



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

Катедра: „Втора катедра по вътрешни болести“

Д-р Диана Димчева Ненова

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

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд

за присъждане на научна и образователна степен

„ Доктор “

Научен ръководител:

Доц. д-р Александър Стоянов, д.м.

Варна, 2022

Дисертационният труд съдържа 200 стандартни страници и е онагледен с 24 таблици, 43 фигури и 1 приложение. Литературната справка включва 379 литературни източника, от които 10 на кирилица и 369 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на катедрен съвет на Втора катедра по вътрешни болести при Медицински университет "Проф. Д-р Параскев Стоянов" – Варна.

Външни членове:

1. Проф. д-р Боряна Делийска, д.м.н.
2. Проф. д-р Райна Робева, д.м.
3. Проф. д-р Борис Богов, д.м.

Резервен външен член: Доц. д-р Александър Осиченко, д.м.

Вътрешни членове:

1. Проф. д-р Светла Стайкова д.м.н.
2. Доц. Кирил Ненов д.м.

Резервен вътрешен член: Доц. д-р Росица Зорчева, д.м.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 08.04.2022г. от..... часа в – гр. Варна на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел на МУ - Варна и са публикувани на интернет страницата на Медицински университет - Варна.

Забележка: В автореферата номерата на таблиците и фигурите не съответстват на номерата в дисертационния труд.

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

БЗТ- бъбречно-заместителна терапия
ХБЗ-5D –хронично бъбречно заболяване V стадий на хроничен диализ
ОЛ-ХДФ – онлайн хемодиализация
ХД - хемодиализа
LF-HD –нископоточна хемодиализа
HF-HD- високопоточна хемодиализа
HDF-хемодиализация
УКМ – уреино-кинетично моделиране
AVF-артерио-венозна фистула
РС - постоянен тунелизиран катетър
ЕСА – еритропоеин стимулиращ агент
ИДХ – интрадиализна хипотония
ВВ- време за възстановяване
ИДНТ- интердиализно наддаване на телло
HRQOL – качество на живот, свързано със здравето
spKt/v - еднопространствен индекс за диализна адекватност
URR- Urea Reduction Ratio
PCR (Protein catabolic rate) - скорост на протеинов катаболизъм
ОСМ – Online Clearance Monitor
Qo - конвективен обем
ERA-EDTA- European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association.
KDOQI - Kidney Disease Outcome Quality Initiative
NCDS - National Cooperative Dialysis Study
USRDS - United States Renal Data System
DOPPS -Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
EUDIAL - Европейска работна група по диализа
ERBP - European Renal Best Practice
TBW – тотална телесна течност
UF -ултрафилтрация
ХДР – хигиенно диетичен режим

Съдържание:

1. Увод.....	5
2. Цел и задачи.....	6
3. Обект, методика и дизайн на проучването.....	7
4. Собствени резултати.....	15
4.1 Оценка на показателите за обективната компонента на постигнато качество на живот и връзката им с доставената диализна доза.....	15
4.2 Влияние на съдовия достъп върху адекватността на диализното лечение....	21
4.3 ОЛ-ХДФ и ефекта ѝ върху клиничния резултат и прогнозата на пациента. Конвективен обем (Qo).....	23
4.4 Преживяемост и диализна адекватност.....	29
4.5 Резултати за постигнато индивидуално качество на живот и връзка с диализното предписание.....	35
4.6 Сравнимост на йонния диализанс с класическите показатели за диализна адекватност.....	46
5. Дискусия.....	48
5.1 Оценка на показателите за обективната компонента на постигнато качество на живот и връзката им с доставената диализна доза.....	48
5.2 Съдов достъп и диализна адекватност.....	51
5.3 ОЛ-ХДФ и ефекта ѝ върху клиничния резултат и прогнозата за пациента.....	54
5.4 ОЛ-ХДФ - конвективен обем (Qo). Мярка за ефективност.....	61
5.5 Преживяемост и диализна адекватност.....	65
5.6 Диализна адекватност и индивидуално качество на живот.....	70
5.7 Йонна диализа – съвременна перспектива за оценка на диализната адекватност.....	76
5.8 Диагностично – терапевтичен алгоритъм за диализно предписание.....	81
6. Изводи.....	83
7. Приноси.....	85
8. Публикации във връзка с дисертационния труд.....	86

1. Увод

По данни на годишния доклад от 2017г на European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) в края на 2016г общият брой на лицата с хронично бъбречно заболяване V стадий в Европа е 564 638 души, като повече от 80% са на хемодиализа (ХБЗ-5D). В световен мащаб разпространението на поддържащата хемодиализа продължава да расте, което вероятно е свързано с нарастващата заболеваемост от захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания, както и на масовата употреба на венозни контрастни вещества в клиничната практика. Въпреки отбелязания технологичен напредък, незадоволителните резултати в популацията пациенти на хемодиализа (ХД) показват, че подобрената грижа за пациента все още не е достатъчна за повишаване на преживяемостта. Продължава да е актуален въпросът за необходимостта от оптимизация на хемодиализните терапии, който е обект на изследване и дискусии от дълги години. Много проучвания показват сигнификантна корелация между хемодиализната доза, клиничния резултат и постигнатото качество на живот. Установено е, че увеличаването на времето и честотата на диализата, скоростта на кръвния поток, липсата на рециркулация и намаляването на интрадиализните усложнения са свързани с по-добра адекватност на ХД. Терминът „адекватност на диализата“ най-често се свързва с постигане на минимално приемлив показател Kt/V и до голяма степен не отчита останалите клинични показатели при пациентите с ХБЗ-5D. Диализната адекватност е много по-широко понятие и е редно да обсъжда и използваните диализни методи, осигуряването качеството на водата, контрола на обема и кръвното налягане, лечението на анемичния синдром и костно-минералните нарушения, както и възстановителния процес и социалната рехабилитация на пациентите. Необходимо е адекватността на диализата да включва съвкупността от всички мерки, които имат за цел да увеличат преживяемостта на пациентите, да издигнат качеството на живота им, да подобрят сърдечно-съдовите резултати, както и други свързани с пациента ползи.

2. Цел и задачи

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

2.2 ОСНОВНИ ЗАДАЧИ:

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

8. *Да се сравнят методите на УКМ и йонен диализанс за оценка на получената диализна доза чрез резултатите от онлайн мониториране и кръвен уреен клирънс с оглед разработване на нови терапевтични стратегии.*
9. *ДА СЕ ИЗРАБОТИ АЛГОРИТЪМ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ И ЛЕЧЕНИЕ С ОГЛЕД УВЕЛИЧАВАНЕ ПРЕЖИВЯЕМОСТТА И КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ НА БАЗА ОЦЕНКАТА НА ИЗСЛЕДВАНИТЕ ФАКТОРИ*

2.3 Работни хипотези:

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

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

3. Обект, методика и дизайн на проучването

3.1 Обект на изследването

Изследването включва ретроспективна част с преглед и оценка на медицинската документация за периода 2017г-2021г на **100 пациенти**, провеждащи ХД в Клиника по нефрология и диализа, Дейност: Диализно лечение към УМБАЛ „Света Марина“ гр.Варна. Бяха сформирани няколко подгрупи за изпълнение на определени задачи от проучването: **87 пациенти** за изследване влиянието на съдовия достъп върху показателите за адекватност, хранителен статус и анемичен синдром; **41 пациенти** за изследване ефекта на приложените конвективни терапии върху получената диализна доза, хранителен статус и анемичен синдром; **32 пациенти** за изследване на връзката между изчислените чрез УКМ показатели за адекватност и получените резултати при онлайн мониториране; **50 пациенти** за проспективна оценка на постигнатото индивидуално качество на

живот, които към 2021г подлежат на наблюдение за нуждите на научното изследване.

3.2 Включващи и изключващи критерии

3.2.1 Включващи критерии:

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

3.2.2 Изключващи критерии:

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

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

3.3 Методи

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

3.3.2 Лабораторен метод –лабораторните изследвания за кръвна картина и биохимия се осъществяват по техниката stop pump преди и/или след ХД, като по този начин се избягва ефекта на рециркулация и се свежда до минимум ефекта на урейнния рибанд. (таблица 1)

Таблица 1. Лабораторни методи.

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

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

3.3.3 Антропометрични методи

Антропометричните данни (ръст и тегло) са необходими за нуждите на УКМ и оценката на хранителния статус. Регистрираната разлика в телесното тегло преди и след ХД ни дава информация за приложената ултрафилтрация, респ. промяната в обема V във формулата на Daugirdas. По стандартизираната формула на Watson за тоталната телесна вода (TBW) се оценява обема на разпределение на урея. Последната използва телесното тегло на пациента след диализната процедура или т.нар оптимално „сухо“ тегло.

3.3.4 Математически метод

Чрез валидиран калкулатор за УКМ (<http://www.ureakinetics.org/>) се изчисляват показателите за диализна адекватност и хранителен статус– $spKt/V$, $URR\%$ и $nPCR$. Калкулаторът се основава на математически формули представени в таблица 2

Таблица 2 Математически методи

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

t – диализно време в часове (*h*), *UF* –обемът на ултрафилтрацията в литри. (*l*), *W*- постдиализно тегло на пациента в *kg.*, *ln* - естествен логаритъм, *Co*-преддиализна урейна концентрация, *C*- следдиализна урейна концентрация, *C_n*-преддиализна урейна концентрация от следващата ХД, *R* = *C* / *Co*, *ID*- междудиализно време в часове. (*h*), *Age* -възраст в години, *Height* -ръст в *cm*, *Weight*-оптимално тегло в *kg*

3.3.5 Социологически метод

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

3.3.6 Статистически методи

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

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

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

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

Регресионен анализ;

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

Roc-curve;

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

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

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

3.4 Проучване – дизайн

3.4.1 Ретроспективен анализ

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

Проследяват се медицинските протоколи за извършена диализна процедура, както и медицинските досиета на пациентите за петгодишен период на изследваната популация. Диализните процедури са осъществени с апаратура на Fresenius Medical Care серия 4008 и 5008 в различни дозови режими със средно седмично диализно време – $11.38 \pm 1.30h$, $15.21 \pm 0.40h$, $16.1 \pm 0.20h$; с бикарбонатен диализат при скорост на диализатен поток $Q_d = 500ml/min$ и кръвен дебит $Q_b = 200-400ml/min$, според възможностите на използвания съдов достъп. Използвани са полисулфонови диализатори – Etropal, Diadema, Ashahi, F7, F70 с повърхност, стандартизирана с телесната повърхност на пациента. За нуждите на проучването са използвани резултати от гореспоменатите лабораторни изследвания, изчислените въз основа на тях чрез УКМ параметри за диализна адекватност и хранителен статус,

както и данни за приложената средноседмична ECA доза (UI/week); оптималното тегло на пациента в килограми; приложения обем UF в литри (l); продължителността на процедурата в часове (h); Пропускливост/ Клирънс на използвания диализатор в ml/min; Qd в ml/min и Qb в ml/min. Пациентите се рандомизират в три групи според доставената диализна доза: неадекватна (ниска) $spKt/V \leq 1.19$, адекватна (стандартизирана според критериите на KDOQI 2015г) - $spKt/V = 1.2-1.49$ и висока (нестандартизирана) - $spKt/V \geq 1.5$, като се изследва наличието респ. отсъствието на връзка между получената диализна доза и изследваните показатели, обективизиращи клиничния резултат и постигнатото качество на живот.

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

За посочения петгодишен период се регистрират общата годишна смъртност и преживяемост, като се оценява връзката им с доставената диализна доза в общата извадка и формираните групи с анализ на относителния риск от смърт и очакваната преживяемост

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

За двугодишен период (08.2017г- 08.2019г) се проследяват 87 пациенти, провеждащи диализа за период повече от 6 месеца, рандомизирани в две групи: група 1 – пациенти с артерио-венозна фистула /AVF/ - 45 пациенти, група 2 - пациенти с постоянен тунелизиран съдов катетър /PC/- 42 пациенти. За оценка ефекта на съдовия достъп върху адекватността на проведената ХД се изследват URR% и $spKt/V$, серумен албумин, pPCR, както и стойностите на постигнатите хемоглобинови нива, средноседмичната ECA доза, честотата на хоспитализация и леталитет, отразяващи физическия аспект и обективната компонента на постигнатото качество на живот в изследваната популация. Диализата е провеждана при еднакви условия: полисулфонови диализатори с нисък поток, повърхност $1.8-2.1m^2$, спрямо индивидуалната телесна повърхност, $Qd=500ml/min$ и $Qb=280 \pm 52ml/min$ при конвенционална диализна схема със седмична доза от $12 \pm 0.40h$, а при началната

рандомизация в групите пациентите са били на идентична доза ЕСА – 47UI/kg.

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

Проследяват се за двугодишен период (2020-2021г) 41 пациенти, рандомизирани в две групи, група 1- провеждащи ХД и група 2 - провеждащи ОЛ-ХДФ. Използвани са апарати на Fresenius Medical Care серии 4008 и 5008, като група 1 е провеждала конвенционална ХД с полисулфонови диализатори с нисък поток (low flux), а група 2 – ОЛ-ХДФ в режим след разреждане с high flux-диализатори F70 и приложен висок конвективен обем $Q_0 > 20l/сесия$. При двете групи пациенти са приложени $Q_d = 500ml/min$ и $Q_b = 300 \pm 42ml/min$ със средно седмично диализно време - $12 \pm 0.13h$. През втората година при 8 от пациентите на ОЛ-ХДФ Q_0 е променен на $Q_0 < 20l/сесия$ при запазване на останалите условия. За нуждите на изследването са оценени горепосочените показатели, като се отчита също честотата на епизодите на интрадиализна хипотония, както и времето за възстановяване, съобщено от пациентите. Оценява се значението на приложения Q_0 като критерий за ефективност и дозиране на проведената ОЛ-ХДФ, както и влиянието му върху постигнатия клиничен резултат и обективно качество на живот.

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

Проследяват се стойностите за $spKt/V$ и $URR\%$, изчислени чрез УКМ на базата на рутинни кръвни изследвания в Клиниката и регистрираните при онлайн-мониторирание ($onKt/V$) за същите сесии, отразени в досиетата на изследваните пациенти. За целта са използвани апарати на Fresenius Medical Care серия 5008, определящи получената диализна доза на базата на йонна диализа посредством OCM (Online Clearance Monitor), като за оценка на урейнния обем на разпределение се използва формулата на Watson за TBW. ХД е провеждана по конвенционална

схема трикратно седмично с полисулфонови диализатори Diadema с нисък поток и повърхност, съобразена с телесния размер на пациента. Процедурите са били с продължителност 4h при кръвен дебит $Q_b=280\text{ml/min}$ и диализатен поток $Q_d=500\text{ml/min}$ със зададена температура 37°C и без профилиране на натрий в диализния разтвор с оглед изключване интерференция на резултата. При всеки пациент са извършени по 4 измервания в паралелни сесии, като от извадката са изключени пациентите с проблемен съдов достъп (с влошен дебит и/или рециркулация) и данни за хиперхидратация за пълна достоверност на резултата.

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

Осъществява се чрез пряка анкета, основана на адаптиран за нуждите на изследването вариант на стандартизирания въпросник форма SF-36 за оценка на качеството на живот при пациенти с ХБЗ в различни стадии, проведена сред 50 респондента на ХД, които са представителна извадка на наблюдаваната в ретроспективната част на проучването група към 2021г. Въпросникът е подразделен на 5 компонента, отразяващи постигнатото качество на живот и раздел за обща информация. На базата на проведената анкета сред респондентите се търси корелация между изследваните показатели, получената диализна доза и вида на приложените диализни техники с оглед разработване на оптимизирани терапевтични стратегии и подобрени клинични резултати.

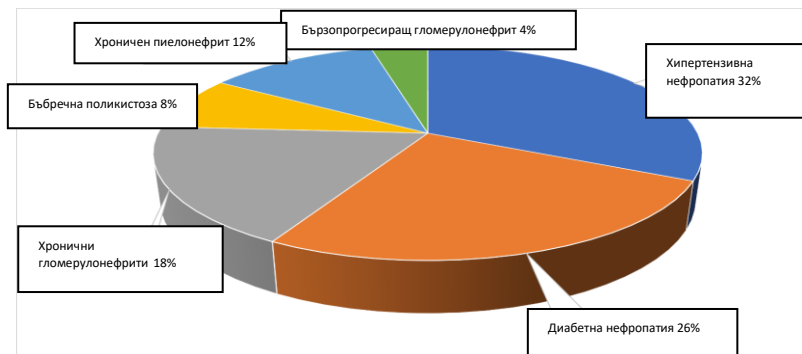
4. Собствени резултати

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

На фиг.1 е представено разпределението на изследваната популация според основното им заболяване, а на таблица 3 -разпределението им по възраст, пол и давност на диализното лечение:

Таблица. 3 Структура на популацията по пол, възраст и давност на ХД

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



Фиг. 1 Процентно разпределение на изследваните пациенти според основното заболяване, довело до ХБЗ-5D (n=100)

На таблица 4 са представени резултатите от вариационния и ANOVA анализа на показателите за адекватност, хранителен статус, серумен хемоглобин и приложена средноседмична еритропоетинова (ЕСА) доза за разглеждания период, които отразяват постигнатата обективна компонента на качеството на живот.

Таблица 4 Резултати от ANOVA и вариационен анализ за петгодишен период

Показател	2017г	2018г	2019г	2020г	2021г	ANOVA
X±SD	n=100	n=91	n=84	n=80	n=66	F
						p-value
spKt/V	1.25±0.20	1.34±0.15	1.39±0.20	1.54±0.31	1.59±0.32	F=27.42986 P < 0.0001
URR %	65.59±7.23	71.12±5.70	71.06±6.32	73.02±7.62	73.57±7.26	F= 19.25779 P < 0.0001
nPCR (g/kg/d)	1.09±0.14	1.16±0.12	1.18±0.12	1.21±0.15	1.22±0.14	F =12.57039 P < 0.0001
Alb (g/l)	34.38±4.71	36.64±4.18	37.46±4.53	37.73±5.14	37.02±4.34	F = 7.90568 P < 0.0001
Hgb (g/l)	100.51±10.2	104.38±6.04	105±6.87	105.81±7.95	106.73±8.25	F=7.90939 P < 0.0001
ECA (UI/week)	9210±3036	8802±4222	7571±2983	7469±3217	7230±4050	F = 5.9666 P < 0.0001
Брой изчисления	400	364	366	320	264	

Прави впечатление тенденцията към нарастване на диализната доза, изразена чрез spKt/V и URR в началото на проучването със средни стойности 1.25±0.20 и 65.59±7.23% и в края на 5 годишния период на наблюдение със стойности съответно 1.59±0.32 и 73.57±7.26%. Отбелязва се също тенденция към подобрене във хранителния статус със средна стойност на nPCR в началото на проучването от 1.09±0.14 и съответно 1.22±0.14 в края. По отношение на серумния албумин и хемоглобин след покачването през първата година на проучването не се наблюдава значима промяна след втората година. Впечатление прави, че въпреки стационарирането нивата на към таргетната за диализната популация стойност, с покачване на диализната доза се наблюдава тенденция към намаляване на приложената средноседмична еритропоетинова доза – в началото на периода 9210±3036UI и в края съответно 7230±4050UI.

На таблица 5 са представени данните от post –hoc анализа по Tukey (Post Hoc Tukey HSD – Honestly significant difference). По отношение на spKt/V се установяват сигнификантни разлики в получената доза след третата година на проучването при интензифициране на лечението до spKt/V>1.3. По отношение на регистрираните средни годишни стойности за nPCR, серумен албумин и хемоглобин след втората година не се установява статистически значима разлика в резултата. Въпреки

това не може да се пренебрегне тенденцията към подобрене на хранителния статус, изразен чрез nPCR особено в последните две години на проучването (**T₂:T₄ Q = 3.42, p = 0.11169; T₂:T₅ Q = 3.74, p = 0.06419**). Към петата година разликата в резултата спрямо старта се увеличава и доближава стойност на p-value близка до значимата.

Таблица 5 Резултати от post-hoc Tukey- test за петгодишен период

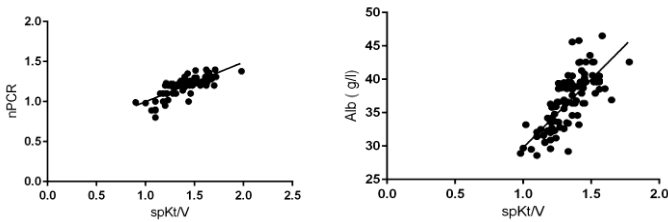
Q p value	spKt/V	URR %	nPCR (g/kg/d)	Alb (g/l)	Hgb (g/l)	ECA (UI/week)
T ₁ :T ₂	Q = 3.10 (p = .18354)	Q = 7.35 (p = .00000)	Q = 4.61 (p = .01048)	Q = 4.47 (p = .01458)	Q = 4.38 (p = .01784)	Q = 1.10 (p = .93738)
T ₁ :T ₃	Q = 5.05 (p = .00365)	Q = 7.27 (p = .00000)	Q = 6.39 (p = .00008)	Q = 6.10 (p =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

Легенда: T₁-2017г T₂-2018г T₃-2019г T₄-2020г T₅-2021г

Post-hoc анализът потвърждава и установената зависимост по отношение на приложената еритропоетинова доза. Наблюдава се значим спад в приложената доза след третата година на проучването с интензифицирането на диализното предписание, след което нивата стационарират в сходен диапазон. Въпреки това не бива да се negliжира фактът, че към края на проучването се наблюдава достоверна тенденция към увеличаване на разликата спрямо старта (**T₁:T₅ Q = 5.33, p = 0.00176; T₂:T₅ Q = 4.23, p = 0.02446**)

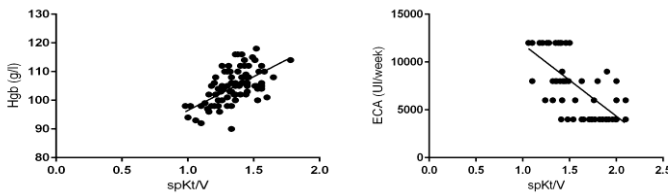
Резултатите от проведения корелационен анализ (фиг. 2 и 3) демонстрират зависимости с различен характер между доставената диализна доза и изследваните показатели. На първо място е важно да се

отчете фактът, че въпреки установената умерена отрицателна корелация между възрастта на пациентите и $spKt/V$ ($r=-0.5023$, $p=0.000018$, $R^2=0.2523$) се доказва умерена позитивна корелация между давността на диализно лечение и $spKt/V$ ($r=0.4108$, $p=0.000629$, $R^2=0.27$), което вероятно е свързано с доброто ниво на рехабилитация и се обективизира от постигнатия клиничен резултат. Установи се силна положителна корелация между $spKt/V$ и показателите за хранителен статус на пациентите – $nPCR$ ($r=0.7689$, $p<0.0001$; $R^2=0.5912$) и серумен албумин ($r=0.7473$, $p<0.0001$, $R^2=0.5585$).



Фиг.2 Корелационни зависимости между $spKt/V$ и $nPCR$, серумен албумин.

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



Фиг.3 Корелационни зависимости между $spKt/V$ и серумен Hgb, средноседмична ECA доза..

Данните от дисперсионния анализ според получената диализна доза и post-hoc анализа по Tukey са представени в таблици 6 и 7.

Таблица 6 Данни от ANOVA анализ по дозов режим.

	категория	2017				2018				2019				2020				2021	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%				
spKt/V	1.20-1.49	46	46	1.323±0.091	62	68.1	1.33±0.0835	48	57.1	1.325±0.0884	27	33.3	1.36±0.1982	22	33.3	1.37±0.086			
	≥1.50	13	13	1.58±0.0473	16	17.6	1.56±0.0701	26	31.0	1.615±0.1042	42	54.2	1.81±0.1427	33	52.7	1.88±0.174			
	≤1.19	41	41	1.074±0.1173	13	14.3	1.1±0.0682	10	11.9	1.087±0.0851	11	12.5	1.092±0.0716	11	14.0	1.13±0.0475			
URR	1.20-1.49	46	46	68.347±2.921	62	68.1	71.25±3.8203	48	57.1	70.221±0.0851	27	33.3	70.75±5.4146	22	33.3	70.83±3.080			
	≥1.50	13	13	76.179±2.771	16	17.6	78.17±1.691	26	31.0	77.323±1.992	42	54.2	78.56±2.9564	33	52.7	79.47±3.063			
	≤1.19	41	41	59.145±5.456	13	14.3	61.78±2.2551	10	11.9	58.82±3.7022	11	12.5	59.84±3.1173	11	14.0	60.13±3.933			
nPCR	1.20-1.49	46	46	1.16±0.096	62	68.1	1.16±0.0975	48	57.1	1.179±0.0811	27	33.3	1.18±0.1075	22	33.3	1.18±0.0686			
	≥1.50	13	13	1.22±0.07	16	17.6	1.22±0.0654	26	31.0	1.235±0.063	42	54.2	1.32±0.0924	33	52.7	1.33±0.0906			
	≤1.19	41	41	0.98±0.11	13	14.3	1.02±0.0864	10	11.9	0.965±0.0957	11	12.5	0.95±0.0737	11	14.0	0.98±0.0636			
Аlb	1.20-1.49	46	46	36.30±3.45	62	68.1	36.77±3.6302	48	57.1	36.837±3.2093	27	33.3	36.98±4.7259	22	33.3	36.50±3.405			
	≥1.50	13	13	39.19±3.15	16	17.6	40.6±2.4372	26	31.0	41.535±2.2611	42	54.2	40.12±3.9679	33	52.7	39.837±3.035			
	≤1.19	41	41	30.71±3.5964	13	14.3	31.16±1.7061	10	11.9	29.88±2.7145	11	12.5	30.07±2.0069	11	14.0	30.337±1.971			
Hgb	1.20-1.49	46	46	105.52±7.34	62	68.1	104.94±5.3496	48	57.1	103.958±5.44	27	33.3	104.38±7.5228	22	33.3	104.895±6.51			
	≥1.50	13	13	107.77±9.88	16	17.6	108.19±5.2943	26	31.0	110.231±5.19	42	54.2	114.80±5.1411	33	52.7	115±5.7595			
	≤1.19	41	41	92.585±7.563	13	14.3	97.08±3.7961	10	11.9	96.4±6.2218	11	12.5	93.33±5.2915	11	14.0	96±6.5247			
ЕСА	1.20-1.49	46	46	8065.22±2594.03	62	68.1	8096.77±2665.56	48	57.1	8062.5±2724.25	27	33.3	8916.67±3119.60	22	33.3	9000±2687.42			
	≥1.50	13	13	5384.62±1709.70	16	17.6	5062.5±1611.16	26	31.0	5192.31±1442.75	42	54.2	5358.97±1739.44	33	52.7	5100±1936.05			
	≤1.19	41	41	11707.32±1308.51	13	14.3	12000±0.0	10	11.9	11400±1897.37	11	12.5	11333.3±2000	11	14.0	11500±1414.21			
Давност	1.20-1.49	46	46	5.543±4.0863	62	68.1	5.85±4.0442	48	57.1	6.896±3.7882	27	33.3	6.708±2.9559	22	33.3	8.053±3.4395			
	≥1.50	13	13	5.462±3.9289	16	17.6	6±3.4254	26	31.0	7.5±4.2919	42	54.2	8.923±4.3127	33	52.7	10.633±4.3746			
	≤1.19	41	41	2.463±2.3569	13	14.3	4±2.582	10	11.9	4.9±2.079	11	12.5	6.667±3.4278	11	14.0	7.625±3.0677			

Прави впечатление постепенното нарастване на дела от пациенти, получили висока диализна доза spKt/V ≥1.5 в годините и трайната тенденция към намаляване броя на пациентите, получили ниска диализна доза. Всички пациенти, получили висока диализна доза имат добър хранителен статус, покриващ препоръките на KDOQI 2015г като се наблюдава тенденция за покачване на nPCR заедно с повишаването на получената диализна доза в групата до стойности близки до прицелните от nPCR=1.4 - цел трудно постижима в условията на силно увредената и застаряваща диализна популация. За целия петгодишен период на наблюдение едва 12% от всички пациенти на високодозова терапия са имали nPCR<1.2, като всички са представители на горния възрастов тертил (64-79г). Не може да се пренебрегне също, че въпреки приемливите стойности на nPCR в групата на адекватната диализна доза

(spKt/V =1.2 -1.4), вариращи в диапазона 1.16 и 1.17, те все още остават твърде ниски спрямо препоръките.

Таблица 7 Данни от post-hoc Tukey test по дозов режим

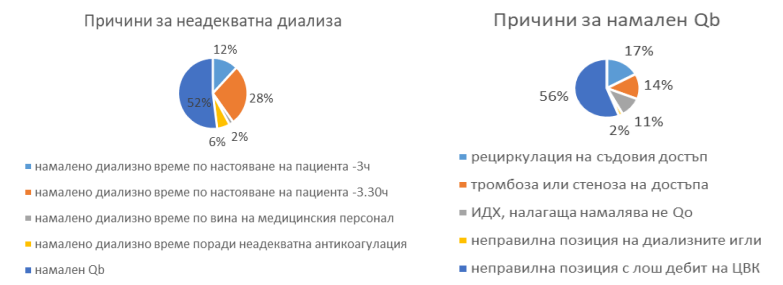
Q p value		2017	2018	2019	2020	2021
spKt/V	T1:T2	Q = 7.89 (p = .00000)	Q = 7.39 (p = .00000)	Q = 8.91 (p = .00000)	Q = 10.61 (p = .00000)	Q = 11.04 (p = .00000)
	T1:T3	Q = 8.35 (p = .00000)	Q = 8.22 (p = .00000)	Q = 8.26 (p = .00000)	Q = 8.14 (p = .00000)	Q = 7.99 (p = .00000)
	T2:T3	Q = 9.86 (p = .00000)	Q = 9.65 (p = .00000)	Q = 9.91 (p = .00000)	Q = 11.61 (p = .00000)	Q = 11.25 (p = .00000)
URR (%)	T1:T2	Q = 7.41 (p = .00000)	Q = 7.28 (p = .00000)	Q = 7.35 (p = .00000)	Q = 7.32 (p = .00000)	Q = 7.21 (p = .00000)
	T1:T3	Q = 8.36 (p = .00000)	Q = 8.24 (p = .00000)	Q = 8.30 (p = .00000)	Q = 8.29 (p = .00000)	Q = 8.26 (p = .00000)
nPCR (g/l)	T1:T2	Q = 10.28 (p = .00000)	Q = 9.86 (p = .00000)	Q = 10.22 (p = .00000)	Q = 9.98 (p = .00000)	Q = 9.87 (p = .00000)
	T1:T3	Q = 3.42 (p = .11169)	Q = 3.24 (p = .15563)	Q = 3.82 (p = .06111)	Q = 5.52 (p = .00258)	Q = 5.63 (p = .00146)
Alb (g/l)	T1:T2	Q = 6.52 (p = .00011)	Q = 6.43 (p = .00021)	Q = 6.99 (p = .00003)	Q = 7.02 (p = .00001)	Q = 6.48 (p = .00018)
	T2:T3	Q = 10.21 (p = .00000)	Q = 10.15 (p = .00000)	Q = 11.26 (p = .00000)	Q = 11.21 (p = .00000)	Q = 11.10 (p = .00000)
Hgb (g/l)	T1:T2	Q = 7.21 (p = .00000)	Q = 7.23 (p = .00000)	Q = 7.99 (p = .00000)	Q = 7.25 (p = .00000)	Q = 7.14 (p = .00000)
	T1:T3	Q = 8.37 (p = .00000)	Q = 8.84 (p = .00000)	Q = 8.26 (p = .00000)	Q = 8.64 (p = .00000)	Q = 8.57 (p = .00000)
	T2:T3	Q = 9.46 (p = .00000)	Q = 9.63 (p = .00000)	Q = 10.97 (p = .00000)	Q = 9.59 (p = .00000)	Q = 9.48 (p = .00000)
ECSA (g/l)	T1:T2	Q = 3.26 (p = .14543)	Q = 3.33 (p = .12943)	Q = 3.73 (p = .06222)	Q = 5.51 (p = .00255)	Q = 5.62 (p = .00152)
	T1:T3	Q = 7.58 (p = .00000)	Q = 6.10 (p = .00050)	Q = 6.27 (p = .00041)	Q = 7.62 (p = .00000)	Q = 6.28 (p = .00042)
UI/week	T1:T2	Q = 7.59 (p = .00000)	Q = 7.41 (p = .00000)	Q = 7.38 (p = .00000)	Q = 10.42 (p = .00000)	Q = 10.21 (p = .00000)
	T2:T3	Q = 8.66 (p = .00000)	Q = 8.91 (p = .00000)	Q = 8.82 (p = .00000)	Q = 10.58 (p = .00000)	Q = 11.27 (p = .00000)
Давност (години)	T1:T2	Q = 9.24 (p = .00000)	Q = 9.18 (p = .00000)	Q = 9.28 (p = .00000)	Q = 9.97 (p = .00000)	Q = 9.82 (p = .00000)
	T1:T3	Q = 11.03 (p = .00000)	Q = 10.14 (p = .00000)	Q = 10.58 (p = .00000)	Q = 11.15 (p = .00000)	Q = 10.46 (p = .00000)
T2:T3	T1:T2	Q = 3.33 (p = .12943)	Q = 3.31 (p = .13368)	Q = 1.95 (p = .64111)	Q = 1.61 (p = .78489)	Q = 1.78 (p = .71834)
	T1:T3	Q = 7.27 (p = .00000)	Q = 3.26 (p = .14543)	Q = 2.52 (p = .38404)	Q = 1.95 (p = .64111)	Q = 1.94 (p = .64451)
T2:T3	Q = 7.18 (p = .00000)	Q = 3.59 (p = .08448)	Q = 2.65 (p = .33459)	Q = 1.97 (p = .63467)	Q = 2.16 (p = .54543)	

T1-spKt/V=1.2-1.49 T2-spKt/V≥1.5 T3-spKt/V≤1.19

Въпреки, че сигнификантна разлика по отношение на nPCR между двете групи се установява чак след третата година на проучването, такава е налице през целия период за нивата на серумния албумин, които са трайно по-високи в групата на spKt/V ≥1.5. Не се установяват значителни разлики в хемоглибиновите нива през първите три години на проучването между високата и стандартна диализна доза (p>0.05), но се установява съществена разлика в средноседмичната доза на приложения ЕСА (p<0.05) през целия период на наблюдението. Последната е сигнификантно по-ниска в групата на spKt/V≥1.5.

Като основни методи за покачването на доставената диализна доза за пет годишния период са използвани: **удължаване на диализното време**

от 3.30 часа за сесия на 4 часа при 28% от пациентите, от 3 часа на 4 часа при 12% и от 4 часа на 4.30 часа при 6% от пациентите, останалите са получили стандартно диализно време от 4 часа за сесия; **провеждане на извънредни диализни процедури** при 22% от пациентите; **въвеждането в конвенционалната схема на диализа на диализатори с висок поток** – веднъж седмично при 38% от пациентите и два пъти седмично при 19% от пациентите; **увеличаване скоростта на кръвния дебит** от 280ml/min на 400ml/min при средно 32% от пациентите, като процентът е вариал между 19% и 46% според възможностите на съдовия достъп; **въвеждането на онлайн ХДФ в схемата на лечение** през последните две години от проучването при 21% от пациентите. Средната стойност на кръвния дебит в началото на проучването е била $268 \pm 36 \text{ ml/min}$, а края- $352 \pm 43 \text{ ml/min}$. Средното диализно време се е увеличило от $3.10 \pm 0.2 \text{ h}$ на $4.15 \pm 0.3 \text{ h}$. Основните причини за неадекватна диализа $\text{spKt/V} \leq 1.9$ за разглеждания период са представени на фигура 4.

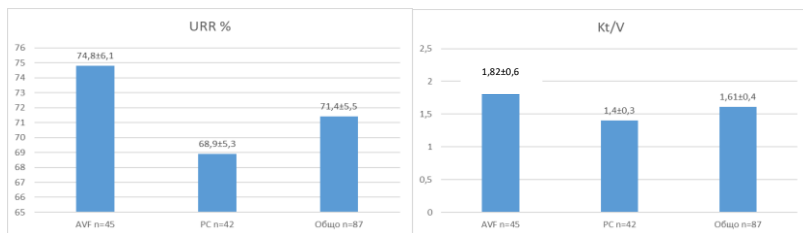


Фиг 4. Причини за неадекватна диализа и намален Qb

4.2 Влияние на съдовия достъп върху адекватността на диализното лечение.

Възрастта на изследваната популация е средно 59.8 ± 5.1 години, като не се установи статистически значима разлика в получената диализна доза по възрастови групи ($p=0.103$). На фиг.5 са представени данните от вариационния анализ и Student's T-test за URR% и spKt/V в изследваните групи, като сигнификантно по-добър резултат се установява в група 1 (AVF). Неадекватна диализна доза ($\text{URR} < 65\%$ и

spKt/V<1.2) се установи при 3.1% от пациентите от група 2 (PC), за сметка на група 1, където регистрираният процент е 0.8%. Най-честа причина за неадекватна диализа в група 2 е била дисфункцията на катетъра, следвана от катетър-асоцираните инфекции, а в група 1 - рециркулацията на анастомозата

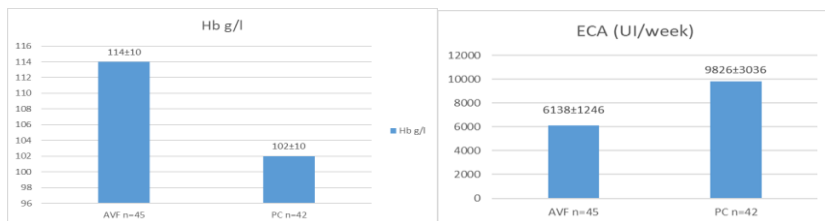


$t=6.267, p<0.0001$

$t=8.632, p<0.0001$

Фиг. 5 – Влияние на постоянния съдов достъп върху показателите за адекватност на ХД – URR% и spKt/V.

На фиг.6 са представени данните от вариационния анализ и Student’s T-test за серумен хемоглобин (g/l) и приложената средноседмична ЕСА доза (UI/week) при пациентите в двете групи. Прави впечатление, че въпреки рандомизацията на пациентите на идентична доза бързодействащ ЕСА (47 IU/kg) при старта на проучването, в края на периода хемоглобиновите нива в групата на AVF са сигнификантно по-високи при значителна редукция в приложената ЕСА доза спрямо групата на PC ($p<0.05$).



$t=7.21, p<0.0001$

$t=7.54, p<0.0001$

Фиг. 6 Влияние на постоянния съдов достъп и диализната доза върху постигнатите Hgb –нива (g/l) и приложената средноседмична ЕСА доза (UI/week).

Като най-чести причини за хоспитализация в група 1 са регистрирани тромбозата на съдовия достъп и сърдечно-съдовите инциденти с честота 9.8%, докато в група 2 водещите причини за хоспитализация са катетър-асоциирани инфекции, а на второ място - сърдечно-съдовите и мозъчно-съдовите инциденти с честота 33.5% ($\chi^2=12.867$, $p=0.002$). Отчетената обща смъртност в изследваната група е 6.3%, като сигнификантно по-висока смъртност - 9.1% от всички смъртни случаи се отчита в групата с РС ($\chi^2=19.240$, $p=0.001$) поради усложнения от катетър-асоциран сепсис, докато смъртността в групата на AVF е 2.3% предимно от сърдечно-съдовите инциденти, които са и водеща причина за смърт в диализната популация. Анализът на данните показва, че релативния риск от смърт в групата на РС е 4.29 пъти по-висок (RR 4.29; CI95 0.4989-36.8151, $p<0.01$). На фиг.7 са представени най-честите усложнения в двете групи за двугодишния период на наблюдение:



Фиг. 7 Усложнения при пациенти, използващи AVF и РС за двугодишен период.

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

На табл.8 са представени данните от вариационния анализ и Student's T-test при пациенти на ХД и ОЛ-ХДФ за двугодишен период. Установява се сигнификантна разлика ($p<0.05$) на изследваните показатели в двете групи с изключение на регистрираните нива на серумен албумин на втората година от наблюдението ($t=1.20289$, $p=0.238$). Резултатите демонстрират значително по-високи стойности на показателите за диализна адекватност и хранителен статус при пациентите на ОЛ-ХДФ,

както и по-високи стойности на серумен хемоглобин в групата, постигнати при значително по-ниска еритропоетинова доза.

Таблица 8

Показател	2020г	2020г	2020г	2021г	2021г	2021г
X±SD	ОЛ-ХДФ	ХД	t -test	ОЛ-ХДФ	ХД	t -test
	n=22	n=19	P value	n=21	n=14	P value
Възраст	53.9±11.96	56.63±11.07	t=-0.734 p=0.467	55.6±11.78	55.64±11.12	t=-0.738 p=0.465
spKt/V	1.82±0.12	1.3±0.11	t=14.52 p<0.00001	1.83±0.25	1.37±0.08	t=7.54 p<0.00001
URR %	79,46±1.45	69.01±5.8	t=7.647 p<0.00001	79.21±3.56	71.86±2.99	t=6.36 p<0.00001
nPCR (g/kg/d)	1.28±0.12	1.16±0.11	t=3.215 p=0,003	1.31±0.12	1.2±0.05	t=3.48 p=0.0024
Alb (g/l)	38.90±5.4	35.74±3.19	t=2.275 p=0.029	38.17±3.96	36.64±2.98	t=1.20289 p=0.238
Hgb (g/l)	111.64±4.43	102.32±5.19	t=6.20 p<0.00001	112.15±6.86	104.14±4.73	t=3.64 p<0.00001
ECA (UI/week)	5681±1742	9947±2328	t=6.53 p<0.00001	6142±2080	9714±1749	t=-4.01 p=0.000162

На табл.9 са представени резултатите на изследваните групи по отношение на приложената ултрафилтрация (UF), конвективен обем (Qo) и епизодите на интрадиализна хипотония (ИДХ) с необходимото време за възстановяване (ВВ) на пациентите.

Таблица9

Показател	2020г	2020г	2020г	2021г	2021г	2021г
X±SD	ХДФ	ХД	t -test	ХДФ	ХД	t -test
	n=22	n=19	P value	n=21	n=14	P value
UF (l)	3905±413	4042±414	t=-1.061 p=0.295	3890±274	3743±408	t=1.146 p=0.265
Qo (l)	24.73±0.98	-	-	22.57±4.31	-	-
ВВ (h)	2.86±2.61	5.79±4.52	t=-2.58 p=0.014	1.53±0.59	5.57±5.78	t=-2.51 p=0.026
ИДХ (%)	27%	42%	t=-0.986 p=0.165	4.80%	35.80%	t=-1.753 p=0.043

Получените резултати демонстрират значително по-кратко ВВ и по-ниска честота на ИДХ в групата на ОЛ-ХДФ в сравнение с ХД и въпреки, че през първата година разликата за ИДХ в двете групи не е със статистическа значимост (t=-0.986, p=0.165), в края на проучването се демонстрира изразения ефект на конвективните терапии върху

хемодинамиката ($t=-1.753$, $p=0.043$). Наблюдава се редукция на проявите на ИДХ в групата на ОЛ-ХДФ с вторично подобро ВВ. Този ефект е резултат на корекцията на приложението конвективен обем (табл. 10), който се откроява като основния фактор, определящ клиничния резултат.

Таблица 10 Честота на ИДХ след корекция на Q_0

ОЛ-ХДФ	2020	2021	t -test
X±SD	n=22	n=21	P value
Q₀ (l)	24.73±0.98	22.57±4.31	t =2.23053 p=0.015623
ВВ (h)	2.86±2.61	1.53±0.59	t=2.29736 p=0.013388
ИДХ (%)	27%	4.80%	t =1.74939, p=0.044257

Данните от дисперсионния анализ по възраст са предствени в табл.11:

Таблица 11. Средни стойности на изследваните показатели за различни възрастови групи, провеждащи ОЛ-ХДФ и ХД

Показател	2020			2021		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3
	32-47г	48-63г	64-79г	32-47г	48-63г	64-79г
Терапия	Онлайн ХДФ					
Kt/V	1.84±0.10	1.9±0.12	1.73±0.04	2.0±0.10	1.96±0.08	1.57±0.24
URR %	79.55±0.82	80.15±2.02	79.01±0.72	81.16±1.13	81.46±1.86	75.73±3.13
nPCR (g/kg/d)	1.38±0.04	1.34±0.07	1.14±0.07	1.4±0.06	1.36±0.07	1.17±0.05
Alb (g/l)	42.53±0.60	41.35±4.18	32.9±3.37	42.48±2.02	39.65±2.43	33.98±7.73
Hgb (g/l)	112.5±4.03	112.8±4.83	109.75±4.65	111.4±6.84	116±6.27	108.5±6.54
ECA (Ul/week)	4666±1032	4666±1032	7000±1511	4800±1095	4625±1767	8500±3338
Q₀	24.5±1.22	24.6±1.03	24.8±0.99	25±0.70	25.37±0.74	18.25±4.52
ИДХ	0%	0%	75%	0%	0%	12.50%
ВВ	1.16±0.40	1.5±0.54	5.5±2.72	1.12±0.21	1.25±0.46	2.13±0.35
Терапия	Конвенционална ХД					
Kt/V	1.35±0.07	1.27±0.11	1.28±0.13	1.39±0.03	1.34±0.09	1.41±0.07
URR %	71.4±3.97	67.16±6.61	69.48±5.98	72.84±2.27	70.02±3.12	73.26±2.83
nPCR (g/kg/d)	1.21±0.02	1.10±0.10	1.21±0.11	1.2±0.01	1.16±0.05	1.25±0.05
Alb (g/l)	36.98±1.23	33.68±2.85	37.43±3.5	37.28±1.3	33.88±3.15	39.28±0.33
Hgb (g/l)	105.6±6.58	98.5±2.07	104.6±3.98	104.4±3.84	101.8±4.6	108.4±6.51
ECA (Ul/week)	8400±2509	11125±1642	9666±2658	9200±1643	10600±1949	9000±1732
ИДХ	0%	87%	16.50%	20%	90%	4%
ВВ	3.8±2.68	7.87±5.30	4.66±3.98	4.0±2.23	9.8±8.67	2.2±0.44

Установи се, че пациентите в горния тертил (64-79г) имат сигнификантно по-висока честота на ИДХ при приложение на висок конвективен обем - Qo>20литра (t=-3.03489, p=0.004457). Редукцията на последния (t=4.04289, p<0.0001) при тези пациенти води до подобрена поносимост към процедурата и скъсено ВВ, което е за сметка на постигнатия клиничен резултат (табл. 12). Резултатите от Т-теста на Student не установиха статистически значима разлика (p>0.05) по горепосочените показатели между първата и втората година на проучването в останалите възрастови групи на ОЛ-ХДФ – първи (32-47г) и втори тертил (48-63г) (p>0.05). Такава не се доказва и за нито една възрастова група в рамките на конвенционалната ХД (p>0.05).

Таблица 12 Сравнителен анализ на постигнатия резултат при пациенти на възраст 64-79г, провеждащи ОЛ-ХДФ за двугодишен период при корекция на Qo.

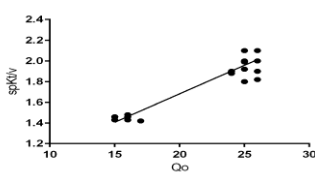
Показател	2020	2021	t-test p value
Qo (l)	24.87±0.99	18.25±4.52	t=-4.04289, p<0.0001
ИДХ	75%	12.50%	t=-3.03489, p=0.0044
ВВ (h)	5.5±2.72	2.12±0.35	t=3.4733, p=0.002
Kt/V	1.73±0.04	1.57±0.24	t=1.7975, p=0.04
URR (%)	79.01±0.72	75.73±3.13	t=-2.877, p=0.006
nPCR	1.14±0.07	1.17±0.05	t=-0.979, p=0.17
Alb (g/l)	32.9±3.37	33.98±7.73	t=0.80, p=0.218
Hgb (g/l)	109.75±4.65	108.5±6.54	t=0.44, p=0.333
ECA (U/week)	7000±1511	8500±3338	t=1.15, p=0.13

Не бива да се negliжира, че **след корекция на Qo** получените средни стойности за spKt/V (t=1.37, p=0.09) и URR% (t=1.43, p=0.08) в третия тертил са напълно **сравними** с тези в същата възрастова група, провеждаща ХД (табл. 13). Подобен резултат се наблюдава и за останалите показатели, като сигнификантна разлика се установява единствено по отношение на параметрите на хранителния статус –nPCR (t=-2.59, **p=0.01**) и серумен албумин (t=-6.64, **p<0.001**), които са значително по-високи в групата на ХД.

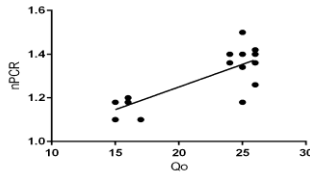
Таблица 13 Сравнителен анализ на резултатите, постигнати при пациенти на ОЛ-ХДФ и ХД във възрастова група 64-79г за двугодишен период на наблюдение

Показател	2020		t-test	2021		T- test
X±SD	ол-хДФ	хД	p value	ол-хДФ	хД	P value
Qo (l)	24.87±0.99	-	-	18.25±4.52	-	-
ИДХ	75%	16.50%	t=2.44, p=0.015	12.50%	4%	t=0.77, p=0.23
ВВ (h)	5.5±2.72	2.66±1.98	t=3.483, p=0.018	2.12±0.35	2.2±0.44	t=-0.33, p=0.37
Kt/V	1.73±0.04	1.28±0.13	t=8.61, p<0.0001	1.57±0.24	1.41±0.07	t=1.37, p=0.09
URR (%)	79.01±0.72	69.48±5.98	t=4.52, p=0.0003	75.73±3.13	73.26±2,83	t=1.43, p=0.08
nPCR	1.14±0.07	1.21±0.11	t=-1.35, p=0.10	1.17±0.05	1.25±0,05	t=-2.59, p=0.01
Alb (g/l)	32.9±3.37	37.43±3.5	t=-2.43, p=0.015	33.98±7.73	39.28±0,33	t=-6.64, p<0.001
Hgb (g/l)	109.75±4.65	104.6±3.98	t=2.14, p=0.026	108.5±6.54	108.4±6,51	t=0.02, p=0.48
ECA (U/week)	7000±1511	9666±2658	t=-2.38, p=0.017	8500±3338	9000±1732	t=-0.3, p=0.38

Докато през първата година на проучването при приложение на стандартен висок Qo>20 литра не се установяват корелационни връзки с изследваните показатели (r=0.0001, p>0.05) въпреки постигнатата висока диализна доза, след адаптирането му съгласно индивидуалните особености на пациента на втората година се установява силна положителна корелационна зависимост на Qo с spKt/V (r=0.91, p<0.0001, R²=0.86) и nPCR (r=0.74, p<0.0001, R²=0.68), както и регресия с висока предиктивна стойност (фиг.8)



$$Y = 0.05507 * X + 0.5803$$

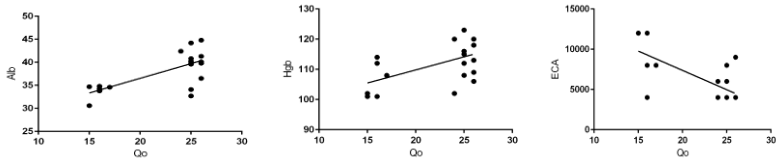


$$Y = 0.02072 * X + 0.8351$$

Фиг.8 Регресионна зависимост на Qo със spKt/V и nPCR.

Умерена позитивна корелация се отчита и с нивата на серумния албумин (r=0.68, p<0.0001, R²=0.48) и хемоглобин (r=0.55, p<0.0001,

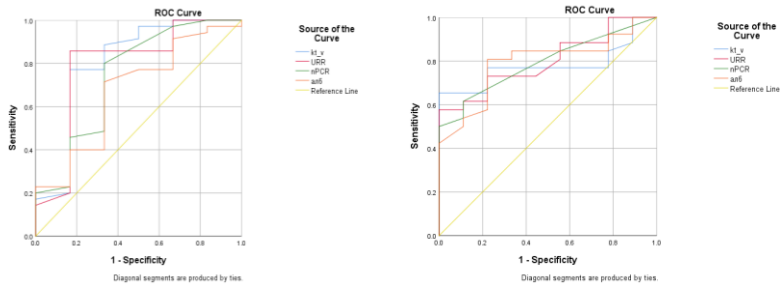
$R^2=0.30$). По отношение на приложената ЕСА доза се установява висока отрицателна корелация ($r=-0.7143$, $p<0.001$, $R^2=0.51$) (фиг.9).



Фиг 9 Зависимост между Qo (l) и нивата на серумен албумин (g/l), хемоглобин (g/l) и приложена седмична ЕСА доза (UI/week).

Получените резултати демонстрират и сигнификантни разлики в нивата на годишната смъртност - за 2020г. за групата на ОЛ-ХДФ - 4.5%, а за ХД - 26% ($\chi^2=18.478$, $V=0.521$, $p=0.001$); За 2021г. при ОЛ-ХДФ – 14.3%, а при ХД – 42.8% ($\chi^2=13.147$, $V=0.513$, $p=0.001$). Установи се, че релативният риск от смърт в групата на ХД е 3.6 пъти по-висок (RR 3.59; CI 95% 1.2531 - 10.2467, $p<0.001$) в сравнение с ОЛ-ХДФ. В края на периода регистрираната двугодишна преживяемост при пациентите на ОЛ-ХДФ е 87.7%, докато в групата на ХД е значително по-ниска– 57.2% ($\chi^2=19.240$, $V=0.439$, $p=0.001$).

На фиг. 10 са представени Рос-криви за определяне основните предиктори за влошен клиничен резултат и смърт в двете групи за двугодишния период на наблюдение.



Фиг 10 Рос-криви за оценка на предикторите за влошен клиничен резултат при ХД(1) и ОЛ-ХДФ(2).

Roc-анализът демонстрира, че в групата на ХД основни предиктори за влошен клиничен резултат са spKt/V ($\text{AUC}=0.805$, $95\% \text{ CI}:0.567-1.00$, $p=0.018$) и $\text{URR}\%$ ($\text{AUC}=0.790$, $95\% \text{ CI}:0.552-1.00$, $p=0.024$) с критични стойности съответно $\text{spKt/V}<1.25$ с чувствителност от 88.6% и специфичност 33.3% и $\text{URR}<70.25\%$ с чувствителност от 85.7% и специфичност 16.7%. pPCR и серумният албумин не достигнаха статистическа значимост като предиктори за смърт в нашата извадка. Резултатите от Roc-анализа в групата на ОЛ-ХДФ, показват, че освен spKt/V ($\text{AUC}=0.780$, $95\% \text{ CI}:0.629-0.931$, $p=0.013$) и $\text{URR}\%$ ($\text{AUC}=0.799$, $95\% \text{ CI}:0.652-0.946$, $p=0.008$) като основни предиктори за влошаване и смърт се очертават и показателите за хранителен статус - pPCR ($\text{AUC}=0.793$, $95\% \text{ CI}:0.644-0.941$, $p=0.010$) и серумен албумин ($\text{AUC}=0.793$, $95\% \text{ CI}:0.637-0.949$, $p=0.010$) с предиктивна стойност над 7. Регистрираните критични стойности за изследваните показатели в разглежданата извадка са съответно $\text{spKt/V}<1.4$ (чувствителност-76.9%; специфичност-22.2%), $\text{URR}<74.4\%$ (чувствителност-73.1%; специфичност-22.2%), $\text{pPCR}<1.2$ (чувствителност-61.5%; специфичност-11.1%) и серумен албумин $<34.75\text{g/l}$ (чувствителност- 84.6%; специфичност-33.3%). Въпреки високата си отрицателна предиктивна стойност с най-ниска чувствителност от изследваните показатели е pPCR . Като се има предвид, отрицателната предиктивна стойност на pPCR и серумен албумин и данните от дисперсионния анализ на възрастта с повишено внимание трябва да се подхожда към пациентите от третата възрастова група, провеждащи ОЛ-ХДФ.

4.4 Преживяемост и диализна адекватност.

Важен аспект и ключова детерминанта за оценка на качеството на провежданата диализа е постигнатата преживяемост. За 2017г. при средна годишна доставена доза $\text{spKt/V}=1.25\pm 0.20$ резултатите демонстрират най-висок процент на преживяемост от общата извадка в групата на стандартната диализна доза - 50.5% и въпреки, че за групата на високата диализна доза той е едва 14.3% и на пръв поглед изглежда значително по-нисък в сравнение с другите две групи, трябва да имаме предвид, че това се дължи на размера на извадката. На практика в двете

подгрупи за стандартна и висока диализна доза преживяемостта е 100%. Тестът χ^2 доказва силната връзка на смъртността с диализна доза $spKt/V < 1.19$ ($\chi^2=14.2$, $p < 0.001$) като на практика в тази група последната е 100% (табл. 14)

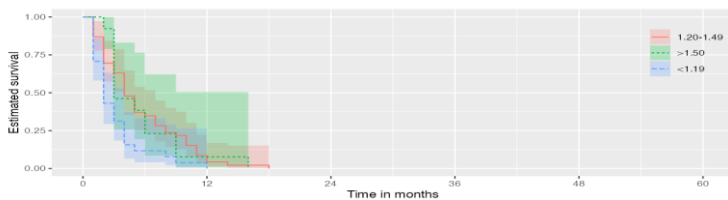
Таблица 14 Връзка на смъртността с доставената диализна доза (χ^2 test)

$\chi^2=14.2$, $p < 0.001$		2017г			
		1.20-1.49	≤ 1.50	≤ 1.19	общо
живи	брой	46	13	32	91
	%	50.5%	14.3%	35.2%	100.0%
починали	брой	0	0	9	9
	%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
общо	брой	46	13	41	100
	%	46.0%	13.0%	41.0%	100.0%

На базата на регресионен анализ по Cox за пропорционален риск се оцени, че рискът от смърт в групата на $spKt/V \leq 1.19$ е 2.11 пъти по-висок в сравнение със стандартната диализна доза (HR 2.11 CI 95% 1.32-3.39, **$p=0.002$**), докато в групата на високата диализна доза в началото на проучването, същият е без статистически значима разлика – HR 1.03 (CI95% 0.55-1.93, **$p=0.917$**).

Бяха конструирани криви на очакваната преживяемост по метода на Kaplan-Maier, които ясно демонстрират, че за извадката от 2017г. с най-голямо преимущество по отношение на очакваната преживяемост е групата на стандартната диализна доза - $spKt/V=1.2-1.49$ със средна очаквана преживяемост от 18 месеца, а на второ място се очертава групата на високата диализна доза с очаквана преживяемост от 16 месеца (фиг. 11).

Не бива обаче да се negliжира, че наклонът на кривата за групата на високата диализна доза е сравнително по-полегат и се стабилизира около шестият месец от лечението, за разлика от групата на стандартната диализна доза, където наклонът на кривата е значително по-стръмен в първите 12 месеца, които се очертават като критични за настъпване на събитие, след което се наблюдава неговото стабилизиране.



Фиг. 11 Криви на очакваната преживяемост при различни дозови режими на ХД за 2017г.

Резултатите от проведените анализи за 2018г. ($\chi^2=31.6$, $p<0.001$) и 2019г. ($\chi^2=31.1$, $p<0.001$) не се различават съществено с първата година на проучването, въпреки покачването на средната годишна диализна доза съответно на $spKt/V=1.34\pm 0.15$ и $spKt/V=1.39\pm 0.20$, като с най-добра прогноза за преживяемост, продължителност на живот и риск от смърт са отново пациентите на стандартна диализна доза.

Резултатите от Survival-анализа се променят значително през последните две години от проучването с покачването на средната обща диализна доза за 2020г. - $spKt/V=1.54\pm 0.31$ и за 2021г. - $spKt/V=1.59\pm 0.32$ (табл.15). Тъй като за същия период процентът годишна смъртност в наблюдаваната кохорта показва сигнификантен скок за сметка на COVID-19 инфекцията и нейните усложнения, която като респираторна инфекция не показва зависимост с доставената диализна доза ($p>0.05$), за обективност на резултата от проведения Survival-анализ, съответните събития бяха премахнати от извадката. Анализът χ^2 отново демонстрира силната връзка на смъртността със $spKt/V\leq 1.19$, но прави впечатление, че с покачването на общата диализна доза, преживяемостта вече е в полза на $spKt/V\geq 1.5$ (**$p<0.001$**) (табл. 15). От една страна това е свързано с повишената рехабилитация на пациентите с нарастване давността на провежданото диализно лечение, както се изтъкна между последната и доставената диализна доза съществува макар и слаба положителна корелация ($r=0.41$ $p=0.01$), а от друга страна е проява на дългосрочния ефект от покачването на

диализната доза и въвеждането на ОЛ-ХДФ методиката в седмичната диализна схема на част от пациентите.

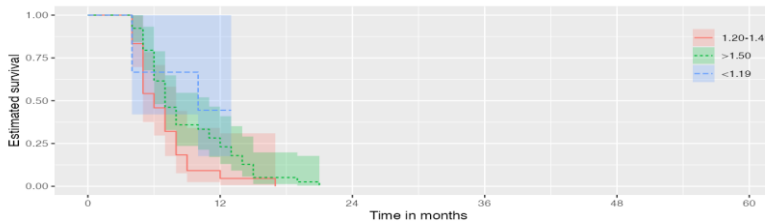
Таблица 15 Постигнати нива на преживяемост за 2020 и 2021г (χ^2 –тест)

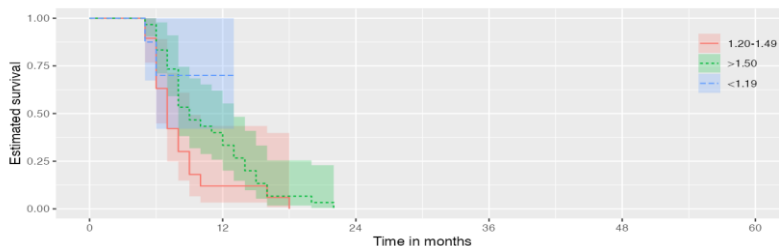
$\chi^2=30.4, p<0.001$		spKt/V			2020
		≤ 1.19	1.20-1.49	≥ 1.50	общо
починали	брой	5	1	0	6
	%	83.3 %	16.7 %	0.0 %	100.0 %
живи	брой	4	23	39	66
	%	6.1 %	34.8 %	59.1 %	100.0 %
общо	брой	9	24	39	72
	%	12.5 %	33.3 %	54.2 %	100.0 %

$\chi^2=32.1, p<0.001$		spKt/V			2021
		1.20-1.49	≥ 1.50	≤ 1.19	общо
живи	брой	18	30	2	50
	%	36.0 %	60.0 %	4.0 %	100.0 %
починали	брой	1	0	6	7
	%	14.3 %	0.0 %	85.7 %	100.0 %
общо	брой	19	30	8	57
	%	33.3 %	52.6 %	14.0 %	100.0 %

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

2020г.



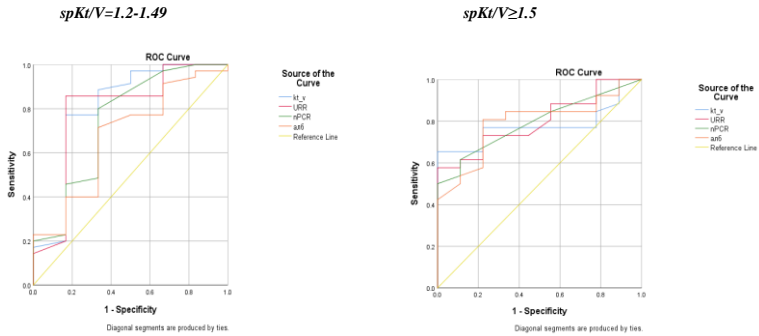


Фиг. 12. Криви на очакваната преживяемост при различни дозови режими на ХД за 2020г и 2021г.

От анализа на кривите прави впечатление (фиг.12), че с покачването на диализната доза, очакваната преживяемост в групата на $spKt/V \geq 1.5$ нараства до близо 24 месеца в сравнение с очакваните 12-16 месеца в първите три години на проучването. Следователно може да се направи заключението, че **дълготрайният ефект от покачването на диализната доза върху преживяемостта се проявява след третата година** и сигнификантно подобрява прогнозата на пациентите.

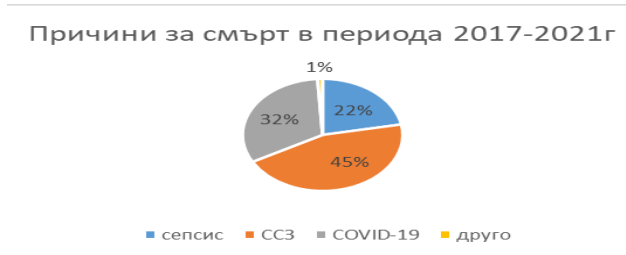
Рос-криви за групите на високата и стандартната диализна доза (фиг.13) очертават и основните предиктори за смърт в извадката. Прави впечатление, че за стандартизираната диализна доза като основни предиктори за смърт се очертават $spKt/V$ (AUC 0.81, 95% CI: 0.581-1.00 $p=0.01$) и URR% (AUC 0.782, 95% CI: 0.541-1.00 $p=0.021$) с критични стойности $spKt/V < 1.21$ с чувствителност от 85.7% и специфичност 33.23% и $URR < 70.8\%$ с чувствителност от 82.9% и специфичност 16.7%. В групата на високата диализна доза към рисковите фактори освен $spKt/V$ (AUC=0.798, 95% CI:0.668-0.952, $p=0.006$) и URR% (AUC=0.779 95% CI:0.632-0.916, $p=0.011$) се добавят и параметрите на хранителния статус- nPCR (AUC=0.791, 95% CI:0.654-0.936, $p=0.010$) и серумен албумин (AUC=0.794, 95% CI:0.657-0.938, $p=0.012$), които не показва статистическа значимост за групата на адекватната диализа. Регистрираните критични стойности за изследваните показатели в разглежданата извадка са съответно $spKt/V < 1.41$ (чувствителност 76.9%; специфичност-33.3%), $URR < 75.1\%$ (чувствителност-65.4%;

специфичност-22.2%), pPCR<1.2 (чувствителност-62.4%; специфичност 11.6%) и серумен албумин <35.2g/l (чувствителност-80.8%; специфичност-33.3%).



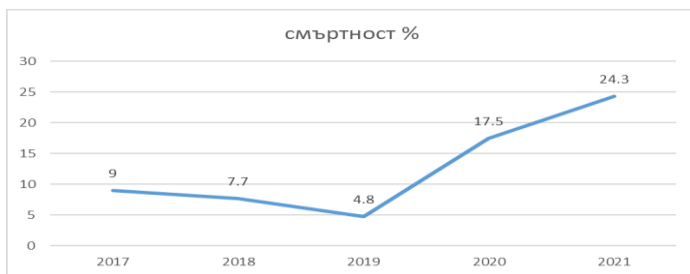
Фиг.13 Roc-криви за оценка на предикторите за влошен клиничен резултат при $spKt/V=1.2-1.49$ и $spKt/V\geq 1.5$.

На фиг.14 са представени основните причини за смърт в изследваната популация:



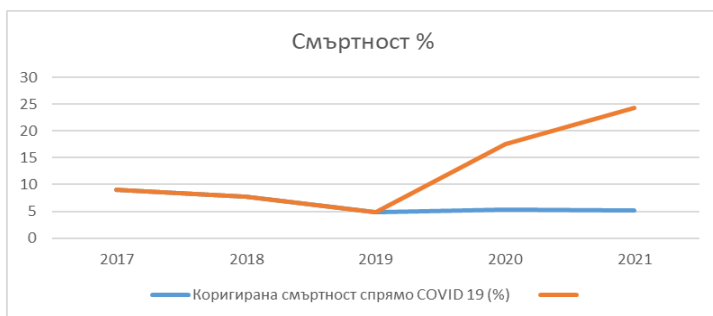
Фиг.14 Основни причини за смърт за петгодишен период на наблюдение.

Както беше споменато през последните две години от проучването се наблюдава сигнификантен скок в нивата на годишната смъртност в резултат на COVID-19 инфекцията (фиг.15). Анализът на резултатите показва, че последната поразява тежко диализната популация и достига до над 50% от общата годишна смъртност. За 2020г COVID-19 смъртността е била 67.2% от общата смъртност в извадката, а за 2021г- 66.3%.



Фиг. 15 Регистрирана обща смъртност за периода 2017-2021г

На фиг.16 е представена коригираната спрямо COVID-19 обща смъртност в извадката.



Фиг.16 Крива на коригираната смъртност за периода 2017-2021г

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

Изследването е проведено сред представителна извадка от 50 респонденти на наблюдаваната популация със средна възраст 57.14 ± 11.84 години и средна давност на диализно лечение 9.04 ± 4.27 години. 54% от респондентите са били мъже ($n=27$), а 46% - жени ($n=23$). 62% са със средно образование, 15.3% - с основно, а 22.7% - с висше образование. За разглеждания период от една година пациентите са получили средна диализна доза $spKt/V=1.64 \pm 0.32$, като 32 (64%) са провеждали конвенционална ХД с диализатори с ниска пропускливост,

а 18 (36%) от тях са включени на ОЛ-ХДФ. От тях 54% са получили висока диализна доза - $spKt/V \geq 1.5$, 36% адекватна диализна доза - $spKt/V = 1.2-1.49$ (стандартизирана по KDQOI) и 10% са получили ниска диализна доза - $spKt/V \leq 1.19$. Ниският процент болни в последната категория се дължи на по-увреденото им общо състояние и нежелание за участие в анкетата. Резултатите от изследването на физическата компонента на HRQOL (табл.16) отразяват, че за последната година по-голямата част от пациентите определят здравословното си състояние като добро (73.5%), а 4.1% като отлично и усещат неговото подобрене (36%) или стационариране (36%). Останалата част от пациентите (22.4%) определят състоянието си като незадоволително. Прави впечатление, че 36% от пациентите се чувстват ограничени в ежедневните си дейности и в противоречие, че 62% от тях не усещат такова ограничение, съобщават в приблизително еднакъв процент, че са намалили времето си за работа, други ангажименти и възможността за изпълнение на различни задачи.

Резултатите от проведените тестове на Pearson Chi-Square и Cramer's V демонстрират зависимост на изследваните компоненти във връзка с получената диализна доза. Прави впечатление, че по-голям процент от пациентите, които самоопределят здравето си като добро (46.9%) и подобрено в последната година (32.0%) са получили висока диализна доза $spKt/V \geq 1.5$. Едва 4% от пациентите в същата група определят състоянието си като незадоволително и влошено в сравнение с година назад. Статистически значима зависимост се установява и по отношение на провежданата терапия ($\chi^2=12.867$, $V=0.507$, $p=0.002$) По-голямата част от пациентите на ОЛ-ХДФ - 34% съобщават за подобрене на здравето си в последната година, а 14% не отчитат такава промяна. В групата на ХД еднакъв е процентът на болните, съобщили за подобрене или стационариране на състоянието си – по 12%, а 28% се чувстват по-зле през последната година. Нито един пациент на ОЛ-ХДФ не е докладвал влошаване на здравословното си състояние. Прави впечатление също така, че пациентите, получили ниска диализна доза се чувстват ограничени в ежедневните си дейности, докато почти всички от пациентите с висока диализна доза не усещат тази промяна. Разнопосочен е резултатът за групата с адекватна диализна доза, представен от приблизително равен процент в двете категории.

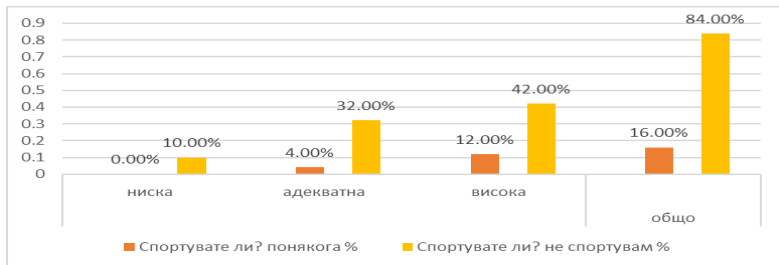
Таблица 16 Резултат за собственото възприятие за физическо здраве

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

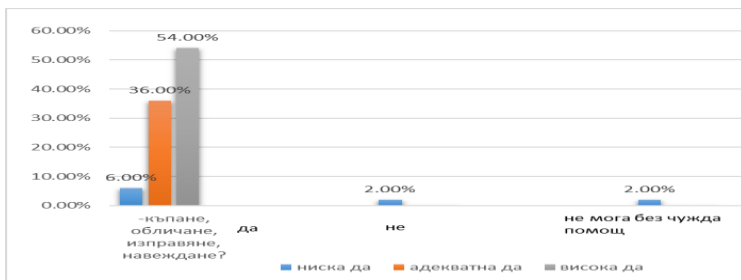
По отношение вида на провежданата терапия също бе установена достоверна зависимост ($\chi^2=12.579$, V=0.502, p=0.002). Сходен процент от пациентите на двете терапии 28% за ХД и 34% за ОЛ-ХДФ, съобщават, че не са засегнати в ежедневните си дейности, но сигнификантно по-висок е делът на болните, които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

На фигури 17, 18, 19, 20 са представени резултатите и изведените зависимости по отношение на извървяно пешеходно разстояние, изкачване на стълби, спорт и самообслужване. Връзка с доставената

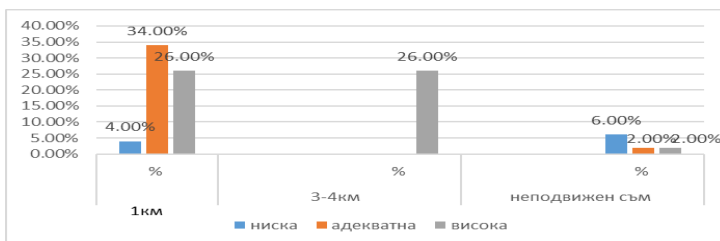
диализна доза не се установява единствено по отношение на спортната активност.



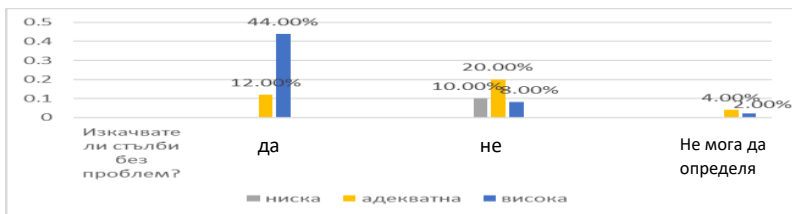
Фиг.17 Влияние на доставената диализна доза върху спортната активност. $\chi^2=2.050$, $V=0.202$, $p=0.359$



Фиг. 18 Влияние на доставената диализна доза върху способността за самообслужване. $\chi^2=18.750$, $V=0.433$, $p=0.001$



Фиг. 19 Влияние на доставената диализна доза върху физическата активност под формата на извървяно пешеходно разстояние. $\chi^2=29.117$, $V=0.540$, $p<0.0001$



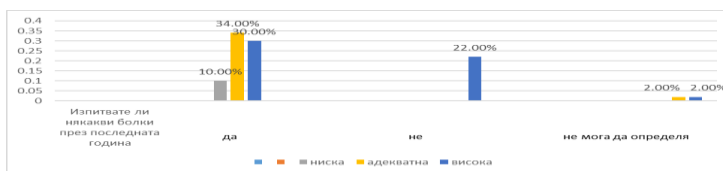
Фиг. 20 Влияние на доставената диализна доза върху физическата активност под формата на изкачване на стълби. $\chi^2=19.240$, $V=0.439$, $p=0.001$

Достоверна зависимост спрямо прилаганата терапия от изброените компоненти се установява единствено при способността за изкачване на стълби ($\chi^2=9.113$, $V=0.427$, $p=0.011$). Значително по-висок е процентът на пациентите на ХД, които не могат да изкачват стълби - 34% срещу едва 4% за ОЛ-ХДФ. Безпроблемно е изкачването за 30% от пациентите на ОЛ-ХДФ срещу 16% за ХД. Останалите 16% от пациентите не могат да определят (фиг.21).



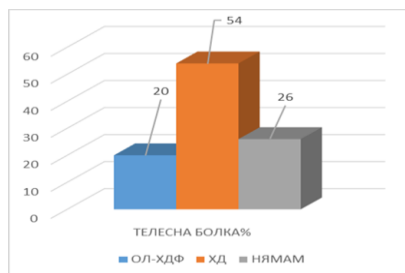
Фиг 21 Зависимост на вида на провежданата терапия със способността за изкачване на стълби. $\chi^2=9.113$, $V=0.427$, $p=0.011$

За съжаление твърде висок остава процентът (общо -74%) на пациентите, страдащи от хронична болка в различна степен, като се установява достоверна зависимост с доставената диализна доза (фиг.22)



Фиг.22 Влияние на доставената диализна доза върху хроничната болка. $\chi^2=12.400$, $V=0.352$, $p=0.015$

На пръв поглед делът от пациентите в диапазона на ниската диализна доза изглежда малък (10%) в сравнение със стандартната и високата диализна доза, но на практика това са 100% от пациентите в групата на $spKt/V \leq 1.19$. Връзка се установява и с вида на провежданата диализна терапия ($\chi^2=8.858$, $V=0.421$, $p=0.012$). Значително по-висок е процентът на болните на ХД, изпитващи телесна болка - 54% срещу 20% за ОЛ-ХДФ (фиг.23).



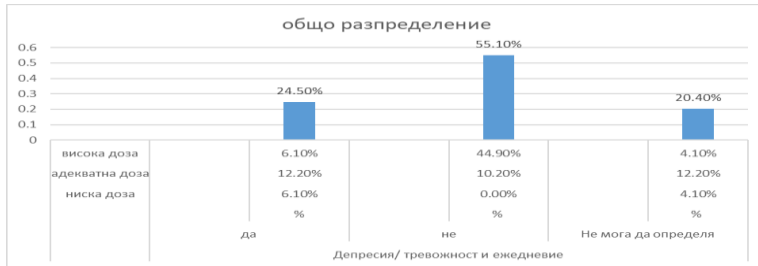
Фиг.23 Зависимост на усещането за телесна болка от вида на провежданата диализна терапия., $\chi^2=8.858$, $V=0.421$, $p=0.012$

Силно подценявана компонента на HRQOL е емоционалното здраве. Резултатите показват, че немалка част от пациентите (36%) споделят за чувство на тревожност, депресия, раздразнителност, свързани с включването на диализа, като трябва да се има предвид, че процентът всъщност е по-висок (20% от респондентите са категоризирали емоционалната компонента с отговора: “не мога да определя“) (фиг.24).



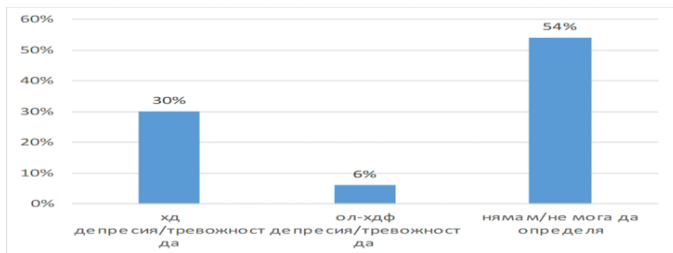
Фиг. 24 Общо разпределение на изследваните пациенти според чувството им за депресия или тревожност, $\chi^2=5.680$, $V=0.238$, $p=0.224$.

На фиг. 25 е представен ефектът на емоционалната компонента на HRQOL върху ежедневието.



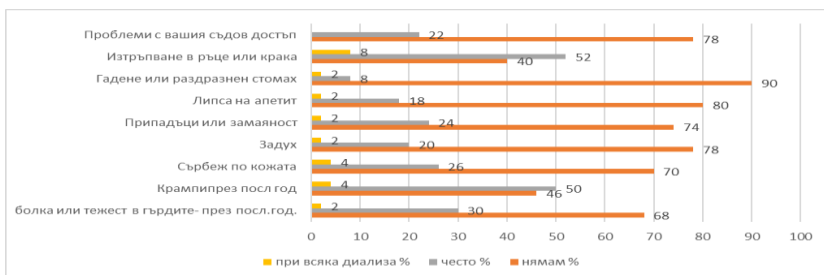
Фиг.25 Влияние на емоционалното здраве върху ежедневието. Разпределение в общата извадка и според доставената диализна доза. $\chi^2=18.582$, $V=0.616$, $p=0.001$

Анализът на резултатите демонстрира повишено ниво на депресия и тревожност в групата на ХД - 30% срещу 6% за ОЛ-ХДФ ($\chi^2=13.147$, $V=0.513$, $p=0.001$) (фиг.26), като при 18.4% от пациентите на конвенционална диализа се наблюдава техният негативен ефект върху ежедневието ($\chi^2=6.441$, $V=0.363$, $p=0.04$)



Фиг.26 Зависимост на емоционалното здраве от вида на провежданата диализна терапия ($\chi^2=13.147$, $V=0.513$, $p=0.001$).

Важен аспект в оценката на HRQOL е собственото възприемане за бъбречното заболяване. 66% от респондентите съобщават, че бъбречното им заболяване не пречи на техния живот, като едва 28% са разочаровани от справянето им със заболяването. Разнообразна е картината на симптоматиката, асоциирана с хемодиализните процедури (фиг.27) и съобщена от пациентите.



Фиг.27 *Общо разпределение на изследваните пациенти според съобщаваната симптоматика.*

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

Зависимост с диализната доза се установи по отношение на проявите на пруритус, които са със значително по-ниска честота в групата на високата диализна доза - 48% от пациентите отричат сърбежи и едва 6% от тях съобщават за проява на такива с различен интензитет. ($\chi^2=10.323$ $V=0.391$ $p=0.035$). Въпреки, че на пръв поглед процентът на пациентите с изъвен пруритус в групата на ниската диализна доза - 8% изглежда нисък, това на практика са 90% от пациентите в групата, които

са общо 10% от цялата извадка. При адекватната диализна доза процентът на пациентите без и със симптоматика е приблизително равен. Установи се също така и умерена отрицателна корелация с доставената диализна доза - с нарастване на дозата вероятността за поява на сърбежи намалява ($Rho=-0.397$, $p=0.004$).

Анализът показва, че епизодите на болка и тежест в гърдите се проявяват при 100% от неадекватно диализираните пациенти, които са 10% от извадката и при половината от пациентите с адекватна диализна доза - 18% с различна честота на изява. По-голямата част от пациентите, получили висока диализна доза 50% от общо 54% за цялата извадка нямат такава симптоматика ($\chi^2=18.478$, $V=0.521$, $p=0.001$), като се установи умерена отрицателна корелация с доставената диализна доза ($Rho=-0.526$, $p=0.0001$). С висока сила на връзката е изявата на периферна полиневропатия в групите на ниската и адекватната диализна доза ($\chi^2=35.604$, $V=0.568$, $p=0.0001$). За изтръпване по крайниците съобщават всички пациенти, получили ниска диализна доза (общо 10%) и 90% от пациентите в групата на стандартната диализна доза - общо 30% при размер на групата 36% от цялата извадка. Установява се също така и силна отрицателна корелация с диализната доза ($Rho=-0.573$, $p=0.0001$).

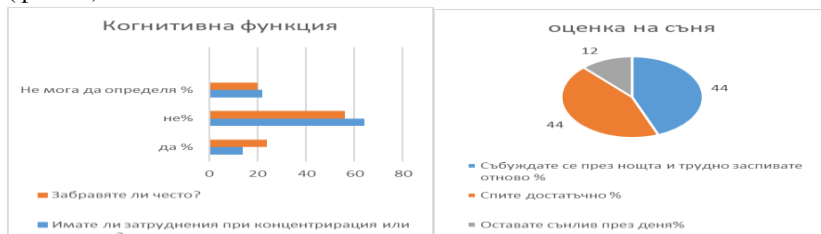
По отношение на проявите от гастро-интестиналния тракт, прави впечатление, че изявата им е силно свързана с ниската степен на диализно очистване и почти не се наблюдават в останалите групи (табл 17).

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

Таблица 17 Гастроинтестинални прояви при пациентите с ХБЗ-5D

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

Когнитивната компонента не е засегната при по-голямата част от респондентите, но повече от половината съобщават за нарушения в съня (фиг.28).

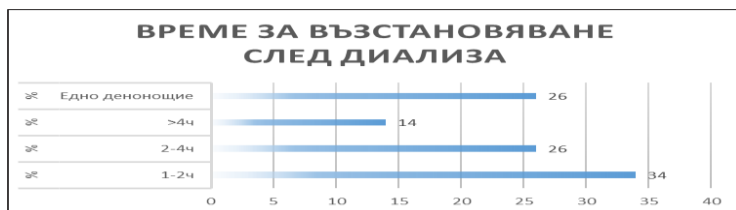


Фиг.28 Промени в качеството на съня и когнитивната функция на пациентите.

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

установява асоциация на провежданата терапия с когнитивната функция ($\chi^2=1.844$, $V=0.192$, $p=0.398$).

Много важен показател както за HRQOL, така и като показател за диализната адекватност е времето на възстановяване след диализните сесии (фиг. 29). Резултатите, съобщени от респондентите демонстрират, че средното време за възстановяване, постигнато при разглежданите пациенти е 4 часа (при 60% от респондентите), като едва 26% съобщават за необходимост от едно денонощие (фиг.29). Установи се достоверна зависимост с вида на провежданата терапия ($\chi^2=25.541$, $V=0.715$, $p<0.0001$). Време за възстановяване 1-2 часа след сесия е съобщено предимно в групата на ОЛ-ХДФ - 28% срещу едва 6% при ХД. Установява се, че пациентите на ХД се нуждаят от 4 и повече часа, за да се върнат към ежедневните си дейности. При 20% са необходими между 2-4 часа, при 12% >4 часа, а при 26% - около денонощие. В групата на ОЛ-ХДФ само 6% от пациентите са съобщили необходимост между 2-4 часа и едва 2% - над 4 часа. Нито един не е докладвал време за възстановяване от едно денонощие или повече. Анализът на данните демонстрира и силна отрицателна корелация между времето за възстановяване и доставената диализна доза ($Rho= -0.762$, $p=0.0001$). С повишаване на $spKt/V$ възстановителния период се скъсява сигнификантно. Това се доказва и от факта, че пациентите, получили висока диализна доза имат средно време за възстановяване 4 часа (50% от изследваните пациенти при размер на групата 54% от общата извадка). На практика всички неадекватно диализирани пациенти са съобщили, че се нуждаят от едно денонощие за завръщане към ежедневието ($\chi^2=34.628$, $V=0.758$, $p=0.001$).



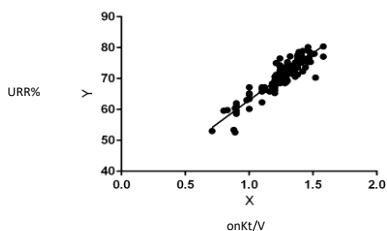
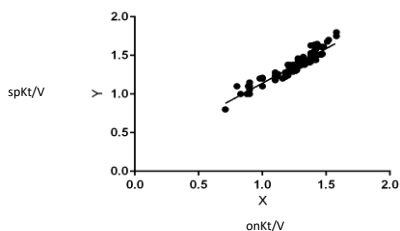
Фиг.29 Характеристика на пациентите според времето за възстановяване след ХД.

Като най-големи затруднения в живота си с бъбречното заболяване пациентите съобщават на първо място необходимостта от ограничение на течностите (90%), като на второ място поставят диетата (56%), на трето място са ограничената възможност за пътуване (54%) и зависимостта от медицинска апаратура и персонал (52%). Не се установи достоверна зависимост с доставената диализна доза. ($\chi^2=8.593$, $V=0.293$, $p=0.072$) и вида на провежданата терапия ($\chi^2=1.844$, $V=0.192$, $p=0.398$). По отношение удовлетвореността от медицинските грижи по-голямата част от пациентите са поставили положителна оценка на лекуващия ги екип и прилаганата терапия, като не се установява достоверна зависимост с доставената диализна доза ($\chi^2=5.640$, $V=0.218$, $p=0.223$) и вида на провежданата терапия ($\chi^2=2.483$, $V=0.223$, $p=0.289$).

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

Резултатите от проведения вариационен анализ за извършените 128 измервания на класическите показатели за диализна адекватност чрез УКМ (spKt/V; URR) и onKt/V, измерен чрез йонна диализа, показват, че получената средна стойност на spKt/V е 1.36 ± 0.16 с вариация от $V=0.025$, а средната стойност на URR е $70.54\pm 5.58\%$ при вариация от $V=31.15$. Средната стойност за паралелно измерения чрез йонна диализа onKt/V е 1.25 ± 0.17 с вариация от $V=0.028$. Средната стойност на изчисления по Watson уреен обем на разпределение TBW е $28\pm 4.37l$ с вариация от $V=12.10$. Получените резултати от корелационния анализ по Pearson демонстрират статистически значима силна положителна корелация между onKt/V, измерен чрез йонна диализа и показателите на УКМ - spKt/V ($r=0.9419$, $p<0.00001$, $R^2=0.89$) и URR% ($r=0.9114$, $p<0.00001$, $R^2=0.83$). Чрез регресионен анализ се установи права линейна регресия между изследваните индекси (фиг. 30 и 31) Това показва, че измерените стойности на onKt/V имат силна предиктивна стойност по отношение на spKt/V и URR%, като последните могат да бъдат изчислени на базата на изведените регресионни уравнения съответно за spKt/V: $Y=0.8971*X+0.2427$ (CI95% Slope= 0.8412-0.9529) и за URR%: $Y=30.43*X+32.58$ (CI95% Slope= 28.04-32.83) без да е

необходимо провеждане на допълнителни кръвни изследвания с оглед верификацията на резултата. Въпреки високата стойност на коефициента на детерминация 83%, изчисляването на URR% на базата на йонна диализа има по-малко клинично значение, поради редица недостатъци на URR% като показател за оценка на диализната адекватност. Въпреки високата степен на корелация, не бива да се пренебрегва фактът, че стойностите на onKt/V имат способността да подценяват стойността на spKt/V – измерените стойности на onKt/V са с 8% по-ниски, като Т-теста на Student за зависими променливи показва статистически значима разлика между двата показателя ($t = -23.031832$, $p < 0.00001$).



----- линия на регресия

- **Наблюдавани стойности**

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

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

Фиг.30 Регресионна зависимост между spKt/V (Y) и onKt/V (X). Уравнение на линейна регресия: $Y=0.8971 * X + 0.2427$, при статистически значим наклон от хоризонталата $F=991.5$, DFn , $DFd = 1.126$, $p < 0.0001$ ($R^2=0.89$, $Sy.x = 0.054$).

Фиг.31 Регресионна зависимост между onKt/v (X) и URR% (Y). Уравнение на линейна регресия: $Y=30.43 * X + 32.58$, при статистически значим наклон от хоризонталата $F=618.0$, DFn , $DFd = 1.126$, $p < 0.0001$ ($R^2= 0.83$, $Sy.x$

5. Дискусия.

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

Диализната адекватност и постигнатото качество на живот са две неизменно свързани понятия, между които трябва да се търси баланс с оглед подобрен клиничен резултат, както и осигуряване на социално и физическо съществуване, близко до това на средностатистическия индивид без заболяване. Разбира се, това са изключително трудни за постигане цели, особено в условията на нарастващата възраст и полиморбидност на диализната популация (266). По отношение на обективната компонента на постигнатото качество на живот при изследваните пациенти за петгодишен период на наблюдение, прави впечатление, че в началото на проучването доминира процентът пациенти със стандартизирана според критериите на KDOQI 2015г. (245) диализна доза ($spKt/V=1.2-1.49$) - 46% от извадката, като сравнително висок остава процентът на пациентите, получили неадекватна диализа ($spKt/V\leq 1.19$) - 41% от извадката. Данни, които представят типичната диализна популация в световен мащаб. Видно е, че с постепенното нарастване на средното диализно време, въвеждането в диализното предписание на диализатори с висок поток (high flux) в различна лечебна схема – еднократно или двукратно седмично, както и със средното увеличение на кръвния дебит от $268\pm 36\text{ml/min}$ в началото на изследването до $352\pm 43\text{ml/min}$ доставената диализна доза сигнификантно нараства от $spKt/V=1.25\pm 0.20$ до $spKt/V=1.59\pm 0.32$ през 2021г., като данните от post-hoc анализа демонстрират, че този ефект се проявява на третата година от проучването. Това от своя страна доведе до значителна промяна в структурата на изследваната популация. Установи се сигнификантно покачване на процента пациенти, получили висока диализна доза $spKt/V\geq 1.5$ от 13% в началото на проучването на 52.7% в края на петгодишния период и в същото време се наблюдава значителен спад на неадекватно диализираните пациенти на 14%. Основна причина за неадекватната диализа в нашето проучване е намаленият кръвен дебит, докато второ място заема скъсеното диализно време поради липса на комплайънс от страна на пациентите. За

съжаление тревожна е и тенденцията за все по-честа употреба на постоянни тунелизирани катетри като съдов достъп (340, 341), което се очертава и като основен фактор за нарушения кръвен дебит в 56% от случаите, следван от рециркулацията на достъпа в 17% от случаите. Резултатите ни са в съответствие с проучвания на Nafar et al. (2016) и Fernandez et al. (2017), които също докладват като основна причина за неадекватната диализа намаленият кръвен поток и дисфункцията на достъпа (109, 242).

Обект на дългогодишен дебат сред нефрологичната общност е ефекта на високата нестандартизирана диализна доза ($spKt/V \geq 1.5$) върху клиничния резултат и прогнозата на пациентите с ХБЗ-5D. Получените от нас резултати демонстрират значителна полза от повишаването на $spKt/V \geq 1.5$ върху постигнатия клиничен резултат - наблюдава се сигнификантно подобрение в параметрите на хранителния статус – pPCR и серумен албумин, както и по-добър контрол на реналната анемия със сигнификантна редукция на приложената ЕСА доза, ефекти които се проявяват след втората към третата година от интензифицирането на диализното предписание. По отношение на pPCR и нивата на серумен хемоглобин разликата между пациентите със $spKt/V \geq 1.5$ и тези на стандартна диализна доза достига статистическа значимост едва след третата година. Трябва да се отбележи също, че хранителния статус на пациентите с висока диализна доза е адекватен и не само покрива критериите на KDOQI (245) за добра клинична практика $pPCR > 1.2$ със средна стойност за разглеждания период 1.3 ± 0.21 , но и показва дългосрочна тенденция за достигане на прицелната стойност от 1.4, докато макар и адекватно диализирани, пациентите на стандартна диализна доза, все още имат незадоволителен хранителен статус- $pPCR < 1.2$ със средна стойност за разглеждания период от 1.16 ± 0.12 . Благоприятен ефект на високата нестандартизирана диализна доза се отчита и по отношение на серумния албумин, чиято средна стойност за разглеждания период $40.25 \pm 3.02 \text{g/l}$ е сигнификантно по-висока от останалите групи. Тези резултати не само демонстрират подобрения хранителен статус на пациентите, но са и предиктор за благоприятна прогноза - хипоалбуминемията е доказан независим рисков фактор за смърт в диализната популация (111, 172, 239). Въпреки, че резултатите от проучванията НЕМО и FHD (64, 102,

175, 211) не показват полза от увеличаването на диализната доза върху хранителните индекси, изследване на Tentori et al. (2012) показва добро съгласие на високата диализна доза с клиничния резултат особено по отношение на серумния албумин и анемичния синдром (325). Резултатите ни са в противоречие с изследване на Perez-Garcia et al. (2019) (260), но същото използва различна методология за оценка на резултата – йонен диализанс и има висока средна възраст на извадката. Вторият факт, на който трябва да се обърне внимание е, че въпреки липсата на значима разлика в хемоглобиновите нива между стандартната и високата диализна доза в първите три години от проучването, такава се открива в приложената ECA доза, която е сигнификантно по-ниска при $spKt/V \geq 1.5$. Това от своя страна може да се разглежда в два аспекта – редукцията на ECA дозата, значително намалява системните ефекти на еритропоетина, които се свързват с повишено артериално налягане, повишен риск от съдови инциденти, а от друга - в чисто икономически аспект води до значително намаление на финансовия разход за общността. Липсата на съществена разлика в хемоглобиновите нива при стандартната и високата диализна доза, отдаваме по-скоро на необходимостта от придържането им в определен таргетен диапазон – между 110 и 120g/l, над който рискът от тромботични инциденти нараства и въпреки, че след третата година регистрираните стойности при пациентите на интензивна диализа са достоверно по-високи, от клинична гледна точка разликата е пренебрежима. Установената от нас зависимост между диализната доза и анемичния синдром се потвърждава от проучвания на Стоянов (2002), Movilli et al. (2001), Bowry et al. (2011), Ayesh et al. (2014), Somdji et al. (2020), Yamamoto et al (2021), (10, 22, 43, 238, 307, 374), но се отхвърля от резултатите на Ornt et al. (251).

В обобщение ние смятаме, че ефектите на високата диализна доза $spKt/V \geq 1.5$ върху обективните показатели за клиничен резултат и постигнато качество на живот не са за пренебрегване. Разбира се, не отричаме, че е възможно високите цифрови стойности да се разминават с клиничния резултат и при значително по-увредени пациенти да регистрираме „перфектна“ диализна доза. Това налага последната винаги да се оценява във връзка с хранителния статус, който е един от най-мощните предиктори на резултата и прогнозата на пациента.

5.2 Съдов достъп и диализна доза

От изключителна важност за доставянето на адекватна диализна доза е правилно функциониращият и ефективен съдов достъп. За съжаление обаче съдовият достъп може да бъде определен и като „ахилесова пета“ на хемодиализните процедури. Причината за това е все още високата честота на усложненията, особено при постоянните катетри, която остава една от водещите причини за заболяемост и смъртност при пациентите с ХБЗ-5D, което се потвърждава от нашите резултати.

Техният анализ демонстрира значителното превъзходство на AVF, както по отношение на получената диализна доза, така и спрямо преживяемостта, честотата на усложненията и качеството на живот на пациентите с ХБЗ-5D. Установяват се сигнификантно по-високи стойности на показателите за диализна адекватност - $spKt/V$ и $URR\%$, по-високи нива на серумен хемоглобин с приложение на по-ниска еритропоестинова доза, по-ниска честота на хоспитализации и по-ниска смъртност в групата на AVF, което потвърждава съобщеното от Karkar et al.(2014), Canaud et al.(2019), Ethier et al.(2008), Momeni et al.(2018), Wu et al.(2021) (51, 106, 170, 232, 371), но е в противоречие с докладваните от Mutavelic et al.(2015), Vojinovich et al.(2018) и Zamani et al.(2021) резултати (241, 355, 377), според които няма сигнификантна разлика, както в получената диализна доза, така и в останалите изследвани показатели. Резултатите ни се потвърждават и от скорошно проучване на Стайкова от 2020г (7).

Регистрираната честота на неадекватна диализа не е висока, но се наблюдава предимно при пациентите с РС. Като причина за това и за значително по-ниските показатели при пациентите от група 2 приехме дисфункцията на катетъра - невъзможност за достигане стойност на дебита над 250 ml/min (6, 7, 213). Последното най-често е свързано с неправилната му позиция още при поставянето, а в дългосрочен план може да се предизвика и от стенози, тромбози поради неправилно запълване с хепаринизиран серум, усукване или пречупване на РС в областта на подкожния тунел (1, 6, 7, 136). Като друга причина за получената по-ниска диализна доза, регистрирана при пациентите от група 2 приехме катетър-асоциирани инфекции. Те често налагат подмяна с временен съдов достъп, който обичайно осигурява по-нисък

кръвен дебит (7, 146, 371). Като най-честа причина за дисфункция на достъпа в групата на AVF, макар и с много по-ниска честота приехме рециркулацията при дългогодишни анастомози вследствие на „стареење“ и стенозиране на AVF (40, 72). Последното, заедно с тромбозата са най-честите усложнения при съдовите анастомози като при всички случаи тяхната честота не е сравнима с тази на усложненията при РС, което се потвърждава, както от нашите резултати, така и от всички автори (7, 70, 103, 104, 146, 189, 197, 232, 371).

Трябва да се има предвид, че някои усложнения могат да възникнат само при пациенти с AVF като развитие на псевдоаневризми - рядко усложнение, което може да доведе до дисфункция, руптура или инфекция, кожни некрози поради често използване на едни и същи пункционни места (същите могат да се усложнят с животозастрашаващо кървене), исхемия на ръката с развитие на гангрена, хипердинамичен синдром поради повишен кръвоток през анастомозата и последващо развитие на сърдечна недостатъчност (40, 232, 259). Както вече изтъкнахме, това са редки усложнения на AVF, но често налагат поставяне на временен катетър, който обичайно осигурява по-нисък дебит, респективно по-ниска диализна доза и влошава клиничния резултат.

Сигнификантно по-високата честота на усложнения при пациентите с РС се потвърждава от всички автори и неминуемо води до увеличен процент на хоспитализации и смъртност в групата от една страна чисто поради събития, свързани с достъпа, а от друга трябва да се има предвид рефлекторния ефект върху диализната адекватност, асоцииран с влошен клиничен резултат, потенциране на малнутрицията, хроничното възпаление и имунна дисфункция (189, 241, 277).

Някой проучвания отричат наличието на връзка между типа на съдовия достъп и контрола на анемичния синдром, проблем, който е обект на широка дискусия точно поради противоречивостта на резултата. Анализът на получените от нас данни демонстрира не само подобрени хемоглобинови нива, но и по-ниска приложена еритропоестинова доза при пациентите с AVF със силна статистическа значимост на връзката. По-добрият контрол на анемичния синдром при пациентите от група 1

приехме като резултат на получената по-висока диализна доза. От друга страна не бива да се negliжира, че по-високата честота на инфекциите при пациентите с РС с подържането на хронично възпаление, както и кръвозагубата, свързана с честите съсирвания на екстракорпоралната система при дисфункция на катетъра, също допринасят за трайно пониските хемоглобинови нива в група 2 и определят необходимостта от приложение на значително по-високи еритропестинови дози за постигане на таргетната стойност.

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

Тревожна е тенденцията през последните години за масово поставяне на постоянни тунелизирани катетри, данни потвърдени от доклада на United States Renal Data System (USRDS) за 2019г (291). Към днешна дата едва 30% от пациентите в Клиниката се диализират на фистули. Не бива да се negliжира и фактът, че по-високата диализна доза при пациентите с AVF, контролът на анемията, както и по-ниската честота на усложнения и свързаните с тях хоспитализации оказва благоприятно влияние не само върху обективната чисто физическа компонента на

качеството на живот, а също така повлиява позитивно и субективната емоционална компонента, отразяваща самооценката за физическите и психическите усещания на индивида. Честите проблеми с дебата, инфекциите, необходимостта от репозиции, поставяне на временни катетри и невъзможността за провеждането на нормална диализна процедура значително влошават качеството на живот на пациентите, правят ги агресивни, изнервени, а в много случаи са и причина за развитие на депресия или тревожност. Това допълнително влошава състоянието им и води до порочен кръг, в който болните губят мотивация за ангажираност към собственото здраве и благополучие.

Въпреки последните насоки за съдов достъп на KDOQI 2019г, които оставят на заден план принципа “Fistula First” и препоръчват индивидуализирания подход (213), включващ освен всичко и личните субективни предпочитания на пациента, нашето мнение е, че AVF трябва да се предпочита във всеки възможен случай. Това налага нейното промотиране като съдов достъп на избор, обучение на пациентите за произтичащите рискове и ползи, както и разработването на мултидисциплинарен подход с осъвременен алгоритъм за конструиране, обслужване на AVF, ранна диагностика и своевременно терапевтична намеса на усложненията. Също така смятаме, че е необходимо разработване на алгоритъм за сестрински грижи, който да унифицира обработката и подържането на съдовия достъп с оглед максималното му съхраняване и недопускането на инфекции. Както е известно съществуват значителни разлики между отделните диализни центрове, а дори и между отделните специалисти по здравни грижи в подържането на съдовия достъп. По тази причина смятаме, че стандартизирането на процедурата би довело до повишено качество не само на медицинските услуги, но и на сигнификантно подобрен клиничен резултат.

5.3 ОЛ-ХДФ и ефекта ѝ върху клиничния резултат

Независимо от технологичния напредък след повече от 40 години от въвеждането ѝ като метод на БЗТ, реалните ползи от ОЛ-ХДФ, дори и при употреба на висок конвективен обем, все още са обект на дискусия. Три големи рандомизирани контролирани проучвания сравняват резултатите от преживяемостта при пациенти, получаващи ХД или ОЛ-

ХДФ след разреждане и съобщават противоречиви резултати. Мета-анализите на публикуваните проучвания също не са в състояние да дадат ясен и окончателен отговор за възможните ползи от избора на едното лечение пред другото. Регистрираната обща смъртност, анемията, контролт на фосфатите и клирънсът на малки молекули изглежда не са достатъчно повлияни от метода на лечение. От друга страна, сърдечно-съдовата смъртност, хемодинамичната стабилност и клирънсът на средни и протеин-свързани молекули се представят по-добре при пациенти, лекувани с ОЛ-ХДФ (206). Наличните към момента доказателства все още не са достатъчно силни, за да докажат, че ОЛ-ХДФ е свързана с по-добър клиничен резултат в сравнение с конвенционалната ХД, а медицината е наука, основана на доказателствата.

Резултатите от нашето двугодишно наблюдение демонстрират сигнификантно по-високи стойности на изследваните показатели за диализна адекватност и хранителен статус при пациентите, провеждащи ОЛ-ХДФ. Разлика не се отчете единствено за нивата на серумния албумин в края на проучването, което вероятно е свързано със загуба по време на процедурата. Положителен ефект на ОЛ-ХДФ се отбеляза и по отношение на анемичния синдром с подобрени хемоглобинови нива при редуцирана еритропоетинова доза. Прави впечатление, че регистрираните средни стойности на $spKt/V=1.82\pm 0.12$ и $URR=79.46\pm 1.45\%$ са сигнификантно по-високи в групата на ОЛ-ХДФ и въпреки, че по характеристика тези показатели са представителни за очистването на молекулите с ниско молекулно тегло, а не на средните молекули, към които е насочена ОЛ-ХДФ, получените от нас резултати, демонстрират съществен ефект и по отношение на дифузионния клирънс на малките уремични токсини, което е в съответствие със съобщения на Piccoli et al. (2018) (265). Според Cornelis et al. (2014) клирънсът на уреята и малките молекули (<500 Da) е незначително по-висок при ОЛ-ХДФ и не трябва да бъде единствената причина за избора на ОЛ-ХДФ като метод за БЗТ. Авторите не установяват значима разлика и в отстраняването на серумните фосфати (71).

По отношение на хранителния статус установихме, че въпреки приемливия според стандартите на KDOQI (2015) nPCR с диапазон от

1.16 в началото до 1.2 в края на проучването при пациентите на ХД, значително по-високи стойности се установяват в групата на ОЛ-ХДФ - $nPCR=1.28$ на първата година и $nPCR=1.31$ в края на наблюдението. Това според нас се дължи на усиления клирънс на уремични токсини, не само с ниска молекулна маса, но и на средните молекули, както и на част от свързаните със серумни протеини, което значително подобрява апетита и гастроинтестиналните прояви на уремията. Регистрираните от нас резултати за групата на ОЛ-ХДФ са в противоречие с данните на Piccoli et al. (2018), които съобщават сигнификантно по-ниски стойности за $nPCR$ при ОЛ-ХДФ, съответстващи на влошен хранителен статус (265). Същото противоречие в резултата отчитаме и по отношение на нивата на серумен албумин, които в нашето проучване са значително по-високи от докладваните. Трябва да се има предвид обаче, че проучването на Piccoli et al. (2018) е насочено към пациентите в напреднала възраст. При корекция на резултатите ни спрямо възрастта, установихме, че в горния възрастов тертил пациентите на ОЛ-ХДФ имат склонност към влошен хранителен статус с $nPCR < 1.2$ и умерено понижен серумен албумин, което се потвърждава и от горепосоченото проучване. Това най-вероятно се дължи на загубата на албумин с ОЛ-ХДФ, което е добре познат ефект на процедурата. Обичайно клиничният ефект на албуминна загуба е незначителен и се компенсира от подобрения апетит на пациентите заедно с чернодробния протеинов синтез, но при пациентите в напреднала възраст има значим ефект и винаги трябва да се отчита като възможен риск. Трябва да се има предвид, че загубата на албумин при ОЛ-ХДФ е неселективна т.е. не се губи само фракцията свързана с уремичните токсини (т.нар. токсичен албумин) и въпреки становището на някои автори, че клирънсът на токсичен албумин трябва да се усилюва, нашето мнение е, че нива на серумен албумин под 35g/l трябва да се избягват. Не бива да се negliжира, че загубата на последния е маркер също и за загуба на други полезни хранителни вещества, включително витамини и може допълнително да допринесе за малнутриция и влошен клиничен резултат (264).

Противоречиви остават и мненията по отношение на ефекта на ОЛ-ХДФ върху контрола на анемията. Нашите резултати демонстрират силна връзка на провежданата конвективна терапия, както с

постигнатите хемоглобинови нива, които са сигнификантно по-високи в сравнение с тези при пациентите на ХД, така и с приложената ЕСА доза, която показва трайна тенденция към редукция спрямо конвенционалната ХД. Това вероятно е свързано с подобреното почистване на инхибиторите на еритропоезата със средно молекулно тегло, както и с използването на ултрачист диализат, произвеждан чрез онлайн технология. За разлика от параметрите на хранителния статус, тук не беше установена достоверна възрастова зависимост. Няколко малки и неконтролирани проучвания, както и малко рандомизирано проучване (198, 206) потвърждават постигнатите от нас резултати като съобщават за подобрене в контрола на анемията след преминаване от стандартна low-flux ХД (LF-HD) към използване на високопропускливи и биосъвместими мембрани при ОЛ-ХДФ. Ok et al. (2013) при турското проучване за хемодиалтизация (206, 249) също отчитат, че приложената доза ЕСА е значително по-ниска в групата на ОЛ-ХДФ, което е в съответствие с нашите резултати, но въпреки това не установяват достоверна разлика по отношение на постигнатите хемоглобинови нива. В същото време данните на Maduell et al. (2013) от испанското проучване ESHOL, както и мета-анализ от 2013г. на 65 проучвания, сравняващи конвективните терапии с конвенционалната ХД не установяват сигнификантно подобрене в нивата на серумния хемоглобин и прилаганата еритропоетинова доза (206, 317). Подобни данни се съобщават от Schneider et al. (2012) при проучването MINOXIS (293), както и Panichi et al. (2014) при проучването REDERT (256), като последното отчита единствено сигнификантно по-висока приложена ЕСА доза в групата на ХД, което е в съответствие с нашите данни (206).

Това вероятно се дължи на различния дизайн на проучванията – контролна и лечебна група, големина на приложения конвективен обем, различна площ и пропускливост на диализатора. Изхождайки от постигнатите резултати, нашето становище е, че високообемната ОЛ-ХДФ допринася за по-добрия контрол на реналната анемия при по-ниска еритропоетинова доза. Това от една страна е свързано с подобрен клиничен резултат и качество на живот на пациента, а от друга страна с намален финансов разход по отношение на еритропоетиновата терапия. От друга страна, не бива да се negliжира и вторичния ефект от

контрола на реналната анемия, а именно редуциран сърдечно-съдов риск и намалена честота на свързаната с него хоспитализация и смърт. Следователно, въпреки по-високата цена на процедурата, подобреният клиничен резултат в крайна сметка води до сумарно по-ниска себестойност на лечението.

В литературата има дебат дали ОЛ-ХДФ може да подобри хемодинамичната стабилност. Някои проучвания на Maduell et al. (2013) и Locatelli et al. (2010) демонстрират благоприятен ефект на ОЛ-ХДФ в сравнение с ХД в това отношение (207, 216). Четири мета-анализа от 2013г. и 2014г. също докладват положителния ефект на конвективните техники за подобряване на хемодинамичната стабилност (236, 247, 317, 358) - заключения, които са в съответствие с нашите резултати. Нашето проучване демонстрира сигнификантно по-ниска честота на епизодите на интрадиализна хипотония с подобро време за възстановяване при пациентите, провеждащи ОЛ-ХДФ, която се откроява особено в края на двугодишния период на наблюдение ($p < 0.05$). Въпреки, че на първата година резултатът беше противоречив и не се откри преимущество на конвективните терапии по отношение на хемодинамичната стабилност ($p > 0.05$), което се съобщава от някои проучвания (71, 234, 305), установихме, че след адаптиране на конвективния обем (Q_0) според индивидуалните особености на пациента, настъпва сигнификантна редукция на епизодите на ИДХ от 27% през 2020г. на 4.8% през 2021г. ($t = 1.74939$, $p = 0.044257$) с вторично подобро време за възстановяване.

Нашето изследване установи и възрастова зависимост на поносимостта към процедурата – пациентите в горния възрастов тертил трудно толерират високите конвективни обеми $Q_0 > 20l$ и реагират с изразена хемодинамична нестабилност и удължено време за възстановяване, които учудващо не се наблюдават в съответната възрастова група, провеждаща ХД. След корекция и намаление на Q_0 средно на 16-18l за процедура се наблюдава сигнификантна редукция на проявите на ИДХ и скъсяване на необходимото време за възстановяване от средно $5.5 \pm 2.72h$ през 2020г на $2.12 \pm 0.35h$ за 2021г ($p < 0.05$). Не бива да се

неглижира обаче, че това рефлектира върху клиничния резултат, който става сравним с този на възрастните пациенти, провеждащи ХД. Според нас това налага строго прецизиране и индивидуален подход при избора на терапия за тази крехка популация от пациенти, при които стремежът към висока ефективност на провежданата терапия с подобрен клирънс на уремични токсини, може значително да влоши постигнатото качество на живот посредством хемодинамична нестабилност и удължено ВВ. Постигнатите от нас резултати са в противоречие с някои проучвания на Cornelis et al. (2014), Morena et al. (2017), Smith et al. (2017), които не демонстрират ползи на ОЛ-ХДФ върху хемодинамичната стабилност (71, 234, 305).

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

Нашите резултати демонстрират асоциация на ОЛ-ХДФ с подобрена преживяемост на пациента. Установи се сигнификантна разлика в регистрираните нива на обща смъртност между двете групи като

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

Няколко мета-анализи на Susantitaphong et al. (2013) (317), Nistor et al. (2014) (247) и Wang et al. (2014) за възможните ползи на ОЛ-ХДФ върху преживяемостта на пациентите не доказват предимство на изследваните конвективни терапии, както по отношение на общата, така и по отношение на сърдечно-съдовата смъртност и са в контраст с получените от нас резултати.

В обобщение ние смятаме, че въпреки малкият брой проучвания и противоречивостта на докладваните към момента данни, ОЛ-ХДФ показва предимство, както по отношение на постигнатия клиничен резултат, така и по отношение на прогнозата на пациента. Разбира се, не трябва да се пренебрегва, че нашето проучване има някои ограничения, свързани с ретроспективния му характер и малкия размер на извадката (поради малкия брой апарати осигуряващи изследването), което не позволи да се изследва клирънсът на средни молекули като бета-2

микроглобулин, който не се изследва рутинно в Клиниката и не влиза в Стандарта за Диализно лечение на Република България (2), което остава бъдеща перспектива за изследване. Наясно сме, че въпреки регистрираните обнадеждаващи резултати - повишена диализна доза, подобрен хранителен статус, оптимален контрол на анемичния синдром с редуцирана еритропоетинова доза и по-добра хемодинамична стабилност са необходими допълнителни изследвания за изясняване на някои нерешени проблеми изложени по-горе, които се докладват и в световната литература. Разбира се, независимо от на пръв поглед множеството ползи на ОЛ-ХДФ ние осъзнаваме, че това не е идеална терапия за всеки пациент, което показва, че на първо място трябва да поставяме индивидуализирания подход в медицината. Нашето мнение е, че при пациенти в напреднала възраст изборът на терапия трябва да се прецизира стриктно, защото диализната адекватност не се олицетворява единствено от цифровите стойности на общоприетите показатели, а е много по-широка концепция и трябва да осигурява баланс между клиничните цели и качеството на живот на пациента. В същото време, това не означава, че ОЛ-ХДФ е подходяща единствено за младите пациенти. Изборът на терапия трябва да претегли много добре ползите и рисковете за конкретния индивид в името на по-добрия клиничен резултат, а не да се основава единствено на избора на „новото“ и „модерното“.

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

Онлайн хемодиафилтрацията е най-ефективната БЗТ, която позволява засилено отстраняване на малки и големи уремични токсини чрез комбиниране на дифузионен и конвективен транспорт на разтворени вещества. Въпреки, че целта на ОЛ-ХДФ е да осигури по-голям клирънс на разтворените вещества с преференция към средните молекули, Европейската работна група по диализа (EUDIAL) смята, че това не бива да бъде за сметка на намалено почистване на малките уремични токсини, което трябва да бъде поне същото, както при ХД (321). Както вече знаем последното се измерва количествено чрез УКМ и $spKt/V$. Няма обаче валидиран показател за оценка на конвективния клирънс на

ратвореното вещество. Теоретично, последният може да се изчисли на базата на коефициента на пресяване на диализатора - K_{oA} и приложения обем на конвекция - Q_o . Поради това групата EUDIAL заема становището, че именно конвективният обем е ключовият количествен индикатор за ОЛ-ХДФ в допълнение към стандартните мерки за адекватност (218). Въпреки, че първичните анализи на трите големи рандомизирани контролирани проучвания (71, 216, 249) показват неубедителни резултати, *post-hoc* анализите на тези и други проучвания, сравняващи ОЛ-ХДФ след разреждане с ХД, показват, че рискът от обща и сърдечно-съдова смъртност е най-нисък при пациенти, които се лекуват с $Q_o > 20l$ (218, 321). Следователно големината на обема на конвекция изглежда решаваща и може да се разглежда като „доза“ за ОЛ-ХДФ.

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

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

Получените от нас резултати показват, че критерий за висока ефективност на провежданата конвективна терапия категорично е $Q_0 > 20l$, което се потвърждава и от повечето клинични проучвания (52, 218, 237). Показателно е, че при намаляване на обема на 16-18l за сеция

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

Както голяма част от проучванията (53, 151, 216, 247, 255, 302, 317, 358) ние също установихме полза от $Q_0 > 20 \text{l}$ по отношение на преживяемостта, която е сигнификантно по-висока в групата на високообемната ОЛ-ХДФ в сравнение с конвенционалната ХД - резултати, разгледани обстойно в друг раздел на настоящия дисертационен труд. Тъй като извадката на пациентите, получили понисък конвективен обем е твърде малка и ограничена в определена възрастова група, полученият резултат по отношение на преживяемостта не е сравним и не достигна статистическа значимост.

В заключение, въпреки някои ограничения на нашето проучване, ние смятаме, че $Q_0 > 20 \text{l}$ за сесия може да се приеме като мярка за високоефективност и качество на провежданата конвективна терапия. Нашето становище е, че дозата на конвекция трябва да се адаптира към

индивидуалните особености на пациента, като особено внимание трябва да се обръща на възрастта, хемодинамичната стабилност и нивата на серумния албумин, който също приехме като „мярка“ за дозата. При $\text{Alb} < 34.75 \text{g/l}$ конвективният обем трябва да се прецизира или да се премине към модификация на провеждания диализен режим поради сигнификантно нарастване на риска от влошаване и смърт. Следователно, въпреки че ОЛ-ХДФ е връх в развитието на съвременните диализни технологии, тя не е идеална терапия за всеки пациент и са необходими допълнителни по-мощни и рандомизирани проучвания, които да потвърдят основните индикации, дозов режим, рискове и ползи на приложение.

5.5 Преживяемост и диализна адекватност

Регистрираните нива на преживяемост и смъртност са най-важната детерминанта за реализираното качество на живот и диализна адекватност при нарастващата популация от пациенти с ХБЗ-5D и винаги трябва да се интерпретират заедно с валидираните показатели за оценка на клиничния резултат. Продължителността на живота на болните с терминална бъбречна недостатъчност постепенно се подобрява като според доклада на USRDS за 2018г., за пациенти, започнали диализа през 2011г., коригираната петгодишна преживяемост е била 42 % (69, 111, 340). Към настоящия момент като прагова стойност за адекватна диализа се дефинира $\text{spKt/V} > 1.2$, като през последните години се обсъждат и по-интензифицирани режими на ХД, които могат значително да подобрят преживяемостта (245). Подобни резултати са докладвани при пациенти, провеждащи нощна ХД със сигнификантно по-високи стойности на spKt/V , получени за сметка на удължено диализно време, както и при пациенти, провеждащи домашна диализа (58, 223, 246, 283, 289, 298, 325, 334). В допълнение към увеличаването на продължителността на процедурата, през последните години се заговори и за други фактори, които могат да подобрят резултата, като честотата на диализното лечение, контролът на обемното обременяване и скоростта на УФ, както и подобреният клирънс на средни молекули (245).

Както вече споменахме обект на дългогодишна дискусия в нефрологичната общност е ефектът на високата диализна доза $spKt/V \geq 1.5$ върху преживяемостта и качеството на живот на пациентите. Има и автори (62, 192, 260), които асоциират изключително високите стойности на $spKt/V$ (> 1.5) или URR% (URR между 75% и 79%) с намалена преживяемост и повишен относителен риск от смърт. Според тях високите стойности на $spKt/V$ са „илюзорни“ и са резултат на недोхранване и увеличен протеинов катаболизъм – намаление на обема V във формулата на Daugirdas, което е и в основата на повишената смъртност въпреки високата доставена диализна доза (31, 142). Установено е обаче, че при изолирано използване на урейнния клирънс - Kt с пренебрегване на обема като алтернативна мярка за диализна адекватност, рискът от смърт не само не нараства, а тъкмо напротив, намалява с по 2% за всеки литър увеличение на клирънса (108,142,219, 270). Това показва, че оценката на диализната адекватност не бива да се основава на изолирани, макар и общоприети показатели, а е необходим комплексен мултифакторен подход, оценяващ коригирания риск при конкретния пациент.

Постигнатите от нашето проучване резултати показват добро съгласие на преживяемостта с високата нестандартизирана диализна доза $spKt/V \geq 1.5$. Проведеният Survival-анализ демонстрира, че с нарастването на получената диализна доза за петгодишния период на наблюдение, очакваната преживяемост сигнификантно нараства от 12-16 месеца до третата година на проучването на 24 месеца в неговия край при покачване на средната обща годишна диализна доза в извадката от $spKt/V = 1.25 \pm 0.20$ на $spKt/V = 1.59 \pm 0.32$. Трябва да се отбележи също и трайно увеличеният процент на пациентите в групата на високата диализна доза в последните две години на проследяването. На базата на това ние смятаме, че обективният резултат от интензифицирането на диализната терапия върху преживяемостта на пациентите може да се очаква след третата година. Доказателство за това са и вече разгледаните промени, настъпили в резултат на интензифицирането на дозата, както в хранителния статус, така и по отношение на анемичния синдром - два независими предиктора за смърт в нарастващата популация от пациенти с ХБЗ-5D. Всичко това води до кумулативен ефект върху постигнатите нива на преживяемост и

сигнификантно подобрява прогнозата на пациентите и тяхното качество на живот. Разбира се, за неговата проява е необходимо време и няма как да очакваме мигновен резултат - недостатъчно дългият период на проследяване вероятно е и една от причините някой автори да отричат ползата на по-високата от стандартизираната диализна доза за прогнозата на пациентите (62, 64, 102, 211, 260). Не бива да се пренебрегва също, че в последните две години на наблюдението интензифицирането на терапията е и за сметка на въвеждането на ОЛ-ХДФ в лечебната схема на част от кохортата. През първите три години на проучването интензифицирането се основава предимно на удължаване на диализното време, провеждане на извънредни диализи, увеличение на скоростта на кръвния дебит, както и въвеждане в схемата на лечение еднократно или двукратно седмично на високопоточни диализатори.

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

на ХД могат да бъдат израз на повишен протеинов катаболизъм вследствие на хронично възпаление, разпад и някой други усложнения на ХБЗ (15,111,172). Следователно положителната предиктивна стойност на $spKt/V$ по отношение на преживяемостта на пациента може да се интерпретира само при отчитане на параметрите на хранителния статус. Трябва да се има предвид също, че пациентите в групата на високата диализна доза, са подобрили резултатите си не само по отношение на последния, но и по отношение на контрола на анемичния синдром. Въпреки, че реналната анемия не показва статистическа значимост като предиктор за смърт от проведеня Рос-анализ, трябва да се има предвид, че неадекватния ѝ контрол е асоцииран с повишен сърдечно-съдов риск.

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

Анализът на нашите резултати демонстрира, че $spKt/V \geq 1.5$ се очертава като прагова стойност, подобряваща прогнозата на пациентите.

Резултатите от регресионния анализ по Сох показват 2 пъти по-висок риск от смърт за неадекватно диализираните пациенти HR 2.11 (CI95% 1.32-3.39, **p=0.002**) и сигнификантната му редукция в групата на високата диализна доза HR 0.60 (CI95% 0.35-1.02, **p=0.051**). Не бива да се пренебрегва също така и регистрираният спад в смъртността с покачването на средната доставена диализна доза. Както вече отбелязахме в контраст с останалите резултати, нивата на общата смъртност в извадката се покачват значително през последните две години на проучването. На пръв поглед това би означавало, повишен риск за смърт с интензифицирането на диализната терапия. Трябва обаче да се обърне внимание, че над 50% от смъртните случаи са резултат на COVID-19 инфекцията и нейните усложнения, което е нов, несъществуващ до 2020г. рисков фактор, независещ от диализната доза ($p>0.05$). При коригиран модел на смъртността ясно се вижда благоприятният ефект на високата диализна доза върху постигнатите нива на преживяемост за изследваната кохорта. Въпреки, че нашите резултати са в противовес с данните от проучването НЕМО (64, 102, 211), което не установява преимущество нито на интензифицираната диализна терапия, нито на използването на високопоточни диализатори, както по отношение на първичния, така и по отношение на вторичния резултат, много проучвания в последните години доказват нашите твърдения. Данните на Tomo et al. (2021) от японско проучване в рамките на проучването DOPPS (334), както и резултатите на Marshal et al. (2016) при проучване на смъртността в ХД популация на Австралия и Нова Зеландия (223) дават предимство на интензифицираните режими и стремежът към висока диализна доза като предиктор за подобрен клиничен резултат и преживяемост.

В заключение нашето мнение е, че стремежът на съвременната нефрологична общност трябва да бъде насочен към постигане на висока диализна доза $spKt/V \geq 1.5$ с оглед подобрен клиничен резултат и прогноза за пациента. Удължаването на диализното време, увеличената честота на диализните процедури, използването на високопоточни диализатори, включването на ОЛ-ХДФ в диализната схема трябва да се адаптират според нуждите и индивидуалните особености на пациента. Както вече споменахме оценката на диализната адекватност има комплексен характер и не е просто цифрова стойност на изолиран

показател - $spKt/V$. При интерпретацията на резултата от изключително значение за постигане на терапевтичната цел е на първо място стабилизирането на хранителния статус $nPCR > 1.2$ и стриктно проследяване на серумния албумин като независим рисков фактор за смърт, особено при по-възрастни пациенти с възрастово-зависимото затруднено компенсирание на протеиновия катаболизъм. Нашите резултати демонстрират, че ефектът от високата диализна доза е траен, но за постигането му е необходимо време, постоянство и прецизен контрол не само на показателите за адекватност, но и на всички съпътстващи усложнения на ХБЗ-5D. Този комплексен подход в терапевтичната стратегия би довел до подобрен клиничен резултат при намален финансов разход за общността и подобро качество на живот и прогноза за пациента.

5.6 Диализна адекватност и индивидуално качество на живот

Пациентите с ХБЗ-5D имат влошено качество на живот, свързано със здравето (HRQOL) в сравнение с общата популация, което се доказва от множество проучвания през последните години (139, 153, 284, 376). Факторите, които влияят върху HRQOL при пациенти с ХБЗ-5D остават недостатъчно оценени. Предишни изследвания са се фокусирали основно върху ефектите на ЕСА, физическите упражнения, въздействието на различните видове БЗТ, но влиянието на диализната адекватност остава някак negliжирано (225). Малък брой проучвания разглеждат ефекта на последната върху постигнатото HRQOL. Неконтролирано проучване доказва, че увеличението на $spKt/V$ средно с 0.2, води до подобрене в шест от осемте компонента на HRQOL SF-36 (222). В множество изследвания е описана силна корелация между диализната доза и клиничните резултати, вследствие на което адекватността на диализата сега се счита за силен предиктор на заболяемостта и смъртността при пациенти с ХБЗ-5D (67, 139, 284, 376).

Физическата компонента на HRQOL е независим предиктор, както за хоспитализация, така и за фатален изход. Това аргументира и необходимостта от нейното подобряване при диализните пациенти - промяна, която се очаква ефективно да намали риска от смърт и повтаряща се хоспитализация при по-малък финансов разход за

общността (139, 221, 222). Резултатите от нашето проучване за съжаление демонстрират все още нисък резултат по отношение на физическата компонента на HRQOL. Това е в съгласие със съответните констатации, докладвани за европейски и американски пациенти в проучването DOPPS (267). Подобни данни се докладват и от проучвания на Hasan et al. (2021) и Стайкова (2018) (6, 139). Както беше споменато силно впечатление прави фактът, че 36% от анкетираните пациенти в нашето проучване се чувстват ограничени в ежедневните си дейности. В същото време 62% не усещат такова ограничение, но съобщават в приблизително еднакъв процент, че са намалили времето си за работа, други ангажименти и възможността за изпълнение на различни задачи, което показва, че пациентите нямат реален критерий за самооценка. Това до известна степен е свързано със социалния статут на пациентите, както и с ниското ниво на образование - предимно средно. Доказателство за това е и самоопределянето на собственото здраве като „добро“ при 2/3 от пациентите, въпреки че обективното състояние и чисто клиничните критерии за оценка показват обратното. Не бива обаче да се подценява фактът, че субективното чувство за подобро здраве е резултат на добрата колаборация между медицинския екип и пациента, което се потвърждава и от резултатите на компонентата за удовлетвореност от предоставената здравна услуга. Ефектът на психосоциалната подкрепа върху самочувствието на пациентите и контрола на заболяването се потвърждава от проучвания на Theofilou et al. (2012; 2013; 2015) (326, 327, 328, 329, 330).

За съжаление, независимо от развитието на съвременните технологии, ограничението във физическата скала остава значимо (221). По-голямата част от пациентите, въпреки че са запазили способността си за самообслужване и изпълнение на рутинни дейности, не са пълноценни по отношение на физическата си активност, която, както демонстрират резултатите е сравнително лека и се ограничава до разходка не повече от 1 км дневно и умерени затруднения при изкачването на стълби. Интерес представлява фактът, че с интензифицирането на диализната доза $spKt/V \geq 1.5$ се наблюдава сигнификантно подобрене във всички аспекти на физическата скала на HRQOL, което е в съответствие с данните на Hasan et al. (2021), Theofilou et al. (2015) и El Sheikh et al. (2016) (103, 139, 330), но се отрича от резултатите на Ayoub et al. (2013)

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

Като се има предвид значението на физическата компонента на HRQOL като предиктор за смърт и хоспитализация е крайно необходимо да се изработят стратегии за нейната оптимизация. Физическите упражнения са били обект на интерес в много проучвания (158, 162, 185, 204). Систематичен преглед на 29 клинични проучвания докладва подобрене на физическата скала на HRQOL след използването на аеробни тренировки, както и по отношение на кардио-пулмоналната циркулация, анемията, хиперлипидемията, хроничното възпаление, кръвното налягане, инсулиновата резистентност, тревожността и депресията (139, 158). Въпреки че физическите упражнения при диализните пациенти имат много полезни ефекти и трябва да бъдат задължителна част от рехабилитацията, същите все още не са част от рутинната клинична практика (158, 162). За съжаление, нашето проучване потвърждава литературните данни (76, 110, 252, 324, 326, 376) за висока честота на емоционалните нарушения под формата на депресия и тревожност в диализната популация. Трябва да се има предвид, че психичното състояние на пациентите е тясно свързано със социалния им статус, който е силно променен от заболяването и често води до неспособност на същите да работят, съответно да получават подходяща финансова обезпеченост. В условията на българската действителност и социално осигуряване 80% от пациентите с ХБЗ-5D разчитат на социална пенсия, която е крайно недостатъчна за обезпечаване на тяхното съществуване. В резултат на това тези пациенти често губят самочувствието си и се чувстват инвалиди, дори и при запазено физическо здраве. В същото време ХД също може да причини разстройства на настроението и съня, което допълнително да засили психическите страдания (76, 139).

Нашето проучване установи достоверна зависимост, както по отношение на доставената диализна доза, така и по отношение на вида на провежданата терапия с емоционалната компонента на HRQOL.

Резултатите ни демонстрират сигнификантното ѝ подобрене с повишение на доставената диализна доза $spKt/V \geq 1.5$, както и с въвеждането в диализното предписание на ОЛ-ХДФ, което се потвърждава и от други автори (139, 330). Много често освен чисто физиологичният ефект на горепосочените мерки, пациентите, „виждайки“ клиничните и лабораторни резултати се амбицират в борбата си със заболяването. Въпреки, че емоционалната компонента често е подценявана като предиктор на HRQOL, тя е един от най-важните фактори в комплексната терапия на пациентите с ХБЗ-5D. Нашето мнение е, че осигурявайки емоционалното здраве на пациентите, ние не само подобряваме тяхното самочувствие и социално съществуване, но и създаваме възможност за подобрене на тяхното физическо състояние. Само индивид, който е в хармония със себе си и своето заболяване би могъл да има качествен комплайънс към провежданата терапия, ХДР и да участва активно, както в превенцията, така и в лечението на усложненията, свързани със заболяването. Според нас основните моменти за подобряване психичното здраве на пациентите трябва да включват обучение на пациентите за съвременна комуникация при чувство на тревога, използване на групова терапия, даваща възможност да почувстват, че не са сами в борбата си със заболяването и бремето на диализното лечение (87). Тук изключително важна е ролята, както на специалиста нефролог, така и на квалифицирани психолози, които е необходимо да осигурят комфорт на пациента, да го предразположат към „екипност“ и сътрудничество с цел преодоляване на проблема и недопускане на същия да се отрази, както върху ежедневието, така и върху желанието за справяне с болестта. По-крайни, но необходими в много случаи мерки включват използване на антидепресанти в дози, съобразени с GFR (141).

Интерес представляват резултатите на компонентата, свързана със бъбречното заболяване и неговите обективни прояви. Установи се силна връзка на високата диализна доза $spKt/V \geq 1.5$ с подобрието на уремичната симптоматика по типа на отрицателната корелационна зависимост ($p < 0.001$). Всяко покачване на диализната доза е асоциирано с повишено HRQOL по отношение на бъбречното заболяване, като зависимостта беше верифицирана за всички субскали на този компонент. Тази констатация се потвърждава и от публикации на Nasan

et al. (2021), Theofilou et al. (2015), El Sheikh et al. (2016), Babu et al. (2018) и Kalender et al. (2014) (24, 103, 139, 165, 330). Нашите резултати демонстрират достоверно по-висока честота на епизодите на пруритус, гърдна опресия, гастроинтестинални нарушения, както и прояви на периферна полиневропатия в групата на ниската и стандартната диализна доза и въпреки, че някои автори като Gabbay et al. (2010) и Grove et al. (2018) отричат ефекта на високодозовата ХД ($spKt/V \geq 1.5$) по отношение на уремичната симптоматика (121, 135) трябва да се има предвид, че за някои субскали е необходимо време за проява на истинския ефект от покачването на дозата. Интерес представлява разминаването на някои от резултатите с обективните оплаквания на пациентите по време на диализните процедури. Така например средно около 70% от респондентите отричат задух и гърдна опресия, но клиничният преглед по време на диализната процедура демонстрира обективни данни за хиперхидратация и затруднено дишане при значително по-висок процент от анкетираните, поради нарушаване на ХДР. От друга страна обратната тенденция се наблюдава по отношение на съобщаваните крампи и обективната им проява по време на диализния сеанс – 54 % от респондентите съобщават за крампи по време на процедурите с различна честота (често - 50% и при всяка диализа - 4%). Обективно обаче тази честота е по-ниска. Това до голяма степен е свързано с факта, че през годините на диализно лечение пациентите се „обучават“ на симптомите, необходими за покачване на оптималното тегло.

По отношение на провежданата ОЛ-ХДФ достоверна зависимост установихме само за някои субскали като статистически значима по-ниска честота на гърдна болка и опресия, подобрен апетит, хемодинамична стабилност с ниска честота на крампи. Няколко кръстосани проучвания подкрепят благоприятната роля на ОЛ-ХДФ за подобряване на качеството на живот при тези пациенти (3, 13, 9,10). Получените от нас резултати се потвърждават от проучвания на Shifl et al. (2007), Karkar et al. (2015) и Kantartzi et al. (2013) (172, 168, 292). Други автори като Stefanson et al. (2012), Mazairac et al. (2013), Morena et al. (2017), Suwabe et al. (2018) не отчитат статистически значима разлика в качеството на живот при пациентите, провеждащи ХД и ОЛ-ХДФ (226, 234, 310, 318).

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

В заключение може да се каже, че диализната адекватност е важен предиктор на HRQOL. Нашите резултати демонстрират, че високата диализна доза $spKt \geq 1.5$, постигната чрез конвенционална ХД или ОЛ-ХДФ се очертава като основна перспектива за подобряване на HRQOL при пациентите във всичките му аспекти и въпреки противоречивите мнения по този въпрос, трябва да бъде основна цел на диализното лечение. Освен предписанията за диализа обаче, има няколко проблемни области на влошено представяне, които предлагат възможности за подобряване на HRQOL. Нашето мнение е, че освен чисто терапевтичната намеса по отношение на клиничните и лабораторни данни на пациентите, трябва да се обръща внимание на

емоционалното им удовлетворение и постигнатото субективно качество на живот. Подобряването на физическото и емоционалното функциониране може да бъде важна перспектива за промяна във възприемането на болестта и намаляване на нейните увреждания. За тази цел е необходим интердисциплинарен подход с участието на физиотерапевти, психолози и диетолози, които да насърчават пациента към независимост и собствена ангажираност към заболяването и провежданата терапия. Трябва да се изработи непрекъснат план за оценка на HRQOL и своевременно да се предприемат действия, когато е необходимо, за неговото подобряване. Ранното диагностициране на неадекватната диализа е крайъгълен камък в този аспект и трябва да бъде коригирана незабавно, тъй като това би имало благоприятен ефект върху способностите на пациентите като продуктивни членове на обществото. Ние смятаме, че само с общи усилия, както от страна на екипа, така и от страна на пациента може да бъде постигната крайната цел, а именно подобро HRQOL в двете му компоненти - обективна и субективна.

5.7 Йонна диализа – съвременна перспектива за оценка на диализната адекватност

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

потвърждаване нейната достоверност като методика, както и сравнимостта ѝ с общоприетите показатели за диализна адекватност.

Анализът на получените от нас резултати **доказва висока корелация** между валидираните показатели за диализна адекватност ($spKt/V$; URR) и регистрираните с онлайн мониториране чрез йонна диализа ($onKt/V$), като в същото време отчита сигнификантна разлика в двата метода, основаваща се предимно на използваните антропометрични формули за оценка на обема. Тази констатация е обективизирана и от други автори в предишни публикации (14, 21, 73, 93, 94, 122, 127, 186, 203, 210, 235, 272, 281). Въпреки високата сила на връзката, регистрираните от нас стойности за $onKt/V$ са с 8% по-ниски в сравнение с резултатите, използващи УКМ. Следователно $onKt/V$ като показател за оценка има способността да подценява получената диализна доза. Различни фактори са съобщавани като причина за това и са обсъждани от някои автори като възможен източник на грешка при изследването. Докладвани от няколко предходни проучвания разлики в размер от 2-5% при моментни измервания на проводимостта са асоциирани главно с разлики в дифузионните коефициенти на урея и натрий, както и с различни ефекти на диализната мембрана (като заряд), както и неадекватна корекция на ултрафилтрацията (14,21). Според Gotch et al. (2004) $spKt/V$ може да бъде подценен поради ефектите от системно натоварване със сол по време на измерванията, в резултат на което намалява дифузионния градиент на проводимост през диализатора, особено когато клирънсът на урея е $>150 \text{ ml/min}$ (132).

За осигуряване на максимална сравнимост на резултата, нашето проучване се проведе при елиминиране на възможните допълнителни фактори, повлияващи получената диализна доза като пропускливост и повърхност на диализатора, скорост на Q_b и Q_d , проблемен съдов достъп с влошен дебит и/или рециркулация, продължителност на ХД, профилиране на натрий (възможни интерференции с проводимостта), като измерванията се осъществяваха в рамките на една и съща сесия т.е. всеки от горепосочените фактори би повлиял в еднаква степен двете методики. Като основна причина за подценяването на получената диализна доза при $onKt/V$ приехме използването на антропометрични формули за оценка на урейния обем на разпределение (V) - формула на

Watson за общата телесна вода. Трябва да се има предвид, че последната е изведена на базата на антропометрични данни от здрави индивиди и е възможно да надценява общата телесна вода при хроничните пациенти поради изчерпване на мускулната маса и влошен хранителен статус, както и не отчита постдиализния рибанд на урея, становище, потвърдено и от други автори (14, 94, 127, 203, 281, 372).

Проучвания на McIntyre et al. (2003) и Alayoud et al. (2012) приемат, че надценяването на V с антропометрични формули е причина йонния диализанс да показва по-добро съгласие с двоен пул $dpKt/V$ (14, 227), което е в противоречие с резултатите на Di Filippo et al. (2001) (93), които демонстрират значително по-високи стойности за Kt/V измерен чрез йонен диализанс в сравнение с $dpKt/V$. Тази противоречивост в докладваните резултати може да се обясни с различия в характеристиката на изследваните популации и естеството на използваните методи на проводимост (21, 235). За нуждите на онлайн мониторирането и оценка на обема на разпределение, може да се използва и УКМ за индиректно изчисление на теоритичен уреен клирънс, който обаче може да бъде значително по-нисък от действителния. Причини за това най-често са рециркулация, ниска скорост на кръвния поток и тромбозирание на капилярни влакна в диализатора при неоптимална хепаринизация. Следователно този метод изисква стриктно проследяване и корекция на грешките при еднопространственото моделиране (14, 186, 203). Докладваното в литературата високо съгласие между антропометрично изчисления V и V_{ukm} , може да се обясни с използването на теоретичния клирънс – K_0A на диализатора, който е фабрично зададен, а не на ефективния уреен клирънс (299). Това води до надценяване на *in vivo* ефективността му, което създава условия за грешка при оценката на V , подобно на формулата на Watson. Последното се потвърждава от Wuerper et al (2003), според който V_{ukm} е значително по-висок от действителния обем на разпределение на урея (372), както и този, измерен чрез биоимпеданс- V_{imp} и е в противоречие с данните на Koubaa et al (2010), според които V_{ukm} демонстрира висока корелация със същите (186). Въпреки обнадеждаващите резултати, не бива да се negliжира, че оценката на V_{ukm} може да се повлияе от грешки при вземането на кръвни проби, скоростта на уреиния рибанд, както и остатъчната бъбречна функция

(203). Според Alayoud et al. (2012) коригирането на тези фактори прави V_{UKM} много по-близък до V_{imp} . Към момента биоимпедансът се съгласува най-тясно с TBW, респективно с действителния обем на разпределение на урея, въпреки това, резултатите се различават в зависимост от приложената честота на импеданс, а също и в зависимост от позицията и контакта на електрода (14, 281).

Нашите резултати демонстрират много добро съгласие на onKt/V с валидирания от препоръките на KDOQI (245) показател за получена диализна доза – spKt/V и въпреки регистрираната статистически значима разлика между двата показателя, силата на корелация между тях е много висока ($r= 0.91$, $p<0.0001$), данни съобщени в скорошни проучвания на Rodriguez et al. (2021), Churchill et al. (2021), Raiman et al. (2020), Mohamed et al. (2018), Creput et al. (2013) и Locatelli et al. (2013) (66, 73, 210, 231, 272, 281). Нашето проучване потвърди констатациите на други автори, че OSM има способността да подценява получената диализна доза - резултатите за onKt/V са с 8% по-ниски в сравнение със spKt/V . Теоретично е възможно тази разлика да се дължи на конвективен транспорт на натрий по време на диализната процедура, който също би довел до промяна в отчетената проводимост и интерференция на резултата. Това се дължи на факта, че OSM методиката не отчита конвекцията, за разлика от UKM (132, 235). Трябва да се има предвид също, че нашето проучване установи много по-добро съгласие на onKt/V с еднопространствения модел в сравнение с докладваните до момента данни. Повечето автори като Alayoud et al.(2012), Marsenic et al. (2011) съобщават за по-добра корелация на онлайн мониторирането с двупространствения модел, точно поради ефекта на антропометричната оценка на обема (14, 203, 224, 227). Това доказва колко важна е прецизната му оценка, когато се използват единствено антропометрични данни. От изключително значение е клиницистът да отчете наличието на хиперхидратация, хранителния статус на пациента, загубата на мускулна маса, както и да осъществи прецизна оценка на действителното оптимално тегло. Последното много често се надценява поради несъдействие от страна на пациентите, прекомерна употреба на течности със свръхнаддаване на тегло между диализните сесии, високи стойности на залаганата ултрафилтрация, а оттам съответно чести епизоди на ИДХ и невъзможност за неговото

постигане. Трябва да се има предвид обаче, че дори най-прецизната антропометрична оценка на уреинния обем на разпределение, не може да постигне съгласието на биоимпедансната методика, която остава обект за бъдещи наши проучвания.

Независимо от някои недостатъци на метода, високата му степен на корелация с получената диализна доза е обещаваща за нови перспективи в концепцията за диализна адекватност и оптимален клиничен резултат. **Изведеното от нас регресионно** уравнение дава възможност за оценка на получената действителна диализна доза при корекция влиянието на антропометричната компонента т.е. във всеки един момент на базата на стойностите за $onKt/V$, може да се преизчисли съответната стойност на $spKt/V$, получена чрез УКМ. Освен това не бива да се забравя, че макар и общоприет самият $spKt/V$ има не малко недостатъци (80, 133). В този аспект дори и подценявайки в известна степен получената диализна доза онлайн мониторирането дава възможност за оценка на диализната адекватност в реално време при това без необходимост от провеждането на кръвни изследвания преди и след диализната сесия. Това демонстрира преимуществото на метода в сравнение с класическото УКМ - от една страна в чисто финансов аспект, а от друга, която безспорно има много по-голямо значение е стриктния качествен контрол на диализната доза. Проследяването ѝ на по-дълги интервали от време в рутинната практика създава предпоставка за пропускане на важни събития, водещи до неадекватна диализа и влошаващи резултата. Ефективната йонна диализа осигурява надеждно, в реално време, неинвазивно и евтино измерване на диализната доза по време на текущата диализна сесия. Тя позволява на клинициста да предприеме необходимите интервенции, както и да оцени непосредствено тяхното въздействие (21). Така например при данни за получена много по-висока от предписаната диализна доза, респ. рано достигане на последната за 1-2 часа при пациенти без съпътстваща малнутриция (намаление на обема V) с нормален или дори висок индекс на телесната маса, трябва да се мисли за рециркулация на достъпа, дори и при липса на клинични данни за това. Причината за този феномен е че колкото по-голяма е рециркулацията на екстракорпоралната верига, толкова по-бързо се намалява концентрацията на уремичните токсини, съответно и тази на натрия,

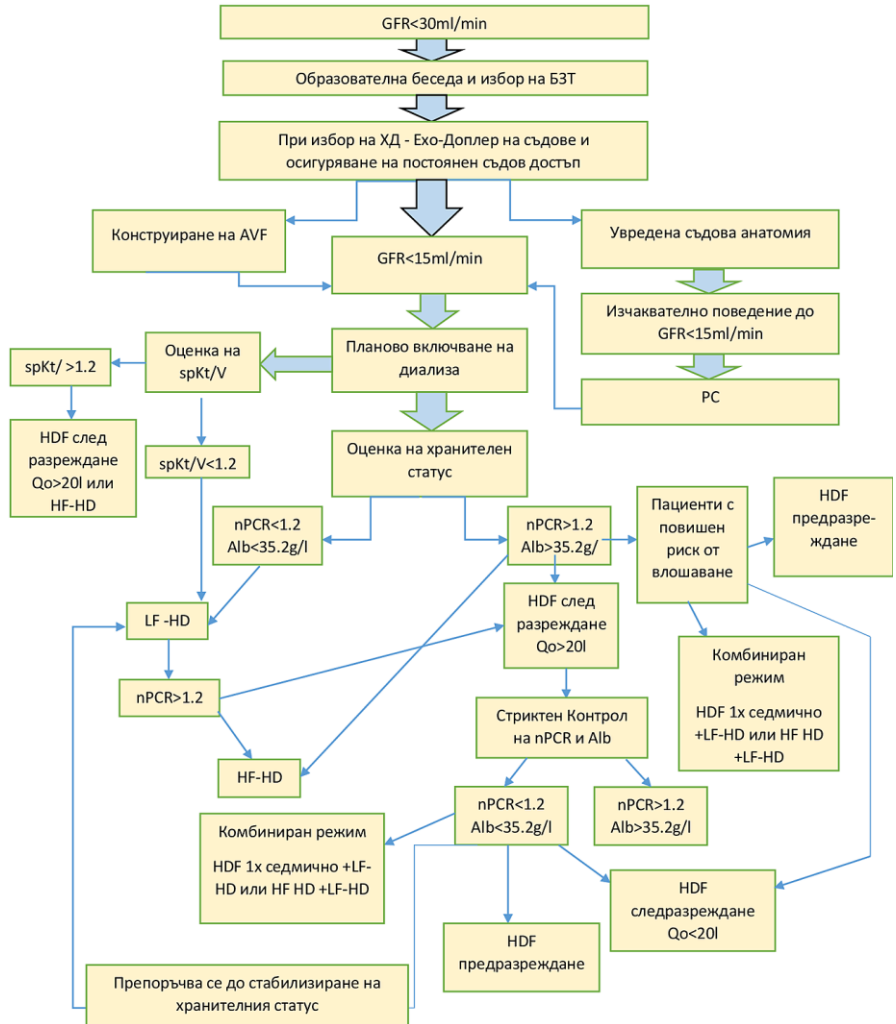
необходим за ОСМ (21, 282). В други случаи ОСМ регистрира трайно ниски резултати за диализното почистване, които са белег за неадекватни предписания, за проблемен достъп или за неадекватна антикоагулация с риск от съсирване на естракорпоралната система - фактори, които могат да се разпознаят рано и при всяка процедура. Освен гореизложените предимства, нашите наблюдения показват, че онлайн мониторирането оказва и положително, чисто психологическо влияние върху пациентите. Както знаем една от най-честите причини за неадекватна диализа е скъсеното диализно време, иницирано от болните, както и пропускането на диализни сесии по тяхно желание. Установихме, че мониторирането на диализната доза в реално време дава мотивация на пациента за спазване и дори удължаване на диализното време.

В заключение ние потвърдихме, че ОСМ е практичен неинвазивен инструмент за ежедневна употреба, който допълва класическите показатели на УКМ като помага да се достави адекватна диализна доза при повишена полза за пациента и минимален разход на финансов ресурс. Отчетената от нас разлика от 8% е пренебрежимо ниска в клинично отношение, особено като се има предвид възможността за проследяване на диализната доза при всяка сесия без необходимост от кръвни изследвания. Нашето мнение е, че с бъдещите изследвания, развитието и внедряването на ОСМ в рутинната клинична практика се създава възможност за стриктен контрол на диализната адекватност, своевременно разпознаване на причините за неадекватна диализа и терапевтична намеса върху факторите, обуславящи влошения резултат. Трябва обаче да се подчертае, че клиничната картина на пациента е над всяка формула и методика и трябва да е водеща в предписанието за диализна адекватност с оглед подобрена преживяемост и оптимално качество на живот.

5.8 Диагностично – терапевтичен алгоритъм за диализно предписание

Въз основа на анализ и оценка на наличните литературни източници, отразяващи спецификата и значимостта на проблема, както и резултатите от настоящото проучване при стриктна оценка на риска и ползата от неговото приложение беше разработен оригинален

диагностично-терапевтичен алгоритъм за диализно предписание с оглед подобрен клиничен резултат, преживяемост и качество на живот при пациентите с ХБЗ-5D. Последният е илюстриран на фиг. 32:



Фиг 32 Диагностично-терапевтичен алгоритъм за диализно предписание.

6. Изводи

1. Йонният диализанс е **нов неинвазивен инструмент за ежедневна употреба** с висока корелация и предиктивна стойност по отношение на класическите показатели за диализна адекватност $-spKt/V$ и $URR\%$, който дава възможност за евтина оценка на доставената диализна доза в реално време без необходимост от кръвни изследвания.
2. Въпреки противоречивите мнения в литературата относно високата диализна доза $spKt/V \geq 1.5$ и влиянието ѝ върху клиничния резултат, последната води до значително подобрене на хранителния статус, анемичния синдром и качеството на живот при пациентите с ХБЗ-5D, като **трайния ѝ ефект се проявява към третата година от интензифицирането на терапията.**
3. Благоприятният ефект на високата диализна доза върху хранителния статус е безспорен при пациенти в млада и средна възраст, но е незадоволителен за възрастните пациенти, при които въпреки добрата рехабилитация, се наблюдава възрастово-обусловена загуба на тегло и малнутриция при висока коморбидност.
4. Високодозовата диализна терапия $spKt/V \geq 1.5$ се асоциира с подобрена преживяемост, понижен риск от смърт HR 0.60 (0.35-1.02, **$p=0.051$**) и сигнификантно увеличение на очакваната продължителност на живота спрямо останалите групи, като в същото време критичният период за стабилизиране и оцеляване е значително по-къс.
5. В условията на нестандартизираната висока диализна доза, постигната чрез конвенционални (ХД) или конвективни терапии (ОЛ-ХДФ) по-силна предиктивна стойност за влошен резултат имат хранителните индекси, като при ОЛ-ХДФ от особено значение е серумният албумин, поради изразената му загуба по време на процедурата
6. AVF значително превъзхожда останалите типове на съдов достъп по доставена диализна доза и контрол на анемичния синдром, постигната преживяемост с редуциран риск от смърт

- (4 пъти по-нисък в сравнение с употребата на РС) при достоверно по-ниска честота на усложненията и свързаните с тях хоспитализации.
7. ОЛ-ХДФ след разреждане осигурява сигнификантно по-високи стойности на доставената диализна доза и хранителен статус, по-добър контрол на анемичния синдром при стабилна хемодинамика и скъсено време за възстановяване.
 8. Като основна мярка за доза и висока ефективност на провежданата ОЛ-ХДФ се доказва приложение на конвективен обем $Q_0 > 20$ l за сесия. При обема, по-ниски от указаната стойност, клиничният ефект е сравним с този на конвенционалната диализа.
 9. Високият обем $Q_0 > 20$ l не е универсална доза за всеки пациент, въпреки по-високата си ефективност, което се доказва от изведените корелационни зависимости след адаптирането му към конкретния индивид.
 10. При пациентите в напреднала възраст високите конвективни обеми се асоциират с хемодинамична нестабилност, удължено време за възстановяване и влошен хранителен статус със сигнификантно по-ниски стойности на pPCR и серумен албумин в сравнение със същата възрастова група, провеждаща конвенционална диализа, което налага строго прецизиране на схемите на диализно предписание .
 11. Онлайн ХДФ се асоциира с по-добра преживяемост в сравнение с пациентите на ХД (87.7% срещу 57.2% в края на двугодишния период) като при последните се установява почти четири пъти по-висок риск от смърт (RR 3.59; CI 95% 1.25 - 10.24, $p < 0.001$)
 12. Въпреки напредъка на диализните технологии с повишена биосъвместимост на мембраните и висок клирънс на уремични токсини, пациентите демонстрират нисък резултат по отношение на физическата и емоционалната компонента на HRQOL, който пряко корелира с доставената диализна доза и вида на провежданата диализна терапия

7. Приноси

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

7.1 Приноси с теоретичен характер:

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

7.2 Приноси с практико-приложен характер:

1. Оценени са основните рискови групи за провеждане на ОЛ-ХДФ и са предложени подходи за намаляване на риска.

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

8. Публикации във връзка с дисертационния труд:

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