

Дисертационният труд е представен на 211 стандартни машинописни страници, съдържа 81 фигури, 57 таблици, 17 графики, 1 диаграма. Библиографският списък включва 251 литературни източника, 4 от които на български и 247 на чуждестранни автори.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на Клиничен център по нефрология, Медицински университет - София на 10.11.2014 год.

Официалната защита на дисертационният труд ще се състои на 25.02.2015 год в 12:00 в Аулата на Втора хирургична клиника на УМБАЛ "Александровска" пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Емил Паскалев Димитров, д.м.н.
2. Проф. д-р Здравко Илиев Киряков, д.м.н.
3. Проф. д-р Боряна Петрова Делийска, д.м.н.
4. Доц. д-р Валентин Любомиров Мушеков, д.м.
5. Доц. д-р Симеон Антонов Симеонов, д.м.

Резервни членове:

1. Доц. д-р Валентин Йорданов Лазаров, д.м.
2. Доц. д-р Емил Павлов Кумчев, д.м.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ - София и са на разположение на интересуващите се в библиотеката та УМБАЛ "Александровска" - София.

Забележка: Номерата на таблиците, графиките в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

Настоящият труд посвещавам на моите родители

СЪДЪРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| 1. Използвани съкращения..... | 6 |
| 2. Увод..... | 7 |
| 3. Цел. Задачи. | 8 |
| 3.1.Цел | 8 |
| 3.2.Задачи | 8 |
| 4. Материали и методи | 8 |
| 4.1. Материали | 8 |
| 4.1.1. Подбор на пациентите..... | 8 |
| 4.1.2. Подбор на детерминантите на 25ВД | 9 |
| 4.1.3.Подбор на състоянията, повлиявани от ВД | 9 |
| 4.2. Методи..... | 9 |
| 4.2.1. Изследване на 25ВД в плазма чрез валидизиран ID LC-MS/LCметод..... | 9 |
| 4.2.2. Определяне нивото на имunosупресорните медикаменти в кръв по LC-MS/LCметод | 10 |
| 4.2.3. Изследване на кръвни и уринни показатели, определяне на бъбречна функция | 10 |
| 4.2.4. Микробиологични изследвания | 10 |
| 4.2.5. Оценка на ИТМ..... | 10 |
| 4.2.6.Статистически анализ | 10 |
| 5. Собствени проучвания..... | 11 |
| 5.1.Основни показатели на общата популация от изследвани болни | 11 |
| 5.1.1.Демографски данни | 11 |
| 5.1.2.Лабораторни данни..... | 11 |
| 5.1.3.Имunosупресивна терапия..... | 12 |
| 5.1.4. ВД статус на пациентите | 12 |
| 5.1.5.ВД суплементация | 12 |
| 5.1.6. Съпътстващи заболявания | 13 |
| 5.1.7.Заклучение..... | 13 |
| 5.2. ВД статус на селектираните пациенти с БТ | 13 |
| 5.2.1. Общи данни | 13 |
| 5.2.2. Честота на ВД недостатъчност..... | 14 |
| 5.2.3. Заклучение..... | 15 |
| 5.3.Фактори влияещи на нивото на 25ВД в различни периоди след БТ | 16 |
| 5.3.1. Резултати от регресионен анализ: давност на БТ над 6 месеца | 16 |
| 5.3.2. Резултати от регресионен анализ давност на БТ над 12 месеца | 17 |
| 5.3.3.Резултати от регресионен анализ: давност на БТ над 36 месеца | 18 |
| 5.3.4. Резултати от регресионен анализ: давност на БТ над 60 месеца | 20 |

| | |
|--|----|
| 5.3.5. Резултати от регресионен анализ: БТ с давност над 120 месеца | 22 |
| 5.3.6. Заключение..... | 24 |
| 5.4. Влияние на пола върху 25ВД при БТ | 25 |
| 5.4.1. Резултати | 25 |
| 5.4.2. Заключение..... | 26 |
| 5.5. Влияние на сезонността върху ВД статуса при пациенти след БТ..... | 27 |
| 5.5.1. Селекция на пациентите и резултати..... | 27 |
| 5.5.2. Фактори, влияещи на сезонният спад на 25ВД при пациентите с БТ | 30 |
| 5.5.3. Заключение..... | 31 |
| 5.6. Влияние на ИТМ върху ВД статуса при пациенти с БТ | 31 |
| 5.6.1. Разпределение на пациентите с различна давност на БТ според ИТМ..... | 32 |
| 5.6.2. Заключение..... | 32 |
| 5.7. Влияние на ЗД върху ВД статуса при пациенти с БТ | 35 |
| 5.7.1. Подбор на пациентите – давност на БТ над 6 месеца | 35 |
| 5.7.2. Резултати – пациенти с БТ над 6 месеца | 35 |
| 5.7.3. Резултати при пациенти с БТ над 12 месеца..... | 36 |
| 5.7.4. Заключение..... | 37 |
| 5.8. Влияние на имunosупресивната терапия върху 25ВД | 37 |
| 5.8.1. Имunosупресори и 25ВД при пациенти с давност на БТ над 6 месеца..... | 38 |
| 5.8.2. Имunosупресори и 25ВД при пациенти с БТ, давност над 60 месеца..... | 39 |
| 5.8.3. Заключение..... | 41 |
| 5.9. Влияние на ВД върху протеинурията..... | 41 |
| 5.9.1. Влияние на 25ВД върху протеинурията при пациенти с давност на БТ над 6 месеца | 42 |
| 5.9.2. Влияние на ВД върху протеинурията при пациенти с давност на БТ над 12 месеца | 43 |
| 5.9.3. Влияние на ВД върху протеинурията при давност на БТ над 36 месеца..... | 44 |
| 5.9.4. Влияние на ВД върху протеинурията при пациенти с БТ над 60 месеца | 45 |
| 5.9.5. Влияние на ВД върху протеинурията при пациенти с БТ над 120 месеца | 46 |
| 5.9.6. Заключение..... | 48 |
| 5.10. Влияние на ВД върху честотата на неоплазии при пациенти след бъбречна трансплантация | 49 |
| 5.10.1 Влияние на ВД върху честотата на неоплазии при пациенти с давност на БТ над 6 месеца | 49 |
| 5.10.2. Влияние на ВД върху честотата на неоплазии при пациенти с давност на БТ над 12 месеца | 50 |
| 5.10.3. Влияние на ВД върху честотата на неоплазии при пациенти с давност на БТ над 36 месеца | 52 |
| 5.10.4. Влияние на ВД върху честотата на неоплезии при пациенти с давност на БТ над 60 месеца | 53 |
| 5.10.5. Влияние на ВД върху честотата на неоплазии при пациенти с давност на БТ над 120 месеца | 54 |
| 5.10.6 Заключение..... | 56 |
| 5.11. Влияние на ВД върху честотата на уроинфекции след бъбречна трансплантация | 57 |

| | |
|---|-----------|
| 5.11.1. Влияние на ВД върху честотата на хронични уроинфекции при пациенти с давност на БТ над 6 месеца | 57 |
| 5.11.2. Влияние на ВД върху честотата на хронични уроинфекции при пациенти с давност на БТ над 12 месеца | 58 |
| 5.11.3. Влияние на ВД върху честотата на хронични уроинфекции при пациенти с давност на БТ над 36 месеца | 58 |
| 5.11.4. Влияние на ВД върху честотата на хронични уроинфекции при пациенти с давност на БТ над 60 месеца | 59 |
| 5.11.5. Влияние на ВД върху честотата на хронични уроинфекции при пациенти с давност на БТ над 120 месеца | 60 |
| 5.11.6. Заключение..... | 61 |
| 5.12. Влияние на ВД върху честотата на реакциите на отхвърляне след БТ | 61 |
| 5.12.1. Влияние на ВД върху честотата на РО при пациентите с давност на БТ над 6 месеца | 62 |
| 5.12.2. Влияние на ВД върху честотата на РО при пациентите с давност на БТ над 12 месеца | 62 |
| 5.12.3. Влияние на ВД върху честотата на РО при пациентите с давност на БТ над 36 месеца | 63 |
| 5.12.4. Влияние на ВД върху честотата на РО при пациентите с давност на БТ над 60 месеца | 64 |
| 5.12.5. Влияние на ВД върху честотата на РО при пациентите с давност на БТ над 120 месеца | 65 |
| 5.12.6. Заключение..... | 66 |
| 5.13. Влияние на ВД върху общата смъртност след бъбречна трансплантация | 67 |
| 5.13.1. Влияние на ВД върху ОС при пациентите с давност на БТ над 6 месеца | 67 |
| 5.13.2. Влияние на ВД върху ОС при пациентите с давност на БТ над 12 месеца | 68 |
| 5.13.3. Влияние на ВД върху ОС при пациентите с давност на БТ над 36 месеца | 69 |
| 5.13.4. Влияние на ВД върху ОС при пациентите с давност на БТ над 60 месеца | 70 |
| 5.13.5. Влияние на ВД върху ОС при пациентите с давност на БТ над 120 месеца | 71 |
| 5.13.6. Заключение..... | 72 |
| 5.14. Терапевтични методи, влияещи на ВД статуса при пациенти с БТ | 73 |
| 5.14.1. ВД суплементация, лечение с ВД аналози и активен ВД в селектираната група пациенти, n=289 | 73 |
| 5.14.3. Заключение..... | 75 |
| 6. Изводи | 76 |
| 7. Приноси | 77 |
| 7.1. Научно-теоретични и методични | 77 |
| 7.2. Научно-практични | 77 |
| 8. Публикации, свързани с дисертационният труд | 77 |
| 9. Участия в национални конференции и конгреси | 78 |
| 10. Международни участия | 78 |

1. Използвани съкращения

Съкращения на български език

1,25ВД – 1,25 дихидрокси витамин Д
25ВД – 25-хидрокси витамин Д
Аза – Азатиоприн
АН – артериално налягане
АСЕи - инхибитори на ангиотензин I конвертирацията ензим
АРБ - блокери на рецептора за ангиотензин II
БКК – блокери на калциеви канали
БТ – бъбречна трансплантация
ВД – витамин Д
ВД₂ – витамин Д₂
ВД₃ – витамин Д₃
ВДР – витамин Д рецептор
ВДРА – Витамин Д рецепторен активатор
ВДРЕ – Витамин Д реагиращи елементи
ВДСП – Витамин Д свързващ протеин
ДБТ – диспансер по Бъбречна Трансплантация
Еве - еверолимус
ЗД – захарен диабет
ИТМ – индекс телесна маса
КНИ – калциневринови инхибитори
КС- кортикостероиди
Мико – микофенолати
ММФ - микофенолат мофетил
Нео - неоплазия
НФ – нуклеотиден фактор
ПТХ – паратхормон
РААС – ренин ангиотензин алдостеронова система
РО – реакция на отхвърляне
РХР – ретиноид X рецептор
РПХ – рецептор за прегнан Х
Сиро - Сиролимус
СЛЕ – Системен лупус еритематодес
ССЗ - сърдечно-съдови заболявания
ССС – сърдечно-съдови заболявания
ТАК – такролимус

УроИ - уроинфекция
ХБЗ - хронично бъбречно заболяване
ЦНС - централна нервна система
ЦсА - Циклоспорин А

Използвани съкращения на английски език

CYP27A1 – 25 - хидроксилаза
CYP27B1 - 1 α - хидроксилаза
FGF23 – Fibroblast growth factor 23 /Фибробластен растежен фактор 23
HPLC – високоефективна течна хроматография
KDIGO – Kidney Disease/Improving Global Outcomes
LC-MS/MS - течна хроматография и мас-спектрометрична детекция
mTORI – mTOR-инхибитори
NHANES – Национално изследване на здравето и храненето на САЩ
NODAT – Новооткрит ЗД след БТ
SPF – слънцезащитен фактор
Th_{1/2} – Т хелперни клетки тип 1/2
UVB лъчи – ултравиолетови лъчи тип В

2. Увод

Витамин Д (ВД) и метаболите му представляват хормони и хормон-ни прекурсори, които се синтезират ендогенно – в кожата или се приемат от околната среда. Под влияние на ултравиолето-вите лъчи от слънцето 7-дехидроксихолестерол (провитамин Д) се трансформира в дермиса до превитамин Д, който под влияние на телесната температура изомеризира до ВД₃ (холекалциферол). Освен синтез в кожата, ВД се набавя и с храненето, като хранителният прием отговаря за около 10% от общото количество витамин Д в организма. Източник на витамин Д₂ (ергокалциферол, ВД₂) са предимно растителни продукти, докато на витамин Д₃ – животински продукти – млечни храни, рибно масло, яйчен жълтък. Метаболитите на ВД₂ и ВД₃ са с еквивалентна биологична активност и ефективност.

ВД е липофилна субстанция и след образуването в кожата или чревната резорбция попада в кръвообращението свързана с витамин Д – свързващ протеин (ВДСП), който пренася ВД до черният дроб, където под влияние на ензима 25 – хидроксилаза (CYP27A1) се трансформира до 25-хидроксивитамин Д (калцидиол, 25ВД). ВДСП пренася всички метаболити на ВД, но най – висок афинитет има към 25ВД. Основна роля на ВДСП е да поддържа стабилни резерви на ВД в организма. Следващата стъпка в активирането на ВД е хидроксилиране от ензима 1 α – хидроксилаза (CYP27B1) до 1,25 дихидроксивитамин Д (калцитриол, 1,25ВД), който представлява активният метаболит. Това става основно в тубулните клетки на бъбреците, но още и в клетки на плацентата, пара-щитовидни клетки, макрофаги, кардиомиоцити, грануломатозни клетки при саркоидоза, туберкулоза. Инактивацията на калцитриол става с допълнително хидроксилиране чрез ензима 24-хидроксилаза, който се лока-лизира в редица тъкани.

1,25 ВД осъществява своите ефекти чрез свързване с рецептора за ВД (ВДР), който представлява ядрен рецептор, принадлежащ на семейството на ядрени рецептори, към които се включват още рецепторът за рет-иноева киселина, рецепторът за тиреоиден хормон и др. Комплексът ВД – ВДР образува хетеродимер с рецептора за ретиноид X, който се свързва с определени ДНК последователности, което води до експресия на та-ргентни гени. Активирането на ВДР може да доведе до потискане на гени чрез потискане на генна експресия или синтез на белтъци потискащи транскрипцията.

ВДР е широко разпространен в тялото. Взаимодействието на 1,25ВД с ВДР е най-добре проучен по отношение на калциево-фосфорната обмяна. 1,25ВД стимулира синтеза на калбиндин 9К, както и на инте-стинални калциеви транспортери, увеличавайки калциевата абсорбция в тънки черва. Активирането на ВДР води до директно активиране на гени в остеобластите и активиране и диференциране на остеокластите, а също така и потискане синтеза на паратхормон (ПТХ) в паращитовидните жлези. С оглед на разпространението на ВДР в клетки от цялото тяло ВД има и допълнителни свойства като ренопротекция, потискане на РААС, имуномодуляция, подобряване контрола на захарен диабет, противотуморна активност и др. В редица тъкани е налице небъбречна 1 α хидроксилаза. Това е в основата на паракринните ефекти на 25ВД и 1,25ВД

Описаните по-горе данни правят оценката на ВД статуса от важно значение при пациентите с БТ. До момента няма рандомизирани клинични проучвания при

бъбречнотрансплантирани, по отношение плейотропните ефекти на ВД, адекватността на ВД суплементацията върху крайни резултати, освен костно здраве, както и няма яснота за нужните целеви стойности за нивото на 25ВД за проявяване на плейотропните му ефекти.

В настоящият труд се описва честотата на ВД недостатъчност при пациенти с БТ, посочват фактори влияещи на нивото на ВД в тази популация от болни, което се провежда за първи път в България. По този начин се изолират рискови групи бъбречнотрансплантирани. В допълнение се разглеждат плейотропните ефекти на ВД, като се открива се възможност за подобряване на резултатите след БТ чрез адекватна ВД суплементация.

3. Цел. Задачи.

3.1.Цел

Цел на настоящата работа е оценка на ВД статуса при пациенти с бъбречна трансплантация в България, откриване на факторите, влияещи върху нивото на 25ВД в тази популация и установяване на плейотропни ефекти на ВД

3.2.Задачи

Поставени бяха следните задачи :

1. Оценка честотата на ВД недостатъчността при пациенти с БТ
2. Откриване на факторите, влияещи на нивото на 25ВД
3. Описване на сезонните промени в 25ВД при бъбречнотрансплантирани
4. Доказване влиянието на имunosупресорите върху ВД статуса
5. Доказване влиянието на ЗД и гликемичният контрол върху нивото на 25ВД
6. Оценка влиянието на 25ВД върху протеинурията след БТ
7. Оценка влиянието на 25ВД върху други заболявания при пациенти с БТ (неоплазии, реакция на отхвърляне, хронични уроинфекции,)

4. Материали и методи

4.1. Материали

4.1.1. Подбор на пациентите

395 пациента с бъбречна трансплантация бяха тествани първоначално за 25ВД по време на редовните прегледи към Диспансер по Бъбречна трансплантация към Клиника по Нефрология и трансплантация, УМБАЛ «Александровска» в периода от 1.05.2012 до 31.10.2012год. Тестуването за ВД се проведе по време на редовните прегледи към ДБТ, при които освен лабораторните резултати се оцени още АН на болния, клинично състояние, проведе се и ехографски преглед на трансплантата.

За оценка на факторите, влияещи върху нивото на 25ВД, бяха селектирани болните с давност на БТ над 6 месеца, без анамнеза за оперативно лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм, стабилна бъбречна функция и без съвместен прием на калциневринови инхибитори (КНИ) и mTOR – инхибитори (mTORI). Пациентите с

напреднало чернодробно заболяване (степен по Child-Pugh B и C), активна чернодробна болест (покачване на АсАТ, АлАТ, γ ГТ поне два пъти над нормалните стойности), ВД суплементация, както и трансплантирани с екстремни стойности за ПТХ, ИТМ, 25ВД също бяха изключени при оценката тези фактори. При разглеждане влиянието на сезонността и 3Д болните бяха допълнително селектирани, като селекционните критерии ще бъдат описани в съответните подглави

4.1.2. Подбор на детерминантите на 25ВД

Бяха оценени всички фактори, с вероятност за влияние върху нивото на 25ВД – демографски фактори (пол, възраст, етнос, време след БТ, ИТМ), сезонност (време на тестване за 25ВД), биохимични показатели (калций, фосфор, серумен албумин, ниво на ПТХ, изчислена гломерулна филтрация, протеинурия). Включени бяха още и придружаващи заболявания - неоплазия и реакция на отхвърляне в рамките на 12 месеца от тестването за 25ВД, 3Д, прекарана туберкулоза и др; използвани имуносупресивни медикаменти (КНИ, mTORI, азатиоприн, микофенолови производни, прием на стероиди пер ос, пулсово лечение със стероиди в рамките на 12 месеца преди изследването за 25ВД).

4.1.3. Подбор на състоянията, повлиявани от ВД

С оглед на многото плейотропни ефекти на ВД, решихме да оценим влиянието на ВД върху редица лабораторни показатели и заболявания с най-голямо значение за преживяемостта на графта и пациента. От лабораторните резултати бяха избрани нивото протеинурията и изчислената гломерулна филтрация (иГФ). иГФ се определи чрез изследване на серумен креатинин по ензимен метод и използване на формулата СКД-ЕРІ. Оцени се връзката между нивото на 25ВД и честотата на водещи заболявания, повлияващи преживяемостта на графта (често рецидивиращи уроинфекции, над 3 епизода годишно; честота на РО), както и влиянието на 25ВД и честотата на малигнени заболявания.

4.2. Методи

4.2.1. Изследване на 25ВД в плазма чрез валидизиран ID LC-MS/LC метод

Определянето на 25ВД се извършваше с валидиран ID LC-MS/MS метод. Методът беше валидиран съгласно критериите на FDA и DEQAS сертифициран.

Приетите стойности на 25ВД за дефицит, недостатъчност и достатъчност са обобщени в таблица 1.

Табл. 1. Стойности за ВД достатъчност, недостатъчност, дефицит

| Състояние | 25ВД серумно ниво |
|------------------------------|-------------------|
| ВД достатъчност | >80 nmol/L |
| ВД недостатъчност – лека | 50 – 79 nmol/L |
| ВД недостатъчност – изразена | 25 – 49 nmol/L |
| ВД дефицит | <25 nmol/L |

4.2.2. Определяне нивото на имunosупресорните медикаменти в кръв по LC-MS/LCметод

Определянето на ЦсА, Так, Сиролимус (Сиро) и Еверолимус (Еве) се извършваше с валидиран LC-MS/MS метод след клетъчна лиза с метанол/цинков сулфат. Методът е валидиран съгласно критериите на FDA сертифициран в международна ASI система за оценка на пригодността.

4.2.3. Изследване на кръвни и уринни показатели, определяне на бъбречна функция

Определянето на серумният креатинин се осъществи по ензимен метод. Бъбречната функция се определи чрез изчисляване на гломерулната филтрация по формулата СКД-ЕPI от 2009 год, като изчисляването се осъществи чрез интернет калкулатор на www.mdrrd.com. Всички останали кръвни и уринни показатели бяха изследвани със стандартни лабораторни методи.

4.2.4. Микробиологични изследвания

За идентифициране на изолираните щамове са използвани конвенционални биохимични методи, автоматизирани и полуавтоматизирани системи за биохимична идентификация – miniApi (bioMerieux, France) и BBL Crystal (BD). Антибиотичната чувствителност е определена посредством дисково дифузионен метод, съгласно използвания в България CLSI стандарт (1).

Анализът на данните за антибиотичната чувствителност е извършен с помощта на програма WHONET, версия 5.6.

4.2.5. Оценка на ИТМ

Оценката на индексът на телесна маса се осъществи чрез измерване на ръст и телесна маса на болните с БТ по време на редовните прегледи в ДБТ. Използваната формула е стандартната за ИТМ [телесна маса (кг)/височина²(м)]

Използвахме следните норми в оценката на телесната маса (Табл. 2)

Таблица 2. Категории на пациентите според ИТМ.

| Категория | ИТМ |
|--------------------|-------------|
| Поднормено тегло | под 18.5 |
| Нормално тегло | 18.5 - 24.9 |
| Наднормено тегло | 25.0 - 29.9 |
| Затлъстяване Iст | 30.0 - 34.9 |
| Затлъстяване IIст | 35.0 - 39.9 |
| Затлъстяване IIIст | Над 40.0 |

4.2.6. Статистически анализ

В работата са използвани дескриптивен анализ, еднофакторен и многофакторен логлинеен регресионен анализ, както и Mann-Whitney U тест. Използва се статистическият пакет SPSS 11.5, прието ниво на значимост $p < 0.05$. За да се избегне получаването на подвеждащи резултати данните бяха проверени за екстремни

стойности (англ. “outliers”) чрез метода Z-score. Като данни, които рязко се отличават от останалите бяха дефинирани такива със стойност на Z-score над $+3.29$ и под -3.29 .

С оглед наличието на хетероскедастичност бе използван естествен логаритъм от количествените данни за ИТМ, ПТХ, АФ и 25ВД.

5. Собствени проучвания

5.1. Основни показатели на общата популация от изследвани болни

От 1.05.2012 до 31.10.2012 год 395 болни бяха тествани за нивото на 25ВД при редовните профилактични прегледи към нашият трансплантационен център. Освен 25ВД при пациентите се проведе клиничен преглед (измерване на АН, измерване на ръст и телесна маса), кръвни изследвания – биохимия, пълна кръвна картина, уринни изследвания – уринен седимент, 24 часова протеинурия, микробиологично изследване на урина. Проведе се и мониториране нивата на имunosупресорите с тесен терапевтичен спектър – ЦсА, Так, Еве, Сиро.

5.1.1. Демографски данни

Преобладаващата част от изследваните пациенти са мъже (62.5%). Средната възраст на всички бъбречнотрансплантираните е 42.63 години, а средната давност на БТ в месеци е 93.67 месеца. По-детайлна информация за демографските данни и разпределението по пол е дадено в таблица 7.

5.1.2. Лабораторни данни

Данните за ИТМ, средно ниво на 25ВД и стойностите на иГФ (по формулата СКД-ЕРІ) са представени в таблица 3. Средното ниво на 25ВД в цялата група е 58.78 nmol/L, но варира в широки граници.

Табл. 3. Базови демографски и лабораторни данни за общата популация, n=395.

| | Мъже | Жени | Общо |
|----------------------------------|-------------|-------------|--------------|
| | 247 | 148 | 395 |
| Възраст (години) | 42.47±12.81 | 42.91±11.89 | 42.63± 12.46 |
| Време след БТ (месеци) | 91.66±62.44 | 97.04±64.11 | 93.67±63.04 |
| иГФ (ml/min/1,73m ²) | 63.35±22.51 | 61.77±26.80 | 62.76±24.18 |
| ИТМ | 24.99±4.37 | 23.69±5.130 | 24.50±4.70 |
| Ниво на 25ВД (nmol/L) | 63.28±24.53 | 51.27±25.69 | 58.78±25.61 |

БТ – бъбречна трансплантация, ИТМ – индекс телесна маса, 25ВД – 25-хидроксивитамин Д

5.1.3.Имуносупресивна терапия

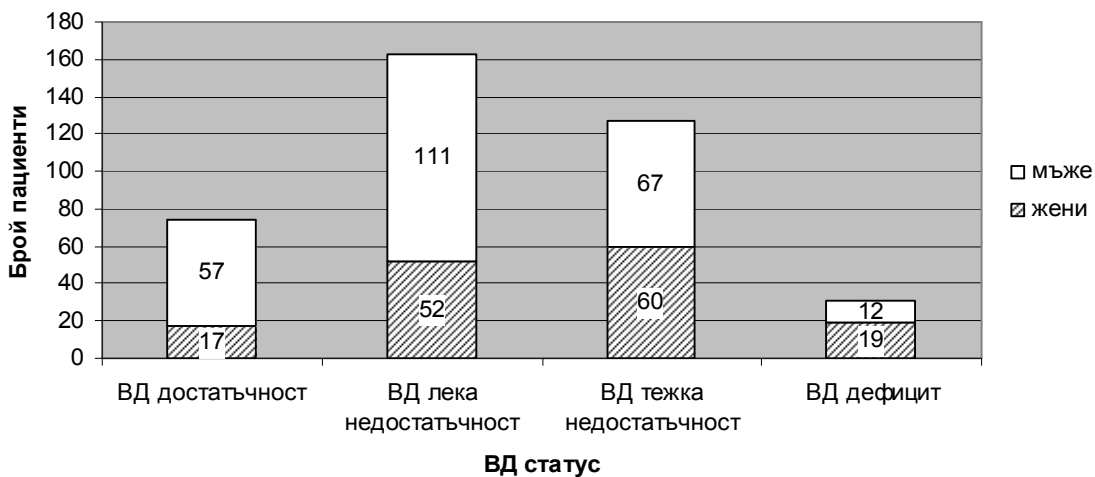
Основните групи имуносупресори, използвани при болните с БТ са КНИ (ЦсА, Так), mTOR-инхибитори (Еве, Сиро), цитостатици - азатиоприн (Аза), производни на микофеноловата киселина [Мико (Mycophenolate mofetil, Mycophenolate – sodium)], стероиди, стероидни пулсове в рамките на 12 месеца преди изследването за 25ВД.

Преобладават болните с тройна имуносупресивна комбинация (n=293, 74.18%), основно комбинация от КНИ, Мико, КС (n=229, 57.95%). 4 от пациентите са на четворна имуносупресивна терапия (КНИ, Мико или Аза, mTORI, КС), 1 пациент – само на ЦсА. Най-честата двойна комбинация е калциневринов инхибитор с микофенолат (n=59, 14.94%).

5.1.4. ВД статус на пациентите

От общо 395 болни само 74 са с ВД достатъчност (18.73%). Най-честото отклонение от нормата е лека ВД недостатъчност, която се открива в 163 от случаите (41.27%). Тежка ВД недостатъчност се доказва в 32.15% от болните (n=127), а ВД дефицит – в 7.85% от случаите (n=31). Фигура 11 обобщава данните за ВД статуса на общата група бъбречнотрансплантирани, като са дадени и за разпределението по пол. Преобладава броят на болните от мъжки пол в групите с по-добър ВД статус – ВД достатъчност и лека ВД недостатъчност. В групите с по-ниско ниво на 25ВД (тежка ВД недостатъчност и ВД дефицит) настъпва изравняване по пол между болните, като при болните с ВД дефицит преобладават пациентите от женски пол – вж. Фиг. 1.

Фигура 1. ВД статус в общата популация на пациенти с БТ, n=395.



5.1.5.ВД суплементация

36 бъбречнотрансплантирани (9.11%) получават ВД суплементация. ВД суплементацията е 3 основни вида – холекалциферол (ВД₃), калцитриол (1,25ВД), ВД-рецепторни аналози (ВДРА). Основната суплементация е с ВД₃ – 21 пациента, като най-честата дозировка е 5 мкг/дневно (200IU/дневно). Най-честата доза на 1,25ВД е

0.25мкг/дневно. Само 1 пациент е на ВДРА (ВДР активатор, Парикалцитол; 1 мг/дневно). Двама болни са били на комбинирано лечение с ВД₃ и калцитриол.

5.1.6. Съпътстващи заболявания

В обследваната група болни е налице сравнително висока честота в отклоненията от нормалният ИТМ. 202 пациента са с нормален ИТМ (в рамките на 18.5 – 24.9). Наднорменото тегло (ИТМ 25.0 – 29.9) е най-честото отклонение от нормата (123 болни), следвано от поднормено тегло (ИТМ под 18.5) – 31 болни(7.85%).

По отношение на бъбречната функция, най-често срещаната степен на ХБЗ е IIст (n=161), последвана от ХБЗ IIIст (n=141). С напреднала ХБЗ (над IIIст) а общо 177 болни.

В общата група се откриват още ЗД (n=40), пациенти с паратиреоидектомия (парциална/тотална) (n=20), напреднало чернодробно заболяване/активна чернодробна болест (n=24), реакции на отхвърляне в рамките на 12 месеца преди изследване за 25ВД (n=17), неоплазии – 5 пациента. Посочените данни показват значителна хетерогенност на пациентите по отношение на придружаващите заболявания

5.1.7. Заключение

Общата популация болни с БТ, изследвана за 25ВД се характеризира със следните особености:

1. Висока честота на субоптимални 25ВД нива – над 80% от всички болни. По-леките форми на ВД недостатъчност и ВД достатъчност преобладават при мъже.
2. В групата преобладават пациентите от мъжки пол (62.53%)
3. Налице са големи вариации по отношение на бъбречна функция (иГФ), продължителност на БТ (в месеци), възраст на болните (в години).
4. Групата е с изразена хетерогенност по отношение препаратите, използвани за ВД суплементация; преобладаващата част от болните обаче е без заместителна терапия.
5. Откриват се редица заболявания, повлияващи ВД статуса - напреднала чернодробна болест, захарен диабет, напреднала ХБЗ, наднормена телесна маса
6. Доказа се изразена хетерогенност по отношение на използваната имunosупресивна терапия, особено при двукомпонентната терапия. Преобладава тройната имunosупресия в различни комбинации от медикаменти (74.18%).

С оглед на посочените по-горе наблюдения, както и фактът, че нивото на 25ВД се стабилизира около 6 месеца след БТ, за коректна оценка на факторите влияещи на ВД статуса след БТ се наложи селектирането на болните по критериите от точка 4.1.1. В допълнение пациенти с стойности на Z-score над +3.29 и под /-3.29/ по отношение на ниво на 25ВД, ИТМ и ПТХ не бяха включени в проучването.

5.2. ВД статус на селектираните пациенти с БТ

5.2.1. Общи данни

С оглед на установената висока честота на субоптимални нива на 25ВД в общата популация и имайки в предвид хетерогенността на тази група, селектирахме

пациентите, като приложихме критериите от точка 5.2.1. Селектираха се 289 пациента с БТ, с давност на БТ над 6 месеца. Базовите характеристики на тази група болни е показана в таблица 4. Отново пациентите от мъжки пол преобладават в групата (n=189, 65.40%). Няма съществени разлики по отношение на бъбречна функция, възраст, давност на БТ между двата пола (съответно $p=0.426$, $p=0.833$, $p=0.719$). Установява се значима разлика по отношение на ИТМ между двата пола – съответно 24.86 ± 4.79 при мъже и 23.73 ± 4.79 при жени ($p=0.037$)

Таблица 4. Базови данни за селектираната група бъбречнотрансплантирани, n=289

| | Мъже | Жени | Общо |
|---|-------------|-------------|-------------|
| | 189 | 100 | 289 |
| Възраст (години) | 42.80±13.12 | 42.47±11.59 | 42.69±12.59 |
| Време след БТ ^a (месеци) | 92.84±61.42 | 95.61±63.79 | 93.80±62.16 |
| иГФ ^b (ml/min/1,73m ²) | 63.11±21.37 | 65.40±26.36 | 63.90±23.19 |
| ИТМ ^c | 24.86±4.79 | 23.73±4.79 | 24.44±4.38 |
| 25ВД ниво ^d (nmol/L) | 63.97±23.31 | 49.73±21.02 | 59.04±23.51 |

^a БТ – бъбречна трансплантация, ^b иГФ – изчислена гломерулна филтрация (формула СКД-ЕРІ), ^c ИТМ – индекс телесна маса, ^d 25ВД – общ 25 хидроксивитамин Д

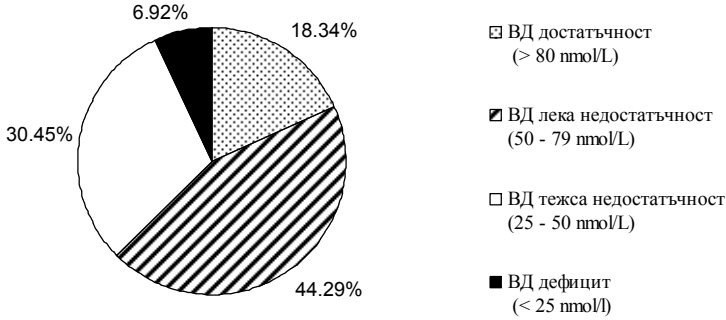
Налице е съществена разлика между средните нива на 25ВД, като при мъжете се отчитат по-високи стойности, въпреки по-високата стойност на ИТМ. Взаимоотношението между пол и ВД статус ще бъде разгледано подробно по-нататък в изложението.

5.2.2. Честота на ВД недостатъчност

Въпреки че изследването на серумният 25ВД се осъществява извън сезонният надир на ВД (февруари – март), над 80% от болните са с различни форми на ВД недостатъчност (лека, тежка, ВД дефицит). Резултатите потвърждават находката от общата изследвана популация.

Само 53 пациента са с ВД достатъчност. Отново леката ВД недостатъчност е най-честото отклонение от нормата. Обобщен ВД статуса в селектираната популация е представен във фигура 2.

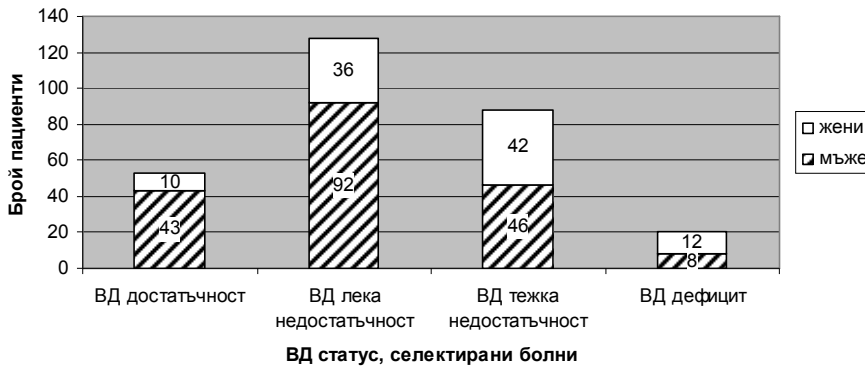
Фигура 2. ВД статус в селектираната група болни с БТ, n=289.



ВД – витамин Д

И тук се отчита по-висока честота на ВД достатъчност при мъжете, като броят на мъжете с ВД достатъчност е над 4 пъти по-голям от този на жените. Резултатите в полза на пациентите от мъжки пол се запазват и при лека ВД недостатъчност [Мъже(М): Жени (Ж) = 92:36]. При по-тежките отклонение във ВД статуса се отбелязва изравняване на отношението между половете, като в групата с ВД дефицит жените преобладават (фиг. 3).

Фигура 3. ВД статус и отношение мъже:жени, n=289.



5.2.3. Заключение

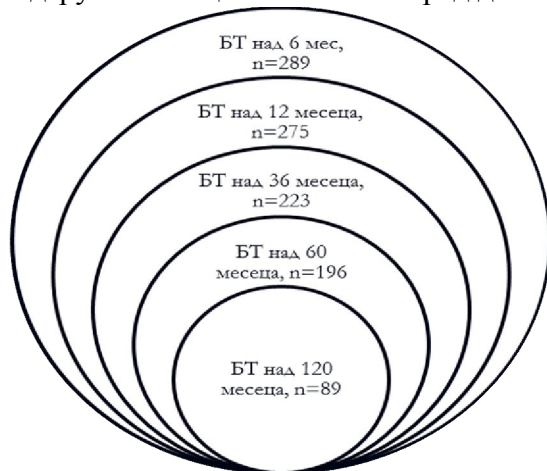
Селектираната група болни (n=289) е със сходни показатели по отношение на отношение М: Ж, възраст на болните, давност на трансплантацията спрямо общата популация; отчита се и сходна честота на ВД недостатъчност – и в двете групи под 20% от пациентите са с ВД достатъчност. ВД статусът има сходен профил по отношение на половите различия с общата популация – леките нарушения и ВД достатъчността преобладават при мъжете, докато при по-тежките промени настъпва изравняване между половете.

5.3. Фактори влияещи на нивото на 25ВД в различни периоди след БТ

ВД статусът се влияе от множество фактори описани в литературния обзор. За изолиране на факторите, повлияващи на нивото на 25ВД освен адекватен подбор на пациентите с оглед на описаната хетерогенност се налага и адекватен подбор на възможните предиктори на 25ВД. За оценката използвахме едно - и многофакторен регресионен анализ с прието ниво на значимост $p < 0.05$. Първоначално се оцениха демографските фактори (пол, етнос, възраст, продължителност на БТ). В последствие към тези фактори се допълниха фактори, за които предварително са публикувани данни за влияние върху 25ВД – наличие на ЗД, затлъстяване, време на изследване за 25ВД (сезонност), бъбречна функция, протеинурия. Най-накрая се добавиха и фактори, за които все още няма достатъчно данни за влияние върху нивото на ВД, повечето от които са специфични за пациентите с БТ – имunosупресивна терапия (КНИ, mTOR – инхибитори, цитостатици, кортикостероиди пер ос, КС – пулс терапия), влияние на нивото на имunosупресорите върху 25ВД, честота на епизоди на реакция на отхвърляне (в рамките на 12 месеца преди изследването за 25ВД), неоплазии (до 12 месеца от изследването за 25ВД), хронични уроинфекции (над 3 епизода годишно).

Основната група, с която работим в нашата работа е селектираната с давност на БТ поне 6 месеца – първа селектирана група (ПСГ). За да оценим кои фактори влияят на 25ВД в по-късни етапи след БТ, проведохме регресионен анализ на пациентите с давност на БТ съответно над 12, над 36, над 60 и над 120 месеца. На диаграма 1 са показани подгрупите болни, селектирани в рамките на първата селектирана група, според давността на БТ.

Диаграма 1. Подгрупи от пациенти с БТ според давността на трансплантацията



5.3.1. Резултати от регресионен анализ: давност на БТ над 6 месеца

Факторите, изолирани от регресионният анализ са обобщени във таблица 5.

Табл. 5. Фактори, влияещи на 25ВД при пациенти с БТ след 6^и месец от БТ, n=289

| | B | S.E. | P |
|------------------------|--------|-------|---------|
| Свободен член α | 5.812 | 0.456 | <0.0001 |
| Жени | -0.342 | 0.051 | <0.0001 |
| Юли | 0.283 | 0.099 | 0.005 |
| Август | 0.437 | 0.084 | <0.0001 |
| Септември | 0.329 | 0.079 | <0.0001 |
| Захарен диабет | -0.209 | 0.079 | 0.009 |
| ln ИТМ | -0.885 | 0.329 | 0.008 |
| Циклоспорин А | -0.164 | 0.078 | 0.037 |
| Такролимус | -0.162 | 0.082 | 0.049 |

ln ИТМ – естествен логаритъм от ИТМ, SE – стандартна грешка

С най-голямо влияние върху 25ВД (най-висока абсолютна стойност на коефициента β) е ИТМ ($\beta=-0.885$), последван от женски пол и сезонност на тестване за 25ВД (месеците Юли, Август, Септември). На трето място по значимост е наличие на ЗД ($\beta=-0.209$, $p<0.01$). Най - слабо влияние се отчита за КНИ. Данните показват, че тестване за ВД през Юли, Август, Септември има значима положителна връзка с ВД статуса. Високият ИТМ, женският пол, приемът на КНИ, наличието на ЗД са състояния свързани с по-ниски нива на 25 ВД.

5.3.2. Резултати от регресионен анализ давност на БТ над 12 месеца

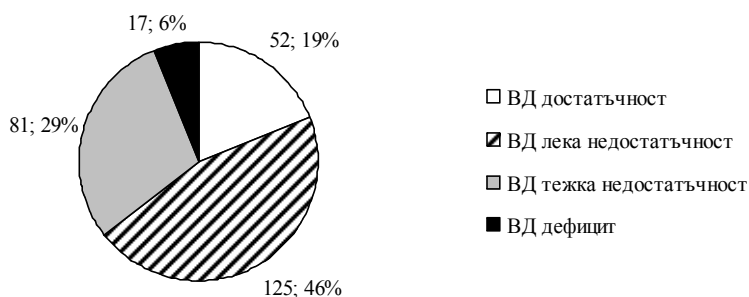
След увеличаване на минималната давност на БТ бяха селектирани 275 болни (М 182, Ж 93). Установиха се приблизително равни показатели за средна възраст, бъбречна функция и ИТМ между двата пола (съответно $p=0.912$, $p=0.641$ и $p=0.098$). При жени се установи по-дълга давност на БТ (статистически незначима разлика, $p=0.432$) и по-ниско ниво на 25ВД ($p<0.05$). Показателите са посочени в табл. 6.

Табл. 6. Базови данни за пациентите с БТ над 12 месеца, n=275.

| | Мъже | Жени | Общо |
|---|-------------|--------------|-------------|
| | 182 | 93 | 275 |
| Възраст (години) | 43.09±13.18 | 42.91±11.68 | 43.03±12.67 |
| Време след БТ ^a (месеци) | 96.05±60.32 | 102.14±61.34 | 98.11±60.63 |
| иГФ ^b (ml/min/1,73m ²) | 63.00±21.57 | 64.39±26.16 | 63.47±23.18 |
| ИТМ ^c | 24.75±4.16 | 23.84±4.64 | 24.44±4.34 |
| 25ВД ниво ^d (nmol/L) | 64.78±23.22 | 50.32±20.81 | 59.89±23.42 |

В тази група пациенти е налице висока честота на ВД недостатъчност – над 80%. Отново пациентите с ВД достатъчност са предимно мъже (43/52), а тежките форми на ВД дефицит се срещат по-често при жени (фигура 4)

Фиг. 4. Честота на ВД недостатъчност 12 месеца след БТ, n=275.



Проведе се регресионен анализ на групата, като се доказаха следните значими фактори, влияещи на ВД статуса поне 12 месеца след БТ (табл. 7).

Табл.7. Значими фактори за 25ВД (над 12 месеца от БТ), n=275.

| | β | Std. Error | P |
|-----------------------------|---------|------------|--------|
| Свободна константа α | 5.406 | 0.466 | <0.001 |
| Женски пол | -0.349 | 0.052 | <0.001 |
| Захарен диабет | -0.200 | 0.081 | 0.014 |
| Юли | 0.274 | 0.099 | 0.006 |
| Август | 0.419 | 0.084 | <0.001 |
| Септември | 0.320 | 0.079 | <0.001 |
| ln ИТМ | -0.704 | 0.337 | 0.038 |

От данните в таблицата се отчита отново най-голямо влияние върху 25 ВД на ИТМ и женски пол. Всички посочени фактори (с изключение на сезонността) имат негативен ефект върху 25ВД. Важно е да се отбележи, че приемът на ЦсА и Так не са сигнификантни фактори за ВД статуса в тази група болни.

5.3.3.Резултати от регресионен анализ: давност на БТ над 36 месеца

Бяха селектирани 223 болни. Отново преобладаваха мъжете (М 148, Ж 75). Отново се установиха сходни стойности за средна възраст, давност на БТ и бъбречна функция между двата пола (стойности на р съответно 0.762, 0.349, 0.946). Отчетете се статистически значимо по - висок ИТМ

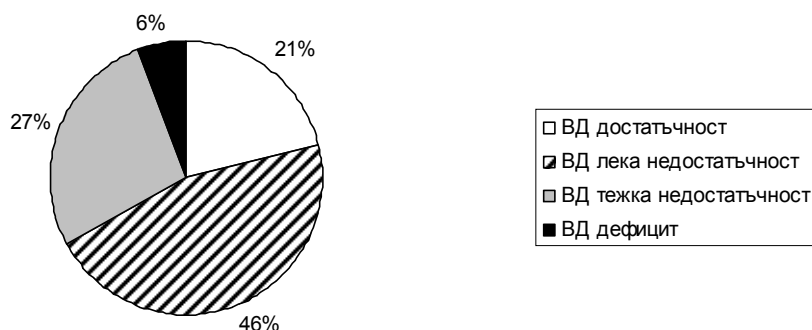
при мъже (p= 0.045) и значимо по-ниски стойности на 25ВД при жените (p<0.001), като тези данни се сходни с получените при предходните групи болни (вж табл. 8).

Табл. 8. Базови данни за пациентите с БТ над 36 месеца, n=223.

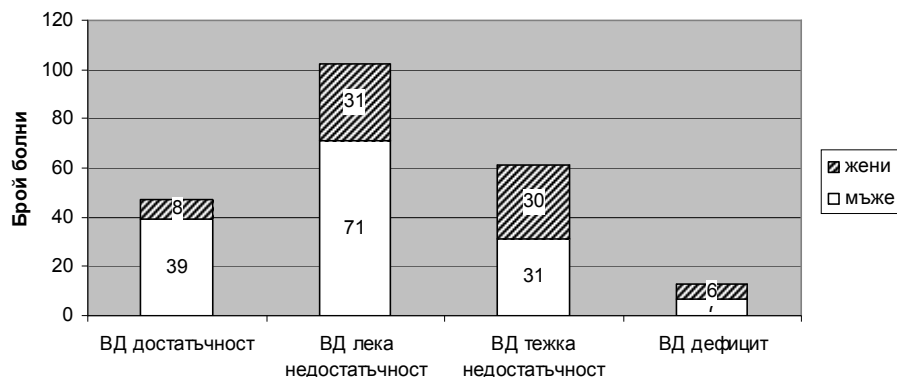
| | Мъже | Жени | Общо |
|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| | 148 | 75 | 223 |
| Възраст (години) | 43.80±13.05 | 43.27±11.32 | 43.62±12.47 |
| Време след БТ (месеци) | 113.13±54.49 | 120.36±54.17 | 115.56±54.37 |
| иГФ (ml/min/1,73m ²) | 62.49±21.88 | 62.72±26.83 | 62.57±23.60 |
| ИТМ | 25.09±4.29 | 23.82±4.68 | 24.63±4.46 |
| 25ВД ниво (nmol/L) | 65.90±24.14 | 51.81±20.92 | 61.17±24.00 |

По отношение на ВД статуса не се откриват значими промени. Налице е леко покачване в процента на ВД достатъчност в тази група, но различните форми на ВД недостатъчност се срещат в малко под 80% от болните – фиг. 5 Отново се отчитат по-изразени отклонения в нивото на 25ВД при жени, и значително по-често срещана ВД достатъчност при мъже – фигура 6.

Фигура 5. ВД статус след 36-и месец от БТ, n=223.



Фигура 6. Разпределение по пол на отклоненията във ВД статуса след 36-и месец от БТ, n=223.



Резултатите от многофакторният регресионен анализ потвърдиха положителното влияние на сезонният фактор върху 25ВД (взимане на кръв през юли, август, септември), като стойностите на p бяха под 0.01, с изключение на пробовзимане през месец юли ($p=0.025$). Налице е силна обратна връзка между 25 ВД и женски пол и ИТМ ($p<0.05$) – вж таблица 9

Таблица 9. Фактори влияещи на 25ВД 36 месеца след БТ, $n=223$.

| | β | Std. Error | p |
|-----------------------------|---------|------------|--------|
| Свободна константа α | 5.772 | 0.549 | <0.001 |
| Женски пол | -0.339 | 0.061 | <0.001 |
| Юли | 0.282 | 0.125 | 0.025 |
| Август | 0.411 | 0.092 | <0.001 |
| Септември | 0.254 | 0.088 | 0.004 |
| ln ИТМ | -0.997 | 0.394 | 0.012 |

За разлика от предходните анализи, ЗД беше несигнификантен предиктор на 25ВД нивото, въпреки че стойността на p беше близо до нивото на значимост ($p=0.062$). Друг показател близо до нивото на значимост беше приемът на ЦсА ($p=0.058$).

5.3.4. Резултати от регресионен анализ: давност на БТ над 60 месеца

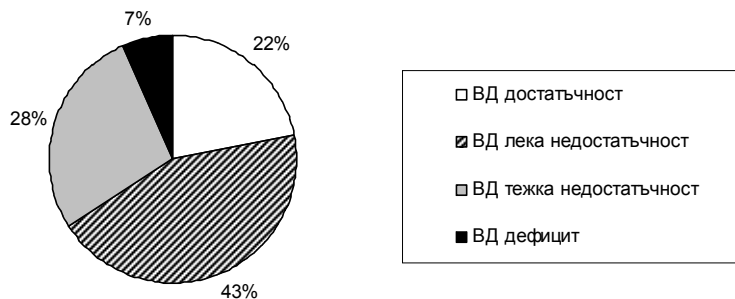
След подбор на болните с давност на БТ над 60 месеца останаха 196 пациента. Налице са същите базови характеристики – мъжете са близо два пъти повече от жените (М 127, 64.80%; Ж 69, 35.2%). Резултатите за възраст на болните, давност на БТ, бъбречна функция са без статистическа разлика между двата пола (стойности за p съответно 0.363, 0.713, 0.548). При мъжете се установява статистически значимо по-висок ИТМ ($p=0.047$). 25ВД отново е с по-ниски стойности при жените, но тук се отчита по-голяма разлика в средните стойности между двата пола – при мъже средната стойност за 25 ВД е $66.86\pm 24.83\text{nmol/L}$, докато при жени е $50.96\pm 21.35\text{nmol/L}$, $p<0.001$. Резултатите за пациентите са представени в таблица 10.

Табл. 10. Базови данни за пациентите с давност на БТ над 60 месеца.

| | Мъже 127 | Жени 69 | Общо 196 |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Възраст (години) | 44.90 \pm 12.89 | 43.28 \pm 11.18 | 44.31 \pm 12.31 |
| Време след БТ (месеци) | 123.54 \pm 51.84 | 126.41 \pm 52.22 | 124.55 \pm 51.86 |
| иГФ (ml/min/1,73m ²) | 61.09 \pm 22.17 | 63.26 \pm 27.40 | 61.85 \pm 24.09 |
| ИТМ | 25.18 \pm 4.25 | 23.86 \pm 4.72 | 24.72 \pm 4.46 |
| 25ВД ниво (nmol/L) | 66.86 \pm 24.83 | 50.96 \pm 21.35 | 61.85 \pm 24.09 |

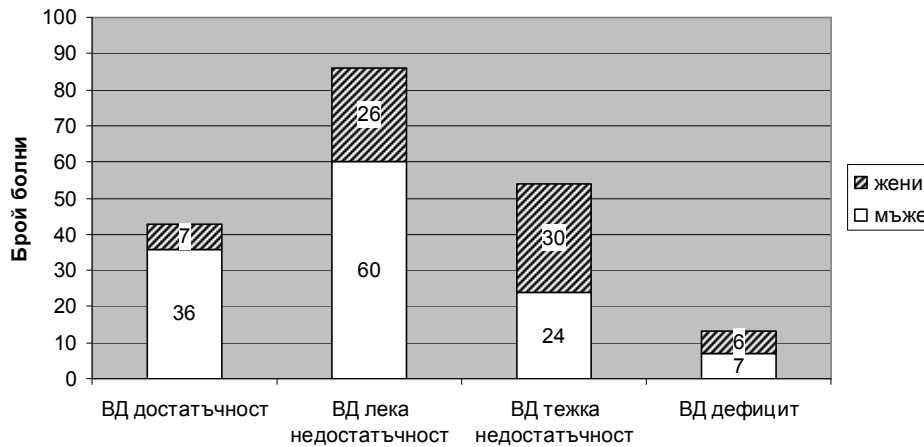
И в тази група от болни се доказва ниско ниво на ВД достатъчност (22%), което е малко по-висок процент от предходните групи. Отчита се високо ниво на ВД недостатъчност, като преобладава леката ВД недостатъчност (n=86), както и сходно ниво на ВД дефицит (7%) - фигура 7.

Фиг. 7. ВД статус при давност на БТ над 60 месеца, n=196.



По-тежките патологични отклонения във ВД статуса се доказват при жени, а ВД достатъчност е преобладаващо при мъже (М 36, Ж 7). За ВД дефицит броя на мъжете и жените е почти равен (М7, Ж6) – фигура 8.

Фиг.8 ВД статус по пол при БТ над 60 месеца, n=196.



След определяне на базовите данни на групата и нейният ВД статус се проведе регресионен анализ с цел установяване на значимите предиктори на 25ВД. Негативен ефект върху 25ВД се доказва при болни от женски пол, по-висок ИТМ, прием на ЦСА; положителна връзка се установи със сезонният фактор (взимане на кръв през Юли, Август, Септември) – вж. таблица 11.

Таблица 11. Значими предиктори на 25ВД при давност на БТ >60 месеца.

| | β | Std. Error | p |
|-----------------------------|---------|------------|--------|
| Свободна константа α | 6.296 | 0.599 | <0.001 |
| Женски пол | -0.363 | 0.065 | <0.001 |
| Прием на ЦсА | -0.158 | 0.068 | 0.021 |
| Юли | 0.272 | 0.133 | 0.042 |
| Август | 0.421 | 0.096 | <0.001 |
| Септември | 0.245 | 0.093 | 0.009 |
| ln ИТМ | -1.279 | 0.434 | 0.004 |

Запазва се тенденцията за леко намаляване значимостта на сезонността, най-вече при взимане на кръв през м. Юли, което се отчете и при групата с давност над 6, 12 и 36 месеца.

5.3.5. Резултати от регресионен анализ: БТ с давност над 120 месеца

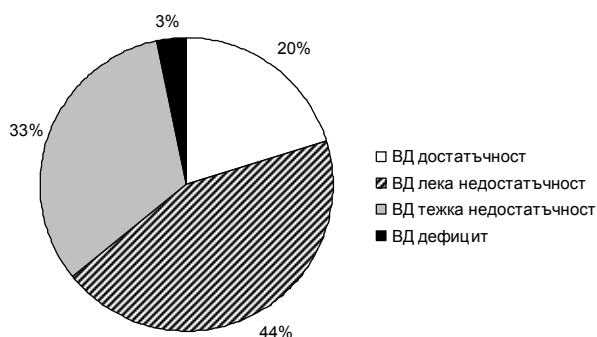
В тази глава се разглеждат факторите, влияещи на ВД статуса при пациенти с давност на БТ над 10 години. Общият брой на болните е 89, като отново преобладават тези от мъжки пол (n=57). При мъжете се установява по-висока средна възраст спрямо жените, без това да е статистически значимо (p=0.122). Сходни са резултатите относно ИТМ и продължителност на БТ при мъже и жени (p=0.124 за ИТМ и p=0.775 за продължителност на БТ). Забелязва се по-ниска стойност на иГФ при жени, но отново е налице статистически незначима разлика (p=0.50). Базовите данни са представени в таблицата по-долу.

Таблица 12. Базови данни за пациентите с БТ, давност над 120 месеца, n=89

| | Мъже 57 | Жени 32 | Общо 89 |
|-------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Възраст (години) | 48.84±12.64 | 44.78±9.98 | 47.38±11.86 |
| Време след БТ (месеци) | 172.23±37.03 | 174.50±33.87 | 173.04±35.76 |
| иГФ (ml/min/1,73m ²) | 63.40±22.14 | 59.72±28.58 | 62.08±24.55 |
| ИТМ | 24.70±3.31 | 23.30±5.21 | 24.20±4.12 |
| 25ВД ниво (nmol/L) | 65.93±23.14 | 50.78±23.24 | 60.49±24.18 |

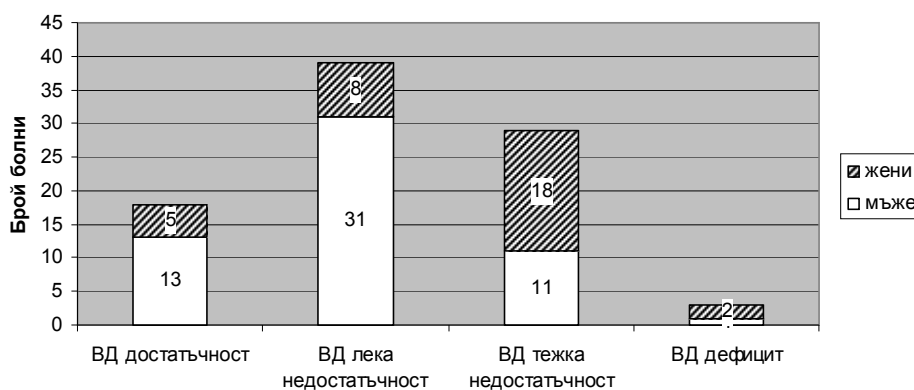
При оценка на ВД статуса се отчита по-нисък процент на ВД недостатъчност (3%) спрямо разглежданите досега групи. Останалите показатели са със сходни показатели, като отново се отчита лека ВД недостатъчност като най-честото нарушение – 39 от всички болни.(фиг. 9)

Фиг. 9. ВД статус при БТ с давност над 120 месеца, n=89



Запазва се тенденцията по леките нарушения на ВД статуса, както и ВД достатъчност да е налице при мъже, докато тежка ВД недостатъчност и ВД дефицит да е по-характерен при жени – фиг.10.

Фиг. 10. ВД статус по пол при БТ над 120 месеца



Многофакторният регресионен анализ показва значимо повлияване на 25ВД от женски пол и ИТМ (негативна връзка), и очакваният положителен ефект на сезонността - тестване за 25 през м. Август (табл. 13). Отчита се намаляване на ефекта на пробовзимането през месеците юли и септември до незначими стойности, което като цяло затвърждава тенденцията за отслабване на ефекта на сезонността при пациентите с по-голяма давност на БТ. Затвърждава се значимостта на пола и ИТМ в различните периоди след БТ.

Табл.13. Значими фактори за ВД статуса при БТ с давност над 120 мес.

| | β | Std. Error | p |
|-----------------------------|---------|------------|--------|
| Свободна константа α | 6.645 | 0.788 | <0.001 |
| Женски пол | -0.445 | 0.082 | <0.001 |
| Август | 0.323 | 0.122 | 0.010 |
| ln ИТМ | -1.566 | 0.573 | 0.008 |

5.3.6. Заключение

Наблюденията в посочените по-горе групи пациенти с БТ може да се обобщят в следните изводи:

1. Във всички разглеждани групи пациентите от мъжки пол преобладават, като отношението М:Ж е приблизително 2:1.
 2. Средната възраст на пациентите варира в рамките на 42 – 45 години (вж. приложените таблици), като тези стойности са сходни при различните групи болни според давността на БТ. Аналогично сходни стойности се установяват бъбречна функция (иГФ 59 – 65мл/мин/1,73м²) като средни стойности за отделните групи.
 3. В базовите данни – възраст, давност на БТ и бъбречна функция не се установяват статистически значими различия в отделните разглеждани групи.
 4. В групата след 6-и месец, след 36-и месец и 60-и месец след БТ е налице статистически по-висок ИТМ при мъже (за съответните популации $p=0.037$, $p=0.0045$, $p=0.047$).
 5. Налице е статистически значимо по-ниско серумно ниво на 25ВД при жени във всички изследвани групи, въпреки по-ниският ИТМ при тях. По-детайлно този проблем ще бъде развит в следващите глави.
 6. Във всички изследвани групи се установява висока честота на ВД недостатъчност. ВД достатъчност се отчита в рамките на 18 – 20% и нейната честота е стабилна в описаните групи. Най-често срещаното отклонение е леката ВД недостатъчност. Най-тежкото отклонение – ВД дефицит се доказва в честота 6 -7 % от болните, но в групата на болни с БТ над 120 месеца ВД дефицита е най – нисък (3%).
 7. При болните от женски пол се установяват по-често по-тежките отклонения във ВД статуса (тежка ВД недостатъчност и ВД дефицит), при мъжете по-често се установява ВД достатъчност.
 8. Установиха се редица фактори, влияещи на 25ВД. Повечето от тях имат обратна връзка с нивото на 25ВД, като единствено сезонността е със значима положителна асоциация. При пациентите с по-голяма давност на БТ настъпва промяна във факторите.
 9. Негативният ефект на Так не се отчита при давност на БТ над 12 месеца. Ефектът на ЦсА се отчита освен след 6-и месец и след 60-и месец от БТ. Не се отчита сигнификантно влияние при болните с давност на БТ над 120 мес.
 10. Негативното влияние на 3Д се отчита в групите бъбречнотрансплантирани след 6-и и 12-и месец от БТ. След 36-и месец и с по-голяма давност не се отчита значим ефект.
 11. Сезонността е фактор, който се открива във всички изследвани групи. Значимостта му постепенно да намалява при разглеждане на групите с по-голяма давност на БТ.
 12. Женският пол неизменно е значим фактор, имащ негативен ефект върху серумното ниво на 25ВД.
 13. Телесната маса (представена като естествен логаритъм на ИТМ) е статистически значим фактор, свързан с по-ниски нива на 25ВД. Това се установява във всички групи болни, с високо ниво на значимост (в повечето случаи $p<0.01$).
- Промените във факторите, влияещи на 25ВД са схематично дадени по-долу (табл. 14)

Таблица 14. Фактори, влияещи на 25ВД при различните групи болни според давността на БТ

| Фактор | След 6 ^и месец | След 12 ^и месец | След 36 ^и месец | След 60 ^и месец | След 120 ^и месец |
|-------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Жени | X | X | X | X | X |
| Юли | X | X | X | X | |
| Август | X | X | X | X | X |
| Септември | X | X | X | X | |
| Захарен диабет | X | X | | | |
| In ИТМ | X | X | X | X | X |
| Циклоспорин А | X | | | X | |
| Такролимус | X | | | | |

X – наличие на статистически значим ефект на обозначения фактор в съответната група болни.

5.4. Влияние на пола върху 25ВД при БТ

5.4.1. Резултати

В описаните резултати по-горе женският пол се свързва със значимо по-ниски нива на 25ВД в групите с различна давност на БТ. Значима разбика в 25ВД се отчита още в общата популация (n=395) – при мъже средното ниво на 25ВД е 63.28 ± 24.53 pmol/L, при жени - 51.27 ± 25.69 , $p < 0.001$.

Табл. 15. Средни стойности на 25ВД при мъже и жени, статистическа значимост при различни групи болни според давност на БТ.

| Група | Средна стойност (М) | Средна стойност (Ж) | Т-тест независими променливи Р | Тест на Levine р |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|---|------------------------|
| Обща група, n=395 | 63.28 ± 24.53 | 51.27 ± 25.69 | <0.001 | 0.907 |
| Давност над 6 месеца, n=289 | 63.97 ± 23.31 | 49.73 ± 21.02 | <0.001 | 0.637 |
| Давност над 12 месеца, n=275 | 64.78 ± 23.22 | 50.32 ± 20.81 | <0.001 | 0.560 |
| Давност над 36 месеца, n=223 | 65.90 ± 24.14 | 51.81 ± 20.92 | <0.001 | 0.317 |
| Давност над 60 месеца, n=196 | 66.86 ± 24.83 | 50.96 ± 21.35 | <0.001 | 0.284 |
| Давност над 120 месеца, n=89 | 65.93 ± 23.14 | 50.78 ± 23.24 | 0.004 | 0.464 |

За проверка валидността на теста с независими променливи паралелно се проведе и тест на Levene за хомогенност на вариацията. Стойностите на $p > 0.05$, които са посочени в табл. 27 потвърждават това твърдение, което валидизира използваният статистически метод.

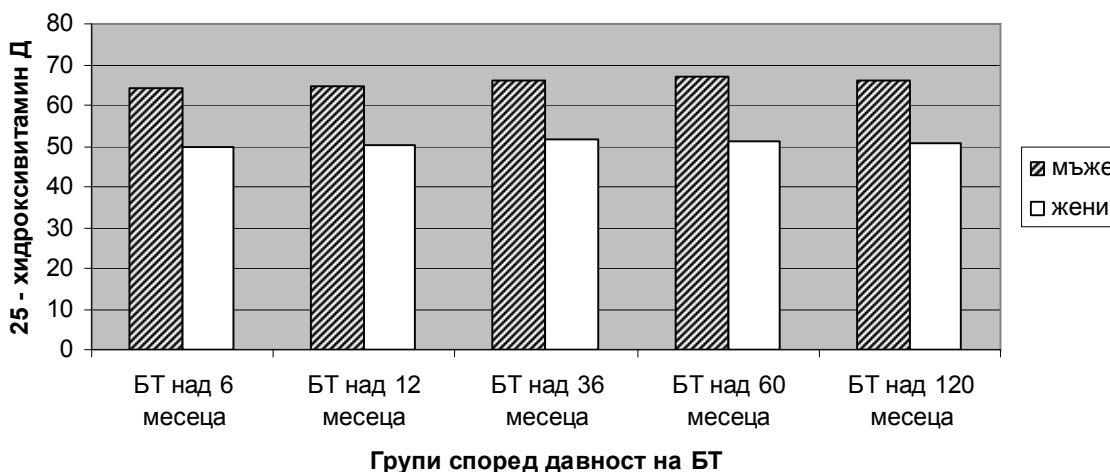
Разликата между нивото на 25ВД при мъже и жени в съответните селектирани групи според давността на БТ варира между 14 и 16 nmol/L, като е по-голяма в групите с давност над 60 месеца (15.09 nmol/L) и над 120 месеца (15.90 nmol/L), без да достига значителна разлика между групите. Динамиката в междуполовите разлики е представена в графика 1.

5.4.2. Заключение

По-горните наблюдения, както и резултатите от регресионният анализ дават основание за следните заключения:

1. Женският пол е статистически значим и независим фактор, асоцииран с по-ниски нива на 25ВД
2. В различните групи пациенти според давността на БТ женският пол е значим фактор на фона на статистически незначими междуполови различия по отношение на възраст, давност на БТ, бъбречна функция
3. В три от групите – с давност на БТ над 6, 36 и 60 месеца се установи значимо по-нисък ИТМ при жени. 25ВД остава значимо по-нисък при жени, въпреки негативният ефект на ИТМ върху ВД статуса.
4. Различията в 25ВД нивото между мъже и жени се запазват сравнително стабилни в различните групи разгледани бъбречнотрансплантирани. Налице е лека тенденция към увеличение на разликата при БТ с по голяма давност

Графика 1. Динамика в междуполови различия в 25ВД според давността на БТ.



5.5. Влияние на сезонността върху ВД статуса при пациенти след БТ

5.5.1. Селекция на пациентите и резултати

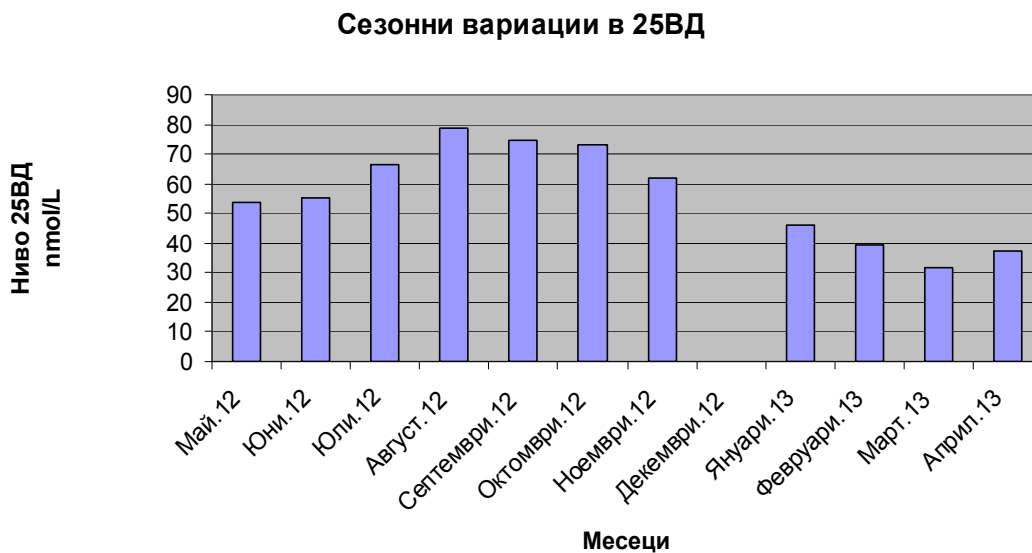
Болните бяха селектирани от общата група пациенти с БТ (n=395) по критериите от глава 5.1.1. При проследяването на надира в серумното ниво на 25ВД бяха въведени допълнителни критерии за подбор:

1. Селектираха се болни тествани за 25 ВД в периода 1 януари 2013 – 30 април 2013год.
2. Пациенти с промяна в имunosупресивната терапия не бяха включени в проучаването
3. Изключени бяха пациенти с промяна (влошаване) на бъбречната функция
4. Изключени бяха болните с промяна във ВД суплементацията (добавен или прекъснат медикамент).

По този начин бяха селектирани 232 болни, мъже 153, жени 79. Които са тествени двукратно за 25ВД – първоначално в периода май – ноември 2012, след което януари – април 2013. За статистическа оценка в разликата на 25 ВД в двете изследвания се използва вариантът на Т- тест за чифтни данни (paired samples T-test).

Нашите данни показаха значително по-ниски нива за 25ВД в периода януари – април 2013 год, което съвпада с очакваният надир на 25ВД поради намалената експозиция на слънчева светлина през зимата. Най-нисък 25ВД е отчетен през месец Март – средно ниво 32.22nmol/L. Най-висок 25ВД се отчита през август – 78.83nmol/L , като високи стойности се отчитат през като цяло летните месеци (Август, Септември) и октомври – средни стойности над 70nmol/L за този период на годината (вж графика 2). Въпросните зависимости се запазват и между двата пола – графика 3.

Графика 2.



Графика 3.



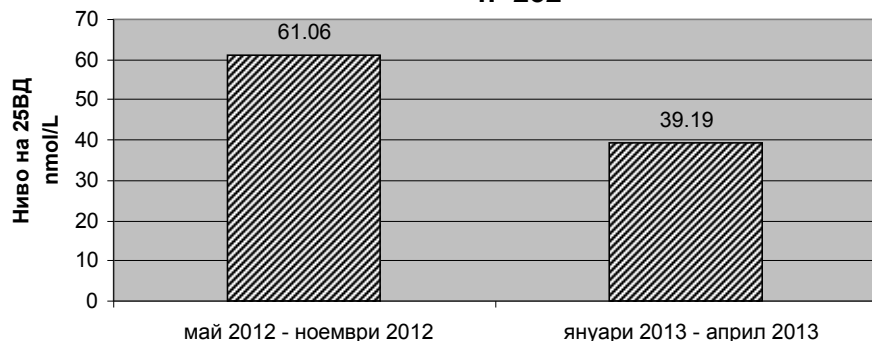
От двете групи болни (тествани през май-ноември и тествани януари – април) пациентите са селектирани така, че да имат сходни показатели по отношение на имunosупресивна терапия, бъбречна функция, ВД суплементация. Болните са със сходна честота на всички показатели, изолирани като влияещи на 25ВД от регресионния анализ, като липсваше информация само за разликата в ИТМ между двете групи. Проведе се описаният статистически тест за оценка на ВД в двата периода, като едновременно се провери и разликата в ИТМ в двете групи. Резултатите са приложени в таблицата 16 и графика 4.

Таблица 16. Разлика в средни нива на 25ВД и ИТМ в двете групи болни, n=232.

| Показател | Май 2012 – Ноември 2012 | | Януари 2013 – Април 2013 | | p |
|-----------|-------------------------|------|--------------------------|------|--------|
| | Средна стойност | SE | Средна стойност | SE | |
| 25ВД | 61.06±22.31 | 1.46 | 39.19±18.89 | 1.24 | <0.001 |
| ИТМ | 24.40±4.37 | 0.29 | 24.42±4.58 | 0.30 | 0.836 |

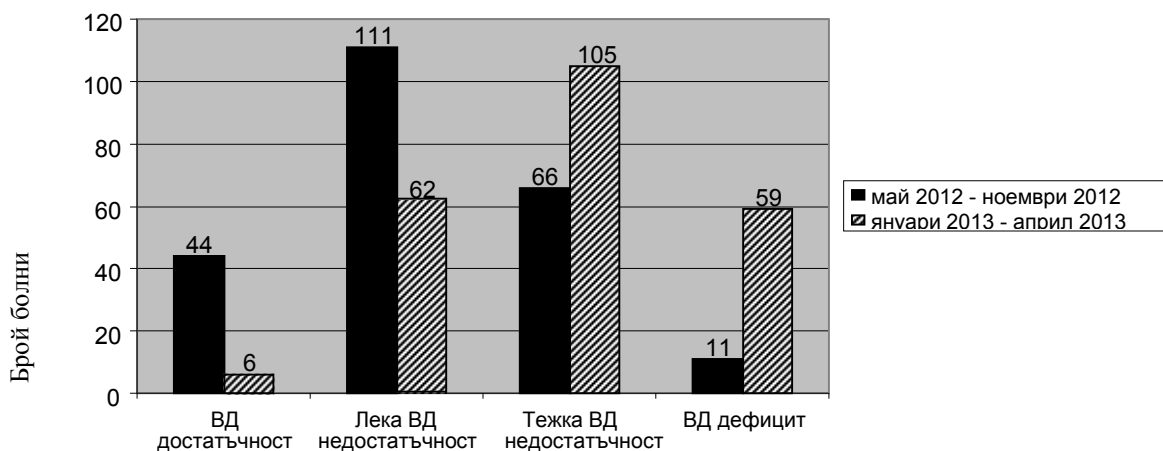
SE – стандартна грешка, ИТМ – индекс телесна маса

Графика 4. Разлика в средните сезонни нива при пациентите, n=232



По-долу са представени промените във ВД статуса при пациентите в двата изследвани периода (графика 5).

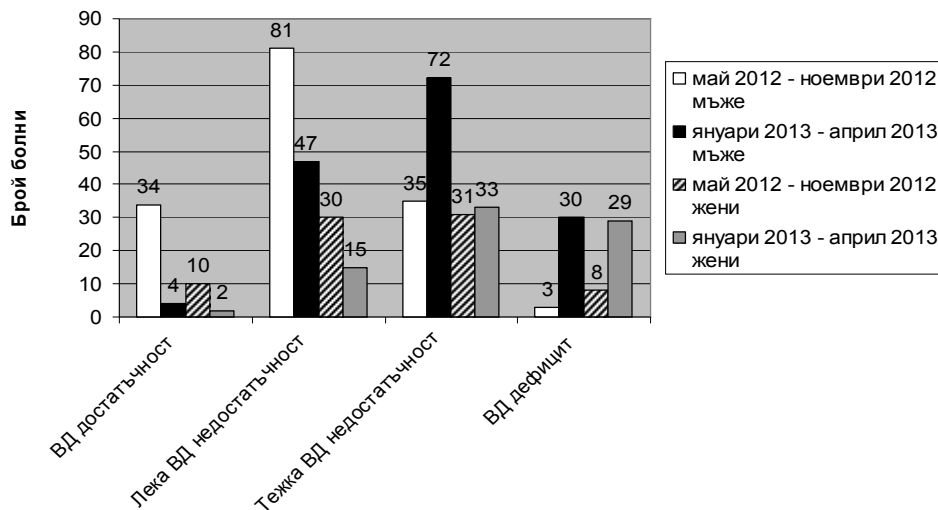
Графика 5. Сезонна промяна във ВД статуса, n=232



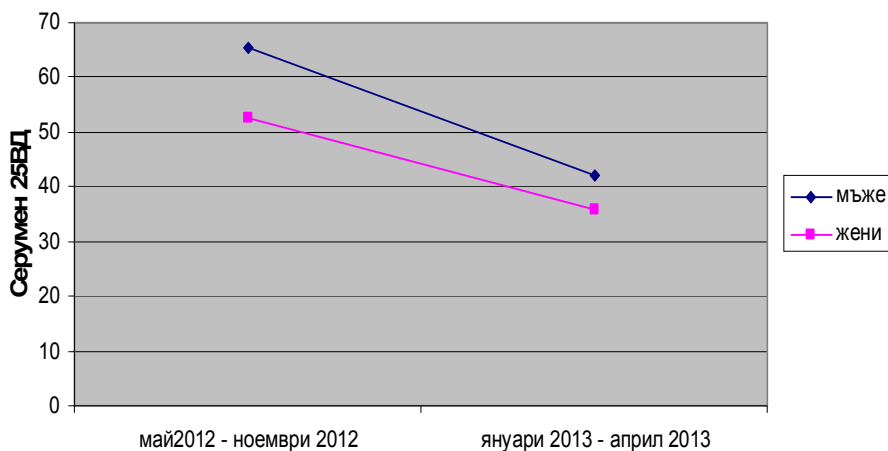
Налице е изразено влошаване на ВД статуса при пациентите през януари – април 2013 спрямо май - ноември 2012 год. Отчита се силно намаляване в броя на пациентите с ВД достатъчност (само 6 болни, 2.59%) и рязко покачване на пациентите с ВД дефицит. Отчита се като цяло значително покачване в броя на пациентите с по-тежко отклонение на ВД статуса (тежка ВД недостатъчност и ВД дефицит).

По отношение на промените във ВД статуса влошаване се отчита и при двата пола. Промените обаче са по-изразени при мъжете. (графика 6). Средните стойности на 25VD за съответните периоди също показват по-изразен спад при мъжете. Очертава се тенденция към приближаване на средните нива на 25 ВД при мъже и жени през зимно-пролетните месеци (графика 7)

Графика 6. Промени във ВД статуса при мъже и жени.



Графика 7. Промени в средните нива на 25ВД при мъже и жени.



5.5.2. Фактори, влияещи на сезонният спад на 25ВД при пациентите с БТ

С оглед на установените изразени промени във 25ВД при разгледаната група болни в двата периода за сравнение, решихме да установим факторите, които влияят на сезонният спад. За тази цел бяха селектирани само болните с намаляване на 25ВД от май-ноември 2012 до януари - април 2013 год.

Селектираха се 206 болни. При тях се оцени разликата между нивото на 25 ВД през първи период (май - ноември 2012) и втори тест за 25ВД (януари – април 2013). За установяване на предикторите за сезонен спад отново се използва многофакторен регресионен анализ, като се използва същият набор от описаните вече вероятни фактори.

Резултатите от регресионния анализ да обобщени във таблица 17.

Табл. 17. Фактори, влияещи на сезонният спад на 25ВД при пациенти с БТ, n=206.

| | B | Std. Error | p |
|-----------------------------|---------|------------|--------|
| Свободна константа α | 63.877 | 17.271 | <0.001 |
| Мъжки пол | 5.789 | 1.994 | 0.004 |
| Юли | 8.763 | 3.296 | 0.003 |
| Август | 22.187 | 3.012 | <0.001 |
| Септември | 20.589 | 3.161 | <0.001 |
| Март | 8.530 | 2.291 | <0.001 |
| Април | 8.441 | 3.535 | 0.018 |
| ln ИТМ | -37.194 | 12.497 | 0.003 |

С най-голямо значение за сезонна промяна в нивото на 25ВД е имат сезонните фактори (времето на тестване), което съвпада с всеизвестните наблюдения свързани с промените в слънчевото греене през лятото и зимата. Мъжкият пол е значим фактор влияещ на сезонният спад – при мъже се отчита по-изразено намаление на 25ВД. При пациентите с висок ИТМ се отчита по-слабо намаляване на 25ВД.

5.5.3. Заключение

Взимайки в предвид посочените по-горе наблюдения, може да се направят следните изводи за сезонните промени на 25ВД при пациентите с БТ:

1. Налице е изразено намаление на 25ВД в зимно-пролетните месеци от годината, което е в синхрон с общоприетите данни за концентрационният надир на 25ВД
2. Установи се силно намаляване на броя на пациентите с ВД достатъчност, като техният дял в общата популация спада под 3%, докато се установява покачване в дела на пациентите с тежки отклонения във ВД статуса (тежка недостатъчност и дефицит)
3. Описаните промени се установяват както в общата популация, така и разпределени по пол.
4. При мъжете се отчита по-тежка промяна във ВД статуса от периода май-ноември 2012 до периода януари – април 2013. В зимно-пролетният период настъпва изравняване и леко преобладаване в броя на пациентите от мъжки пол с тежка ВД недостатъчност и дефицит спрямо жените със същото ниво на отклонение
5. Сезонният спад на 25ВД при пациенти с БТ се влияе от няколко фактора. На първо място излизат сезонните фактори, като с по-голямо значение е тестването през летните месеци. На втори план се доказват наличието на мъжки пол, което е свързано със значимо по-голямо намаление на 25 ВД, както и висока ИТМ, която се свързва със статистически по-малко намаление.

5.6. Влияние на ИТМ върху ВД статуса при пациенти с БТ

Описаното влияние на ИТМ върху 25ВД от многофакторният регресионен анализ наложи допълнително изследване на връзката ИТМ - ВД статус - БТ.

5.6.1.Разпределение на пациентите с различна давност на БТ според ИТМ

В петте групи болни според давност на БТ са налице редица сходни наблюдения. Във всички групи липсват пациенти със затлъстяване 3ст. Най-често срещаните форми на ИТМ са нормална телесна маса (варираща в рамките 51 - 53%, при БТ над 120 мес - 56%) и наднормено телесно тегло (31 - 33%). Затлъстяване 1 ст се установява в 8 - 9% от пациентите във всички групи, а затлъстяване 2 ст - 2%.

За да оценим в детайли връзката между ИТМ и нивото на 25ВД разгледахме пациентите с БТ разпределени по ВД статус, ИТМ, за съответните давности на БТ. Във всички групи по давност на БТ при пациентите с поднормено телесно тегло се установява най-висок процент на ВД достатъчност, който варира между 25 и 50%от пациентите с поднормено тегло. Налице са по-високи проценти на ВД достатъчност при ИТМ под 18.5 при давност над 36-месеца, над 60 месеца, над 120 месеца (ВД достатъчност над 40%). Най-нисък дял на ВД достатъчност се отчита при затлъстяване 1 ст, като при БТ над 120 месеца при болните със затлъстяване 1 и 2 степен не се отчитат пациенти с ВД достатъчност. В групите с нормална телесна маса и наднормено тегло, които са най-многобройни във всички разглеждани кохорти от пациенти, преобладават леката и тежка ВД недостатъчност. В тези степени на разпределение по ИТМ ВД достатъчност се среща в около 20%, а ВД дефицит – под 10%, което е по-малък процент от колкото ВД дефицита при пациентите с поднормена телесна маса (честота 10%, с изключение на групата с давност на БТ над 120месеца – 0%). При пациентите със затлъстяване 1 степен се установяват най-високи нива на ВД дефицит (10-14%) най-ниско ниво на ВД достатъчност (от 11% в групата с БТ над 12 месеца до 0% при БТ над 120 месеца). Тук отново доминират леката и тежката недостатъчност на ВД. В най-малобройната група – болните със затлъстяване 2 ст не се установяват болни с ВД дефицит, преобладават болните ВД недостатъчност (лека и тежка), налице е ВД достатъчност около 20%, с изключение на болните с БТ над 120 месеца. Трябва да се отбележи обаче сравнително малкият брой на пациенти в тази група. Резултатите от разпределението по ВД статус, ИТМ и давност на БТ са представени във фигура 11.

Налице е тенденция за по-ниски средни нива на 25ВД при пациентите със затлъстяване 1 и 2 ст във всички групи с различна давност на БТ. Тази тенденция е по-изразена при болните с по-продължителна БТ (над 120 месеца). При поднормено тегло и нормална телесна маса се отчитат най-високите средни нива на 25ВД, като за някои групи (давност над 6 и 12 месеца) 25ВД е по-високо при нормална телесна маса, докато при останалите групи – най-високи стойности се откриват при поднормено тегло.

5.6.2. Заключение

С оглед на резултатите от регресионният анализ и описаните по-горе допълнителни проучвания можем да поставим дледните заключения:

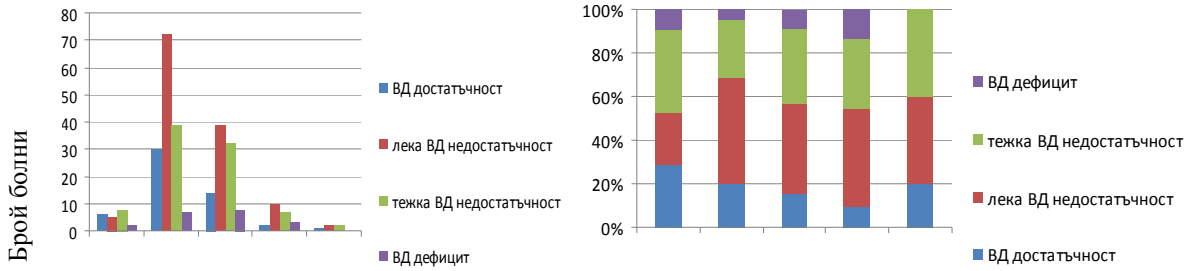
1. Най-честата находка по отношение на ИТМ е нормална телесна маса и наднормено тегло. Тази находка е налице във всички групи с различна давност на БТ.
2. Най-малък е дялът на пациентите със затлъстяване 2 ст. Няма пациенти със затлъстяване 3 ст.
3. При пациентите с поднормена телесна маса се отчита най-висок процент на ВД достатъчност. При болните над 6 и 12 месеца този дял е в рамките 28 – 30%,

докато при тези със средна и голяма давност на БТ ВД достатъчност се открива в над 40% от болните.

- При пациентите с нормално тегло и затлъстяване се установи най-нисък процент на ВД дефицит (с изключение на БТ над 120 месеца, където ВД дефицит липсва при болните с поднормено тегло, нормална телесна маса, затлъстяване 2 ст.).

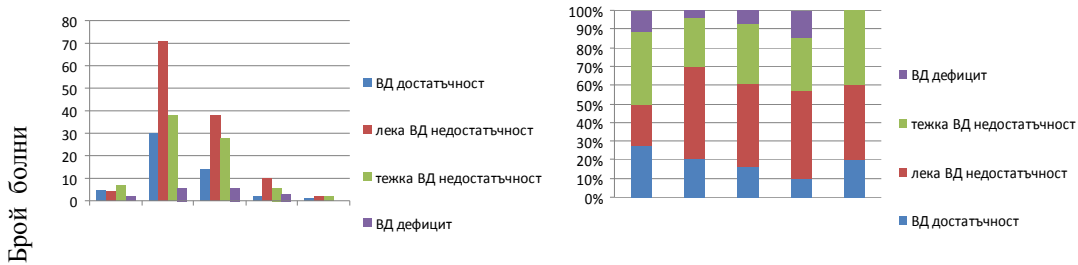
Фигура 11. Разпределение по ВД статус, ИТМ при пациентите с различна давност на БТ

А. Давност над 6 месеца, n=289

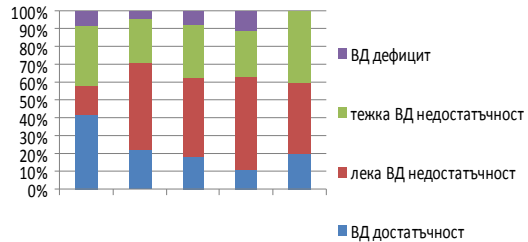
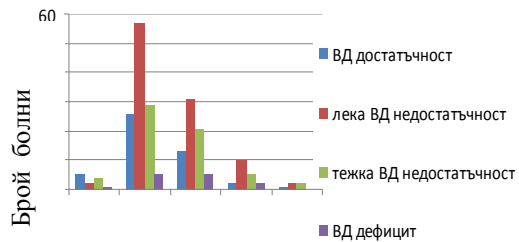


ТМ – телесна маса, ВД – витамин Д

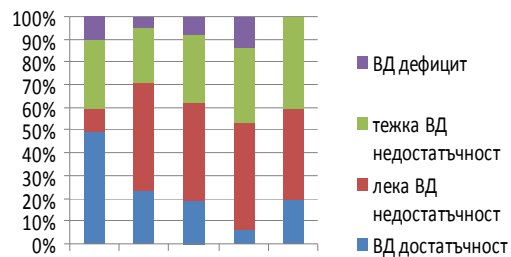
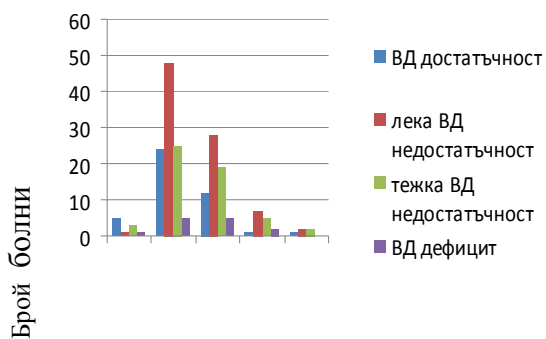
Б. Давност на БТ над 12 месеца, n=275



В. Давност на БТ над 36 месеца, n=223

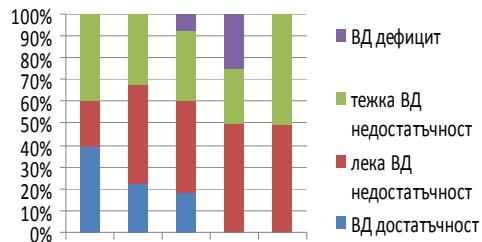
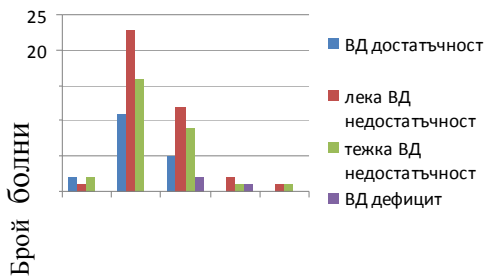


Г. Давност на БТ над 60 месеца, n=196



Фигура 11 – продължение

Д. Давност на БТ над 120 месеца, n=89



5. При пациентите с по-ниска ИТМ се отчитат по-високи средни стойности на 25ВД.
6. Най-ниски средни стойности на 25ВД се отчитат при болните със затлъстяване 1ст, следвани от пациентите със затлъстяване 2 ст.
7. Анализът на болните със затлъстяване 2 ст трябва да се прави внимателно с оглед малкият брой пациенти с това отклонение на ИТМ.

5.7. Влияние на ЗД върху ВД статуса при пациенти с БТ

Разгледахме ролята на ЗД и гликемичният контрол върху 25ВД в двете групи, в които се установява значим ефект на ЗД от регресионният анализ – болните с давност на БТ над 6 месеца и над 12 месеца.

5.7.1. Подбор на пациентите – давност на БТ над 6 месеца

В първия етап се проведе описаната вече селекция на пациентите по т. 5.1.1. От общата група (n=395) се селектираха 289 пациента.

На втория етап подбрахме само пациентите със ЗД, изпълняващи гореописаните условия. Селектирахме диабетици с всички видове терапия на ЗД (n=40). Възможните терапевтични схеми на ЗД са описани в по-долната таблица.

Таблица 18. Терапевтични антидиабетични схеми при пациенти с БТ и ЗД, n=40.

| Вид лечение | Брой болни |
|--------------------------|------------|
| Инсулинолечение | 27 |
| Диетолечение | 5 |
| Метформин | 2 |
| Сулфанилурейни препарати | 2 |
| Акарбоза | 3 |
| Трансплантация панкреас | 1 |

За оценка на влиянието на гликемичният контрол (ГК) Болните бяха разделени на две групи според ГК, като граница за добър ГК беше приета стойност на гликиран хемоглобин (HbA1c) под 7.5% според препоръките на Американската Асоциация по Захарен Диабет (ADA). Болните бяха уеднаквени по доказаните вече предиктори за нивото на 25ВД от проведения регресионен анализ.

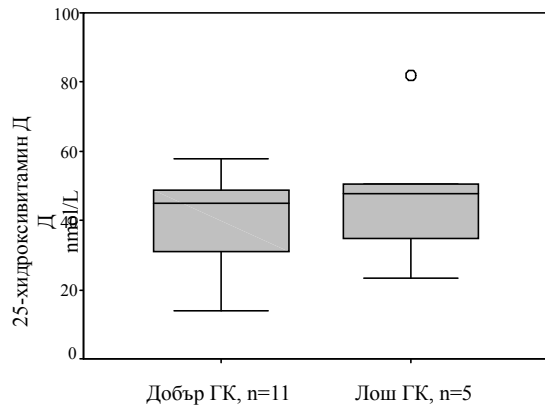
5.7.2. Резултати – пациенти с БТ над 6 месеца.

Бяха селектирани 40 пациента (М 28, Ж 12). От тях с добър ГК бяха 27, с лош – 9, за 4 мъже нямаше данни за гликирания хемоглобин. Средното ниво на 25ВД при пациентите с добър ГК е $55.06 \pm 24.21 \text{ nmol/L}$, с лош контрол е $52.01 \pm 27.44 \text{ nmol/L}$. Разликата в средните нива на 25ВД не е статистически значима ($p=0.550$).

За уточняване ролята на ГК върху 25ВД уеднаквихме болните със ЗД по доказаните предиктори на 25ВД, доказани с регресионен анализ – пол, калциневринови

инхибитори, сезонност, ИТМ. По този начин се селектираха 16 болни (11 с добър ГК, 5 с лош ГК). Отново не се установи значима разлика в групите според контрола на ЗД, $p=0.553$, фиг.12 (Mann-Whitney U test)

Фигура 12. Средни нива на 25 според ГК, пациенти с БТ над 6 месеца, уеднавени по другите предиктори за 25ВД.



ГК – гликемичен контрол

5.7.3. Резултати при пациенти с БТ над 12 месеца

При първата селекция на боолните по точка 5.1.1., но с давност на БТ над 12 месеца се селектираха 275 болни. В тази група болни факторите, влияещи на 25ВД са сезонност, захарен диабет, ИТМ, женски пол. На вторият етап се подбраха само болните със ЗД, изпълняващи посочените по-горе условия. Селектираха се 38 болни, 25 от които – с добър ГК, 9 – с лош ГК, за 4 болни нямаше данни за ГК. Преобладаващата част от пациентите бяха на лечение с инсулин (табл. 19).

Табл.19. Видове лечение на ЗД при пациенти с БТ, давност над 12 месеца

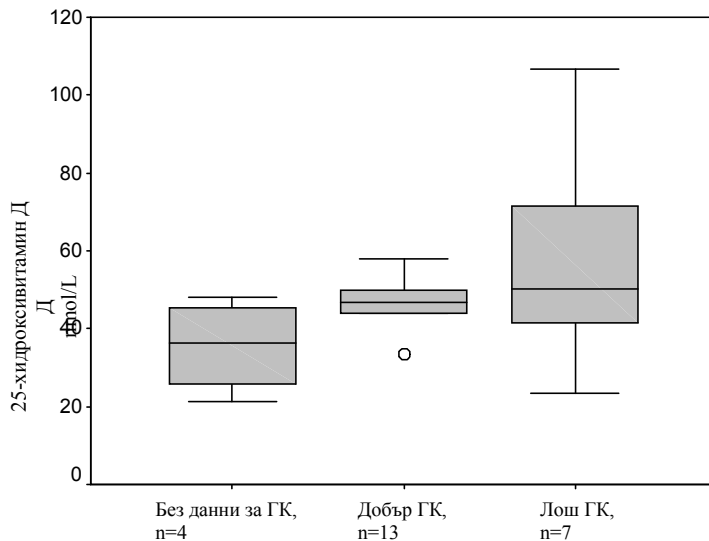
| Вид лечение | Брой болни |
|--------------------------|------------|
| Инсулинолечение | 26 |
| Диетолечение | 5 |
| Метформин | 2 |
| Сулфанилурейни препарати | 2 |
| Акарбоза | 3 |

Средното ниво на 25ВД при пациенти с добър ГК е 56.65 ± 24.27 nmol/L, с лош ГК – 52.01 ± 27.44 nmol/L. Не се установи значима разлика между стойностите в двете групи, въпреки леко по-високото ниво при болните с добър ГК ($p=0.514$).

За по-точна оценка на ефекта на ГК върху 25ВД уеднавихме болните по статистически значимите фактори, влияещи на 25ВД при пациенти с БТ над 12 месеца. За разлика от предходната група (БТ над 6 месеца) имunosупресията е незначим фактор за 25ВД при БТ над 12 месеца. В резултат на тази селекция се подбраха 20 болни, 13 с добър ГК контрол, 7 – с лош ГК. Средното ниво на 25ВД при добър ГК беше 43.69 ± 11.86 nmol/L,

с лош ГК $58.00 \pm 28.41 \text{ nmol/L}$, разликата е статистически незначима ($p=0.219$, Mann-Whitney U test), фигура 13.

Фигура 13. Средни 25ВД нива в групите според ГК, БТ над 12 месеца



5.7.4. Заключение

Въз основа на посочените по-горе резултати може да се направят следните заключения:

1. Делът на пациентите със ЗД е в рамките на 13.84 – 13.81% съответно за давност на БТ над 6 и над 12 месеца
2. Преобладаващата част от пациентите са на терапия с Инсулин.
3. Болните с добър ГК са близо 3 пъти повече от болните с лош ГК в общите популации, а след уеднаквяване по другите фактори, влияещи на 25ВД – близо 2 пъти повече.
4. Различията в средното ниво на 25ВД в групите с добър и лош ГК не са статистически значими. Това се запазва и след уеднаквяване на болните по сругите предиктори на 25ВД.
5. Трябва да се отбележи и славнително малкият брой на пациентите в тези проучвания.

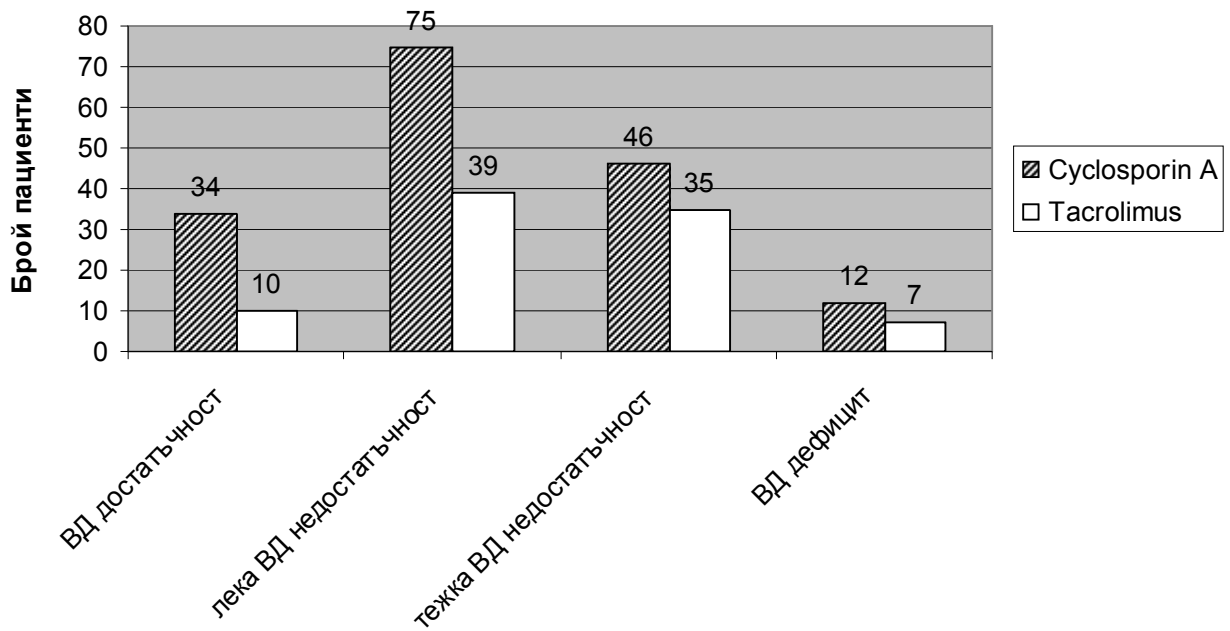
5.8. Влияние на имunosупресивната терапия върху 25ВД

Нашите резултати поазват статистически значимо влияние на калциневриновите инхибитори върху 25ВД при бъбречнотрансплантираните с давност над 6 месеца и над 60 месеца. По-долу ще бъдат разгледани двете групи от болни. Другите имunosупресори не показаха влияние върху 25ВД.

5.8.1. Имуносупресори и 25ВД при пациенти с давност на БТ над 6 месеца

В тази група приемът на Так и ЦсА се свързва с по-ниски нива на 25ВД. Селектирахме болните на терапия с КНИ в тази група (n=258). Разпределението на пациентите според ВД статуса и имуносупресивната терапия (ЦсА или Так) е посочена на фиг. 14. Болните на Циклоспорин А преобладават във всички групи според нивото на 25ВД. По-изразена е разликата при ВД достатъчност и лека ВД недостатъчност, а по-малка при тежките форми на ВД недостатъчност.

Фигура 14. Разпределение на болните според ВД статус и прием на калциневринови инхибитори, n=258.



За сравняване влиянието на Так и ЦсА върху 25ВД изследвахме средните стойности на 25 ВД в двете групи според вида на КНИ. Не се установи статистически значима разлика между нивото на 25ВД ($p=0.150$, табл. 20)

Табл.20. Средни стойности на 25ВД при пациенти на терапия с КНИ

| Терапия | Брой болни | Средно ниво 25ВД | SE | p |
|---------------|------------|------------------|------|-------|
| Такролимус | 91 | 55.51±20.72 | 2.17 | 0.150 |
| Циклоспорин А | 167 | 59.92±24.82 | 1.92 | |

SE – стандартна грешка

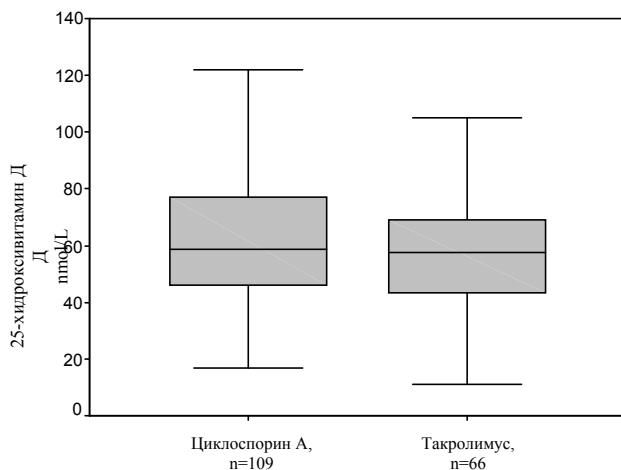
За по-точното уточняване на различията между Так и ЦсА, уеднаквихме пациентите по другите значими фактори, влияещи на 25ВД – пол, сезонност, ИТМ, захарен диабет. Селектирах се 175 бъбречнотрансплантирани. Отново не се установи статистически

значима разлика между групите на терапия с Так и с ЦсА, въпреки че средното ниво на 25ВД в групата с Так е по-ниско, $p=0.143$. (табл. 21, фиг. 15).

Табл. 21. Средни стойности при Так и ЦсА след уеднаквяване, $n=175$

| Терапия | Брой болни | Средно ниво 25ВД | SE | p |
|---------------|------------|------------------|------|-------|
| Такролимус | 66 | 56.60±18.30 | 2.25 | 0.143 |
| Циклоспорин А | 109 | 61.71±24.39 | 2.34 | |

Фигура 15. Средни нива на 25ВД при терапия с Так и ЦсА, след уеднаквяване, $n=175$.

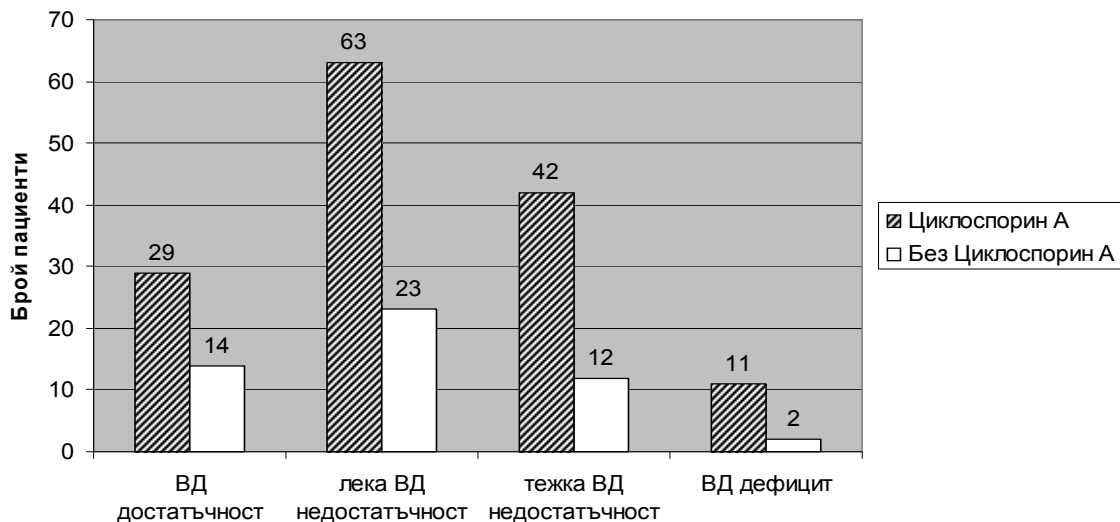


Взимайки в предвид влиянието приема на ЦсА и Так върху 25ВД, решихме да проверим връзката на нивата на двата имunosупресора и 25ВД. Отново се използва многофакторен регресионен анализ. Не се установи сигнификантна връзка между нивото на Так и ЦсА и 25ВД (β за Так $-0.006/$, β за ЦсА 0.00 , $p>0.05$).

5.8.2. Имunosупресори и 25ВД при пациенти с БТ, давност над 60 месеца

Болните в тази група са общо 196. Факторите, влияещи на 25ВД при БТ над 60 месеца са сезонност (тестуване за ВД през юли, август, септември), ИТМ, женски пол, прием на ЦсА. Най-честото отклонение във ВД статуса е лека ВД недостатъчност. Болните с ЦсА преобладават ($n=145$), като те доминират във всички групи според ВД статуса спрямо другите болни (на Так или м-TOR инхибитор)(фиг. 16). Най-голяма разлика в броя на пациентите на ЦсА и на друг КНИ/м-TOR-инхибитор е в групата с лека и тежка недостатъчност.

Фигура 16. Разпределение според приема на ЦсА и ВД статуса, БТ над 60 месеца, $n=196$.



Първоначално не се установи значима разлика в следното ниво на 25ВД при пациентите лекувани с ЦсА и на терапия с Так/mTOR инхибитори (табл. 22).

Табл. 22. 25ВД при пациенти на ЦсА и Так/mTOR инхибитори, БТ над 60 месеца, n=196

| Терапия | Брой болни | Средно ниво 25ВД | SE | p |
|--------------------|------------|------------------|------|-------|
| Так/mTOR инхибитор | 51 | 65.04±23.20 | 2.10 | 0.207 |
| Циклоспорин А | 145 | 59.93±25.29 | 3.25 | |

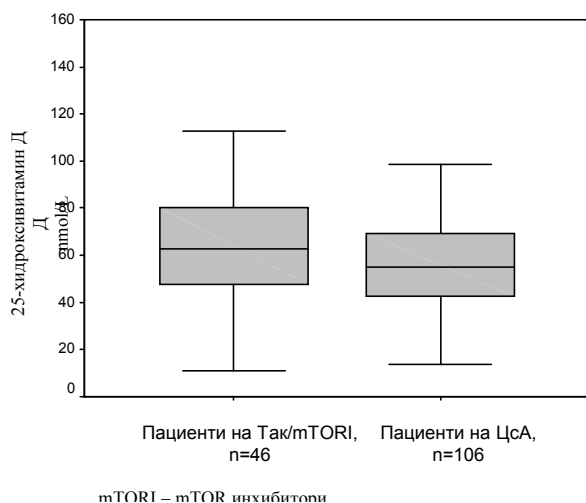
SE – стандартна грешка

За по-точно установяване ефекта на ЦсА уеднаквихме двете групи пациенти според другите предиктори на 25ВД – пол, сезонност, ИТМ. Селектираха се 152 болни. В тази група нивото на 25ВД при пациентите с ЦсА е значимо по-ниско спрямо групата с Так/mTOR инхибитор (вж табл. 23, фигура 17, Т-тест с независими променливи).

Табл. 23. Сравнение на 25ВД, след уеднаквяване по другите предиктори, n=152

| Терапия | Брой болни | Средно ниво 25ВД | SE | p |
|--------------------|------------|------------------|------|-------|
| Так/mTOR инхибитор | 46 | 64.40±23.39 | 3.44 | 0.041 |
| Циклоспорин А | 106 | 59.99±22.95 | 2.29 | |

Фиг. 17. Разлики в 25ВД, БТ над 60 месеца, n=152



И в тази група чрез многофакторен регресионен анализ се тества влиянието нивото на ЦсА върху 25ВД. Тук се установи значимо влияние ($p < 0.05$), но при ниска абсолютна стойност на β (табл. 24).

Табл. 24. Влияние на ЦсА – нивото върху 25ВД, БТ над 60 месеца.

| | β | Std. Error | p |
|-----------------------------|---------|------------|--------|
| Свободна константа α | 5.704 | 0.534 | <0.001 |
| Женски пол | -0.287 | 0.060 | <0.001 |
| Ниво на ЦсА | -0.003 | 0.001 | 0.012 |
| Юли | 0.227 | 0.105 | 0.032 |
| Август | 0.490 | 0.086 | <0.001 |
| Септември | 0.277 | 0.090 | 0.002 |
| ln ИТМ | -1.154 | 0.384 | 0.003 |

5.8.3. Заключение

Посочените по-горе данни позволяват да се направят следните изводи:

1. Потвърждава се извода, че лечението с КН И при пациенти с БТ над 6 и 60 мисична давност на БТ е свързано с по-ниски нива на 25ВД
2. В групата с давност над 6 месеца Так и ЦсА се асоциират със сходен ефект върху 25ВД. С оглед на факта, че ЦсА влияе на ВД статуса при болните с давност на БТ над 60 месеца, може да се каже, че ЦсА е с по-голям ефект от Так върху 25ВД
3. Не се установи значимо влияние на серумните нива на двата имunosупресора върху ВД статуса.

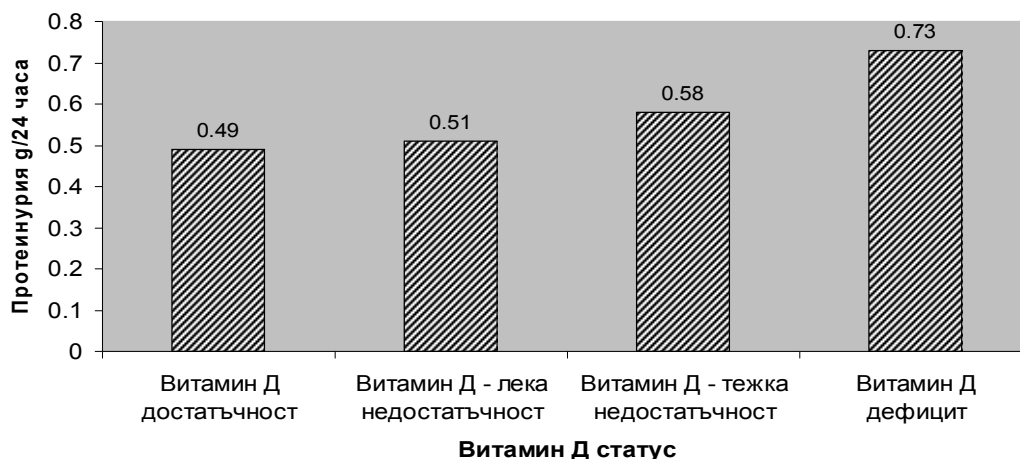
5.9. Влияние на ВД върху протеинурията

Протеинурията представлява важен показател, свързан с преживяемостта на нативните бъбреци, трансплантата и пациента. С оглед на данните за влияние на витамин Д върху протеинурията при нативни бъбреци, поставихме си за цел да проверим влиянието на 25ВД върху протеинурията при трансплантирани пациенти. Разгледахме отново различните периоди след БТ – БТ с давност над 6 месеца, над 12 месеца, над 36 месеца, над 60 и 120 месеца. Към гореизброените фактори оценихме още влиянието на приема на АСЕи (инхибитори на ангиотензин I конвертиращият ензим) и АРБ (блокери на рецептора за ангиотензин II), приема на блокери на калциевите канали (БКК; отделно бяха оценени дихидропиридинови, недихидропиридинови), систолно и диастолно артериално налягане, измерени по време на прегледа в ДБТ.

5.9.1. Влияние на 25ВД върху протеинурията при пациенти с давност на БТ над 6 месеца

Тук са включени всички първоначално селектирани болни (n=289). Първоначалните данни показаха по-висока протеинурия при по-ниски нива на 25ВД. Средната протеинурия при пациенти с ВД достатъчност е 0.49 гр/л, в сравнение с 0.73гр/л при пациенти с ВД дефицит. Данните са показани на фиг. 18.

Фиг. 18. Протеинурия при различните форми на ВД недостатъчност, давност на БТ над 6 месеца, n=289.



С оглед на многото фактори, влияещи на протеинурията при пациенти с БТ, отново се използва многофакторен регресионен анализ с цел откриване на всички значими фактори, повлияващи този лабораторен показател. Резултатите за пациенти с давност на БТ над 6 месеца са представени в таблицата по-долу.

Табл. 25. Значими фактори, повлияващи протеинурията при пациенти с давност на БТ над 6 месеца, n=289.

| Фактор | β | Std. Error | P |
|-------------------------------------|---------|------------|--------|
| Свободна константа α | 3.772 | 0.887 | <0.001 |
| Захарен Диабет | 0.412 | 0.173 | 0.018 |
| Възраст (години) | -0.011 | 0.004 | 0.007 |
| Реакции на отхвърляне | 0.897 | 0.250 | <0.001 |
| Прием на mTOR инхибитори | 0.446 | 0.166 | 0.008 |
| Прием на стероиди (ежедневен прием) | -0.281 | 0.131 | 0.033 |
| ln 25ВД | -0.278 | 0.120 | 0.022 |
| ln иГФ (СКD-EPI формула) | -0.846 | 0.123 | <0.001 |
| Систолно АН | 0.015 | 0.004 | <0.001 |

25ВД – 25-хидроксивитамин Д, иГФ - изчислена гломерулна филтрация, АН – артериално налягане

Резултатите демонстрират по-висока протеинурия при захарен диабет, прием на mTOR инхибитори, при реакции на отхвърляне в рамките на 12 месеца от изследването за 25ВД, както и при по високо систолно АН. По-ниска протеинурия се установява при по-добра бъбречна функция (по-висока иГФ), по-добър ВД статус, при пациенти с поддържаща доза стероиди и с по-висока възраст.

Останалите изследвани фактори не показаха значимо влияние върху протеинурията, включително използването на АСЕи или АРБ ($p=0.313$), използването на дихидропиридинови и недихидропиридинови БКК (съответни стойности за p 0.882 и 0.991), диастолно АН ($p=0.67$).

5.9.2. Влияние на ВД върху протеинурията при пациенти с давност на БТ над 12 месеца

В тази група болни бяха селектирани 275 болни. Отново най-ниска протеинурия се установи при пациентите с ВД достатъчност (0.46гр/24 часа), а най-висока при пациентите с ВД дефицит (0.83 гр/24 часа). Резултатите, демонстриращи протеинурията при различните форми на ВД статус са представени в фиг. 19.

И в тази група се проведе многофакторен регресионен анализ с цел установяване на значимите фактори, влияещи на белтъчната уринна екскреция при пациентите с БТ с давност над 12 месеца. Резултатите от анализа са представени в таблица 26.

Фиг. 19. Протеинурия при различните форми на ВД недостатъчност, давност на БТ над 12 месеца, n=275

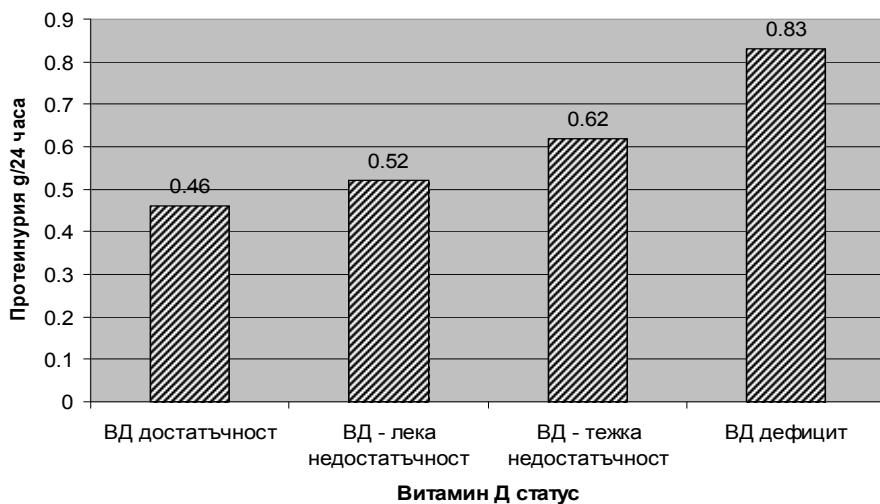


Табл. 26. Значими фактори, повлияващи протеинурията при пациенти с давност на БТ над 12 месеца, n=275.

| Фактор | β | Std. Error | P |
|-----------------------------|---------|------------|--------|
| Свободна константа α | 3.544 | 0.900 | <0.001 |
| Захарен Диабет | 0.458 | 0.177 | 0.010 |
| Възраст (години) | -0.013 | 0.004 | 0.003 |
| Реакции на отхвърляне | 1.101 | 0.275 | <0.001 |
| Прием на mTOR инхибитори | 0.420 | 0.168 | 0.013 |
| ln 25ВД | -0.349 | 0.126 | 0.006 |
| ln иГФ (СКД-ЕРІ формула) | -0.807 | 0.129 | <0.001 |
| Систолно АН | 0.017 | 0.004 | <0.001 |

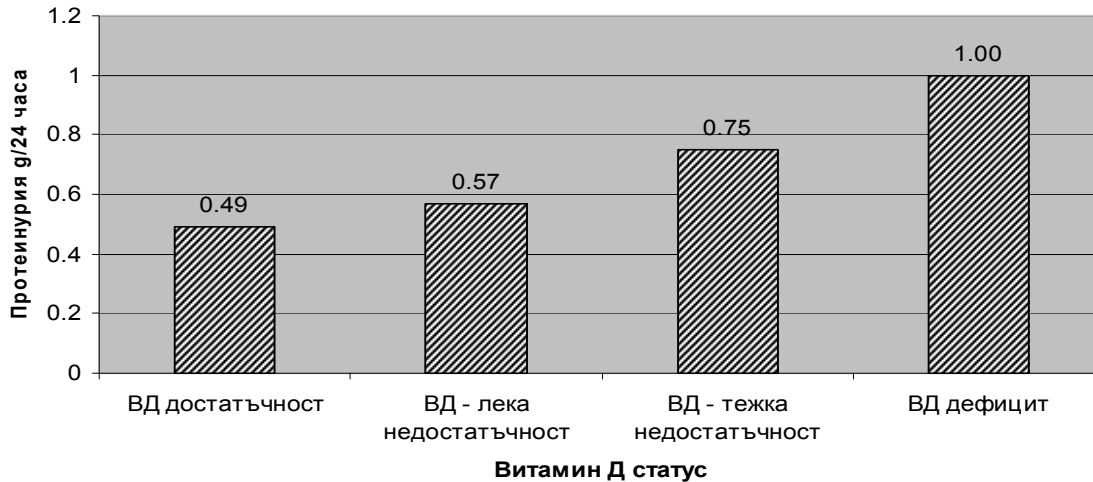
Резултатите в тази група са сходни на тези в предходната, като се запазва значимата връзка между по-ниската протеинурия при по-високи нива на 25ВД.

5.9.3. Влияние на ВД върху протеинурията при давност на БТ над 36 месеца

Пациентите селектирани в тази група са 223. Потвърждават се резултатите от предходните две групи пациенти за по-висока протеинурия при пациентите с по-лош ВД статус. При бъбречнотрансплантираните с ВД достатъчност протеинурията е 0.49/24

часа, докато при пациентите с ВД дефицит нейното ниво е повече от два пъти по-високо (1.00гр/24 часа). Резултатите са обобщени във фигура 20.

Фиг. 20. Разпределение на протеинурията според ВД статуса, давност на БТ над 36 месеца, n=223.



Проведеният регресионен анализ показва промяна във факторите, влияещи на уринната белтъчна екскреция. За разлика от предходните две групи пациенти, използването на mTOR инхибитори е с несигнификантен ефект върху протеинурията при селектираните по описаните по-горе критерии и давност на БТ над 36 месеца ($p=0.081$), докато влиянието на 25ВД остава значимо (вж. табл. 27).

Табл. 27. Значими фактори, повлияващи протеинурията при пациенти с давност на БТ над 36 месеца, n=223.

| Фактор | β | Std. Error | P |
|-----------------------------|---------|------------|--------|
| Свободна константа α | 3.668 | 1.003 | <0.001 |
| Захарен Диабет | 0.586 | 0.214 | 0.007 |
| Възраст (години) | -0.016 | 0.005 | 0.002 |
| Реакции на отхвърляне | 1.150 | 0.327 | 0.001 |
| ln 25ВД | -0.292 | 0.140 | 0.039 |
| ln иГФ (СКД-ЕРІ формула) | -0.871 | 0.148 | <0.001 |
| Систолно АН | 0.018 | 0.005 | <0.001 |

5.9.4. Влияние на ВД върху протеинурията при пациенти с БТ над 60 месеца

Селектирани бяха 196 пациента. При бъбречнотрансплантираните с ВД достатъчност се установи протеинурия 0.52 гр/24 часа, при тези с лека недостатъчност – 0.57 гр/24 часа, при тежка недостатъчност – 0.83 гр/24 часа, при ВД дефицит – 1.00 гр/24 часа – данните са обобщени във фигура 21.

Регресионният анализ демонстрира същите значими фактори, които бяха доказани в групата с давност на БТ над 36 месеца. Отново нивото на 25ВД повлиява значимо протеинурията след БТ, $p=0.026$ (табл. 28).

Фиг. 21. Разпределение на протеинурията според ВД статуса, давност на БТ над 60 месеца, $n=196$.

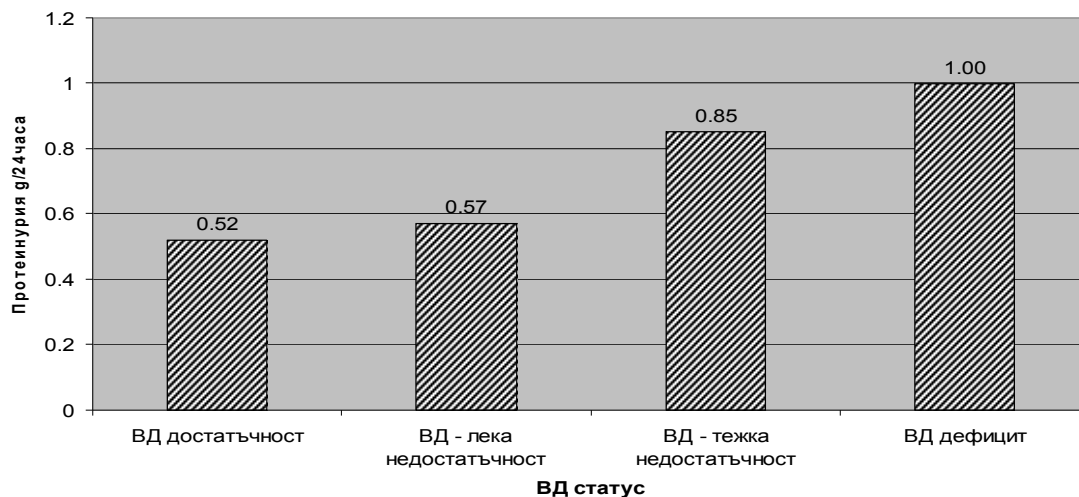


Табл. 28. Значими фактори, повлияващи протеинурията при пациенти с давност на БТ над 60 месеца, $n=196$.

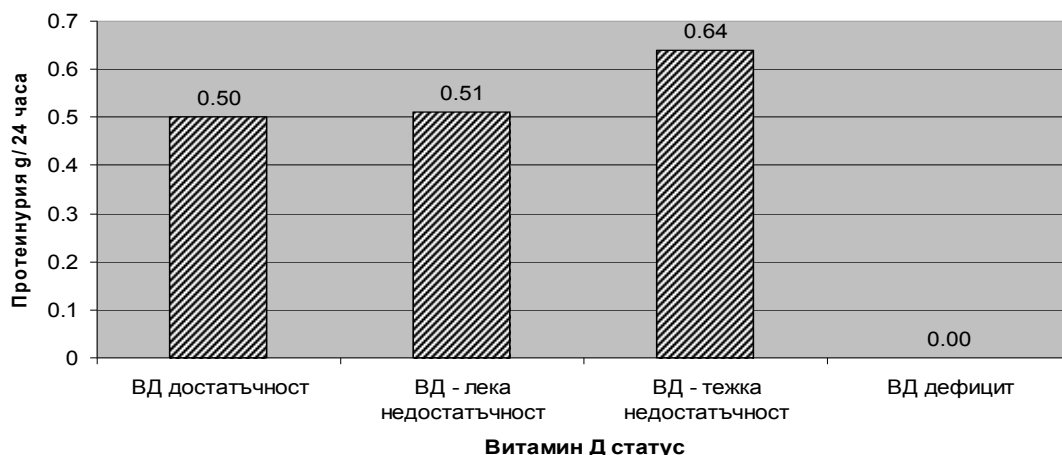
| Фактор | β | Std. Error | P |
|-----------------------------|---------|------------|--------|
| Свободна константа α | 3.479 | 1.090 | 0.002 |
| Захарен Диабет | 0.587 | 0.230 | 0.012 |
| Възраст (години) | -0.018 | 0.006 | 0.002 |
| Реакции на отхвърляне | 1.149 | 0.362 | 0.002 |
| ln 25ВД | -0.338 | 0.151 | 0.026 |
| ln иГФ (СКД-ЕРІ формула) | -0.832 | 0.163 | <0.001 |
| Систолно АН | 0.021 | 0.005 | <0.001 |

25ВД – 25-хидроксивитамин Д, иГФ - изчислена гломерулна филтрация, АН – артериално налягане

5.9.5. Влияние на ВД върху протеинурията при пациенти с БТ над 120 месеца

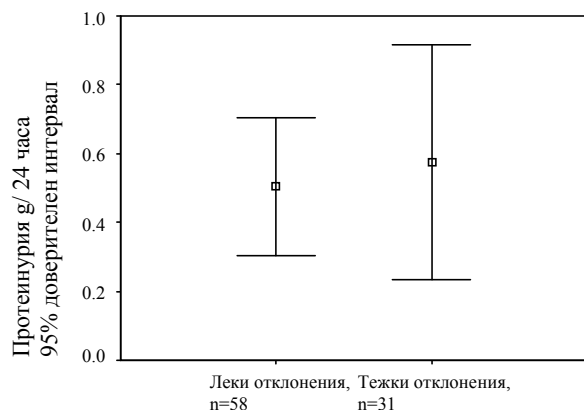
В тази група се селектираха 89 пациента. Разпределението на протеинурията за 24 часа според ВД статуса е обобщено в таблицата по-долу.

Фиг. 22. Разпределение на протеинурията според ВД статуса, давност на БТ над 120 месеца, $n=89$.



Отново е налице плавно покачване на протеинурията с влошаване на ВД статуса. Тук, за разлика от останалите групи се отбелязва протеинурия 0гр/24 часа при пациентите с ВД дефицит. Поради ниската численост на тези болни (n=3), тълкуването на данните за протеинурията при пациенти с ВД дефицит и БТ над 120 месеца е силно ограничено. За да преодолеем този проблем, обединихме пациентите с тежко нарушен ВД статус (ВД дефицит и ВД – тежка недостатъчност) и сравнихме тяхната уринна белтъчна екскреция с тази на пациентите с леки нарушения (лека ВД недостатъчност, ВД достатъчност). Средната протеинурия за 24 часа при пациентите с тежко нарушение на ВД статуса беше 0.58гр, при пациентите с леко ВД отклонение – 0.50 гр/24 часа, като разликата не е значима (p=0.697). Резултатът е показан на фигура 23.

Фиг. 23. Разлика в протеинурията при пациенти с леко и тежко отклонение във ВД статуса



Болните бяха уеднаквени по факторите, влияещи на 25ВД в тази група. Селектираха се 72 болни (29 с тежки и 43 с леки отклонения във ВД статуса). Средното ниво на 25ВД при болните с тежки отклонения е 0.56 ± 0.09 nmol/L, а при тези с леки - 0.48 ± 0.08 nmol/L. Отново разликата е статистически незначима (p=0.453, Mann-Whitney U test). Данните от проведения регресионен анализ в групата с давност на БТ над 120 месеца е представен по-долу. Значими стойности за β се установяват за захарен диабет, систолно АН, възраст на пациентите в години, бъбречна функция.

Табл. 29. Фактори, влияещи върху протеинурията при пациенти с давност на БТ над 120 месеца, n=89.

| Фактор | β | Std. Error | P |
|-----------------------------|---------|------------|--------|
| Захарен Диабет | 0.505 | 0.249 | 0.046 |
| Възраст (години) | -0.021 | 0.007 | 0.003 |
| ln иГФ (СКD-EPI формула) | -0.006 | 0.003 | 0.037 |
| Систолно АН | 0.015 | 0.003 | <0.001 |

Въпреки че запазват своята значимост, влиянието на бъбречната функция и захарният диабет при пациенти с БТ над 120 месеца върху протеинурията намалява. Нивото на ВД не е значим фактор, повлияващ белтъчната екскреция в тази група болни ($p=0.650$).

5.9.6. Заключение

След анализ на описаните по-горе резултати, може да се направят следните заключения:

1. По-лошият ВД статус се асоциира с по-високи нива на протеинурия при пациенти с БТ. Единственото изключение са болните с БТ с давност 120 месеца и ВД дефицит, но това е малка група болни ($n=3$).
2. Регресионният анализ потвърждава значимото влияние на 25ВД върху протеинурията при БТ, с изключение на болните с давност на БТ над 120 месеца.
3. Значимите фактори във всяка отделна група пациенти според давност на БТ са обобщени в табл. 30.

Табл. 30. Значими фактори, повлияващи протеинурията при различна давност на БТ.

| Давност на БТ | Фактори | | | | | | | |
|------------------|---------|-------|----|----------------|------------|------------------------------|-------------------------|---------------------|
| | ЗД | mTORI | PO | Систолно АН | ВД Ниво | Бъбречна функция (иГФ) | Прием на стероиди | Възраст (години) |
| >6 Месеца | + | + | + | + | + | + | + | + |
| >12 месеца | + | + | + | + | + | + | | + |
| >36 месеца | + | | + | + | + | + | | + |
| >60 месеца | + | | + | + | + | + | | + |
| >120 месеца | + | | | + | | + | | + |

ЗД – захарен диабет, mTORI – mTOR инхибитори, АН – артериално налягане, иГФ - изчислена гломерулна филтрация, PO – реакция на отхвърляне

5.10. Влияние на ВД върху честотата на неоплазии при пациенти след бъбречна трансплантация

В тази част ще разгледаме влиянието на ВД върху честотата на неоплазии в селектираната група пациенти, като отново ще разгледаме пациентите според различната давност на БТ (над 6 месеца, над 12 месеца, над 36 месеца, над 60 и над 120 месеца). С оглед на значимостта на проблема (една от водещите причини за смъртност след БТ) ще разгледаме пациенти с данни за малигнени неоплазии 12 месеца преди и 12 месеца след изследването за 25ВД, като по този начин ще се опитаем да оценим влиянието на ВД статуса за по-дълъг период от време (общо 24 месеца). Прие се, че изследването на ВД не влияе на честотата на неоплазии извън посочения времеви диапазон. Поради малкия брой на пациентите с неоплазии регресионен анализ не е провеждан в тази група, като бе използван теста на Mann - Whitney.

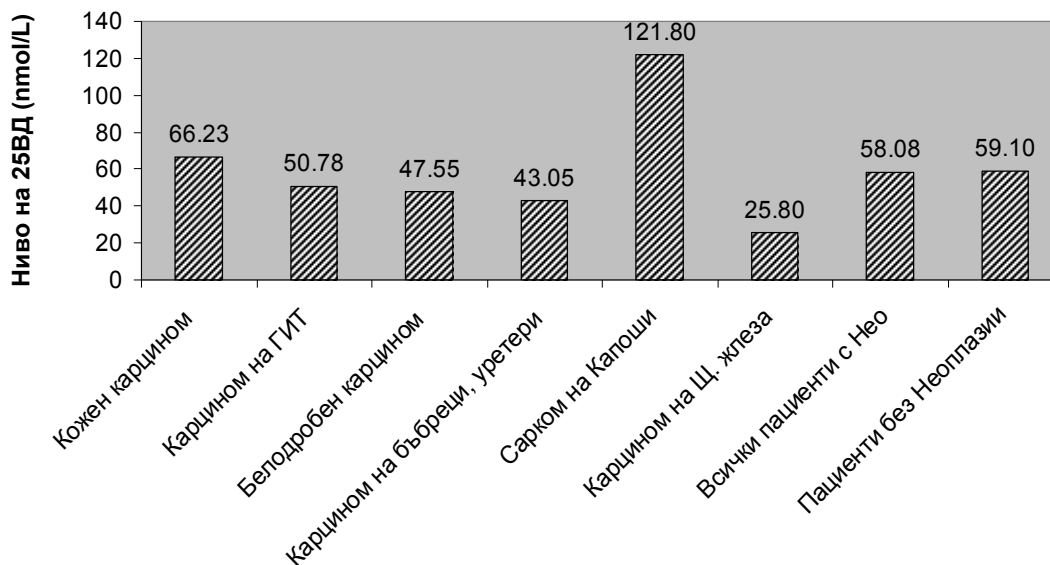
5.10.1 Влияние на ВД върху честотата на неоплазии при пациенти с давност на БТ над 6 месеца

От общо 289 пациента, 16 бяха с диагностицирана неоплазия (Нео). Разпределението на неоплазиите според органа са представени в табл. 31. Табл. 31. Неоплазии при пациентите с давност на БТ над 6 месеца.

| Вид неоплазия | Брой болни |
|--|------------|
| Кожен карцином | 6 |
| Карцином с произход ГИТ | 4 |
| Карцином – бял дроб | 2 |
| Карцином – отделителна система и бъбреци | 2 |
| Карцином – Щитовидна жлеза | 1 |
| Сарком на Капоши | 1 |

ГИТ – гастро-интестинален тракт

Средните нива на 25ВД при съответните видове Нео е показана на фигурата по-долу. Фигура 24. Ниво на 25ВД според вида на Нео, n=289



С оглед на сравнително малкия брой на някои видове Нео (сарком, Карцином на Ш. жлеза) разгледахме нивата на 25ВД при всички пациенти с неоплазия, пациентите с кожни карциноми (карцинома базоцелуларе и карцинома спиноцелуларе) и пациенти с некожни тумори. При статистическата обработка и сравняването на 25ВД при пациентите без Нео се проведе уеднаквяване на изследваните групи според факторите, влияещи на нивото на 25ВД, описани в разделите по-горе (за пациентите с давност на БТ над 6 месеца – пол, сезонност, ЗД и др).

По този начин селектирахме общо 208 пациента, от които 11 бяха с малигнени заболявания (3 – с кожни сарциноми, 8 – с некожни неоплазии). Средните стойности на 25ВД в групите пациенти с и без Нео са дадени в таблицата по-долу.

Табл. 32. Средни нива на ВД при кожен, некожен и епителоидни Нео спрямо пациенти без Нео, БТ с давност над 6 месеца.

| 25ВД при пациенти с Нео | 25ВД при пациенти без Нео, n=197 | P (Mann-Whitney U test) | |
|----------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------|
| Кожни карциноми, n=3 | 62.33±23.56 | 53.21±20.68 | 0.543 |
| Некожни Нео, n=8 | 42.05±15.12 | 53.21±20.68 | 0.131 |
| Всичи пациенти с Нео, n=11 | 47.58±18.99 | 53.21±20.68 | 0.333 |

Статистическият анализ не показва значима разлика в нивото на 25ВД при пациентите с Нео (цялата група, с кожни и некожни Нео) спрямо трансплантираните без малигнени заболявания.

5.10.2. Влияние на ВД върху честотата на неоплазии при пациенти с давност на БТ над 12 месеца

В тази група болни от общо 275 бъбречнотрансплантирани 16 са с доказано неопластично заболяване. Разпределението на болните по вид на неоплазията е показано на табл. 33.

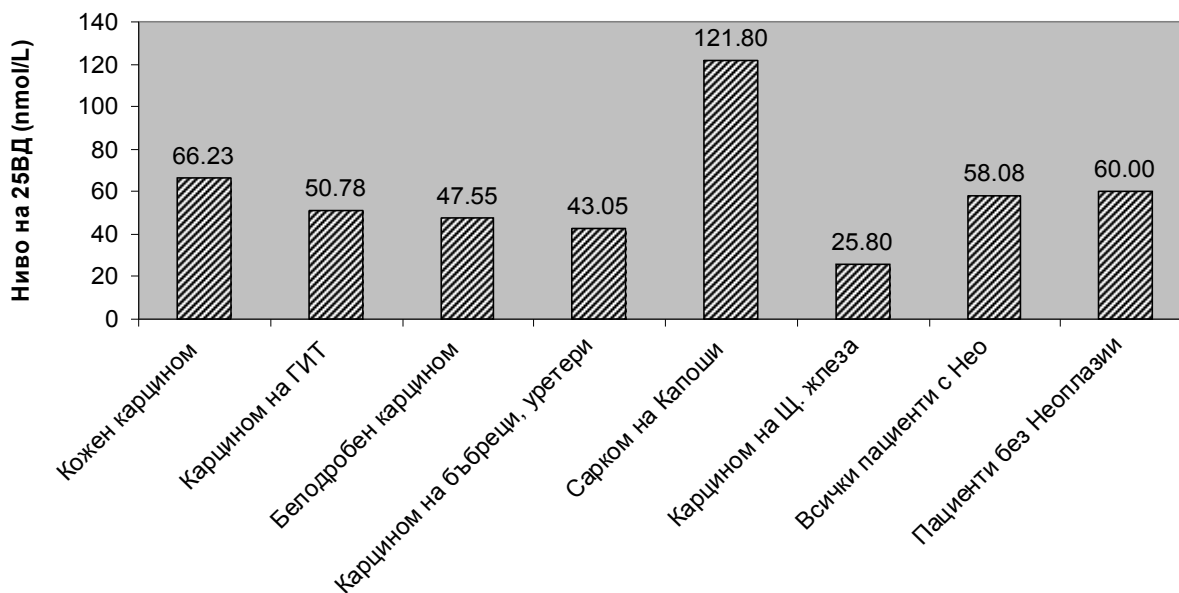
Табл. 33. Неоплазии при пациентите с давност на БТ над 12 месеца.

| Вид неоплазия | Брой болни |
|--|------------|
| Кожен карцином | 6 |
| Карцином с произход ГИТ | 4 |
| Карцином – бял дроб | 2 |
| Карцином – отделителна система и бъбреци | 2 |
| Карцином – Щитовидна жлеза | 1 |
| Сарком на Капоши | 1 |

ГИТ – гастро-интестинален тракт

Средните нива на 25ВД при отделните групи Нео са показани на фиг. 25.

Фиг. 25. Средни нива на 25ВД според типа на Нео, пациенти с давност на БТ над 12 месеца



За оценка влиянието на 25 ВД върху честотата на Нео, болните бяха отново разделени в групи без Нео, всички пациенти с Нео, пациенти с кожни и некожни Нео. И тази група, аналогично на предходната, се проведе уеднаквяване на групите по отношение на факторите, влияещи на ВД статуса. След уеднаквяването бяха селектирани 195 пациента, от които 11 бяха с Нео (8 с некожни епителоидни и 3 с кожни Нео). Средните нива на 25ВД при различните групи болни са показани на таблицата по-долу.

Табл. 34. Средни нива на ВД при кожен, некожен и епителоидни Нео спрямо пациенти без Нео, давност на БТ над 12 месеца.

| 25ВД при пациенти с Нео | 25ВД при пациенти без Нео, n=184 | P (Mann-Whitney U test) | |
|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------|
| Кожни карциноми, n=3 | 62.33±23.56 | 53.99±20.55 | 0.591 |
| Некожни Нео, n=8 | 42.05±15.12 | 53.99±20.55 | 0.108 |
| Всички пациенти с Нео, n=11 | 47.58±18.99 | 53.99±20.55 | 0.277 |

Отново не се установява статистически значима разлика между пациентите с Нео (всички пациенти с Нео, кожни и некожни Нео) и пациентите без Нео, въпреки че е налице леко увеличаване на разликата във 25ВД при пациентите с некожни Нео и без Нео.

5.10.3. Влияние на ВД върху честотата на неоплазии при пациенти с давност на БТ над 36 месеца

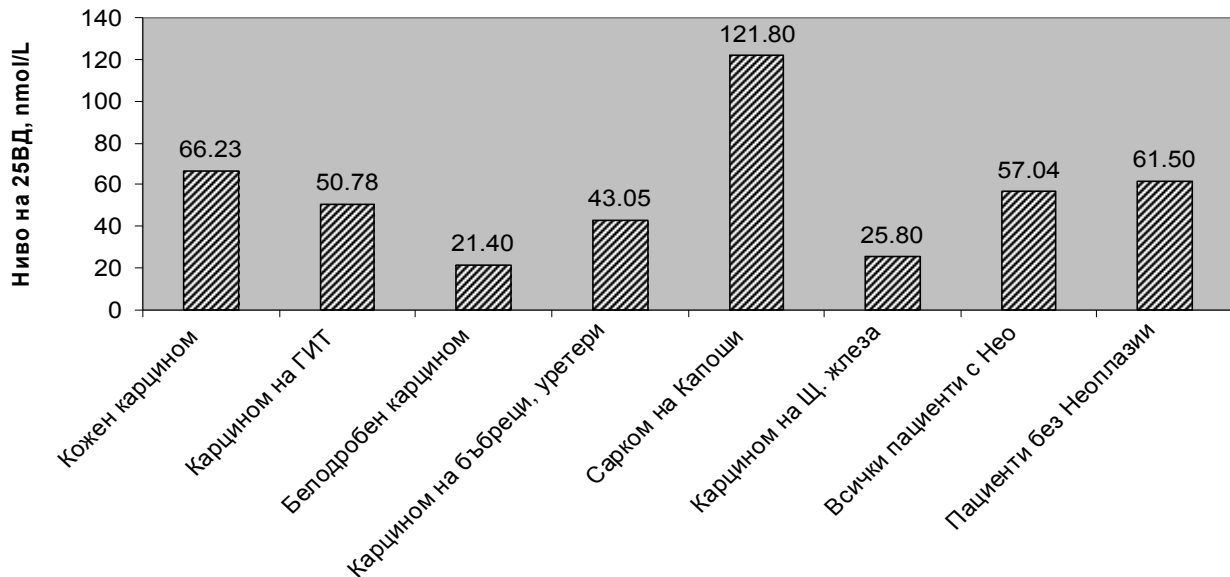
В тази група болни с Нео бяха 15 бъбречнотрансплантирани от общо 223 пациента. Разпределението по вид Нео е показано в таблица 35.

Табл. 35. Неоплазии при пациентите с давност на БТ над 36 месеца.

| Вид неоплазия | Брой болни |
|--|------------|
| Кожен карцином | 6 |
| Карцином с произход ГИТ | 4 |
| Карцином – бял дроб | 1 |
| Карцином – отделителна система и бъбреци | 2 |
| Карцином – Щитовидна жлеза | 1 |
| Сарком на Капоши | 1 |

Нивата на 25ВД според типа на Нео са показани на фигура 26.

Фиг. 26. Средни нива на 25ВД според типа на Нео, пациенти с давност на БТ над 36 месеца



След уедняквяване по доказаните предиктори за нивото на 25ВД в тази група бяха селектирани 153 бъбречнотрансплантирани; от тях - 11 с Нео (8 с некожни Нео, 3 – с кожни Нео). Средните стойности на 25ВД в съответните групи болни с Нео и без малигнени заболявания са представени в таблицата по-долу.

Табл. 36. Средни нива на ВД при пациенти с различни видове Нео и без Нео, давност на БТ над 36 месеца

| 25ВД при пациенти с Нео | | 25ВД при пациенти без Нео, n=142 | P (Mann-Whitney U test) |
|-----------------------------|-------------|----------------------------------|-------------------------|
| Кожни карциноми, n=3 | 62.33±23.56 | 55.24±21.16 | 0.708 |
| Некожни Нео, n=8 | 42.05±15.12 | 55.24±21.16 | 0.078 |
| Всички пациенти с Нео, n=11 | 47.58±18.99 | 55.24±21.16 | 0.194 |

И в тази група няма статистически значима разлика във ВД статуса при пациенти с и без Нео. Отчита се обаче по-голяма разлика във 25ВД при пациентите с некожни епителоидни Нео и тези без Нео.

5.10.4. Влияние на ВД върху честотата на неоплезии при пациенти с давност на БТ над 60 месеца

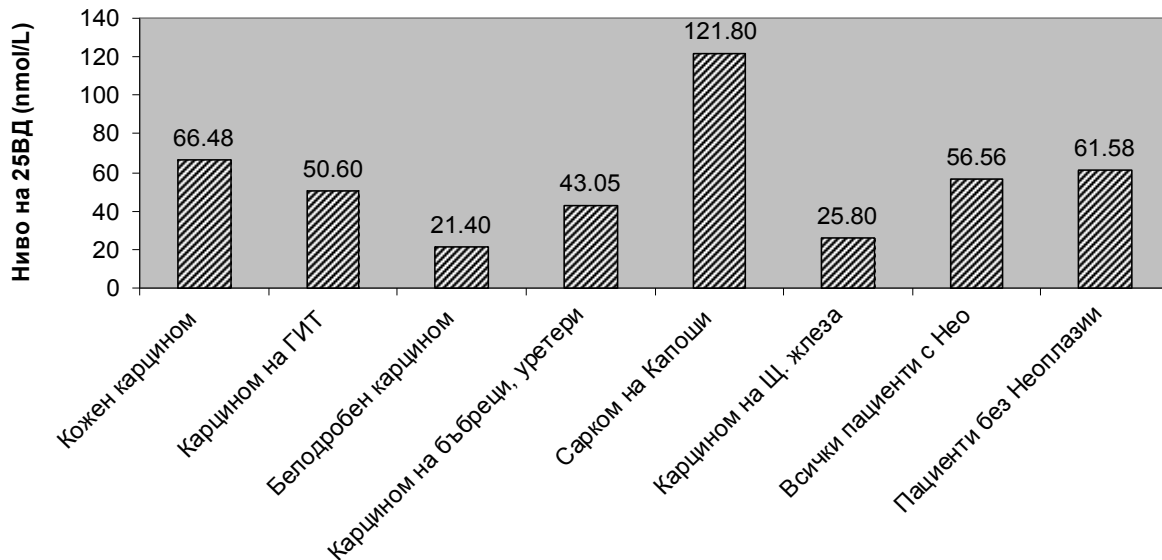
В групата с давност на БТ над 60 месеца бяха селектирани 196 трансплантирани, от които 11 бяха с малигнени Нео (табл. 37).

Табл. 37. Видове неоплазии при трансплантирани с давност на БТ над 36 месеца

| Вид неоплазия | Брой болни |
|--|------------|
| Кожен карцином | 4 |
| Карцином с произход ГИТ | 2 |
| Карцином – бял дроб | 1 |
| Карцином – отделителна система и бъбреци | 2 |
| Карцином – Щитовидна жлеза | 1 |
| Сарком на Капоши | 1 |

Средните нива на 25ВД при отделните видове Нео са показани на фиг. 27.

Фиг. 27. Средните нива на 25ВД при отделните видове Нео, давност на БТ над 60 месеца



След уеднаквяване на пациентите с и без Нео по значимите фактори, влияещи на 25VD се селектираха 155 болни, от които 9 бяха с Нео (6 пациента с некожни Нео и 3 с кожни Нео). Средните нива на ВД и статистическата значимост са обобщени в табл. 38.

Табл. 38. Средни нива на ВД при пациенти с и без Нео, давност на БТ над 60 месеца.

| 25VD при пациенти с Нео | 25VD при пациенти без Нео, n=146 | P (Mann-Whitney U test) | |
|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------|
| Кожни карциноми, n=3 | 64.97±21.85 | 59.11±23.66 | 0.685 |
| Некожни Нео, n=6 | 39.08±16.57 | 59.11±23.66 | 0.035 |
| Общ брой на пациенти с Нео, n=9 | 47.71±21.41 | 59.11±23.66 | 0.140 |

Резултатите показват незначима разлика при общата група пациенти с Нео и пациентите с кожни карциноми спрямо тези без малигнени заболявания. В тази група се отчита статистически значимо по-ниско ниво на 25VD при пациентите с некожни Нео.

5.10.5. Влияние на ВД върху честотата на неоплазии при пациенти с давност на БТ над 120 месеца

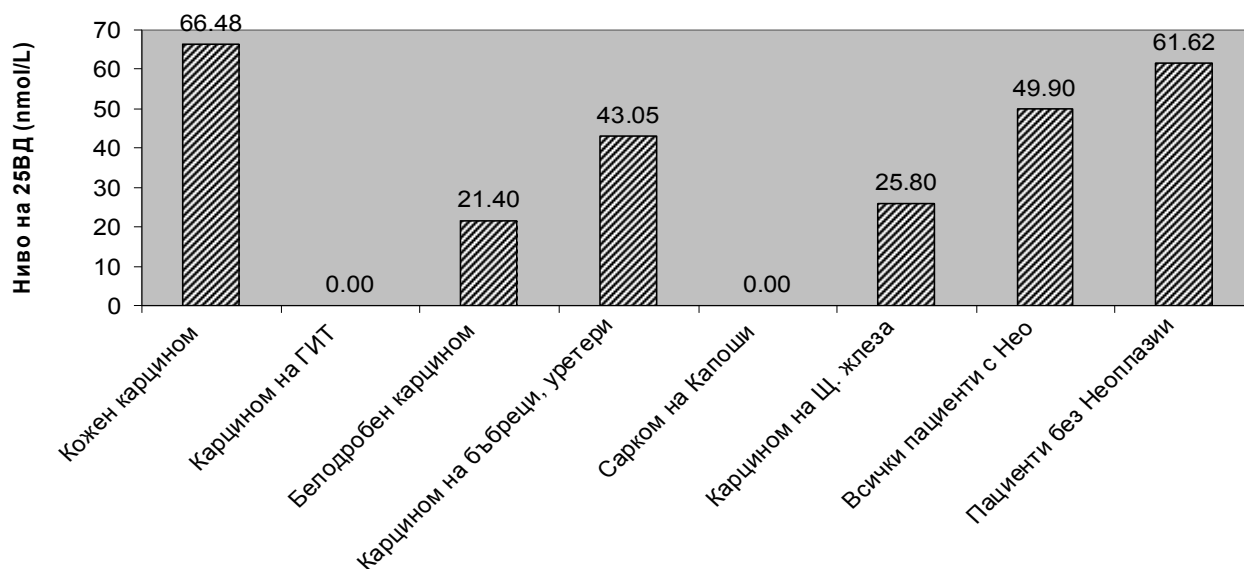
В тази група от общо 89 пациента, общо 8 бяха с Нео. Разпределението им според вида на малигненото заболяване е показано на табл. 39.

Табл. 39. Разпределение на пациентите с Нео според вида на заболяването

| Вид неоплазия | Брой болни |
|--|------------|
| Кожен карцином | 4 |
| Карцином с произход ГИТ | 0 |
| Карцином – бял дроб | 1 |
| Карцином – отделителна система и бъбреци | 2 |
| Карцином – Щитовидна жлеза | 1 |
| Сарком на Капоши | 0 |

Средните стойности на 25ВД според вида Нео са представени на фиг. 28.

Фиг. 28. 25ВД нива при пациентите с Нео



След уеднаквяване на болните по предикторите за нивото на 25ВД се селектираха 87 болни, 8 от които с Нео (4 с кожни карциноми, 4 с некожни карциноми). Средните нива на ВД във всяка от групите са представени в табл. 40.

Табл. 40. Средни нива на 25ВД на кожни карцином и некожни карциноми, давност на БТ над 120 месеца.

| 25ВД при пациенти с Нео | 25ВД при пациенти без Нео, n=87 | P (Mann-Whitney U test) | |
|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------|
| Кожни карциноми, n=4 | 66.48±18.10 | 60.63±22.62 | 0.517 |
| Некожни Нео, n=4 | 33.23±16.74 | 60.63±22.62 | 0.020 |
| Всички болни с Нео, n=8 | 49.90±23.97 | 60.63±22.62 | 0.252 |

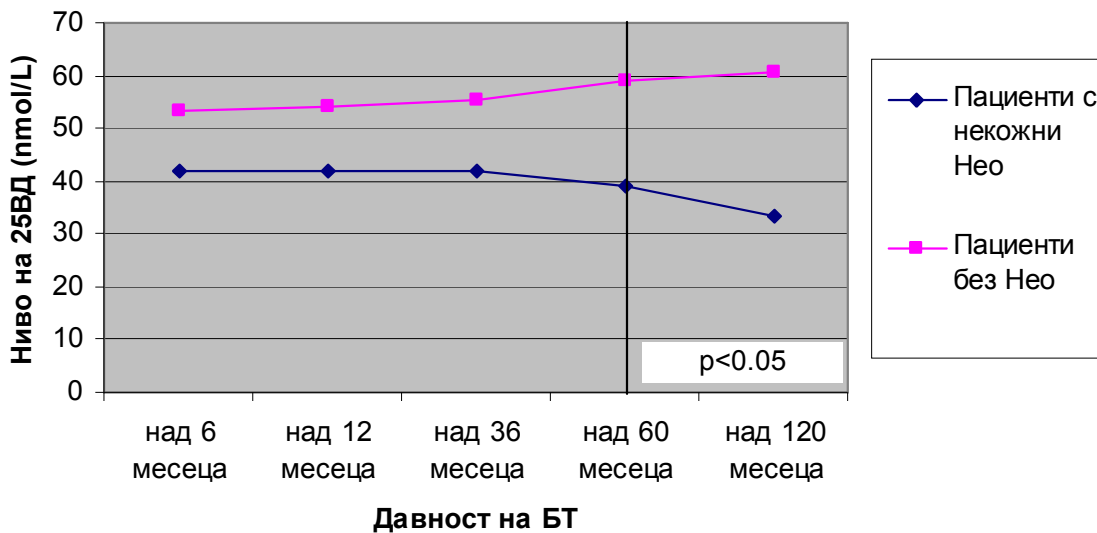
Отново се отчита незначима разлика във ВД между общата група болни с Нео и с кожни карциноми и трансплантантите без Нео. Запазва се тенденцията към увеличаване разликата във 25ВД при пациентите с некожни карциноми спрямо тези без Нео.

5.10.6 Заключение

Въз основа на посочените по-горе резултати и след проведения статистически анализ можем да направим следните изводи:

1. При трансплантираните без Нео е налице покачване в стойностите на 25ВД с увеличаване давността на БТ (графика 12).
2. Нивото на 25ВД при всички пациенти с Нео е незначително по-ниско от това на пациентите без Нео, като е налице на увеличаване на разликата с напредване давността на БТ. Най-висока разлика се отчита в групите с давност над 60 и 120 месеца.
3. При пациенти с кожни карциноми (безоцелуларен и спиноцелуларен) се отчитат по-високи нива на 25ВД от пациентите без Нео, като разликата остава статистически незначима във всички групи трансплантирани.
4. При пациентите с епителоидни малигнени тумори се отчитат значимо по-ниски нива на 25ВД след 60^и месец след БТ. До тогава разликата е статистически незначима. Налице е тенденция към нарастване на разликата в средното ниво на 25ВД при пациенти с некожни карциноми и без Нео с увеличаване давността на БТ (графика 8).
5. Важно е да се отбележи, че интерпретацията на резултатите е ограничена при тези групи болни, при които бройката на пациенти е под 5.

Графика 8. Ниво на ВД при пациентите с некожни карциноми и трансплантирани без Нео



5.11. Влияние на ВД върху честотата на уроинфекции след бъбречна трансплантация

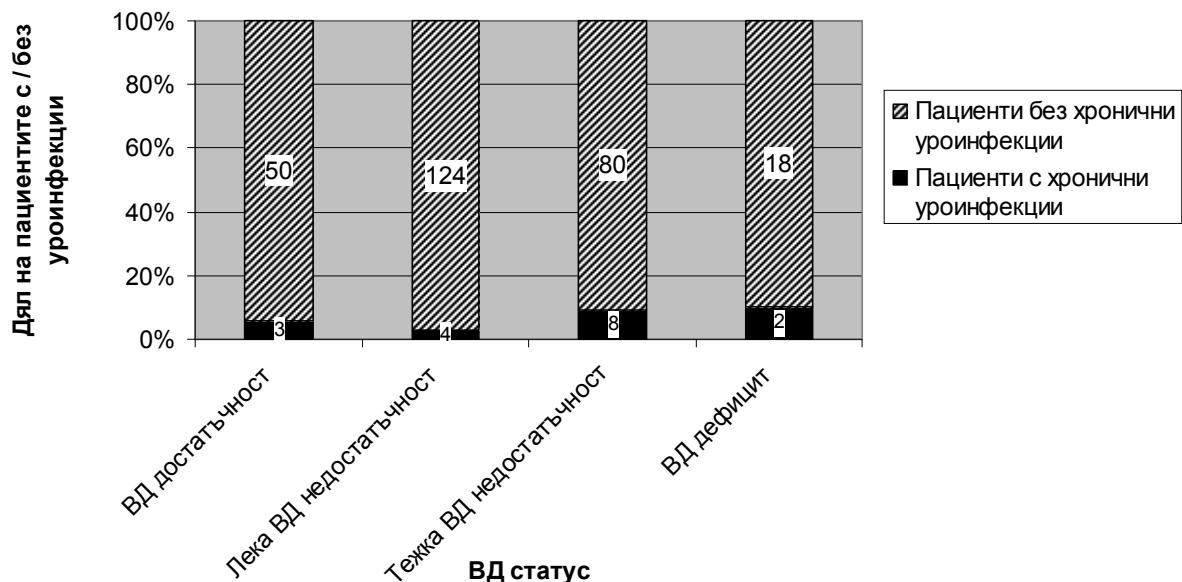
Уроинфекциите са една от водещите причини за загуба на трансплантата след БТ. Цел на нашето проучване бе да оценим влиянието на ВД върху честотата на хроничните уроинфекции при пациенти с БТ. Хронична уроинфекция дефинирахме поне 3 епизода на активни уроинфекции, установена 12 месеца преди и след изследването за 25ВД. С оглед на сравнително малкият брой болни с хронични уроинфекции при така селектираните болни (максимален брой 17), отново регресионният анализ бе неприложим за статистически анализ. Използвахме U теста на Mann-Whitney, след уеднаквяване на групите с и без уроинфекции по факторите, влияещи на 25ВД. Аналогично на предходните глави бяха разгледани пациентите с различна давност на БТ (след 6, 12, 36, 60 и 120 месеца).

5.11.1. Влияние на ВД върху честотата на хронични уроинфекции при пациенти с давност на БТ над 6 месеца

В тази група трансплантирани с общ брой 289 пациента, 17 бяха с данни за хронични уроинфекции. Средното ниво на 25ВД при пациентите без уроинфекции е $59.62 \pm 23.43 \text{ nmol/L}$, а на тези с уроинфекции е $49.88 \pm 23.51 \text{ nmol/L}$.

Изследвахме и разпределението на пациентите с уроинфекции според ВД статуса - резултатът е обобщен във фигура 29.

Фиг. 29. Разпределение на пациентите според ВД статуса



Отчита се по-висок относителен дял на пациентите с хронични уроинфекции при пациентите с по-лош ВД статус.

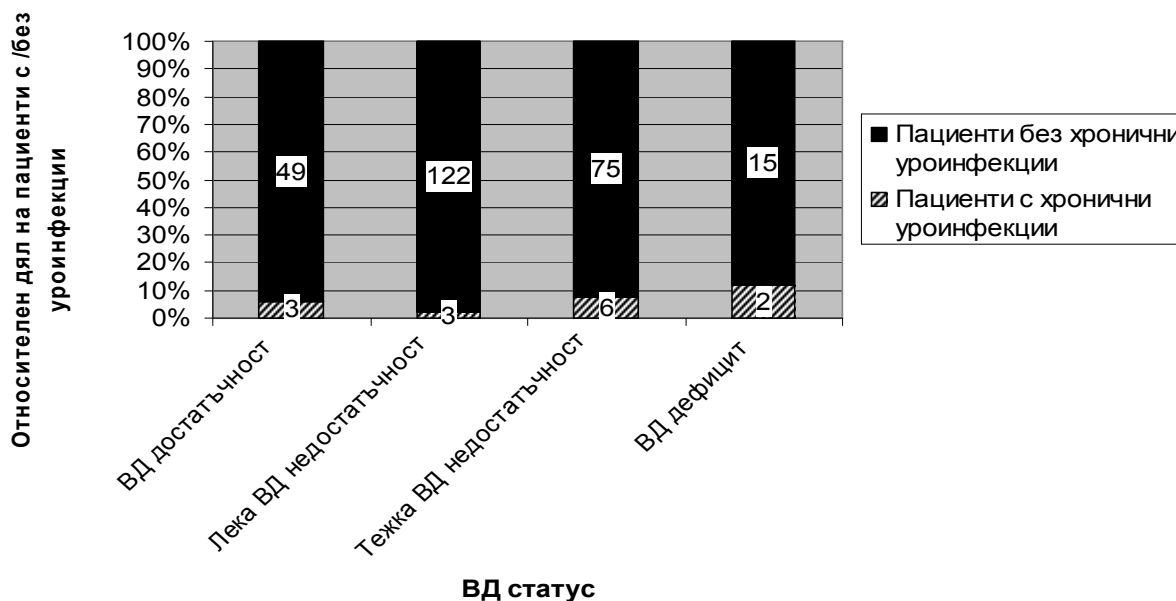
За оценка на статистическата значимост на разликата между пациентите с и без уроинфекции болните бяха уеднаквени по факторите, влияещи на 25ВД. По този начин се селектираха 181 болни, от които 14 бяха с уроинфекции. Средното ниво на 25ВД при

пациентите без уроинфекции (УроИ) беше 52.79 ± 18.65 nmol/L; при пациентите с УроИ – 47.68 ± 19.50 nmol/L. Разликата не беше статистически значима ($p=0.231$).

5.11.2. Влияние на ВД върху честотата на хронични уроинфекции при пациенти с давност на БТ над 12 месеца

В тази група бяха селектирани 275 бъбречнотрансплантирани, от които 14 бяха с УроИ. Средните стойности на 25ВД при пациентите с УроИ беше 51.49 ± 25.17 nmol/L, докато на тези без УроИ - 60.35 ± 23.29 nmol/L. Разпределението им според ВД статуса е обобщено във фигура 30.

Фиг. 30. Разпределение на пациентите спрямо ВД статуса, БТ с давност над 12 месеца

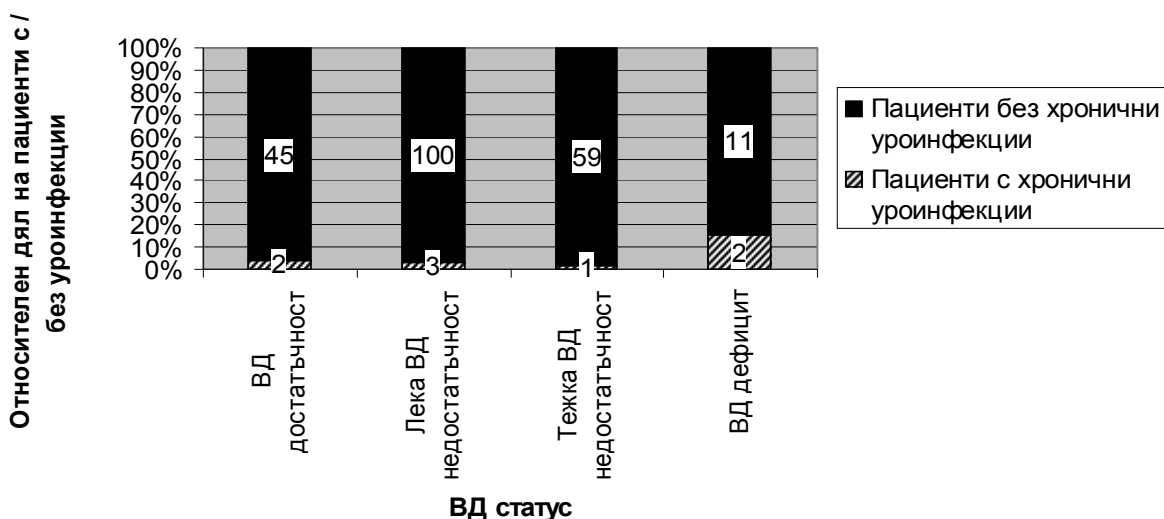


Аналогично на предходната група се отчита по-голям относителен дял на пациентите с УроИ в групите с по-лош ВД статус (тежса ВД недостатъчност и ВД дефицит). За оценка на статистическата значимост между групите с и без уроинфекции уеднаквихме двете групи по факторите, влияещи на нивото на 25ВД. По този начин се селектираха 169 бъбречнотрансплантирани, 11 от които са с УроИ. Средното ниво на 25ВД беше 53.30 ± 18.37 nmol/L при пациентите без УроИ и 49.08 ± 21.04 nmol/L, при пациентите с хронични уроинфекции, което беше отново статистически незначимо ($p=0.342$).

5.11.3. Влияние на ВД върху честотата на хронични уроинфекции при пациенти с давност на БТ над 36 месеца

В тази група трансплантирани попаднаха 223 пациента, 8 от които бяха с хронични уроинфекции. Отново пациентите с хронични уроинфекции имаха по-ниско средно ниво на 25ВД (61.51 ± 23.81 nmol/L срещу 52.64 ± 30.59 nmol/L при болни без УроИ). Сходен относителен дял се отчете на пациентите с хронични инфекции при отделните групи ВД статус (фиг. 31)

Фиг. 31. Разпределение на болните според ВД статуса



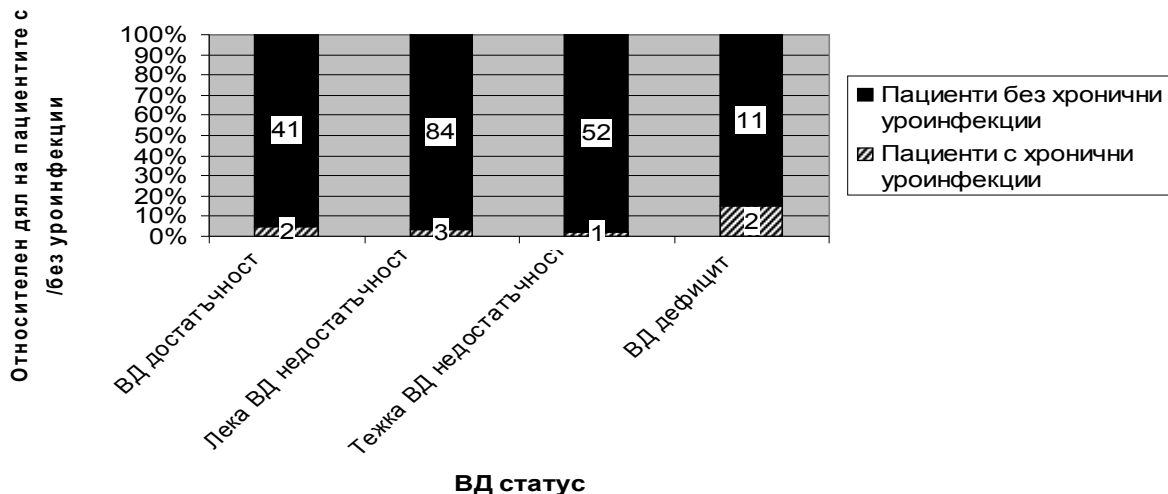
Най-висок относителен дял на пациенти с УроИ се отчита при пациенти с ВД дефицит, а в групата с тежка ВД недостатъчност се отчите спад на дела пациенти с УроИ. Запазва се ниският дял на тези пациенти при леките нарушения на ВД статуса и ВД достатъчност. Трябва да се отбележи и малкият брой болни в някои групи.

За оценка на статистическата разлика уеднаквихме двете групи болни по факторите, влияещи на 25ВД. По този начин селектирахме 56 пациента, 5 от които бяха с хронични уроинфекции. Средното ниво на 25ВД при пациентите без инфекции беше $48.25 \pm 18.19 \text{ nmol/L}$, а при тези с уроинфекции – $48.24 \pm 26.26 \text{ nmol/L}$. Разликата е статистически незначима ($p=0.978$).

5.11.4. Влияние на ВД върху честотата на хронични уроинфекции при пациенти с давност на БТ над 60 месеца

В тази група трансплантирани ($n=196$) 8 бяха с хронични уроинфекции. Средното ниво при пациентите с УроИ беше $52.64 \pm 30.59 \text{ nmol/L}$ срещу $61.66 \pm 23.81 \text{ nmol/L}$ при болни без УроИ. Отново най-висок относителен дял на пациенти с УроИ се отчита при пациентите ВД дефицит, а най-нисък – при тези с ВД достатъчност и лека недостатъчност (фиг. 32).

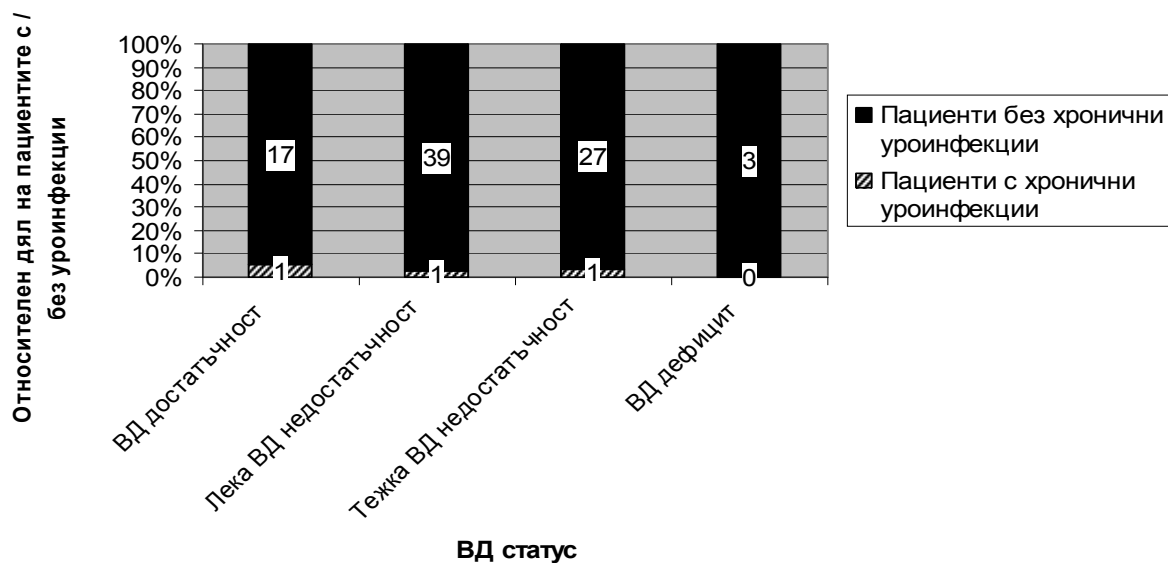
Фиг. 32. Разпределение на пациентите според ВД статуса, давност на БТ над 60 месеца.



За оценка на статистическата разлика между 25ВД при пациентите с и без уроинфекции уеднаквихме двете групи болни по доказаните предиктори на ВД статуса в тази група. Селектираха се 51 болни, 5 от които бяха с хронични уроинфекции. Средното ниво на 25ВД беше съответно $47.22 \pm 18.73 \text{ nmol/L}$ за пациентите без уроинфекции и $48.24 \pm 26.26 \text{ nmol/L}$ за пациентите с уроинфекции. Разликата беше статистически незначима ($p=0.949$).

5.11.5. Влияние на ВД върху честотата на хронични уроинфекции при пациенти с давност на БТ над 120 месеца

В тази група болни ($n=89$) 3 бяха с хронични уроинфекции. Средното ниво на пациентите с УроИ беше $58.53 \pm 29.18 \text{ nmol/L}$, а на тези без УроИ - $60.62 \pm 24.32 \text{ nmol/L}$. За разлика от другите разглеждани групи, в тази не се отчитат болни с УроИ и ВД дефицит. Трябва да се отбележи и малкият брой болни в тази подгрупа ($n=3$).
Фиг. 33. Разпределение на пациентите според ВД статуса, БТ над 120 месеца



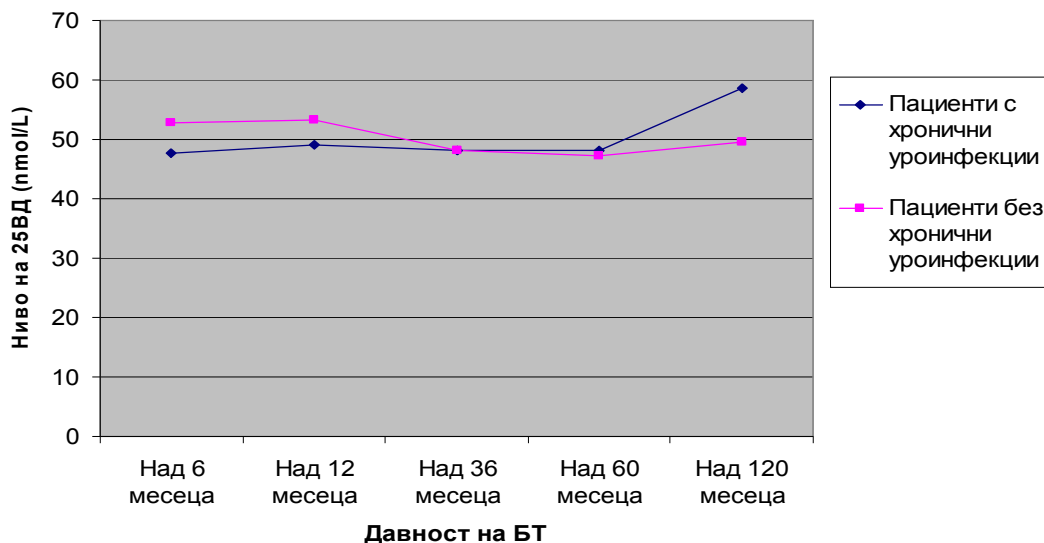
Болните отново бяха уеднаквени по факторите, влияещи на 25ВД в групата с давност над 120 месеца. Бяха селектирани 26 болни, 3 от които бяха с хронични уроинфекции. Средното ниво на 25ВД беше 49.61 ± 24.06 nmol/L за пациентите без уроинфекции и 58.53 ± 29.20 nmol/L за пациентите с уроинфекции. Разликата беше статистически незначима ($p=0.748$).

5.11.6. Заключение

Въз основа на представените данни можем да направим следните заключения:

1. Нивото на 25ВД при пациентите без уроинфекции е в диапазона 48 – 55 nmol/L, докато това на пациентите с уроинфекции е в рамките на 48 – 50 nmol/L, с изключение на пациентите с давност над 120 месеца (58.53 ± 29.20 nmol/L, вж графика 9). Разликите остават статистически незначими при всички групи трансплантирани
2. Налице е тенденция към покачване на 25ВД при пациентите с уроинфекции спрямо тези без уроинфекции, като разликата е най-добре изразена при пациентите с давност на БТ над 120 месеца.
3. Тълкуването на данните е ограничено при групите с брой пациенти под 5.

Графика 9. Средни ВД нива при пациентите с различна давност на БТ.



5.12. Влияние на ВД върху честотата на реакциите на отхвърляне след БТ

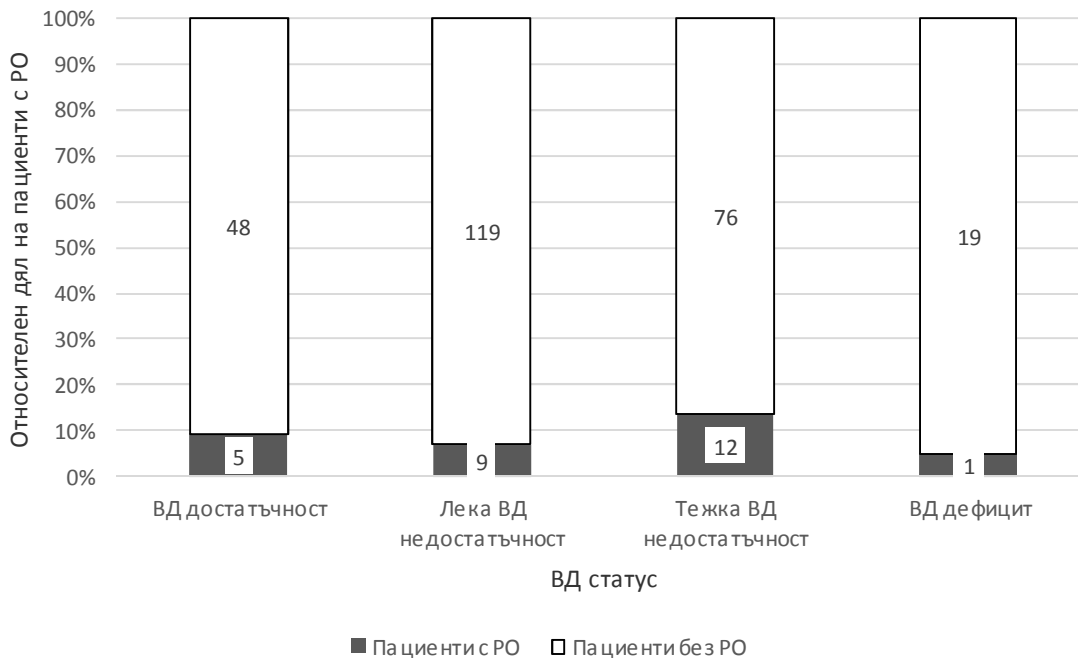
Алоимунните реакции са едно от най-честите усложнения след БТ, както и една от честите причини за загуба на трансплантата. Ето защо една от целите на разработката ни бе да оценим влиянието на ВД статуса върху честотата на реакциите на отхвърляне (РО). РО се дефинира наличие на доказана с пункционна бъбречна биопсия или наличие на антидонорни анти HLA антитела при селектираните пациенти 12 преди и 12 месеца след изследването за 25ВД. Поради малкият брой пациенти с РО за

статистическа обработка на данните използвахме U теста на Mann – Whitney, с уеднаквяване на групите болни по доказаните предиктори за нивото на ВД.

5.12.1. Влияние на ВД върху честотата на РО при пациентите с давност на БТ над 6 месеца

В тази група трансплантирани (n=289) 27 бяха с диагностицирана РО. Средните нива на 25ВД в групата с РО беше 55.87 ± 25.80 nmol/L, докато при пациентите без РО беше 59.37 ± 23.29 nmol/L. Разпределението на пациентите според ВД статуса са представени на фиг. 34.

Фиг. 34. Разпределение на пациентите по ВД статус, БТ над 6 месеца



Отчита се по-високо ниво на 25ВД при пациентите без РО, без двете групи да са уеднаквени по факторите, влияещи на 25ВД. Най-висок относителен дял на пациенти с РО се отчита при трансплантираните с тежка ВД недостатъчност.

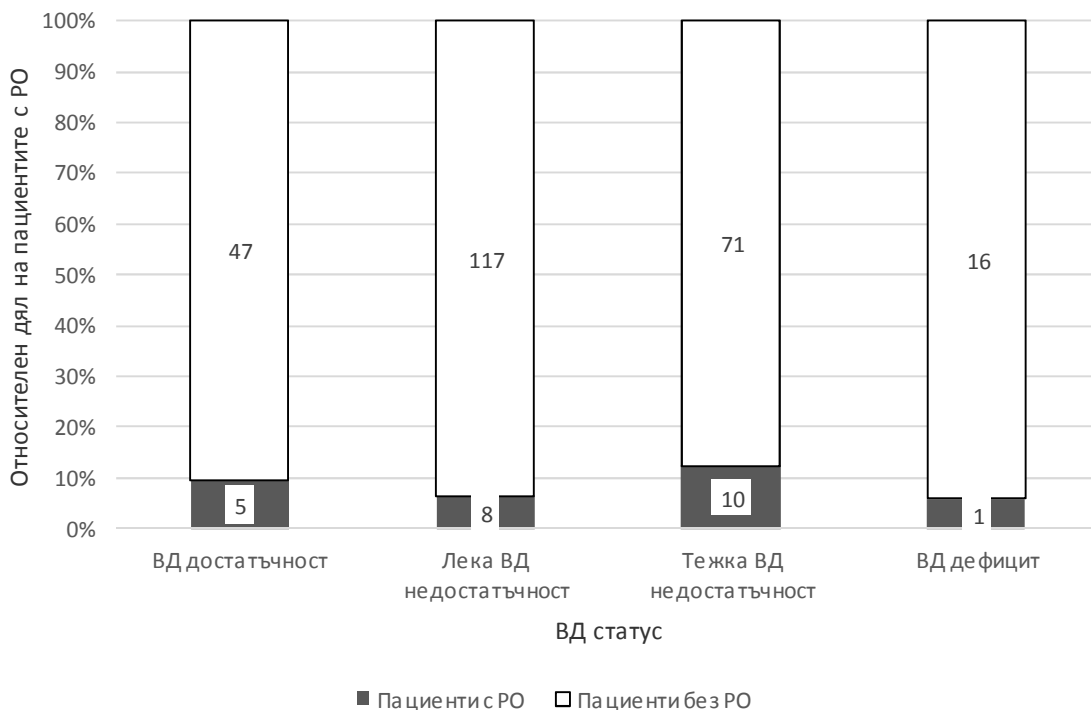
За да оценим статистически разликата между нивата на 25ВД при пациенти с и без РО, уеднаквихме двете групи по предикторите на ВД статуса в групата с давност на БТ над 6 месеца. По този начин селектирахме общо 228 трансплантирани, 20 от които бяха с доказани РО. Средното ниво на 25ВД в групата с РО беше 46.53 ± 18.05 nmol/L, в групата без РО – 54.29 ± 20.26 nmol/L, като разликата беше статистически незначима ($p=0.064$).

5.12.2. Влияние на ВД върху честотата на РО при пациентите с давност на БТ над 12 месеца

В групата болни с давност на БТ над 12 месеца (n=275) 24 бяха с диагностицирана РО. Средните нива на 25ВД при пациентите с РО беше 57.08 ± 26.87 , а

това на пациентите без РО беше 60.16 ± 23.10 nmol/L. Разпределението на пациентите според ВД статуса са обобщени във фигура 35.

Фиг. 35. Разпределение на пациентите според ВД статуса, БТ над 12 месеца



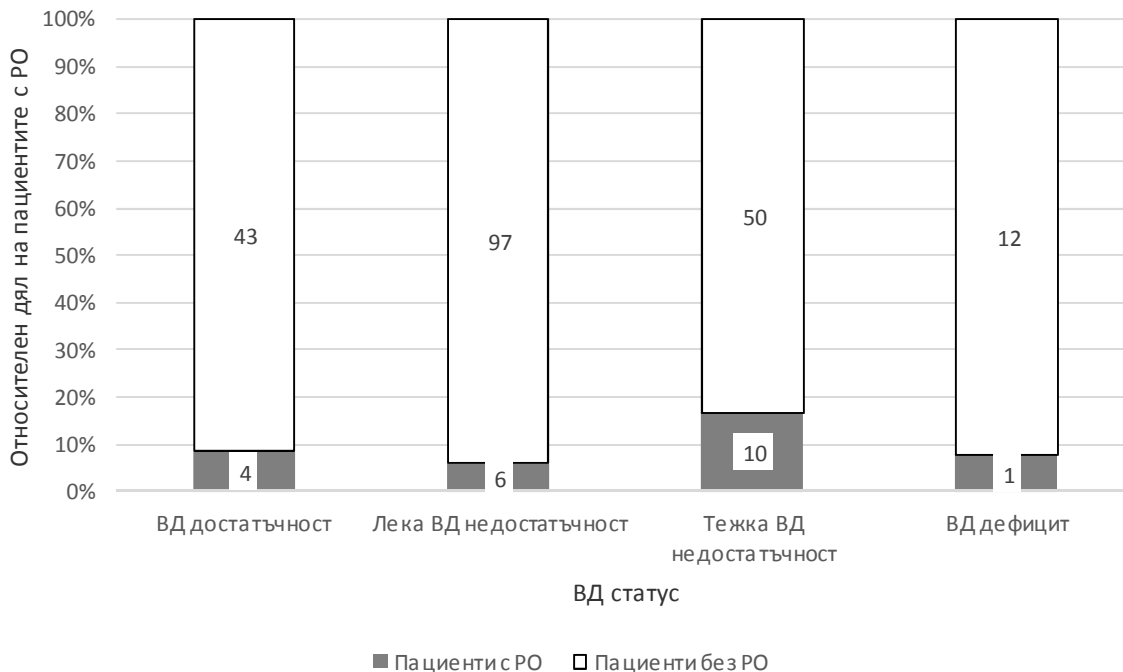
Отново в общата група пациенти (n=275) средното ниво на 25ВД е по-високо при трансплантираните без РО. Относителният дял на болните с РО е най-висок в групата с тежка ВД недостатъчност, аналогично на раздел 6.12.1.

След уеднаквяване на двете групи трансплантирани (с и без РО) по факторите, влияещи на 25ВД, се селектираха 210 пациента, 13 от които бяха с РО. Нивото на 25ВД при пациентите без РО беше 55.01 ± 20.03 , докато на тези с РО - 39.11 ± 19.99 nmol/L. Разликата беше статистически значима – $p=0.003$.

5.12.3. Влияние на ВД върху честотата на РО при пациентите с давност на БТ над 36 месеца

21 от общо 223 пациента с давност на БТ над 36 месеца, селектирани по началните изисквания от глава 5.1.1. бяха с РО. Отново пациентите с РО имаха по-ниски нива на 25 ВД (55.76 ± 27.94 с РО спрямо 61.76 ± 23.62 nmol/L без РО)

Фиг. 36. Относителен дял на пациентите с РО според ВД статуса, БТ над 36 месеца



Аналогично на предходните раздели, пациентите с РО имат по-ниско средно ниво на 25ВД и са с най-висок относителен дял при пациентите с тежка ВД недостатъчност.

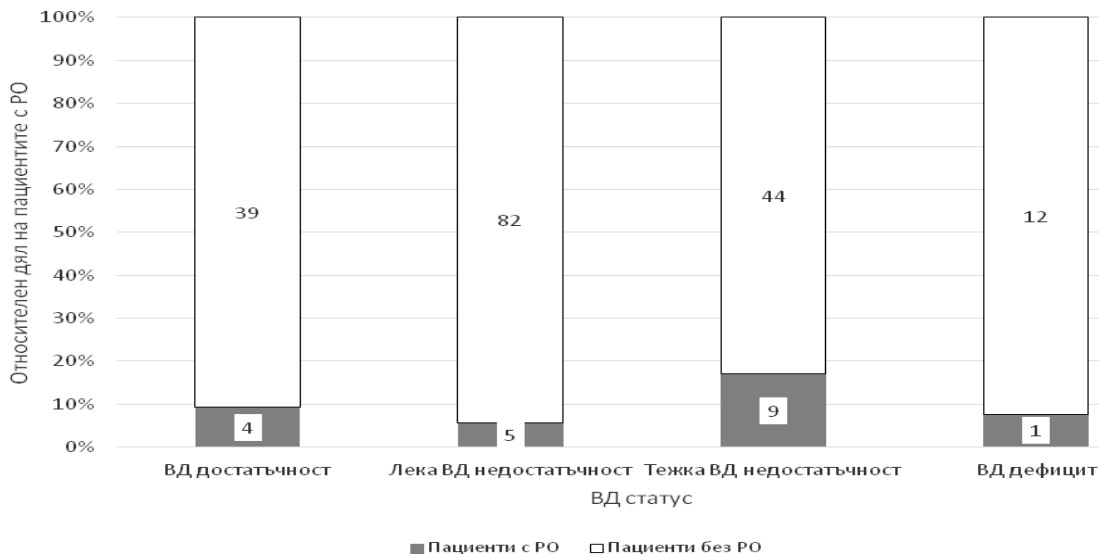
След уеднаквяване на пациентите по значимите фактори, влияещи на ВД статуса, селектирахме 148 пациента, 11 от които с РО. Средното ниво на 25ВД в групата без РО беше 54.41 ± 19.16 , а това при трансплантираните с РО - 35.91 ± 10.02 nmol/L, като се установи статистически значима разлика – $p=0.001$.

5.12.4. Влияние на ВД върху честотата на РО при пациентите с давност на БТ над 60 месеца

В тази група ($n=196$) бъбречнотрансплантирани 19 бяха с доказана РО, като средното ниво на 25ВД при пациентите с РО беше по-ниско от това на пациентите без алоимунна реакция (56.58 ± 28.59 с РО срещу 61.80 ± 24.47 nmol/L с РО).

Относителният дял на пациентите с РО и давност на БТ над 36 месеца е най-висок при пациентите с тежка ВД недостатъчност, а най-ниска - при пациентите с лека недостатъчност и ВД дефицит (фиг. 37).

Фиг. 37. Разпределение на пациентите с РО според ВД статуса, БТ над 60 месеца

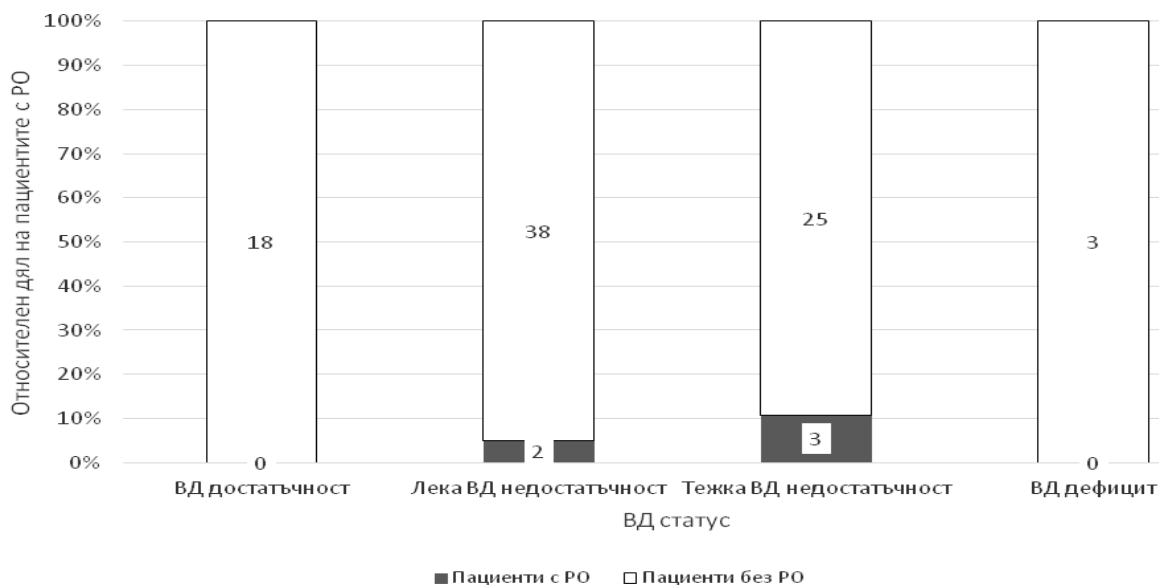


За оценка на статистическата разлика в нивото на 25ВД в двете групи трансплантирани, пациентите бяха уеднаквени по предикторите за 25ВД. Бяха селектирани 125 пациента, 10 от които бяха с РО. 25ВД при пациентите с РО беше 36.66 ± 10.23 nmol/L, при пациентите без РО беше 53.60 ± 19.81 nmol/L, разликата отново беше значима - $p=0.004$.

5.12.5. Влияние на ВД върху честотата на РО при пациентите с давност на БТ над 120 месеца

В групата с най-голяма давност на БТ се изолираха 89 пациента, 5 от които бяха с РО. В групата трансплантирани с давност на БТ над 120 месеца пациентите с РО бяха с по-ниско средно ниво на 25ВД (46.54 ± 15.94 с РО срещу 61.40 ± 24.52 nmol/L с РО). Най-висок дял на пациенти с РО отново се отчита в групата с тежък ВД дефицит, но трябва да се отбележи малкият брой болни с РО (фиг. 38).

Фиг. 38. Разпределение на пациентите с РО според ВД статуса, БТ над 120 месеца



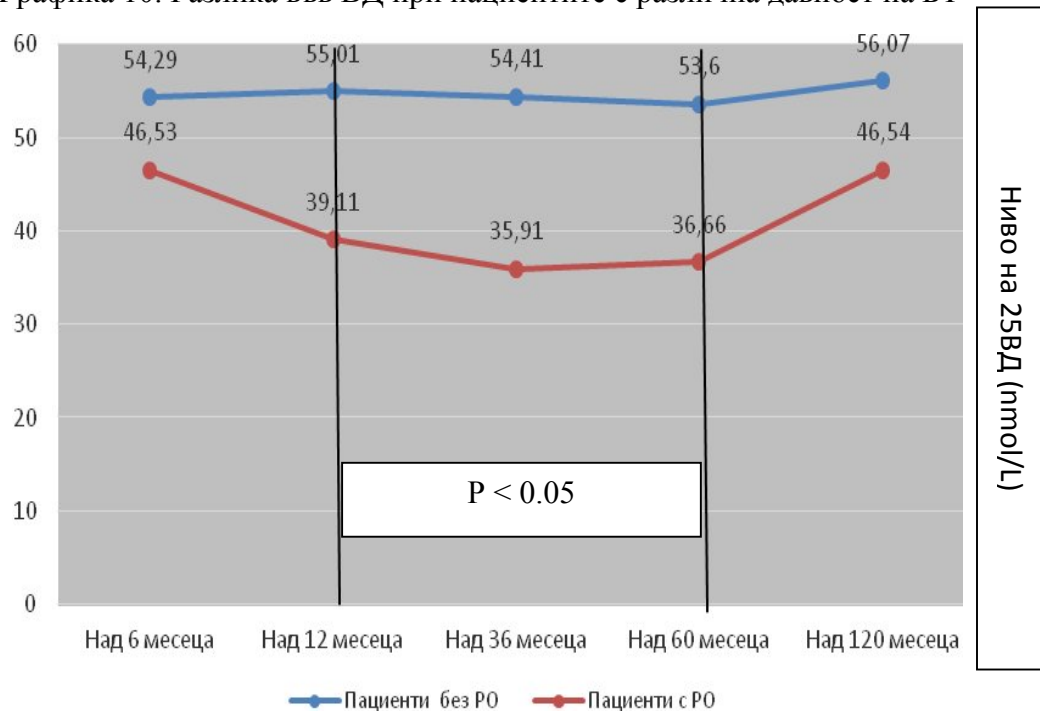
Болните бяха уеднаквени по предикторите за 25ВД; селектираха се 74 трансплантирани, 5 от които бяха с РО. Средното ниво на 25 ВД при трансплантираните без РО беше 56.07 ± 20.15 nmol/L, при тези с РО - 46.54 ± 15.95 nmol/L. Разликата беше статистически незначима ($p=0.388$).

5.12.6. Заключение

Изложените по-горе данни ни позволяват да направим следните изводи за връзката между ВД статуса и честотата на РО:

1. Средното ниво на 25ВД е по-високо при бъбречнотрансплантираните без РО при всички групи според давността на БТ.
2. След уеднаквяване на групите с и без РО по предикторите за 25ВД отново ВД статуса на пациентите без РО е по-добър. Разликата е статистически значима при пациентите с давност на БТ над 12, 36 и 60 месеца (графика 10).
3. Разликата във ВД е най-малка в групата с давност над 120 месеца. В тази група се отбелязва обаче и най-нисък относителен дял на пациентите с РО.

Графика 10. Разлика във ВД при пациентите с различна давност на БТ



5.13. Влияние на ВД върху общата смъртност след бъбречна трансплантация

Общата смъртност (ОС) е един от най-важните медицински показатели при всички групи болни. Основна причина за смърт при пациентите след БТ са съдови инциденти, инфекции, малигнени заболявания. За оценка на връзката между ВД статуса и общата смъртност включихме всички починали пациенти в рамките на 12 месеца след изследването на 25ВД. Поради сравнително малкият брой болни отново регресионният анализ не беше приложим; за оценка на статистическата връзка използвахме Mann-Whitney U test. Разгледахме общият брой на починалите пациенти във всяка група според давността на БТ, поради което броя на починалите намалява с напредване на давността на БТ.

Таблицата по-долу представя разликата в 25ВД при починали и живи пациенти в различните групи според давността на БТ

Табл. 41. Средни 25ВД при починали и живи пациенти

| Давност на БТ | Ниво на 25ВД – починали пациенти (nmol/L) | Давност на 25ВД – живи пациенти (nmol/L) |
|----------------|---|--|
| Над 6 месеца | 50.08±28.30 | 59.46±23.23 |
| Над 12 месеца | 50.08±28.30 | 60.38±23.11 |
| Над 36 месеца | 47.96±30.00 | 61.88±23.59 |
| Над 60 месеца | 50.11±30.72 | 61.90±24.47 |
| Над 120 месеца | 37.97±14.41 | 61.35±24.25 |

5.13.1. Влияние на ВД върху ОС при пациентите с давност на БТ над 6 месеца

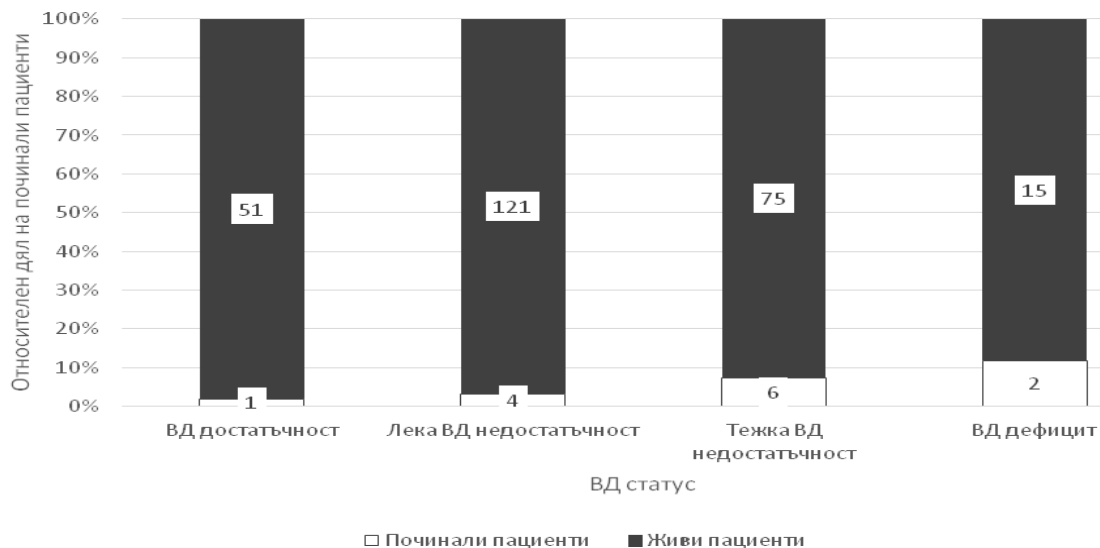
В групата с давност на БТ над 6 месеца, починалите са 13 човека. Причините за мърт са обобщени в таблицата по-долу.

Табл. 42. Причини за смърт при пациентите с давност на БТ над 6 месеца

| Причина | Брой болни |
|----------------------|------------|
| Съдов инцидент | 1 |
| Неоплазии | 4 |
| Инфекции | 2 |
| Неустановена причина | 6 |

Установи се по-ниско ниво на 25ВД при починалите пациенти, в сравнение с живите (табл. 48). Относителният дял на починалите болни беше най-висок при тежките отклонения във ВД статуса - тежка ВД недостатъчност и ВД дефицит (фиг. 39).

Фиг. 39. Относителен дял на починалите пациенти според ВД статуса, БТ над 6 месеца



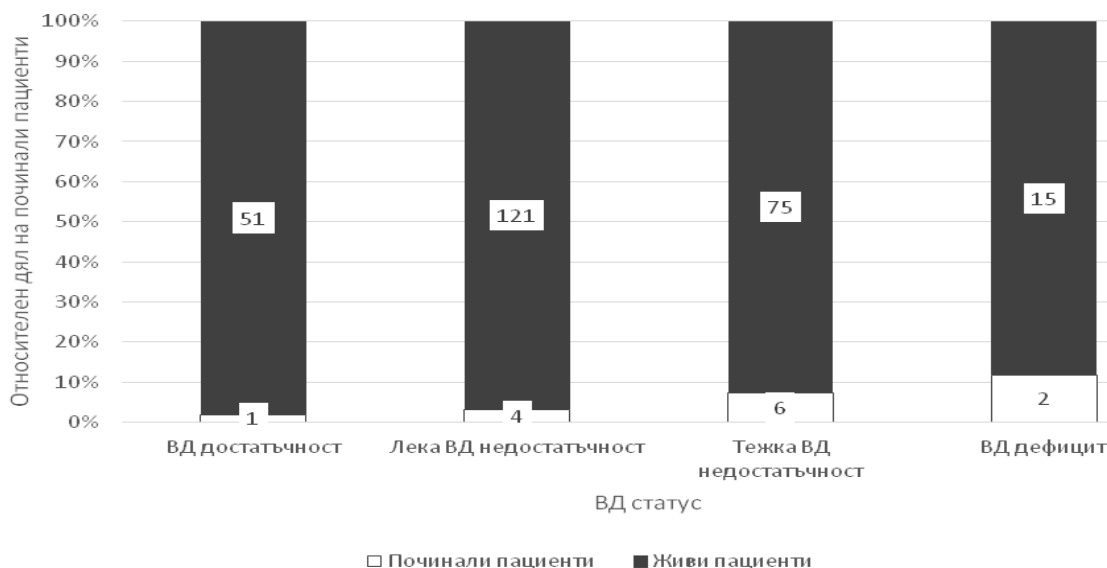
За оценка на статистическата разлика във ВД при починалите и живите пациенти уеднаквихме двете групи по факторите, влияещи ва 25ВД. Селектирани бяха 127 пациента, 9 от които бяха починали. Средното ниво на живите пациенти беше 56.69 ± 18.05 nmol/L, а при починалите - 35.81 ± 13.26 nmol/L. Разликата беше статистически значима ($p=0.001$).

5.13.2. Влияние на ВД върху ОС при пациентите с давност на БТ над 12 месеца

От общо 275 болни, починалите отново бяха 13, като причините за смърт бяха същите като в таблица 42. Нивото на ВД при починалите пациенти беше по-ниско от това на живите (табл. 41).

Аналогично на болните с давност на БТ над 6 месеца, и в тази група по-лошият ВД статус се свързва с по-голяма обща смъртност, като относителният дял е най-висок при пациентите с ВД дефицит (фиг. 40).

Фиг. 40. Относителен дял на починалите пациенти според ВД статуса, БТ над 12 месеца



След уеднаквяване на болните по предикторите на ВД се селектираха 120 болни, 9 от които бяха починали. Средното ниво при живите болни беше 57.56 ± 17.92 nmol/L, при починалите - 35.81 ± 13.26 nmol/L; разликата отново беше статистически значима ($p < 0.001$).

5.13.3. Влияние на ВД върху ОС при пациентите с давност на БТ над 36 месеца

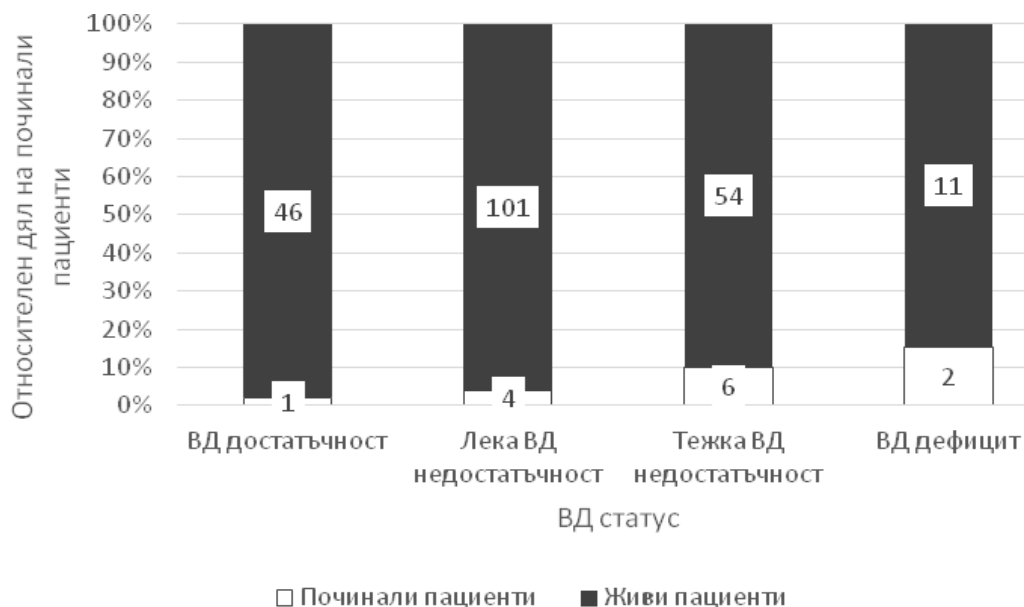
В тази група болни ($n=196$) починалите болни бяха 11, като причините за смъртността са посочени на табл. 43.

Табл. 43. Причини за смърт при пациентите с давност на БТ над 36 месеца

| Причина | Брой болни |
|----------------------|------------|
| Съдов инцидент | 1 |
| Неоплазии | 3 |
| Инфекции | 2 |
| Неустановена причина | 5 |

Отново нивото на ВД е по-високо при живите пациенти, като се запазва тенденцията по-лошият ВД статус да е свързан с по-висока ОС (табл. 41, фиг. 41).

Фиг. 41. Разпределение на починалите пациенти според ВД статуса, БТ над 36 месеца



След уеднаквяване на болни по предикторите на 25ВД се селектираха 97 болни, 8 от които починали. Нивото на 25ВД при живите болни беше 60.60 ± 20.79 nmol/L, а това при починалите пациенти беше 34.08 ± 13.04 nmol/L, разликата беше статистически значима ($p < 0.001$).

5.13.4. Влияние на ВД върху ОС при пациентите с давност на БТ над 60 месеца

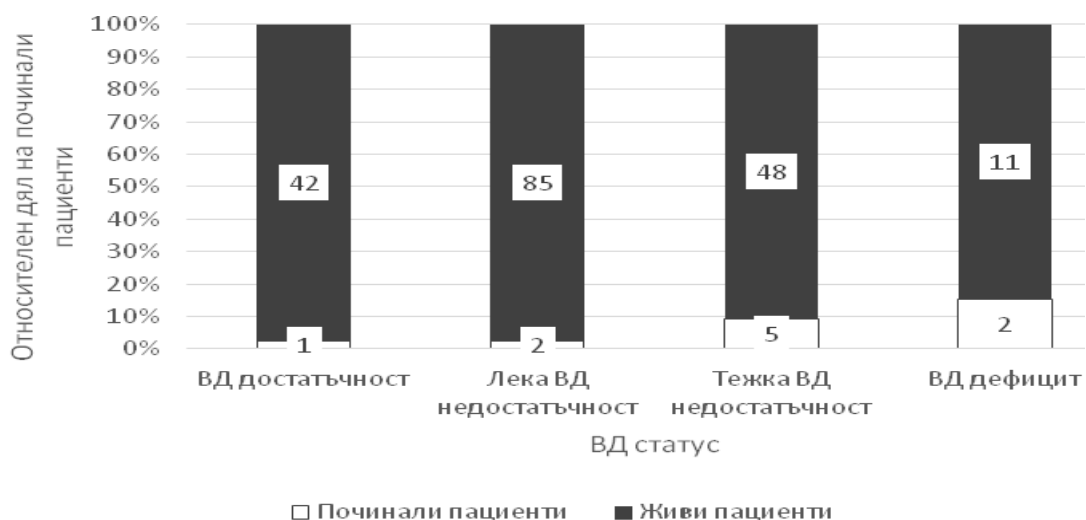
В тази група болни починалите бяха 10 (от общо 196), като причините за смъртност са обобщени в табл. 44.

Табл. 44. Причини за смърт при пациентите с давност на БТ над 60 месеца

| Причина | Брой болни |
|----------------------|------------|
| Съдов инцидент | 1 |
| Неоплазии | 3 |
| Инфекции | 2 |
| Неустановена причина | 4 |

В общата група средният 25ВД е по-висок при живите пациенти – табл. 41, като най-голям брой починали се установяват в групите с тежка ВД недостатъчност и ВД дефицит фиг. 42.

Фиг. 42. Разпределение на починалите пациенти според ВД статуса, БТ над 60 месеца



След уеднаквяване на пациентите по предикторите на ВД се селектираха 78 пациента (7 починали). Средното ниво при починалите трансплантирани беше 35.16 ± 13.68 nmol/L, които беше статистически значимо по-ниско от това при живите пациенти (60.33 ± 21.24 nmol/L), $p=0.001$.

5.13.5. Влияние на ВД върху ОС при пациентите с давност на БТ над 120 месеца

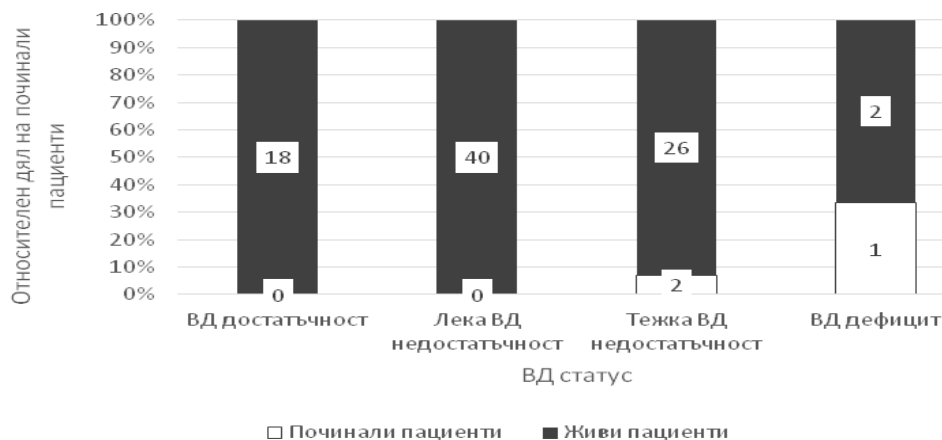
В най-малката група болни ($n=89$) починалите пациенти бяха само 3. Причините за смъртност са посочени в табл. 45.

Табл. 45. Причини за смърт при пациентите с давност на БТ над 120 месеца

| Причина | Брой болни |
|----------------------|------------|
| Съдов инцидент | 0 |
| Неоплазии | 1 |
| Инфекции | 1 |
| Неустановена причина | 1 |

Отново починалите пациенти бяха с по-ниско средно ниво на 25ВД спрямо живите, като всички починали бяха с ВД дефицит или тежка ВД недостатъчност - фиг. 43.

Фиг. 43. Относителен дял на починалите пациенти, БТ над 120 месеца



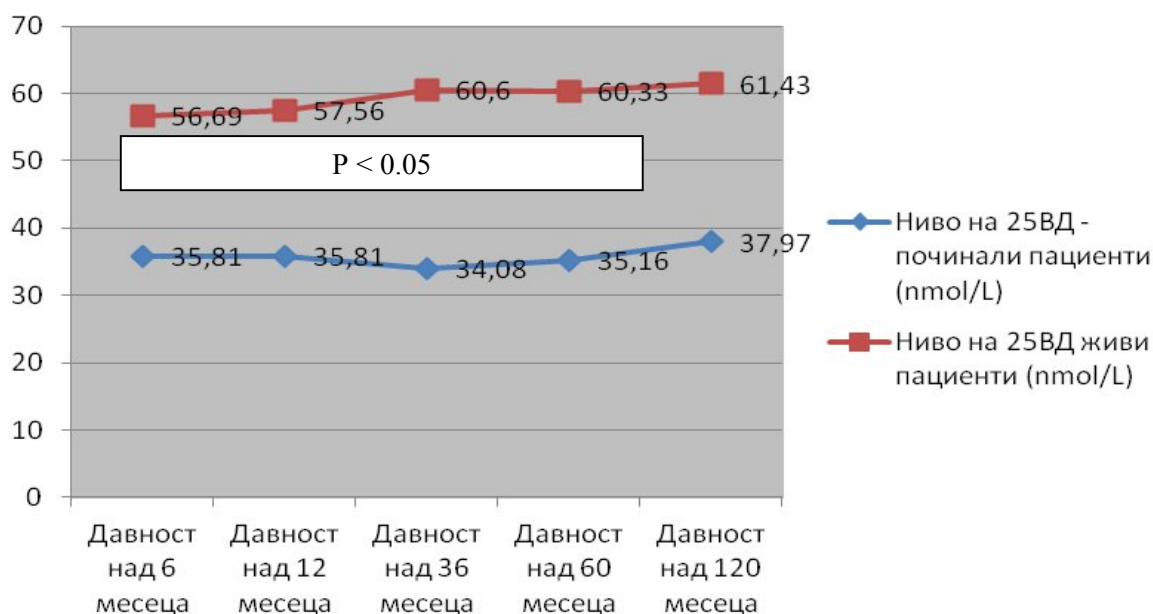
След уеднаквяване на двете групи пациенти по предикторите за ВД се селектираха 41 пациента (3 починали). Разликата между 25ВД беше отново статистически значима (при живи пациенти - 61.43 ± 14.78 nmol/L, 37.97 ± 14.41 nmol/L, $p=0.013$).

5.13.6. Заключение

След представянето на данните по-горе за влиянието на ВД върху ОС при селектираните пациенти по показателите от глава 5.1.1. можем да направим следните изводи:

1. Налице е по-ниско ниво на 25ВД при починалите пациенти във всички групи според давността на БТ, неуеднаквени по факторите, влияещи на ВД.
2. След уеднаквяване на живите и починалите пациенти по предикторите на ВД разликата се запазва, като при всички групи е статистически значима (графика 11).

Графика 11. Динамика на 25ВД при починали и живи болни според давност на БТ

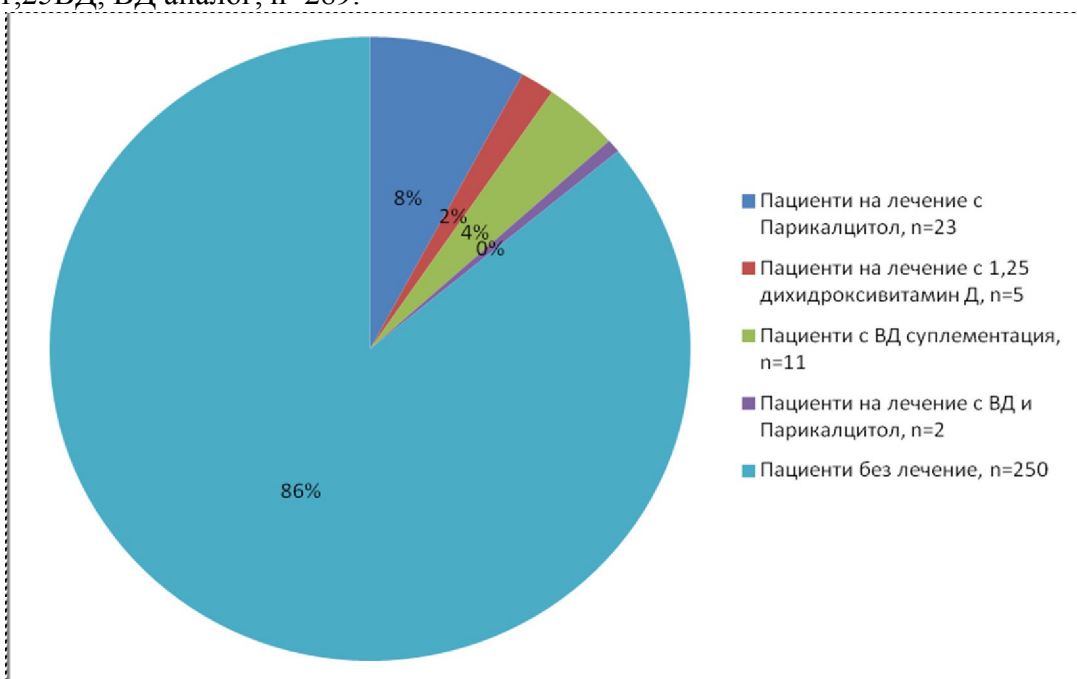


5.14. Терапевтични методи, влияещи на ВД статуса при пациенти с БТ

В този раздел се разглежда основно провежданата ВД суплементация и нейната ефективност при пациентите с бъбречна трансплантация - в общата група от пациенти, както в тази селектирана по показателите от глава 5.1.1, с добавена суплементация в хода на контрола към ДБТ. В допълнение разгледахме влиянието на ВД аналози (Парикалцитол) и активен витамин Д (1,25ВД) върху ВД статуса и протеинурията при селектираните пациенти след добавянето на този вид лечение за вторичен хиперпаратиреоидизъм. С оглед на сравнително малката група болни с ВД суплементация статистическата обработка на данните се проведе с Mann-Whitney U test, а в групите с проследяване на показателите във времето - Т-тест за чифтни данни (paired samples T-test).

5.14.1. ВД суплементация, лечение с ВД аналози и активен ВД в селектираната група пациенти, n=289

В групата бъбречнотрансплантирани, селектирани по показателите от глава 5.1.1, се проследи промяната във ВД статуса при лечение с ВД, активен ВД, ВД аналози с давност поне 6 месеца. Селектирахме болни с иницирано такова лечение след първото изследване на 25ВД в периода май - ноември 2012 при контролните прегледи в ДБТ. Разпределението на пациентите според лечението е представено във фигура 44. Фиг. 44. Разпределение на пациентите според вида лечение - ВД суплементация, 1,25ВД, ВД аналог, n=289.



С оглед на клиничният интерес при пациентите се проследи и ефекта от лечението върху протеинурията, като при всяка терапевтична група (ВД суплементация, лечение с Парикалцитол, калцитриол) се изолираха факторите, влияещи на протеинурията (вж. глава 6.9.1)

5.14.1.1. Влияние на суплементацията с ВД

От 289 пациента, само при 11 се е провеждало заместително лечение с ВД (холекалциферол). Дозата варира от 5 мкг (при 5 от болните) до 240 мкг дневно (n=1). Разпределението на пациентите според дозата на ВД е посочено в табл. 46.

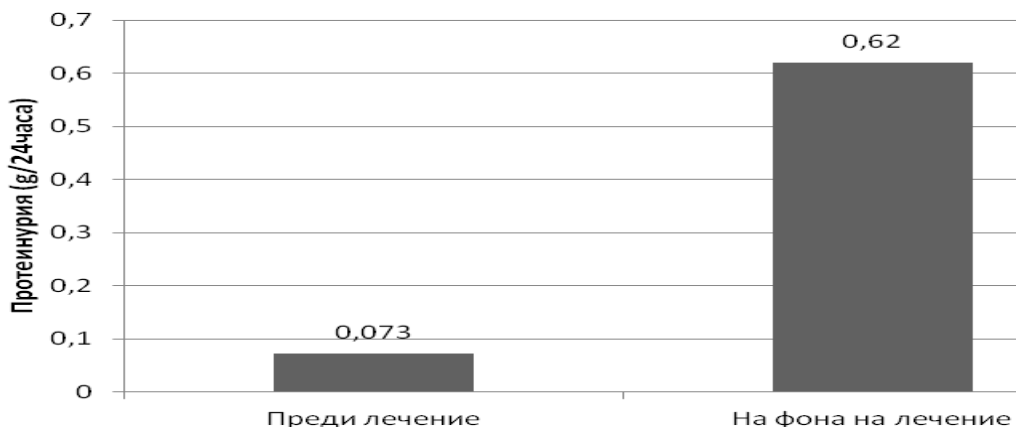
Табл. 46. Разпределение на пациентите според дозата на ВД, n=11.

| Доза | Брой болни |
|------------------|------------|
| 5 µg (200IU) | 5 |
| 25 µg (1000 IU) | 2 |
| 32 µg (1280 IU) | 2 |
| 24 µg (960 IU) | 1 |
| 240 µg (9600 IU) | 1 |

При 1 пациент лечението с ВД беше прекратено поради лабораторни данни за хипералциемия. Средното ниво на 25ВД преди лечението беше 63.80 ± 28.73 pmol/L, а на фона на лечение - 77.16 ± 29.18 pmol/L. Въпреки че на фона на лечение стойностите са по-високи, разликата е статистически незначима ($p=0.095$). Протеинурията при пациентите преди лечение с ВД беше 0.24 ± 0.12 гр/24 часа, а след лечение - 0.28 ± 0.13 гр/24 часа, разликата отново е статистически незначима ($p=0.732$).

5.14.1.2. Влияние на лечението с активен ВД (калцитриол)

Общо 5 болни бяха на терапия с калцитриол, като дозата варираше от 0,25 до 0,50 мкг/дневно. При пациентите е започната терапия с активен ВД поради персистиращ вторичен иперпаратиреоидизъм след БТ. При всички болни се отчете значимо понижаване на ПТХ при контролните изследвания. Решихме да оценим влиянието на лечението с активен ВД върху протеинурията. Не се установи статистически значима разлика и в протеинурията преди и след начало на лечението ($p=0.09$) - вж фиг. 45. Фиг. 45. Разлика в протеинурията преди и на фона на лечение с калцитриол, n=5



5.14.1.3. Влияние на лечението с Парикалцитол

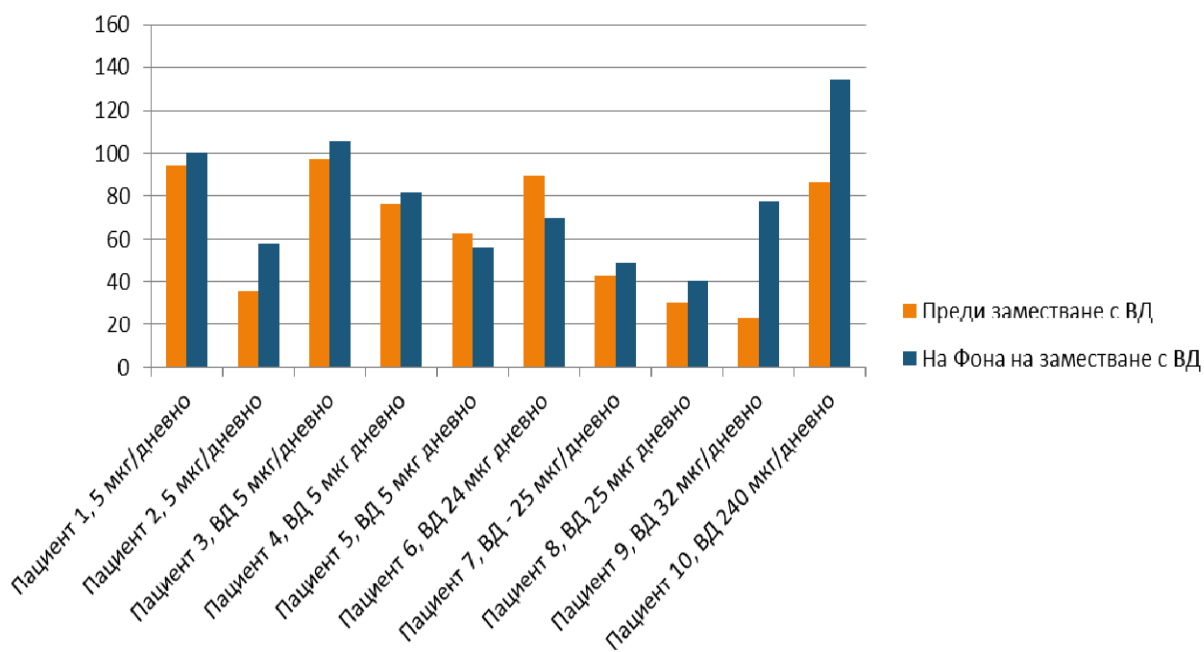
На терапия с Парикалцитол бяха общо 25 пациента, поради данни за вторичен хиперпаратиреоидизъм след БТ; 2 не бяха включени в групата за изследване поради съвместен прием на холекалциферол. От 23 болни допълнително изключихме 13 поради наличие на реакция на отхвърляне в периода между изследванията на 25ВД, промяна в имуносупесивната терапия, значима промяна в бъбречната функция (показателите, влияещи на протеинурията от глава 6.9.1). При всички пациенти се установи значимо понижаване на ПТХ, дозата на Парикалцитол варираше от 1 до 3 мг/дневно. И тук тествахме антипротеинуричният ефект на лечението с Парикалцитол. Не се установи значима промяна в протеинурията преди лечение (0.57 ± 0.24 гр/24 часа), и на фона на лечение (0.58 ± 0.14 гр/24 часа) с Парикалцитриол ($p=0.873$).

5.14.3. Заключение

Представените по-горе данни водят до следните изводи:

1. При сравнително малък брой пациенти е провеждана суплементация с ВД. В общата група болни ($n=395$) броят на тези пациенти е общо 23, а в селектираната група по глава 5.1.1. - общо 13 (фиг. 75). Най-честата доза на ВД е 5 до 10 мкг/дневно (200 - 400IU) дневно.
2. При селектираните болни като цяло ВД суплементацията не води до подобрен ВД статус. При пациентите с ниските дози ВД (под 25 мкг/1000IU) промените са по-слабо изразени спрямо тези с по-голяма доза ВД - над 30 мкг/дневно (1200 IU/L). (фиг. 46).
3. Проведеното лечение с ВД в посочените дози не повлиява протеинурията при пациентите след БТ. Аналогична находка се установява при терапия със Парикалцитол и калцитриол, въпреки постигнатото значимо понижение на ПТХ.

Фиг. 46. Промени в нивото на ВД преди и на фона на ВД суплементация, според дозата на ВД



6. Изводи

Резултатите, представени в глава 6 може да се обобщят в следните изводи:

1. Честотата на ВД недостатъчност (дефинирана като ниво на 25ВД под 80 nmol/L) е висока при пациентите с бъбречна трансплантация, като ВД статуса на тази популация се влошава в есенно-зимните месеци
2. Основните фактори, влияещи на нивото на 25ВД след БТ във всички групи според давността на БТ са пол, ИТМ, сезонност (тестуване в месеците юли, август, септември, март, април). В допълнение се отчитат като фактори наличие на ЗД в групите с давност на БТ над 6 и 12 месеца, прием на калциневринови инхибитори в групите с давност на БТ над 6 и 60 месеца.
3. Най-слабо изразено е влиянието на сезонността върху 25ВД при пациентите с давност на БТ над 120 месеца.
4. Сезонният спад на 25ВД освен месеците на тестуване се определя и от пол (по-голям при мъже) и ИТМ (по-голям при пациентите с по-нисък ИТМ). В края на на тестовия период (април 2013) има конвергенция в нивата на 25ВД при мъже и жени – графика 10.
5. Женският пол е независим предиктор за по-лош ВД статус при пациентите след БТ.
6. Ниският ИТМ се асоциира с по-високи нива на 25ВД във всички обследвани групи бъбречнотрансплантирани.
7. Захарният диабет е предиктор за по-ниски нива на 25ВД при пациенти с бъбречна трансплантация с давност над 6 и 12 месеца. Нашите данни не показват влияние на ВД статуса върху гликемичният контрол.
8. Калциневриновите инхибитори се асоциират с ниско ниво на 25ВД при пациенти с БТ с давност на трансплантацията след 6 и след 60 месеца.
9. По-добрият ВД статус се асоциира с по-ниска потеинурия във всички групи пациенти според давността на БТ, с изключение на тези с давност над 120 месеца.
10. Нивото на 25ВД при всички пациенти с неоплазии е незначително по-ниско от това на пациентите без малигнени заболявания, като е налице увеличаване на разликата с напредване давността на БТ. Пациенти с епителоидни кожни карциноми (базоцелуларен и спиноцелуларен) имат по-високи нива на 25ВД от пациентите без Нео, като разликата остава статистически незначима във всички групи трансплантирани.
11. При пациентите с карциноми на вътрешните органи се отчитат значимо по-ниски нива на 25ВД след 60^и месец след БТ. Налице е тенденция към нарастване на разликата в средното ниво на 25ВД при пациенти с некожни карциноми и без Нео с увеличаване давността на БТ.
12. Няма статистическа разлика във ВД статуса при пациенти с често рецидивиращи уроинфекции (над 3 годишно) и пациенти без чести уроинфекции.
13. Пациентите без РО са със статистически по-високо ниво на 25ВД спрямо тези с РО. Разликата е статистически значима при пациентите с давност на БТ над 12, 36 и 60 месеца.
14. Починалите пациенти имат значимо по-ош ВД статус спрямо живите пациенти.

15. При сравнително малък брой пациенти е провеждана суплементация с ВД. Най-честата доза на ВД е 5 до 10 мкг/дневно (200 - 400IU) дневно. При селектираните болни ВД суплементацията не води до подобрен ВД статус. При пациентите със суплементация над 30 мкг/дневно (1200IU/l) се отчита значително подобрение във ВД статуса.
16. Проведеното лечение с ВД (холекалциферол), парикалцитол и калцитриол не повлиява протеинурията при пациентите след БТ.

7. Приноси

7.1. Научно-теоретични и методични

1. За първи път в България се прави оценка на ВД статуса след бъбречна трансплантация. Изследването на 25ВД се наложи в рутинната клинична практика, което дава възможност за корекция и проследяване на 25ВД.
2. Установиха се предиктори за субоптимален ВД статус (пол, сезонност, ИТМ, имunosупресия, захарен диабет), което улеснява откриването на рискови болни за ВД недостатъчност след БТ.
3. За първи път в България се оцениха плейотропните ефекти на ВД при пациенти с БТ. По-добрият ВД статус се асоциира с по-ниска протеинурия, по-ниска честота на реакции на отхвърляне, по-ниска смъртност при различните групи пациенти според давността на БТ. Не се установи връзка между 25ВД и честотата на хроничните уроинфекции.

7.2. Научно-практични

1. Оцени се ефекта на лечението с холекалциферол при бъбречнотрансплантирани болни върху ВД статуса. Установи се минимална необходима дневна доза на ВД суплементация.
2. За първи път се оцени ефекта на калцитриол и парикалцитол върху протеинурията при пациенти след БТ.

8. Публикации, свързани с дисертационният труд

1. Филипов Ж, Златков Б, Паскалев Е, Свиначков Д, Владимиров В. Витамин Д статус при пациенти с бъбречна трансплантация – Медицински Преглед, 49, 2013, 16 – 9.
2. Филипов Ж, Златков Б, Паскалев Е, Хубанов Н, Свиначков Д. Сезонни вариации в нивото на 25-хидроксивитамин Д при български пациенти с бъбречна трансплантация. Медицински преглед, 50, 2014, 37 – 42.
3. Филипов Ж, Златков Б, Паскалев Е, Хубанов Н, Свиначков Д. Връзка между нивото на 25-хидроксивитамин Д и захарен диабет и гликемичен контрол при пациенти с бъбречна трансплантация. Нефрология, диализа и трансплантация, 19, 2013, 41-5.

4. Filipov J, Zlatkov B, Dimitrom EP, Svinarov D. Relationship between vitamin D status and immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients. *Biotechnology & Biotechnological equipment*

9. Участия в национални конференции и конгреси

1. Филипов Ж., Златков Б., Димитров М., Генов Д., Ортова М., Христова Л., Симеонов П., Паскалев Е., Свиначов Д. – Дефицит на витамин Д и бъбречна трансплантация - 6-ти Национален конгрес по Нефрология, 5-7 Октомври 2012, хотел Новотел, гр. Пловдив
2. Филипов Ж, Паскалев Е, Златков Б, Свиначов Д. Коригируеми фактори, влияещи на нивото на витамин Д при пациенти с бъбречна трансплантация. Национална Конференция по Нефрология, 18 – 20 октомври 2013, гр. Хисар
3. Филипов Ж, Паскалев Е, Златков Б, Свиначов Д Влияние на контрола на захарния диабет върху нивата на 25-хидроксивитамин Д при пациенти с бъбречна трансплантация. Национална Конференция по Нефрология, 18 – 20 октомври 2013, гр. Хисар
4. Ж. Филипов, Б. Златков, Е. Паскалев, Д. Свиначов. По-високи нива на 25-хидроксивитамин Д се асоциират с по-ниска протеинурия при трансплантирани пациенти. Национална конференция по нефрология, гр. Хисар, 2014год.

10. Международни участия

1. Filipov J, Zlatkov B, Paskalev E, Svinarov D. Relationship between vitamin D status and type of immunosuppression in kidney transplant recipients. Platform presentation, September 8-11, 2013, Vienna, Austria
2. Jean Filipov, Bulgaria. "Vitamin D status in renal transplant patients" – ERA-EDTA CME course, Hissar, October 2014.
3. Jean Filipov, Borelli Zlatkov, Emil Paskalev, Dobrin Svinarov. Seasonal variations in 25-hydroxyvitamin D level in kidney transplant recipients: who is more at risk? Poster presentation, ERA-EDTA Congress, Amsterdam 2014
4. Jean Filipov, Borelli Zlatkov, Emil Paskalev, Dobrin Svinarov. Higher level of 25-hydroxyvitamin D predicts lower proteinuria in kidney transplant recipients. Poster presentation, ERA-EDTA Congress, Amsterdam, 2014