $\pm$ 9,1	2(0-7)	10,5 $\pm$ 9,7	3(0-11)	32,3 $\pm$ 13,8
	300-600	5(2-21)	30,2 $\pm$ 10,6	4(0-14)	37,2 $\pm$ 25,6	1(0-10)	23,7 $\pm$ 18,3
2020	600-800	2(0-7)	11,5 $\pm$ 10,3	2(0-4)	11,8 $\pm$ 12,8	0(0-3)	9,7 $\pm$ 17,0

	ПТХ	Брой. пациенти		Брой. пациенти		Брой. пациенти	
		медиана (min- max)	%	медиана (min- max)	%	медиана (min- max)	%
2021	>800	6(0-9)	22,3±12,9	4(0-9)	29,3±14,5	1(0-3)	14,4±14,9
	<150	4(0-12)	20,8±11,4	2(0-6)	15,6±13,5	2(0-6)	28,2±16,9
	150 – 300	6(2-8)	25,7±5,8	3(1-4)	21,2±5,2	3(1-6)	34,8 ±15,5
	300-600	5(2-10)	20,0±6,7	2(0-4)	17,0±8,0	2(0-7)	24,8±11,0
	600-800	2(1-4)	9,1±5,0	1(0-3)	10,3±7,4	0(0-2)	7,5±10,7
	>800	5(3-14)	26,7±12,4	4(3-12)	38,9±15,0	0(0-2)	6,6±8,9

Броят на пациентите е малък тъй като в един месец не са изследвани всички пациенти.

Статистически анализ в постигнатите нива на паратхормона според възрастта е затруднен, поради различната честотата на изследване по месеци, в различните години, в двете възрастови групи. Установени са сигнификантни разлики в нивата на ПТХ според възрастта в 5 от 60 изследвани месеца с разнопосочен характер. При проучване на нивото на витамин D през октомври 2020 г. (представено по-горе в анализ на витамин D) е изследвано нивото на и-ПТХ при всички пациенти едновременно. Анализът на средната стойност на и-ПТХ показва, че по-възрастните пациенти имат по-ниски нива на ПТХ – 199 (Q1-3: 96-421), в сравнение с 435 (Q1-3: 240-772) при пациентите на възраст под 65 г., при $p=0.000$.

Динамиката на средни стойности на и-ПТХ по годишните период показва, че в общата популация е налице тенденция за леко нарастване на случаите с ПТХ <150 и 150-300 pg/ml, намаляване на случаите с ниво 300-600 и 600-800 pg/ml, но и нарастване на тежките случаи на ВХПТ с ПТХ над 800 pg/ml. В динамиката на средните нива на ПТХ в двете възрастови групи се наблюдават положителни тенденции за нарастване на броят пациенти с ПТХ 150-300 pg/ml и намаляване на случаите с ПТХ 600-800 и 800 pg/ml.

Анализ на постигнати таргетни стойности на серумния Са (2,15-2,55 mmol/L).

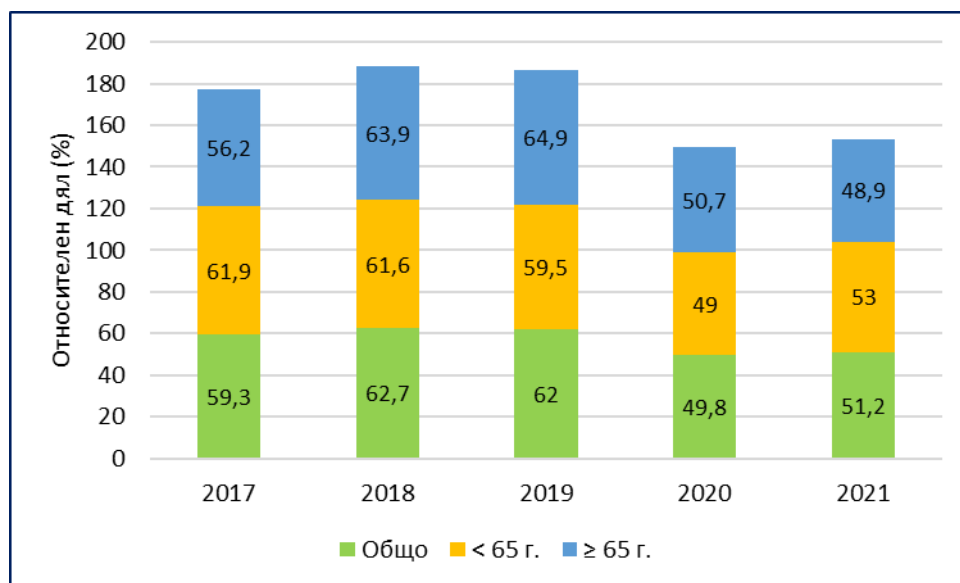
Между 49,8 и 62,7% от всички пациентите са постигнали таргетни стойности на серумния калций (табл. 30).

Таблица 30. Пациенти постигнали таргетна стойност на серумния калций 2,1-2,55 mmol/L.

	Общо				< 65 години				≥ 65 години			
	n	SD	%*	SD	n	SD	%	SD	n	SD	%	SD
2017	46	7	59,3	8,3	26	4	61,9	10,0	20	3	56,2	7,9
2018	48	5	62,7	6,1	25	3	61,6	7,4	23	3	63,9	6,4
2019	48	7	62,0	9,7	25	5	59,5	9,5	24	5	64,9	16,1
2020	41	12	49,8	15,0	22	7	49,0	16,9	19	5	50,7	13,7
2021	37	9	51,2	12,3	21	4	53,0	10,9	16	5	48,9	15,9

*% - относителен дял и изчислен спрямо общият брой пациенти в дадената година.

При по-младите пациенти този дял е незначимо по-малък в сравнение с пациентите на възраст над 65 години - 49,0% и 61,9%, в сравнение с 50,7 и 64,9%, съответно (фиг. 43). Не се установи статистически значима разлика, зависима от възрастта през целия период на изследването. През изследвания период е налице тенденция за намаляване на броя и относителния дял на пациентите постигнали таргетен калций и при трите изследвани групи.



Фигура 43. Разпределение на пациентите с таргетен серумен калций (2,1-2,55 mmol/L).

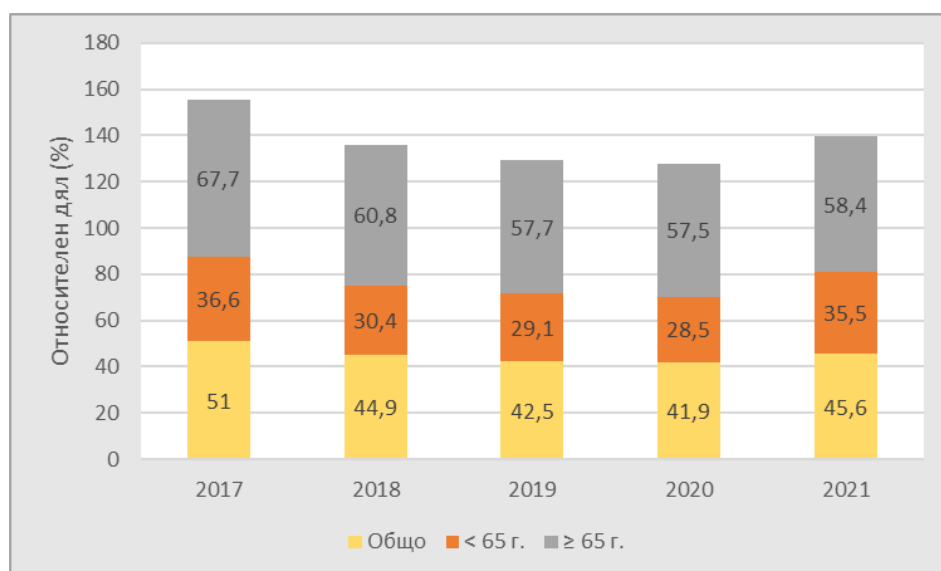
Анализ на постигнати таргетни стойности за серумните фосфати (0,85-1,9 mmol/L).

Установихме, че за цялата извадка относителният дял на пациентите постигнали тези стойности варира между 41,9 и 59,0% (табл. 31).

Таблица 31. Пациенти постигнали таргетни стойности на серумните фосфати.

	Общо				< 65 години				≥ 65 години			
	n	SD	%	SD	n	SD	%	SD	n	SD	%	SD
2017	39	4	51,0	4,5	15	4	36,6	8,6	24	2	67,7	6,1
2018	34	6	44,9	7,5	12	2	30,4	6,1	22	4	60,8	10,4
2019	33	4	42,5	6,4	12	3	29,1	7,8	21	2	57,7	6,6
2020	34	7	41,9	7,5	13	3	28,5	6,4	22	4	57,5	9,2
2021	33	8	45,6	10,7	14	3	35,5	7,6	19	5	58,4	16,4

Добър контрол на фосфатемията се постига по-рядко при по-младите пациенти отколкото при възрастните между 29,1 и 36,6%, в сравнение с 57,5 и 67,7%, съответно (фиг. 44). В 26 от 36 месечни изследвания разликата между двете възрастови групи е сигнификантна. Налице е бавна тенденция към подобряване на показателя.



Фигура 44. Сравнителен анализ на пациентите постигнали таргетен серумен фосфор (0,85-1,9 mmol/L).

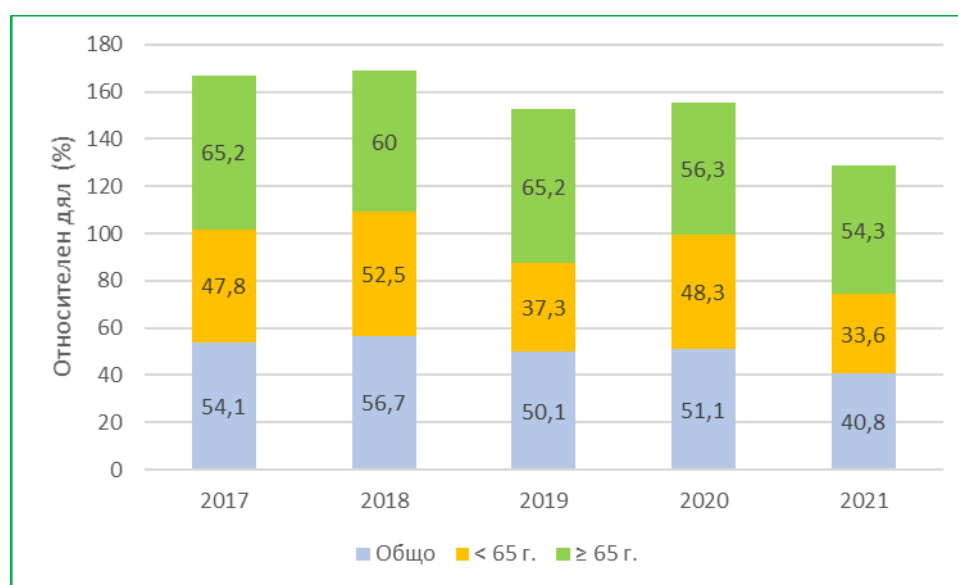
Анализ на постигнати таргетни стойности за ПТХ (150-600 pg/ml).

Постигането на стойности на и-ПТХ в границите на 150-600 pg/ml е по-често при пациентите на възраст над 65 г. В общата група от 31,3% до 76,9% от пациентите имат и-ПТХ в посочения обхват (табл. 32).

Таблица 32. Сравнителен анализ на пациентите по постигнат таргетен и-ПТХ (150-600 pg/ml).

Година	Общо				< 65 години				≥ 65 години			
	n	SD	%	SD	n	SD	%	SD	n	SD	%	SD
2017	9	2	54,1	14,7	5	2	47,8	17,1	4	2	65,2	26,6
2018	8	3	56,7	13,3	4	2	52,5	16,2	4	2	60,0	19,2
2019	9	3	50,1	12,5	4	2	37,3	15,9	5	2	65,2	16,8
2020	12	12	51,1	13,2	6	6	48,3	20,6	6	6	56,3	23,5
2021	9	5	40,8	14,9	5	2	33,6	13,8	5	3	54,3	21,1

За изследваният пет годишен период са налице леки флуктуации, без значима промяна в общата тенденция – фиг. 45.



Фигура 45. Разпределение на пациентите с таргетен и-ПТХ 150-600 pg/ml.

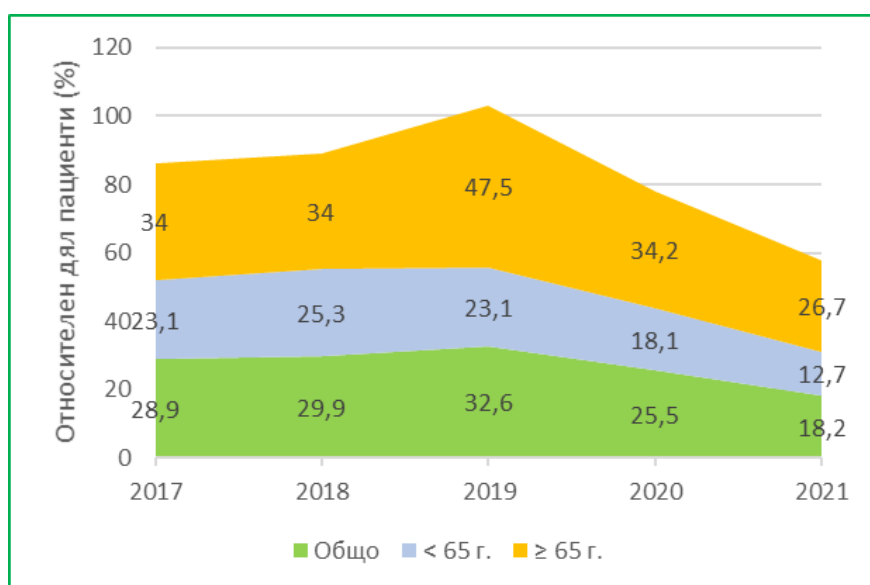
Анализ на постигнати таргетни стойности едновременно за серумния Са (2,15-2,55 mmol/L) и ПТХ (150-600 pg/ml).

Едновременно таргетните стойности на серумния калций и и-ПТХ са постигнали между 18,2 и 32,6% от пациентите в общата група, между 12,7 и 25,3% във възрастова група <65 години и между 26,7 и 47,5% при възрастните пациенти ≥65 години (табл. 33 и фиг. 46).

Таблица 33. Пациенти постигнали таргетни нива на серумния калций (2,1-2,55 mmol/L) и ПТХ (150-600 pg/ml).

Година	Общо				< 65 години				≥ 65 години			
	n	SD	%	SD	n	SD	%	SD	n	SD	%	SD
2017	5	2	28,9	11,5	3	2	23,1	14,3	2	2	34,0	27,1
2018	4	3	29,9	23,7	2	1	25,3	18,0	2	2	34,0	28,7
2019	6	3	32,6	18,1	3	1	23,1	12,7	4	2	47,5	31,6
2020	7	8	25,5	9,6	4	5	18,1	15,0	3	3	34,2	12,7
2021	4	4	18,2	15,5	2	2	12,7	15,7	3	2	26,7	17,0

Абсолютния брой на пациентите е малък. Не се установиха значими възрастови различия. Динамиката в броя случаи с постигнати едновременно на два таргетни показателя повтаря тази на и-ПТХ.



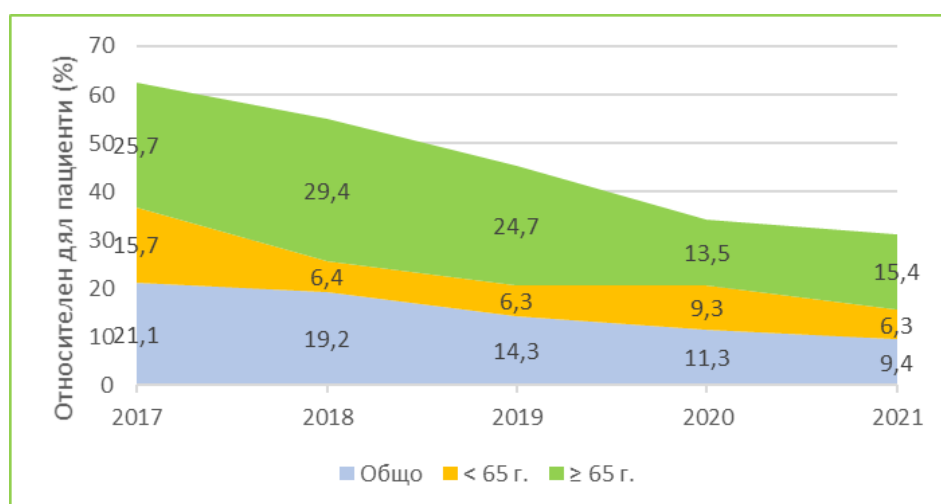
Фигура 46. Разпределение на пациентите с и-ПТХ (150-600 pg/ml) и калций (2,1-2,55 mmol/L).

Анализ на постигнати таргетни стойности едновременно за три показателя - серумен Са (2,15-2,55 mmol/L), Р (0,85-1,9 mmol/L) и ПТХ (150-600 pg/ml).

Трите основни биохимични показателя на МОКМ са постигнати едновременно при малък относителен дял пациенти - в 9,4-21,1% в общата група, между 6,3 и 15,7% при по-младите пациенти и 13,5 и 29,4% във възрастовата група над 65 години (табл. 34 и фиг. 47).

Таблица 34. Пациенти постигнали едновременно таргетни стойности на серумния калций (2,1-2,55 mmol/L), фосфор (0,85-1,9 mmol/L) и ПТХ (150-600 pg/ml).

Година	Общо				< 65 години				≥ 65 години			
	n	SD	%	SD	n	SD	%	SD	n	SD	%	SD
2017	3	2	21,1	13,3	2	2	15,7	11,8	1	2	25,7	29,4
2018	3	2	19,2	17,2	1	1	6,4	9,9	2	2	29,4	28,9
2019	3	2	14,3	13,9	1	1	6,3	7,0	2	2	24,7	25,6
2020	3	3	11,3	7,5	2	2	9,3	7,9	2	2	13,5	12,8
2021	2	2	9,4	9,3	1	1	6,3	7,3	1	1	15,4	13,8



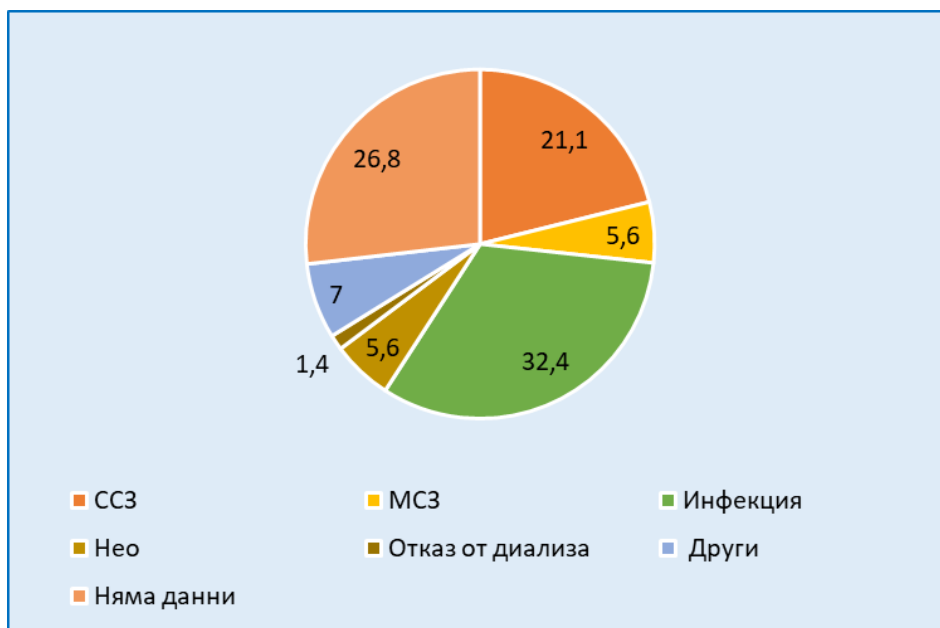
Фигура 47. Разпределение на пациентите с постигнати три таргета – Са (2,1-2,55 mmol/l), Р (0,85-1,9 mmol/l) и и-ПТХ (150-600 pg/ml).

Изход от изследването

В края на изследвания период 72 (49,7%) пациента продължават хемодиализно лечение, починали са 71 (49,0%), двама от пациентите са сменили диализния център (табл. 35). Въпреки, че в абсолютна и относителна стойност, смъртният изход е по-чест при пациентите над 65 годишна възраст, статистически значима разлика между възрастовите групи не бе установена. Не открихме сигнификантна разлика в причините за смъртен изход според възрастта. Основна причина за смъртен изход през изследвания период са инфекциозни усложнения 23(32,4%) в общата популация, 9(29,0%) и 14(35,0%) в двете възрастови групи съответно. Инфекциите са били свързани със съдовия достъп (11 пациента, 47,8%) и Sars-Cov2 инфекция (12 пациента, 52,2%). На второ място като причина за смърт се нареждат сърдечно-съдовите заболявания – 15(21,1%), 6(19,4%) и 9(22,5%) в общата група, при пациентите <65 и ≥65 години съответно (фиг. 48).

Таблица 35: Разпределение на пациентите според изхода от изследването.

Показател	Общо		< 65 години		≥ 65 години		p
	n	%	n	%	n	%	
Изход от изследването							0,099
Живи	72	49,7	43	57,3	29	41,4	
Починали	71	49,0	31	41,3	40	57,1	
Друг изход	2	1,4	1	1,3	1	1,4	
Смъртен изход – причини							0,895
Сърдечно-съдови заболявания	15	21,1	6	19,4	9	22,5	
Мозъчно-съдови заболявания	4	5,6	1	3,2	3	7,5	
Инфекция	23	32,4	9	29,0	14	35,0	
Нео	4	5,6	2	6,5	2	5,0	
Отказ от диализа	1	1,4	0	0,0	1	2,5	
Други	5	7,0	3	9,7	2	5,0	
Няма данни	19	26,8	10	32,3	9	22,5	



Фигура 48. Разпределение на смъртните случаи по причина (%).

ССЗ – сърдечно-съдови заболявания, МСЗ – мозъчно-съдови заболявания, Нео – неоплазма.

Обсъждане

Въпреки значителните научни постижения в световен мащаб, в реалната клиничната практика диагнозата и лечението на нарушенията на МОКМ асоциирани с хронично бъбречно заболяване продължават да бъдат предизвикателство. Настоящото едноцентрово амбиспективно изследване представя анализ на клинично-лабораторните характеристики на нарушената МОКМ и възможностите за корекция на някои от тези отклонения при пациенти с ХБН (ХБЗ в стадий 5 D), на хемодиализно лечение.

Демографски характеристика.

Изследваната от нас кохорта от 145 пациента е със средна възраст $60,9 \pm 13,1$ години, която съответства на средната възраст на американската ($63,0 \pm 14,9$ години) и общо европейската ($62,1$ години) диализни популации, по-млада е с 4,5 години от тази на японската популация ($65,5 \pm 12,3$), с 10 години от френската и с около 6 години от диализната популация в Западна Европа (116, 206, 257, 258).

Възрастовата характеристика на изследваната група съответства на световните тенденции във възрастовата структура на диализната популация - 48,3% от пациентите са на възраст ≥ 65 години, а 51,7% от тях са във възрастовата група < 65 години. По данни от Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) Practice Monitor – Hemodialysis, към февруари 2021 година, 51,2% от пациентите на хемодиализно лечение в САЩ са на възраст 55-74 години, 22,0% - на възраст ≥ 75 години (37). В Европа към декември 2020 година 45% от започващите БЗЛ са на възраст ≥ 65 години, а по данни от REIN (Франция) към декември 2017 година е налице тенденция за нарастване на абсолютния брой на пациентите провеждащи БЗЛ, което е особено изразено в групата на пациентите на възраст от 65-74 г., 75-84 г. и над 84 години (257, 258). В ретроспективно изследване на лечението на ХБН с диализни методи, за периода 1974 – 2003 година, В. Тодоров и съавтори отчитат непрекъсната тенденция за увеличаване на средната възраст на лекуваните пациенти от 38,3 г. на 49,8 г. в началото и в края на периода респективно. Относителният дял на пациентите над 60 години нараства от 9% през 1984-1988 до 31,4% през 1999-2003 година (259).

Мъжете доминират в изследваната от нас диализна популация, съставляйки 62,8%. Това напълно съответства на разпределението на пациентите по пол в общо европейската (мъже 60%) и американската (мъже 59,1%) диализни популация (37, 258). Не установихме сигнификантна разлика по пол според възрастовата група на пациентите. В изследваната популация при мъжете доминира възрастовата група 50-59 г., а при жените 70-79 г.

За разлика от данните за други диализни популации, диабетната **нефропатия** не е водещата нефропатия в изследваната от нас кохорта пациенти. Тя се нарежда на трето място като причина за ХБН в общата група пациенти с дял от 16,0%, след хроничните гломерулонефрити 41,3%, и хипертоничната нефропатия 18,7%. В сравнение, диабетната нефропатия е с честота 21% от случаите с ТХБН в европейските страни, следвана от хипертоничната нефропатия (14%), „разни“ (14%) и хроничните гломерулонефрити (11%). Значимо по-висока е честотата на диабетната нефропатия и в САЩ – към февруари 2021 тя възлиза на 49,6% от случаите на ХБЗ 5D стадий. Различия установихме и по отношение на основното бъбречно заболяване в зависимост от възрастта. Пациентите на възраст под и над 65 години запазват като водеща причина за терминална ХБН захарния диабет съответно в 22% и 24% от случаите в Европа, а при изследваните от нас пациенти водещо хронично бъбречно заболяване в двете възрастови групи е хипертонична нефросклероза в 32,9% и 24,1% съответно (258, 37).

Не открихме значими възрастово обусловени различия в **ИТМ**, за разлика от други автори, намиращи по-нисък индекс на телесна маса при пациентите над 65 години (114). Според M. Lassalle et al. **обезитетът** ($\text{ИТМ} \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$) е значимо по-чест при пациентите под 70 години във френската диализна популация (257). Индексът на телесната маса за цялата изследвана от нас популация е със средна стойност от $25,0 \pm 5,40 \text{ kg/m}^2$, резултат аналогичен на данните от други европейски проучвания (COSMOS - 3 годишно мултицентрово, проспективно, наблюдателно проучване, включващо 4500 диализни пациента от 20 европейски страни и DOPPS фаза 5 включващ 3651 пациента от 9 европейски страни) и различен от данните за диализните кохорти в Китай ($21,8 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$), Япония ($21,5 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$) и САЩ ($26,2 \pm 5,5 \text{ kg/m}^2$) (53, 116). Не открихме данни (ИТМ, серумен албумин и ниво на

серумния креатинин преди ХД сеанс), въз основа на които да твърдим, че възрастните пациенти страдат от малнутриция.

В световен мащаб пациентите с ХБЗ стадий 5D имат значим съпътстващ коморбидитет (53, 116, 257). Доминиращата част от изследваните от нас болни 134 (92,4%) имат от 1 до 3 съпътстващи заболявания. Най-често това са хипертоничната болест (96,6%), захарният диабет (28,3%) и различните форми на ИБС (37,2%-48,3%). Подобни данни са докладвани за други диализни популации, макар да са налице и различия (53, 257, 260). По данни от 2017 Annual Report Digest of the Renal Epidemiology Information Network (REIN) registry във френската диализна популация, честотата на захарния диабет и сърдечно-съдовите заболявания при пациенти започващи хемодиализно лечение е по-висока, възлизаща на 47 и 57% съответно (257). При субанализ на 6307 пациента от COSMOS е установена по-висока честота на сърдечно-съдови заболявания – в 72,1% от случаите (53). В кохорта от 5132 пациента на възраст под 70 години и 5874 на възраст над 70 години, M. Lassalle et al. установяват значима разлика в честотата на захарния диабет, ИБС, хроничната сърдечна недостатъчност, ритъмните нарушения, периферна съдова болест, мозъчно-съдови инциденти и карциноми, свързани с възрастта (257). Ние установихме сигнификантни възрастови различия в честотата на ИБС (хронична ИБС) и ритъмни нарушения, регистрирани при включване в проучването, но не намерихме такива по отношение на другите съпътстващи заболявания и новите случаи в хода на изследването.

Средната продължителност на диализното лечение при пациентите провеждали такова преди включване в проучването е $37,8 \pm 63,0$ месеца (медиана 57,6 месеца, с IQR 20,1-89,2). Диализният „стаж“ на изследваните от нас пациенти е подобен на този на пациентите в Източна Европа и е по-малък от този в западно европейските страни обхванати от COSMOS (2013) и от този в Япония (116, 206, 246). Пациентите от младата възрастова група се провеждали по-дълго диализно лечение в сравнение с пациентите на възраст над 65 г. (средно 43 месеца в сравнение с 32 месеца), но не открихме сигнификантна разлика в продължителността на диализното лечение в зависимост от възрастта.

Диализната терапия, оценена с URR% е ефективна в двете възрастови групи, и е без сигнификантна разлика.

Употребата на тунелизиран катетър като съдов достъп за хемодиализа е значително по-висока от обичайно отчитаната в други диализни популации и е без значими различия в двете възрастови групи (116, 206, 246). Това може да бъде обяснено със значим относителен дял на възрастните пациенти и асоциирана с възрастта съпътстваща съдова патология, захарния диабет, нежелание на пациентите за конструиране на АВА и др.

Особености на минералната обмяна и костния метаболизъм

Биохимичен профил

БХ профил. Серумен калций.

Натрупването на множества доказателства за съществуваща връзка между калциевото натоварване на организма, хиперкалциемия и калцификацията на съдовата стена, с повишената сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност при пациентите с ХБЗ, направи нефролозите в световен мащаб по-внимателни в контрола на серумния калций. По данни от фаза 5 на DOPPS средната концентрация на серумния калций варира от $2,31 \pm 0,2$ mmol/L в Европа, и САЩ до $2,27 \pm$ mmol/L и $2,28 \pm$ mmol/L в представителните извадки за Япония и Китай (116). За периода 2016-2020 година в мониторинг доклад на DOPPS се отчита запазване на тенденцията за понижаване нивото на серумния калций (37). В изследваната от нас кохорта диализни пациенти средната серумна концентрация на тоталния калций варира от 2,15-2,24 mmol/L за периода на наблюдението. Аналогични данни отчитаме при двете възрастови групи пациенти. Липсва възрастово детерминирана разлика в нивото на калциемията през целият период на изследването, както посочват в своите резултати и S. Pelletier et al. (114). Не установихме наличието на корелация между възрастта и нивото на серумния калций ($-0,021$ при $p < 0,01$).

Диализен калций. Използването на различна концентрацията на калций в диализния разтвор (1,25, 1,5 и 1,75 mmol/L) се базира на доказателствата, че повишаването му води до повишен внос на калций в организма на болния и редуцира синтеза и секрецията на ПТХ. Обратно, понижаването му намалява леко серумното ниво на калция, но стимулира секрецията на ПТХ и повишава костния обмен (22). В проведеното от нас проучване използваната концентрация на диализатния калций е

1,5 mmol/L според препоръките на KDIGO. По-ниската 1,25 mmol/L и по-висока концентрация 1,75 mmol/L са използвани за кратък период (през 2017 г.) от изследването при АКВ и хипокалциемия.

БХ профил. Серумен фосфор.

Контролът на серумния фосфор е определян като „крайъгълен камък“ в лечението на нарушенията на МОКМ при пациентите с ХБЗ 3-5 стадий. Това произтича от значението му като фактор за нарушен минерален метаболизъм, развитие на реналната костна болест, костни фрактури, съдова калцификация и повишена сърдечно-съдова смъртност. Постигането на таргетните стойности е трудно в реалната клинична практика при пациентите на хемодиализа, поради което настоящите правила препоръчват терапията да цели достигане на близки до нормалните лабораторни стойности (24). Хиперфосфатемията е почти универсално отклонение при пациентите с терминална ХБН и независимо от наличните възможности за терапия честотата и остава висока (261). За периода 2016-2020 г. в американската диализна популация по данни на DOPPS нивата на серумния фосфор продължават да растат и относителният дял на пациентите с фосфор $>2,26$ mmol/L се е повишил от 13 на 18%. Към август 2021 година средното серумно ниво в същата популация е $1,8 \pm 0,01$ mmol/L (37). В изследваната от нас диализна популация средния серумен фосфор варира от $1,94 \pm 0,63$ до $2,1 \pm 0,72$ mmol/L, което очертава хиперфосфатемията като актуален проблем. Подобни резултати отчитат в Китай ($1,94 \pm 0,66$ mmol/L), а значително по-добри в Западна Европа ($1,57 \pm 0,49$ mmol/L) и в Япония ($1,75 \pm 0,43$ mmol/L) (53). Вероятно причините за тези разлики са множество: по-големият дял на възрастните пациенти ≥ 65 г., поддържащи по-ниски нива и по-лесен контрол на фосфатемията в различните популации, по-висока честота на захарния диабет като основна или съпътстваща патология, по-често провежданата конвенционална диализа с high flux диализатори, по-ефективно използване на образователни програми за пациентите, финансови и маркетингови различия, различни локални правила в клиничната практика и не на последно място различна колаборативност от страна на пациентите. Нивата на серумния фосфат са зависими от възрастта на пациента. Нашите резултати потвърждават изводите на S. Pelletier и I. Kiss - пациентите на възраст ≥ 65 години имат значимо по-ниски стойности на

серумните фосфати от по-младите пациенти (114, 115). По-ниското серумно ниво на фосфатите при изследваните възрастни пациенти най-вероятно се дължи на намален диетичен прием на фосфати и нисък костен обмен. Възрастта корелира отрицателно и умерено по сила с нивото на серумният фосфат в почти всички периоди при нашето наблюдение.

БХ профил. Калциево-фосфатно производство.

Поради малките вариации в нивото на серумния калций и възможността за големи такива в стойностите на серумния фосфор, стойността на калциево-фосфатното производство се определя в по-голяма степен от последния. Данните в настоящото проучване показват статистически достоверна ($p < 0,05$) разлика в калциево-фосфатното производство между двете възрастови групи. По-ниската стойност на серумният фосфор при възрастните пациенти определя и по-ниските стойности на калциево-фосфатното производство – от $3,8 \pm 1,2$ до $4,0 \pm 1,4$ mmol²/L², всички в таргетни нива, в сравнение с $4,8 \pm 1,6$ до $5,2 \pm 1,6$ mmol²/L² при пациентите във възрастовата група под 65 години. Понастоящем се препоръчва вниманието и усилията на нефролозите да бъдат насочени към постигане на максимално добри стойности на серумните нива на калций и фосфор, които ще доведат и до таргетна стойност на производението между тях (22).

БХ профил. Паратиреоиден хормон.

Оптималното ниво на ПТХ при пациентите на хемодиализа остава неуточнен параметър. Според препоръките на KDIGO 2017 то трябва да се движи в интервала на 2 до 9 пъти над горната нормална стойност на ПТХ, за съответната лаборатория, която е 65 pg/ml, включително за Централната клинична лаборатория на УМБАЛ – Плевен (49). Така оптималната стойност на и-ПТХ за пациентите ХБЗ 5D се определя в интервала 130(150)-600 pg/ml. Средната стойност на и-ПТХ в общата популация, в нашето проучване е с минимална стойност от 467 ± 431 pg/ml и максимална стойност 558 ± 481 pg/ml. Нивото му е по-високо при пациентите на възраст под 65 години - 689 ± 511 pg/ml и 585 ± 500 pg/ml, сравнено с нивото при пациентите на възраст над 65 години – максимална средна стойност 433 ± 357 pg/ml, минимална средна стойност 324 ± 220 pg/ml. В САЩ към август 2020 година средния ПТХ е $491,1 \pm 10,7$ pg/ml (37).

За Европа данните от DOPPS фаза 5 сочат среден и-ПТХ от 333 ± 320 pg/ml, в Япония 149 ± 130 pg/ml (116). В интерпретацията и оценката на тези резултати не трябва да се забравя фактът, че популациите са различни, както и че съществуват различни правила на национално ниво към които се придържат съответните специалисти. На база на анализ на данните от националния регистър на японските пациенти на диализа, поставяйки смъртността за “крайна точка”, Японското дружество по диализна терапия препоръчва като най-подходящи за японската диализна популация нивата на: и-ПТХ от 60 до 240 pg/ml, серумен калций 2,1-2,5 mmol/L, серумен фосфор – 1,13-1,938 mmol/L (256). В анализ на данните на 4500 пациента на поддържащо хемодиализно лечение от 20 европейски страни J. Fernandes-Martin et al. установяват минимален относителен риск за смърт (по всички причини) при нива на ПТХ 398 pg/ml, и безопасен интервал (интервалът с най-нисък относителен риск за смърт) между 168 и 674 pg/ml за европейската диализна популация (53). Авторите предлагат тези стойности да бъдат допълнение или алтернатива към препоръките на KDIGO. Сигнификантна разлика в нивата на хормона според възрастта се установи в 10 от 60-те месеца на наблюдение. Налице е негативна корелация между възраст и ниво на и-ПТХ, умерена до силна. Обвързваме резултатите с начина на проследяване и изследване на ПТХ в настоящото проучване и смятаме, че нашите данни не противоречат на резултатите на други автори (114, 115). В cross-sectional проучване на нивото на витамин D, обхващащо 90 диализни пациента установихме, че по-възрастните пациенти имат значимо по-ниски нива на паратиреоидния хормон (ПТХ) – 199 (Q1-3: 96-421), в сравнение с 435 (Q1-3: 240-772) при $p=0.000$.

БХ профил. Тоталната АФ.

Въпреки по-високата средна стойност на тоталната АФ в изследваната по-млада възрастова група, не открихме статически значима разлика в сравнение с възрастовата група над 65 години. Средната алкална фосфатаза в обща група пациенти е със стойност от 109-118 IU/L в изследваните периоди, което в комбинация с нивото на и-ПТХ показва тенденция към ВОКБ. Слаба статистически достоверна обратнопропорционална корелация е налице между възрастта и серумно ниво на тоталната АФ в настоящото проучване.

БХ профил. 25(ОН)D.

Проведеният анализ на нивата на витамин D, показва наличие на недостатъчни нива в 55% от пациентите. По-ниският резултат в сравнение с данните от други автори можем да обясним с особености на изследваната от нас популация пациенти - важни рискови фактори за дефицит на вит. D като захарен диабет, затлъстяване и малнутриция, са с по-ниска честота в сравнение с други диализни популации (114, 115, 262). Резултатът частично може да бъде обяснен и с КОВИД 19 пандемията и препоръките за повишен прием на витамина като хранителна добавка към момента на изследване на серумното му ниво. Налице е наличие на значима отрицателна корелация между възрастта и нивото на 25(ОН)D в съзвучие с резултатите на други изследователи (262). Наличните данни, че 25(ОН)D осъществява ефективен паракринен ефект на ниво на ПЩЖ и води до значима редукция в нивата на и-ПТХ при пациенти с ХБЗ 3-4 стадий (263), ни карат да смятаме че оптимизацията на терапията и поддържане на ниво >50 ng/ml на нативния вит. D в изследваната от нас популация би имал позитивен ефект. За ефективния контрол е необходимо регулярното изследване на нивото му в серума, което следва да бъде официално регламентирано.

БХ профил. Серумен магнезий.

Скорошни наблюдателни проучвания установяват, че по-високите нива на серумния магнезий при пациентите на хемодиализа са асоциирани с по-ниска сърдечно-съдова и обща смъртност, вероятно поради факта че, асоциацията фосфатемия - сърдечно-съдова смъртност се „неутрализира“ при по-високите магнезиеви нива. (264, 265, 266). Поради това M. Vervloet определят магнезия като модифициращ фосфатната токсичност фактор (267). При използването на диализен разтвор с концентрация на магнезия от 1,5 mmol/L, ние отчитаме средна стойност на серумния магнезий от $1,32 \pm 0,24$ mmol/L в общата популация и в двете изследвани по възраст групи, т. е. наличие на лека хипермагнезиемия. Не открихме значими възрастови различия и не доказахме, че възрастта корелира с нивото на серумния магнезий ($-0,183$, при $p < 0,01$).

Нутритивен статус.

Малнутрицията е често срещана при пациентите с ХБЗ, особено при възрастните (114). Тя, заедно с нарушенията на МОКМ, оформя порочен кръг, ускорява еволюцията на сърдечно-съдовите заболявания и води до повишен риск за смърт при ХБН (268). Малнутрицията и възпалението са рискови фактори и за развитието на АКБ, дефицит на вит. D, прогресия на съдовите калцификати (122, 269). Изследвахме нутритивния статус на пациентите в проучването, използвайки допълнително показателите серумен албумин и серумен креатинин в началото на диализната сесия. Подобно на S. Pelletier et al. и I. Kiss et al. установихме сигнификантна възрастово-определена разлика в нивото на двата показателя, които са с по-висока средна стойност при пациентите в по-младата възрастова група (114, 115). Средният серумен албумин за цялата изследвана популация и в двете възрастови групи е в референтните граници.

Костна болест

Костен метаболизъм.

Точната оценка на костните нарушения в ХБЗ стадий 5D, за даден пациент, в даден период от време, може да бъде направена само с костна биопсия (КБ) и хистоморфометрично изследване. КБ не е рутинен метод и най-често използван в клинична интерпретация на костния обмен е и-ПТХ. Той има добра, но субоптимална възможност за оценка на обмяната на костта (54). С цел да се избегне свръхсупресията на костния обмен и лечение на пациенти с висок серумен ПТХ, но хистологично нисък костен търновър, KDIGO разширява прицелните стойности за ПТХ посочени по-горе. S. M. Sprague et al. установяват, че нива на ПТХ от 2 до 9 пъти над горната нормална стойност имат висока специфичност (85,8%), но ниска чувствителност (37%) в разграничаването на висок от не-висок КТ. В разграничаването на нисък от не-нисък КТ, ПТХ има подобни сензитивност и специфичност, съответно 65% и 67% (54). Авторите намират, че предсказващата диагностична точност на ПТХ е аналогична на тази на к-АФ и други костни биомаркери. Комбинирането на ПТХ и к-АФ може да подобри диференцирането на нисък и висок костен обмен. В светлината на тези твърдения в изследваната в нашето

проучване популация с ПТХ <150 pg/ml и вероятно нисък костен обмен са между 16 и 20% от пациентите в общата група, 13 и 16% във групата на възраст под 65 години и между 22% и 28% при пациентите на възраст над 65 г. Установената при нас честота е по-ниска от докладваната от H. Malluche et al., които откриват данни за нисък костен търновър в 62% от 630 костни биопсии при пациенти от кавказката раса, с хронично бъбречно заболяване, провеждащи диализно лечение (124). Вероятно влиянието на предшестващата медикация, както и различните методи на изследване могат частично да обяснят тези различия. С висок костен търновър (и-ПТХ >600 pg/ml) са 23-36% от общата популация пациенти, 31-49% от пациентите под 65 години и 14-24% от пациентите на възраст над 65 години. Резултатът е по-висок от докладваните данни в DOPPS фаза 5 (116).

Костни фрактури.

Еволюцията на ХБЗ е свързана с нарастваща честотата на КФ достигаща пик при пациентите на диализно лечение. В проучване на DOPPS общата честота на новите случаи на костни фрактури (бедрени и всички костни фрактури) при диализните пациенти е по-висока от тази в общата популация (168). По данни от редица проучвания от 10 до 52% от превалентните хемодиализни пациенти са преживели костна фрактура (22). Освен традиционните рискови фактори като: напреднала възраст, нисък ИТМ, пол, фамилност за остеопоротични фрактури, предшестваща фрактура, тютюнопушене, нисък серумен албумин, нисък витамин D и падания, при пациентите с ХБН е налице допълнителното действие на уремийните токсини, високият серумен фосфат, ВХПТ (ремоделиране с намаляване на кортикалната кост), АКБ, АФ, ниско ниво на витамин К, влияние на медикаменти, редукция на костната маса с нарушена микроархитектоника, нарушен процес на ремоделиране на костта, дефектна минерализация и др. Установихме общо 40 (при 27,6% от пациентите в общата група) случая на фрактури в изследваната популация, които включват 25 (17,3%) фрактури преживени преди включване в проучването и 15 (10,4%) случаи на нови фрактури, регистрирани в хода на проучването. Статистически значима разлика по възраст не се отчете по общ брой фрактури, нито според времето на настъпването или локализацията им. Както описват и други изследователи най-чести са случаите с фрактури на долен крайник. Редица

проучвания сочат, че пациентите на диализно лечение имат 4 пъти по-висок риск за бедрена фрактура в сравнение с индивиди със същата възраст, пол и етническа принадлежност (169, 270). Фрактура на долен крайник установихме при 22 (15,1%) от общата кохорта пациенти, а 14 от тях (63,6% от пациентите с фрактура на долен крайник) имат бедрена фрактура. Бедрената фрактура имат 9,7% от всички пациентите изследвани в проучването (n=145). За разлика от нашите резултати във 2 фаза на DOPPS, при изследването на 12782 диализни пациенти от 12 страни, M. Jadoul et al. установяват, че по-голямата възраст и женския пол имат предсказваща стойност за нови бедрени фрактури, както и за нови фрактури от всеки вид (271). Авторите отчитат също, че 2,6% от превалентните пациенти имат анамнеза за предишна бедрена фрактура и че тази честота варира в различните страни (от 1,4% за Германия до 3,9% за Франция). В периода на проследяване са отчетени 174 случая на нова бедрена фрактура и 489 нови случаи на фрактура от всеки тип. Високата честота на костните фрактури при пациентите на диализа, възможността за инвалидизиране, рискът от нова фрактура, рехоспитализация, и повишеният риск за смърт в периода след фрактурата, очертават необходимостта от ранното откриване на пациентите в риск за костна фрактура и осъществяването на подходящите при всеки индивидуален случай терапевтични мерки.

Артрозната болест е най-честата съпътстваща патология на опорно-двигателния апарат при изследваните пациенти и показва значими възрастови различия в нашето изследване.

Калцификати в извънкостни структури.

Анализирайки данните от множество наблюдателни проучвания сред диализни пациенти, B. Caplin 2007 et al. обобщават, че независимо от хетерогенността на изследваните популации и метода на изследване съдовите калцификати са с висока честота сред пациентите с ХБЗ. Между 60 и 90% от пациентите на диализа имат съдови калцификати, които най-често се асоциират с напредналата възраст и продължителността на диализното лечение (272). Други рискови фактори се явяват: натоварване с калций, нивото на серумния калций (коронарни калцификати) и фосфор, калциево-фосфатно произведение, ПТХ (аортна калцификация), С-реактивния протеин, съпътстваща артериална хипертония и други. Авторите

заклучват също, че оценката на тежестта на артериалната калцификация е полезен инструмент за предсказване на асоциираната с тях костна патология и дългосрочната прогноза при пациентите. Все още липсват данни, че ранното откриване на съдовите калцификати ще доведе до реални ползи за пациентите, както и доказателства, че съдовата калцификация е обратима или че опитът да се забави прогресията и ще подобри изхода за пациента. Поради това рутинното изследване за съдови калцификати не се препоръчва от наличните правила (22, 194). Латералната рентгенография на корема, както и ехокардиографията могат да бъдат алтернатива на компютър томографски базираните методи за изследване на съдови калцификати в клиничната практика (173). Нашите данни сочат, че в клиничната практика, при образни изследвания с друга индикация са установени общо 60 (41,4%) случая за съдова калцификация, като при болшинството от тях е налице множествена локализация на калцификатите. Най-често засегнати се абдоминалната аорта – при 19,3% от пациентите и артериите на долните крайници (бедрените артерии - 12,4% и илиачни артерии – 11% от пациентите). М. Kraus et al. изследват 275 хемодиализни пациента и установяват, че 77 % от пациентите са с данни за калцификация в стената на абдоминалната аорта, като честотата и тежестта и са значимо по-тежки при възрастните пациенти (40). Ние не установихме наличие на възраст-зависима значима разлика на случаите със съдови калцификати, за разлика и от данните на I. Kiss (115). Считаме, че по-ниската отчетена честота на съдовата калцификация в нашето проучване, не показва, че патологията е по-рядка в изследваната популация. Най-вероятно се дължи на факта, че голяма част от образните изследвания не са проведени с индикация откриване на съдови калцификати. Липсата на статистически значима разлика в калцификацията на съдовата стена по възраст се дължи на горепосочените причини, но също съответства на някои особености на съдовата калцификация при ХБЗ – развитието и започва по-рано, при по-млади индивиди, особено тези с ХБЗ 5D стадий и има прогресивен ход.

Калцификацията на сърдечните клапи е също честа - при 20% до 47% от пациентите на диализно лечение (22). Положителни резултати за калциноза на сърдечните клапи открихме при 33 пациенти (22,7%). Митралната клапа е засегната по-често (19 пациента - 13,1%) от аортната клапа - 14 случая (9,6%). Не се потвърди наличие на значима разлика в зависимост от възрастта на пациента, което се

различава от данните на M. Kraus et al. (40). Интерпретацията на резултатите от проведените коронарографии е затруднена поради малкият им брой.

Макар често установявани в клиничната практика като съпътстваща патология съдовите калцификати не винаги се оценяват във фокуса на сърдечно-съдовия риск. Те следва да бъдат използвани като допълнителна важна цел в терапевтичния план за нарушенията на МОКМ, за подобряване на дългосрочната прогноза на пациентите на диализа.

Анализ на провежданата терапия

Холекалциферол.

Поради самостоятелното осигуряване на лечението с 25(ОН)D от пациентите липсват сигурни данни за честота на употребата и прилаганите дози. Разумно е регулярното изследване на серумните му нива да бъде включено в националните стандарти за диализно лечение. Субституцията трябва да осигури ниво на 25(ОН)D >30 ng/ml, дори >50 ng/ml, за да се избегне повишената синтеза на ПТХ, намалената МКП и повишения фрактурен риск, както и за да се осъществят автокринните и паракринните ефекти на холекалциферола (273).

Лечение с витамин D рецепторни активатори.

При липсата на противопоказания и при подходящ биохимичен профил на пациента, лечението с активен витамин D и витамин D рецепторни аналози е част от терапията на ВХПТ при пациентите на диализно лечение. Честотата на употребата на BDPA и видът на използваните BDPA варира в световен мащаб. В САЩ за периода 2017-2021 година, приблизително 80% от диализните пациенти получават активен витамин D (от всеки тип), 36% от тях провеждат лечение с калцитриол, 9,7% с парикалцитол, 51% са лекувани с доксеркалциферол (данни към февруари 2021 година). Малко над 50% от пациентите провеждат интравенозна терапия със същите медикаменти (0,1%, 15,5% и 84,4% съответно калцитриол – парикалцитол и доксеркалциферол) (37). Висока честота на употреба на BDPA е докладвана в Европа и Япония – при 79 и 75% от пациентите (116). В изследваната от нас кохорта са използвани само два вида BDPA – калцитриол и парикалцитол, доминира

пероралният прием, като общо между 33,8 и 42,7% от пациентите са имали терапия с активен витамин D през изследвания период. За разлика от S. Pelletier et al., не открихме значима разлика в честотата на терапията с BDPA според възрастта в значителна част от периода на проучване (114). Възрастните пациенти са получавали по-често BDPA, но по-често в по-ниски ниски дози (0,75 и 0,875 мкг/седм). Въпреки, че средният ПТХ е по-висок при младите пациенти, те имат значимо по-често хиперфосфатемия, която ограничава терапията с активен витамин D. Биохимичният профил на пациентите на възраст над 65 години е с по-добри стойности на серумния фосфат, а при част от тях показание за лечение с калцитиол е и състояние на хипокалциемия. Значимо различие е налице в средната седмична доза BDPA в двете възрастови групи – тя е по-висока при по-младата възрастова група, което съответства на данните на други изследователи (114). В рандомизирано проучване на 263 хемодиализни пациента S. Sprague et al. установяват по-бързо постигане на таргетен ПТХ при редки епизоди на хиперкалциемия и повишено калциево-фосфатно производство при употребата на парикалцитол, в сравнение с калцитриол (233). Според други автори няма категорични доказателства от рандомизирани контролирани проучвания директно сравняващи ефектите на различните генерации BDPA (77) за предимството на новите генерации агонисти на вит. D в сравнение със старите препарати.

Понижаващи нивото на фосфатите медикаменти.

Значението на хиперфосфатемията в комплекса от нарушения на минералната обмяна, костния метаболизъм и фрактурния риск, съдовата калцификация и повишеният риск за сърдечно-съдова и обща смъртност обосновава нуждата от нейната корекция и прави фосфатните уловители необходима част от терапевтичния план. T. Isakova et al. докладват, че употребата на фосфатен уловител (от всеки тип) е независимо асоцииран с подобрена преживяемост при пациенти започващи хемодиализно лечение (217). По данни от DOPPS - Monitor между 78 и 87% от пациентите на диализа в САЩ приемат фосфат-улавящ медикамент за периода 2015-2021. Към началото на 2021 година 44% от пациентите провеждат терапия с калциев карбонат, 23% със севеламер, а комбинирана терапия (калций-съдържащ байндер и севеламер) е налице в 11% от пациентите. При 14% от пациентите са използвани

желязо-съдържащи уловители (от май 2015), които не са навлезли в клиничната практика у нас. За Европа данните от DOPPS фаза 5 са подобни - 79% от пациентите са с терапия с фосфатен уловител, 23% провеждат монотерапия с калций-съдържащ фосфатен уловител, 21% - монотерапия със севеламер, а 12% - комбинирана терапия на калций-съдържащ фосфатен уловител и севеламер (116). Анализът на данните за провежданата терапия с калциев карбонат в настоящото проучване показва, че между 80 и 95% от пациентите приемат калциев карбонат. Част от изследваните приемат калциев карбонат поради хипокалциемия - пациентите от младата възрастова група получават по-често калциев карбонат в началото на периода на изследване. В края му възрастните пациенти имат по-често терапия с калциев карбонат. Значима възрастова разлика в честотата на употреба на двата фосфатни уловителя не се установи, за разлика от резултатите на I. Kiss et al. които намират такава в национално проучване в Унгария - възрастните диализни пациенти са приемали по-често калций съдържащ фосфатен уловител (115). Отчитаме, че пациентите на възраст над 65 години са имали нужда от сигнификантно по-ниска доза калциев карбонат, както докладват и S. Pelletier et al. (114). Най-често използвани са ниските дозови режими – 600-1800 mg/ден калциев карбонат, съответстваща на 240 до 720 mg елементарен калций дневно. Поради това, въпреки честата употреба на калциев карбонат, приемаме, че пациентите не са подложени на висок риск за калциево натоварване.

Лечение със севеламер (хидрохлорид или карбонат) провеждат между 17,5 и 37,2% от изследваните от нас пациенти – резултат сравним с този на други изследователи вече цитирани по-горе. Поради значимите различия във фосфатемията в двете възрастови групи, по-младите пациенти на възраст под 65 години са били по-често показани за терапия с този фосфатен уловител. Средната и най-често използваните дози не показват значими различия в двете възрастови групи поради необходимост от ограничаване на максималната доза на медикамента при странични ефекти, липса на добра колаборативност от страна на пациента, комбинирана терапия с калциев карбонат и др.

Фосфат-свързващият капацитет на фосфатните уловители е съизмерим, но поради натрупващите се данни за повишаване на калциевия товар, при употреба на калций-съдържащи фосфатни уловители (при доза над 1500 mg елементарен калций дневно), прогресия на съдовата калцификация и възможност за потискане на костния

метаболизъм, както и поради допълнителните ползи от употребата на севеламер (понижаване на ниво на LDL-холестерол, забавена прогресията на съдовата калцификация, в резултат намален калциев товар, понижаване нивата на калций-протеинови частици 1 и интерлевкин 8) (274) сме съгласни с мнението на много автори за необходимостта от ограничаване на недобре прецизираната по индикация и дозов режим терапия с калций съдържащи фосфатни уловители. Необходимостта от пълното и отричане обаче е недоказано и следователно необосновано.

Калцимитетици.

Синакалцет е орален калцимитетик, утвърден за употреба в Европа през 2004 г. Използван първоначално при пациенти с тежък, неповлияващ се от конвенционалната терапия ВХПТ, понастоящем, той може да бъде използван и като първо средство на избор в терапията на ВХПТ, както и в комбинираната терапия с активатор на витамин D рецепторите (49). Множество големи проучвания потвърждават, че синакалцет ефективно подобрява биохимичния контрол на ВХПТ при пациенти в стадий 5 на ХБЗ (275). Терапията със синакалцет води до редукция с 54% на костните фрактури и до 93% намаляване на необходимостта от паратиреоидектомия при лекуваните с него пациенти (276). В рандомизирано, контролирано проучване P. Raggi et al. установяват, че синакалцет в комбинация с ниска доза калцитриол или парикалцитол (под 2 mcg еквивалент на парикалцитол/на ХД), при лечение на средно тежък и тежък ВХПТ, в продължение на 20 седмици намалява скорът за калцификация в аортата, аортната и митралната клапи (сигнификантно само за Ао клапа) (247). По данни от DOPPS фаза 2, медикаментът е използван за лечение на ВХПТ при 13-34% от европейската диализна популация, (277), при 24% в Японската диализна практика и при 18% в САЩ. По Данни от DOPPS - Monitor 2021 употребата на синакалцет в САЩ е повишена до 30% за периода 2017-2021 година (37). Нашето проучване показва, аналогична честота в употребата на синакалцет в лечението на ВХПТ. Между 23 и 33% от пациентите на възраст под 65 години и 5 и 11% от пациентите на възраст над 65 години провеждат терапия с калцимитетик. Разликата е статистически значима, както съобщават и други автори (114). За разлика от тях не установихме по-ниски средни дози при пациентите на възраст над 65 години. Най-често използваните дневни дози са под 60

mg (15, 30 и 45 mg), както отчита и P. Urena et al. в сравнително проучване на употребата и ефективността на терапията на ВХПТ със синакалцет в 12 европейски страни (243). Няколко основни причини могат да бъдат обсъдени по отношение дозата на калцимитетика – клинични и лабораторни странични ефекти наложили намаляване на дозата или временно спиране приема на медикамента, непридържане към терапията при част от пациентите, тежестта на ВХПТ, временни затруднения с доставките на медикамента и др. Подобни проблеми отчитат и D. Fuller et al. (278). Резерви за подобряване на ефективността на лечението виждаме в допълнителното подобряване на ефективността на хемодиализното лечение и колаборативността на пациентите, както и увеличаване на употребата на парентерални препарати (етелкалцетид), които позволяват по-голям обективен контрол на терапията.

Пациенти без терапия за нарушенията на МОКМ.

Общият брой на пациентите без терапия за МОКМ е малък. Повече пациентите на възраст над 65 години в абсолютен брой са били без нужда терапия, в сравнение с младата възрастова група.

Съпътстваща терапия с ефект върху МОКМ.

Установихме употреба на три основни медикаментозни групи, които имат доказан ефект върху костна болест, съдова калцификация и др. Това са антиконвулсивни, индиректни антикоагуланти и кортикостероиди. Антагонистите на витамин К са „инкриминирани“ в ускоряване на процеса на съдова калцификация, най-вероятно чрез задълбочаване на функционален витамин К дефицит (107, 279). Седем от изследваните пациенти получават синтром поради сърдечно-съдови заболявания, като употребата е по-честа в по-младата възрастова група.

Колаборативност.

Въпросът за ролята на пациента в терапията и неговата съпричастност е винаги актуален. Придържането към терапията е важен фактор, който може да повлияе ефективността на всяко лечение, включително това за нарушената МОКМ. Анализирайки данните от 44 проучвания по проблема, S. Ghimire et al. посочват наличието на значителна вариация - от 13 до 99% на неизпълнение на препоръчаната

пероралната терапия при пациенти на хемодиализа (280). Причина за неспазване на предписаната терапия са множество фактори свързани с особености на самия пациент, на заболяването и на повежданата терапия – млада възраст, статус на пушач, самотно живеещи, овдовели и разведени, продължителност на хемодиализното лечение, съпътстващи заболявания като хипертония и захарен диабет, чести хоспитализации, депресивно състояние, брой на медикаментите приемани на ден, общият брой таблетки приемани дневно, брой таблетки на фосфатния уловител, сложния режим на прием на лекарствените препарати и други (280). На фона на многобройните инструкции, ограничения и изисквания, касаещи комплексното лечение на пациентите на диализа, за много от тях е трудно да спазват назначената терапия не разбирайки значението и, обсъждайки единствено промяна в лабораторни показатели и свързани с тях усложнения, които изглеждат неопределено далечни във времето (77). Проведеният от нас анализ на колаборативността на пациентите не установи сигнификантна разлика, зависима от възрастта. Липсата на значима корелация с възрастта, пола или продължителността на диализното лечение, броят на приеманите медикаменти и броят на таблетите приемани дневно докладва и М. Arenas et al. при изследване на придържането към терапия с фосфатни уловители сред 165 хемодиализни пациент - 21% от тях не са спазвали назначеното лечение (281). Допълнителен анализ на причините за липса на колаборативността в изследваната от нас популация може да се отрази положително върху крайните резултати в лечението на нарушената МОКМ.

Терапевтични резултати

При анализ на данните за постигане на прицелните нива на няколко показателя (серумен калций и фосфор, ПТХ, 25ОНD, хемоглобин, артериално налягане, серумен LDL-C холестерол и серумен бикарбонат) в EURODOPPS фаза 4 (2009-2011), включваща 7 европейски страни (Белгия, Франция, Германия, Италия, Испания, Швеция и Обединеното кралство), S. Liabeuf et al. отчитат ниско общо ниво на постигане на препоръчаните стойности, със значими различия между отделните европейските страни (282). Подобни резултати докладват и J. Wang et al. в сравнително проучване на МОКМ в Китай, Япония, Северна Америка и Европа по данни от DOPPS фаза 5 (2012-2015) (116).

Терапевтични резултати - серумен калций.

Контролът на серумното ниво на калция при пациентите с ХБН, на диализно лечение трябва бъде насочен към поддържането му в нормални граници 2,1-2,55 mmol/L. Според данните от редица изследвания повишаването на серумната калциева концентрация >2,38 mmol/L е свързана със сигнификантна асоциация с повишен относителния риск за смърт по всички причини. Хиперкалциемията >2,6 mmol/L трябва да бъде избягвана, поради доказаното и значение в множество проучвания за съдовата калцификация и повишен риск за смърт по сърдечно-съдови и общи причини в диализната популация. Значението на хипокалциемията (<2,1 mmol/L) в повишаване на риска за обща смъртност при диализните пациенти не е доказано във всички релевантни изследвания, но необходимостта от корекцията и е актуална поради влиянието и в МОКМ, хемодинамична нестабилност по време на ХД сеанс, риск за ритъмни нарушения, както и в случаите на клинична симптоматика (22). В проведеното от нас проучване в общата и двете възрастови групи доминират пациентите с постигнати таргетни стойности за серумния калций в границите 2,1-2,55 mmol/L - средно 57% в трите изследвани групи. Висок остава дялът на пациентите с калций <2,1 mmol/L - между 33 и 48%, но състояние на хиперкалциемия е регистрирано рядко – в 4 до 5% от пациентите. Постигнатите резултати се различават от тези докладвани от DOPPS фаза 5 – прицелни стойности имат средно 82% от диализните пациенти в Европа, 77% в САЩ, 71% тези в Япония, за сметка на по-нисък дял на пациентите с хипокалциемия (116). За разлика от други автори не установихме сигнификантна разлика по този показател зависима от възрастта на пациентите (115). Причините за нарастване на относителния дял на пациентите с хипокалциемия най-вероятно са свързани с недостатъчен внос на калций с храната, ниски дози калций при субституиращата терапия, проблеми с колаборативността на пациентите и други. Част от регистрираните случаи на хипокалциемия при по-младите пациенти се дължат и на съпътстваща терапия със синакалцет. Проблемът изисква допълнителен анализ с оглед по-добра корекция.

Концентрация на калция в диализатния разтвор.

Разтвори с концентрация 1,25 и 1,75 mmol/L са използвани за кратък период през 2017 г. при пациенти с хипокалциемия и нисък костен turnover. Според наличните правила, препоръчителните концентрации на диализатния калций са 1,5 или 1,25 mmol/L, с цел осигуряване на неутрален калциев баланс и избягване на допълнително калциевото натоварване на пациентите (22). От 2018 г. всички пациенти са диализирани с **концентрация на калция в диализния разтвор 1,5 mmol/L**. Използването на концентрация на диализатния калций 1,5 mmol/L е най-честата практика и в други европейски страни като Италия 65%, Франция – 91% и други (277).

Терапевтични резултати - серумен фосфор.

Контролът на серумните фосфати при пациентите с ХБЗ стадий 5D цели постигането на нормални или близки до нормалните серумни нива (22). Множество наблюдателни проучвания показват J-тип крива на зависимостта фосфатемия - сърдечно-съдова и обща смъртност при пациентите на диализа. Както високите така и ниските стойности на фосфата увеличават относителния риск за смърт (46, 48). Основен проблем остава хиперфосфатемията и усилията трябва да бъдат насочени към нейната корекцията. Негативният ефект на хиперфосфатемията е доказан както при единични измерени високи стойности, при средните стойности от серийни изследвания, така и при изследване продължителността на периода, в които е персистирала като отклонение (283). Три са основните възможности за контрол на фосфатемията – ниско фосфатна диета, оптимална диализа и употребата на фосфатни уловители. Въпреки това, сложната патогенеза на нарушенията в МОКМ и взаимната зависимост на множеството фактори в нея води до факта, че лечението на едно отклонение може да повлияе върху друго отклонение, което от своя страна изисква нови промени в терапията и това прави последната сложна и трудна. Много автори докладват значими вариации в терапевтичните резултати. Избрахме за горна гранична стойност на фосфатните нива 1,9 mmol/L, тъй като резултатите на множество наблюдателни проучвания дават основания да се приеме, че рискът за неблагоприятни събития се повишава значимо при високите стойности на фосфатемията над 1,9 mmol/L (46). Установихме, че е налице сигнификантна,

свързана с възрастта, разлика в постигането на таргетните стойности на серумния фосфат. Пациентите на възраст над 65 години постигат значимо по-често ниво на фосфата 0,85-1,9 mmol/L (50-64%), в сравнение с по-младите пациенти (29-60%). Възможни причини за това са значимо по-ниските стойности на серумния фосфор във възрастовата група над 65 години, в резултат на по-нисък диетичен внос, нисък костен търновър, по-добра диализна доза, както и по-добрата колаборативност в лечението при някои от тях. Подобни разлики между двете групи са наблюдават и по отношение честотата на хипофосфатемията $<0,85$ mmol/L (от 2 до 36% при по-възрастните в сравнение с 2-21% при по-младите) и хиперфосфатемията $>1,9$ mmol/L, която е по-честа при пациенти под 65 години. Както посочват и други автори, хиперфосфатемията остава важен нерешен проблем, като в настоящото изследване е представен и при двете възрастови групи, но по-значимо е изявен при пациентите на възраст под 65 години (116). За редица европейски страни и за Канада се докладват подобна или по-ниска честотата на хиперфосфатемията $>1,8$ mmol/L както следва: Франция – 26%, Обединеното кралство – 36%, Испания 28%, Белгия 29%, Италия – 33% Канада 38%. (277). Все пак можем да отбележим положителната тенденция за периода на проучването, за намаляване честотата на случаите с фосфат над 1,9 mmol/L и нарастване на случаите с желано ниво на фосфатемията и в двете възрастови групи пациенти.

Серумната тотална алкална фосфатаза е биохимичен маркер използван в диагностиката и контрола на костния търновър. Изследвайки кохорта от 739 600 диализни пациента в националната база данни на хемодиализни пациенти Da Vita (DaVita dialysis clinics) в САЩ, Deborah Regidor et al. доказват, че независимо от нивата на серумния калций, фосфор и ПТХ, АФ >120 IU/L се асоциират с повишен риск за смърт при диализните пациенти (HR 1,25 (95% CI 1,21-1,29)) (80). По-висока т-АФ в изследваната от авторите кохорта се асоциира с по-високи нива на ПТХ, по-млада възраст (разлика от 3 години), женски пол и захарен диабет. Болните с и-ПТХ >600 pg/ml имат по-голяма вероятност за т-АФ >120 IU/L. В изследваната от нас популация пациенти не установихме възрастови значими различия в нивото на ензима. В общата и двете възрастови групи доминират пациентите с т-АФ в

границите 80-120 IU/L, но над 30% от пациентите попадат във високо рисковата група поради нива на т-АФ над 120 IU/L.

Терапевтични резултати - паратиреоиден хормон.

С светлината на риска за обща и сърдечно-съдова смъртност при диализните пациенти и асоциацията му с костния обмен и патология, желаното серумно ниво на ПТХ за пациентите с ХБЗ стадий 5D трябва да бъде в интервала на 2 до 9 пъти над горната нормална граница, която обичайно е 65 pg/ml. Средно 50,4% от пациентите в общата група, 44% от пациентите на възраст под 65 г. и 60,3% от пациентите на възраст ≥ 65 години са постигнали таргетни стойности на и-ПТХ. Както бе описано по-горе с вероятен нисък костен търновър са съответно средно 18%, 16% и 28% от пациентите съответно в общата кохорта и групите под и над 65 годишна възраст. С данни за ВХПТ респективно висок костен обмен са по-често пациентите в по-младата възрастова група средно 42% за целия период, в сравнение 17% при пациентите над 65 г. В общата група този дял възлиза на средно 32% от пациентите. Както по отношение на другите биохимични маркери на МОКМ, така и при контрола на ПТХ се наблюдават значими различия в различните страни и региони на света (277). Нивото на ПТХ при провеждащите хемодиализа пациенти зависи от продължителността на ХДЛ, а при започващите хемодиализно лечение - от нивото му преди започване на ХДЛ. Налице са различни таргетни цели в терапията и ако ПТХ до 300 pg/ml е в желаните граници в Европейските страни и САЩ, то в Япония таргетната стойности е в интервала 60-240 pg/ml (116). В сравнение с данните от европейските страни в DOPPS фаза 5, в общата група пациенти отчитаме по-висок дял на болните с висок костен търновър и по-ниска честота на АДК, което корелира с проблемния контрол на хиперфосфатемията.

В национално проучване на унгарската диализна популация I. Kiss et al. отчитат сигнификантна разлика в честотата на постигане на таргетите на всички показатели на МОКМ, която е по-висока при пациентите на възраст над 65 години (115). Липсата на сигнификантна разлика между двете възрастови групи в нашето изследване по отношение на ПТХ можем да обясним с разликата в честотата на изследване на ПТХ в клиничната практика и не смятаме, че нашите данни противоречат на резултатите на други автори.

Анализирайки данните от DOPPS фаза 1 (1996-2001) и 2 (2002-2004) включващи седем страни Франция, Германия, Италия, Испания, Обединеното кралство, Япония и САЩ, E. Young et al. отчитат, че само 6% от диализните пациенти постигат всички 4 показателя (Са, Р, калциево-фосфатно произведение и ПТХ) на МОКМ по критериите на K-DOQI (284). Постигането на таргетните стойности на два или три показателя (Са, Р, ПТХ) на МОКМ е мониториран в US - DOPPS (37). За периода 2017-2020 година, средно при 30% от пациентите са постигнати едновременно нива на серумния калций 2,1-2,55 mmol/L, серумния фосфор 1,13-1,78 mmol/L и ПТХ 150-600 pg/ml. Средно 40% от изследваната популация (10770 диализни пациенти) има два постигнати показателя (комбинациите не са уточнени), 24% от пациентите имат постигната таргетна стойност само по един показател, а при 5% всички пациенти и трите показателя са извън желаните граници. По данни на I. Kiss et al. при изследване на минералната обмяна в унгарската диализна популация от 5008 пациенти, 15,8% и 19,8% съответно във възрастови групи под 65 и над 65 години са постигнали прицелните цели и на трите основни биохимични маркери на МОКМ, като отчетената разликата е статистически значима (115). Подобни резултати установихме и ние, но малкият брой на пациентите в анализирани групи не позволи определяне на статистическа достоверност.

Изход от проучването.

В хода на проучването са починали 72 пациенти. Двете най-чести причини за смъртен изход са: 1. Инфекции; 2. Сърдечно-съдови заболявания. Не установихме възрастови различия в честотата и причината за летален изход между пациентите в двете възрастови групи. Считаме, че причината смъртността от инфекциозни причини да доминира над сърдечно-съдовата, е пандемията от COVID 19.

Заклучение

Хроничните бъбречни заболявания са важен обществен здравен проблем. Високата им честота на фона на световната тенденция на застаряване на човешката популация и свързаните с ограничаването на бъбречната функция множеството комплексни, взаимосвързани и прогресиращи хомеостазни нарушения определят значението им на рисков фактор за повишена сърдечно-съдова заболяемост, костна болест и фрактури, и повишен риск за преждевременна смърт поради сърдечно-съдови и други причини. Нарушенията в минералната обмяна и костния метаболизъм асоциирани с хроничното бъбречно заболяване са основна причина за множество неблагоприятни събития и изход при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност.

Непрекъснатият стремеж в медицината да се подобри изходът за пациента, да се удължи продължителността на неговия живот при възможно най-доброто качество доведе до изключителни постижения в разбирането на патогенезата на нарушенията на МОКМ и в терапията им. Въпреки това, нарушената минерална обмяна и костен метаболизъм при ТХБН все още е предизвикателство в клиничната практика, а много от желаните цели, препоръчани в специализираните правила, са все още трудно постижими при всички пациенти на диализа. Налице са различия, понякога значителни, между отделни страни, региони и диализни центрове. Причините за това са множество. Специфичния генофонд и влиянието на социални, икономически, културни, здравни и други фактори на средата оформят специфичната характеристика на отделните диализни популации, която от своя страна оказва влияние върху изявата на нарушенията на МОКМ. Национални, локални и др. правила модифицират възможностите за терапевтичното повлияване на наличните отклонения в минералната обмяна и костния метаболизъм. А в резултат на всички по-горе споменати фактори крайните резултати са различни.

Непрекъснатото мониториране, анализ и оценка на локално и на национално ниво на минералната обмяна и костния метаболизъм е важна отправна точка за установяване на актуалните проблеми, оценка на наличните възможности и ефективната им употреба, постигнатите резултати и наличните неуспехи. Това ще даде възможност да се открият най-подходящите цели в терапията за дадена популация, както и резерви за по-нататъшно и подобряване.

Изводи

1. Различните диализни популации, съобразно възрастта, основното бъбречно заболяване, съпътстващата патология, диализното лечение и други фактори имат специфична характеристика, влияеща върху изявата и терапията на нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм при хронично бъбречно заболяване в стадий 5D.

2. Нарушенията в минералната обмяна и костния метаболизъм са възрастово зависими. Нивата на серумните фосфати, паратиреоидния хормон, серумния албумин и креатинин, и нивото на витамин D са сигнификантно по-ниски при диализните пациенти на възраст над 65 години, в сравнение с по-младите пациенти на възраст под 65 години. Възрастта над 65 години корелира отрицателно с нивата на серумните фосфати, паратиреоидния хормон и 25(OH)D.

3. Терапията на нарушенията на МОКМ зависи от възрастта. Пациентите на възраст над 65 години изискват по-ниски дози активен витамин D, фосфатните уловители и калцимитетици, като постигат по-добри резултати в контрола на биохимичните показатели на МОКМ.

4. При сравнение с европейската и световна практика ние отчитаме добри резултати в мониторирането на нарушенията в МОКМ, в комплексния подход в терапията, в увеличаване употребата на несъдържащи калций фосфатни уловители и калцимитетици, но и по-изразени проблеми с контрола на хиперфосфатемията и високообменната костна болест.

5. Възможни резерви за подобряване на контрола на нарушенията в МОКМ намираме в мониториране и терапия на дефицита на 25(OH)D, оптимизиране комплексната терапията на високите нива на серумния фосфат, подобряване на колаборативността на пациентите, в диагностиката и терапия на костната болест в насока редуциране на фрактурния риск, включително с антирезорбтивни медикаменти, използване на възможностите за лечение с витамин К - за подобряване на костното здраве и сърдечно-съдовия риск.

Считаме, че е необходимо е създаване на регистър на пациентите на диализно лечение в България, чрез който да се проследяват множество показатели, особено

доказано свързаните със заболяемостта и смъртността. Периодичният им анализ би помогнал за техния по-добър контрол и за подобряване на преживяемостта на диализно болните у нас.

Приноси

I. Оригинални.

1. Проведено е лонгитудинално изследване, проследяващо нарушенията в МОКМ в българска популация от диализни пациенти, за период от пет години, в един диализен център .

2. Представен е комплексен анализ и оценка на наличните нарушенията в биохимичните показатели на калциево-фосфатната обмяна, костния метаболизъм и съдовата калцификация при пациенти на хемодиализа в аспекта на особеностите на изследваната популация, влиянието на възрастта на пациентите, възможностите за корекция на нарушенията, постигнатите резултати и съществуващите резерви в терапевтично отношение.

3. Проучването отразява реалната клинична практика, сравнена със световните тенденции и постижения.

II. Подтвърдителски.

1. Особеностите на отделните диализни популации показват различия в отделните страни. Различие в демографската характеристика, диализна терапия, локални политики и практики и други оказват влияние върху клиничната и биохимичната характеристика на нарушенията в МОКМ, върху терапевтично поведение и постигнатите резултати.

2. Биохимичния профил и част от клиничните изяви на нарушенията в МОКМ при пациентите на хемодиализа зависи от възрастта. Серумното ниво на фосфатите, ПТХ, калциево-фосфатното произведение, статусът на витамин D и съдовата калцификация са зависими от възрастта на пациента. Последната корелира отрицателно с тези показатели.

3. Потвърждава се, че макар да се използват еднакви средства, терапевтичните цели и начинът за тяхното постигане се различават при пациентите на възраст под и над 65 години. Възрастните пациенти изискват по-рядко лечение с

витамин D рецепторни активатори и намаляващи нивото на фосфора медикаменти, както и по-ниски дозови режими.

4. Потвърждава се, че постигането на препоръчаните от световните правила стойности на основните показатели на минералната обмяна и костен метаболизъм при пациентите с хронично бъбречно заболяване в стадий 5D показва зависимост от възрастта на пациентите и е по-лесно постижимо при пациентите над 65 години.

Библиография:

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2 Suppl 1), S1-266.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3, 1–150.
3. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation*, 2003, 108(17), 2154-2165.
4. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011), 2022, 12(1), 7-11.
5. GBD 2017 Disease and injury incidence and prevalence collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2018, 392(10159), 1789-1858.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic kidney disease (CKD) surveillance system: 2021. September 30, 2021, at <https://nccd.cdc.gov/ckd/default.aspx>.
7. Hallan SI, Ovrehus MA, Romundstad S et al. Long-term trends in the prevalence of chronic kidney disease and the influence of cardiovascular risk factors in Norway. *Kidney Int*, 2016, 90(3), 665-673.
8. Aitken GR, Roderick PJ, Fraser S et al. Change in prevalence of chronic kidney disease in England over time: comparison of nationally representative cross-sectional surveys from 2003 to 2010. *BMJ Open*, 2014, 4(9), e005480. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005480.
9. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2020 Feb, 395(10225), 709-733.
10. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*, 2015, 385(9981), 1975–1982.
11. ERA-EDTA Registry Annual report 2019 et <https://www.era-online.org/wp-content/uploads/2022/11/ERA-Registry-Annual-Report-2019.pdf>.
12. United States Renal Data System - 2021 Annual data report at <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2021>.
13. ERA-EDTA Registry Annual Report 2018 et <https://www.era-online.org/wp-content/uploads/2022/11/ERA-Registry-Annual-Report-2018>.
14. Chronic Kidney Disease in the United States, 2021 at <https://www.cdc.gov/kidneydisease/publications-resources>.
15. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet*, 2018, 392(10159), 2052–2090.
16. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2018, 392(10159), 1736–1788.
17. Hagström E, Hellman P, Larsson TE et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*, 2009, 119(21), 2765-2771.

18. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA*, 2012, 307(7), 674-684.
19. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW et al. Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) Study Group. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for bone metabolism and disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46(5), 925-932.
20. Waziri B, Musenge E, Duarte R et al. Associations of plasma fibroblast growth factor 23 and other markers of chronic kidney disease - Mineral and bone disorder with all-cause mortality in South African patients on maintenance dialysis: A 3-year prospective cohort study. *PLoS One*, 2019, 14(5), e0216656. doi: 10.1371/journal.pone.0216656.
21. Moe S, Drüeke T, Cunningham J et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 2006, 69(11), 1945-1953.
22. KDIGO Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease — Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*, 2009, (113), S1-130.
23. Slatopolsky E, Caglar S, Pennell JP et al. On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. *J Clin Invest*, 1971, 50(3), 492-499.
24. Pereira RC, Juppner H, Azucena-Serrano CE et al. Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone*, 2009, 45(6), 1161-1168.
25. Isakova T, Wahl P, Vargas GS et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2011, 79(12), 1370-1378.
26. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(3), 429-435.
27. Kuro-o M. Overview of the FGF23-Klotho axis. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(4), 583-590.
28. Gutiérrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the "trade-off" hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(9), 1710-1716.
29. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Klotho and kidney disease. *J Nephrol*, 2010, 23 Suppl 16 (Suppl 16), S136-144.
30. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Renal and extrarenal actions of klotho. *Semin Nephrol*. 2013, 33(2), 118-129.
31. Kuro-O M. A phosphate-centric paradigm for pathophysiology and therapy of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011), 2013, 3(5), 420-426.
32. Isakova T, Xie H, Yang W et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA*, 2011, 305(23), 2432-2439.
33. Hruska KA, Seifert M, Sugatani T. Pathophysiology of the chronic kidney disease - mineral bone disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24(4), 303-309.
34. Fang Y, Ginsberg C, Seifert M et al. CKD-induced wingless/integration1 inhibitors and phosphorus cause the CKD-mineral and bone disorder. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(8), 1760-1773.
35. Lewis R. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease: new insights into mechanism and management. *Ann Clin Biochem*, 2012, 49(Pt 5), 432-440.

36. Bureo JC, Arevalo JC, Anton J et al. Prevalence of secondary hyperparathyroidism in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease seen in internal medicine. *Endocrinol Nutr (English Edition)*, 2015; 62(7), 300–305.
37. Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) Practice Monitor. Accessed on January 23, 2020 at <https://www.dopps.org/dpm-hd>.
38. Rodriguez M, Canalejo A, Garfia B et al. Pathogenesis of refractory secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl*, 2002, (80), 155-160.
39. Rodríguez-Ortiz ME, Pendón-Ruiz de Mier MV, Rodríguez M. Parathyroidectomy in dialysis patients: Indications, methods, and consequences. *Semin Dial*, 2019, 32(5), 444-451.
40. Kraus MA, Kalra PA, Hunter J et al. The prevalence of vascular calcification in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: a cross-sectional observational study. *Ther Adv Chronic Dis*, 2015, 6(3), 84-96.
41. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int*, 2009, 75(9), 890-897.
42. Mac Way F, Lessard M, Lafage-Proust MH. Pathophysiology of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Joint Bone Spine*, 2012, 79(6), 544-549.
43. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2006, 70(4), 771-780.
44. Houillier P, Froissart M, Maruani G et al. What serum calcium can tell us and what it can't. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(1), 29-32.
45. Gauci C, Moranne O, Fouqueray B et al. NephroTest Study Group. Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(8), 1592-1598.
46. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(3), 519-530.
47. Portale AA, Halloran BP, Morris RC Jr. Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm in serum concentration of phosphorus. Implications for the renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest*, 1987, 80(4), 1147-1154.
48. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(8), 2208-2218.
49. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*, 2017, 7(1), 1-59.
50. D'Amour P, Räkel A, Brossard JH et al. Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH (1-84) ratios derived from three generations of PTH assays. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(1), 283-289.
51. Olgaard K, Salusky IB, Silver J (eds). The spectrum of mineral and bone disorders in chronic kidney disease, second edition. Oxford, Oxford University Press, Oxford Clinical Nephrology Series, 2010, 178-181.
52. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(4 Suppl 3), S1-201.
53. Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP et al. COSMOS group. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(9), 1542-1551.

54. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V et al. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with ckd treated by dialysis. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(4), 559-566.
55. Iimori S, Mori Y, Akita W et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients - a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(1), 345-351.
56. Tentori F, Wang M, Bieber BA et al. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(1), 98-109.
57. Liu Y, Lee WC, Cheng BC et al. Association between the achievement of target range CKD-MBD markers and mortality in prevalent hemodialysis patients in Taiwan by using the kidney disease: improving global outcomes clinical guidelines. *Biomed Res Int*, 2016, ID 1523124, 7 pages, doi: 10.1155/2016/1523124.
58. Cozzolino M, Messa P, Brancaccio D et al. FARO Study Group. Achievement of NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in incident hemodialysis patients: results of the FARO-2 cohort. *Blood Purif*, 2014, 38(1), 37-45.
59. Streja E, Wang HY, Lau WL et al. Mortality of combined serum phosphorus and parathyroid hormone concentrations and their changes over time in hemodialysis patients. *Bone*, 2014, 61, 201-207.
60. Floege J, Kim J, Ireland E et al. ARO Investigators. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(6), 1948-1955.
61. Tolouian R, Rao DS, Goggins M et al. Seasonal variation of vitamin D in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol*, 2010, 74(1), 19-24.
62. Bhan I, Burnett-Bowie SA, Ye J et al. Clinical measures identify vitamin D deficiency in dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(3), 460-467.
63. Del Valle E, Negri AL, Aguirre C et al. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. *Hemodial Int*, 2007, 11(3), 315-321.
64. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP et al. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9(2), 235-245.
65. Cano AE, Neil AK, Kang JY et al. Gastrointestinal symptoms in patients with end-stage renal disease undergoing treatment by hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(9), 1990-1997.
66. Takemoto F, Shinki T, Yokoyama K et al. Gene expression of vitamin D hydroxylase and megalin in the remnant kidney of nephrectomized rats. *Kidney Int*, 2003, 64(2), 414-420.
67. Barreto Silva MI, Cavalieri VV, Lemos CC et al. Body adiposity predictors of vitamin D status in nondialyzed patients with chronic kidney disease: A cross-sectional analysis in a tropical climate city. *Nutrition*, 2017, 33, 240-247.
68. Caravaca-Fontán F, Gonzales-Candia B, Luna E et al. Relative importance of the determinants of serum levels of 25-hydroxy vitamin D in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia*, English, 2016, 36(5), 510-516.
69. Franca Gois PH, Wolley M, Ranganathan D et al. Vitamin D deficiency in chronic kidney disease: Recent evidence and controversies. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(8), 1773. doi:10.3390/ijerph15081773.

70. Lee YH, Kim JE, Roh YH et al. The combination of vitamin D deficiency and mild to moderate chronic kidney disease is associated with low bone mineral density and deteriorated femoral microarchitecture: results from the KNHANES 2008-2011. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(10), 3879-3888.
71. Bataille S, Landrier JF, Astier J et al. The “Dose-Effect” relationship between 25-hydroxyvitamin D and muscle strength in hemodialysis patients favors a normal threshold of 30 ng/mL for plasma 25-hydroxyvitamin D. *J Ren Nutr*, 2016, 26(1), 45-52.
72. Ahmadi F, Damghani S, Lessan-Pezeshki M et al. Association of low vitamin D levels with metabolic syndrome in hemodialysis patients. *Hemodial Int*, 2016, 20(2), 261-269.
73. Ravani P, Malberti F, Tripepi G et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2009, 75(1), 88-95.
74. Jean G, Lataillade D, Genet L et al. Impact of hypovitaminosis D and Alfacalcidol therapy on survival of hemodialysis patients: results from the french ARNOS Study. *Nephron Clinical Practice*, 2011, 118(2), 204-210.
75. Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC et al. Fractures in patients with CKD - diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int*, 2017, 92(6), 1343-1355.
76. Kandula P, Dobre M, Schold JD et al. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(1), 50-62.
77. Olgaard K, Salusky IB, Silver J (eds). The spectrum of mineral and bone disorders in chronic kidney disease, second edition. Oxford, Oxford University Press, Oxford Clinical Nephrology Series, 2010, 473-477.
78. Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease. *Clin Chem*, 2017, 63(2), 464-474.
79. Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL et al. High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int*, 2008, 74(5), 655-663.
80. Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R et al. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(11), 2193-2203.
81. Park JC, Kovesdy CP, Duong U et al. Association of serum alkaline phosphatase and bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial Int*, 2010, 14(2), 182-192.
82. Shantouf R, Kovesdy CP, Kim Y et al. Association of serum alkaline phosphatase with coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(6), 1106-1114.
83. Salam S, Gallagher O, Gossiel F et al. Diagnostic accuracy of biomarkers and imaging for bone turnover in renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(5), 1557-1565.
84. Jahnhen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J*, 2012, 5(Suppl 1), i3-i14.
85. Cunningham J, Rodríguez M, Messa P. Magnesium in chronic kidney disease stages 3 and 4 and in dialysis patients. *Clin Kidney J*, 2012, 5(Suppl 1), i39-i51.
86. Pendón-Ruiz de Mier MV, Rodelo-Haad C, Díaz-Tocados JM et al. Magnesium: An old player revisited in the context of CKD-MBD. *Clin Chim Acta*, 2020, 501, 53-59.
87. Tucker KL, Hannan MT, Chen H et al. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69(4), 727-736.

88. Sakaguchi Y, T. Hamano, A. Wada et al. Magnesium and risk of hip fracture among patients undergoing hemodialysis, *J. Am. Soc. Nephrol*, 29 (2018), 991–999.
89. Diaz-Tocados JM, Peralta-Ramirez A, Rodríguez-Ortiz ME et al. Dietary magnesium supplementation prevents and reverses vascular and soft tissue calcifications in uremic rats. *Kidney Int*, 2017, 92(5), 1084-1099.
90. Covic A, Passlick-Deetjen J, Krocak M et al. A comparison of calcium acetate/magnesium carbonate and sevelamer-hydrochloride effects on fibroblast growth factor-23 and bone markers: post hoc evaluation from a controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(9), 2383-2392.
91. Rosique-Esteban N, Guasch-Ferré M, Hernández-Alonso P et al. Dietary magnesium and cardiovascular disease: a review with emphasis in epidemiological studies. *Nutrients*, 2018, 10(2), 168. doi: 10.3390/nu10020168.
92. Xu J, Bai Y, Jin J et al. Magnesium modulates the expression levels of calcification-associated factors to inhibit calcification in a time-dependent manner. *Exp Ther Med*, 2015, 9(3), 1028-1034.
93. Pasch A, Farese S, Gräber S et al. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(10), 1744-1752.
94. Montes de Oca A, Guerrero F, Martinez-Moreno JM et al. Magnesium inhibits Wnt/ β -catenin activity and reverses the osteogenic transformation of vascular smooth muscle cells. *PLoS One*, 2014, 9(2), e89525. doi: 10.1371/journal.pone.0089525.
95. Sakaguchi Y, Hamano T, Obi Y et al. A randomized trial of magnesium oxide and oral carbon adsorbent for coronary artery calcification in predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(6), 1073-1085.
96. Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JH et al. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nut*, 2013, 98(1), 160-173.
97. Qu X, Jin F, Hao Y et al. Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*, 2013; 8(3), e57720. doi: 10.1371/journal.pone.0057720.
98. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, García-Pérez J. Clinical implications of disordered magnesium homeostasis in chronic renal failure and dialysis. *Semin Dial*, 2009, 22(1), 37-44.
99. Alhosaini M, Walter JS, Singh S et al. Hypomagnesemia in hemodialysis patients: role of proton pump inhibitors. *Am J Nephrol*, 2014, 39(3), 204-209.
100. O'Neill WC. Understanding the pathogenesis of vascular calcification: timing is everything. *Kidney Int*, 2017, 92(6), 1316-1318.
101. Mayer O Jr, Seidlerová J, Wohlfahrt P et al. Desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein is associated with increased aortic stiffness in a general population. *J Hum Hypertens*, 2016, 30(7), 418-423.
102. Schlieper G, Westenfeld R, Krüger T et al. Circulating nonphosphorylated carboxylated matrix gla protein predicts survival in ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(2), 387-395.
103. Kaesler N, Schurgers LJ, Floege J. Vitamin K and cardiovascular complications in chronic kidney disease patients. *Kidney Int*, 2021, 100(5), 1023-1036.
104. Fusaro M, Crepaldi G, Maggi S et al. Vitamin K, bone fractures, and vascular calcifications in chronic kidney disease: an important but poorly studied relationship. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(4), 317-323.
105. Aoun M, Makki M, Azar H et al. High dephosphorylated-uncarboxylated MGP in hemodialysis patients: risk factors and response to vitamin K2, a pre-post intervention clinical trial. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1), 191, doi: 10.1186/s12882-017-0609-3.

106. Westenfeld R, Krueger T, Schlieper G et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(2), 186-195.
107. De Vriese AS, Caluwé R, Pyfferoen L et al. Multicenter randomized controlled trial of vitamin k antagonist replacement by rivaroxaban with or without vitamin k2 in hemodialysis patients with atrial fibrillation: the Valkyrie Study. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(1), 186-196.
108. Saritas T, Reinartz S, Krüger K et al. Vitamin K1 and progression of cardiovascular calcifications in hemodialysis patients: the VitaVasK randomized controlled trial. *Clin Kidney J*, 2022, 15(12), 2300–2311.
109. Lima F, El-Husseini A, Monier-Faugere MC et al. FGF-23 serum levels and bone histomorphometric results in adult patients with chronic kidney disease on dialysis. *Clin Nephrol*, 2014, 82(5), 287-295.
110. Cannata-Andia JB, Roman-Garcia P, Hruska K. The connections between vascular calcification and bone health. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(11), 3429-3436.
111. Marthi A, Donovan K, Haynes R et al. Fibroblast Growth Factor-23 and risks of cardiovascular and noncardiovascular diseases: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(7), 2015-2027.
112. The World bank data et <https://data.worldbank.org/>
113. Kuhlmann MK. Management of CKD–MBD. In: Misra M editor. *Dialysis in the older adult*. Springer Science Business Media, New York, 2016, 109-121.
114. Pelletier S, Roth H, Bouchet J-L et al. Mineral and bone disease pattern in elderly haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(9), 3062–3070.
115. Kiss I, Kiss Z, Ambrus C et al. Age-dependent parathormone levels and different CKD-MBD treatment practices of dialysis patients in Hungary - results from a nationwide clinical audit. *BMC Nephrol*, 2013, 14(1), 155, doi: 10.1186/1471-2369-14-155.
116. Wang J, Bieber BA, Hou FF et al. Mineral and bone disorder and management in the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(23), 2775-2782.
117. Kazama JJ, Iwasaki Y, Fukagawa M. Uremic osteoporosis. *Kidney Int, Suppl* (2011), 2013, 3(5), 446-450.
118. Sprague SM. The role of the bone biopsy in the diagnosis of renal osteodystrophy. *Semin Dial*, 2000, 13(3), 152-155.
119. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM et al. Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: a new insight into an old problem. *Kidney Int*, 2006, 69(10), 1852-1857.
120. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(5), 674-681.
121. Cannata-Andía JB, Rodríguez García M, Gómez Alonso C. Osteoporosis and adynamic bone in chronic kidney disease. *J Nephrol*, 2013, 26(1), 73-80.
122. Bover J, Ureña P, Brandenburg V et al. Adynamic bone disease: from bone to vessels in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*, 2014, 34(6), 626-640.
123. Frazão JM, Martins P. Adynamic bone disease: clinical and therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2009, 18(4), 303-307.
124. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(6), 1368-1376.
125. Drüeke TB, Olgaard K. Report on 2012 ISN Nexus symposium: 'Bone and the kidney'. *Kidney Int*, 2013, 83(4), 557-562.

126. Pelletier S, Dubourg L, Carlier MC et al. The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(5), 819-823.
127. Jean G, Chazot C. Sclerostin in CKD-MBD: one more paradoxical bone protein? *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(12), 2932-2935.
128. Muras K, Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. Diabetes modifies effect of high-phosphate diet on fibroblast growth factor-23 in chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12), E1901-1908.
129. Yamamoto T, Ozono K, Miyauchi A et al. Role of advanced glycation end products in adynamic bone disease in patients with diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(4 Suppl 1), S161-164.
130. Gennari L, Merlotti D, Valenti R et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5), 1737-1744.
131. London GM. Bone-vascular cross-talk. *J Nephrol*, 2012, 25(5), 619-625.
132. Malluche HH, Porter DS, Monier-Faugere MC et al. Differences in bone quality in low- and high-turnover renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(3), 525-532.
133. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K et al. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis*, 1999, 33(2), 287-293.
134. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36(6), 1115-1121.
135. London GM, Marchais SJ, Guérin AP et al. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(9), 1827-1835.
136. Tomiyama C, Carvalho AB, Higa A et al. Coronary calcification is associated with lower bone formation rate in CKD patients not yet in dialysis treatment. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(3), 499-504.
137. Barreto DV, Barreto Fde C, Carvalho AB et al. Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(6), 1139-1150.
138. Adragao T, Herberth J, Monier-Faugere MC et al. Low bone volume - a risk factor for coronary calcifications in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(2), 450-455.
139. Rhee H, Song SH, Kwak IS et al. Persistently low intact parathyroid hormone levels predict a progression of aortic arch calcification in incident hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol*, 2012, 16(3), 433-441.
140. Moorthi RN, Moe SM. Recent advances in the noninvasive diagnosis of renal osteodystrophy. *Kidney Int*, 2013, 84(5), 886-894.
141. Souberbielle JC, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Int*, 2010, 77(2), 93-100.
142. Barreto FC, Barreto DV, Moysés RM et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2008, 73(6), 771-777.
143. Couttenye MM, D'Haese PC, Van Hoof VO et al. Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, 11(6), 1065-1072.
144. Ureña P, Hruby M, Ferreira A et al. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7(3), 506-512.
145. Tsukamoto Y. Kidney and bone update: the 5-year history and future of CKD-MBD. Bone biopsy and histomorphometrical analysis. *Clin Calcium*. 2012 22(7), 1019-1124.

146. Slatopolsky E, Delmez JA. Renal osteodystrophy, in metabolic bone disease and clinically related disorders (Third Edition), 1998.
147. Miller Paul D., Stuart M. Sprague Clinical Skeletal Syndromes Associated with Parathyroid Disorders in Chronic Kidney Disease, in The Parathyroids (Third Edition), 2015.
148. David V, Martin A, Isakova T et al. Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. *Kidney Int*, 2016, 89(1), 135-146.
149. Hörl WH. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19 (Suppl 5), V2-V8.
150. Nadimi H, Bergamini J, Lilien B. Uremic mixed bone disease. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1993, 22(6), 368-370.
151. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S et al. European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA, and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF, European consensus statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(1), 42-59.
152. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*, 2001, 285(6), 785-795.
153. Зорчева Р, Христозов К, Ненов К. Остеопорозата при болни с терминална хронична бъбречна недостатъчност на хемодиализа – често срещано усложнение. *Нефрология*, 2004, 53-56.
154. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM et al. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev Clin Esp (Barc)*, 2015, 215(9), 515-526. English.
155. Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M et al. Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab*, 2013, 31(3), 315-321.
156. Fuller DS, Pisoni RL, Bieber BA et al. The DOPPS Practice Monitor for US dialysis care: trends through december 2011. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(2), 342-346.
157. Yenchek RH, Ix JH, Shlipak MG et al. Health, aging, and body composition study. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(7), 1130-1136.
158. Bover J, Ureña-Torres P, Torregrosa JV et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD complex (I): Diagnostic considerations. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2018, 38(5), 476-490.
159. Carvalho C, Magalhães J, Neto R et al. Cortical bone analysis in a predialysis population: a comparison with a dialysis population. *J Bone Miner Metab*, 2017, 35(5), 513-521.
160. Lucenteforte E, Bettiol A, Lombardi N et al. Risk of bone fractures among users of oral anticoagulants: An administrative database cohort study. *Eur J Intern Med*, 2017, 44, e30-e31. doi: 10.1016/j.ejim.2017.07.022.
161. Coen G, Mantella D, Manni M et al. 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. *Kidney Int*, 2005, 68(4), 1840-1848.
162. Ambrus C, Almasi C, Berta K et al. Vitamin D insufficiency and bone fractures in patients on maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol*, 2011, 43(2), 475-482.
163. Musso CG, Alvarez-Gregori J, Jauregui J et al. Are currently GFR estimating equations and standard Kt/V value adequate for advanced chronic kidney disease (CKD) frail elderly patients? *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(7), 1231-1232.

164. Molina P, Carrero JJ, Bover J et al. European Renal Nutrition (ERN) and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Working Groups of the European Renal Association-European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA). Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(5), 686-701.
165. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*, 2013, 8(1), 136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1. Epub 2013 Oct 11.
166. Moe SM, Nickolas TL. Fractures in Patients with CKD: Time for Action. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(11), 1929-1931.
167. Goldenstein PT, Jamal SA, Moysés RM. Fractures in chronic kidney disease: pursuing the best screening and management. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24(4), 317-323.
168. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2014, 85(1), 166-173.
169. Maravic M, Ostertag A, Torres PU et al. Incidence and risk factors for hip fractures in dialysis patients. *Osteoporos Int*, 2014, 25(1), 159-165.
170. Hampson G, Elder GJ, Cohen-Solal M et al. A review and perspective on the assessment, management and prevention of fragility fractures in patients with osteoporosis and chronic kidney disease. *Endocrine*, 2021, 73(3), 509-529.
171. Druke TB. Bone biopsy in chronic kidney disease: still an option? *J Bras Nefrol*, 2020, 42(2), 130-132.
172. Torres PAU, Cohen-Solal M. Evaluation of fracture risk in chronic kidney disease. *J Nephrol*, 2017, 30(5), 653-661.
173. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andía J et al. Spanish Nephrology Society. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrologia*, 2011, 31 Suppl 1, 3-32.
174. Whitlock RH, Leslie WD, Shaw J et al. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) predicts fracture risk in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2019, 95(2), 447-454.
175. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*, 2020, 31(1), 1-12.
176. Pocock N. Use of dual energy X-ray absorptiometry, the trabecular bone score and quantitative computed tomography in the evaluation of chronic kidney disease-mineral and bone disorders. *Nephrology (Carlton)*, 2017, 22 Suppl 2, 19-21.
177. Torres A, Lorenzo V, Hernández D et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int*, 1995, 47(5), 1434-1442.
178. Wang M, Hercz G, Sherrard DJ et al. Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis*, 1995, 26(5), 836-844.
179. Moore C, Yee J, Malluche H et al. Relationship between bone histology and markers of bone and mineral metabolism in African-American hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(9), 1484-1493.
180. Sawaya BP, Butros R, Naqvi S et al. Differences in bone turnover and intact PTH levels between African American and Caucasian patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 2003, 64(2), 737-742.

181. Evenepoel P, Bover J, Ureña Torres P. Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2016, 90(6), 1184-1190.
182. Kim YH, Kwak KA, Gil HW et al. Indoxyl sulfate promotes apoptosis in cultured osteoblast cells. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2013, 14, 60. doi: 10.1186/2050-6511-14-60.
183. Carrillo-López N, Panizo S, Alonso-Montes C et al. Direct inhibition of osteoblastic Wnt pathway by fibroblast growth factor 23 contributes to bone loss in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2016, 90(1), 77-89.
184. Disthabanchong S, Radinahamed P, Stitchantrakul W et al. Chronic metabolic acidosis alters osteoblast differentiation from human mesenchymal stem cells. *Kidney Int*, 2007, 71(3), 201-209.
185. Baum R, Gravalles EM. Impact of inflammation on the osteoblast in rheumatic diseases. *Curr Osteoporos Rep*, 2014, 12(1), 9-16.
186. Vervloet MG, Brandenburg VM. CKD-MBD working group of ERA-EDTA. Circulating markers of bone turnover. *J Nephrol*, 2017, 30(5), 663-670.
187. Wheeler G, Elshahaly M et al. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Transl Med*, 2013, 11, 201. doi: 10.1186/1479-5876-11-201.
188. Ненчев Н, Каменов А, Тотев М и др. Определяне на калцификати при болни в преддиализен и диализен стадий с рентгенологични методи и ехокардиография. *Медик Арт*, 2013, 7, (4), 3-5.
189. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*, 2005, 68(4), 1815-1824.
190. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(4), 695-701.
191. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*, 2000, 342(20), 1478-1483.
192. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP et al. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(6), 1024-1030.
193. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(2), 213-216.
194. Dube P, DeRiso A, Patel M et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: diversity in the vessel wall. *Biomedicines*, 2021, 9(4), 404. doi: 10.3390/biomedicines9040404.
195. Йонова Д. Уремичен статус, диализно лечение и мекотъканни калцификати. *Нефрол. Диал. Трансплант.*, 2006, 12, (3): 14-17.
196. Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular calcification - new insights into its mechanism. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8), 2685. doi: 10.3390/ijms21082685.
197. Thompson B, Towler DA. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(9), 529-543.
198. Hénaut L, Chillon JM, Kamel S et al. Updates on the mechanisms and the care of cardiovascular calcification in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*, 2018, 38(3), 233-250.
199. Voelkl J, Lang F, Eckardt KU et al. Signaling pathways involved in vascular smooth muscle cell calcification during hyperphosphatemia. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(11), 2077-2091.
200. London GM, Guérin AP, Marchais SJ et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(9), 1731-1740.

201. G n reux P, Redfors B, Witzembichler B et al. Two-year outcomes after percutaneous coronary intervention of calcified lesions with drug-eluting stents. *Int J Cardiol*, 2017, 231, 61-67.
202. Lee HY, Park UJ, Kim HT et al. The effect of severe femoropopliteal arterial calcification on the treatment outcome of femoropopliteal intervention in patients with ischemic tissue loss. *Vasc Specialist Int*, 2020, 36(2), 96-104.
203. Izquierdo-Gómez MM, Hernández-Betancor I, García-Niebla J et al. Valve calcification in aortic stenosis: etiology and diagnostic imaging techniques. *Biomed Res Int*, 2017, 2017,5178631. doi: 10.1155/2017/5178631.
204. Qadri SI, Koratala A. Calciphylaxis with extensive arterial calcification. *Clin Case Rep*, 2017, 5(8), 1418-1419.
205. Досев Д, Тодоров В, Димитрова Б. и др. Калцифицираща уремична артериолопатия (калцифилаксия) – описание на три случая и преглед на литературните данни. *Нефрол. Диал. Трансплант.*, 2004, 10, (1-4): 67-72.
206. Fernández-Martín JL, Carrero JJ, Benedik M et al. COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(7), 1922-1935.
207. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int*, 2006, 70(2), 351-357.
208. Tanaka M, Yamazaki S, Hayashino Y et al. Hypercalcaemia is associated with poor mental health in haemodialysis patients: results from Japan DOPPS. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(6), 1658-1664.
209. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. Hypocalcemia, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Nephrol*, 1996, 16(5), 386-393.
210. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis*, 1990, 15(5), 458-482.
211. Young EW, Albert JM, Satayathum S et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*, 2005, 67(3), 1179-1187.
212. Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N et al. Committee of Renal Data Registry of the Japanese Society for Dialysis Therapy. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*, 2013, 17(2), 221-228.
213. Sigrist MK, Taal MW, Bungay P et al. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(6), 1241-1248.
214. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(3), 519-530.
215. Floege J. Phosphate binders in chronic kidney disease: a systematic review of recent data. *J Nephrol*, 2016, 29(3), 329-340.
216. Cupisti A, Kalantar-Zadeh K. Management of natural and added dietary phosphorus burden in kidney disease. *Semin Nephrol*, 2013, 33(2), 180-190.
217. Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(2), 388-396.
218. Block GA, Raggi P, Bellasi A et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2007, 71(5), 438-441.

219. Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere MC. Effects of treatment of renal osteodystrophy on bone histology. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3 (Suppl 3), S157-163.
220. de Francisco AL, Leidig M, Covic AC et al. Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(11), 3707-3717.
221. Matias PJ, Jorge C, Azevedo A et al. calcium acetate/magnesium carbonate and cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis patients. *Nephron*, 2016, 132(4), 317-326.
222. Liu L, Wang Y, Chen H et al. The effects of non-calcium-based phosphate binders versus calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification and bone remodeling among dialysis patients: a meta-analysis of randomized trials. *Ren Fail*, 2014, 36(8), 1244-1252.
223. Garg JP, Chasan-Taber S, Blair A et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on uric acid concentrations in patients undergoing hemodialysis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(1), 290-295.
224. Block GA, Wheeler DC, Persky MS et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(8), 1407-1415.
225. Йонова Д, Георгиев М, Папазов В и др. Ренагел: лечение на хиперфосфатемията при болни на диализа. *Нефрол. Диал. Трансплант.*, 2005, 11, (1): 42-44.
226. Damment SJ. Pharmacology of the phosphate binder, lanthanum carbonate. *Ren Fail*, 2011, 33(2), 217-224.
227. Lewis JB, Sika M, Koury MJ et al. Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(2), 493-503.
228. Coburn JW, Maung HM, Elangovan L et al. Doxercalciferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(5), 877-890.
229. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ*, 1995, 310(6976), 358-363.
230. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(4), 1115-1125.
231. Nakai S, Shinzato T, Nagura Y et al. Japanese Society for Dialysis Therapy. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2001). *Ther Apher Dial*, 2004, 8(1), 3-32.
232. Olgaard K, Salusky IB, Silver J (eds). The spectrum of mineral and bone disorders in chronic kidney disease, second edition. Oxford, Oxford University Press, Oxford Clinical Nephrology Series, 2010, 430-435.
233. Sprague SM, Llach F, Amdahl M et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 2003, 63(4), 1483-1490.
234. Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P et al. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*, 2007, 147(12), 840-853.
235. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(8), 3270-3278.
236. Barman Balfour JA, Scott LJ. Cinacalcet hydrochloride. *Drugs*, 2005, 65(2), 271-281.
237. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*, 2004, 350(15), 1516-1525.

238. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG et al. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 2003, 63(1), 248-254.
239. Parfrey PS, Chertow GM, Block GA et al. The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet: the **EVOLVE** trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12), 4834-4844.
240. Floege J, Kubo Y, Floege A et al. The effect of cinacalcet on calcific uremic arteriolopathy events in patients receiving hemodialysis: The EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(5), 800-807.
241. Messa P, Macário F, Yaqoob M et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(1), 36-45.
242. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(6), 1718-1725.
243. Ureña P, Jacobson SH, Zitt E et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice-the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(9), 2852-2859.
244. St Peter WL, Li Q, Liu J et al. Cinacalcet use patterns and effect on laboratory values and other medications in a large dialysis organization, 2004 through 2006. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(2), 354-60.
245. Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A et al. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(12), 2305-2314.
246. Komaba H, Fukagawa M. Cinacalcet and Clinical Outcomes in Dialysis. *Semin Dial*, 2015, 28(6), 594-603.
247. Raggi P, Chertow GM, Torres PU et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(4), 1327-1339.
248. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*, 2012, 367(26), 2482-2494.
249. Block, G.A.; Bushinsky, D.A.; Cheng, S.; Cunningham, J.; Dehmel, B.; Drueke, T.B.; Ketteler, M.; Kewalramani, R.; Martin, K.J.; Moe, S.M.; et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017, 317, 156–164.
250. Chen J, Jia X, Kong X et al. Total parathyroidectomy with autotransplantation versus subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology*, 2017, 22(5), 388-396.
251. Bover J, Ureña-Torres P, Laiz Alonso AM et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD (II): Therapeutic implications. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2019, 39(3), 227-242.
252. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(6), 2149-2157.
253. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res*. 2011, 26, 1829–1835.
254. Chen CL, Chen NC, Hsu CY et al. An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014, 99, 2426–2432.

255. Jovanovich A, Kendrick J. Personalized management of bone and mineral disorders and precision medicine in end-stage kidney disease. *Semin Nephrol*, 2018, 38(4), 397-409.
256. Yokoyama K, Taniguchi M, Fukagawa M. A Japanese approach for CKD-MBD. *Kidney Int, Supp* (2011), 2013 3(5), 451-456.
257. Lassalle M, Monnet E, Ayav C et al. 2017 Annual Report Digest of the Renal Epidemiology Information Network (REIN) registry. *Transpl Int*, 2019, 32(9), 892-902.
258. ERA Registry Annual Report 2020 at <https://www.era-online.org/wp-content/uploads/2022/12/ERA-Registry-Annual-Report2020.pdf>.
259. Тодоров В, Димитрова Б, Досев Д. Лечение на хроничната бъбречна недостатъчност с извънбъбречни методи на очистване на кръвта – резултати от една университетска болница. *Нефрология*, 2004: 63-69.
260. Abrita RR, Pereira BDS, Fernandes NDS et al. Evaluation of prevalence, biochemical profile, and drugs associated with chronic kidney disease-mineral and bone disorder in 11 dialysis centers. *J Bras Nefrol*, 2018, 40(1), 26-34.
261. Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med*, 2010, 362(14), 1312-1324.
262. Guillaume J, Charra B, Chazot C. Vitamin D deficiency and associated factors in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*, 2008, 18(5), 395-399.
263. Sprague SM, Crawford PW, Melnick JZ et al. Use of extended-release calcifediol to treat secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*, 2016, 44(4), 316-325.
264. Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T et al. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int*, 2014, 85(1), 174-181.
265. de Roij van Zuijdewijn CL, Grooteman MP, Bots ML et al. Serum magnesium and sudden death in european hemodialysis patients. *PLoS One*, 2015, 10(11), e0143104. doi: 10.1371/journal.pone.0143104.
266. Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T et al. Magnesium modifies the cardiovascular mortality risk associated with hyperphosphatemia in patients undergoing hemodialysis: a cohort study. *PLoS One*, 2014, 9(12), e116273. doi: 10.1371/journal.pone.0116273.
267. Vervloet M. Modifying Phosphate Toxicity in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)*, 2019, 11(9), 522. doi: 10.3390/toxins11090522.
268. Yamada S, Tsuruya K, Kitazono T et al. Emerging cross-talks between chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) and malnutrition-inflammation complex syndrome (MICS) in patients receiving dialysis. *Clin Exp Nephrol*, 2022, 26(7), 613-629.
269. Okabe H, Muraoka Y, Naka Y et al. Malnutrition leads to the progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients. *PLoS One*, 2023 18(1), e0280383. doi: 10.1371/journal.pone.0280383.
270. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 2000, 58(1), 396-399.
271. Jadoul M, Albert JM, Akiba T et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*, 2006, 70(7), 1358-1366.
272. Caplin B, Wheeler DC. Arterial calcification in dialysis patients and transplant recipients. *Semin Dial*, 2007, 20(2), 144-149.

273. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*, 2006, 116(8), 2062-2072.
274. Smith ER, Pan FFM, Hewitson TD et al. Effect of sevelamer on calciprotein particles in hemodialysis patients: the sevelamer versus calcium to reduce fetuin-a-containing calciprotein particles in dialysis (SCaRF) randomized controlled trial. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(9), 1432-1447.
275. Moe SM, Cunningham J, Bommer J et al. Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl. *Nephrol Dial Transplant.*, 2005, 20(10), 2186-2193.
276. Cunningham J, Danese M, Olson K et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 2005, 68(4), 1793-1800.
277. Cozzolino M, Shilov E, Li Z et al. Pattern of laboratory parameters and management of secondary hyperparathyroidism in countries of Europe, Asia, the Middle East, and North America. *Adv Ther*, 2020, 37(6), 2748-2762.
278. Fuller DS, Hallett D, Druzynski PJ et al. Predictors of cinacalcet discontinuation and reinitiation in hemodialysis patients: results from 7 European countries. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1), 169. doi: 10.1186/s12882-019-1355-5.
279. Каменов А, Чернева Ж, Монова Д. Съдови калцификати при пациенти с хронично бъбречна зобалване, приемащи индиректен антикоагулант – аценокумарол, и сърдечно-съдова заболяемост. *Нефрол. Диал. Трансплант.*, 2022, 28, (2): 24-30.
280. Ghimire S, Castellino RL, Lioufas NM et al. Nonadherence to medication therapy in haemodialysis patients: a systematic review. *PLoS One*, 2015, 10(12), e0144119. doi: 10.1371/journal.pone.0144119.
281. Arenas MD, Malek T, Gil MT et al. Challenge of phosphorus control in hemodialysis patients: a problem of adherence? *J Nephrol*, 2010, 23(5), 525-534.
282. Liabeuf S, Van Stralen KJ, Caskey F et al. Attainment of guideline targets in EURODOPPS haemodialysis patients: are differences related to a country's healthcare expenditure and nephrologist workforce? *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(10), 1737-1749.
283. Lopes MB, Karaboyas A, Bieber B et al. Impact of longer term phosphorus control on cardiovascular mortality in hemodialysis patients using an area under the curve approach: results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(10), 1794-1801.
284. Young EW, Akiba T, Albert JM et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(5 Suppl 2), 34-38.