

„АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА“ ЕАД
КЛИНИКА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ

Д-р Диляна Михайлова Николова

**РОЛЯТА НА ФИБРОБЛАСТНИЯ РАСТЕЖЕН ФАКТОР
23 ЗА РАЗВИТИЕ НА РЕНАЛНА КОСТНА БОЛЕСТ И
СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ
С ХРОНИЧНИ БЪБРЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

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

Докторска програма: Вътрешни болести

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

Доц. д-р Александър Иванов Осиченко, д.м.

София, 2025 г.

Дисертационният труд е представен на 106 страници, съдържа 36 фигури и 9 таблици. Библиографията включва 129 литературни източника, от които 8 на български автори и 121 на чужди.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита от разширен научен колегиум на Клиниката по кардиохирургия към „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 05.11.2025 г. от 13:00 часа в аулата на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ на заседание на научно жури в състав:

Вътрешни членове:

1. Доц. д-р Лъчезар Боянов Лозанов, д.м.
2. Доц. д-р Радин Цонев Цонев, д.м.

Външни членове:

1. Проф. д-р Емил Паскалев Димитров, д.м.н.
2. Проф. д-р Атанас Иванов Кундурджиев, д.м.
3. Доц. д-р Даниела Йорданова Петрова, дм

Материалите по защитта на дисертацията са на разположение в библиотеката на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ гр. София, бул. „Н. Вапцаров“ 51Б

1 Съдържание

2	ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	2
3	ВЪВЕДЕНИЕ	4
4	ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	6
5	МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	7
5.1	МАТЕРИАЛ	7
5.2	МЕТОДИ	7
6	РЕЗУЛТАТИ:	10
7	ДИСКУСИЯ	35
8	ПОЛЗИ ЗА ПРАКТИКАТА:	55
9	ПРИНОСИ С НАУЧНОТЕОРЕТИЧЕН И ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР.....	59
10	ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	61
11	БЛАГОДАРНОСТИ.....	62

1 Използвани съкращения

АФ	Алкална фосфатаза
АХ	Артериална хипертония
ГФ	Гломерулна филтрация
ОБУ	Остро бъбречно увреждане
ПТХ	Паратхормон
СН	Сърдечна недостатъчност
ХБЗ	Хронично бъбречно заболяване
ЦНС	Централна нервна система
BMI	Индекс на телесна маса
CaSR	Калцийсензитивен рецептор
CKD – MBD	Костно-минерални нарушения при ХБЗ
CPPs	Калципротеинови частици
CTL	Загуба на дебелина на кортикалната кост
DKK1	Dickkopf-свързан протеин 1
DMP1	Дентинов матричен протеин 1
ESM-1	Ендотелна клетъчно-специфична молекула – 1
eGFR	Изчислена гломерулна филтрация
FGF-23	Фибробластен растежен фактор 23
IL-1RA	Интерлевкин 1 рецепторен антагонист
IL18	Интерлевкин 18
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes

MCP-1	Моноцитен хемоатрактантен протеин-1
MGP	Matrix Gla протеин
miRNAs	Микро РНК
P1NP	Проколаген тип 1 аминок-терминал пропептид
PIGF	Плацентарен растежен фактор
PWV	Скорост на пулсовата вълна
RAAC	Ренин-ангиотензин-алдостеронова система
SCFAs	Нисковерижни мастни киселини
SPECT-CT	Еднофотонна емисионна компютърна томография
TIM-1	Трансмембранен имуноглобулин 1
VEGFA	Съдов ендотелен растежен фактор А
99mTc SPECT	Спектрална компютърна томография с технеций 99м

2 Въведение

Хроничното бъбречно заболяване /ХБЗ/ е медико-социален проблем, поставящ големи предизвикателства за здравеопазването и обществото. По дефиниция ХБЗ представлява прогресивно и необратимо увреждане на бъбречната функция с нарушение в скоростта на гломерулната филтрация (ГФ), наличие на албуминурия или наличие на структурни или функционални увреждания на бъбреците, персистиращи повече от три месеца. Броят на пациентите с ХБЗ има тенденция постоянно да нараства в годините. През 2024 г. около 10% от хората в световен мащаб имат различно по степен ХБЗ, като за България за 2019г цифрата е 12,8%. Средно 1-2% от пациентите с ХБЗ в световен мащаб достигат крайния пети стадий на заболяването с необходимост от органзаместителна терапия [4]. Прогнозите до 2026 г. са за нарастване с 26% на пациентите, нуждаещи се от органо-заместителна терапия.

ХБЗ е свързано с множество коморбидни състояния, които значително влошават качеството на живот и социалния статус на тези пациенти [71].

В последните години се обръща все по-голямо значение на връзката между бъбречните и сърдечносъдовите заболявания, както и на факта, че кардио-васкуларната заболеваемост и смъртност нарастват с намаляване на гломерулната филтрация, като при пациентите с ГФ под 30мл./мин. те са 14 пъти по-високи спрямо общата популация. Наличието на ХБЗ е рисков фактор за сърдечносъдов морбидитет с по-голямо значение от диабета и възрастта. Оказва се, че непопулярни рискови фактори като нарушенията в калциево-фосфорната обмяна имат критично важна роля в тези събития.

Въпреки, че отдавна е известен фактът, че хиперпаратиреоидизмът се асоциира с повече усложнения и повишена смъртност при пациентите с ХБЗ, на този етап няма постигнати терапевтични успехи, които да променят прогнозата, както по отношение на реналната остеодистрофия, така и по отношение на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. Това до голяма степен се дължи на факта, че патогенезата на костно-минералните нарушения при ХБЗ е ненапълно изяснена. Това прави интерпретацията на основните лабораторни показатели за калциево-фосфорната

обмяна /серумните нива на калций, фосфор, алкална фосфатаза, паратхормон/ нееднозначни, трудни и често с противоречащи си индикации за определяне на най-правилния терапевтичен подход.

Откритият през 2000 г. хормон Фибробластен растежен фактор - 23 /FGF-23/ помогна много за изясняването на сложните патогенетични механизми, свързани с поддържането на калциево - фосфорната хомеостаза при пациентите с ХБЗ и ролята им за развитие на ренална остеодистрофия, отлагане на съдови калцификати, развитие на левокамерна хипертрофия и не на последно място, отношението към развитие на когнитивни нарушения и невродегенеративни заболявания при пациентите с ХБЗ.

Липсата на стандартизирани методи за изследване на FGF-23 е причината той все още да е обект на научни изследвания и да не е въведен рутинно в клиничната практика. Препоръките за лечение на костно-минералните нарушения варират в много широки граници, като изборът на терапия се основава на индивидуалния опит и разбирания за проблема на нефролога.

Предвид голямото значение за клиничната практика и в търсене на най-правилната диагностична и терапевтична стратегия, направихме проучване за ролята на FGF-23 и неговото отношение с другите лабораторни изследвания, имащи отношение към костния метаболизъм. Поставихме си за цел да изясним, каква е диагностичната стойност на отделните показатели и кои са най-правилните терапевтични стратегии при тези пациенти.

За целта в отделението по нефрология на Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда направихме проучване, включващо основните параметри на костно-минералните нарушения при ХБЗ – FGF-23, ПТХ, калций, фосфор, АФ, както и клинични и антропометрични данни като пол, възраст, тип нефрологично заболяване, терапия, като включихме пациенти в различен стадий на ХБЗ. Целта на това проучване и на настоящия дисертационен труд е да влезем в дълбочина на проблема относно костно-минералните нарушения при ХБЗ и ролята на FGF-23, като извлечем практически ползи за пациентите с оглед намаляване риска от развитие на ренална костна болест и свързания с това повишен риск от спонтанни фрактури, отлагане на калцификати в съдовете, левокамерна хипертрофия, увреждания на централната и периферната нервна система.

3 Цел и Задачи

Цел на изследването

Да се определи мястото и ролята на изследването на FGF-23 в диагностично-лечебния процес при пациентите с ХБЗ, както и неговата връзка с големи сърдечносъдови събития, артериална хипертония и сърдечна недостатъчност.

Задачи на изследването

С оглед на осъществяването на набелязаната цел са конкретизирани следните основни задачи:

1. Да се изследва каква е степента на увеличение на FGF-23 и ПТХ в отделните стадии на ХБЗ
2. Да се установи връзката между серумното ниво на калций, фосфор, АФ и нивата на ПТХ и FGF-23
3. Да се изследва корелацията на някои клинични и антропометрични показатели (ВМІ, давност на ХБЗ, наличие на захарен диабет, тип на бъбречно заболяване - гломерулно или тубулоинтерстициално) и стойностите на ПТХ и FGF-23
4. Да се установят промените в стойностите на ПТХ и FGF-23 при пациенти, които са на терапия с Калцитриол, като се премахне фактора eGFR
5. Да се установи корелацията между стойностите на FGF-23 и наличието на артериална хипертония и сърдечна недостатъчност при пациентите.
6. Да се изследва връзката между нивата на ПТХ и FGF-23 и големи сърдечносъдови събития като Ишемичен мозъчен инсулт и инфаркт при корекция на фактора възраст.

4 Материал и Методи

4.1 Материал

В настоящото проучване са включени **103 пациенти**, лекувани в отделението по нефрология към Клиниката по Вътрешни болести на Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда в периода 2022 г. – 2024 г. Обхванати са 58 мъже (56,3%), средна възраст 58.41 ± 17.21 г. и 45 жени (43,7%), средна възраст 70.47 ± 11.49 г. *Таблица 1.*

Пол	N	%	Възраст			
			Mean	SD	Min	Max
Мъже	58	56,3	58,41	17,214	21	90
Жени	45	43,7	70,47	11,488	33	87
Общо	103	100,0	63,68	16,081	21	90

Таблица 1. Разпределение на пациентите по пол и възраст

Всички пациенти са с ХБЗ. Стадият на ХБЗ е определен по класификацията на KDIGO.

4.2 Методи

Анкетен метод

Използван е стандартен въпросник, включващ анкета относно давността на ХБЗ, прием на медикаменти за лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм, наличие на захарен диабет, данни за артериална хипертония, сърдечно-съдови, хематологични и онкологични заболявания.

Клинични методи

Измерване на ръст и тегло и изчисляване на индекс на телесна маса (BMI) BMI е определен по формулата $BMI = \text{тегло}(\text{кг}) : \text{ръст}(\text{m}^2)$

Измерване на артериално налягане при стандартни условия.

Лабораторни методи

- **FGF-23** е изследван по метода Simple Plex™ assay (Ella ProteinSample, USA). Тестът има способността да разпознава както естествения, така и рекомбинантен човешки FGF-23. Тестът е с капацитет от 3.78 до 36000 pg/ml. Според указанията на теста: средната стойност сред здрави пациенти е 0,8 pmol/l (min: 0,2 pmol/l; max: 4,2 pmol/l); средната стойност при пациенти с ХБН е 5,7 pmol/l (min: 1.4 pmol/l; max: 20 pmol/l); средната стойност при пациенти на хронична диализа 177 pmol/l min 24 max 725 (min: 24 pmol/l; max: 725 pmol/l)
- **Интактен паратхормон** е изследван по CMIA method on iAlinity Analyzer (Abbott Diagnostics, USA). За нормални стойности се приемат 15-68,3 pg/ml.
- **eGFR** е изчислен по формулата CKD-EPI 2012 за скорост на гломерулната филтрация.
- **Общ калций** е изследван по методология Арсенацо III. Багрилото Арсенацо-III реагира с калция в киселинен разтвор и образува синьо-лилав комплекс. Полученият цвят се измерва при 660 nm и е пропорционален на концентрацията на калций в пробата. Измервателен интервал: 0.5 mmol/L - 6.0 mmol/L
- **Неорганичен фосфат** е изследван по методология Фосфолибдат. Неорганичният фосфат реагира с амониев молибдат и образува хетерополикиселинен комплекс. Абсорбцията при 340 nm е право пропорционална на нивото на неорганичен фосфор в пробата. Измервателен интервал: в серум: 0.16 mmol/L - 8.17 mmol/L; в урина: 0.78 mmol/L - 60.14 mmol/L
- **Алкална фосфатаза** е изследвана по методологията Пара-нитрофенилфосфат (p-NPP). Алкалната фосфатаза в пробата катализира хидролизата на безцветния пара-нитрофенилфосфат (p-NPP), при което се получава пара-нитрофенол (жълта фенолатна форма при алкално рН) и неорганичен фосфат. Скоростта на нарастване на абсорбцията при 404 nm е в право пропорционална с активността на алкалната фосфатаза в пробата. За активиране на алкалната фосфатаза в

пробата са добавени оптимизирани концентрации на цинк и магнезиеви йони. Тестът за Алкална фосфатаза е проследим спрямо референтния метод на Международната федерация по клинична химия и лабораторна медицина (IFCC).

Измервателен интервал: в серум 2–4522 U/L

Статистически методи

При статистическата обработка на данните са използвани методи от дескриптивната статистика за таблично и графично представяне на резултатите и методи за проверка на статистически хипотези. Резултатите са представени чрез обобщаващите статистически характеристики - средна аритметична (Mean), медиана (Median), стандартно отклонение (SD); минимална (Min) и максимална (Max) стойност. Категорийните показатели са обобщени чрез абсолютни (n) и относителни (%) честоти. Възприетото критично ниво на значимост е 0,05 при доверителна вероятност 95%.

Формата на честотните разпределения на показателите е изследвана за нормалност с тестовите на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) за проверка на формата на честотните разпределения при количествените променливи.

Хи-квадрат тест (Chi-square test) или Точен тест на Фишер (Fisher's Exact Test) е използван при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.

Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) е приложен при разпределение различно от нормалното в сравняваните групи. Използвана е бинарна логистична регресия за количествена оценка на факторите. Получената статистика – отношение на шансовете (Odds Ratio – OR) показва степента и посоката на въздействие на изследвания фактор върху бинарната зависима променлива. Приетото ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Статистическа значимост се приема, когато р стойността е по-малка от α ($p<0.05$)

Използван е също и методът **LOWESS Smoother** (Locally Weighted Scatterplot Smoothing) Целта е да се провери дали съществуват нелинейни връзки между независимите променливи и целевата променлива.

За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0

5 Резултати:

Сравнителен анализ между пациентите с нормални и завишени стойности на FGF-23 спрямо показатели възраст, ниво на eGFR, BMI, давност на заболяването, ниво на серумен калций, фосфор, АФ, ПТХ:

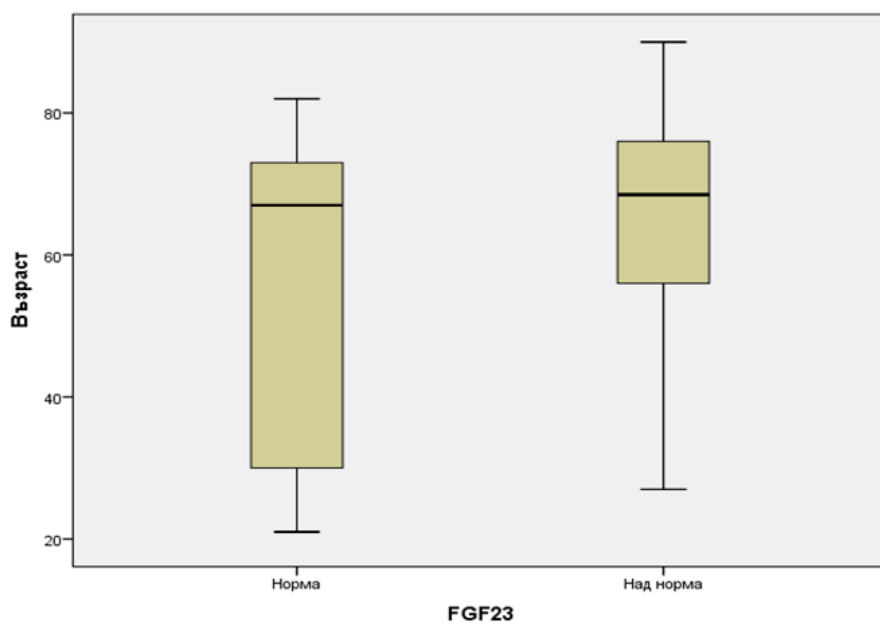
Таблица 2. Сравнителен анализ на пациентите с нормални и завишени стойности на FGF-23 спрямо показателите: възраст, ниво на eGFR, BMI, давност на заболяването, ниво на серумен калций, фосфор, АФ, ПТХ.

Показател	FGF-23	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Възраст	Норма	9	57,33	67,00	24,04	21,00	82,00	0,547
	Над норма	94	64,29	68,50	15,15	27,00	90,00	
eGFR	Норма	9	48,11	47,00	11,47	32,00	67,00	<0,001
	Над норма	93	22,62	22,00	14,47	4,00	66,00	
BMI	Норма	9	28,44	29,00	4,95	21,00	36,00	0,346
	Над норма	91	27,25	26,00	5,47	20,00	44,00	
Калций	Норма	9	2,35	2,36	0,15	2,08	2,54	0,171

	Над норма	93	2,24	2,30	0,24	1,61	2,76	
Фосфор	Норма	9	1,09	1,09	0,28	0,60	1,47	0,014
	Над норма	90	1,57	1,29	0,73	0,80	4,50	
Давност на заболяването	Норма	9	1,78	0,00	2,28	0,00	5,00	0,121
	Над норма	93	3,74	2,00	4,32	0,00	22,00	
Алкална фосфатаза	Норма	9	95,33	92,00	39,15	21,00	160,00	0,906
	Над норма	93	109,48	93,00	86,12	16,00	663,00	
ПТХ	Норма	8	90,50	78,50	48,71	32,00	164,00	0,002
	Над норма	90	305,77	196,00	266,64	23,00	1116,00	

Единствените променливи, които представят статистически значима разлика ($p < 0.05$) в разпределението по отношение на FGF23 са eGFR, Фосфор и ПТХ. С намаляване на eGFR се наблюдава статистически значимо увеличаване на FGF-23, като степента на статистическа значимост е много висок ($p < 0,001$). Голяма статистическа значимост се отчита и при нивата на ПТХ спрямо повишените нива на FGF-23 ($p = 0,002$). Статистически значима зависимост, макар и в по-малка степен се наблюдава и за стойностите на серумния фосфор и нивата на FGF-23 ($p = 0,014$). Не се установява статистически значима връзка между увеличението на FGF-23 и факторите възраст, давност на заболяването, BMI, нивата на калций и АФ

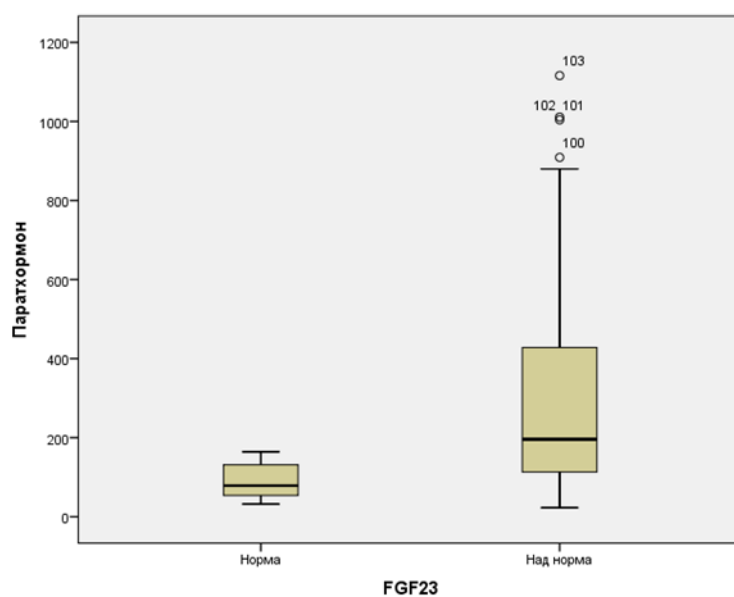
Възрастовото разпределение на пациентите спрямо стойностите на FGF-23 е представено на *Фигура 4*.



Фигура 4. Възрастово разпределение на пациентите спрямо стойностите на FGF-23 в норма и отклонение.

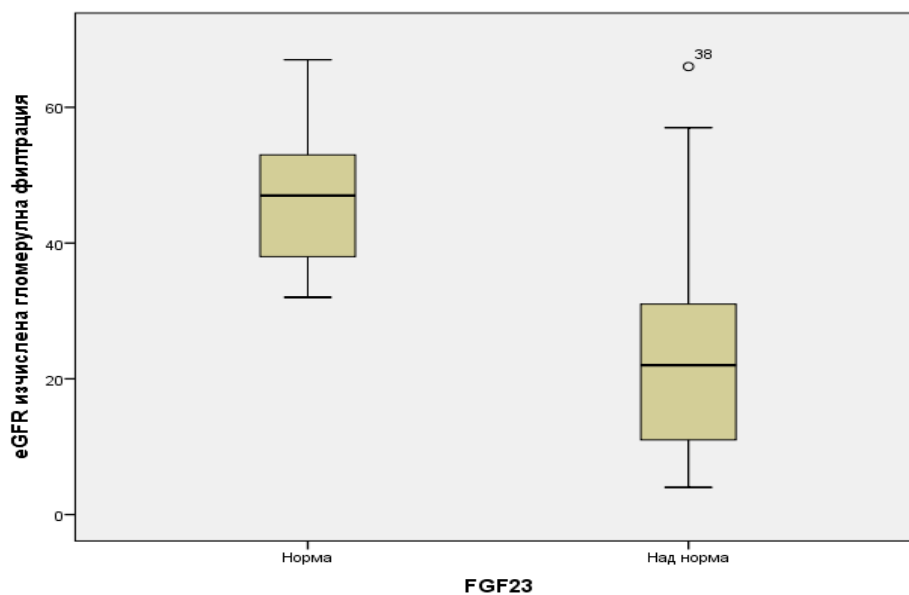
Повишените нива на FGF-23 са пряко зависими от степента на вторичния хиперпаратиреоидизъм.

Разпределението на стойностите на ПТХ спрямо FGF-23 са представени на Фигура 5.

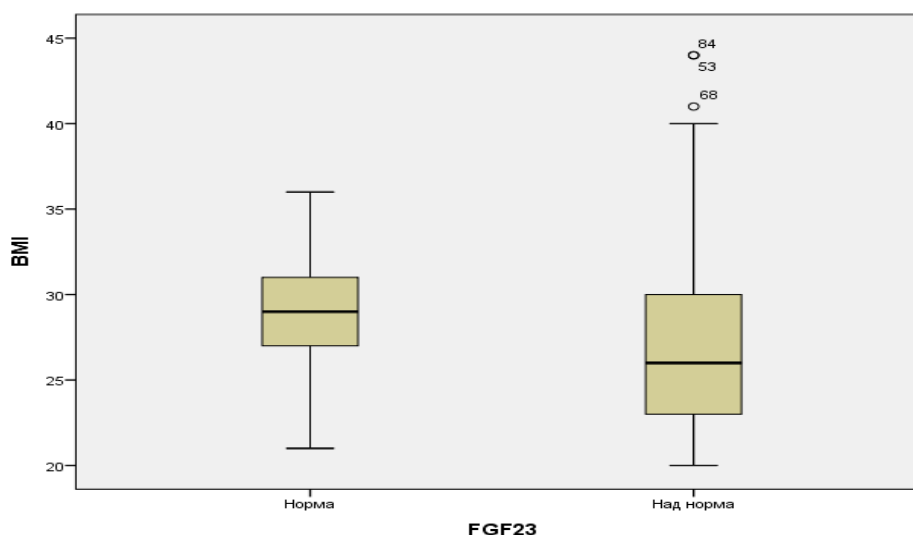


Фигура 5. Разпределение на стойностите на ПТХ спрямо FGF-23 в норма и отклонение.

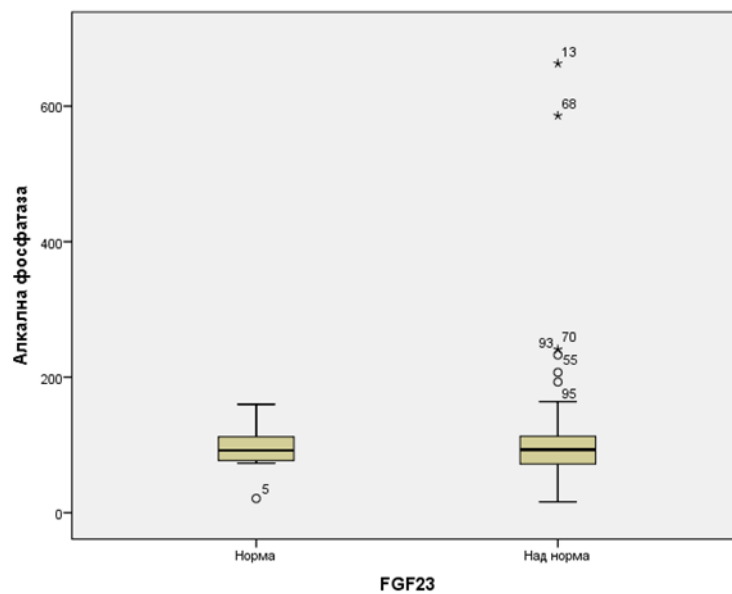
Разпределението на стойностите на eGFR, BMI, алкалната фосфатаза и давността на бъбречното заболяване спрямо стойностите на FGF-23 в норма и отклонение са представени на Фигура 6, Фигура 7, Фигура 8 и Фигура 9.



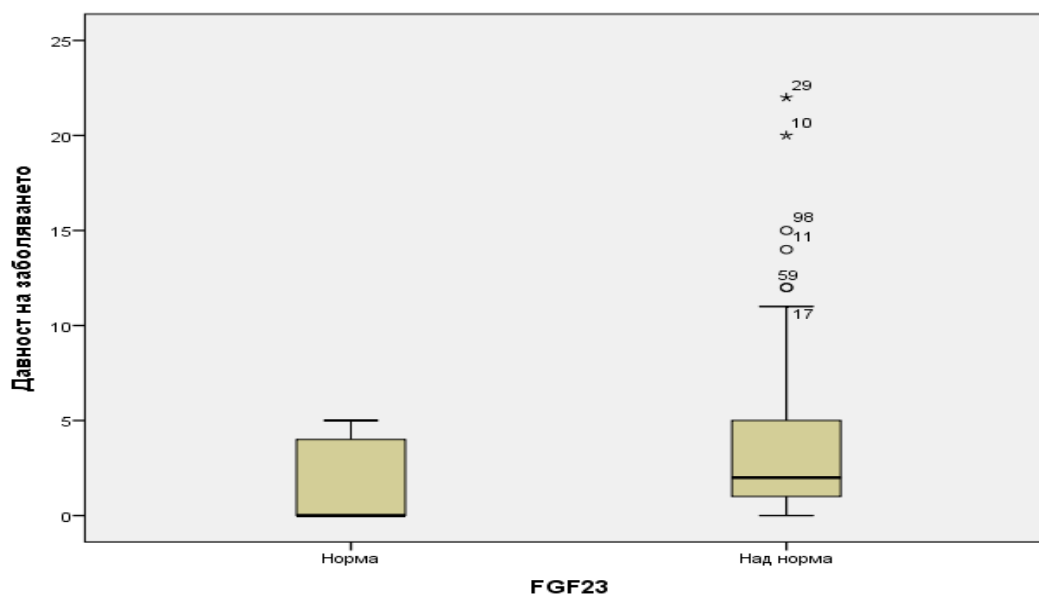
Фигура 6. Разпределение на стойностите на eGFR спрямо стойностите на FGF-23 в норма и отклонение



Фигура 7. Разпределение на стойностите на BMI спрямо FGF-23 в норма и отклонение



Фигура 8. Разпределение на стойностите на АФ спрямо FGF-23 в норма и отклонение



Фигура 9. Разпределение на данните за давността на бъбречното заболяване спрямо стойностите на FGF-23 в норма и отклонение

Категорийни променливи - разлика в разпределението между нивото в норма и отклонение на FGF23:

За изследване честотата на някои основни фактори (пол, ПТХ АХ, Захарен диабет, Сърдечна недостатъчност, наличие на онкологично заболяване, основно бъбречно заболяване - гломерулонефрит или тубулоинтерстициален нефрит, бъбречно-заместващо лечение – хемодиализа, прием на калцитриол (Остео Д), прием на парикалцитол (ТеваПариВит) и установяване на връзката им с повишените стойности на FGF-23 е използван точен тест на Фишер, където променливите показват статистически значима разлика в разпределението между нивото на FGF-23 в норма и отклонение. Резултатите са представени на *таблица 3*.

Таблица 3. Някои основни фактори и връзката им с повишените стойности на FGF-23

Показател		FGF23		Общо n(%)	Р
		Норма n(%)	Над норма n(%)		
Пол	Мъже	6 (66,7)	52 (55,3)	58 (56,3)	0,728
	Жени	3 (33,3)	42 (44,7)	45 (43,7)	
Паратхормон	До 65	3 (37,5)	7 (7,8)	10 (10,2)	0,033
	Над 65	5 (62,5)	83 (92,2)	88 (89,8)	
Артериална хипертония	Не	0 (0)	6 (6,5)	6 (5,9)	1,000
	Да	9 (100)	87 (93,5)	96 (94,1)	
Захарен диабет	Не	5 (55,6)	61 (65,6)	66 (64,7)	0,717
	Да	4 (44,4)	32 (34,4)	36 (35,3)	
Сърдечна недостатъчност	Не	7 (77,8)	61 (65,6)	68 (66,7)	0,714
	Да	2 (22,2)	32 (34,4)	34 (33,3)	
Онкологично заболяване	Не	9 (100)	86 (92,5)	95 (93,1)	1,000
	Да	0 (0)	7 (7,5)	7 (6,9)	

Основно бъбречно заболяване – Гломерулонефрит	Не	5 (55,6)	54 (58,1)	59 (57,8)	1,000
	Да	4 (44,4)	39 (41,9)	43 (42,2)	
Основно бъбречно заболяване – Тубулоинтерстициален нефрит	Не	5 (55,6)	39 (41,9)	44 (43,1)	0,494
	Да	4 (44,4)	54 (58,1)	58 (56,9)	
Лечение с хемодиализа	Не	9 (100)	81 (87,1)	90 (88,2)	0,594
	Да	0 (0)	12 (12,9)	12 (11,8)	
Прием на Калцитриол	Не	8 (88,9)	69 (75)	77 (76,2)	0,682
	Да	1 (11,1)	23 (25)	24 (23,8)	
Прием на Парикалцитол	Не	9 (100)	91 (98,9)	100 (99)	1,000
	Да	0 (0)	1 (1,1)	1 (1)	
Остра бъбречна увреда	Не	9 (100)	79 (84,9)	88 (86,3)	0,355
	Да	0 (0)	14 (15,1)	14 (13,7)	
Бъбречна трансплантация	Не	7 (77,8)	92 (98,9)	99 (97,1)	0,020
	Да	2 (22,2)	1 (1,1)	3 (2,9)	
Хематологично заболяване	Не	9 (100)	91 (97,8)	100 (98)	1,000
	Да	0 (0)	2 (2,2)	2 (2)	
Алкална фосфатаза	Норма	7 (77,8)	72 (77,4)	79 (77,5)	1,000
	Над норма	2 (22,2)	21 (22,6)	23 (22,5)	

От теста е видно, че ПТХ е статистически значим фактор за повишените нива на FGF-23, като тук той е изразен като двоична променлива, разделена по записи под и над нормата.

Другият фактор, показващ статистически значима роля е наличието на трансплантиран бъбрек, където извадката е малка, но ясно се вижда, че при пациентите с бъбречна трансплантация нивата на FGF-23 са по-слабо повишени.

Не се отчита статистически значима връзка между нивата на FGF-23 и факторите пол, наличие на АХ, наличие на СН, Захарен диабет, Онкологично заболяване, основното бъбречно заболяване – гломерулно или тубулоинтерстициален тип увреждане, хемодиализа, прием на Калцитриол и Паракалцитол, наличие на трансплантиран бъбрек, хематологично заболяване.

Оценка силата на ефекта на eGFR, фосфор и ПТХ върху нивата на FGF-23 чрез логистична регресия:

За да се оцени силата на ефекта върху FGF-23, трите променливи - eGFR, Фосфор и Паратироиден хормон, са включени в Логистична регресия. Резултатите са представени на *Таблица 4*.

Таблица 4. Сила на ефекта на eGFR, Фосфор и ПТХ върху FGF-23

Фактори	OR	95% CI		p
eGFR	0,893	0,839	0,950	<0,001
Фосфор	39,567	1,444	1083,870	0,029
Паратхормон	0,141	0,028	0,715	0,028

eGFR: Увеличение от една единица в eGFR намалява шансовете за FGF23 да бъде над нормата с 10,7%.

Фосфор: Увеличение от една единица в стойности на фосфора увеличава шансовете за FGF23 да бъде над нормата с 3856,7% или шансовете са около 39 пъти по-високи.

ПТХ: Увеличение от една единица в ПТХ увеличава шансовете за FGF23 да бъде над нормата с около 86%.

Най-големи промени в стойностите на FGF-23 има при промяна в ПТХ - FGF-23 най-силно повлиява стойностите на ПТХ. По отношение на фосфора съществува също силна зависимост - увеличението на фосфора с 1 единица е значително отклонение, съпоставено с ПТХ; покачването на фосфора се случва късно в прогресията на ХБЗ, когато компенсаторните механизми за регулиране на фосфатната екскреция са изчерпани.

Сравнителен анализ между пациентите с нормални и повишени стойности на ПТХ и факторите възраст, eGFR, BMI, серумни нива на калций, фосфор, АФ, FGF-23:

Резултатите от сравнителния анализ между пациентите с ПТХ до 68 mmol/L и над 68 mmol/L оценени с Mann-Whitney test са представени на *таблица 5*.

Таблица 5. Сравнителния анализ между пациентите с ПТХ до 68 mmol/L и над 68 mmol/L

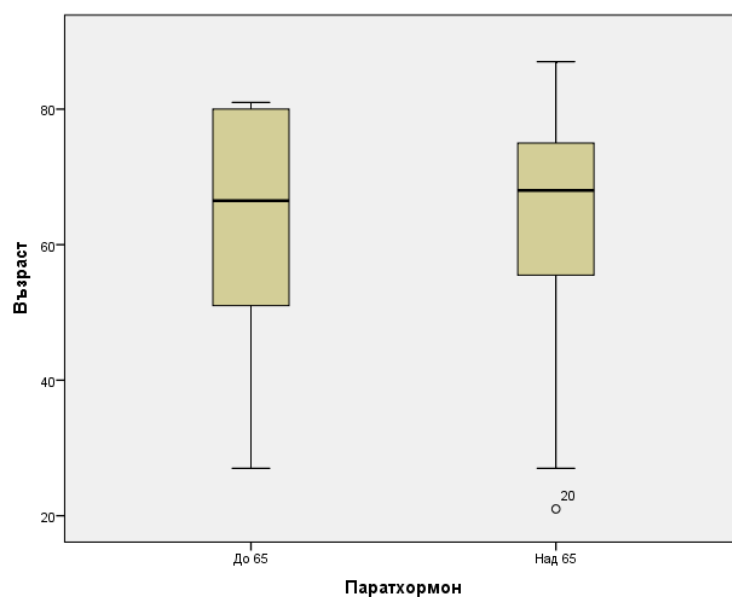
Показател	Паратхормон	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Възраст	До 68	10	61,10	66,50	19,80	27,00	81,00	0,860
	Над 68	88	63,23	68,00	15,74	21,00	87,00	
eGFR изчислена гломерулна филтрация	До 68	10	37,10	38,00	17,80	5,00	67,00	0,015
	Над 68	87	23,03	22,00	15,15	4,00	66,00	
BMI	До 68	10	24,70	24,00	3,23	20,00	31,00	0,146
	Над 68	85	27,55	26,00	5,60	20,00	44,00	
Калций	До 68	10	2,40	2,37	0,14	2,21	2,68	0,053
	Над 68	87	2,24	2,30	0,24	1,61	2,76	
Фосфор	До 68	10	1,20	1,17	0,31	0,60	1,62	0,141

	Над 68	85	1,58	1,28	0,75	0,80	4,50	
Давност на заболяването	До 68	10	2,40	0,50	3,84	0,00	12,00	0,181
	Над 68	87	3,40	2,00	3,81	0,00	22,00	
Алкална фосфатаза	До 68	10	91,90	88,00	22,92	56,00	132,00	0,826
	Над 68	87	104,94	93,00	65,71	21,00	586,00	
FGF-23	До 68	10	1324,80	182,00	2456,47	71,00	6948,00	0,065
	Над 68	88	1378,32	399,00	2776,13	61,00	21279,00	

Отчита се статистически значимо повишение на стойностите на ПТХ в хода на намалението на гломерулната филтрация. ($p=0,015$)

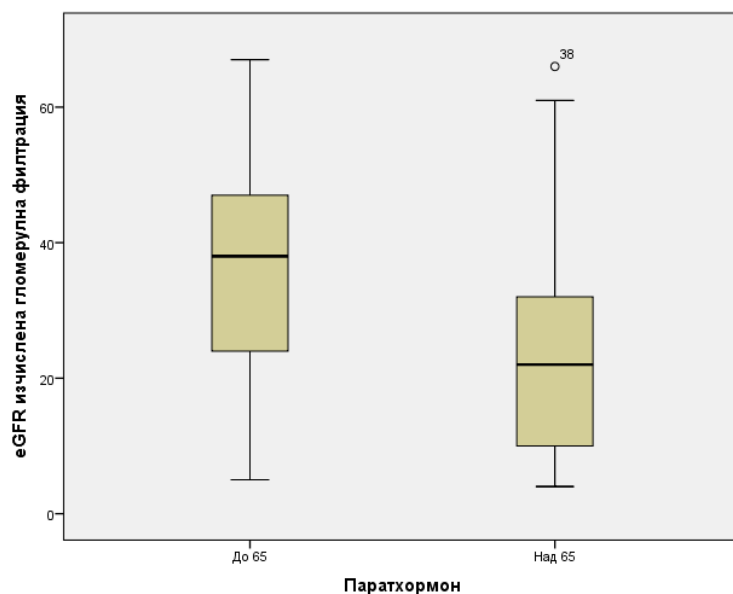
Повишението на стойностите на калций и FGF-23 са също много близки до статистически значимите (съответно $p=0,053$ и $p=0,065$)

Разпределението на пациентите по възраст, давност на нефрологичното заболяване, eGFR, BMI, стойности на калций и фосфор спрямо стойностите на ПТХ в норма и отклонение е представено на *Фигура 10*, *Фигура 11*, *Фигура 12*, *Фигура 13* и *Фигура 14*.

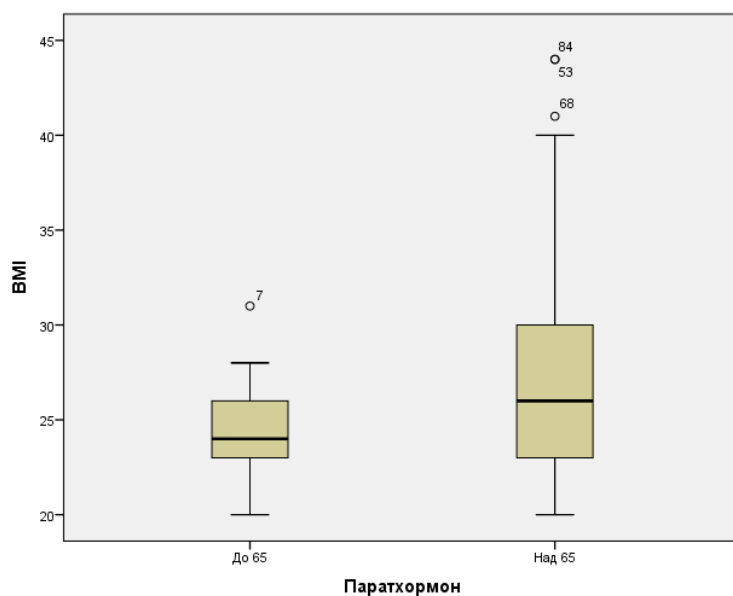


Фигура 10. Разпределение на пациентите по възраст спрямо стойностите на ПТХ в норма и отклонение

Не се отчита връзка между възрастта и повишението на стойностите на ПТХ.

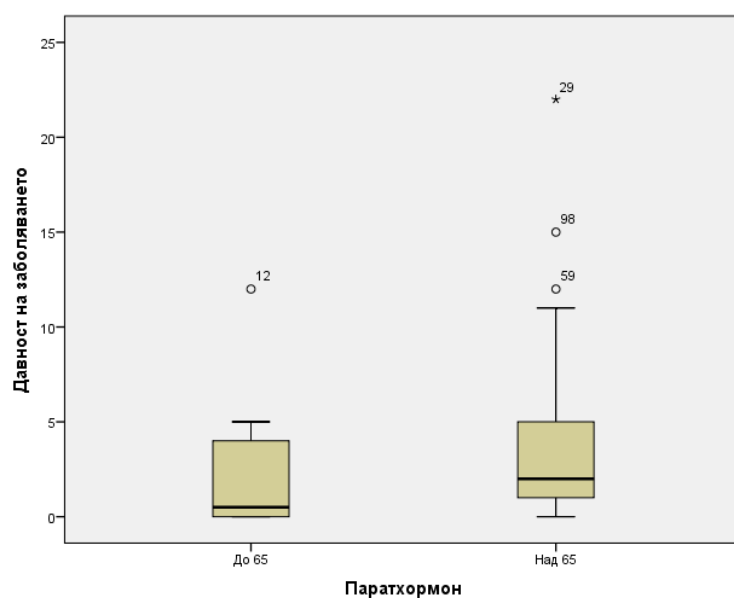


Фигура 11. Разпределение на стойностите на eGFR спряво ПТХ в норма отклонение



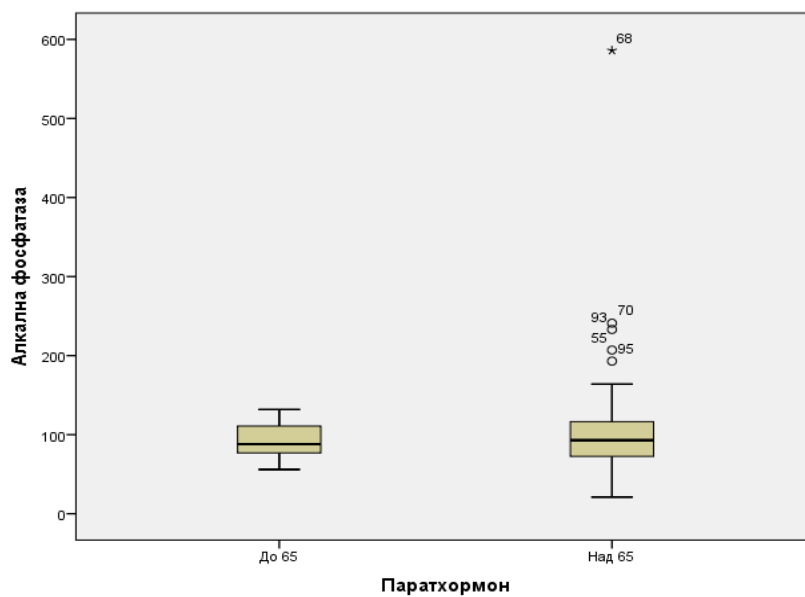
Фигура 12. Разпределение на стойностите на BMI спрямо ПТХ в норма и отклонение

Не се отчита статистически значима промяна на Паратхормона в зависимост от ВМІ
($p=0,146$)



Фигура 13. Разпределение на данните за давност на заболяването спрямо стойностите на ПТХ в норма и над норма

Не се отчита статистически значима зависимост на стойностите на ПТХ от давността на заболяването ($p=0,181$)



Фигура 14. Разпределение на стойностите на АФ спрямо тези на ПТХ в норма и над норма

Не се отчита статистически значима промяна в стойностите на Алкалната фосфатаза при промяна в стойности на ПТХ

Честотата на някои основни фактори и връзката им с повишените стойности на ПТХ:

Честотата на някои основни фактори (пол, АХ, Захарен диабет, Сърдечна недостатъчност, наличие на онкологично заболяване, наличие на хематологично заболяване, основно бъбречно заболяване - гломерулонефрит или тубулоинтерстициален нефрит, бъбречно-заместващо лечение – хемодиализа, остра бъбречна недостатъчност, бъбречна трансплантация, прием на калцитриол, прием на парикалцитол) и връзката им с повишените стойности на ПТХ са представени на Таблица 6.

Таблица 6. Честота на някои основни фактори и връзката им с повишените стойности на ПТХ

Показател		Паратхормон		Общо n(%)	p
		До 65 n(%)	Над 65 n(%)		
Пол	Мъже	5 (50)	50 (56,8)	55 (56,1)	0,745
	Жени	5 (50)	38 (43,2)	43 (43,9)	
Артериална хипертония	Не	1 (10)	5 (5,7)	6 (6,2)	0,489
	Да	9 (90)	82 (94,3)	91 (93,8)	
Захарен диабет	Не	6 (60)	57 (65,5)	63 (64,9)	0,737
	Да	4 (40)	30 (34,5)	34 (35,1)	
Сърдечна недостатъчност	Не	7 (70)	58 (66,7)	65 (67)	1,000

	Да	3 (30)	29 (33,3)	32 (33)	
Онкологично заболяване	Не	9 (90)	82 (94,3)	91 (93,8)	0,489
	Да	1 (10)	5 (5,7)	6 (6,2)	
Основно бъбречно заболяване – Гломерулонефрит	Не	6 (60)	50 (57,5)	56 (57,7)	1,000
	Да	4 (40)	37 (42,5)	41 (42,3)	
Основно бъбречно заболяване – Тубулоинтерстициален нефрит	Не	4 (40)	38 (43,7)	42 (43,3)	1,000
	Да	6 (60)	49 (56,3)	55 (56,7)	
Хемодиализа	Не	9 (90)	76 (87,4)	85 (87,6)	1,000
	Да	1 (10)	11 (12,6)	12 (12,4)	
Прием на Калцитриол	Не	6 (60)	67 (77,9)	73 (76)	0,245
	Да	4 (40)	19 (22,1)	23 (24)	
Прием на Парикалцитол	Не	10 (100)	85 (98,8)	95 (99)	1,000
	Да	0 (0)	1 (1,2)	1 (1)	
Остра бъбречна недостатъчност	Не	9 (90)	74 (85,1)	83 (85,6)	1,000
	Да	1 (10)	13 (14,9)	14 (14,4)	
бъбречна трансплантация	Не	10 (100)	84 (96,6)	94 (96,9)	1,000
	Да	0 (0)	3 (3,4)	3 (3,1)	
Хематологично заболяване	Не	9 (90)	86 (98,9)	95 (97,9)	0,197
	Да	1 (10)	1 (1,1)	2 (2,1)	
Алкална фосфатаза	Норма	9 (90)	66 (75,9)	75 (77,3)	0,447

	Над норма	1 (10)	21 (24,1)	22 (22,7)	
--	--------------	--------	-----------	-----------	--

Не се отчита статистически значима промяна в ПТХ спрямо факторите възраст, ВМІ, Захарен диабет, АХ, онкологично и хематологично заболяване, СН, основното нефрологично заболяване – предимно гломерулно или тубулоинтерстициално увреждане, ОБН, стойностите на АФ, бъбречна трансплантация, прием на Парикалцитол или Калцитриол.

Оценка силата на ефекта на eGFR върху нивата на ПТХ:

Силата на ефекта на eGFR върху нивата на ПТХ е представена на *Таблица 7*.

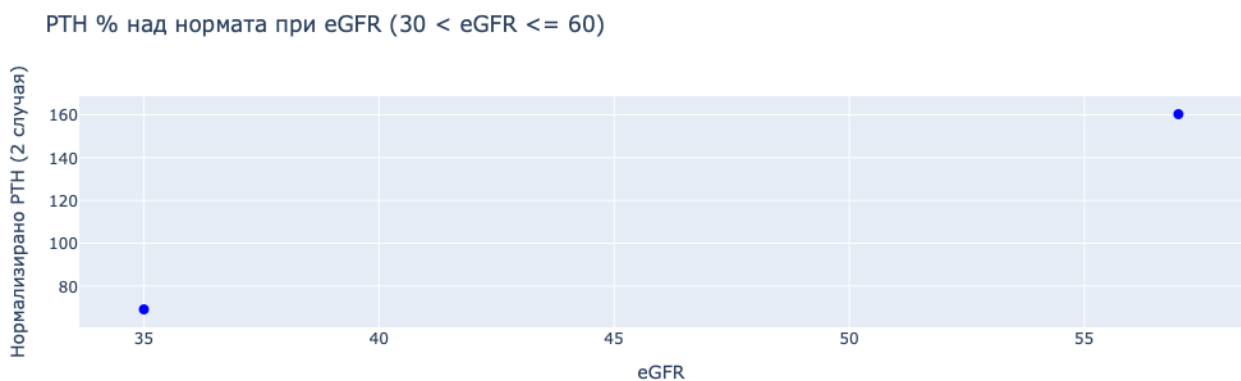
Таблица 7. Сила на ефекта на eGFR върху нивата на ПТХ

Фактори	OR	95%CI		p
eGFR	0,949	0,911	0,989	0,013

Увеличение от една единица в eGFR води до намаляване на шансовете за ПТХ да бъде над нормата с 5,1%

Промяна на стойностите на ПТХ при eGFR между 30 ml/min и 60 ml/min:

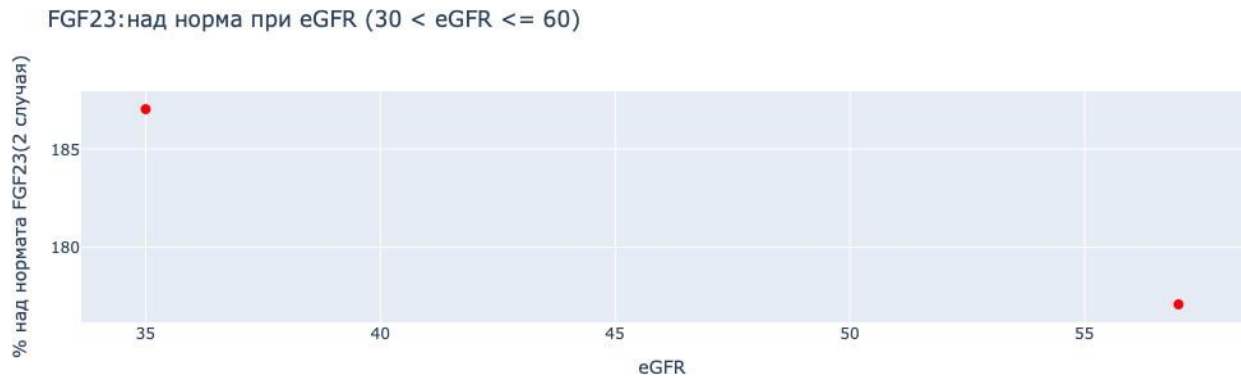
Данните са представени на *Фигура 15*.



Фигура 15. Стойности на ПТХ при eGFR между 30 ml/min и 60 ml/min

Промяна на стойностите на FGF-23 при стойност на eGFR между 30 ml/min и 60 ml/min:

Данните са представени на *Фигура 16*.

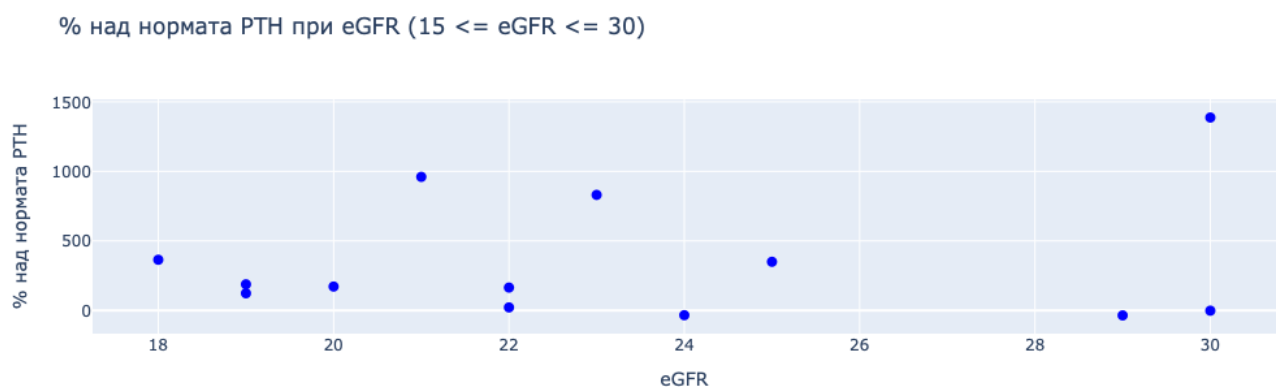


Фигура 16. Промяна на стойностите на FGF-23 при стойност на eGFR между 30 ml/min и 60 ml/min

Средната стойност на FGF23 е над нормата (182.06 %) за интервала, където eGFR е между 30 ml/min и 60 ml/min.

Промяна на стойностите на ПТХ при eGFR между 15 ml/min и 30 ml/min:

Данните са представени на *Фигура 17*.

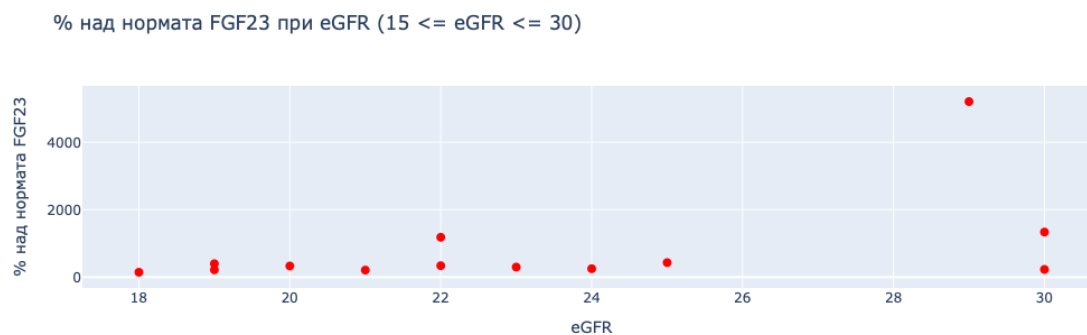


Фигура 17. Стойности на ПТХ при eGFR между 15 ml/min и 30 ml/min

Средната стойност на ПТХ е над нормата (345.59 %) за интервала, където eGFR е между 15 ml/min и 30 ml/min.

Промяна на стойностите на FGF-23 при eGFR между 15 ml/min и 30 ml/min:

На *Фигура 18*, са показани стойностите на FGF-23 при пациентите с eGFR между 15 ml/min и 30 ml/min

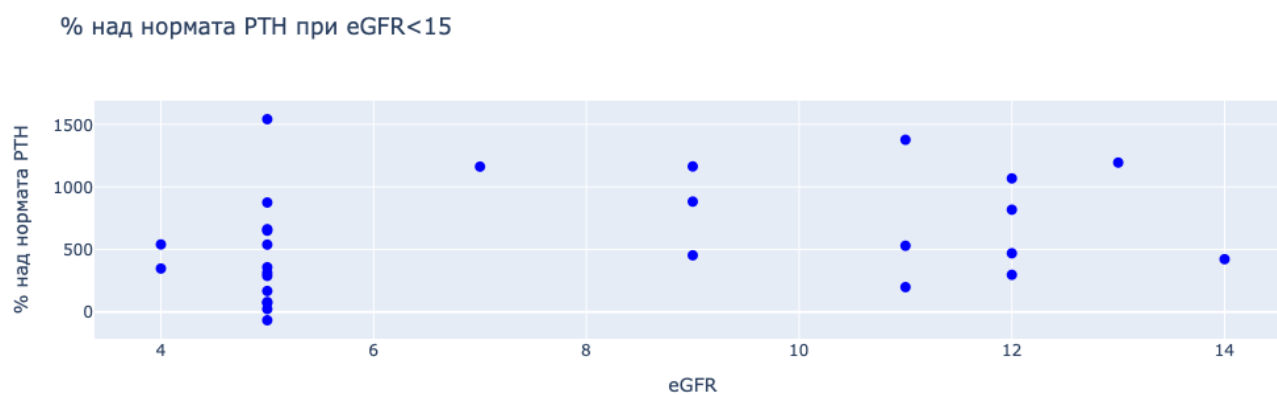


Фигура 18. Стойности на FGF-23 при пациенти с eGFR между 15 ml/min и 30 ml/min

Изчислената средна стойност на FGF23 е над нормата (812.16 %) за интервала, където eGFR между 15 ml/min и 30 ml/min

Промяна на стойностите на ПТХ при eGFR под 15 ml/min:

На Фигура 19. е показано разпределението на стойностите на ПТХ при пациентите с eGFR под 15 ml/min.



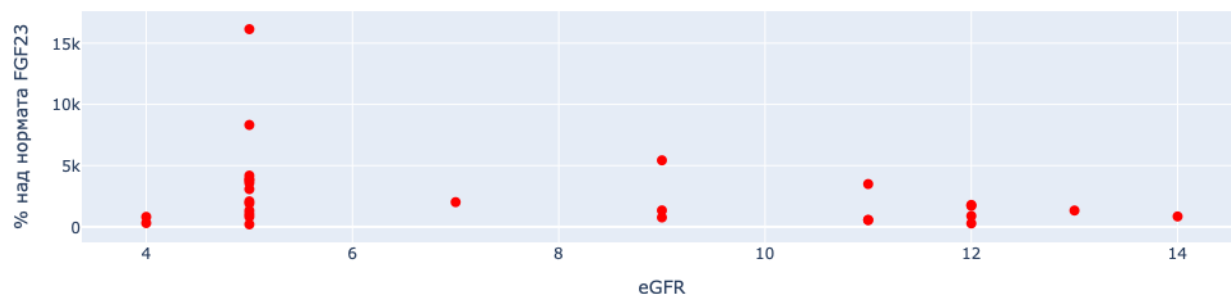
Фигура 19. Разпределение на стойностите на ПТХ при пациентите с eGFR под 15 ml/min.

Средната стойност на ПТХ е над нормата (586.50 %) за интервала eGFR < 15 ml/min

Промяна на стойностите на FGF-23 при eGFR под 15 ml/min:

На *фигура 20.* са представени данните за стойностите на FGF-23 при пациентите с eGFR под 15ml/min

% над нормата FGF23 при eGFR<15



Фигура 20. Разпределение на стойностите на - при пациентите с eGFR под 15 ml/min

Средна стойност на FGF23 е над нормата (2588.22 %) за интервала eGFR <15.

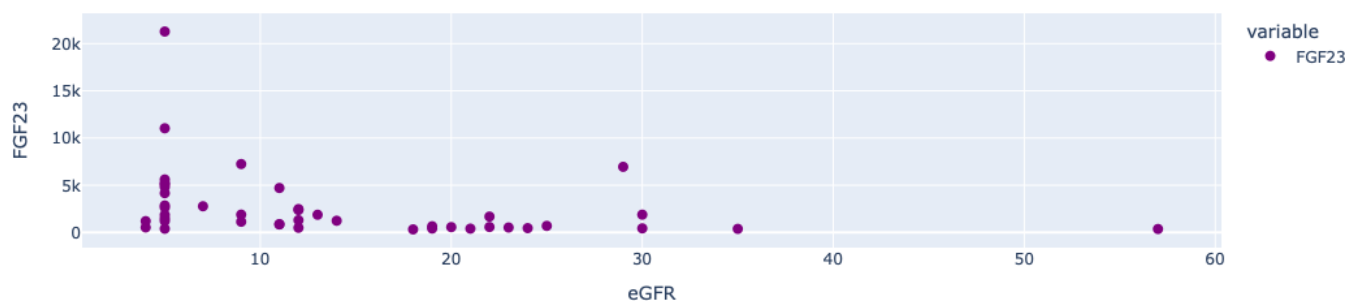
Обобщените резултати са представени в *Таблица 8:*

	30 < eGFR <= 60	15 <= eGFR <= 30	['eGFR'] <15
PTH	115%	345,59%	586,50%
FGF23	182,06%	812,16%	2588,22%

Таблица 8. Процентно увеличение на FGF-23 и ПТХ в стадии 3, 4 и 5 на ХБЗ

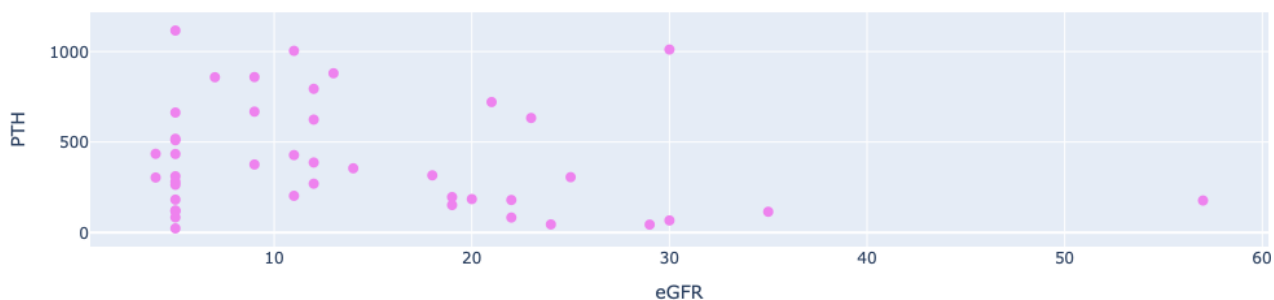
На *Фигура 21.* и *Фигура 22.* са представени графики, показващи вариациите на FGF23 и ПТХ при намаляване на eGFR.

FGF23 с увеличение на eGFR



Фигура 21. Вариации на стойностите на FGF-23 при промяна на eGFR

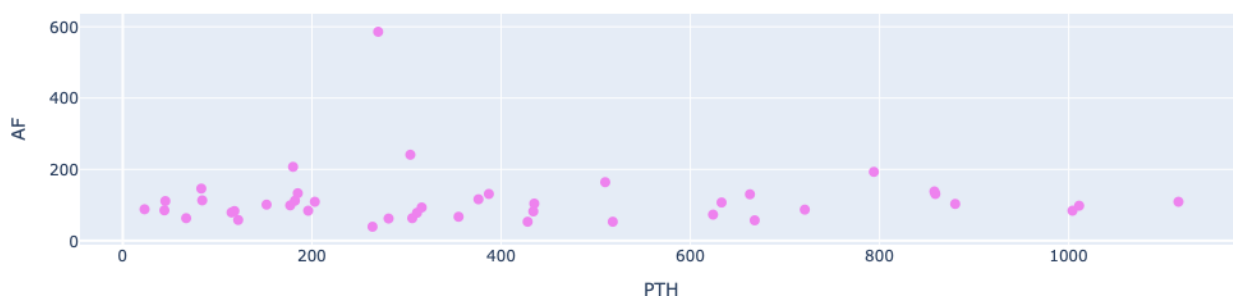
PTH с увеличение на eGFR



Фигура 22. Вариации на стойностите на ПТХ при промяна на eGFR

Промяна в стойностите на АФ при повишение на ПТХ:

На Фигура 23. е показана връзката между промените на АФ и ПТХ .
АФ при увеличение на РТН



Фигура 23. Промяна в стойностите на АФ при повишение на ПТХ

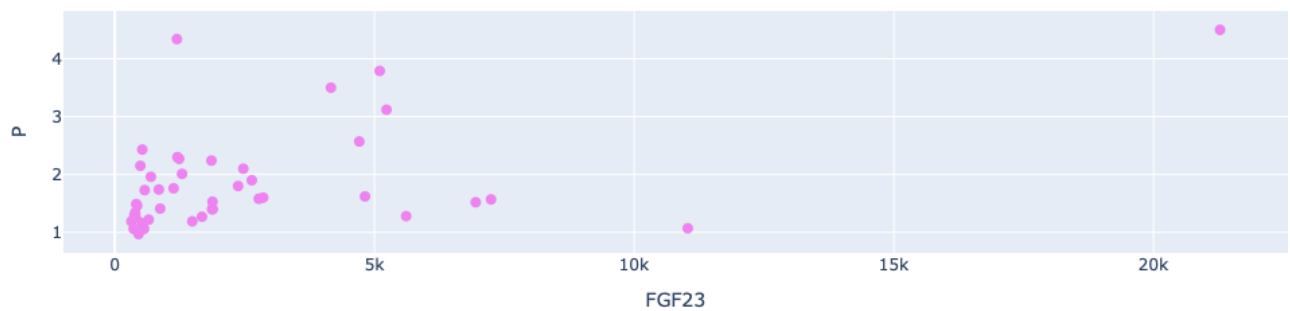
Няма ясно изразена линейна зависимост между ПТХ и АФ. Стойностите на АФ варират в широк диапазон при различни стойности на ПТХ, което показва, че увеличаването на ПТХ не води до пропорционално увеличение или намаление на АФ.

Независимо от стойността на ПТХ, АФ не се увеличава значително.

Връзка между повишението на FGF 23 и стойностите на P:

Връзката между повишението на FGF- 23 и стойностите на фосфора е представена на Фигура 24., Фигура 25., Фигура 26.

P при увеличение на FGF23



Фигура 24. Зависимост на FGF-23 от стойностите на серумния фосфор

Линейна Регресия между FGF23 и P



Фигура 25. Зависимост между FGF-23 и стойностите на серумния фосфор (линейна регресия)



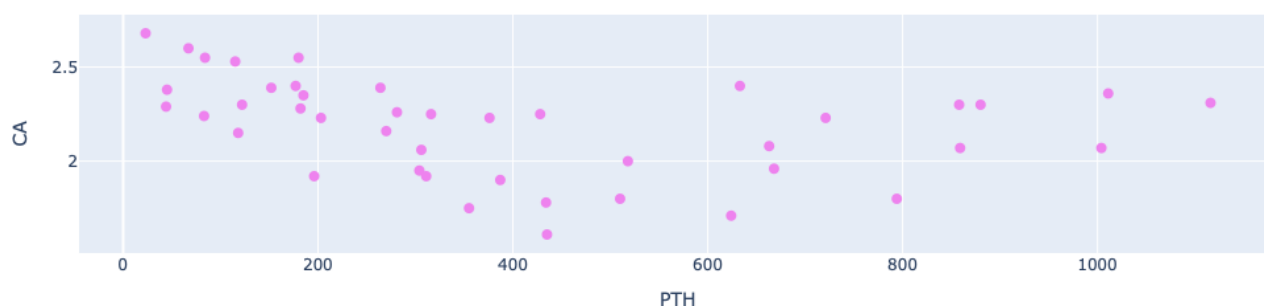
Фигура 26. Зависимост между FGF-23 и стойностите на серумния фосфор (частична регресия)

Между нивата на фосфор и FGF-23 съществува позитивна връзка, което означава, че нивото на фосфор може да има статистически значим ефект върху FGF-23.

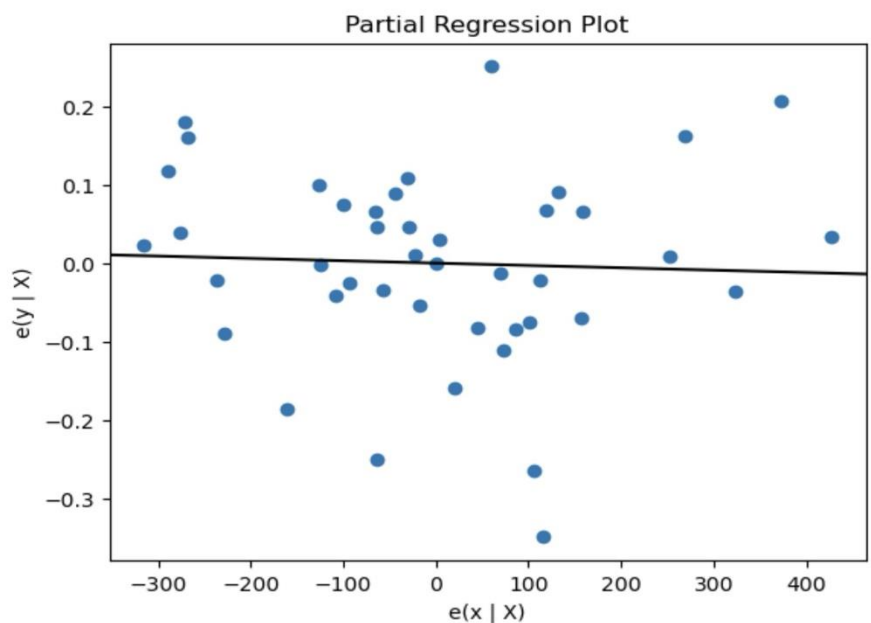
Връзка между повишението на ПТХ и стойностите на серумния Калций:

Промяната в стойностите на серумния Калций при увеличение на ПТХ са показани на *Фигура 27. и Фигура 28*

СА при увеличение на РТН



Фигура 27. Стойности на серумния калций при различни нива на ПТХ



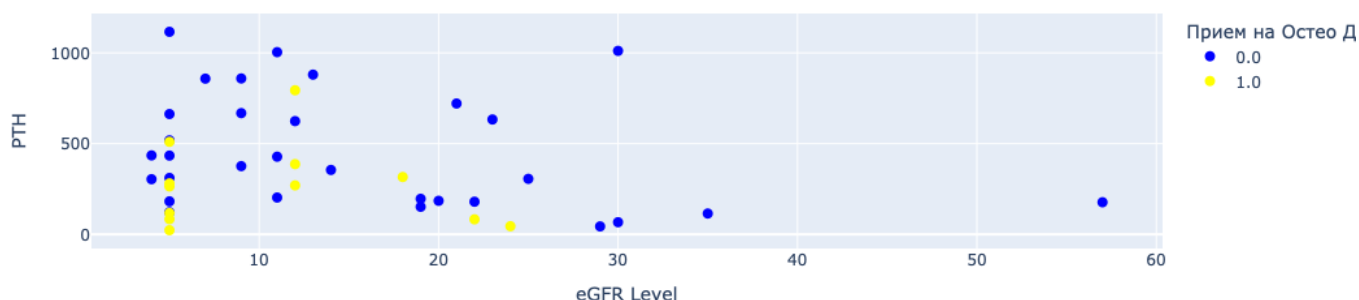
Фигура 28. Стойности на серумния калций при различни нива на ПТХ
(частична регресия)

Няма ясно изразена линейна зависимост между ПТХ и серумния калций

Вариации в стойностите на ПТХ при пациенти с идентична eGFR, приемащи Калцитриол и такива, които не приемат Калцитиол:

Фигура 29. показва вариациите в стойностите на ПТХ при пациенти с идентична eGFR, приемащи Калцитриол и такива, които не приемат Калцитиол.

PTH при Прием на Остео Д



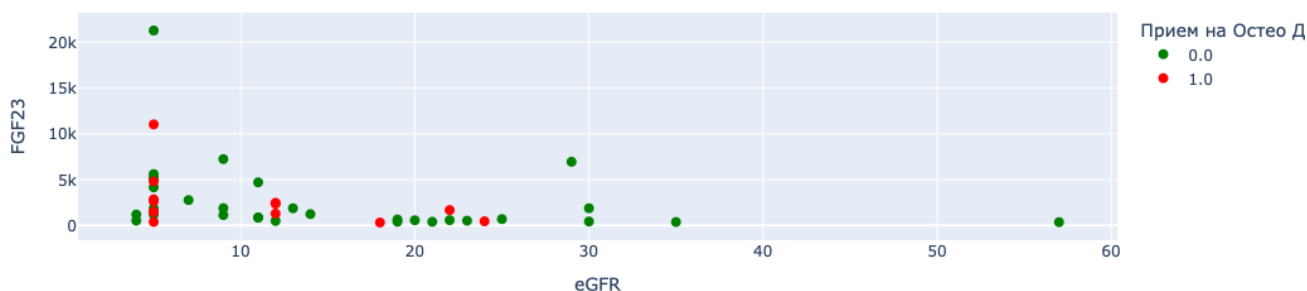
Фигура 29. Вариации в стойностите на ПТХ при пациенти с идентична eGFR, приемащи Калцитриол и такива, които не приемат Калцитиол

Графиката илюстрира потенциална връзка между приема на калцитриол и нивата на ПТХ. Пациентите с прием на Калцитриол имат по-ниски нива на паратхормон, което показва ефективност на медикамента за регулиране на ПТХ. Тези, с по-високи стойности на ПТХ не приемат Калцитриол, което предполага връзка между липсата лечение и повишените стойности на ПТХ.

Вариации в стойностите на FGF-23 при пациенти с идентична eGFR, приемащи Калцитриол и такива, които не приемат Калцитиол:

Вариациите в стойностите на ПТХ при пациенти с идентична eGFR, приемащи Калцитриол и такива, които не приемат Калцитиол са показани на Фигура 30.

FGF23 при Прием на Остео Д



Фигура 30. Вариации в стойностите на FGF-23 при пациенти с идентична eGFR, приемащи Калцитриол и такива, които не приемат Калцитриол

Графиката не показва ясна тенденция, която да потвърждава, че пациентите, които приемат Калцитриол, имат значително по-слабо повишение на FGF23 в сравнение с тези, които не приемат, при еднакви стойности на eGFR. Въпреки, че има вариации в нивата на FGF23, разликите между групите не са достатъчно изразени, за да се направи заключение, че приемът на Калцитриол има силно влияние върху FGF23, когато eGFR е константна. Следователно, няма достатъчно доказателства, че приемът на Калцитриол води до по-слабо повишение на FGF23 при същите нива на eGFR.

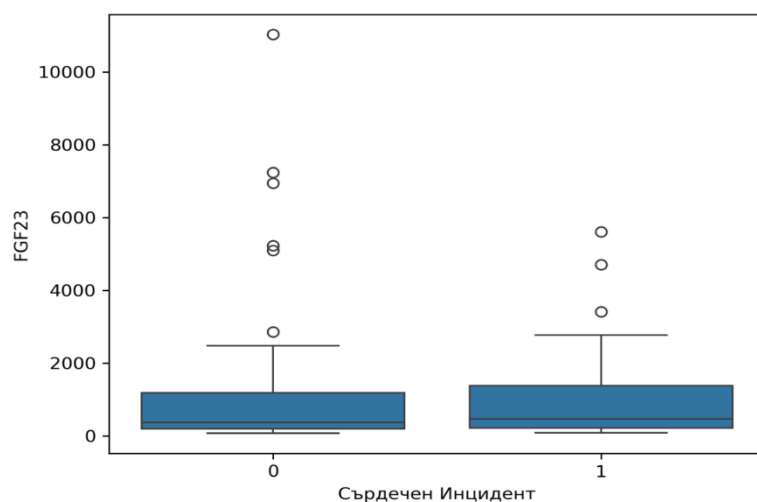
Влияние на ПТХ и FGF23 за наличие на големи сърдечносъдови инциденти - миокарден инфаркт или исхемичен мозъчен инсулт.

Изследването е извършено върху извадка от 102 пациенти, като е приложена логистична регресия, за да оценим потенциалното влияние на ПТХ и FGF23 върху риска от сърдечносъдови инциденти (миокарден инфаркт или исхемичен мозъчен инсулт).

Таблица 9. Резултати от логистичната регресия:

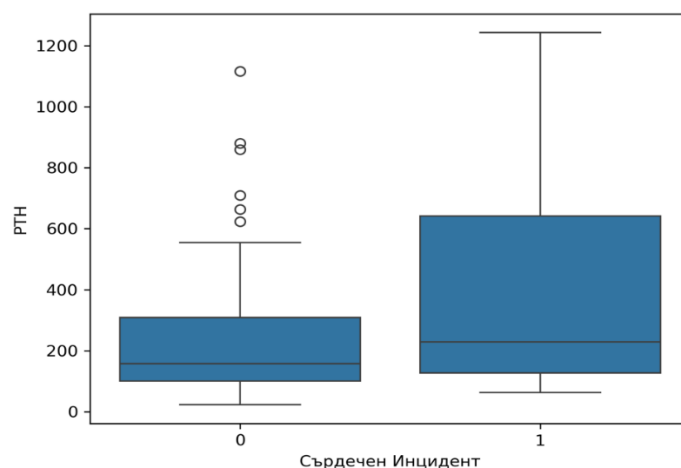
Променлив а	коэффициент	Процентно изменение на шансовете за сърдечен инцидент при увеличение с една единица на всеки от индикаторите	p	Статистическо значение на p
Константа	-5.8267		0.000	
FGF23	-3.688e-05	49,999%	0.848	Няма статистическа значимост
ПТХ	0.0026	50,064%	0.009	Статистическа значим с по-високо p
Възраст	0.0641	51,601 %	0.002	Статистическа значимост

Резултатите от логистичната регресия: не установи статистически значим ефект на FGF-23 за наличието на сърдечносъдови инциденти (инфаркт или инсулт). Установи се статистически значимо влияние на ПТХ, макар и с много нисък коефициент.



Фигура 31. Влияние на стойностите на FGF-23 за наличие на сърдечносъдов инцидент

От този boxplot се вижда, че разпределението на нивата на FGF23 е много сходно и в двете групи. Това съвпада с резултатите от логистичната регресия, която не установи статистически значим ефект на FGF23 върху сърдечните инциденти (инфаркт или инсулт). Освен това самият коефициент е много нисък, което подсказва за минимално или дори липсващо въздействие — поне в рамките на настоящата извадка от 102 пациенти



Фигура 32: Влияние на ПТХ за наличие на сърдечносъдов инцидент

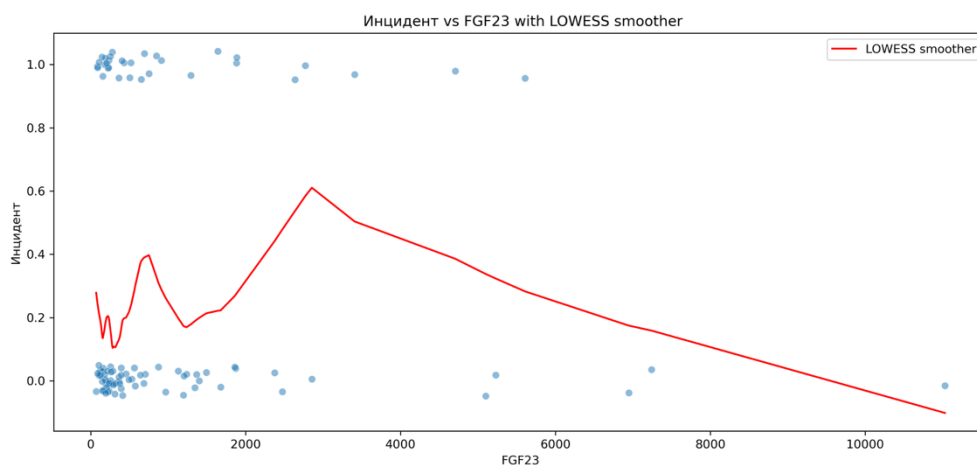
Вторият боксплот представя малко по-различна картина при анализа на зависимостта между ПТХ и целевата променлива. Този резултат се вижда и от резултатите от логистичната регресия.

В този случай изглежда, че увеличението на ПТХ с една единица се свързва с 50,64% вероятност за настъпване на сърдечен инцидент (инсулт или инфаркт). Това показва,

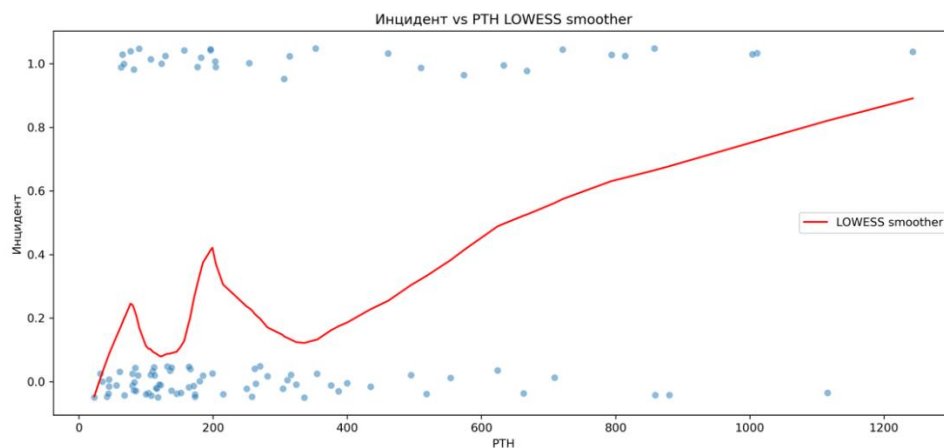
че променливата има известен ефект, макар че коефициентът ѝ е нисък — оценен на приблизително 0,64%.

Използван е също и методът **LOWESS Smoother** (Locally Weighted Scatterplot Smoothing)

Целта е да се провери дали съществуват нелинейни връзки между независимите променливи и целевата променлива (в случая — наличие на сърдечен инцидент).



Фигура 33. Влияние на FGF-23 за наличие на сърдечносъдов инцидент



Фигура 34. Влияние на ПТХ за наличие на сърдечносъдов инцидент

От фигурите се потвърждава изводът от логистичната регресия — а именно, че ефектът на **FGF23** върху целевата променлива не е статистически значим.

При **ПТХ** се наблюдава известен потенциален ефект

6 Дискусия

Дизайнът на проучването, резултатите които получихме, корелационните зависимости които установихме между лабораторни и клинични показатели, както и богатата литература която проследихме ни дават основание да насочим дискусията в няколко посоки.

Може ли изследването на FGF-23 да ни помогне по-точно да определим наличието и тежстта на костно-минералните нарушения при пациентите с ХБЗ, а с това и рискът за развитие на ренална костна болест, сърдечносъдови и други усложнения при пациентите с ХБЗ?

В кои случаи това изследване има предимства пред широко използваните към момента лабораторни маркери - интактен ПТХ, серумни нива на калций и фосфор и АФ с оглед проследяване на пациентите с ХБЗ и определяне на тяхната терапия?

Покачването на FGF-23 започва в ранните етапи на ХБЗ

От направените анализи се доказва, че покачването на FGF-23 започва още в ранните етапи на ХБЗ – ХБЗ стадий G3a. При пациентите с eGFR под 60 ml/min се наблюдават повишени стойности на FGF-23, като с намаляване на ГФ серумните нива на FGF-23 нарастват значително.

Повишените нива на FGF-23 се асоциират с увеличаване на албуминурията и по-бърза прогресия на ХБЗ. Това показва проучване, публикувано в Journal of American society of nephrology 2015 г., чиито резултати доказват позитивна връзка между високите нива на FGF 23 и албуминурията .

Друго изследване, публикувано в Clinical Kidney Journal през 2023 г., анализиращо данните от анализа на 329 пациента с ХБЗ, имащо за цел да установи ролята на FGF-23 и Копептин /биомаркер за водно-електролитен балас и сърдечно-съдови и бъбречни заболявания/ и връзката им със събития, като удвояване на серумния креатинин, необходимост от започване на диализа и смърт по всякаква причина. Такава връзка се доказва за FGF- 23, но не и за копептин.

Тези данни определят FGF-23, като важен лабораторен маркер в ранните фази при диагностициране на заболяването с оглед скрининг на пациенти с риск от бърза прогресия на ХБЗ, както и такива с риск от тежко протичащи усложнения.

Тези данни показват, че терапията на Костно-минералните нарушения следва да започне още в ранните фази на заболяването много преди да са налице отклонения в серумните нива на калций и фосфор.

Намалението на eGFR увеличението на FGF-23 и ПТХ са взаимосвързани процеси

От направените анализи се установи, че намаляването с една единица в eGFR увеличава шансовете за FGF-23 да бъде над нормата с 10,7%

Увеличение от една единица в Паратироиден хормон увеличава шансовете за FGF-23 да бъде над нормата с около 86%.

Влошаването на бъбречната функция оказва директно влияние върху нивата на ПТХ и FGF-23. Те са ранните маркери за промяна в процесите на ремоделиране на костта с цел поддържане на калциево-фосфорната хомеостаза.

Акцентирайки върху ранното започване на нискофосфатна диета намаляваме значително риска от развитие на тежки костни промени, свързани с вторичния хиперпаратиреоидизъм, както и левокамерна хипертрофия и сърдечна недостатъчност – усложнения предизвикани от ефектите на FGF-23 върху миокарда.

С напредване на бъбречната недостатъчност тези промени ескалират и стават все по-трудни за лечение.

Изследването само на ПТХ не е достатъчно за да добием представа за характера и степента на костно-минералните нарушения при пациентите с ХБЗ.

Повишение на ПТХ и FGF-23 в различните стадии на ХБЗ

- при пациентите с ХБЗ 3ст. с eGFR 30-60ml/min увеличението на FGF-23 е 182% спрямо 115% на ПТХ.

- При пациентите с ХБЗ 4ст. с eGFR 30-60ml/min тези стойности са 812% за FGF-23 и 345% за ПТХ.

- При ХБЗ 5ст. това увеличение е съответно 2588% за FGF-23 и 586% за ПТХ.

В стадий 3 на ХБЗ е налице близо 200% увеличение на FGF-23, което нараства до 800 в стадий 4 и 2590% в стадий 5.

Пациентите с ХБЗ 2ст с eGFR над 60 ml/min рядко биват изследвани в насока вторичен хиперпаратиреоидизъм. Както се вижда от този анализ, промените в ПТХ са по-слабо изразени, сравнено с тези на FGF-23, особено в по-ранните стадии на ХБЗ. Наличието на повишение 182% в стадий 3, навежда на мисълта, че промените в нивата на FGF-23 са налице и в по-ранните стадии на ХБЗ.

Прави впечатление, че с напредване на бъбречната недостатъчност стойностите на ПТХ се увеличават от 115 на 586%

При FGF-23 увеличението е от 182 на 2590%.

В сравнение с FGF-23, нивата на ПТХ остават сравнително стабилни с напредване на бъбречната недостатъчност. Големите промени са именно в синтеза от остеоцитите на фосфатонина FGF-23. Той е по-динамично променящ се и с голямо клинично значение. FGF-23 е „липсващото парче от пъзела“ в патогенезата на Костно-минералните нарушения и повишеният сърдечносъдов риск при пациентите с ХБЗ. Предвид факта, че FGF-23 предизвиква дозозависима миокардна хипертрофия, поради наличието на FGF-23 рецептори в кардиомиоцитите, то можем да направим съвсем логична връзка между лавинообразно повишаващите се нива на FGF-23 и тежките форми на ренална хипертония и ритъмни нарушения с напредване на ХБЗ. Това ни дава основание да приемем, че поддържането на по-ниски нива на FGF-23 с напредване на бъбречната недостатъчност е критично важно за намаляване на сърдечносъдовите заболявания и преждевременна смърт от сърдечносъдови усложнения.

Връзка между нивата на серумния фосфор и FGF-23

Друг много важен резултат от проучването е доказването на статистически значима връзка между нивата на серумния фосфор и нивата на FGF-23 с ниво на значимост $p=0,014$.

Увеличение от една единица в серумните нива на Фосфор увеличава шансовете за FGF-23 да бъде над нормата с 3856,7% или шансовете са около 39 пъти по-високи.

Основният патогенетичен механизъм за възникване на Костно-минералните нарушения при ХБЗ е фосфатната ретенция. Нивата на фосфор в кръвта оказват голямо влияние върху нивата на FGF-23, а с това и на ПТХ и клиничните прояви на Костно-минералните нарушения при ХБЗ.

Клинично хиперфосфатемията се свързва с ендотелна дисфункция и съдова калцификация тип Monckelberg.

Добре проучени са ефектите на хиперфосфатемията по отношение на PWV. Проучването MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) доказва, че при пациентите с нормална или леко ограничена бъбречна функция, повишените нива на фосфор са били свързани с висок ankle-brachial индекс, което е маркер за ригидност на артериите на долните крайници.

Други по-големи проучвания, изследващи резистентността на артериите, измерена чрез пулсовата вълна при пациенти с ХБЗ с eGFR 51-19мл/мин не установяват връзка със серумните нива на фосфора. Те обаче установяват такава зависимост с възрастта, систолното АН, пола /по-високо при жените/, расата /по-високо при черната раса/ и със степента на бъбречна недостатъчност.

При пациентите на хронична диализа хиперфосфатемията се свързва с повишена смъртност.

Оказва се обаче, че това важи и за пациентите в преддиализен стадий. А дори някои проучвания доказват такава зависимост и при хората в общата популация, където горнограничните серумни нива на фосфатите се асоциират с повишен сърдечносъдов риск.

Високите нива на фосфор от една страна провокират ендотелна дисфункция и съдова калцификация тип Monckelberg , от друга стимулират остеоките да синтезират FGF-23.

Всичко това потвърждава водещата роля на фосфатната ретенция в патогенезата на СКД-MBD. То също така ни насочват към най-успешните терапевтични стратегии, а именно тези свързани с намаляване серумните нива на фосфатите. Потвърждават се ползите от ранно започване на нискофосфатна диета, използването на медикаменти от групата на фосфатоуловителите и не на последно място избор на диализни методи с максимално добро почистване на фосфатите.

Тъй като повишаването на серумните нива на фосфор се появява късно в развитието на Костно-минералните нарушения при ХБЗ, то появата на хиперфосфатемия е белег, за изчерпване на компенсаторните механизми за поддържане на калциево-фосфорната хомеостаза.

Нивата на фосфор в кръвта не са надежден маркер за проследяване на пациентите по отношение на лечението.

Лабораторното проследяване по отношение на фосфатната ретенция би следвало да бъдат именно нивата на FGF-23.

Липсва статистически значима връзка между нивата на Калций и тези на ПТХ и FGF-23

В направено проучване не се доказва статистически значима връзка между нивата на калция с ниво на значимост $p=0,171$ за FGF-23 и $p=0,053$ за ПТХ.

Подобни данни са представени и от много други автори

Те категорично показват несъстоятелността на провежданата в миналото калцийзаместителна терапия при пациентите с ХБЗ.

Оказва се обаче, че лечението с калциеви препарати при пациентите с ХБЗ не само не носи ползи по отношение на Костно-минералните нарушения и фрактурния риск, но в дългосрочен план оказва негативно влияние по отношение на съдовата калцификация и отлагането на калций в сърдечните клапи.

В проучването на Marc Vervollet изследващо непосредственото влияние на промените в серумните нива на калций, фосфор, ПТХ, Витамин Д, магнезий и FGF-23 по отношение на съдовата еластичност, оценена чрез промяна в PWV на големите артериални съдове се доказва, че по-високите нива на калций влошават съдовата еластичност. Резките промени в нивата на ПТХ след паратиреоидектомия или лечение с калцимиметици водят до подобрене на съдовата еластичност. Такава зависимост не се доказва при повишаване нивата на FGF-23 и фосфор.

Проучвания, правени при диализни пациенти доказват, че намаляването на калция в диализния разтвор води до редукция на артериалните калцификати, както за кратък период от време, така и в дългосрочен план.

Проучване направено при 20 пациента на хемодиализа, показва, че промяна в концентрацията на калция от 1,75 на 1,5ммол/л за 6 месеца води до подобрене на аортната PWV 15,48 на 12,88, като периферната PWV е останала непроменена.

Липсата на статистически значима връзка между нивата на калций и тези на ПТХ и FGF-23 доказва несъстоятелността на калциевта суплементация при пациентите с ХБЗ, а проучването на Marc Vervollet доказва, че подобни терапевтични стратегии се отразяват негативно по отношение на съдовата еластичност.

Основният стимул за секрецията на ПТХ от паращитовидните жлези при липса на ХБЗ е именно хипокалциемията, най-често в резултат на дефицит на Витамин Д3. Този факт механично бива пренесен и прилаган при пациентите с ХБЗ, което е терапевтична грешка.

При пациентите с ХБЗ обаче е налице друг патогенетичен механизъм за възникване на вторичния хиперпаратиреоидизъм. Водеща роля при тези пациенти има дефицита

на 1-25 Дихидроксид Вит Д3, в следствие на потискане на скоростоопределящия ензим алфа-1-хидроксилаза. Инхибирането на алфа-1-хидроксилазата е пряк резултат от повишените нива на FGF-23.

Това прави и терапевтичния подход при пациентите с ХБЗ по-различен и в голяма степен обяснява неефективността на калциевата суплементация при пациентите с ХБЗ по отношение на хиперпаратиреоидизма, дори при пациентите със серумни нива на калций под нормата.

Съществуват множество данни от литературата, които доказват, че по-високите нива на калций при пациентите с ХБЗ в резултат на калциева суплементация водят до акцелериране процесите на съдова калцификация, а с това и повишен сърдечносъдов риск и смъртност.

Много важен момент в проследяването на пациентите с ХБЗ е именно проследяването по отношение появата и прогресията на съдовите и тъканните калцификати. Това проследяване се осъществява освен с лабораторни изследвания и с образни методи като доплер ехография, рентгенография на коремната аорта, ехокардиография за наличие на калцификати на сърдечните клапи, както и чрез измерване на изследване на PWV.

Лечението с калцимитетици, намаляването на концентрацията на калций в диализния разтвор при пациентите на хроничен диализ са способите с доказан ефект по отношение намаляване на съдовите калцификати при пациентите с ХБЗ.

Връзка между нивата на АФ и ПТХ

В направеното проучване се доказва липса на статистически значима връзка между нивата на АФ и ПТХ с ниво на значимост съответно $p=0,906$ и АФ и FGF-23 с ниво на значимост $p=0,89$. Двете стойности са под прага на статистическа значимост. Това обаче не прави изследването на АФ лабораторен маркер без клинично значение за пациентите с ХБЗ.

Алкалната фосфатаза е лабораторен маркер, повишаващ се в условията на новообразуване на костта. Той отразява активността на остеобластите. Нивата на костната АФ имат висока чувствителност и специфичност при патологично нисък и висок търновър на костта, особено в асоциация с нивата на ПТХ.

Тъй като костните промени при пациентите с ХБЗ са следствие, а не причина за СКД-MBD, това обяснява липсата на ясно изразена връзка между серумните нива на ПТХ, FGF-23 и нивата на АФ.

Въпреки липсата на статистически значима връзка с нивата на ПТХ и FGF-23 е с голямо клинично значение при пациентите с ХБЗ, тъй като серумните нива на общата АФ показва много добра корелация с фрактурния риск и смъртност при пациентите на хроничния диализ, като освен хуморален маркер за изграждане на костта, при тези пациенти повишаването на АФ може също така да е маркер за съдовата калцификация тип Monckelberg.

Според някои автори серумната АФ е лабораторен маркер с по-голямо клинично значение от ПТХ по отношение както на фрактурния риск, така и риска за сърдечносъдови заболявания.

Как влияе приемът на Калцитриол върху нивата на ПТХ и на FGF-23

Много важен извод от така направения дизайн на проучването е, че приемът на Калцитриол води до статистически значимо намаление в стойностите на ПТХ, независимо от степента на бъбречната недостатъчност, измерена с eGFR, но не оказва влияние върху нивата на FGF-23 при същите условия .

Проучванията доказват, че лечението с парентерален калцитриол намалява нивата на ПТХ, но покачва тези на FGF-23, както инвиво, така и инвитро.

Други проучванията показват, че след паратиреоидектомия нивата както на ПТХ, така и на FGF-23 намаляват значително.

Тези данни насочват много автори към извода, че съществува обратна връзка и зависимост между нивата на Калцитриол и тези на FGF-23.

В литературата има също така съобщения, че приемът на Калцитриол повишава нивата на FGF-23 както инвиво, така и в условията на експерименти.

Въпреки, че в годините лечението с Калцитриол по отношение на вторичния хиперпаратиреоидизъм се е наложило, като ефикасно и безопасно не можем да пренебрегнем факта, че то повишава нивата на FGF-23.

В нашето проучване се доказва сигнификантно понижение на ПТХ при пациентите, които приемат Калцитриол спрямо тези които не приемат при еднакви стойности на eGFR.

По отношение на стойностите на FGF-23 не се доказва сигнификантна промяна при пациентите, които приемат Калцитриол, сравнени с тези, които не приемат.

Синтеза и секрецията на Паратхормон се контролира от множество фактори. Най-важните сред тях са нивата на калцитриол, нивата на серумния фосфор, както и активността на FGF-23 и Klotho.

Потискането на скоростоопределящия ензим алфа-1хидроксилаза, отговорен за конверсията на витамин Д3 в неговата биологично активна форма 1-25 Вит Д3 в резултат на повишените нива на FGF-23 е основен патогенетичен механизъм за възникване на вторичния хиперпаратиреоидизъм.

Калцитриолът потиска паращитовидните жлези да произвеждат ПТХ, но по пътя на обратната връзка стимулира осеточитите да произвеждат FGF-23. Остава отворен въпросът в този случай, какви са ползите и какви са рисковете от лечението с Калцитриол.

Понижената активност на ПТХ има доказани ползи по отношение на костните промени и фрактурния риск при пациентите с ХБЗ, но високите нива на FGF-23 имат доказано негативна роля по отношение прогреса на бъбречната недостатъчност и риска от сърдечносъдови увреждания при пациентите с ХБЗ.

Лечението на пациенте с ХБЗ и хиперпаратиреоидизъм с Калцитриол се е наложило в клиничната практика от десетилетия, като ефективно и безопасно. Вероятно предстои в бъдещето да се преоценят неговите ползи и рискове. За разлика от това паратиреоидектомията в годините остава лечение на последен избор, вероятно поради по-честите случаи на адинамична костна болест, както и поради инвазивния си характер. След паратиреоидектомия намаляват стойностите както на ПТХ, така и на FGF-23.

От тези данни може да направим извода, че намалението в стойностите на ПТХ по правило води до намаление на фрактурния риск, но не винаги е свързано с подобрена преживяемост и смъртност. Това е и причината поради която препоръките за таргетни нива на ПТХ варират в толкова широки граници.

При пациентите, които провеждат терапия с Калцитриол е критично важно да се изследват нивата на FGF-23 за обективна преценка по отношение на Косто-минералните нарушения и риска от развитие на левокамерна хипертрофия и сърдечна недостатъчност.

Имайки предвид тези данни считаме, че нискофосфатната диета, използването на фосфатоуловители и диализни техники с добра фосфатна депурация, суплементация

с Вит К1 трябва да е водещо и задължително да съпътства лечението с Калцитриол и неговите аналози.

За съжаление в проучването не бяха включени пациенти, които провеждат лечение с Калцимитетици. Причината за това е реимбурсацията на това лечение само за пациенти на хроничен диализ, като в проучването броя на пациентите на хроничен диализ е малък. В проучването няма включени и пациенти, при които е провеждана паратиреоидектомия.

Влияние на факторите възраст, пол, ВМІ, давност и тип на основното нефрологично заболяване – предимно гломерулно или тубулоинтерстициално, давност на ХБЗ, наличието на Захарен диабет по отношение нивата на ПТХ и FGF-23

По отношение на фактора възраст, не се установи статистически значимо влияние върху нивата, както на ПТХ $p=0,86$, така и на FGF-23 $p=0,54$.

В проучването са включени пациенти във възрастовия диапазон от 27 до 87г. Този голям спектър на пациенти в различна възраст доказва, че факторът възраст, който в здравата популация оказва влияние върху нивата на ПТХ при пациентите с ХБЗ няма такова значение.

В общата популация има проучвания, които доказват, че покачването с възрастта на ПТХ оказва влияние върху когнитивните нарушения.

Може да предположим, че при пациентите с ХБЗ настъпват преждевременни когнитивни нарушения в контекста на хроничния хиперпаратиреоидизъм.

По отношение фактора ВМІ не беше установено статистически значимо влияние върху нивата на ПТХ с ниво на достоверност $p=0,14$ и FGF-23 с ниво на достоверност $p=0,36$

Изследването на ВМІ беше включено в проучването с идеята да оценим, дали пациентите, които имат нездравословен начин на хранене с калориен излишък, имат и по-голям прием на фосфати, а с това и повишени нива на FGF-23 и ПТХ.

В проучването са включени пациенти с нормално телесно тегло, с наднормено тегло и със затлъстяване.

Богатото съдържание на фосфор е отличителен белег на некачествената храна, тъй като при производството на полуфабрикати, газирани напитки се използват консерванти и овкусители с високо съдържание на неорганичен фосфор.

Неорганичният фосфор, за разлика от органичния се усвоява в много голям процент от човешкия организъм. Практиката показва, че приемът на такива храни се наблюдава по-често при пациенти с по-нисък социален статус.

Прекомерният прием на тестени и сладки храни, която е най-честата причина за метаболитен синдром и затлъстяване не оказва влияние върху развитието на Костно-минерални нарушения при пациентите с ХБЗ.

Въпреки тези данни редуцията на телесното тегло при пациентите с наднормено тегло и със затлъстяване е задължителен елемент от лечението и влиза във всички препоръки. Редуцията на телесното тегло при пациенти със затлъстяване доказано намалява протеинурията и риска от бърза прогресия на ХБЗ.

По отношение фактора тип основно нефрологично заболяване предимно гломерулно или предимно тубулоинтерстициално заболяване в проучването не беше установено статистически значимо влияние по отношение нивата ПТХ и на FGF-23. Разграничаването на пациентите по отношение на основното нефрологично заболяване беше направено с цел да установим, дали при пациентите с предимно тубулоинтерстициални увреждания има по-изразено покачване на FGF-23.

Причината да търсим такава връзка е механизмът на действие на FGF-23, а именно потискането на активността на Na/P котранспортер тип II в проксималните тубули. Такава връзка съществува вероятно в много ранните стадии на заболяването, но без някакво практическо значение. Добре известен е фактът, че няма нефрологично заболяване, което да засяга изолирано само гломерула или тубулоинтерстициума, като с напредването на бъбречните заболявания уврежданията по правило засягат всички структури на нефрона.

Давността на ХБЗ е показател, който включихме с цел да установим дали продължителната фосфатна ретенция има кумулиращ ефект по отношение на Костно-минералните нарушения при ХБЗ. Не беше установена подобна зависимост, като коефициентът на достоверност е $p=0,18$ за ПТХ.

Това показва, че Костно-минералните нарушения при ХБЗ са динамичен и постоянно променящ се процес, чиято интензивност зависи от една страна от способността на бъбреците да очистват фосфора, а от друга спазването на нискофосфатен режим или методи за медикаментозно повлияване на фосфорните нива и диализа.

Това доказва и факта, че като повишение на ПТХ и FGF-23 се наблюдава и при пациенти с остро бъбречно увреждане. Остротата на това повишение е причина и за по-различните му клинични характеристики. Има няколко проучвания показват, че то е свързано с много висок риск от настъпване на остри сърдечносъдови усложнение – ритъмни нарушения и белодробен оток и по-голяма смъртност. Тези данни показват, че маркерите за изследване на костно-минерални нарушения FGF-23, ПТХ, калций и фосфор имат клинично значени не само за пациентите с ХБЗ, но и за тези с ОБУ.

Нормализирането на нивата на FGF-23 настъпва няколко месеца след възстановяване на бъбречната функция. При пациентите след бъбречна трансплантация настъпва спонтанно нормализиране на калциево-фосфорната хомеостаза, като повишените нива на FGF-23 в ранния посттрансплантационен период при наличие на нормална бъбречна функция се причина за преходна хипофосфатемия, която клинично се извява с мускулна слабост. Установено е, че продължителността на този период е в пряка зависимост от предшестващия период на ХБН.

Изследването на FGF-23 при пациенти с ОБУ, както и при тези след бъбречна трансплантация категорично би имало ползи за клиничната практика.

В проведено проучване не се установи статистически значима разлика в нивата на ПТХ при пациентите със захарен диабет, коефициент на достоверност $p = 0,71$.

Някои проучвания показват по-слабо изразен хиперпаратиреоидизъм при пациентите със захарен диабет и в сравнение с недиабетиците, като се елиминира фактора степен на бъбречната недостатъчност, поради факта, че освобождаването на ПТХ се потиска при хипергликемия или наличие на дефицит на инсулин.

Тези ефекти са леки и без клинично значение. Нашето проучване не установи разлика както в нивата на ПТХ, така и в FGF-23 при пациентите със и без захарен диабет.

Ролята на повишените стойности на ПТХ върху наличието на АХ и Сърдечна недостатъчност

В изследването не се установи статистически значима връзка между стойностите на ПТХ и наличието на АХ с ниво на статистическа достоверност $p = 0,48$ и СН с $p = 1$.

При анализа на тези данни трябва да се има предвид, че само 6 от изследваните пациенти не са имали АХ /таблица 3 и таблица 6/.

Високото кръвно налягане е основен симптом при бъбречните заболявания и е обусловено от множество фактори. Най-важните сред тях са повишената активност на РААС и обемното обременяване в следствие хиперхидратация. Съдовите промени, свързани с Костно-минералните нарушения и преди всичко съдовата калцификации са допълнителен рисков фактор, който се добавя към наличните ендотелни и миоинтимални увреждания в резултат на артериалнат хипертония.

В настоящото проучване 30% от пациентите имат придружаваща ХЗСН /таблица 3 и таблица 6/. Сравнено с общата популация, където процентът на болните със СН е значително по-нисък 1-2%. Сърдечносъдовият коморбидитет сред болните с ХБЗ е с много по-голяма честота сравнено с общата популация. Това отново потвърждава връзката на сърдечносъдовите и бъбречните заболявания, както и че наличието на ХБЗ с eGFR под 60 ml/min е важен независим рисков фактор за сърдечносъдови заболявания.

Повечето автори причисляват към традиционните рискови фактори за сърдечносъдов риск, като пол, възраст, АХ, дислипидемия, наличие на захарен диабет и тютюнопушен при пациентите с ХБЗ отклоненията в калциево-фосфорната обмяна, хроничното възпаление и наличието на анемичен синдром.

Липсата на статистически значима връзка между нивата на ПТХ и честотата на СН при пациентите с ХБЗ в настоящето проучване може да бъде свързана от една страна с дизайна на проучването – еднократно изследване на ПТХ, както и с това, че не сравнявани при еднакви други рискови фактори като възраст, наличие на захарен диабет, дислипидемия и тютюнопушене.

Ролята на повишените стойности на FGF-23 върху наличието на АХ и сърдечна недостатъчност

В направеното проучване не се установява статистически значима връзка между стойностите на FGF-23 и наличието на АХ с ниво на статистическа достоверност $p = 1$ и СН с ниво на достоверност $p = 0,7$.

Тук отново трябва да се вземе под внимание факта, че почти всички пациенти с ХБЗ имат АХ, като не е проучвана степента на АХ – броя антихипертензивни медикаменти и стадия на хипертоничната болест. Както беше споменато вече АХ при пациентите с ХБЗ има многофакторна генеза и интерпретацията по отношение на всеки един от тях поотделно е невъзможно.

Повишените нива на FGF-23 и хиперфосфатемията се свързат с промяна в еластичността на съдовете, поради ендотелна дисфункция и натрупване на калциеви отлагания в съдовите стени и в напредналите стадии на бъбречна недостатъчност с левокамерна хипертрофия.

Развитието на левокамерна хипертрофия в резултат на продължително въздействие на високи нива на FGF-23 поради наличие на FGF-23 в кардиомиоцитите е доказано в проучвания с животни, като е използвана рецепторна блокада. Има автори, които обвързват ефекта на FGF-23 за левокамерната хипертрофия с активирането на РААС

Доказването на ролята на тези фактори изисква продължително наблюдение, както и елиминиране на останалите сърдечносъдови фактори. Много важно е да се определят конкретни измерими параметри, свързани с Костно-минералните нарушения при ХБЗ които да отчитат сърдечносъдовите промени, каквито са например левокамерната хипертрофия и функционални съдови параметри, като ендотелнозависим вазодилатиращ капацитет, еластичност на артериалната стена, информация за които дава скорост на пулсовата вълна (PWV).

Изследването на пулсовата вълна и провеждането на ехокардиография, в насока търсене на калциеви отлагания по клапите, което би ни помогнало за реална оценка на ролята на костно-минералните нарушения при ХБЗ не беше включено в дизайна на проучването, което представлява ограничение в проучването, но и дава и възможност за нови по-широкообхватни проучвания на пациенти с ХБЗ и сърдечна недостатъчност.

Връзка на нивата на ПТХ и FGF-23 с големи сърдечносъдови инциденти – миокарден инфаркт или мозъчен инсулт

В направеното проучване не се отчита статистически значима връзка между нивата на FGF-23 и настъпили големи съдови инциденти - миокарден инфаркт и мозъчен

инсулт. Отчита се макар и слаба статистически значима връзка между нивата на ПТХ и настъпили сърдечносъдови инциденти, като се елиминира фактора възраст.

Ролята на повишените нива на FGF-23 за настъпването на големи сърдечносъдови инциденти е било обект на изследване и на други проучвания, като например проучването CONTRAS. В това изследване са били включени 404 пациенти на диализно лечение, като са сравнени пациентите на диализа с тези на хемодиафилтрация. Пациентите са проследени на 6-ти и 12-ти месец по отношение нивата на FGF-23 и настъпване на смърт по всякаква причина.

Резултатите от проучването показват, че пациентите, при които е имало спад на FGF-23 не са имали по-добра преживяемост, спрямо тези със стабилни нива на FGF-23. Пациентите, при които е имало покаване на стойностите на FGF-23 обаче са имали сигнификантно по-висока смъртност.

Изводите от това проучване са, че изолираните стойности на FGF-23 не са информативни по отношение на риска от смърт по всякаква причина и е необходимо проследяване. Тенденцията за покачване на FGF-23 се определя като рисков фактор за смърт по всякаква причина.

Друго проучване при пациенти с ХБЗ стадий 3-5 проследени за 35 месеца, показва сигнификантно позитивна връзка между нивата на FGF-23 и калцификацията на коронарните артерии. Наличието на калцификация е сериозна предпоставка за сърдечносъдов инцидент.

В настоящото проучване установихме макар и слаба, но статистически значима връзка между високите нива на ПТХ и настъпването на големи сърдечносъдови инциденти – миокарден инфаркт и исхемичен мозъчен инсулт.

Въпреки, че високите нива на ПТХ се свързват основно с развитие на ренална костна болест, данните показват, че те имат и статистически значимо влияние върху сърдечносъдовия риск.

Налице са много теоретични предпоставки за това, че Костно-минералните нарушения при ХБЗ са рисков фактор за сърдечносъдови усложнения при пациентите с ХБЗ. Предстоят все още много изследвания, за да се установи какво е неговото конкретно място в сърдечносъдовата патология и какъв е рисковия профил на Костно-минералните нарушения за появата на големи сърдечносъдови инциденти.

Връзката на повишените нива на ПТХ и FGF-23 с реналната остео дистрофия при пациенти с ХБЗ

Диагнозата ренална остео дистрофия в клиничната практика се поставя основно на базата на лабораторни отклонения в серумните нива на ПТХ, FGF-23, калций, фосфор и АФ.

Клиничният критерий за доказване наличието и характера на реналната остео дистрофия са хистологичните промени, доказани с костна биопсия. Костната биопсия е изследване, което се провежда изключително ограничено както в България, така и по света поради високата му цена и изискванията за специфични знания и опит от страна на патолозите. При пациентите с ХБЗ остео денситометрията има ограничена информативност по отношение изтъняването на кортикалния слой и обема на костта, в следствие нарушенията в минерализацията при вторичен хиперпаратиреоидизъм.

Според указанията на KDIGO повишените стойности на ПТХ над 2 пъти на нормата за съответната методика са указание за риск от остеоитис фиброза, а стойности на ПТХ в нормата при ХБЗ за риск от развитие на адинамична костна болест.

Данните от настоящото проучване доказаха повишение на ПТХ в стадий 3 на ХБЗ средно 115%, в стадий 4 стадий 345% и в стадий 5 586%, което показва, че при пациентите в стадий 4 и 5 на ХБЗ са налице данни за ренална костна болест, съответно висок фрактурен риск.

Проучвания, насочени към изучаване на ролята на FGF-23 в патогенезата на реналната остео дистрофия доказват, че високите нива на FGF-23 нямат отношение към костната плътност и маркерите за ремоделиране на костта, въпреки наличието на FGF-рецептор в остеобластите и остеоцитите.

Според авторите на тези проучвания, високите нива на FGF-23 се дължат основно на задръжката на фосфати, както и лечението с Калцитриол и аналозите му при пациентите с ХБЗ. Повишението на FGF-23 няма пряка роля в развитието на остеоитис фиброза и адинамична костна болест, но бидейки основна причина за появата и прогресията на вторичния хиперпаратиреоидизъм считаме, че терапевтичните мерки, свързани с лечението на Костно-минералните нарушения при ХБЗ имат водеща роля за намаляване на фрактурния риск и инвалидизация при тези пациенти.

Към момента на провеждане на проучването няма данни за настъпили спонтанни костни фрактури при изследваните пациенти, поради което не е провеждан

статистически анализ. Наличието на големи отклонения както в нивата на ПТХ, така и на FGF-23 е достатъчно основание да приемем, че при тези пациенти е налице данни за налчие на ренална костна болест и да насочим вниманието си към най-успешните терапевтични стратегии, съобразени с новите препоръки за лечение на Костно-минералните нарушения при ХБЗ.

Ако трябва да обобщим ползите за клиничната практика на проведеното проучване, можем да резюмираме по следния начин:

ХБЗ е сериозен медицински и социален проблем, не само поради естеството на лечение в крайните стадии, а именно органзаместителна терапия – диализа или бъбречна трансплантация, но и поради съпътстващите усложнения и сърдечносъдовия коморбидитет. Водеща роля за инвалидизация и преждевременна смърт на пациентите с ХБЗ имат сърдечносъдовите заболявания. Повишеният фрактурен риск, ранно настъпващите когнитивни нарушения, рефрактерната на лечение анемия са състояния влошаващи значително качеството на живот.

Съществуват множество хипотези, които да обяснят връзката на ХБЗ със сърдечносъдовите заболявания. Обобщено повечето автори включват към традиционните рискови фактори за сърдечносъдови заболявания при пациентите с ХБЗ, като пол, възраст, артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия и костно-минералните нарушения, съдовата калцификация, нискостепенното системно възпаление и ендотелната дисфункция. Откритият през 2000г хормон от групата на фосфатонините FGF-23 е „липсващото парче от пъзела“, което да свърже костно-минералните нарушения при ХБЗ със сърдечносъдовите заболявания.

Патогенезата на тези нарушения е сложна и многофакторна. В последните години се установява ключовата роля на Костно-минералните нарушения при ХБЗ за инвалидизация и повишена смъртност с много голямо значение за качеството и продължителността на живота. Клиничната им характеристика включва освен проблема с реналната костна болест и повишения фрактурен риск, патогенетични механизми свързани със сърдечносъдови увреждания, отлагане на калций в съдовите стени и тъканите, увреждания на централната и периферната нервна система, потискане на хемопоезата. Поддържането на калциево-фосфорната хомеостаза в човешкия организъм при наличие на ХБЗ е свързано със сложни и непълно изяснени промени в процесите на ремоделиране на костта, които поддържат за дълго време

серумните нива на калций и фосфор в норма, като процесите се регулират основно от два хормона – ПТХ и FGF-23. Като всеки компенсаторен механизъм и този има своите негативни последици.

Въз основа на тези нови познания по отношение патогенезата на калциево-фосфорната обмяна през 2006г е въведен терминът Костно-минерални нарушения при ХБЗ с абревиатурата CKD-MBD, който идва да покаже сложността на проблема и системния характер на заболяването, както и връзката му освен с реналната остеодистрофия, така и с повишения сърдечносъдов риск, съдовите и тъканни калцификати, нарушения в хемопоезата и заболявания на централната и периферната нервна система. Лабораторните промени, характерни за CKD-MBD са: ниски серумни нива на калций, високи нива на фосфор, висок ПТХ, ниска активност на 1-25 Витамин Д3 и високи серумни нива на FGF - 23. Към настоящия момент изследването на ПТХ е най-често изследвания маркер в клиничната практика за оценка на костното ремоделиране и проследяване на пациентите. Остава отворен въпросът дали това отговаря на медицинската логика и какво трябва да бъде променено.

Когато изследваме серумните нива на ПТХ, трябва да вземем предвид факта, че при пациентите с ХБЗ има натрупване на неактивни форми на ПТХ РТН-С и РТН-М. Това прави изследването на общия ПТХ доста ненадежден метод за оценка. При пациентите с ХБЗ се препоръчва изследването на интактния ПТХ, както и най-съвременния тест, измерващ нивата на 1-84 ПТХ в серума.

Въпреки, че изследването на FGF-23 все още не е влязло официално като маркер за изследване в препоръките на KDIGO, множество проучвания доказват неговата важна диагностична и прогностична роля по отношение на риска от сърдечносъдови усложнения, ренална остеодистрофия, когнитивни нарушения, ренална анемия и по-бърза прогресия на ХБЗ.

Покачването на FGF-23 е проблем както за пациентите с ХБЗ, така и за тези с остро бъбречно увреждане. Докато при пациентите с ХБЗ костно-минералните нарушения водят до хронични промени в структурата на костите, отлагане на съдови калцификати, промяна в съдовата еластичност, левокамерна хипертрофия, то при пациентите с ОБУ високите нива на FGF-23 се асоциират с ритъмни нарушения, развитие на белодробен оток и висока смъртност.

Поддържането на по-ниски нива на FGF-23 при пациентите с ХБЗ е терапевтична цел с оглед намаляване риска от сърдечносъдови усложнения, развитие на тежки форми на ренална костна болест, невродегенеративни заболявания и преждевременни когнитивни нарушения, както и по-тежки форми на ренална анемия и имунен дефицит.

При пациентите изследването на FGF-23 има приложение в няколко аспекта:

1. При пациенти с новодиагностицирано ХБЗ изследването на FGF-23 има роля при скрининг на пациенти с висок риск от бърза прогресия на заболяването, както и от тежко протичащи костно-минерални нарушения.
2. Проследяване на пациентите с ХБЗ по отношение на адекватността на диетичният режим, както и за скрининг на пациентите с необходимост от добавяне към терапията на фосфатоуловители. В това отношение изследването на FGF-23 е значително по-надежден маркер от изследването на серумния фосфор.
3. Пациентите, които провеждат лечение с Калцитриол и неговите аналози имат спад в стойностите на ПТХ, но не и тези на FGF-23. При тях единственият обективен лабораторен маркер за проследяване по отношение костно-минералните нарушения е изследването на FGF-23.
4. Проследяване на пациентите с ХБЗ на хроничен диализ по отношение ефективността на диализата и по-специално оценка на фосфорната депурация.
5. При пациентите след бъбречна трансплантация има преходна хипофосфатемия поради по-бавен спад на нивата на FGF-23, особено при пациентите с по-голяма давност на ХБЗ. Клиничната изява на това състояние е преходна мускулна слабост. Изследването на FGF-23 в ранния посттрансплантационен период е важен елемент от лабораторното проследяване на тези пациенти.
6. При пациентите с ОБУ има много данни доказващи ролята на много високите нива на FGF-23 за повишаване риска от сърдечносъдови усложнения при пациентите с ОБУ и необходимостта от въвеждане в клиничната практика на изследване на FGF-23, като биомаркер за повишен риск от сърдечносъдови усложнения и смърт при пациентите с ОБУ.

Установяването на водещата роля на FGF-23 в патогенезата на CKD-MBD, доведе до промяна в терапевтичните стратегии.

В основата на лечението на костно-минералните нарушения стои разбирането, че задръжката на фосфор и повишаването на FGF-23 са в основата на процеси свързани с ремоделиране на костта, адаптивни механизми, водещи до парадокс в обмяната на калция с деминерализация на костите и отлагане на калций в тъканите на организма.

Костно-минералните нарушения започват още в ранните стадии на ХБЗ, като прогресират без изявена симптоматика, но със сериозни и необратими увреждания на жизненоважни органи и системи. Важността на проблема поставя много въпроси по отношение диагностиката и терапията на тези състояния.

Предвид патогенезата на Костно-минералните нарушения при ХБЗ се дефинира и основната цел на терапията, а именно поддържане на ниски серумни нива на фосфор. Оказва се, че най-ефикасният и лесен начин за постигане на тази цел е ранно обучение на пациентите в спазване на подходящ диетичен режим. Диетата трябва да бъде съобразена със стадия на ХБЗ, като изследването на FGF-23 е маркер с голямо клинично значение при оценка на адекватността на диетата при тези пациенти. Диетата при пациентите в преддиализен стадий следва да бъде с ниско съдържание на протеини. Това има ползи както по отношение на протеинурията и забавяне прогресията на бъбречното заболяване, така и по отношение развитието на костно-минералните нарушения. Препоръчва прием на протеини от растителен произход, поради по-слабото усвояване на фосфора от протеини с растителен произход. Важен момент при определяне хранителния режим на тези пациенти е избягване на храни съдържащи консерванти, овкусителите, както и употребата на газирани напитки. Тези храни са богати на фосфор с неорганичен произход, който се усвоява над 90% от човешкия организъм. Диетата при пациентите с ХБЗ трябва да осигури адекватен прием на храни, богати на фибри за да се изгнат констипация и дисбиоза, злокачествени заболявания на дебелото черво, дислипидемия.

При пациентите на хроничен диализа приемът на белтъчини следва да се увеличи, като фосфатните ограничения са преди всичко в насока ограничен прием на храни, съдържащи консерванти и овкусителите, както и газирани напитки.

При пациентите, при които въпреки диетичните ограничения имат високи нива на ПТХ и FGF-23 следва да се обсъди започване на лечение с медикаменти от групата

на некалцийсъдържащите фосфатоуловители.

С оглед превенция на усложненията при пациентите на хроничния диализ диализни методи на първи избор трябва да бъдат тези, които осигуряват добро очистване на фосфатите, като към настоящия момент това е онлайн високоефективна хемодиафилтрация.

Използването на FGF-23, като лабораторен маркер за адекватност на диетата, скрининг на пациентите, които имат необходимост от включване на фосфатоуловители към терапията, маркер за ефективност на хемодиализата е от много голямо значение за добрата клинична практика с оглед превенция на съдечносъдовите увреждания, прогреса на реналната остеодистрофия, а с това и фрактурния риск, развитието на ранни когнитивни нарушения и ренална анемия.

Друга терапевтична стратегия е подобряване на обратната връзка, между нивата на калций и секрецията на ПТХ от паращитовидните жлези, чрез повишаване чувствителността на CaSR. Това лечение е с доказана във времето ефективност, както по отношение развитието на ренална остеодистрофия, така и по отношение на съдовата калцификация.

Лечението с Калцитриол и Паракалцитол е с доказана ефективност в по отношение на вторичния хиперпаратиреоидизъм. Добавянето към това лечение на медикаменти от групата на Витамин К1 има доказани ползи по отношение превенцията на отлагането на калций с съдовите стени и тъканите.

При оценка на фрактурния риск и костните промени трябва да се има предвид, че остеоденситометрията няма диагностична стойност при тези пациенти. Основният лабораторен маркер, който проследяваме е стойността на ПТХ, като таргетните нива следва да са от 2 до 9 пъти над нормата, която е определена за здравите хора.

В множество проучвания обаче, включително и в настоящото липсват данни, които да доказват позитивни ефекти на лечението с Калцитриол и неговите аналози по отношение нивата на FGF-23. Има дори проучвания, доказващи, че то води да повишаване нивата на FGF-23.

Изследването на FGF-23 е важно допълнение към изследването на ПТХ, което помага както в ранната диагноза и скрининг на пациенти с повишен риск от тежко протичане на костно-минералните нарушения, така и в избора на най-правилната терапевтична стратегия.

Костно-минералните нарушения при ХБЗ се диагностицират въз основа на

отклоненията в лабораторните показатели, които го маркират, а именно серумните нива на калций, фосфор, АФ, Паратхормон и FGF-23. Важно е да се знае, че промени в серумните нива на калций и фосфор настъпват късно в развитието на синдрома, когато вече са изчерпани компенсаторните възможности на организма. Промените в серумните нива на FGF-23 и ПТХ са тези, които маркират началото на заболяването и до голяма степен определят риска и тежестта на протичането му.

Костно-минералните нарушения при ХБЗ са изключително сложен и ненапълно изяснен по отношение патофизиологията и терапията патологичен процес. Те имат много богат спектър на клинична изява, зависеща от многобройни фактори.

Поради изключителната сложност на проблема в процес на разработване са алгоритми, базирани на комбинация от биологични и математически модели, включително и изкуствен интелект, базиращи се на досегашните знания и опит, като въвеждането им в клиничната практика е обещаващо бъдеще.

7 Ползи за практиката:

Лабораторните промени, характерни за CKD-MBD са: ниски серумни нива на калций, високи нива на фосфор, висок ПТХ, ниска активност на 1-25 Витамин Д3 и високи серумни нива на FGF- 23

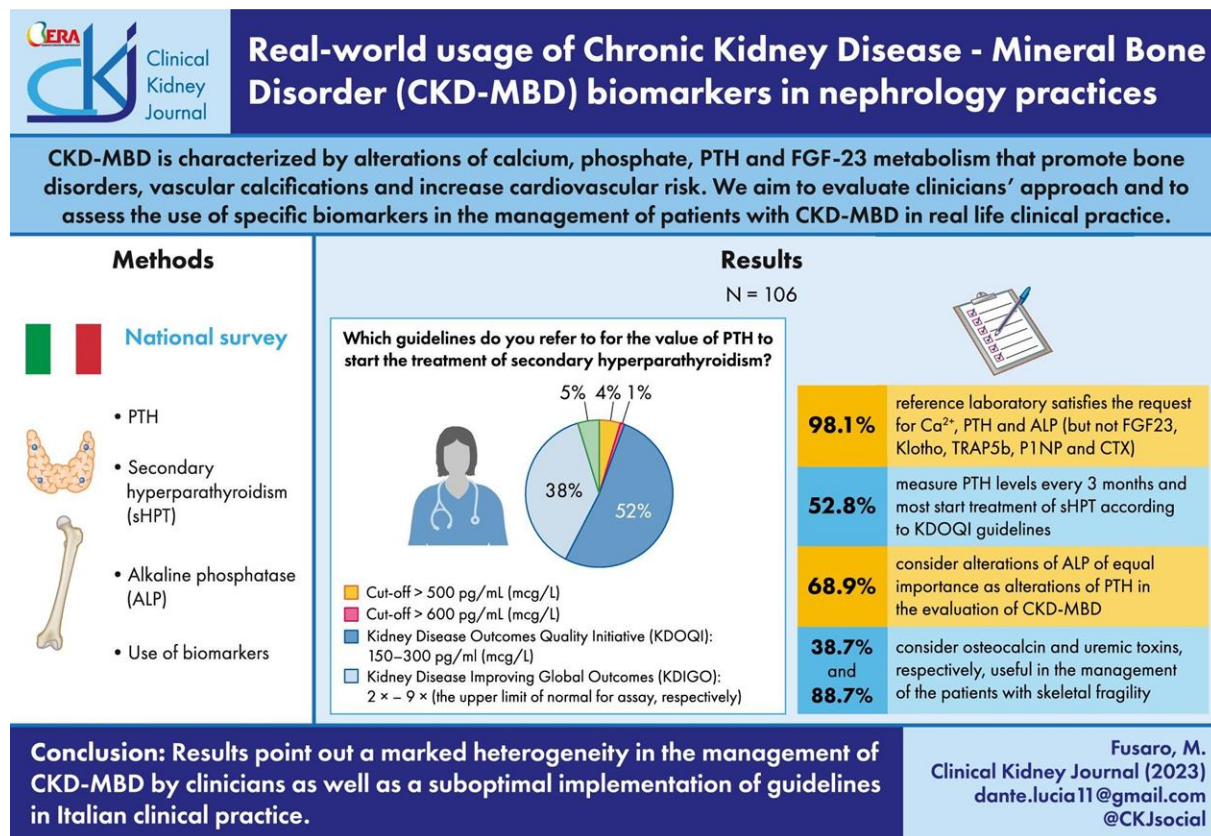
Въпреки, че изследването на FGF-23 все още не се е наложило официално като маркер за изследване в препоръките на KDIGO, множество проучвания доказват неговата важна диагностична и прогностична роля по отношение на риска от сърдечносъдови усложнения, ренална остеодистрофия и по-бърза прогресия на ХБЗ.

Независимо от огромното значение на проблема както в България, така и в световен мащаб все още няма разработени конкретни правила за диагностика и лечение. В подкрепа на това твърдение е и факта, че при пациенти с ХБЗ таргетните стойности за ПТХ са от 2 до 9 пъти над нормата. Това наблюдение се потвърждава и от едно проучване направено през 2024 г. в Италия и публикувано в Clinical Kidney Journal през 2024 г. Проучването се базира на анкета, направена при 107 нефролози в цялата страна. Въпросите, включени в анкетата са с насоченост към това, при какви стойности на ПТХ е необходимо започване на лечение, колко често е лабораторния контрол, въз основа на това кои специфични биомаркери те менажират пациентите с

Костно-минерални нарушения при ХБЗ в ежедневната си практика.

Анализът на резултатите от проучването показват голяма хетерогенност по отношение на разбиранията за диагностиката и лечението на CKD-MBD.

Резултатите са представени на следващата фигура:



Фигура 36: Графичен абстракт на резултати от проучване

Както се вижда от тези данни 98,1% от нефролозите използват данните за серумните нива на Калций, ПТХ и АФ в ежедневната си клинична практика за оценка на Костно-минералните нарушения при пациентите с ХБЗ.

52,8% следват указанията на KDIGO и измерват нивата на ПТХ на всеки 3 месеца за оценка лечението на вторичния хиперпаратиреоидизъм.

38,7% и 88,7% смятат, че изследването на Остеокалцин и други нови лабораторни маркери имат практическо значение за намаляване на фрактурния риск при пациентите с ХБЗ.

52% от нефролозите започват лечение при стойности на ПТХ между 150 и 300pg/ml
38% започват лечение при ПТХ от 2 до 9 пъти над нормата

4% започват лечение при ПТХ над 500 pg/ml

Въпреки, че терминът CKD-MBD е въведен през 2006г, а от откриването на FGF-23 са е минал почти четвърт век в нефрологичната общност все още няма категорични насоки по отношение интерпретацията на лабораторните показатели.

До какви изводи достигнахме въз основа на получените при нашето проучване резултати и зависимости и как да интерпретираме в ежедневната клинична практика отделните лабораторни показатели, за определим оптималната терапия, така че да осигурим качество и продължителност на живота на пациентите с ХБЗ.

1. Отклоненията в нивата на сер. калций:

Хипокалциемията_ при пациентите с ХБЗ е част от лабораторната констелация на CKD – MBD. Тя рядко има клинична изява и необходимост от заместително лечение. Няма данни калциевата суплементация да води до редукция на фрактурния риск. Има проучвания, които доказват, че по-високите нива на калций при тази група пациенти се асоциират с по-честа и по-тежко протичаща съдова и тъканна калцификация. Пациентите, които имат спад в нивата на серумния калций на фона на лечение с калциметиси би следвало да провеждат заместителна терапия с калций.

Проследяването на пациентите с ХБЗ по отношение на съдови и тъканни калцификати се препоръчва провеждане на образни методи, оценяващи наличието на калцификати в коремната аорта, ехокардиографско изследване, оценяващо отлаганията на калций в сърдечните клапи, както и с изследване на PVW – изследване, даващо информация за съдовата еластичност.

2. Отклонения в серумните нива на Фосфор:

Хиперфосфатемията се появява късно в развитието на костно-минералните нарушения при ХБЗ. Тя най-често е белег за изчерпан капацитет на компенсаторните механизми на калциево-фосфорната хомеостаза.

Появата на хиперфосфатемия е индикация за оптимизиране на диетата, използване на фосфатоуловители. Много често високите серумни нива на фосфора при пациентите в напредналите фази на ХБЗ, в комбинация и с други клинични симптоми и лабораторни данни е индикация за започване на диализно лечение.

В диференциалнодиагностичен план трябва да се има предвид, че хиперфосфатемия има и при пациентите с малигнени и хематологични заболявания, особено при тези, които провеждат химиотерапия, в контекста на туморлизис синдром. При тях са налице по-високи нива на FGF-23.

3. Изследване на ПТХ

Към настоящия момент това е основният лабораторен показател, върху който се базира диагностиката на СКD-MBD. Според новите разбирания вторичният хиперпаратиреоидизъм е следствие, а не причина за Костно-минералните нарушения при пациентите с бъбречна недостатъчност. Таргетните нива за ПТХ при наличие на ХБЗ са 2 до 9 пъти над нормата за здравата популация в зависимост от стадия на ХБЗ и индивидуалната преценка при всеки пациент. Като надежни методи за изследване се препоръчва изследването на интактен ПТХ, а още по-точно е изследването на 1-84 ПТХ, поради опасност от невярни резултати поради кумулиране на неактивните фрагменти на ПТХ.

При пациентите, които провеждат лечение с Калцитриол и неговите аналози спадът в стойностите на ПТХ следва да се интерпретират с голяма предпазливост, тъй като това в повечето случаи не корелира с по-добра прогноза по отношение риска от сърдечносъдови усложнения.

4. Изследване на общата АФ:

Лабораторен показател с голямо значение при скрининга на пациентите с висок фрактурен риск, както и на тези, при които има висок риск от развитие на съдова калцификация тип Monckelberg.

5. Изследване на FGF-23

„Новият играч“ в диагностиката на СКD-MBD. „липсващото парче от пъзела“ в патогенезата на Костно-менералните нарушения и повишеният сърдечносъдов риск при пациентите с ХБЗ. Той е лабораторен показател с голяма перспектива.

- Проучванията показват, че изследването нивата на FGF-23 при диагностицирането на ХБЗ е много добър скрининг за пациенти, които са в риск следващите две години да развият тежък хиперпаратиреоидизъм, респективно тежка форма на костно-минерални нарушения при ХБЗ.

- Изолираното изследване на FGF-23 няма диагностична стойност по отношение на риска от сърдечносъдови инциденти, значение има проследяването в динамика, като пациентите с повишаване на FGF-23 показват висок риск от смърт по всякаква причина.
- Нивата на FGF-23 преди започване на лечение са с прогностична стойност по отношение терапията с Калцитриол. Определянето на FGF-23 има голяма диагностична стойност също така и при пациенти с резистентен на терапия с Калцитриол вторичен хиперпаратиреоидизъм.
- Някои автори отворят дискусия относно ролята на FGF-23 за повишаване риска от сърдечносъдови усложнения при пациентите с ОБУ и необходимостта от въвеждане в клиничната практика на изследване на FGF-23, като биомаркер за повишен риск от сърдечносъдови усложнения при пациентите с ОБУ. Повишените нива на FGF-23 могат да бъдат:
- Скрининг на пациентите с тежко протичаща CKD-MBD
- Маркер за оценка ефективността на диетата при пациентите с ХБЗ
- Маркер за ефективност на хемодиализата по отношение очистиането на фосфатите
- Маркер за пациентите, изложени на висок риск от сърдечносъдови усложнения при наличие на ОБУ
- Маркер за продължителна хипофосфатемия и мускулна слабост при пациентите след бъбречна трансплантация.

8 Приноси с научнотеоретичен и потвърдителен характер

За първи път в България е проведено изследване на FGF-23 сред пациенти с ХБЗ в преддиализен и диализен стадий.

Представиха се данни за промените в нивата на FGF-23 и ПТХ в стадий 3-5 на ХБЗ.

Пациентите бяха разгледани в контекста на новата концепция за Костно-минерални нарушения при ХБЗ и връзката им със сърдечносъдовите заболявания

Потвърдена беше връзката на FGF-23 с нивата на фосфор и ПТХ, както и с eGFR

Потвърдена беше връзката на лечението с Калцитриол спрямо нивата на ПТХ и липсата на такава с нивата на FGF-23

Анализа на резултатите даде нови насоки в диагностиката и терапията на пациентите с ХБЗ

9 Публикации и участия в научни прояви, свързани с темата на дисертационния труд

1. Dilyana Nikolova, Veselina Koleva The role of fibroblast growth factor 23 in the assessment of complications in chronic kidney disease; MedCrave Urology and Nephrology Open Access Journal Vol 12 Issue 3-2024 66-71 ISSN 2378-3176
2. Д. Николова, А. Осиченко Хиперфосфатемия и повишени нива на FGF-23 - рискови фактори за ренална костна болест и сърдечно-съдови заболявания при пациенти с ХБЗ. Диагностични и терапевтични подходи, PRO MEDIC1/2025 76-81 ISSN 2603-4727
3. Д. Николова Костно-минерални нарушения при ХБЗ - отклонения в някои хормони или системно заболяване MED INFO 4/2025 14-15 ISSN 1314-0345
4. Yankova Lyubomira ¹, Nikolova Dilyana², Koleva Vesselina¹, Osichensko Alexander³, Parvanova Tzvetanka² Poster Clinical significance of FGF-23 in patients with CKD WorldLab-EuroMedLab Roma 2023 – Clinical Chemistry and laboratory medicine Vol 61, Issue s1
5. Д. Николова, С. Илиева, Й. Гюзелева, С. Маджарска, В. Шурлиев Ролята на фибробластния растежен фактор 23 при оценка усложненията на ХБЗ Доклад на Националната конференция по Нефрология Албена 11-13 октомври 2024г.

Нефрология, Диализа и Трансплантация 2024 30;6:8
6. Д. Николова Хиперфосфатемия и повишени нива на фибробластен растежен фактор 23 рискови фактори за ренална костна болест и сърдечносъдови заболявания при пациенти с ХБЗ - Доклад на Националната конференция по Нефрология Пловдив 9-12.11.2023г.
7. Д. Николова Костно-минерални нарушения при пациенти с диабетна нефропатия Доклад IX ти Интердисциплинарен симпозиум „Затлъстяване и Захарен диабет тип 2. Съвременен поглед и решения за по-добро бъдеще „ АСК Токуда болница 2025г

10 Благодарности

Бих искала да изкажа благодарности на:

Проф. Милена Станева и проф. Атанас Кундурджиев за методичната помощ при подготовката на дисертационния труд.

Научния ми ръководител доц. Александър Осиченко.

На д-р Веселина Колева за подкрепата при провеждането на лабораторните изследвания.

На всички колеги от Отделението по Нефрология.

На проф. Тодор Кундурджиев и моята дъщеря Мария Николова за статистическата обработка на данните от изследването.

На семейството ми за подкрепата и търпението.