

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ, МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО НЕФРОЛОГИЯ
УМБАЛ „ЦАРИЦА ЙОАННА-ИСУЛ“ ЕАД, СОФИЯ
КЛИНИКА ПО НЕФРОЛОГИЯ

**ЗНАЧИМОСТ НА ПУНКЦИОННАТА
БЪБРЕЧНА БИОПСИЯ В НЕФРОЛОГИЧНАТА
ПРАКТИКА**

Д-р Венцислав Лазаров Шурлиев

Дисертационен труд за придобиване на
образователна и научна степен „Доктор“ по научна
специалност „Нефрология“

Научен ръководител:

Проф. д-р Боряна Петрова Делийска д.м.н.

София, 2019

Съдържание:

I. Въведение.....	5-7
II. Литературен обзор.....	8-49
III. Цел и задачи на проучването.....	50
IV. Материал и методи	
1. Участници в проучването.....	51-53
2. Лабораторни методи.....	53-54
3. ХБЗ и проследяване на ХБЗ.....	55-58
4. Инструментални методи.....	58-59
5. Статистически методи.....	60-62
V. Резултати и обсъждане	
1. Резултати на групата с първа ПББ.....	63-85
2. Резултати на групата с повторна ПББ.....	85-99
3. Обсъждане.....	100-103
VI. Изводи.....	104-105
VII. Научни приноси.....	106
VIII. Използвани източници.....	107-127
IX. Публикации свързани с дисертационния труд.....	128

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АХ – артериална хипертония

АВФ – артерио-венозна фистула

ББ – бъбречна биопсия

ГН – хроничен гломерулонефрит

ГФ – гломерулна филтрация

ДАН – диастолно алтериално налягане

ДН – диабетна нефропатия

ЕМ – електронна микроскопия

ЕЛЕХ – Едностранна лапароендоскопска (ретроперитонеоскопска) хирургия

ЗД – захарен диабет

ЗДНИЗТ – захарен диабет неинсулинозависим тип

ИПП – инхибитори на протонната помпа

KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes

KDOQI - Kidney Disease Outcomes and Quality Initiative

КИБЗ – контраст индуцирано бъбречно заболяване

КС - кортикостероиди

ЛББ – лапароскопска бъбречна биопсия

МбГН - мембранозен гломерулонефрит

МИИНС - минимални изменения при идиопатичен нефротичен синдром

МбпГН - мембранопротиферативен гломерулонефрит

НДБУ – недиабетно бъбречно увреждане

НСПВС – нестероидни противовъзпалителни средства

ОБУ – остро бъбречно увреждане

ОСГС - огнищно-сегментна гломерулна склероза

ОТИН – остър тубулоинтерстициален нефрит

ПББ – пункционна бъбречна биопсия

реПББ – повторна пункционна бъбречна биопсия

САН – систолно артериално налягане

ТСБН – терминална степен на бъбречна недостатъчност

ТПЛАББ – трансперитонеална лапароскопски асистирана бъбречна биопсия

ТУББ – трансуретрална бъбречна биопсия

ТЮББ – трансюгуларна бъбречна биопсия

ХБЗ – хронично бъбречно заболяване

ВЪВЕДЕНИЕ

С първото описание на пункционната бъбречната биопсия (ПББ) в началото на 50-те години на миналия век и нейното развитие през годините доведе до обособяването на Нефрологията като отделна специалност. Тя представлява последната част от алгоритъма на множество клинични, лабораторни и други изследвания, с която се цели доказване на дифузен паренхимен процес, определяне степента на активност или хроничност. Освен това ПББ е задължителен инструмент за оценка на постигнатия ефект (или липса на ефект) от проведено патогенетично лечение, както и опит за прогноза хода на заболяването. По отношение на показанията съществува консенсус сред нефролозите:

Списък на показанията за бъбречна биопсия

Нефротичен синдром

Остро увреждане на бъбреците (когато се изключва обструкция и пре-ренални причини)

Системно заболяване с бъбречна дисфункция (при пациенти с диабет само ако има ясни критерии)

Ненефротична протеинурия

Изолирана микроскопска хематурия след изключване на други причини

Случайно установено хронично бъбречно заболяване

Остро бъбречно увреждане развило се при предходно хронично бъбречно заболяване

Неповлияване на заболяването след оптимално патогенетично лечение

Взимане на решение за преустановяване на имunosупресивно лечение

Фамилно бъбречно заболяване (може да се избегне биопсия при други засегнати членове на семейството)

Дисфункция на бъбречна трансплантация

Ако при показанията няма дискусии то противопоказанията може да бъдат разделени на абсолютни и такива, които може да отложат провеждането на ПББ.

Малки бъбреци или ТСБН

Отказ на пациента за предоставяне на информирано съгласие

Многобройни двустранни кисти

Хеморагична диатеза, скорошно антитромбоцитно или антикоагулантно лечение или тежка тромбоцитопения

Двустранна тромбоза на бъбречните вени

Злокачествена или резистентна артериална хипертония

Хидронефроза

Изразена асиметрия на бъбреците

Активна инфекция на пикочните пътища, пиелонефрит или периренален абсцес / инфекция

Напреднала амилоидоза

Подковообразен бъбрек или друга вродена аномалия

Бъбречни тумори

Бременност

Развитието през годините на образната диагностика (от определяне на бъбрека с контрастни рентгенови изследвания до постоянен ехографски контрол), техническото усъвършенстване на биопсичния инструментариум (от модифицирана игла на Vim-Silverman до автоматично биопсично устройство) доведе до значително намаляване на усложненията след манипулацията включително тежки, липса на смъртни случаи. Въпреки това предвид многото фактори, от които зависи крайният успех на манипулацията различните автори описват появата на усложнения – малки и/или големи. Условно те могат да бъдат разделени на обективни и

субективни. Към първите се отнасят размера на биопсичната игла (14G, 16G, 18G), постоянен ехографски контрол или предварително маркиране мястото на биопсията, използване на насочващо иглата устройство, автоматично биопсично устройство или ръчна игла тип Tru-cut. Бъбрека е богато кръвоснабден паренхимен орган и нередко при провеждане на бъбречна биопсия се установяват настъпили различни промени, както в размерите на бъбрека, така и в неговата структура. В зависимост от тежестта на тези промени могат да се развият различни усложнения. Друг фактор е хемостазата. Дори пациенти с леки нарушения на кръвосъсирването могат да кървят след операция или инвазивни процедури (152). В общата популация, най-честите леки нарушения на кръвосъсирването са болестта Von Willebrand и нарушенията на функцията на тромбоцитите, всяка с приблизителна честота до 1% (186, 189). Друг фактор увеличаващ възможността от кървене при бъбречна биопсия е уремията. Тя намалява адхезията и агрегацията на тромбоцитите. Установено е, че при пациенти лекувани с еритропоетин тези способности на тромбоцитите се възстановяват (207).

Разнообразието на субективните фактори играе голяма роля за качеството на взетия материал, както и получените усложнения. От направено европейско проучване се посочва, че в 60% от центрoвете бъбречната биопсия се извършва от нефролози, в 30% от рентгенолози и в 5% от нефролози и рентгенолози (8). Освен нефролози и рентгенолози различни автори съобщават за специализанти, които извършват бъбречни биопсии (79, 80).

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Пункционната бъбречна биопсия (ПББ) е незаменима за нефролога манипулация, широко разпространена в клиничната практика, която има за цел да установи морфологичните промени довели до влошаване на бъбречната функция, прогнозата на заболяването и ефекта от проведеното до момента лечение (92). От края на 19в. до 1930г. бъбречна биопсия на нативен бъбрек е осъществявана в хода на хирургична процедура. Приема се, че през 1901г. е направена подобна манипулация за декапсулация на бъбрека за лечение на Синдром на Брайт (19, 45). За I път пункционна аспирационна бъбречна биопсия е направена през 1944г., когато Nils Alwall адаптира техниката за перкутанна биопсия на черен дроб за бъбрек използвайки техниката на аспирационна игла (67). С помощта на рентгенологична процедура е локализиран десният бъбрек, като пациентът е бил в седнало положение. С този иновативен метод е получен адекватно количество материал в 10 от 13 биопсии (7). Тази процедура за I път е описана през 1951г. от P. Iversen и C. Burn (132), които също използват аспирационна игла и седяща позиция, но за разлика от Nils Alwall определят местоположението на десния бъбрек с венозна пиелография. За съжаление те получават адекватен материал само при 53% от пациентите (132). Предвид получените лоши резултати, през 1954г. Kark и Muehrcke (73) правят значителни промени - променят позицията на пациента, като го поставят легнал по корем върху торба с пясък под корема за да намалят подвижността на бъбрека. Въвеждат нов тип игла - модифицирана от Franklin игла на Vim-Silverman, където тъканта влиза в иглата, след което се отрязва. В резултат от „новата техника“ двамата автори съобщават за

96% успешност на манипулацията и липса на големи усложнения (73). За локализиране на долния полюс на десния бъбрек са използвали като ориентир разстоянието между процесус спинозум на прешлените и 11-о и 12-о ребро от рентгенова снимка, както и движението на финна, атравматична игла-сонда при дълбок инспириум (73, 44). През 1962г. за локализирането на бъбрека са се използвали рентгенови снимки, като постепенно с развитието на образната диагностика са заменени с ултразвукова методика. Понастоящем стандартната процедура за пункционна бъбречна биопсия включва постоянен ехографски контрол и автоматично биопсично устройство. (15).

Бъбречна биопсия направи възможно идентифицирането и характеризирането на лезии, като тези, свързани с новите вирусни заболявания, които се появяват през последното десетилетие: криоглобулинемия и вирус на хепатит С (HCV), вируса ВК, позитивността на маркера С4d при отхвърлянето на трансплантациите, гломеруларни лезии, дължащи се на моноклонален имуноглобулин. Освен това, скорошните техники на молекулярна биология, прилагани при трансплантация на бъбреците, вероятно ще подобрят съответствието между донори и реципиенти и ще третира отхвърлянето на трансплантанта, като проява на генна експресия в бъбречната тъкан. (127).

АДЕКВАТНОСТ НА ПОЛУЧЕНИЯ МАТЕРИАЛ

Броят на гломерулите е основният показател за това дали материала е адекватен за поставяне на правилна диагноза. Той може да бъде различен за различните видове гломерулонефрит. Така например, при фокалните заболявания като фокална сегментна гломерулосклероза може да се

постави от един гломерул, когато съдържа всички изменения. Все пак вероятността да се постави правилна диагноза е право пропорционална на броя на гломерулите (36). Следователно при бъбрек, в който 20% от гломерулите са склерозирали, а в биопсичния материал са попаднали 5 гломерула, вероятността да се изпуснат други увредени гломерули е 35%. Този процент спада на 10%, когато в материала са попаднали 10 гломерула и достига до 1%, когато в материала има 20 гломерула (65, 193). По тази причина повечето автори определят като минимален брой гломерули в материал да бъдат 10, като за достигане на тази бройка е необходимо да се вземат поне 2 материала и да се разделят за светлинно-микроскопско изследване, имунофлуоресценция и електронна микроскопия (192). Понастоящем най-често диагнозата се поставя със светлинно-микроскопско и имунофлуоресцентно изследване. Електронната микроскопия идва в съображение при по нетипични изменения при някои гломерулонефрити (60). От значение за получаването на достатъчно брой гломерули е с какъв размер игла е извършена биопсията. В редица проучвания са направени сравнения на получения материал при бъбречна биопсия извършени с 14G, 16G или 18G. В голямо ретроспективно проучване за период от 1988г. - 2010г. са анализирани данните от 9288 перкутанни биопсии на нативни бъбреци от 26 болници (183). 92% от тях са направени на възрастни пациенти, а при 98% е използван ултразвуков контрол (не става ясно дали е с постоянен ехографски контрол). 62% от биопсиите са извършени с игли 18G и само 14% с игли 14G. Достатъчно количество материал е получен при общо 94% от биопсиите и няма разлика с какъв размер игла е направена биопсията. Въпреки това в 3% от биопсиите не са намерени гломерули, материалите са били сигнификантно малки и са били направени с 18G игли (средно по 9 гломерула на материал) в сравнение с 12 гломерула при игли с размери 14 и 16G. Като допълнение на това проучване (183) и в други проучвания (79, 58, 76, 125,

43) се достига до извода, че когато се използват 18G игли, размера на получения материал е сигнификантно по-малък (9 гломерула спрямо повече от 12 гломерула) и често качеството на материала (броят на интактните гломерули) е лош. Само в едно проучване оценяващо разликите между 14, 16 и 18G автоматични игли (126) се описва, че използването на 18G не резултира само в сигнификантно малкия размер на материала (9 към 11 към 15 гломерула), но е и свързан с по-малък диагностичен успех (53% към 76% към 85%) въпреки, че няма сигнификантна разлика в получените усложнения. Важността на размера на материала не трябва да се подценява, когато се определят гломерулните лезии и тяхната прогноза зависи от степента на измененията (огнищно-сегментна гломерулосклероза, лупусен нефрит, васкулит и бързопрогресиращ гломерулонефрит) (36, 146, 190).

Подобни са резултатите от ретроспективен анализ на извършени 230 пункционни бъбречни биопсии, от които 170 са направени с биопсични игли 16G и 60 с размер на иглата 18G. В 92,7% от биопсиите са съдържали достатъчно брой гломерули. 60% от тези, които са извършени с 18G биопсична игла са били с недостатъчно брой гломерули (90).

В друго ретроспективно проучване с 180 биопсии извършено с 16G биопсични игли само в 2,8% не е получен достатъчен материал за поставяне на диагноза (56).

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ЗА ПУНКЦИОННА БЪБРЕЧНА БИОПСИЯ

Бъбречната биопсия е незаменимо средство за поставяне на диагнозата и лечението на първични и вторични гломерулонефрити.

Показани за бъбречна биопсия са пациенти с нефритен или нефротичен синдром, необяснимо остро и бързопрогресиращо влошаване на бъбречната функция (33, 148). При остро бъбречно увреждане трябва да се изключат обструкция и пре-ренална причина. Изолирана микро- или маркоскопска хематурия с или без протеинурия, както и непостоянна протеинурия са показани за провеждане на пункционна бъбречна биопсия (48). Необяснимото хронично бъбречно увреждане също е състояние показано за провеждане на ПББ. Според биопсичните регистри най-чести са първичните гломерулонефрити (160), като сред тях преобладават ИГА нефропатиите. По отношение на системните заболявания, СЛЕ е най-честата индикация за пункционна бъбречна биопсия защото тя ще определи степента на активност и/или хроничност, както и ефекта от проведеното до момента лечение. Пункционната бъбречна биопсия е от голяма полза при различните видове васкулити, както за определяне тежестта на уврежданията, така и за степента на обратно развитие след лечението. При Захарен диабет (ЗД) извършването на ПББ се мотивира от относително скорошна поява на протеинурия $>1\text{г.}$ и/или рязко влошаване на бъбречната функция с или без активен уринен седимент при липса на другите прояви на микроангиопатия (полиневропатия и ретинопатия). При напреднала бъбречна недостатъчност ПББ е от полза за провеждане на лечение или за определяне на бъбречното заболяване с оглед предстояща трансплантация (79).

Пункционната бъбречна биопсия е необходима и много информативна при бъбречна трансплантация за диференциална диагноза на остро отхвърляне на драфта или развитие на друго заболяване, за диференциална диагноза от завръщане на първичен гломерулонефрит, развитие на гломерулонефрит *de novo* и остра или хронична реакция на отхвърляне (1).

При проследявани пациенти със запазена функция първата индикация за провеждане на пункционна бъбречна биопсия е микроскопска хематурия с протеинурия $>1\text{г./24ч}$. При тези с хронична бъбречна недостатъчност най-важните параметри, които имат значение за извършване на бъбречна биопсия са размерите на бъбреците. Наличието на ЗД или лабораторни отклонения не се смятат за значими. В хода на проследяване на остро бъбречно увреждане (ОБУ) няма установен консенсус за това кога да се направи ПББ - веднага, след 1 седмица или след 4 седмици. При трансплантиран бъбрек първото показание за биопсия е влошаване на бъбречната функция непосредствено след хирургичната интервенция, след това е остро бъбречно увреждане след първоначална добра функция и накрая е бавното влошаване на бъбречната функция и начало на протеинурия от нефротичен тип (52).

Според немски автори най-важните индикации за провеждане на ПББ са остро бъбречно увреждане, протеинурия $\geq 1\text{г./24ч}$. (или 3г./24ч), нефритен уринен седимент, усложнения след трансплантация, олигосимптомни уринни симптоми (изолирана хематурия), както и нефропатия на бременността (182).

Понякога се налага да се вземе решение за провеждане на бъбречна биопсия при пациенти с гранични лабораторни показатели за нарушена бъбречна функция – изолирана микроскопска еритроцитурия, микроскопска еритроцитурия свързана с умерена протеинурия или изолирана протеинурия. По литературни данни при около 25% от възрастните пациенти с микроскопска еритроцитурия и без сигнификантна протеинурия не се доказват хистологични изменения. При останалите случаи се установяват ИгА нефропатия, Синдром на Алпорт, болест на тънките базални мембрани и отлагане на С3 в артериолите. Показанията за бъбречна биопсия се увеличават при пациентите с фамилна анамнеза за

хематурия, епизоди на макроскопска хематурия защото се увеличава вероятността да се установят ИгА нефропатия или Синдром на Алпорт. Авторите определят като гранични размери на бъбречния кортекс не по-малко от 8-10мм. При по-малки размери на кората манипулацията може да създаде технически затруднения, да има слаба диагностична информативност поради наличие на склероза и да има повишен риск от усложнения (12).

Основно 4 групи пациенти са показани за провеждане на пункционна бъбречна биопсия: такива с нефротичен синдром, пациенти с бъбречно заболяване в контекста на системно заболяване, такива с остро бъбречно увреждане и трансплантирани пациенти (84, 139, 199).

За да се намали риска от усложнения е много важно да се познават противопоказанията за пункционна бъбречна биопсия, както и рисковите фактори. В една от първите публикации за ПББ са определени като противопоказани неколаборативни пациенти, такива с хеморагична диатеза, наличие на перинефрален абсцес, аневризма на бъбречна артерия, тумор или голяма бъбречна киста, както и единствен бъбрек (7). Към описаните противопоказания в друга публикация една година по-късно същите автори добавят атеросклероза с калцификати поради ригидни съдове и по-голям риск от кървене, както и не препоръчват биопсия на пациенти с олигурия и високи стойности на урея поради тенденция към уремична хеморагия (8). Според други автори абсолютно противопоказани за провеждане на ПББ са пациенти с вътресъдова коагулопатия, наследствена поликистозна болест, наличие на обструкция на пикочните пътища, хидронефроза, инфекция на горните пикочни пътища. Към относителните противопоказания, при определени условия и налагащи по-голяма внимание са пациентите с влошени кардио-пулмонални заболявания или хемодинамично нестабилни, изразен обезитет, нежелание

на пациента да съдейства, единствен бъбрек, подковообразен бъбрек, двустранно множествени кисти, невъзможност да подпише информирано съгласие, неколаборативен пациент или неспособен да изпълнява инструкциите по време на биопсията, напреднала възраст, тежка артериална хипертония (>160/95mmHg) и бъбречно увреждане. По отношение на рисковите фактори трябва да се имат предвид функционални нарушения на факторите на съсирването – Фактор на Вилебранд, фактор VIII, аномалия на тромбоцитната мембрана, насищане с уремични токсини, които намаляват тромбоцитната агрегация, високи нива на простаглицин и азотен окис, които също са фактори за намаляване на тромбоцитната агрегация. Анемията е друг фактор, който увеличава риска от кървене в състояние на бъбречна увреда. Заболявания като СЛЕ със засягане на артериолите, васкулити, склеродермия, амилоидоза и напреднала диабетна нефропатия са свързани с висок риск от кървене поради интерфериране в първата фаза на съсирването - съдовата и намалява съдовата контракция (1, 71).

УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПЕРКУТАННА БЪБРЕЧНА БИОПСИЯ

С въвеждането през последните 20г. на автоматични устройства за бъбречна биопсия и постоянния ехографски контрол процедурата се превърна във все по-безопасна и гарантираща получаването на адекватен материал, като според някои автори биопсиите са били успешни при 95% от случаите (79, 191, 99, 102, 134, 197).

Тези технически усъвършенствания са довели до увеличаване на безопасността на процедурата: броя на усложненията завършващи със смърт е намалял от 0,12% до 0,09% за последните 50г. (79, 34, 80).

Въпреки това различните автори описват появата на усложнения, които най-общо се разделят на малки и големи. В различните проучвания броя на усложненията зависи от много фактори - дали проучването е ретроспективно или проспективно, типа или размера на иглата, с която е направена биопсията (ръчна, автоматична, 14G, 16G, 18G), броя на взетия материал, времето на поява на усложненията, правилния подбор на пациенти (пациенти с по-висок риск, с бъбречна недостатъчност, недобър антихипертензивен контрол или с коагулопатия) (91, 99, 34, 80, 101, 184, 175, 29, 166, 41, 88, 174) и не на последно място кой е извършил манипулацията-опитен нефролог, специалист, радиолог. Неотдавнашно европейско проучване посочва, че в 60% от центровете бъбречната биопсия се извършва от нефролози, в 30% от рентгенолози и в 5% от нефролози и рентгенолози (43, 16, 80).

В действителност през последните 20г. случаите на смърт след проведена ПББ на нативни бъбреци са извънредно редки, като в най-новите проучвания от различни центрове не са описани подобни случаи (11, 101, 191, 51, 104, 121, 128, 152, 197).

Въпреки усъвършенстваната безопасност на процедурата усложненията от значимо клинично кървене се среща в средно 4%-7% от биопсиите. (79, 34).

В по-нови проучвания се съобщава за 25% до повече от 30% на подобни усложнения въпреки използването на новите технологии (99, 172, 151, 46).

Макар, че болшинството от усложненията претърпяват спонтанно обратно развитие и не се налагат допълнителни интервенции, при повече от 9% от биопсиите усложнението може да бъде по-тежко с потенциално застрашаване живота на пациента, което да доведе до необходимост от интервенция (194, 34). В повечето от случаите това може да бъде само

трансфузия на кръвни продукти, но необходимостта от по-голяма интервенция, като хирургическо лечение или ангиография с емболизация макар и рядко се случва при повече от 0,8% от биопсиите (194, 99, 34). Най-тежкото усложнение довело до смъртта на пациента след бъбречна биопсия се съобщава в 0,1% (99).

МАЛКИ УСЛОЖНЕНИЯ

Кървене

Асимптомен хематом

Микро- или макроскопска хематурия

Анемия (спадане на Хб. ≥ 1 г/л.)

Болка (>12ч.)

Субкапсуларен хематом, който компресира съдовете, води до повишаване нивото на ренин и повишава АН (Page kidney)

Периренална инфекция

Артерио-венозна фистула

ГОЛЕМИ УСЛОЖНЕНИЯ

Кървене

Хематом, който изисква хемотрансфузия или друга инвазивна процедура

Обструкция на пик. пътища с или без ОБУ

Хипотония свързана с кървене

Нефректомия

Сепсис

Перфорация на други органи и/или кръвоносни съдове

Смърт

СПЕЦИФИЧНИ СИМПТОМИ И ЗНАЦИ СЛЕД БИОПСИЯ

Лумбална болка: това е най-честото оплакване след биопсията след преминаване ефекта на упойката. Най-често тя не изисква допълнителна медикация. Понякога появата на силна болка може да бъде

проява на започващо голямо усложнение и трябва да се направят допълнителни диагностични изследвания.

Микроскопска хематурия: това е много често усложнение при тази манипулация, обикновено е асимптомна и изчезва спонтанно след няколко дни (5).

Макроскопска хематурия: настъпва при около 3% от биопсиите и нормално изчезва след няколко часа или дни. Понякога може да доведе до значимо спадане на хемоглобина и да наложи извършване на хемотрансфузия или в по-редки случаи да се образува съсирек с или без увреждане на бъбречната функция. Обратно, персистирането на макроскопската хематурия повече от 3 дни предполага развитие на голямо усложнение, като например артерио-венозна фистула (13).

Остра анемия: намаляването на хемоглобиновото ниво $\geq 1\text{g/dl}$. се среща при 50% от неусложнените бъбречни биопсии (16), докато при спадане $\geq 2\text{g/dl}$. се среща при 10% от неусложнените биопсии и следователно се свързва с повишен риск от усложнения (74).

Периренален хематом: наличието на асимптомнен хематом е често срещано усложнение при ехографски преглед след бъбречна биопсия, който не се определя като истинско усложнение. Проспективни проучвания доказват, че периреналния хематом се установяват в 90% от пациентите в първите 24-72ч. след биопсията, докато този процент намалява до 15% веднага след биопсията. Повечето от периреналните хематоми са малки, асимптомни и се резорбират в следващите няколко месеца. Само в 2% от случаите те могат да причинят клинично значими усложнения като лумбална болка, намаляване на хемоглобиновата концентрация или да се наложи хемотрансфузия. Докато липсата на хематом до първия час в голяма степен предопределя липсата на усложнения (6).

При пациентите, които нямат усложнения в първия час, в 95% от случаите не развиват големи усложнения. Наличието на хематом предвещава развитие на голямо усложнение при 43% от пациентите. Затова рутинното ехографско изследване до първия час след бъбречната биопсия има голямо значение за определяне на лечение без усложнения (188).

Артерио-венозна фистула: рядко срещано усложнение резултат от нарушаване целостта на съдовата стена. Няма клинична изява и в повечето случаи изчезва спонтанно (153). В редки случаи артерио-венозната фистула може да доведе до развитие на аневризма, която може да се изяви клинично с високо артериално налягане, сърдечни и бъбречни увреждания. Важни признаци, които насочват към това усложнение са наличие на макроскопска хематурия, коремен шум и палпаторен трил (4, 198). За потвърждаване на диагнозата се изискват Доплер ехография, ЯМР или ангиография. Лечението на симптоматичните случаи се основава на суперселективна транскатетърна артериална емболизация или в по-редките случаи хирургично лечение (57, 90).

Рискови фактори за кървене

Усъвършенстването на пункционната бъбречна биопсия през годините води до намаляване на броя на усложненията и подобряване качеството на получения материал. Въпреки това инвазивния характер на манипулацията, както и редица предразполагащи фактори стоят в основата на развитие на усложнения. В редица проучвания се правят най-често ретроспективни анализи за голям период от време на фактори довели до усложнения. В едно такова проучване за 15 годишен период с цел

определяне на рисковите фактори за кървене след пункционна бъбречна биопсия са анализирани данните при 2563 пациента, от които 1499 са били планови и 1064 са били по спешност. Голямо кървене е наблюдавано по-често при спешните пациенти в сравнение с тези с планова бъбречна биопсия (3,4% vs 1,1%; $P < 0,001$). Интересен факт от проучването е, че един от биопсираниите пациенти е починал. При малка група от пациенти приемания Аспирин не е спиран преди манипулацията. Изследователите правят извода, че голямо кървене се наблюдава по-често при спешни пациенти в сравнение с планови пациенти. Според тях приема на Аспирин не е повлиял за развитието на повече усложнения (83). В допълнение на горния извод са резултатите от ретроспективен мета-анализ на данните от 34 проучвания за усложненията след биопсия на нативен бъбрек. Направен е анализ на 9474 биопсии, където освен по-големия риск от големи усложнения при спешни пациенти са вкарани като критерии размера на биопсичната игла, бъбречната функция, възрастта, пола и САН. От получените резултати е установено, че значимо по-често хемотрансфузии са извършени при използване на по-голяма биопсична игла (14G) (157), при пациенти с остро бъбречно увреждане, влошена бъбречна функция (креатинин $\geq 2,0\text{mg/dl}$), възраст $\geq 40\text{г.}$, $\geq 50\%$ жени и пациенти с високо САН (34). Според авторите пункционната бъбречна биопсия на нативни бъбреци с автоматична игла и постоянен ехографски контрол се свързва с относително малък риск от макроскопска хематурия и извършване на хемотрансфузия. Когато се използва по-малък размер игла, когато може пациентите да бъдат селектирани честотата на усложненията намалява.

Пациентите с клирънс на креатинин 59-30мл./мин./1,73 кв.м. са с 5 пъти по-голям риск от развитие на усложнения, а пациентите с гломерулна филтрация под 30мл./мин./1,73кв.м. са с 16 пъти по-голям риск за усложнения в сравнение с тези с гломерулна филтрация над 60мл./мин./

1,73кв.м. Резултатите са от ретроспективен анализ на голям брой бъбречни биопсии на нативни бъбреци на деца и възрастни (181). Влошената бъбречна функция е определен като най-важен рисков фактор за кървене при биопсия на нативни и трансплантирани бъбреци (178).

В различните центрове се използват различни размери биопсични игли. Най-често се използват такива с размери 14, 16 и 18 Gauge. При направено проспективно проучване на две групи пациенти със сходни клинично-лабораторни параметри биопсирани с 14 и 16G биопсични игли е установено, че усложненията са повече, когато биопсиите са извършени с по-голям размер игла (30).

Размерът на биопсичните игли е бил акцент в анализа на друга група изследователи, които са съпоставили различни данни на две групи пациенти – в първата група са биопсирани с 14G Tru-cut ръчна биопсична игла, а във втората с 18G автоматична биопсична игла. От получените резултати се стига до извода, че получените усложнения (малки и големи) са много по-чести във първата група пациенти биопсирани с 14G игла (19).

За разлика от досегашните изводи за рисковите фактори за развитие на усложнения не по-малко значение имат тромбоцитопенията и статуса на пациента, които са едни от най-важните фактори за развитие на усложнения след бъбречна биопсия (189). Докато серумния креатинин, обезитета, артериалната хипертония, размерите на бъбрека, размерите на иглата и броя на пункциите не са прогностичен фактор за големи усложнения. Направен е ретроспективен анализ на група от 100 пациента и при 26 от тях са установени малки и големи усложнения вкл. една нефректомия (163).

За това, че между артериалната хипертония, предишна антикоагулантна или антиагрегантна терапия и настъпилите усложнения след бъбречна биопсия няма връзка се съобщава въз основа на анализ от

180 биопсии. В 5,6% от случаите са установени усложнения, като в нито един от тях не се е наложила хирургична интервенция и не е установен случай на смърт след манипулацията (24).

За безопасния профил на пункционната бъбречна биопсия и липса на големи усложнения се съобщава в анализ на 101 бъбречни биопсии извършени до леглото на пациента. Манипулацията е проведена с преносим ехографски апарат, автоматично биопсично устройство и биопсична игла 15G. Направения анализ показва, че направените по този начин бъбречни биопсии осигуряват адекватно количество материал и усложненията не са повече от литературните данни. С по-голям риск са били пациентите с тромбоцитопения и нарушена коагулация (122).

С развитието на биопсичната техника през годините - използване на автоматични биопсични устройства и постоянен ехографски контрол, повечето автори определят бъбречната биопсия, като безопасна и ефикасна за поставяне на диагноза. Като противопоказание за провеждане на бъбречна биопсия се смята единствения бъбрек. В ретроспективен анализ на 544 биопсии извършени на нативни и трансплантирани са установени общо усложнения при 5,3% от случаите. Преходна макроскопска хематурия е наблюдавана при 4,4% от случаите и хематом е наблюдаван при 1,3%, като не е имало случай на загуба на бъбречна функция или смърт. Същевременно са направени 9 биопсии на пациенти с единствен бъбрек, които са били внимателно подбрани, като при осем от тях манипулацията е била успешна. Само при един пациент е наблюдавана преходна макроскопска хематурия, като други усложнения не са били наблюдавани. Благоприятните резултати са стимулирали авторите в посока да се провеждат повече биопсии на единствен бъбрек на некомплицирани възрастни пациенти и са си поставили за цел да увеличат броя на биопсиите на единствен бъбрек при неселектирани пациенти (105).

Към досегашните фактори отговорни за развитие на усложнения се приема, че значение могат да имат диастолното налягане $\geq 90\text{mm/Hg}$, тромбоцити $\leq 120 \times 10^3$ и урея (BUN) $\geq 60\text{mg/dl}$. Те са независими рискови фактори за развитие на големи усложнения след пункционна бъбречна биопсия. Този извод е резултат от анализа на данните от направени бъбречни биопсии с автоматично устройство и постоянен ехографски контрол и получени 110 усложнения, от които 14 големи (185).

Предвид инвазивността и риска от усложнения пункционната бъбречна биопсия на нативен бъбрек се провежда основно на пациенти, които са хоспитализирани в нефрологични отделения. В резултат на все по-малко настъпващи усложнения - малки и големи след манипулацията все повече центрове провеждат бъбречна биопсия на амбулаторни пациенти при определени условия.

Съпоставени са направените лабораторни изследвания преди бъбречна биопсия, количеството и качеството на взетия материал и получените усложнения на хоспитализирани и амбулаторни пациенти. Установено е, че при втората група пациенти е имало сигнификантно по-малко усложнения, като всички са се манифестирали до 8-ия час. Само при 14% от тях се наложило периода за наблюдение да бъде по-дълъг, поради което са били хоспитализирани. Според получените резултати усложненията при амбулаторните пациенти са по-малко и бъбречната биопсия е безопасна при подбрани пациенти. Като рискови фактори за развитие на усложнения са определени ниския брой тромбоцити и хемодиализното лечение. Не е установена връзка с броя на пункциите, а само с размера на иглите (166).

Според някои автори усложненията се развиват основно до 8-ия час (87), докато според други проучвания до 24-ия час се манифестират около 1/3 от усложненията и наблюдението трябва да продължи до края на

първото денонощие (188). Освен това в зависимост от усложненията и времето за тяхната поява са изследвани възможността и риска от изписване на строго избрани пациенти в деня на биопсията. Тази ранна дехоспитализация е в основата на няколко други проучвания и все още е обект на дебати (50, 72, 100, 104, 119, 169).

Подобни резултати се представят при две групи пациенти с направени бъбречни биопсии при еднакви условия – хоспитализирани и амбулаторни. Втората група е била разделена на 2 други групи – такива, които са проследени до 6-ия час и такива, които са проследени до 24-ия час. Всички усложнения, които са установени при пациентите са се развили в рамките на първите 6ч. след биопсията. При подбрани амбулаторни пациенти извършената с автоматична игла бъбречна биопсия е еднакво безопасна и ефикасна, както при хоспитализирани пациенти. Това наблюдение може да бъде в подкрепа на това, че бъбречната биопсия може да се извършва в амбулаторни условия при кратък период на наблюдение (3).

Със сходни резултати Fraser IR и сътр. представят проспективно проучване на бъбречна биопсия при 350 амбулаторни и хоспитализирани пациенти. Качеството на получените материали, както и наблюдаваните усложнения на двете групи са били съпоставими. Авторите правят извода, че пункционната бъбречна биопсия на амбулаторни пациенти е достатъчно сигурна процедура и позволява взимането на адекватни материали (50).

Наблюдението на биопсираните амбулаторни пациенти до 8-ия час след манипулацията е определено за достатъчно в хода на проследяване на две групи пациенти – хоспитализирани и амбулаторни. При първата група наблюдението е продължило в рамките на първите 24ч. Усложненията при двете групи са били сходни – наблюдаван е само асимптомен постбиопсичен хематом. Предвид получените резултати авторите правят

извод, че при подбрани пациенти и квалифицирани специалисти биопсията на амбулаторни пациенти е безопасна процедура и не изисква 24ч. наблюдение (66).

АЛТЕРНАТИВИ НА ПУНКЦИОННАТА БЪБРЕЧНА БИОПСИЯ

ТРАНСЮГУЛАРНА БИОПСИЯ-ПОКАЗАНИЯ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И УСЛОЖНЕНИЯ

Не на всички пациенти, които имат показания за провеждане на бъбречна биопсия може да се извърши перкутанна такава. Като алтернатива на ПББ се явява трансюгуларната бъбречна биопсия (ТЮББ), като са описани различни техники. За I път трансвенозна биопсия е направена през 1965г. от Charles Dotter. (125, 42). Първата ТЮББ е била извършена случайно през 1989г. от Frede'ric Mal в хода на трансюгуларна чернодробна биопсия (97). Катетъра е пропуснал чернодробната вена и е навлязъл в дясната бъбречна вена, която е по-къса и върви почти вертикално на хилуса. Впоследствие редица публикации описват успехите на ТЮББ (98, 155, 138).

Перкутанната бъбречна биопсия под ехографски или КТ контрол е стандартна процедура за получаване на бъбречна тъкан. При нея се взимат гломерули от кората, като не се засягат големите съдове в медулата и хилуса. Все пак пунктирането на бъбречната капсула създава условия за развитие на усложнения от сигнификантно кървене, както и от образуване на периренален хематом и макроскопска хематурия. В 6,4% от биопсиите се развиват големи усложнения, които налагат хемотрансфузия или друга интервенция (106). Индикациите за провеждане на бъбречна биопсия

включват остро бъбречно увреждане, хронично бъбречно увреждане, нефротичен синдром, протеинурия с или без други заболявания (162). Около 5% от пациентите, които са показани за бъбречна биопсия, са противопоказани за пункционна биопсия. Индикациите за трансюгуларен достъп включват коагулопатия, прием на орален антикоагулант, биопсия на единствен или единствен работещ бъбрек, подковообразен бъбрек, едновременни чернодробна и бъбречна биопсия, болестно затлъстяване и неуспешна перкутанна биопсия, невъзможност за лежане по корем, неколаборативни пациенти, пациенти в реанимационни отделения с дихателна асистенция, асцит, малки бъбреци, артериална хипертония с лош контрол (97, 162, 106, 2). Трансвенозният достъп има някои теоретични предимства при високо рискови пациенти. Първото е, че се избягва пункцията на бъбречната капсула и се намалява риска от голямо кървене. Второто предимство се състои във връщане на устройството във венозната система при поява на кървене след взимане на материала (159). Недостатъците на този метод се състоят в нарушаване на целостта на медуларния паренхим с последващ риск от нараняване на големи централни съдове. Съобщенията за големи усложнения са в големи вариации - от 1 до 40% (32, 85). Има няколко неща, които могат да се оптимизират с цел намаляване на усложненията при тази манипулация. На първо място трябва да се канюлира дясна бъбречна вена поради по-късата си дължина и е с по-добър ъгъл на достъп до бъбрека от долната празна вена (125, 2). На второ място е необходимо да се избягват с биопсичната канюла засягането на големи венозни съдове в долния полюс. По този начин се намалява риска от големи усложнения от кървене (50). На последно място е необходимо ъгъла на биопсичната игла да бъде насочен задно латерално за да се избегне пробождане на дебелото черво (172).

Най-често докладваното усложнение е перфорация на капсулата. В голяма част от случаите се развива масивна хематурия. В други случаи се образува ретроперитонеален хематом, който нормално се ограничава от ефекта на тампонада от околната мастна тъкан (111). Интересен факт е, че не е намерена корелация между броя на биопсичните взимания и броя на големите усложнения (163). Все пак при тези серии се съобщава за голям риск от перфорация на капсулата.

При перкутанна бъбречна биопсия рискът от развитие на артериовенозна фистула (АВФ) е от 1% до 18% (162), като в 80% от случаите тя претърпяват спонтанно обратно развитие. По литературни данни няма докладван случай на развитие на АВФ непосредствено след ТЮББ. Описан е само един случай на разрушаване на бъбречна чашка довел до масивно кървене наложило емболизация. В други 2 публикации се съобщава за два случая поотделно за развитие на артерио-калициеална фистула наложила емболизация (162, 181). Въпреки, че трансвенозният достъп е широко препоръчван, като по-безопасен в сравнение с перкутанната биопсия (168), този случай показва, че големи усложнения с масивно кървене може да се развият при тази методика. Въпреки техническите усъвършенствания насочени към намаляване на риска (взима се материал само през дисталната интерлобарна медуларна вена), цялата техника остава „кървава“ процедура с респект към артериалната анатомия. Освен това при сега съществуващите данни остава неясна истината за степента на развитие на големи усложнения при провеждане на ТЮББ (125).

Спадането на хемоглобина при кървене след ТЮББ е условие за бързо провеждане на ангиография. Веднъж доказана ангиографски една АВФ се провежда транскатетърна емболизация с микроспирала като лечебно мероприятие (125).

Първоначално при провеждането на ТЮББ е била използвана модифицирана трансюгуларна биопсична игла за чернодробна биопсия на Colapinto, като са провеждани мултиорганни биопсии - освен на бъбрек, също на сърце и черен дроб (32, 158, 148).

С развитие на техниката през годините се въвежда Quickscore side cut needle biopsy system (Cook, Letchworth, UK) (странично-режеща биопсична игла Quickscore), която позволява автоматично взимане на материал. Предпочита се дясната вътрешна югуларна вена поради по директния ход спрямо долната празна вена (148).

По отношение на усложненията техният процент е относително висок, но пациентите имат също така висок риск за конвенционална перкутанна биопсия. Могат да бъдат разделени на големи и малки. Големите усложнения се изразяват в масивно кървене, което налага инвазивно лечение най-често с емболизация с микроспирала. Перфорацията на капсулата също може да бъде в основата на голямо кървене, като в някои публикации процентът на това усложнение достига до 90% (2). В повечето случаи е необходимо кръвопреливане. Освен това се съобщава за средно изразена контраст индуцирано бъбречно заболяване (КИБЗ) след проведено ТЮББ (108). Селекцията на болните и оптимизацията на процедурата са изключително важни за избягване на големи усложнения (108).

В повечето публикации се описва, че провеждането на трансюгуларна бъбречна биопсия се извършва от интервенционален радиолог. В ретроспективно проучване публикувано през 2010г. е описан опита от извършени трансюгуларни бъбречни биопсии от обучен по Академична програма интервенционален нефролог на високо-рискови пациенти, които са били с противопоказания за провеждане на пункционна бъбречна биопсия: хеморагична диатеза, чернодробни заболявания,

затлъстяване. При тези пациенти е преценено, че трансюгуларната бъбречна биопсия е безопасна и ефективна процедура. Показание за бъбречна биопсия са били остро или хронично бъбречно увреждане. Всички те са извършени от интервенционален нефролог. В 87% от тях е получен адекватен материал за поставяне на диагноза. В 13% от биопсиите не е получен материал и се е наложила хемотрансфузия, без нужда от емболизация или нефректомия. Не е имало смъртен случай. Резултатите показват, че трансюгуларна бъбречна биопсия може да се извърши от добре обучен интервенционален нефролог, не само от радиолог и да се получи адекватен материал за поставяне на диагноза (158).

Трансюгуларната бъбречна биопсия е относително щадяща и ефективна процедура, особено при пациенти с коагулопатии и тромбоцитопении (111), която осигурява поставяне на хистологична диагноза и при други групи високо-рискови пациенти и допринася за последващото лечение на пациента (179).

ЛАПАРОСКОПСКА БЪБРЕЧНА БИОПСИЯ - ПОКАЗАНИЯ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И УСЛОЖНЕНИЯ

Бъбречната биопсия остава основно средство и най-често независима диагностична процедура за оценка на протеинурия и/или за неясно бъбречно заболяване. В от 5-20% от направените пункционни бъбречни биопсии не се получава адекватен материал за поставяне на хистологична диагноза (195). Нерядко се срещат трудности при достигане на бъбрека при ПББ - малък или по-голям бъбрек, екстремно наднормено тегло, неколаборативни пациенти, мускулно-скелетни контрактури дължащи на церебрална парализа. Относителните противопоказания за

ПББ са неуспешна ПББ, наличие на аневризма на бъбречна артерия, екстремно наднормено тегло, неколаборативни пациенти, недобре контролирана артериална хипертония (АХ), коагулопатия, пациенти последователи на Свидетелите на Йехова, ектопични, малки или единствен бъбрек (40, 54). При тези пациенти се предпочита взимане на бъбречна биопсия под директна визуализация. В миналото на тези пациенти е провеждана открита бъбречна биопсия, но тя се свързва с по-голям риск за следоперативни усложнения и възпаления (161). С усъвършенстването на лапароскопската техника, понастоящем развитието на лапароскопската бъбречна биопсия (ЛБП) осигурява минимално инвазивна алтернатива на откритата бъбречна биопсия. Въпреки, че хирургичния достъп изисква обща анестезия, неговото предимство е в това, че откриването на бъбрека, взимането на биопсия и хемостазата се осъществяват под директен визуален контрол по един контролиран начин.

Използвайки изцяло ретроперитонеална лапароскопска техника методиката осигурява при 100% от пациентите взимане на достатъчно материал за получаване на хистологична диагноза. Не са наблюдавани големи усложнения от кървене или хематурия налагащи допълнителни мероприятия. Също така не е провеждана и хемотрансфузия (93). Според друг център загубата на кръв след манипулацията може да достигне до 2000мл. (165).

Техниката се състои в достигане ретроперитонеално с лапароскопа до бъбрека през 2 технически отвора. Долният полюс на бъбрека се достига с тъпа дисекция (по тъп начин), с лапароскопски биопсичен инструмент се взима материал и се прави хемостаза по стандартна техника.

Според редица автори лапароскопската бъбречна биопсия е безопасен, надежден и минимално инвазивен алтернативен метод на откритата биопсия на бъбрек за пациенти, на които е противопоказано

провеждането на перкутанна биопсия, както и на амбулаторни пациенти (149).

Едностранна лапароендоскопска (ретроперитонеоскопска) хирургия (ЕЛЕХ) е технически по усъвършенстван вариант на лапароскопската бъбречна биопсия. Според различни автори това е по-безопасна манипулация с минимални козметични дефекти резултат от развитието на лапароскопската техника в последните 20г. Извършването на бъбречна биопсия по този начин осигурява в 100% от случаите материал годен за поставяне на хистологична диагноза (109, 115).

Показанията за провеждане на ЕЛЕХ са екстремно затлъстяване, неуспешни предишни опити за перкутанна бъбречна биопсия, недобре контролирана артериална хипертония, единствен бъбрек или коагулопатия. Показанията за провеждане на бъбречна биопсия са протеинурия и/или влошена бъбречна функция. Процедурата се осъществява от един оператор, като пациентите са били в странично положение. Извършени са с 2,5см. разрез с ретроперитонеален достъп през триъгълника на Petit (намира се между последното 12-то ребро и crista illiaca). Използва се 5мм. биопсичен форцепс за получаване на материала при директен визуален контрол. Хемостазата се извършва със сонда с Аргонов лъч и е приложена оксидирана регенерирана целулозна марля.

Според автори при извършване на бъбречни биопсии по този начин е постигнат успех при всички пациенти. Средно оперативното време е било 52,64 мин., загубата на кръв е била минимална и средния престой в болницата е бил между 12 и 24ч. Никой от пациентите не е получавал наркотична или друга съпътстваща аналгезия. При никой от пациентите не са установени постоперативни усложнения.

Според авторите ЕЛЕХ е надеждна и сигурна техника (100% успешна), лесна за усвояване и предлага субективни козметични предимства на пациента. Минималната нужда от хоспитализация след ЕЛЕХ е допълнително предимство пред лапароскопската бъбречна биопсия. Авторите смятат, че при правилни индикации (изразено затлъстяване, неуспешни предишни опити за перкутанна бъбречна биопсия, недобре контролирана артериална хипертония, единствен бъбрек или коагулопатия) ЕЛЕХ е добра алтернатива на лапароскопската бъбречна биопсия. С минимална ретроперитонеална дисекция се постига по-бързо идентифициране на бъбрека, осъществява се бъбречна биопсия и хемостаза, като се постига максимална безопасност и сравнително кратък период от време (115, 25, 107, 108, 94).

По различна техника е използвана при трансперитонеална лапароскопски асистирана бъбречна биопсия (ТПЛАББ). Пациентите са били неподходящи за пункционна бъбречна биопсия. До бъбрека се достига трансперитонеално през 3 отвора, посредством 16G полуавтоматична биопсична игла се взима материал от кората. Направена е хемостаза на мястото на пункцията чрез натиск с марля. При всички биопсии е получен достатъчно материал за поставяне на диагноза.

При нито един от пациентите не е настъпило интраоперативно усложнение, не е извършена хемотранфузия и не е настъпило голямо усложнение. Това прави ТПЛАББ на бъбрека безопасна и прецизна процедура за получаване на кортикална тъкан с минимална загуба на кръв. Макар, че трансперитонеалната лапароскопски асистирана биопсия е хирургична процедура и изисква пълна анестезия, то тя е добра алтернатива на откритата бъбречна биопсия на пациенти, които са с относителни или абсолютни противопоказания за пункционна бъбречна биопсия (9).

БЪБРЕЧНИ БИОПСИИ ПРИ ВЪЗРАСТНИ И МНОГО ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ

През последните години се отбелязва увеличаване на бъбречните биопсии при пациенти на 80г. и повече години. Това е демографска подгрупа с повече или по-малко предварително описана клиничко-морфологична връзка между намереното от бъбречните биопсии и клиничните синдроми. При анализ на базата данни от направени биопсии включително на пациенти на 80 и повече години от много центрове са намерени сигнификантни разлики в спектъра от заболявания при много възрастните не само сравнявайки с проучвания с възрастни и деца, но също така е сравнено с проучвания от бъбречни биопсии при групи на възрастни пациенти. Бързопрогресиращия гломерулонефрит е бил най-често срещаната диагноза при пациентите на 80 и повече години. Въпреки че мембранозния гломерулонефрит е най-честата причина на нефротичен синдром в проучванията за възрастни пациенти (от 23% до 38%) и проучванията за пълнолетни (от 35% до 40%), само при 15% от пациентите, които са на 80 и повече години с нефротичен синдром се установява мембранозен гломерулонефрит. Общо, в поне 40 от 100 направени биопсии при много възрастни пациенти показват, че бъбречния статус би се подобрил от проведено лечение. В резултат се установяват разлики между клиничните прояви и очакваните диагнози в сравнение с това, което е намерено като резултат от направените биопсии при пациенти на 80 и повече години (119).

Интереса към групата на много възрастните пациенти е накарал група изследватели да направи сравнение на резултатите от биопсиите с тези на пациенти на възраст между 60 и 61г., които са биопсирани по

същото време. Освен това са анализирани причините за бъбречните заболявания и тяхната клинична проява при много възрастни пациенти, които са подложени на нативна бъбречна биопсия.

По отношение на индикациите за бъбречна биопсия най-голям процент пациенти са били тези с остро бъбречно увреждане 46,4%, следвани от хронично прогресивно бъбречно увреждане при 23,8%, нефротичен синдром при 13,2%, нефротичен синдром с остро бъбречно увреждане при 9,4% и изолирана протеинурия при 5,5%. Олиго-имунния гломерулонефрит е бил най-чест като диагноза -19%, следван от вторична огнищна фокална и сегментна гломерулосклероза при артериална хипертония 7,6%, хипертонична нефросклероза 7,1%, ИгА нефропатия 7,1% и мембранозен гломерулонефрит 7,1%. Сравнявайки с контролната група се вижда, че пациентите с олиго-имунен гломерулонефрит са повече, докато тези с диабетна гломерулосклероза и мембранозен гломерулонефрит намаляват честотата си при много възрастните. Като извод се посочва, че биопсията е ценен диагностичен инструмент, който би предложил в клинични условия потенциално максимална полза. Напредналата възраст сама по себе си не след много време ще бъде смятана за контраиндикация за бъбречна биопсия. Възрастните хора (хора на 65 и повече години) в САЩ през 2003г. са били 26 млн. или 12% от населението. През 2030г. се очаква те да нараснат на 72млн., което ще отговаря на 20% от населението. Пациентите на 85 и повече години са били през 2003г. 1,6% от общата популация, което представлява 4,7млн. Очаква се те да достигнат до 9,6 млн. до 2030г. и да се удвоят отново до 20,9 млн. през 2050г. С увеличаване на живота много възрастни пациенти живеят по-дълго време с остри или хронични бъбречни заболявания. В частност бъбречните заболявания общо се увеличават при възрастните пациенти. Прогресивно намаляващата гломерулна филтрация (ГФ) с

възрастта или в хода на сърдечно-съдови или други системни заболявания, както и потенциално нефротоксичния ефект на медикаментите може да допринесе за увеличаване на случаите на бъбречни заболявания при тази група пациенти. Скорошни проучвания с ограничен брой много възрастни пациенти изказват предположение, че бъбречната биопсия може да осигури сигнификантна диагностична и прогностична информация водеща до промяна на терапията при цели 40% от пациентите (67).

Редица проучвания са фокусирани върху намирането на бъбречни биопсии при възрастни, като повечето от тях приемат като възрастни пациенти такива на възраст от над 60г. или 65г. (40, 49, 61, 190, 167,145, 112, 81, 114, 116).

Само 2 от тези проучвания включват подробен анализ на пациенти по-възрастни от 80г., но техния брой е ограничен (61, 150). Някои от тези проучвания съдържат относително малко пациенти и клиничното представяне и показанията за бъбречна биопсия не са ясно дефинирани. През последните 2 десетилетия само едно проучване се насочва в намирането на бъбречни биопсии при много възрастни пациенти (>80г.) за само 100 пациента без ясно изразени индикации за биопсия (119).

Острото бъбречно увреждане (ОБУ) е най-често срещаната индикация за бъбречна биопсия в това проучване. В друго проучване с подобна по възраст група ОБУ е на второ място изпреварено от нефротичен синдром, като в него острият нефритен синдром и бързо прогресиращото бъбречно увреждане са класирани по-отделно (136). Ако тези 2 групи бяха определени като ОБУ, както е в първото проучване то това състояние би било най-честата индикация за бъбречна биопсия. Според други проучвания върху биопсии при пациенти на възраст между 60 и 65 годишна възраст (49, 152, 37, 61, 150, 188, 39), нефротичната протеинурия е най-честата причина за бъбречна биопсия следвана от ОБУ.

Според доклад на Испанския регистър за гломерулонефрити (89), ОБУ е най-честата причина за бъбречна биопсия при възрастни ако ОБУ и острия нефритен синдром се включат в една група. Въпреки това, трябва да се посочи, че при повечето възрастни пациенти с ОБУ може би не се налага провеждане на бъбречна биопсия (95). При 76% от всички пациенти с острата тубулна некроза, пререналното или обструктивното остро бъбречно увреждане са диагностицирани само по клинични признаци (87). Въпреки, че при 2/3 от пациентите се доказва наличие на сходство между клинична и биопсична диагноза в останалата една трета от пациентите над 60г. биопсичната диагноза е различна в сравнение с клиничните прояви (61). Само 5% от пациентите с ОБУ са с диагностицирана остра тубулна некроза и са били показани изцяло за бъбречна биопсия по мнение на насочващите нефролози.

Мембранозната нефропатия, амилоидозата и минималните гломерулни увреждания са най-честите диагнози при много възрастни пациенти с нефротичен синдром. Тези резултатите се потвърждават от много други проучвания с пациенти по-възрастни от 65г. (190, 112, 39, 150, 20, 78, 38, 54). Все пак, в тях и в други изследвания се описва относително по-висока честота на фокална огнищно-сегментна гломерулна склероза с нефротичен синдром при пациенти над 65г. възраст (152, 143, 78). Възможно е значителният брой от тези пациенти да са неразпознати вторични форми свързани с артериална хипертония, затлъстяване или други състояния. Само 5 пациента от проучването са с диагностицирана първична фокална огнищно-сегментна гломерулосклероза защото авторите са изключили вторичните форми. В действителност повечето от пациентите са с хипертонична нефроангиосклероза. Една трета са с нефротичен тип протеинурия (средно над 3,368г. за тази група). Изглежда, че високата протеинурия при пациентите с дългогодишна артериална

хипертония се приема от клиницистите, като нетипично и достатъчно основание за провеждане на бъбречна биопсия.

Малкото усложнения при много възрастните пациенти в сравнение с групата с диабетна нефросклероза (3 срещу 19%) и с вторична фокална сегментна гломерулна склероза в сравнение със затлъстяване (0 срещу 5%) показват различните клинични прояви и диагностични въпроси в групата на много възрастните пациенти. Затлъстяването е независим рисков фактор за вторична фокална сегментна гломерулна склероза (47).

Любопитното е, че олиго-имунния гломерулонефрит е една от честите диагнози установявани с бъбречна биопсия, който представлява почти 19% от всички диагнози. За сравнение в контролната група пациенти между 60 и 61г. възраст този брой е 7%. Високата честота на този полулунен гломерулонефрит е докладвана и от много други автори (119, 112, 185, 150, 89) включително и от авторите Naas et al (61), които установяват, че олиго-имунния гломерулонефрит е причина за ОБУ при 27% от пациентите над 80г. възраст. В това проучване също е доказан олиго-имунен гломерулонефрит при 10% от биопсираните пациенти, които са били с хронично прогресиращо бъбречно увреждане. При 29,3% от тези пациенти са установени клинични прояви на белодробна патология. Тази диагноза е много често срещана сред тази възрастова група и данните показват колко е важна бъбречната биопсия за бързо поставяне на диагнозата и ранното започване на имunosупресивно лечение.

Бъбречната биопсия при много възрастни пациенти осигурява ценна информация относно диагнозата и прогнозата на различни клинични състояния в частност ОБУ и нефротичен синдром и не се асоциира с повишаване риска от усложнения (119, 135). Въпреки това са необходими проспективни проучвания за да се определи степента на разпространение на нефротичния синдром, бъбречната недостатъчност и други бъбречни

заболявания при много възрастни пациенти и да се определи ролята на бъбречната биопсия. Тя не носи допълнителен риск при много възрастните пациенти, но когато има съпътстваща бъбречна недостатъчност този риск се увеличава (86).

В анализ от Японския регистър за бъбречни биопсии са анализирани данните на бъбречните заболявания при възрастни японски пациенти (≥ 65 г.), както и много възрастни (≥ 80 г.) за период от 4г. Целта на проучването е била да се изследват причините за бъбречни заболявания и тяхната клинична проява при възрастни пациенти, на които са направени бъбречни биопсии. Описани са данните на общо 2802 нативни бъбречни биопсии на възрастни пациенти, които са били сравнени с тези на контролна група от 7416 пациента подредени по възраст от 20 до 64г. възраст и регистрирани в регистъра за същия период. Индикациите за биопсия са били нефротичен синдром при 36,2 при възрастните и 50,7% при много възрастните пациенти; хроничен нефритен синдром съответно при 31,8% и 17,4% и остро бъбречно увреждане съответно при 16,2% и 22,5%. Първично бъбречно заболяване е била най-честата диагноза следвана от MPO-ANCA-положителен нефрит, IgA нефропатия и диабетна нефропатия. При първичните гломерулонефрити освен, където влиза и IgA нефропатия, мембранозния гломерулонефрит е сред най-честите хистологични типове, следван от IgA нефропатия и гломерулонефрит с минимални гломерулни увреждания. В сравнение с контролната група се установява, че мембранозния гломерулонефрит, MPO-ANCA-положителен нефрит и амилоидната нефропатия са по-често срещани при възрастни пациенти, а IgA нефропатията е по-рядко срещана. Колкото до нефротичния синдром мембранозния гломерулонефрит остава най-честия хистологичен вариант при възрастни следван от нефротичен синдром при минимални гломерулни увреждания, диабетна нефропатия, амилоидна

нефропатия и фокална и сегментна гломерулосклероза. Съществува огромно противоречие между съотношението протеинурия/креатинин и дневна (прясна) протеинурия след 7-та декада от живота. Според авторите, бъбречната биопсия е еднакво ценен диагностичен инструмент, както при възрастните, така и при много възрастните пациенти от Япония. За в бъдеще ще бъдат развити клиничните насоки при възрастни пациенти с бъбречно заболяване (194).

В анализ за причините за нефротичен синдром при възрастни пациенти (≥ 65 г. възраст) е установено след проведена бъбречна биопсия, че най-голям е броят на пациентите с мембранозен ГН (МБГН), следвани от тези с минимални изменения при ИНС (МИИНС), огнищно-сегментна гломерулна склероза (ОСГС) и мембранопротрофиеративен гломерулонефрит (МпГН). От проведеното патогенетично лечение до пълно ремисия са достигнали пациентите с МИИНС, докато при другите морфологични варианти е била достигната частична и пълна ремисия. Рецидив е наблюдаван при около половината от пациентите с МИИНС и при двама с МБГН. В хода на лечението и наблюдението при пациентите са установени различни усложнения вкл. възпалителни усложнения и смърт. Според изследвателите проведеното лечение на първични гломерулопатии на възрастни пациенти доказани с бъбречна биопсия е довело при повечето от тях до благоприятно развитие на заболяването. Развилите се инфекциозни усложнения особено при пациентите с МИИНС налагат промяна в клиничните насоки за лечение при възрастни пациенти с нефротичен синдром (193).

В друго проучване на биопсирани пациенти на възраст ≥ 65 г. поради история за бъбречно заболяване, в $\frac{1}{4}$ от пациентите е диагностицирано системно бъбречното заболяване, а при останалите първичен гломерулонефрит. 90 пациента са имали тубулоинтерстициални

увреждания, а при 21 известна васкулитна патология. В сравнение с по-млада група пациенти се доказва, че амилоидозата, мембранозната нефропатия, васкулита и диабетната нефропатия са много по-чести като находка при възрастните пациенти. Най-много гломерулни синдроми, като нефротичния синдром и бързопрогресиращия гломерулонефрит предполагат да бъдат по-добре лекувани. Установена е висока честота на гломерулосклероза, както самостоятелно, така и асоциирана с други лезии. Гломерулосклерозата изглежда от исхемичен тип и може би представлява отделно съществуваща причина за патология при възрастни (112).

От направени бъбречни биопсии на много възрастни пациенти (≥ 80 г.) е установено, че водеща причина е нефротичен синдром. На второ място е била протеинурия без нефротичен синдром и на последна място е било остро бързо увреждане (ОБУ). При пациентите не са описани сериозни усложнения свързани с биопсията. От хистологичните изследвания най-много са били пациентите с МБГН следвани от МИИНС и различни други диагнози. Хистологичното описание е помогнало да се определи прогнозата на заболяването, както и да се избере правилното лечение (130).

Нефротичният синдром е причина за бъбречна биопсия при друга група възрастни пациенти. Интересното при тези пациенти е, че доказването му често се забавя поради съпътстващи други заболявания, като конгестивна сърдечна недостатъчност или венозна недостатъчност. Нерядко появата на НС може да бъде резултат от паранеопластичен процес и затова е необходимо преди провеждане на бъбречна биопсия да се направят подробни изследвания за търсене на малигнен процес. Най-честата диагноза, която се намира е МБГН, следвана от ОСГС, диабетна нефропатия и амилоидоза. Бъбречната биопсия е необходима и безопасна

процедура при тази възрастова група, но въпреки това риска е по-висок в сравнение с по-млади пациенти (180).

Мембранозната нефропатия е най-често срещаната диагноза при първичен ГН при проучване на възрастни пациенти, докато при вторичните гломерулопатии най-чести са формите с ANCA асоцииран васкулит (205, 202).

Вида на морфологичните промени играят важна роля за прогнозата на бъбречните заболявания. В допълнение масивната протеинурия, АХ и влошената бъбречна функция са известни рискови фактори за развитие на терминална бъбречна недостатъчност при пациенти с първичен ГН. Високата възраст е сигнификантен рисков фактор за смърт при тези пациенти (28). Необходимостта от бъбрек - заместваща терапия по време на бъбречната биопсия е независим рисков фактор за достигане до терминална бъбречна недостатъчност и смърт при възрастните пациенти. Това налага повече внимание в терапевтичното поведение при този контингент пациенти (202).

При анализ на 1065 биопсии направени на пациенти с остро бъбречно увреждане (ОБУ) на възраст 60 и повече години е установено, че при 259 индикация за провеждане на манипулацията е остро бъбречно увреждане (ОБУ). Острият интерстициален нефрит (ОИН) е втората диагноза след олиго-имунния бързопрогресиращ гломерулонефрит с или без артериит (140). Подобни са резултатите от Испанския Регистър, от които става ясно, че случаите на ОБУ са с най-висока честота в групата на пациентите ≥ 65 г. възраст в сравнение с групите на децата и тези в зряла възраст. Втората по честота диагноза установена с бъбречна биопсия отново е ОИН (88). За разлика от острата тубуларна некроза, която е най-честата причина за бъбречното увреждане, ОИН е известно, че има висок потенциал за обратно развитие ако е идентифициран рано. Особено важно

е да бъдат разпознати формите, които протичат олиго-симптомно въпреки наличието на извънбъбречни симптоми като треска, артралгия, кожен обрив, периферна еозинофилия. Ранното поставяне на диагнозата и провеждане на лечение с кортикостероиди (КС) е от съществено значение за постигане на обратно развитие (141). Диагнозата на ОИН често се поставя емперично въз основа на клиничната картина (например един случай на остра бъбречна недостатъчност (ОБН) придружен от състояние на фебрилитет и обрив, периферна еозинофилия и липса на протеинурия), но истинска диагностика на ОИН може да се направи само с бъбречна биопсия (110). В действителност, както става най-често, при липса на клинични или лабораторни изследвания за ОИН, значението на бъбречната биопсия, за диагностициране на ОИН като причина за ОБУ не може да бъде подценявана. Биопсията не само потвърждава патологичната диагноза, но също може да осигури информация за тежестта на увреждането, активността спрямо хроничните изменения на лезията и присъствието на други значителни гломерулни или съдови аномалии, които могат да повлияят на решението за лечение (136).

През последните близо 15-20г. все повече се установява увеличаване честотата на ОБУ и по-специално на доказване на остър интерстициален нефрит (ОИН) от проведените ПББ. За периода от 16г. се съобщава за 3 пъти по-голяма честота на тези пациенти. Най-драматичното увеличение на ОИН се наблюдава при пациенти в напреднала възраст, като почти 8-кратно увеличение в ОИН се наблюдава при тези ≥ 65 години (55), докато според други автори за период от 8г. при 24,3% от пациентите ≥ 60 г. възраст повод за бъбречна биопсия е ОБУ (61).

От направения анализ на преден план се изведени две възможни обяснения за това нарастване на развитието на ОИН при възрастните пациенти. Първото от тях е по-големия брой бъбречни биопсии на

възрастните хора в сравнение с предишните десетилетия. В испанския регистър, броят на биопсиите извършвани всяка година не се увеличава с времето от анализирани периоди, но средната възраст на пациентите с диагностициран ОИН нараства от 46 години в 1994-1997г. до 61 години в периода 2006-2009г. ($P < 0.001$) (55). Това предполага, че броят на биопсиите направени при пациенти в напреднала възраст се повишила в сравнение с другите възрастови групи. Последните доклади показват, че бъбречни биопсии, както в напреднала възраст (> 65 години) така и при много възрастни (> 80 години) пациенти са безопасни и е по-вероятно да се установят показатели за лечение заболявания. (77, 67). Както ОБУ е най-честата индикация за бъбречна биопсия при пациенти в напреднала възраст и представлява 25-50% от всички биопсии в тази възрастова група (67, 119, 61) така не е изненадващо, че се установяват все повече случаи на ОИН. В серия от хистопатологични находки при възрастни пациенти в САЩ, бъбречна биопсия за ОБУ > 60 години ОИН се описва при 19% от биопсиите (60).

Второто обяснение за повишаването на ОИН при възрастни пациенти в испански регистър се обяснява с "неконтролирано" и "увеличено" използване на антибиотици и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) през последните две десетилетия (172). Употребата на НСПВС и антибиотици се е увеличила, като нарастващото разпространение на ОИН също повдига въпроса за това дали, подобно на други части на света, е налице значително увеличение на употребата и на инхибитори на протонната помпа (ИПП) в испанските болници, които съставят регистър. Въпреки че действителните биопсии доказващи ОИН с инхибитори на протонната помпа остава нисък, ИПП понастоящем стоят като една от водещите причини за ОИН поради експоненциално увеличаване на използването на тези лекарства за меки и

неодобри показания (17). Предишни изследвания са показали по-висока чувствителност към развитие на ОИН при използване на НСПВС сред възрастните хора (17) и подобно на високата чувствителност към ИПП може също така да съществува в тази възрастова група.

Медикаментозно индуциран ОИН е обект на анализ, при който се установява, че 70% от пациентите са развили заболяването след лечение с различни групи медикаменти. Най-голям е процентът на пациентите след лечение с антибиотици, на второ място са тези, които са лекувани с ИПП и на трето място са пациентите лекувани с НСПВС. Трите най-често срещани медикамента са Омепразол (12%), следван от амоксицилин (8%) и ципрофлоксацин (8%). Пациентите с ИПП са по-възрастни и по-дълго време са приемали медикамента. Повторната биопсия след бм. показва, че пълно обратно развитие се наблюдава при 49% от пациентите след проведено лечение с кортикостероиди (КС) (117).

Интересно сравнение между 2 групи пациенти – такива ≤ 60 г. възраст и ≥ 60 г. възраст по отношение развитие на ОИН. Доказва се, че по-възрастните развиват ОИН след лечение с ИПП, докато при по-младите в основата са автоимунни или системни заболявания. От медикаментите водеща роля имат пеницилин и омепразол (118).

През настоящето столетие приемането на различни химически агенти и медикаменти увеличава многократно процента на пациентите с ОИН. Наркотиците са в основата на 70% - 90% от доказаните с биопсия ИН, като в по-слабо развитите страни достигат до 50%, а в развитите страни е 78% от пациентите. Поради неспецифичните симптоми провеждането на ПББ е в основния начин за поставяне на диагнозата. Честотата на медикаментозно индуцирания ОИН изглежда се увеличава, особено при пациенти в старческа възраст, при които бъбречната биопсия е недостатъчно използвана, а идентифицирането на причинителя може да

бъде усложнено от полифармация. Бързото спиране на медикаментите може да подобри прогнозата и медикаментозно обусловеното ОБУ трябва да подозира при остро увреждане на бъбреците. (123).

Бъбречните заболявания засягат все повече хората в напреднала възраст, което е свързано с развитието на медицината и удължаване на продължителността на живот. Бъбречната биопсия при тези пациенти (≥ 65 г. възраст) представлява ценен инструмент за получаване на точна диагноза, но голяма част от нефролозите се въздържат от нейното провеждане при тази група болни. От ретроспективен анализ на показанията и резултатите от бъбречна биопсия, както и усложненията от тях при пациенти над 65-годишна възраст за период от 2003г. до 2014г. в един център се достига до извода, че манипулацията е еднакво ценна, както в общата популация, а рискът от хеморагични усложнения може да бъде толкова нисък, колкото при по-млади пациенти. Всички биопсии са направена под ехографски контрол с помощта на полуавтоматични биопсични игли (179).

Групата пациенти на 65г. е обект на анализ от различни изследователи. При сравняване на показанията за бъбречна биопсия и получените диагнози е установено, че най-често основание за провеждане на манипулацията при възрастни пациенти е протеинурията от нефротичен тип без хематурия, а най-честата диагноза е МГН. Най-честите диагнози са: мембранозен гломерулонефрит (18,2%), фокална сегментна склероза (17,3%), амилоидоза (13,9%) и олиго-имунен гломерулонефрит (12,8%). В заключение авторите изтъкват, че протеинурията е най-честа причина за бъбречна биопсия. Относително високата честота на потенциално лечими бъбречни заболявания при възрастни пациенти налагат важността на бъбречната биопсия при тези пациенти (137).

ПУНКЦИОННИ БЪБРЕЧНИ БИОПСИИ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Захарния диабет (ЗД) е заболяване, което засяга все повече хора в света. Приема се, че развитието на Диабетна нефропатия (ДН) може да се появи след около 5г. при пациенти с I тип на ЗД и по-рано при пациенти с II тип. Основният неинвазивен лабораторен маркер за доказване на ДН е изследването на микроалбинурията. Понастоящем бъбречната биопсия е показана при пациенти с диабет при съмнение за наличие на нефропатии, различни от Диабетна нефропатия (ДН). Резултатите от бъбречните биопсии при пациенти с диабет са направили възможно класификацията на заболяванията в три основни групи, свързани с различни прогностични признаци: диабетна нефропатия, недиабетично бъбречно заболяване (НДБУ) и насложено недиабетно заболяване върху предшестваща диабетна нефропатия. При пациенти със ЗД тип 2 с по-висока степен на съмнение за наличие на НДБУ провеждането на бъбречна биопсия е необходимост. Важно е да се идентифицират и разграничат тези заболявания на ранен етап, за да се предотврати прогресията им и потенциалните усложнения. Поради това е препоръчително по-широко приложение на биопсия (176). Националната бъбречна Фондация (NKF) и Американската Диабетна Асоциация (ADA) препоръчват на пациентите с Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) и Захарен диабет да се провежда скрининг всяка година за диабетна нефропатия, като тя трябва да започне на 5-тата година от откриването на ЗДИЗТ и веднага след установяване на ЗД НИЗТ (124).

Веднъж доказана албинурията е необходимо да се потърси друго заболяване, различно от ЗД, което би могло да доведе до нейната поява, като са докладвани различни други бъбречни заболявания, при пациенти със ЗД. ДН обичайна се развива 10г. след началото на ЗД I тип (103), докато при ЗД II тип е променливо (206).

Не съществуват стандартни критерии за извършване бъбречна биопсия при пациенти със ЗД. Затова понастоящем взимането на такова решение е отговорност на лекуващия лекар (206, 164). Понастоящем, повече от 25% от бъбречните биопсии са на пациенти със ЗД (164). Рязкото повишаване на протеинурията, липсата на диабетна ретинопатия, наличието на хематурия, активен уринен седимент, бързо влошаване на бъбречната функция са подозрителни за друга нефропатия, както и вторична при системно заболяване (206, 64, 24). Следователно нефротичния синдром, уринната активност, нефритния синдром, бързо влошаващата се бъбречна функция, необяснимо бъбречно увреждане при откриване на заболяването, липсата на диабетна ретинопатия са големи индикации за провеждане на бъбречна биопсия. Някои автори приемат, че ретинопатията е индикаторът с най-голяма специфичност за наличие на ДН (196, 62). От друга страна, според други проучвания тя е незадоволителен белег за ДН при пациенти с II тип на ЗД. (142, 96). Поради тази причина бъбречната биопсия се явява златен стандарт за доказване на ДН (14).

Резултатите от бъбречните биопсии при пациенти със ЗД дават възможност да се определят 3 големи групи свързани със различна прогноза: ДН, не-диабетно бъбречно заболяване и насложено върху предшествата ДН не-диабетно бъбречно заболяване. Пациенти с не-диабетна нефропатия, като екстракапилярен гломерулонефрит, гломерулопатия с минимални изменения, криоглобулинемичен нефрит, не-диабетна мембранозна гломерулопатия, фокална гломерулосклероза и ИГА нефропатия са от тези заболявания, при които с промяна в терапията може да се промени изхода на заболяването (183). От преглед на много проучвания авторите определят ИГА нефропатията като най-често срещана

не-диабетна гломерулопатия (152, 35, 129, 82, 68, 161, 144, 184, 113, 173, 139, 75).

Различните възрастови групи се представят с различни клинични форма на нефропатия. Известно е, че нефритния синдром е по-чест при по-млади пациенти, докато нефротичния синдром и ХБЗ са по-чести при възрастни пациенти (206). Началото на развитие на нефропатия при пациентите със ЗД е около 7-10г. (21).

С въвеждането в практиката на ехографията бъбречната биопсия се превърна в лесна и безопасна манипулация. Провеждането ѝ под постоянен ехографски контрол е стандарт за получаване на достатъчно количество материал за поставяне на диагноза (63). Подробния ехографски преглед е сигурен метод за определяне на индикациите за ПББ дори за пациенти с влошена бъбречна функция (69). Понастоящем преобладават малките усложнения (204). В голям мета-анализ с включени повече от 9400 бъбречни биопсии са описани само 3% на макроскопска хематурия, като при 0,9% се наложила хемотрансфузия (34). Тези усложнения не са били третирани като сериозни медицински проблеми и са отзвучали няколко часа след манипулацията. Едно от решенията за намаляване риска от кървене е използване на биопсична игла с по-малък размер, но същевременно да се получат достатъчно голям брой гломерули за поставяне на хистологична диагноза. (63).

Големи усложнения, като емболизация на бъбречна артерия, хирургическа интервенция или смърт са относително малко. Пациентите с висок серумен креатинин, особено жени имат висок процент на усложнения. (188, 32, 34).

Бъбречната биопсия трябва да се избягва при пациенти с риск от кръвотечение, неконтролирано АН или трудно колаборативни пациенти.

При всички тези групи пациенти риска от усложнения се увеличава при провеждане на бъбречна биопсия. (163).

Относителни противопоказания са тежка азотемия, анатомични особености на бъбреците вкл. аневризма на артерията, антикоагулантно лечение, бременност и инфекция на пикочните пътища. (30).

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Да се направи сравнителен анализ на първа и повторна пункционна бъбречна биопсия на болните, хоспитализирани в Клиниката по нефрология към УМБАЛ “Царица Йоанна-ИСУЛ” за периода от м.01.2012г. до м.12.2017г.

1. Анализ на демографските характеристики при двете групи.
2. Анализ на причините за провеждане на ПББ.
3. Анализ на страната /ляво-дясно/ за извършване на биопсията, броя на взиманията.
4. Оценка на количеството на взетия материал и факторите, които имат значение за него.
5. Отчитане на настъпилите усложнения и факторите, които имат значение за тях.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

I. Участници в проучването

Анализирани са данните на следните групи пациенти:

1. Анализирана е болничната документация на 270 пациента разделени както следва:

- 188 пациента с направена ПББ за периода от м.01.2012г.-м.12.2014г.
- 82 пациента с направена реПББ за периода от м.01.2012г.-м.12.2017г., всички хоспитализирани в Клиника по Нефрология към УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“.

2. Данните са анализирани по отношение на полова и възрастова характеристика на биопсираните пациенти и съпоставяне на основните клинични (сistolно АН, диastолно АН) и лабораторни данни (серумен креатинин, креатининов клирънс по MDRD, протеинурия, еритроцитурия, усложнения след ПББ).

Групата с първа бъбречна биопсия (ББ) са 188 пациента със средна възраст $46 \pm 14,88$ години в диапазона 18 - 80г. От тях 101 (53,7%) са мъже и 87 (46,3%) жени. Възрастовата група с най-голяма численост (25) при мъжете е 31-40г., следвана от 51-60г. с 24 пациента, а най-малка (5) – над 70г. При жените с най-голяма численост (21) е възрастовата група 51-60г., следвана от 31-40г. с 19, а най-малка (3) – над 70г.

Групата с повторна ББ са 82 пациента със средна възраст $39,70 \pm 12,07$ години в диапазона 18 – 74 години. От тях 35 (42,7%) са мъже и 47 (57,3%) жени. Възрастовата група с най-голяма численост (11) при мъжете е 41-50г., а най-малка (1) – над 70г. При жените с най-голяма численост (21) е възрастовата група 31-40г., а най-малка (3) – 51-60г. Липсват пациентки над 70г.

3. С оглед уточняване причините за провеждане на първа ПББ и съпоставяне на основните клинични данни (систолично АН, диастолично АН, протеинурия, пол, възраст и давност на заболяването) беше разгледана документацията на 188 пациента.

ИЗСЛЕДВАН КОНТИНГЕНТ

За целите на проучването беше анализирана болничната документация на 188 пациента с направена ПББ за периода от м.01.2012г.-м.12.2014г., както и на 82 пациента с направена реПББ за периода от м.01.2012г.-м.12.2017г., всички хоспитализирани в Клиника по Нефрология към УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“. Бяха анализирани и съпоставени данните за пол и възраст на двете групи пациенти, както и основите клинични данни за систолично АН, диастолично АН и лабораторни данни – креатинин, креатининов клирънс, протеинурия, еритроцитурия, усложнения след ПББ. Групата с първа бъбречна биопсия (ББ) са 188 пациента със средна възраст $46 \pm 14,88$ години в диапазона 18 - 80г. От тях 101 (53,7%) са мъже и 87 (46,3%) жени. Възрастовата група с най-голяма численост (25) при мъжете е 31-40г., следвана от 51-60г. с 24 пациента, а най-малка (5) – над 70г. При жените с най-голяма численост (21) е възрастовата група 51-60г., следвана от 31-40г. с 19, а най-малка (3) – над 70г. Групата с повторна ББ са 82 пациента със средна възраст $39,70 \pm 12,07$ години в диапазона 18 – 74 години. От тях 35 (42,7%) са мъже и 47 (57,3%) жени. Възрастовата група с най-голяма численост (11) при мъжете е 41-50г., а най-малка (1) – над 70г. При жените с най-голяма численост (21) е възрастовата група 31-40г., а най-малка (3) – 51-60г. Липсват пациентки над 70г.

След поставяне на диагнозата при всички пациенти е провеждано патогенетично лечение, комбинирано или монотерапия в променящи се дози и схеми съобразно клиничната картина, морфологичния вариант,

лабораторните резултати, степента на ограничение на бъбречната функция, наличието на протипоказания към отделни групи медикаменти. Използваните патогенетични средства бяха – Метилпреднизолон пулсова или субпулсова доза 7-10mg/kg. телесно тегло продължени от конвенционални дози с Преднизолон или Метилпреднизолон в начална доза 0,5-1mg/kg. телесно тегло, пулсова терапия с Циклофосфамид в пулсова и субпулсова доза 8-10mg/kg. телесно тегло или конвенционално лечение с 1-11,5mg/kg. телесно тегло, антимераболити – Азатиоприн 0,75-1,5 mg/kg. телесно тегло или Микофенолат мофетил в начална доза от 2000mg/24ч. или Циклоспорин А (микросупсензия) – 3-5mg/kg./24ч. при проследяване на суремното ниво. Прицелни нива, сутрин преди първия прием (C0) – 100-170µg/l и два часа след първия прием (C2) – до 800µg/l. Към момента на поставяне на диагнозата 80,9% от пациентите бяха с артериална хипертония, за която приемаха АСЕ-инхибитори или ангиотензин рецепторен блокер като монотерапия или в комбинация с други антихипертензивни медикаменти. По медикоетични съображения същата не беше преустановявана. При всички пациенти беше извършван физикален преглед, бяха изследвани периферна кръвна картина, кръвни биохимични показатели – кръвна захар, креатинин, урея, холестерол, 3-глицериди, електролити, общ белтък, серумен албумин, урина: прясна урина-общо химическо изследване, уринен седимент и количество белтък от прясна урина и 24ч. диуреза. При всички пациенти оценка на бъбречната функция беше определена чрез изчисляване на гломерулната филтрация по формулата MDRD.

ЛАБОРАТОРНИ МЕТОДИ

Всички кръвни и уринни изследвания са извършени в клиничната лаборатория към УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ ЕАД София.

Стандартни лабораторни изследвания

- Биохимични изследвания: креатинин, като за мъже нормалните стойности са 50-133мкмол/л., а за жени са 40-120мкмол/л. Резултатите са отчетени в мерни единици по SI системата.

Апарат – Architect c800

Принцип на метода: Алкално-кинетичен метод с пикрат.

Принципът на метода за измерване на креатинина представлява модификация на кинетичната техника на Jaffe. В присъствие на NaOH пикрат взаимодейства с креатинин, формирайки червен хромофор. Нивото на абсорбцията от хромофор е пропорционално на концентрацията на креатинин в пробата. Абсорбцията се измерва при 500nm.

NaOH

Креатинин + Пикрат \longrightarrow Червен хромофор (абсорбция при 500nm)

Белтък в урина

Апарат – Architect c800

Принцип на метода: Турбидиметричен метод с Benzethonium chloride

Методът се основава на турбодиметрия с предварителна денатурация на белтъците с Benzethonium chloride. Денатурираните протеини в урината придават мътност на пробата, което се отчита при 404nm.

Количеството белтък в урина за 24ч. – липса на протеинурия е при стойности до 0,15g/24ч., лека протеинурия е от 0,16 до 0,50g/24ч., умерена от 0,6 до 3,5g/24ч. и значителна протеинурия е над 3,5g/24ч.

Седимент в урина

Принцип на метода: Микроскопско изследване.

ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Препоръките на KDOQI (Kidney Disease Outcomes and Quality Initiative), публикувани през 2002г., дават възможност за класификация на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) в 5 стадия според степента на бъбречното увреждане и намаляването на гломерулната филтрация (ГФ). Според тях ХБЗ включва следните стадии: 1 – стадий с креатининов клирънс по-голям или равен на $90 \text{ ml/min/1.73m}^2$, 2-и стадий $89\text{-}60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, 3-и стадий $59\text{-}30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, 4-и стадий $29\text{-}15 \text{ ml/min/1.73m}^2$, 5-и стадий под $15 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

През 2012г. бяха публикувани клиничните препоръки на (Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) за проследяване и лечение на ХБЗ. Според новата дефиниция ХБЗ се определя при наличие на нарушения в бъбречната структура и функция, установени за нод 3 месечен период. Белези за бъбречно увреждане са:

- албуминурия над $30\text{mg}/24\text{ч}$.
- промени в уринния седимент, електролити или други нарушения, свързани с тубулни заболявания,
- наличие на хистологични изменения,
- структурни промени, отчетени с образни методи,
- анамнеза за бъбречна трансплантация,
- намаляване на ГФ $<60\text{ml/min/1.73m}^2$.

Стадирането на ХБЗ, според препоръките на KDIGO-2012, се различават от тези, публикувани през 2002г. от KDOQI и са както следва:

ГФ (ml/min/1.73m²)		
G1	над 90	нормална или висока
G2	60-89	леко намалена
G3a	45-59	леко до умерено намалена
G3b	30-44	умерено до силно намалена
G4	15-29	силно намалена
G5	<15	бъбречна недостатъчност

Степени на албуминурия при ХБЗ според K-DIGO-2012				
Албуминурия		Съотношение албумин/креатинин в урината		
Категория	(mg/24ч.)	ACR (mg/mmol)	PCR (mg/g)	
A1	под 30	под 3	под 30	нормално или леко повишена
A2	30-300	3-30	30-300	умерено повишена
A3	над 300	над 30	над 300	значително повишена

Проследяване на ХБЗ

При пациенти с ГФ под 60 ml/min/1.73m² (степен G3a-G5) или с белези на бъбречно увреждане е уместно да се уточнят миналата анамнеза и изследванията за да се прецизира продължителността на бъбречното заболяване. Ако продължителността е над 3 месеца, се приема, че се касае

за ХБЗ, ако тя е под 3 месеца или не може точно да се определи не може да се потвърди наличие на ХБЗ. Болните могат да бъдат или с ХБЗ или с остро бъбречно увреждане или и с двете състояния, което налага допълнително наблюдение и изследвания.

Необходимо е да се направи опит за уточняване на причината за ХБЗ, включително и с фамилна анамнеза, определяне на социални и допълнителни фактори, които могат да се свържат с прогресията на бъбречното заболяване, провеждане на допълнителни медицински, лабораторни, образни и хистологични изследвания. При началните изследвания се препоръчва да се проследи серумният креатинин и ГФ, което е много по-точно, отколкото само определяне на креатинина. Малки отклонения в стойностите на ГФ могат да се наблюдават често и те не винаги са белег за прогресия на бъбречното заболяване.

Тъй като честотата на ХБЗ е с тенденция да нараства през последните години, от съществено значение е ранната диагноза и насочване към нефролог за допълнително диагностично уточняване и провеждане на лечение.

ХБЗ много често не се диагностицира преди развитието на крайната фаза на бъбречната недостатъчност поради липса на съществени клинични оплаквания от страна на пациентите. При напреднала ХБН терапевтичните възможности са крайно ограничени. Те включват ограничаване на прогресията на бъбречната недостатъчност, намаляване на сърдечно-съдовите усложнения, своевременно започване на бъбречно заместващо лечение, подобряване на преживяемостта и качеството на живот на болните.

Ранното насочване на пациента към нефролог и провеждане на неговото обучение би ограничило прогресията и усложненията на реналната инсуфициенция, каквито са артериалната хипертония, анемията,

малнутрицията, остеодистрофията и ацидозата, подобряване на органната дисфункция и коморбидитета.

Инструментални методи:

Пункционна бъбречна биопсия: на всичките пациенти с първа бъбречна биопсия, от които 101 (53,7%) са мъже и 87 (46,3%) жени, както и 82 с реПББ, от които 35(42,7%) са мъже и 47 (57,3%) жени биопсията е направена в Клиниката по Нефрология към УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“-ЕАД, като манипулацията е осъществена след необходимата подготовка на пациента. На тези показани за морфологично уточняване предварително се правят изследвания на коагулационен статус (протромбиново време, АРТТ, INR, както и тромбоцити), кръвна група, скарификационен тест за алергия към Lidocain. След подписване на готова форма за информирано съгласие, непосредствено преди манипулацията е проследено АН, като стойностите не бива да бъдат над 140/90. Предварително на пациентите е спрян приема на антиагреганти (до 7 дни преди биопсията) и прилагането на антикоагуланти (не по-късно от 24ч. преди биопсията). Манипулацията е провеждана от квалифициран специалист-нефролог. Използвано е автоматично биопсично устройство Pro-mag I™ 2.2, биопсична игла с лумен 16G и дължина 150mm., с постоянен водач и под непрекъснат ехографски контрол с ехографски апарат Aloka SSD 3500 и конвексен трансдюсер 2,5-6,0 MHz. Пациентите са поставени в легнало положение по корем върху възглавница под корема за по-добър достъп, като първоначално се оглеждат двата бъбрека за наличие на асиметрия или огнищни процеси, след което се пристъпва към локализиране на мястото на биопсията. След приучване на пациента за адекватен контрол на дишането се прилагат 5-мл. Lidocain 2% подкожно и проводно по хода на биопсичната игла. При спазване на всички правила за асептична подготовка на мястото на биопсията се взимат един или два

материала (в зависимост от това дали материала е достатъчно голям, дали има образуван субкапсуларен хематом и съобразявайки се от субективното състояние на пациента). Материалът се съхранява в контейнер с физиологичен разтвор и се изпраща в Катедра по обща и клинична патология за обработка. На пациента се прилага 1 амп. Dicynon интрамускулно и се налага строг постелен режим в рамките на следващите 24ч., като през първите 2ч. след биопсията е задължително в положение по корем. След визуална преценка на първата урина след манипулацията или в зависимост от наличието или липсата на макроскопска хематурия бе назначаван прием на течности – през устатата или парентерално заедно 1 амп. Са gluconici. През следващите 24ч. периодично са проследявани жизнените показатели – артериално налягане, сърдечна честота. При необходимост бе извършвана контролна ехография на биопсирания бъбрек.

При хистологичната обработка на материала бяха използвани оцветявания с хематоксилин и еозин, PAS, трихромен метод по Masson за доказване на интерстициална и гломерулна склероза, JMS /Jones methenamine silver/ за визуализиране на ГБМ и Congored за амилоид. При имунохистологичното изследване бяха използвани моноспецифични флуорохромирани антисеруми анти-ИгА, анти-ИгМ, анти-ИгГ, анти-ламбда, анти-капа, 3 фракции на комплемента – С1q, С3, С4 и фибрин.

Обработването и изследването на бъбречните биопсии беше проведено в Катедрата по патоанатомия към УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ - ЕАД и Катедра „Обща и клинична патология“ към ВМА гр. София от Проф. В. Минкова.

Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистически пакет IBM SPSS Statistics 23.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$.

1. Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци.
2. Вариационен анализ – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.
3. Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.
4. Алтернативен анализ – за сравняване на относителни дялове.
5. Точен тест на Фишер и тест χ^2 - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
6. Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк – за проверка на разпределението за нормалност.
7. Т-критерий на Стюдънт – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
8. Непараметричен тест на Ман-Уитни – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
9. ROC крива – за определяне прагови стойности на количествени признаци с цел класификация на определени състояния.
10. Бинарна логистична регресия – за количествена оценка влиянието на изследваните фактори.
11. Критерии за валидизация на скрининг тестове

За оценяване **валидността** на скринирация (диагностициращия) тест се използват следните критерии¹:

- Чувствителност;

¹ Е. Шипковенска, Л. Георгиева, Г. Генчев Профилактика на заболяванията, в "Приложна епидемиология и медицина базирана на доказателства". София, Делфи 2002, 121-138.

- Специфичност;
- Положителна предсказваща стойност;
- Отрицателна предсказваща стойност;
- Прецизност (% на верните отговори).

Възможни резултати от теста

Резултати от теста	Със заболяване	Без заболяване	Общо
Положителен	a истински положителни	b фалшиво положителни	a+b
Отрицателен	c фалшиво отрицателни	d истински отрицателни	c+d
Общо	a+c	b+d	a+b+c+d

Чувствителността (Sensitivity) представлява способността на теста да открива лицата със заболяване. Измерва се с вероятността за *позитивен* тест при скринираните *болни* лица:

$$Se = \frac{a}{a + c}$$

Специфичността (Specifity) характеризира способността на теста да открива здравите лица. Измерва се с вероятността за *отрицателен* тест при скринираните *здрави* лица:

$$Sp = \frac{d}{b + d}$$

Положителната предсказваща стойност (Positive predictive value) на теста се измерва с вероятността за *наличие на заболяване* при лицата с *положителен тест*:

$$PV = \frac{a}{a + b}$$

Отрицателната предсказваща стойност (Negative predictive value) на теста се измерва с вероятността за *отсъствие на заболяване* при лицата с *отрицателен тест*:

$$NV = \frac{d}{c + d}$$

Прецизност (Accuracy) – относителен дял на верните отговори:

$$Ac = \frac{a + d}{a + b + c + d}$$

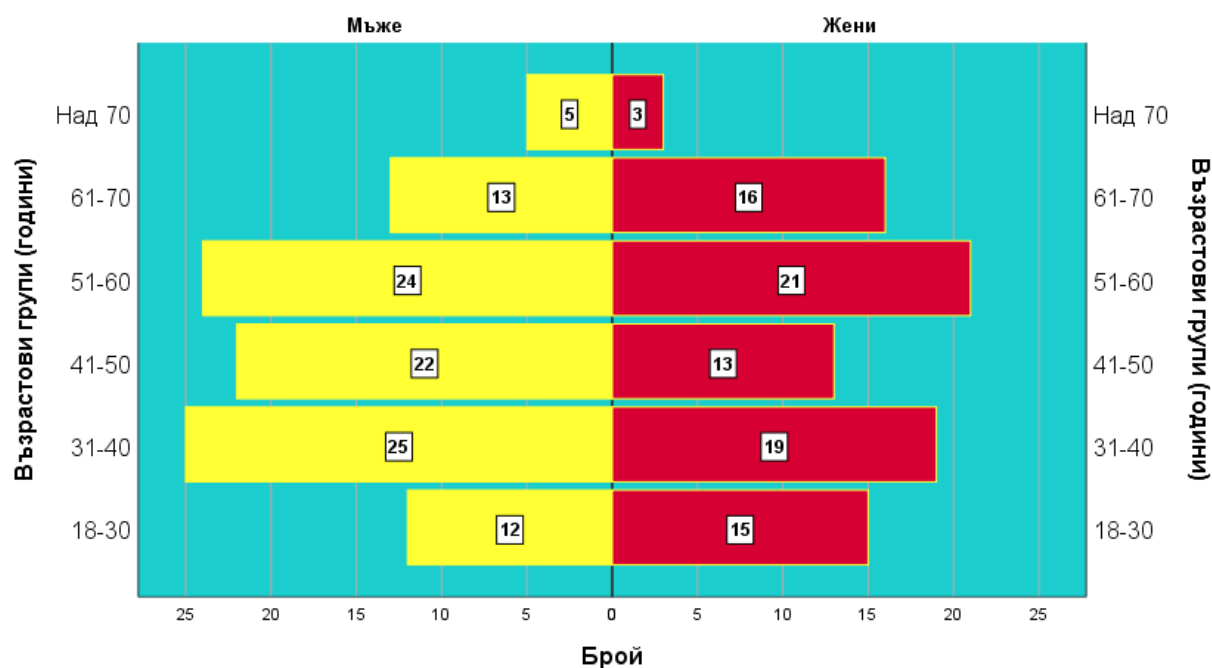
Статистическия анализ е консултиран с проф. Генчо Генчев, завеждащ секция „Биостатистика и медицинска информатика“, МУ-София.

I. РЕЗУЛТАТИ НА ГРУПА С ПББ

I.1. Разпределение според пол и възраст

В нашето проучване са използвани клиничко-лабораторните данни на 188 пациенти.

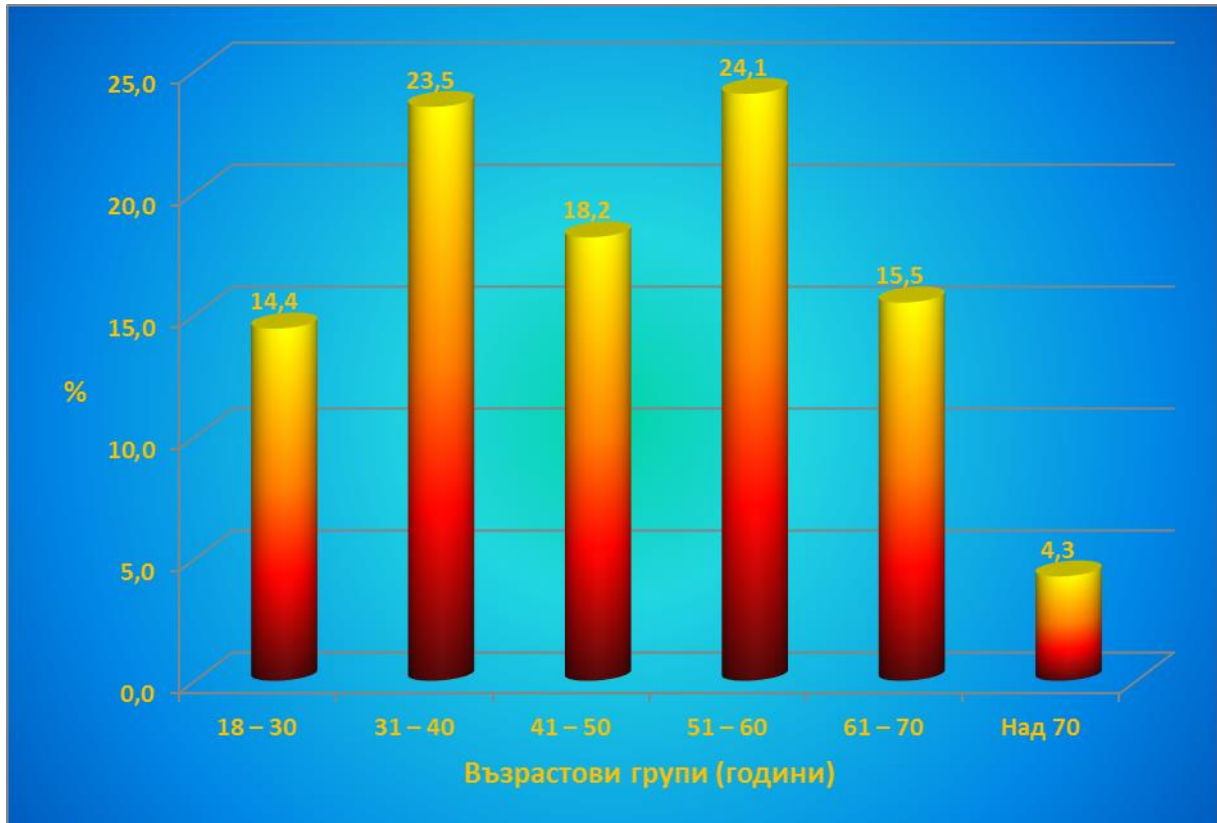
Средната възраст на групата е $46,98 \pm 14,84$ години и е в диапазона от 18 до 80 години. От тях 101 (53,7%) са мъже и 87 (46,3%) жени. Възрастовата група с най-голяма численост (25 болни) при мъжете е 31-40 години, следвана от 51-60 години с 24 пациенти, а с най-малка (5) – над 70 години. При жените с най-голяма численост (21) е възрастова група 51-60 години, следвана от 19 болни между 31 и 40 години и отново както при мъжете най-малък брой са били жените над 70 години, при които е проведена манипулацията (фиг. 1).



Фигура 1: Разпределение на участниците в проучването по пол и възрастови групи

На Фиг. 2 е представено възрастовото разпределение на всички пациентите, при които е проведена първата бъбречна биопсия.

Най-често това са били болни във възрастова група 51-60 години, (24,1%) следвана от 31-40 години с 23,5%, докато с най-нисък (4,3%) са най-възрастните – над 70 години.



Фигура 2: Честотно разпределение на участниците в проучването по възрастови групи

От направения сравнителен анализ на възрастта между двата пола установихме, че няма статистическа разлика между тях по отношение на възрастта за провеждане на първата бъбречна биопсия. /Табл. 1./

Таблица 1: Сравнителен анализ на двата пола по възраст при първата биопсия

Мъже			Жени			P
n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
101	47,15	14,32	87	46,79	15,51	0,870

И при двете групи най-малко ПББ са провеждани както при мъжете, така и при жените над 70 години. Това може да свържем с по-значими изменения в бъбречната тъкан при по-възрастните пациенти като изтънен паренхим, намалени размери на бъбреците, единствен бъбрек, наличие на кисти, разположени в участъците за провеждане на бъбречна биопсия, изразен коморбидитет и др.

В двете групи не беше установена достоверна статистическа разлика по отношение на честотата при провеждане на първата ПББ в нито една възрастова група. /Табл. 2./

Таблица 2: Честотно разпределение по пол и възрастови групи

Възрастови групи (години)	Мъже		Жени		P
	n	%	n	%	
18 – 30	12	11,9	15	17,2	n.s.
31 – 40	25	24,8	19	21,8	n.s.
41 – 50	22	21,8	13	14,9	n.s.
51 – 60	24	23,8	21	24,1	n.s.
61 – 70	13	12,9	16	18,4	n.s.
Над 70	5	5,0	3	3,4	n.s.

I.2. Анализ на клиничко-лабораторните причини за провеждане на ПББ

При направения сравнителен анализ на нашата група за причините за бъбречна биопсия се установи, че протеинурията е била основание за бъбречна биопсия при 168 от пациентите (89,4%). Втори по честота критерий за провеждане на ПББ е артериалната хипертония, която е била намерена при 80,9% от пациентите. Хематурията е била причина при 56,4% от болните, докато влошената бъбречна функция е била намерена при 38,3% от пациентите. Повечето пациенти са имали повече от един клиничен и/или лабораторен критерий, показан за поставяне на морфологична диагноза. **Табл. 3.**

Таблица 3: Честотно разпределение по причини за ПББ

Причини	Не		Да	
	N	%	n	%
АХ	36	19,1	152	80,9
ПУ	20	10,6	168	89,4
Хематурия	82	43,6	106	56,4
ХБН	116	61,7	72	38,3

I.2.1. Анализ на разпределението на клиничко-лабораторните причини за ПББ в различните възрастови групи

За да преценим връзката на АХ като водеща индикация за ПББ и възрастта, пациентите бяха разпределени в 6 възрастови групи: от 18 до 30г. възраст; от 31 до 40г. възраст; от 41 до 50г. възраст; от 51 до 60г. възраст; от 61 до 70г. възраст и пациенти над 70г. възраст.

От направения анализ беше установено, че при пациентите до 30 годишна възраст и между 31 и 40 години артериалната хипертония не е била водещ критерий за ПББ, тъй като по-често този показател е липсвал. За разлика от тях повишеното АН се включва като една от индикациите за

ПББ при пациенти между 41-50г. и тези над 70г. възраст, като разликата е сигнификантна. При останалите възрастови групи не беше установена сигнификантна значимост. Резултатите са представени на **Табл. 4**.

Таблица 4: Честотно разпределение по АХ и възрастови групи

Възрастови групи (години)	АХ – не		АХ - да		P
	n	%	n	%	
18 – 30	13	36,1	14	9,2	<0,01
31 – 40	12	33,3	32	21,1	n.s.
41 – 50	3	8,3	32	21,1	<0,05
51 – 60	5	13,9	40	26,3	n.s.
61 – 70	3	8,3	26	17,1	n.s.
Над 70	0	0	8	5,3	<0,01

При 23 болни от всичките възрастови групи е липсвала протеинурия, като най-често това са били болни между 31-40 години и тези от 41 до 50 години. Протеинурията е била основен показател за манипулацията при пациенти между 51 и 60 години. Като причина за провеждане на ПББ протеинурията беше отчетена с най-висока статистически значима честота при пациентите от 61 до 70 години. При останалите възрастови групи с и без протеинурия не беше установена такава значимост. Данните са представени на **Табл.5**.

Таблица 5: Честотно разпределение по ПУ и възрастови групи

Възрастови групи (години)	ПУ – не		ПУ - да		P
	n	%	n	%	
18 – 30	2	8,7	25	15,2	n.s.
31 – 40	9	39,1	35	21,2	n.s.
41 – 50	6	26,1	29	17,6	n.s.
51 – 60	4	17,4	41	24,8	n.s.
61 – 70	1	4,3	28	17,0	<0,05
Над 70	1	4,3	7	4,2	n.s.

При анализа на другите два клинични и лабораторни критерия за провеждане на ПББ – хематурия и влошена бъбречна функция (наличие или липса) не беше доказана значима статистическа разлика между различните възрастови групи.

Хематурия/еритроцитурия е липсвала при 82 пациента, като това са били най-често болни между 51 и 60 години. С такава находка най-голям е бил относителният дял на пациенти 31 и 40 годишна възраст./ Табл. 6/

Таблица 6: Честотно разпределение по хематурия и възрастови групи

Възрастови групи (години)	Хематурия – не		Хематурия - да		P
	n	%	n	%	
18 – 30	8	9,8	19	17,9	n.s.
31 – 40	16	19,5	28	26,4	n.s.
41 – 50	14	17,1	21	19,8	n.s.
51 – 60	24	29,3	21	19,8	n.s.
61 – 70	14	17,1	15	14,2	n.s.
Над 70	6	7,3	2	1,9	n.s.

Със запазена бъбречна функция по време на първата ПББ са били 98 болни, докато при 72 болни тя е била влошена, като е отчетена и като водеща причина за провеждане на манипулацията.

Провеждане на манипулацията при намалена бъбречна функция бихме могли да приемем като забавено диагностициране на тези болни по различни причини и като неблагоприятен рисков фактор по отношение на ефекта от лечението и прогнозата на заболяването. Може да интерпретираме като относително благоприятен фактор, че болните със запазена бъбречна функция са относително млади и са най-много в групата от 31-40 годишна възраст.

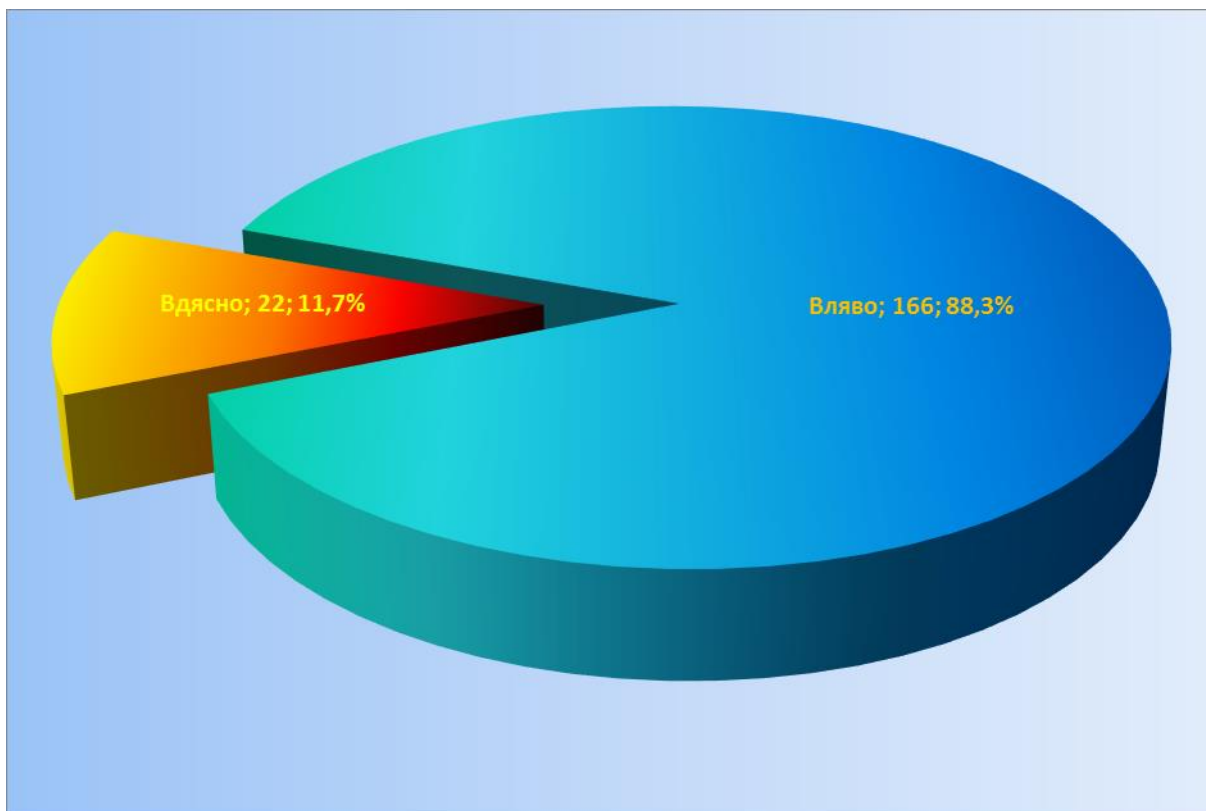
Влошената бъбречна функция е била причина за ПББ най-често при пациенти във възрастовата група 51-60 години. Резултатите са представени на Табл. 7.

Таблица 7: Честотно разпределение по влошена бъбречна функция и възрастови групи

Възрастови групи (години)	Без влошена бър.		С влошена бър.		P
	ф-ия		ф-ия		
	n	%	n	%	
18 – 30	21	18,1	6	8,3	n.s.
31 – 40	29	25,0	15	20,8	n.s.
41 – 50	21	18,1	14	19,4	n.s.
51 – 60	25	21,6	20	27,8	n.s.
61 – 70	17	14,7	12	16,7	n.s.
Над 70	3	2,6	5	6,9	n.s.

I.3. Анализ на локализацията за ПББ.

Обичайно бъбречната биопсия се провежда на левия бъбрек. Това потвърждават и данните от проучването ни. В нашата група пациенти с първа ПББ от левия бъбрек е бил взет материал при 88,3% (166 болни), Относително по-рядко се е налагало манипулацията да се провежда в дясно. Настоящите данни отчитат, че въпреки, че ПББ е рядка в дясно почти при 1/10 от болните се е налагало това решение. Съотношението между ПББ в ляво и в дясно е 7,5:1. (Фиг.3.)



Фигура 3: Честотно разпределение на участниците в проучването по страна на биопсията

За да определим дали по-често ПББ се извършва от дясно при определена възрастова група съпоставихме възрастовите групи и страната за провеждане на биопсията. (Табл. 8). Анализът на данните отчете, че при пациентите в младата възраст от 18-30 години биопсията е провеждана от стандартната страна, препоръчана за манипулацията, докато от десния бъбрек в същата група е взет материал при 4,5% от пациентите. При останалите възрастови групи не беше намерена такава значима статистически достоверна разлика.

Най-често ПББ е извършвана в дясно при болни между 31-40 години и 61-70 години. При направеното сравнение между възрастовите групи над 61г. установихме, че относителният дял на болните с проведена манипулация в дясно е по-голям в сравнение с тези във вляво.

Относителният дял на болните с ПББ в дясно над 51 годишна възраст е по-голям от тези с манипулация в ляво - съотв. 54,5% и 42,2%.

Данните ни дават основания да предположим, че при пациентите над 51г. се налага по-често провеждане на ПББ в дясно, като причините за това могат да бъдат разнообразни и те зависят изцяло от опита и решението на лекаря-специалист.

Таблица 8: Честотно разпределение по страна на биопсията и възрастови групи

Възрастови групи (години)	Вляво		Вдясно		P
	n	%	n	%	
18 – 30	26	15,7	1	4,5	<0,05
31 – 40	38	22,9	6	27,3	n.s.
41 – 50	32	19,3	3	13,6	n.s.
51 – 60	42	25,3	3	13,6	n.s.
61 – 70	23	13,9	6	27,3	n.s.
Над 70	5	3,0	3	13,6	n.s.

I.4. Анализ по брой взет материал и брой гломерули.

В опита да намерим зависимост между броя на взетите материали и възрастта на пациентите анализирахме получените данни.

Установихме, че в различните възрастови групи няма сигнификантна разлика в броя на пациентите, на които са взети един или два материала. От всички анализирани бъбречни биопсии отчетохме, че 3 материала се взимат много рядко и това е било при 4 от пациентите. ($p>0,05$).

Един материал е бил взет най-често при болни между 51 и 60 години, а 2 материала при тези в по-млада възраст между 31 и 40 годишна възраст.

При направения сравнителен анализ един материал е взиман по-често във възрастовите групи от 41 години до над 70 годишна възраст. Резултатите са представени на **Табл. 9**.

Таблица 9: Честотно разпределение по взет материал (пъти) и възрастови групи

Възрастови групи (години)	Взет материал (пъти)					
	1		2		3	
	n	%	n	%	n	%
18 – 30	13	13,7 ^a	14	15,7 ^a	0	0 ^b
31 – 40	18	18,9 ^a	25	28,1 ^a	1	25,0 ^a
41 – 50	20	21,1 ^a	15	16,9 ^a	0	0 ^b
51 – 60	22	23,2 ^a	20	22,5 ^a	3	75,0 ^b
61 – 70	17	17,9 ^a	12	13,5 ^a	0	0 ^a
Над 70	5	5,3 ^a	3	3,4 ^{ac}	0	0 ^{bc}

* - еднаквите букви по хоризонталите указват означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

Заедно с възрастта решихме да потърсим зависимост между броя на пункциите и бъбречната функция.

Установихме, че в относителния дял на болните до 30г. няма значима разлика в броя на пункциите, независимо от бъбречната функция. При пациентите от 31 до 40 годишна възраст с влошена бъбречна функция по-често е изваждан по 1 материал, но резултатът не е статистически значим.

В представения материал броят на пациентите с взет един материал е по-голям във всички възрасти в групата с влошена бъбречна функция с изключение на тези на възраст 51-60 години./ **Табл. 10./**

Таблица 10: Честотно разпределение по взет материал, влошена бъбречна функция и възрастови групи

Възрастови групи (години)	Взет материал (пъти)	Влошена бъбречна функция				P
		Не		Да		
		n	%	n	%	
18 – 30	1	10	47,6	3	50,0	n.s.
	2	11	52,4	3	50,0	n.s.
	3	0	0	0	0	n.s.
31 – 40	1	9	31,0	9	60,0	n.s.
	2	19	65,5	6	40,0	n.s.
	3	1	3,4	0	0,0	n.s.
41 – 50	1	11	52,4	9	64,3	n.s.
	2	10	47,6	5	35,7	n.s.
	3	0	0	0	0	n.s.
51 – 60	1	15	60,0	7	35,0	n.s.
	2	9	36,0	11	55,0	n.s.
	3	1	4,0	2	10,0	n.s.
61 – 70	1	10	58,8	7	58,3	n.s.
	2	7	41,2	5	41,7	n.s.
	3	0	0	0	0	n.s.
Над 70	1	1	33,3	4	80,0	n.s.
	2	2	66,7	1	20,0	n.s.
	3	0	0	0	0	n.s.

За да изясним дали възрастта има значение за качеството на извадения материал анализирахме броя на гломерулите в извадения материал от бъбречната биопсия при различните възрастови групи.

Беше отчетено, че във възрастовата група 51-60г. процентното съотношение на пациентите с повече от 10 гломерула е по-голям, както и, че при болните над 70г. по-често са изваждани под 10 гломерула. /Табл. 11/.

Таблица 11: Честотно разпределение по взет хистологичен материал и възрастови групи (p=0,820)

Възрастови групи (години)	10 гломерула		Под 10 гломерула		P
	n	%	n	%	
18 – 30	16	15,1	11	13,4	n.s.
31 – 40	23	21,7	21	25,6	n.s.
41 – 50	20	18,9	15	18,3	n.s.
51 – 60	28	26,4	17	20,7	n.s.
61 – 70	16	15,1	13	15,9	n.s.
Над 70	3	2,8	5	6,1	n.s.

За да отчетем дали броят на пункциите е свързан с достатъчен материал за анализ съпоставихме тези два параметъра.

Отчетено беше, че по-големият брой пункции дава възможност за изваждане на по-добър материал за хистологична интерпретация. При една пункция при 55 болни /67,1%/ са извадени под 10 гломерула (<0,001), докато при 2 пункции при 59,4 % от пациентите е изваден адекватен за изследване материал (<0,001) /Табл. 12./.

Таблица 12: Честотно разпределение по взет материал (пъти) и хистологичен материал (количество)

Взет материал (пъти)	10 гломерула		Под 10 гломерула		P
	n	%	n	%	
1	40	37,7	55	67,1	<0,001
2	63	59,4	26	31,7	<0,001
3	3	2,8	1	1,2	n.s.

За да определим дали бъбречната функция има значение за качеството на извадения материал съпоставихме стойностите на серумния креатинин при пациенти с извадени под и над 10 гломерула. Установихме, че средната стойност на серумния креатинин при извадени под 10

гломерула е 135,39+/- 116 мкмол/л, а при извадени 10 и повече гломерула е значимо по-висок - 155,8+/-146,8 мкмол/л. /Табл. 13/.

Таблица 13: Сравнителен анализ на серумния креатинин и хистологичния материал

10 гломерула			Под 10 гломерула			P
n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
106	155,80	146,81	82	135,39	116,17	0,473

I.5. Анализ на усложненията при ПББ.

I.5.1 Анализ на брой взет материал и усложнения.

Според литературни данни при част от болните след провеждане на пункционна бъбречна биопсия се установяват различни по вид и степен усложнения.

За да отчетем в каква степен броят на проведените пункции при пациентите има значение за тези усложненията съпоставихме тези данни.

От направения анализ се установи, че при повечето от болните няма усложнения независимо дали пункциите са били 1 или 2.

При групата с 2 пъти взет материал броят на пациентите с макроскопска хематурия или с оформяне на малък хематом след манипулацията беше малко по-висок от тези с една пункция, но без значима статистическа достоверност.

Броят на болните с три пункции е относително малък, като не дава възможност за статистическа обработка, но при нито един от тях не е отчетено усложнение. **Табл. 14.**

Таблица 14: Честотно разпределение по взет материал (пъти) и усложнения

Усложнения	Взет материал (пъти)					
	1		2		3	
	n	%	n	%	n	%
Няма	90	94,7 ^a	80	89,9 ^a	4	100,0 ^b
Еритроцитурия	0	0 ^a	1	1,1 ^a	0	0 ^a
Макроскопска хематурия	1	1,1 ^a	4	4,5 ^a	0	0 ^b
Малък хематом	3	3,2 ^a	4	4,5 ^a	0	0 ^b
Голям хематом	1	1,1 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a
Масивна кръвозагуба	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a

- - еднаквите букви по хоризонталите указват означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

I.5.2. Анализ на брой гломерули в материал и усложнения.

Направен беше опит да се уточни дали броят на гломерулите, отчетени в извадения материал има връзка с честотата и вида на усложненията.

При съпоставяне на броя гломерули в извадения материал и честотата и вида на усложненията не се установи статистически достоверна зависимост, което даде възможност да предположим, че липсва връзка между броя на извадените гломерули и усложненията. **Табл. 15.**

Таблица 15: Честотно разпределение по взет хистологичен материал и усложнения

Усложнения	10 гломерула		Под 10 гломерула		P
	n	%	n	%	
Няма	99	93,4	75	91,5	n.s.
Еритроцитурия	1	0,9	0	0	n.s.

Макроскопска хематурия	2	1,9	3	3,7	n.s.
Малък хематом	4	3,8	3	3,7	n.s.
Голям хематом	0	0	1	1,2	n.s.
Масивна кръвозагуба	0	0	0	0	n.s.

За да анализираме дали възрастта оказва влияние върху честотата и вида на усложненията след бъбречна биопсия съпоставихме отчетените усложнения според възрастовите групи. Броят на намерените усложнения според възрастовите групи беше относително малък, което не позволява да се направят надеждни статистически изводи.

Най-често усложнения са липсвали при пациентите във възрастовите интервали от 31 до 40 години и 51-60 години. Относителният дял на болни с макроскопска хематурия е бил най-голям в млада възраст 18-30 години. Оформяне на малък хематом най-често е било отчетено при групата между 51-60г. Масивна кръвозагуба с необходимост от кръвопреливане не е установено при нито един болен. /Табл. 16/.

Таблица 16: Честотно разпределение по усложнения и възрастови групи

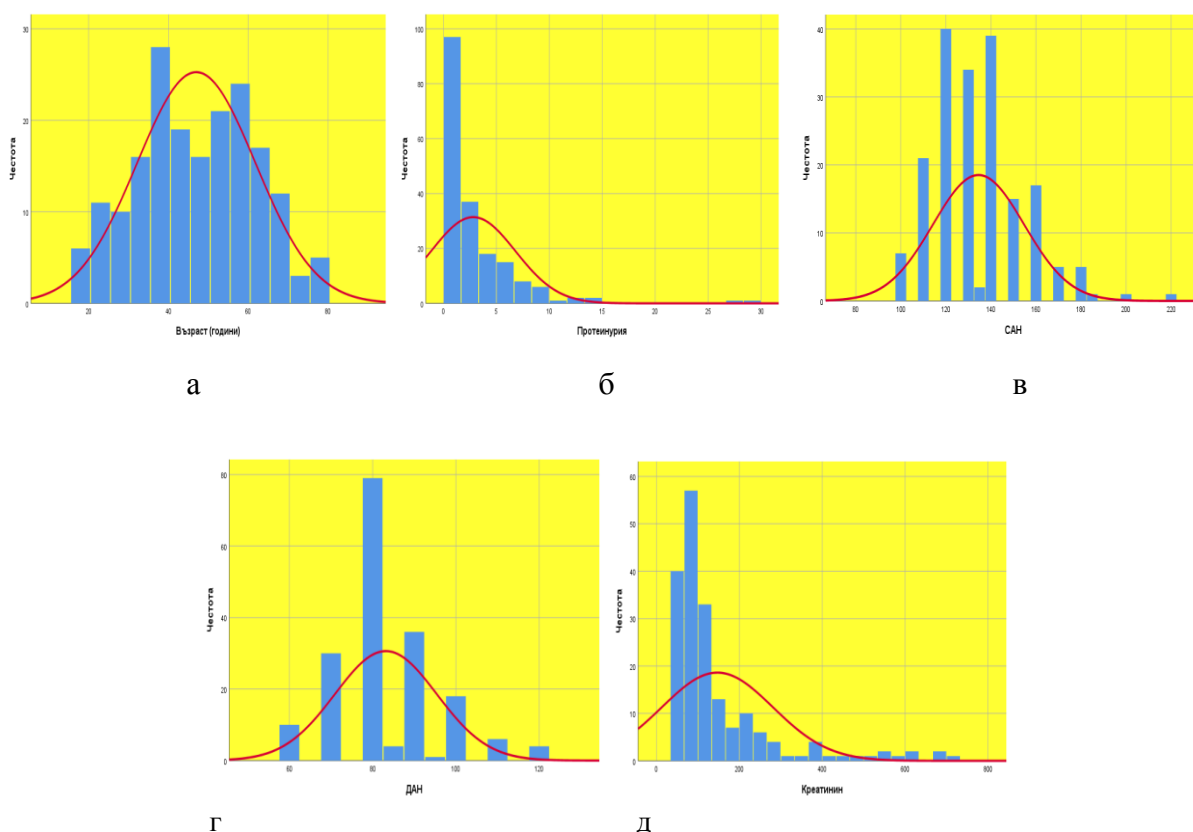
Възрасто ви групи (години)	Усложнения											
	Няма		Еритроцитур ия		Макроскопс ка хематурия		Малък хематом		Голям хематом		Масивна кръвозагуб а	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
18 – 30	25	14,4 ^a	0	0	2	40,0 ^a	0	0 ^b	0	0	0	0
31 – 40	41	23,6 ^a	0	0	1	20,0 ^a	2	28,6 ^a	0	0	0	0
41 – 50	34	19,5 ^a	0	0	0	0 ^b	0	0 ^b	1	100,0	0	0
51 – 60	41	23,6 ^a	0	0	1	20,0 ^a	3	42,9 ^a	0	0	0	0
61 – 70	26	14,9 ^a	1	100,0	0	0 ^{bc}	2	28,6 ^{bc}	0	0	0	0
Над 70	7	4,0 ^a	0	0	1	20,0 ^{bc}	0	0 ^{bc}	0	0	0	0

* - еднаквите букви по хоризонталите указват означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

** - усложненията еритроцитурия, голям хематом и масивна кръвозагуба не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

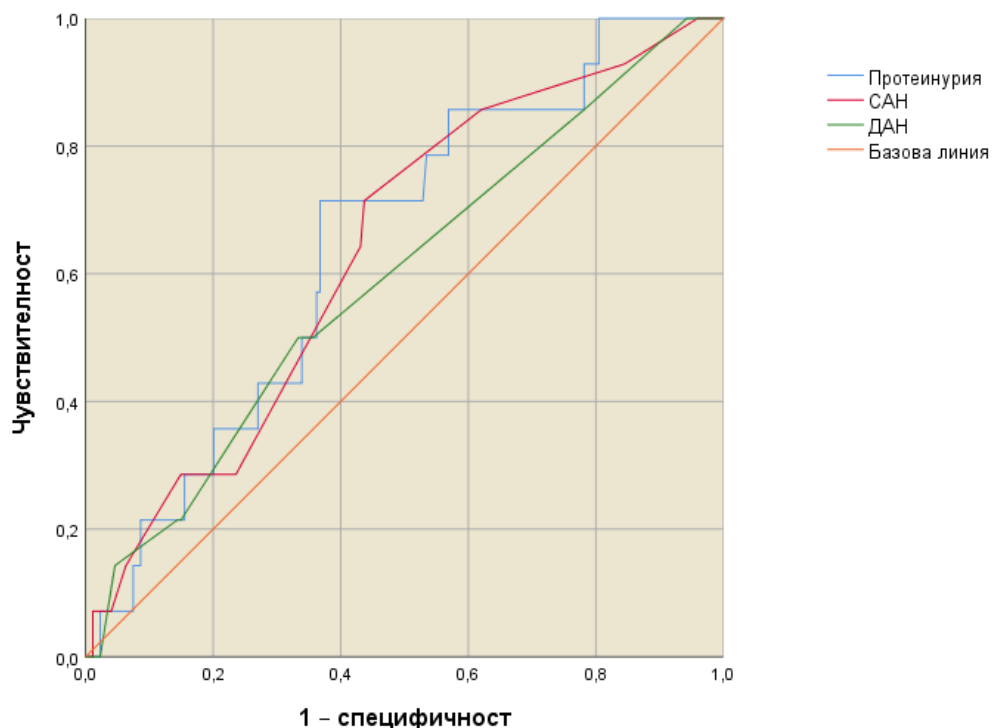
1.5.2. Оценка на факторите, влияещи върху риска за възникване на усложнения

За да оценим факторите, които влияят върху риска от усложнения при провеждане на пункционна бъбречна биопсия приложихме множествен бинарен логистичен регресионен анализ. От изследваните количествени показатели – възраст, протеинурия, систолично артериално налягане, диастолично артериално налягане и серумен креатинин установихме, че само възрастта е фактор за развитие на усложнения. (фиг. 4).

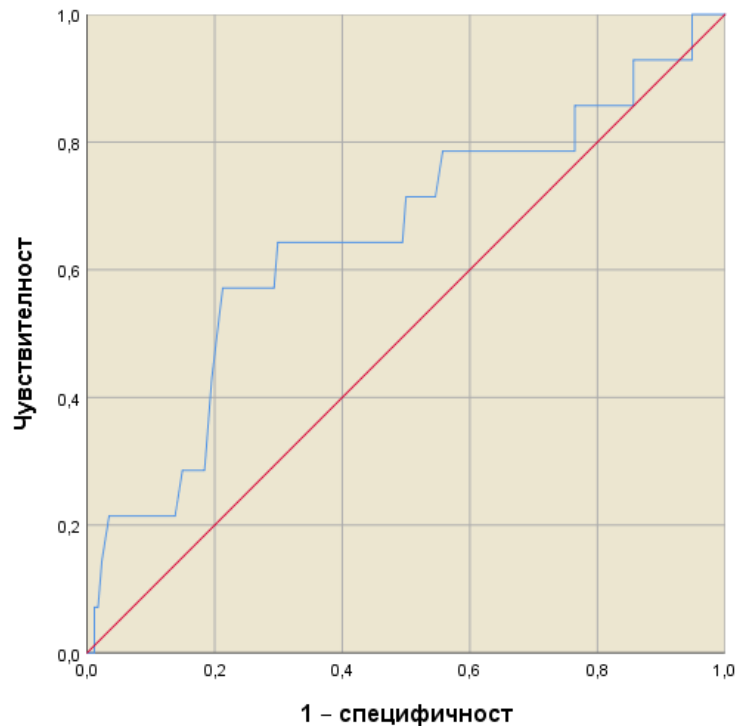


Фигура 4. Честотно разпределение на изследвания контингент по възраст, $p=0,079$ (а); протеинурия, $p<0,001$ (б); САН, $p<0,001$ (в); ДАН, $p<0,001$ (г); креатинин, $p<0,001$ (д)

За да установим праговите стойности на останалите показатели се наложи да приложим метода на ROC кривите. Поради липса на статистически значима прагова стойност на нито един от показателите протеинурия, систолично артериално налягане, диастолично артериално налягане и серумен креатинин те не са включени в бинарния логистичен регресионен анализ. **Фиг. 5 и 6.**



Фигура 5: ROC крива на протеинурия (площ под кривата 0,648, $p=0,066$), САН (площ под кривата 0,638, $p=0,086$) и ДАН (площ под кривата 0,593, $p=0,248$) за определяне на праговите им стойности при отграничаването на пациенти с и без усложнения



Фигура 6: ROC крива на креатинина (площ под кривата 0,650, $p=0,063$) за определяне на праговата му стойност при отграничаването на пациенти с и без усложнения

Бинарната логистична регресия показва, че нито един от изследваните показатели - възраст, протеинурия, систолично артериално налягане, диастолично артериално налягане и серумен креатинин не се оказва фактор, свързан с възникването на усложнения. (Табл. 17).

Таблица 17: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните предиктори за възникване на усложнения

Показател	Сравнение	Индивидуално			
		OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница	
Хематурия	Да / Не	0,758	0,255	2,253	0,618
ХБН	Да / Не	0,415	0,112	1,542	0,189
Пол	Жена / мъж	2,215	0,713	6,881	0,169
Взет материал	2 / 1	2,025	0,652	6,293	0,223
Възраст	Увеличение с 1 година	1,009	0,973	1,047	0,623
ГФ	G2 / G1	3,111	0,853	11,354	0,086

	G3a / G1	0,000	0,000	.	0,998
	G3b / G1	0,000	0,000	.	0,998
	G4 / G1	1,455	0,249	8,498	0,677
	G5 / G1	1,333	0,137	12,989	0,804
	ИгА ГН / ОСГС при ИНС	3,444	0,365	32,462	0,280
	Мембранозен ГН / ОСГС при ИНС	4,227	0,412	43,369	0,225
	МкГН / ОСГС при ИНС	10,333	0,803	132,960	0,073
	Васкулити / ОСГС при ИНС	0,000	0,000	.	0,999
Диагноза	ЛЕД / ОСГС при ИНС	0,000	0,000	.	0,999
	Амилоидоза / ОСГС при ИНС	0,000	0,000	.	0,999
	Хроничен тубулоинтерстициален нефрит / ОСГС при ИНС	0,000	0,000	.	0,999
	Без диагноза / ОСГС при ИНС	6,200	0,507	75,838	0,153

* при показателите взет материал и диагноза в анализа участват само категориите имащи статистическа представителност

** Артериалната хипертония и протеинурията не участват в анализа поради това, че нито един пациент без АХ и ПУ няма усложнения.

I.6. Анализ на разпределение на диагнозите по пол и възраст.

I.6.1. Анализ по пол и диагноза.

Съпоставихме данните на доказаната морфологична диагноза според пола. Данните ни потвърждават известния факт, че ЛН се доказва по-често при жените - 14,9% ($p < 0,01$) в сравнение с мъжете. Отчетено е, че диабетната нефропатия е по-честа при мъжете ($p < 0,05$). Васкулитите са били по-често диагностицирани при жени, докато амилоидозата при мъже, но без статистически достоверна разлика. Данните са представени на **Табл. 18.**

Таблица 18: Сравнителен анализ на двата пола по диагнози

Диагноза	Мъже		Жени		P
	n	%	n	%	

Минимални изменения при ИНС	4	4,0	3	3,4	n.s.
МзПр. при ИНС	2	2,0	1	1,1	n.s.
ОСГС при ИНС	17	16,8	15	17,2	n.s.
ИгА ГН	23	22,8	17	19,5	n.s.
Мембранозен ГН	16	15,8	9	10,3	n.s.
МкГН	3	3,0	5	5,7	n.s.
Васкулити	7	6,9	11	12,6	n.s.
ЛЕД	2	2,0	13	14,9	<0,01
Амилоидоза	6	5,9	2	2,3	n.s.
Диабетна нефропатия	4	4,0	0	0	<0,05
Хроничен тубулоинтерстициален нефрит	8	7,9	5	5,7	n.s.
Без диагноза	8	7,9	4	4,6	n.s.
Хиперт. бъбрек-с ХБН	0	0	1	1,1	n.s.
Хиперт. бъбрек без ХБН	1	1,0	1	1,1	n.s.

I.6.2. Анализ по средна възраст и морфологичната диагноза.

При съпоставянето на средната възраст и морфологичните диагнози установихме, че с най-висока средна възраст - $65,63 \pm 5,18$ години са болните с амилоидоза, следвани от тези с минимални промени при ИНС - $58 \pm 19,02$ години. Най-млади са били болните с лупусна нефропатия и с мезангиокапилярен гломерулонефрит.

Броят болни с доказани бъбречни изменения от хипертония, независимо с или без влошена бъбречна функция са единични, което не дава възможност за статистическа интерпретация. Резултатите са представени в Табл. 19.

Таблица 19: Сравнителен анализ на пациентите с различни диагнози по възраст

Диагноза	Възраст (години)		
	n	\bar{X}	SD
Минимални изменения при ИНС	7	58,00	19,02
МзПр. при ИНС	3	46,67	8,74
ОСГС при ИНС	32	45,25 ^{ac}	12,25
ИгА ГН	40	41,20 ^a	14,58
Мембранозен ГН	25	56,64 ^{bc}	11,80
МкГН	8	40,63 ^{ac}	17,72
Васкулити	18	49,22 ^{acd}	13,42
ЛН	15	38,13 ^a	15,21
Амилоидоза	8	65,63 ^{bd}	5,18
Диабетна нефропатия	4	46,00	13,76
Хроничен тубулоинтерстициален нефрит	13	43,85 ^{ac}	10,45
Без диагноза	12	45,83 ^{ac}	13,52
Хиперт. бъбрек-с ХБН	1	40,00	.
Хиперт. бъбрек без ХБН	2	61,50	20,51

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

** - диагнозите с абсолютна честота под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

I.6.3. Анализ на морфологичната диагноза според възрастовите групи

При анализ на морфологичната диагноза според възрастовите групи е отчетено, че минималните промени при ИНС и мембранозният гломерулонефрит са най-чести при възрастните пациенти над 70 години, а ОСГС се доказва най-често във възрастовия диапазон от 51 до 60 годишна възраст. Нашите данни потвърждават известните до сега факти, че най-честа диагноза сред всички биопсирани пациенти е IgA нефропатия, диагностицирана основно при млади хора, следван от ОСГС. Мезангиокапилярният гломерулоферит се отчита със сходна честота както

в май-младата, така и в най-възрастната група болни. При 17,2% от проведените пункционни бъбречни биопсии са се установили морфологични промени за васкулит, които са били предимно във възрастовата група 61-70 години. При направения анализ пациентите с хроничен тубулоинтерстициален нефрит са с най-голяма честота във възрастовата група 31-40 години, като съществува сигнификантна разлика спрямо възрастовите групи от 31 до 60г. възраст. ($p < 0,05$).

В групата на пациентите без диагноза установихме, че те са най-голям брой във възрастовата група 31-40 години, докато сигнификантна разлика беше намерена във възрастовите групи от 18г. до 70г. възраст. Резултатите са представени на **Табл. 20**.

Таблица 20: Сравнителен анализ на диагнозите по възрастови групи

Диагноза	Статистика	Възрастови групи (години)						Общо
		18 – 30	31 – 40	41 – 50	51 – 60	61 – 70	Над 70	
Минимални изменения при ИНС	Брой	0	2	0	2	1	2	7
	%	0 ^a	4,5 ^a	0 ^a	4,4 ^a	3,4 ^a	25,0 ^a	3,7
МзПр. при ИНС	Брой	0	1	1	1	0	0	3
	%	0 ^a	2,3 ^a	2,9 ^a	2,2 ^a	0 ^a	0 ^a	1,6
ОСГС при ИНС	Брой	3	9	8	10	2	0	32
	%	11,1 ^{ac}	20,5 ^a	22,9 ^a	22,2 ^a	6,9 ^{ac}	0 ^{bc}	17,0
ИгА ГН	Брой	10	9	9	9	2	1	40
	%	37,0 ^a	20,5 ^a	25,7 ^a	20,0 ^a	6,9 ^b	12,5 ^b	21,3
Мембранозен ГН	Брой	0	3	3	10	7	2	25
	%	0 ^a	6,8 ^a	8,6 ^{ac}	22,2 ^{bc}	24,1 ^b	25,0 ^b	13,3
МкГН	Брой	3	1	3	0	0	1	8
	%	11,1 ^a	2,3 ^a	8,6 ^a	0 ^a	0 ^a	12,5 ^a	4,3
Васкулити	Брой	3	4	1	5	5	0	18
	%	11,1 ^{ac}	9,1 ^a	2,9 ^{ac}	11,1 ^a	17,2 ^a	0 ^{bc}	9,6
ЛЕД	Брой	6	4	2	1	2	0	15
	%	22,2 ^a	9,1 ^a	5,7 ^{ac}	2,2 ^{bc}	6,9 ^{ac}	0 ^{bc}	8,0

Амилоидоза	Брой	0	0	0	1	6	1	8
	%	0 ^a	0 ^a	0 ^a	2,2 ^a	20,7 ^{bc}	12,5 ^{ac}	4,3
Диабетна нефропатия	Брой	1	0	1	2	0	0	4
	%	3,7 ^a	0 ^a	2,9 ^a	4,4 ^a	0 ^a	0 ^a	2,1
Хроничен тубулоинтерстициален нефрит	Брой	0	6	3	3	1	0	13
	%	0 ^a	13,6 ^{bc}	8,6 ^{ac}	6,7 ^{ac}	3,4 ^{ac}	0 ^a	6,9
Без диагноза	Брой	1	4	3	1	3	0	12
	%	3,7 ^{ac}	9,1 ^{bc}	8,6 ^{ac}	2,2 ^{ac}	10,3 ^{ac}	0 ^a	6,4
Хиперт. бъбрек с ХБН	Брой	0	1	0	0	0	0	1
	%	0 ^a	2,3 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0,5
Хиперт. бъбрек без ХБН	Брой	0	0	1	0	0	1	2
	%	0 ^a	0 ^a	2,9 ^a	0 ^a	0 ^a	12,5 ^a	1,1
Общо	Брой	27	44	35	45	29	8	188
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

Нашите данни потвърждават, че ИгА ГН е с най-висока честота. От сравнителния анализ сигнификантно по-висока е възрастта на пациентите, при които беше доказана амилоидоза в сравнение с останалите диагнози - ОСГС при ИНС, ИгА ГН, МкГН, ЛН, хроничен тубулоинтерстициален нефрит и без диагноза. Пациентите с последните диагнози, както и тези с васкулит са със статистически еднаква средна възраст, докато тези с мембранозна нефропатия, амилоидоза и васкулит са в подобно съотношение, но при по-висока средна възраст.

II. РЕЗУЛТАТИ НА ПАЦИЕНТИ С ПОВТОРНА ПУНКЦИОННА БЪБРЕЧНА БИОПСИЯ

Тъй като в литературата не установихме данни за показанията и усложненията от проведени повторни пункционни бъбречни биопсии

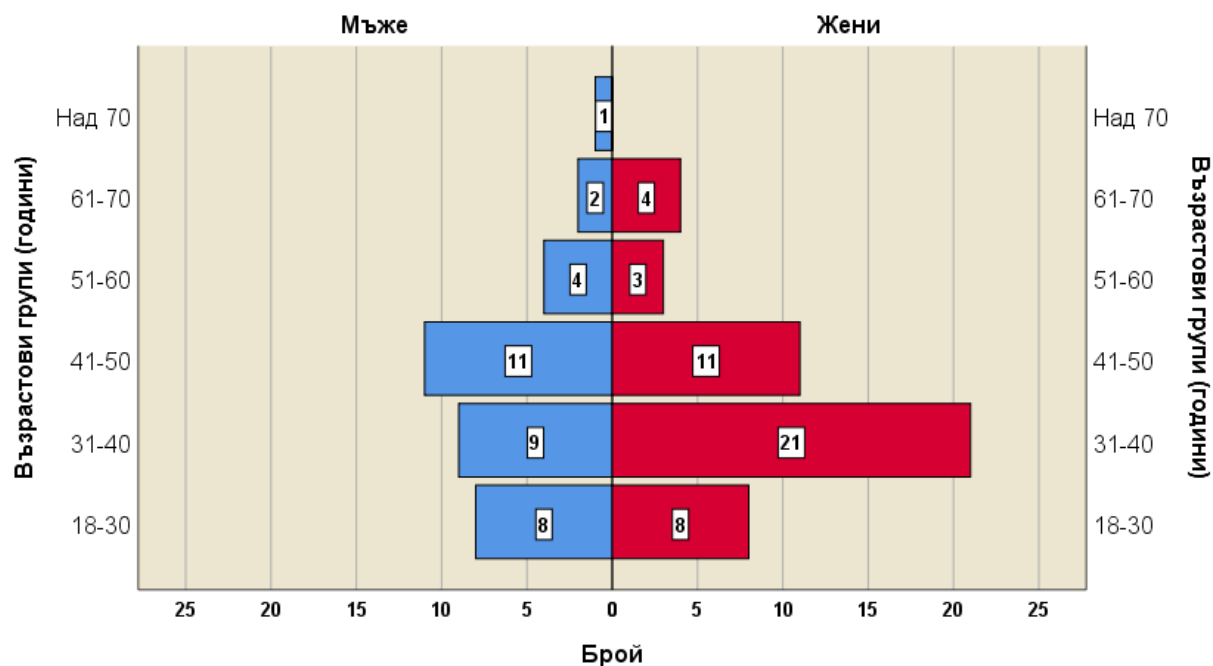
ретроспективно анализирахме болничната документация за някои показатели от реПББ. Провеждането на повторната биопсия е било свързано с проследяване на динамиката на морфологичните промени. Такава рутинно се предлага на болните с имунни и автоимунни нефропатии, но част от тях я отказват по лични мотиви, а други поради настъпили промени в бъбреците, които правят невъзможно извършване на бъбречната биопсия. Решението за провеждане на всяка повторна манипулация е било взимано индивидуално с преценка на клиничните и лабораторните данни на пациента и необходимостта за спиране на лечението или активирането му според резултатите от реПББ.

II.1. Разпределение според пол и възраст

В направеното шестгодишно (м.01.2012г.-м.12.2017г.) ретроспективно проучване са участвали 82 пациенти, като средната възраст е $39,70 \pm 12,07$ години в диапазона от 18 до 74 години. От тях 35 (42,7%) са мъже и 47 (57,3%) жени.

Най-големия брой мъже (11 болни) с повторна бъбречна биопсия са били във възрастовата група 41-50 години, следвана от 31-40 години - 9 болни, а най-малко над 70 години. При жените най-много са пациентките във възрастовата група 31-40г. (21 пациентки), следвана от 41-50години с 11 болни. Най-малка е числеността във възрастовата група 51-60 години, а няма повторно биопсирани жени над 70 години. **(фиг. 7).**

Докато по време на първата биопсия е най-голям броят на мъжете на възраст 31-40 години, то при втората ПББ най-често е провеждана при мъже от 41 до 50 години. Интерес предизвиква фактът, че докато най-често първата манипулация е проведена при жените на възраст 51-60 години, то повторната е била в по-млада възраст 31-40 години.



Фигура 1: Разпределение на участниците в проучването по пол и възрастови групи

При направения анализ според пола и възрастта на изследвания контингент не установихме статистически достоверна разлика в средната възраст на провеждане на ре ПББ. /Табл. 21./

Таблица 21: Сравнителен анализ на двата пола по възраст при провеждане на повторната бъбречна биопсия

	Мъже			Жени			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
	35	40,54	13,02	47	39,06	11,42	0,561

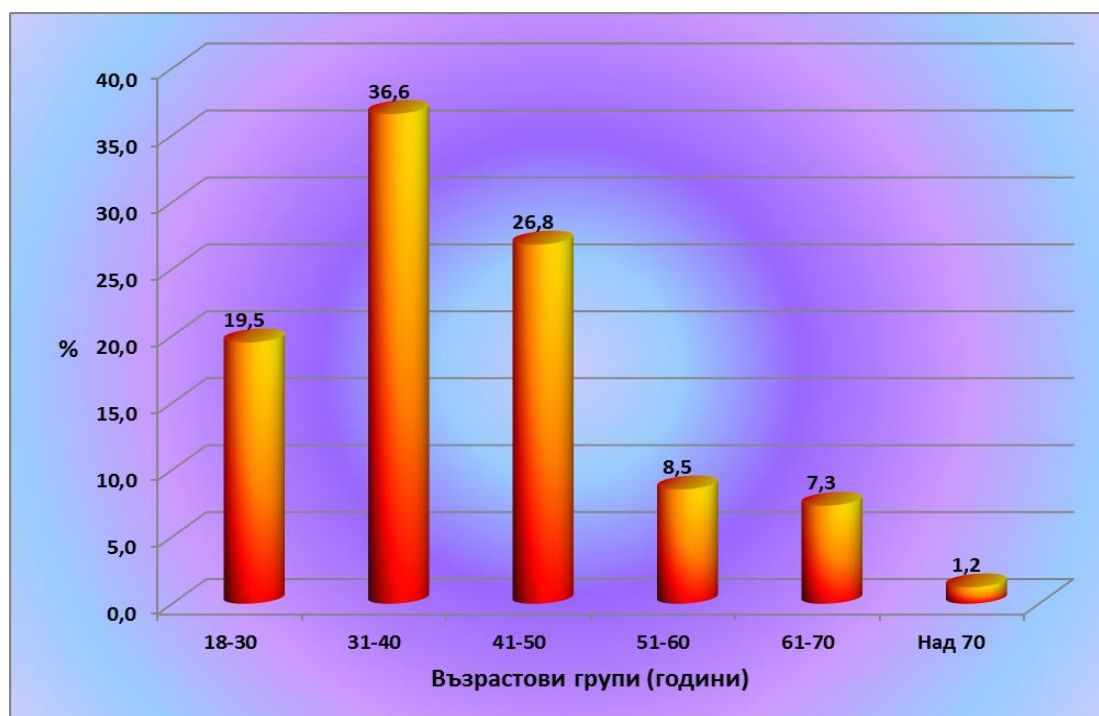
По отношение на разпределението на двата пола в различните възрастови групи също не установихме статистическа значима разлика. Мъжете преобладават във възрастовите групи 18-50г. възраст, докато

жените с реПББ са най-много във възрастовата група 31-40г. Резултатите са представени на Табл. 22.

Таблица 22: Честотно разпределение по пол и възрастови групи

Възрастови групи (години)	Мъже		Жени		P
	n	%	n	%	
18 – 30	8	22,9	8	17,0	n.s.
31 – 40	9	25,7	21	44,7	n.s.
41 – 50	11	31,4	11	23,4	n.s.
51 – 60	4	11,4	3	6,4	n.s.
61 – 70	2	5,7	4	8,5	n.s.
Над 70	1	2,9	0	0	n.s.

При направения анализ по възрастови групи установихме, че най-голям е броят на пациентите в диапазона от 31-40г. възраст (36,6%), следвани от тези във възрастовата група 41-50г. възраст (26,8%). Най-малък е броя на пациентите във възрастовата група над 70г. (1,2%). Резултатите са представени на **Фиг. 8**.



Фигура 8: Честотно разпределение на участниците в проучването по възрастови групи

II.2. Анализ на клиничко-лабораторните причини за провеждане на ПББ

Извършването на реПББ при различните пациенти беше обусловено от клиничко-лабораторни критерии.

От направения анализ по отношение причините, наложили провеждане на реПББ установихме, че при 80,5% (66 пациента) водеща причина за манипулацията е било персистиране на протеинурията след проведеното имуносупресивно лечение, на второ място – при 63,4% (52 пациента) това била артериалната хипертония. Най-малък е броят на пациентите с реПББ с водеща причина влошена бъбречна функция – 22 болни (26,8%). Резултатите са представени на **Табл. 23**.

Таблица 23: Честотно разпределение по причини за реПББ

Причини	Не		Да	
	n	%	n	%
АХ	8	9,8	52	63,4
ПУ	16	19,5	66	80,5
Хематурия	44	53,7	38	46,3
ХБН	60	73,2	22	26,8

При голяма част от пациентите е имало комбинация от няколко причини за провеждане на манипулацията.

В опит да установим вариацията на описаните причини използвахме вариационен анализ, като разделихме АХ на САН и ДАН. От получения резултат установихме, че протеинурията е с най-висок коефициент на вариация – 130,8%, като най-ниската протеинурия е била 0,05 г/24ч, а най-

високата 15,36г/24ч. Втората причина за реПББ по вариабилност е серумният креатинин, като най-ниската стойност е била 37мкмол/л., а най-високата 641мкмол/л. С най-нисък процент на вариабилност е ДАН. Резултатите са представени на **табл. 24**.

Таблица 24: Вариационен анализ на протеинурия, креатинин и артериално налягане

Показател	n	Min	Max	\bar{X}	SD	V (%)
Възраст (години)	82	18,00	74,00	39,70	12,07	30,41
Протеинурия	82	0,05	15,36	2,64	3,46	130,85
Креатинин	82	37,00	641,00	120,74	117,22	97,08
Систолно артериално налягане (mmHg)	82	90,00	190,00	125,67	17,46	13,89
Диастолно артериално налягане (mmHg)	82	50,00	110,00	79,51	10,14	12,75

Предвид високия процент на вариабилност на серумния креатинин решихме да го съпоставим с броя на описаните гломерули.

При 51 пациента бяха описани 10 и повече гломерула, докато при 31 пациента са описани под 10 гломерула. От направения анализ не беше намерена статистически значима разлика между стойностите на серумния креатинин при пациентите с над 10 и под 10 гломерула. На **табл. 25** са представени резултатите от сравнителния анализ.

Таблица 25: Сравнителен анализ на стойностите на серумния креатинин и хистологичния материал

10 гломерула			Под 10 гломерула			P
n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
51	124,55	118,32	31	114,48	117,05	0,522

При сравняване на данните от **табл. 25** с тези от **табл. 13** може да обобщим, че при втората ПББ средните стойности на серумния креатинин независимо от броя извадени гломерули са били сигнификантно по-ниски. Интересен е фактът, че както при първата, така и при втората биопсия серумният креатинин е бил малко по-висок при извадени 10 и повече гломерули, като тази разлика ние не може да я обясним.

Направен беше опит за анализиране критериите, наложили провеждане на повторната биопсия. Причините за провеждането ѝ бяха разделени на: неповлияване от проведеното лечение, влошаване на някои от показателите за активност на заболяването, внезапно обостряне, ремисия и преценяване спиране на провежданата терапия или морфологично доуточняване при незадоволителен брой извадени гломерули от първата бъбречна биопсия.

При анализ на данните установихме, че индикация за реПББ най-често е била липсата на оптимално повлияване от провежданото лечение-при 42,7% от пациентите. Относително честа причина, отчетена при 29,3% от болните е била морфологично доуточняване /**Табл. 26.**/

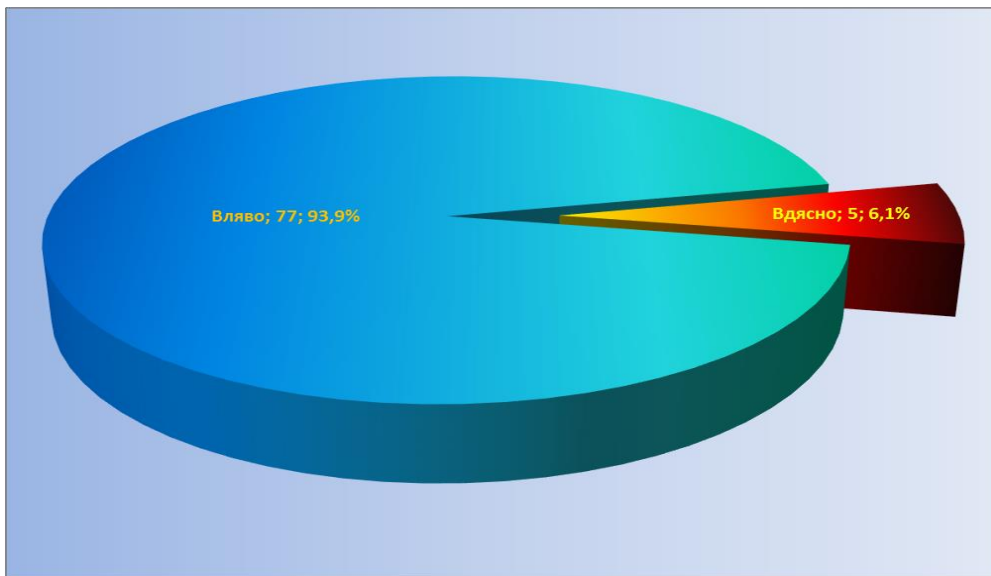
Таблица 26: Честотно разпределение по причини за провеждане на реПББ

Причини за провеждане на реПББ	n	%	Sp
Неповлияване от лечение	35	42,7	5,5
Влошаване на показатели	9	11,0	3,5
Ремисия и изход от лечение	12	14,6	3,9
Внезапно обостряне	2	2,4	1,7
Морфологично доуточняване	24	29,3	5,0
Общо	82	100,0	

II.3. Анализ на локализацията на реПББ.

Анализирахме мястото на биопсия – ляв или десен бъбрек. От получените резултати установихме, че при основната част от пациентите- 93,9% реПББ е извършена на левия бъбрек. При останалите 5 пациента (6,1%) е предпочетено манипулацията да бъде направена на десния бъбрек.

Отчетената честота на реПББ в дясно е сигнификантно по-рядка в сравнение с първата ПББ, при която 11,7 % от пациентите са биопсирани в дясно. Може да предположим, че тази разлика е свързана с необходимост от ясна преценка на морфологичните бъбречни промени при първоначалното диагностициране на заболяването. Резултатите са представени на **Фиг. 9**.



Фигура 9: Честотно разпределение на участниците в проучването по страна на биопсията

II.4. Анализ на усложненията при реПББ.

II.4.1. Сравнителен анализ при двата пола.

Сравнявайки наблюдаваните усложнения при двата пола установихме сигнификантна разлика единствено при образуването на малък хематом след манипулацията, който е значително по-често

установяван при жените. При останалите усложнения не беше установена статистическа зависимост. Резултатите са представени на **табл. 27**.

Таблица 27: Сравнителен анализ на усложненията при двата пола

Усложнения	Мъже		Жени		P
	n	%	n	%	
Няма	32	91,4	36	76,6	n.s.
Макроскопска хематурия	1	2,9	2	4,3	n.s.
Малък хематом	1	2,9	7	14,9	<0,05
Голям хематом	1	2,9	0	0	n.s.
Масивна кръвозагуба	0	0	2	4,3	n.s.

Докато при първата ПББ при 174 болни /92,55%/ не е отчетено никакво усложнение след манипулацията, то при втората биопсия не е имало усложнения при по-малко пациенти - 68 болни /82,9%/ ($p < 0,05$).

Макроскопска хематурия е установена при 5 болни /2,66%/ от първата и при 3 болни /3,65%/ при втората биопсия ($p > 0,05$). Малък хематом е установен при 7 болни /3,7%/ от първата и при 7 болни /14,9%/ при повторната манипулация ($p < 0,05$). Голям хематом е наблюдаван само при 1 болен /0,5%/ след първата ПББ. Масивна кръвозагуба е отчетена при 2 пациента /4,3%/ след втората биопсия.

Може да обобщим, че при втората биопсия се наблюдават сигнификантно по-често усложнения по отношение на оформяне на малък хематом и масивна кръвозагуба.

II.4.2 Сравнителен анализ на различните усложнения и възрастта на пациентите.

За да преценим има ли разлика във вида и честотата на усложненията според средната възраст на пациентите съпоставихме тези два показателя.

От направения анализ установихме, че само при две групи пациенти - такива без усложнения и тези с малък хематом позволява извършване на статистически анализ. Най-голяма беше средната възраст на болните, при които беше установен малък хематом след извършване на повторната манипулация - $43,63 \pm 11,76$ години. Въпреки това не се доказва сигнификантна разлика между изследваните критерии. Резултатите са представени на табл. 28.

Таблица 28: Сравнителен анализ на пациентите с различни усложнения по възраст при втората биопсия

Усложнения	Възраст (години)		
	n	\bar{X}	SD
Няма	68	39,50 ^a	12,27
Макроскопска хематурия	3	38,00	16,70
Малък хематом	8	43,63 ^a	11,76
Голям хематом	1	37,00	.
Масивна кръвозагуба	2	34,50	0,71

* - еднакви букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

** - диагнозите с абсолютна честота под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

II 4.3. Разпределение на усложненията по честота и бъбречна функция (GFR) при повторната бъбречна биопсия.

За да се прецени доколко стадият на хроничното бъбречно заболяване има значение за честотата и вида на усложненията след повторната бъбречна биопсия съпоставихме тези параметри, като изследвахме вида и честотата на всяко усложнение в съответния стадий на заболяване.

От направения анализ на честотата на намерените усложнения според стадия на ХБЗ установихме, че при стадите G1, G2 и G4 най-честото усложнение е бил малкият хематом. От болните в стадий G3а това е наличието на макроскопската хематурия след манипулацията. Най-често усложнения са отчитани при пациенти в стадий G1, като при тях е документирана и масивна кръвозагуба след ПББ при двама болни. Независимо от стадия на ХБЗ най-голям е относителният дял на болните без усложнения след провеждане на повторна бъбречна биопсия, включително и при напредналите стадии.

Тези данни дават основание да обобщим, че провеждането на повторна бъбречна биопсия в напреднали стадии на хроничното бъбречно заболяване е безопасно, но е задължително точно да се спазват показанията и противопоказанията за провеждане на манипулацията. /Табл. 29./

Таблица 29: Честотно разпределение по усложнения и стадия на ХБЗ при пациенти с ребиопсия

GFR	Статистика	Усложнения					Общо
		Няма	Макроскопска хематурия	Малък хематом	Голям хематом	Масивна кръвозагуба	
G1	Брой	33	2	5	1	2	43
	%	48,5 ^a	66,7	62,5 ^a	100,0	100,0	52,4
G2	Брой	13	0	2	0	0	15
	%	19,1 ^a	0	25,0 ^a	0	0	18,3
G3а	Брой	4	1	0	0	0	5
	%	5,9 ^a	33,3	0 ^b	0	0	6,1

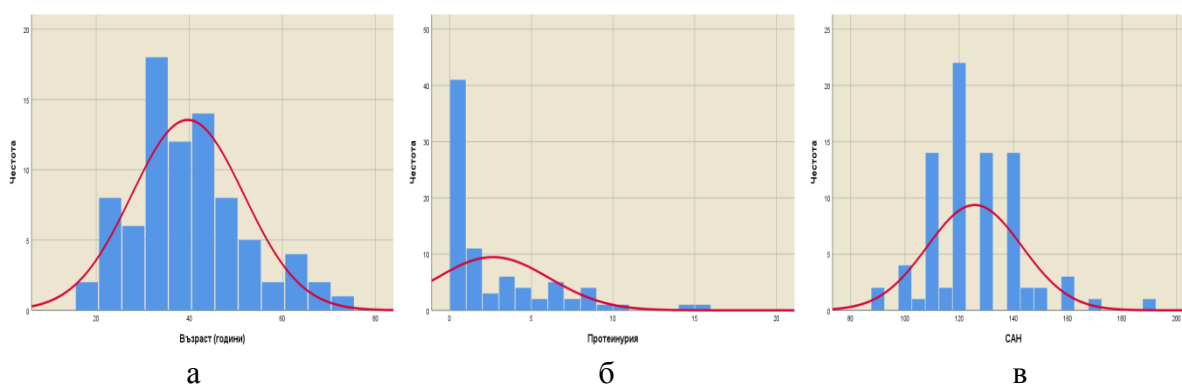
G3b	Брой	8	0	0	0	0	8
	%	11,8 ^a	0	0 ^b	0	0	9,8
G4	Брой	6	0	1	0	0	7
	%	8,8 ^a	0	12,5 ^a	0	0	8,5
G5	Брой	4	0	0	0	0	4
	%	5,9 ^a	0	0 ^b	0	0	4,9
Общо	Брой	68	3	8	1	2	82
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

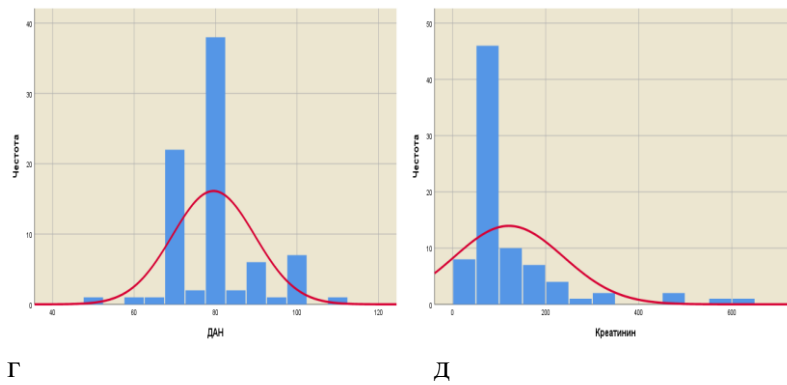
* - еднаквите букви по хоризонталите указват означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

** - усложненията макроскопска хематурия, голям хематом и масивна кръвозагуба не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

II.4.4 Оценка на факторите влияещи върху риска за възникване на усложнения

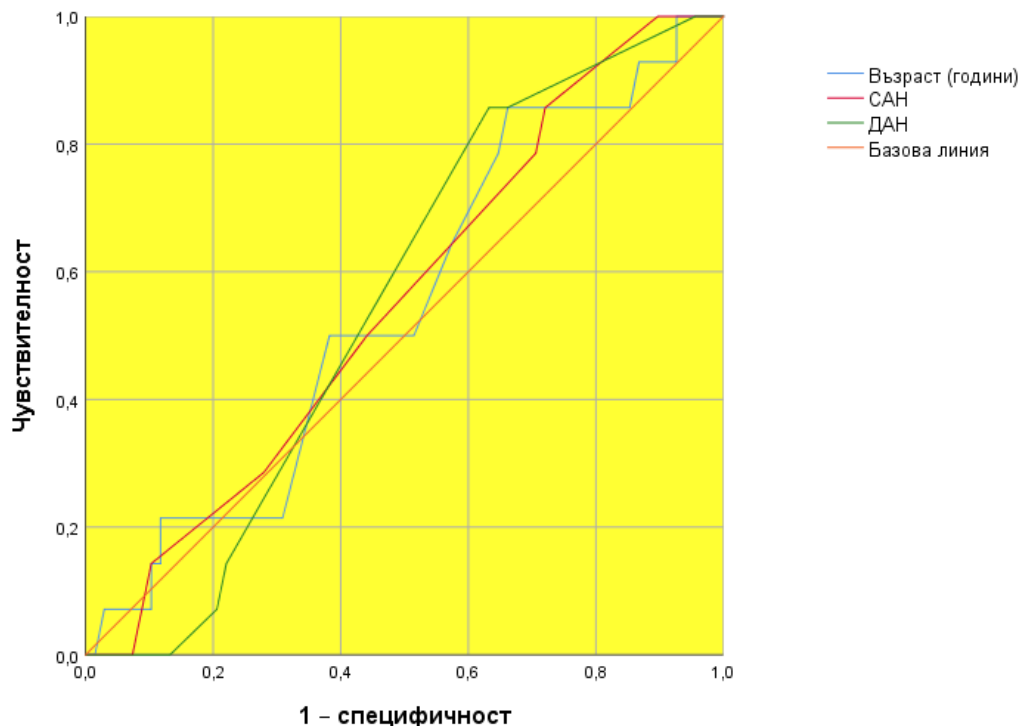
За да оценим факторите, които влияят върху риска за възникване на усложнения приложихме множествен бинарен логистичен регресионен анализ. Установихме, че изследваните количествени показатели – възраст, протеинурия, систолично артериално налягане, диастолично артериално налягане, креатинин имат честотно разпределение различно от нормалното (Фиг. 10). Това наложи да приложим метода на ROC кривите, за да могат да бъдат установени техните прагови стойности.





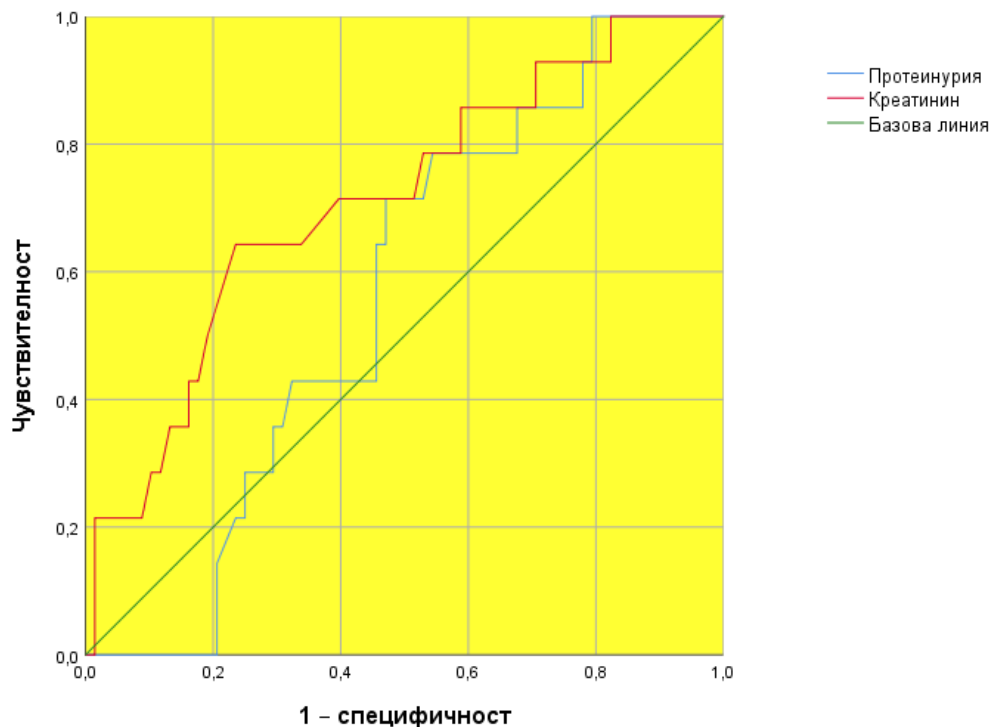
Фигура 10: Честотно разпределение на изследвания контингент по възраст, $p=0,001$ (а); протеинурия, $p<0,001$ (б); САН, $p<0,001$ (в); ДАН, $p<0,001$ (г); креатинин, $p<0,001$ (д)

От всички изследвани критерии единствено креатининът имаше сигнификантна прагова стойност (≤ 62), която ни позволи да отграничим пациентите с и без усложнения. (Фиг. 11 и 12).



Фигура 11: ROC крива на възрастта (площ под кривата 0,545, $p=0,600$), САН (площ под кривата 0,553, $p=0,538$) и ДАН (площ под

кривата 0,553, $p=0,538$) за определяне на праговете им стойности при отграничаването на пациенти с и без усложнения



Фигура 12: ROC крива на протеинурията (площ под кривата 0,563, $p=0,460$) и креатинина (площ под кривата 0,711, $p=0,013$) за определяне на праговете им стойности при отграничаването на пациенти с и без усложнения

При тази прагова стойност на креатинина стойностите на критериите за валидизация имат не особено високи, но приемливи стойности (табл. 30).

Таблица 30: Прагова величина на креатинина и стойности на критериите за валидизация при отграничаването на пациентите с и без усложнения

Показател	Прагова величина	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
Креатинин	≤ 62	64	71	31	91	70

Получените резултати от направената бинарна логистична регресия показват, че при пациентите с креатинин ≤ 62 мкмол/л в сравнение с тези с по-голям съществува 4,3 пъти по-висок риск от усложнения. Обяснение на този резултат може да бъде възможността от настъпили структурни промени в кръвоснабдяването в зоната на предишна бъбречна биопсия и вероятна хиперфилтрация.

При останалите показатели отношението на възможностите за усложнения няма статистическа достоверност.

Поради липса на други показатели със сигнификантни отношения на възможностите за усложнения не можахме да направим групова оценка на изследваните показатели. **Табл. 31.**

Таблица 31: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните предиктори за възникване на усложнения

Показател	Сравнение	Индивидуално			
		OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница	
АХ	Да / Не	0,545	0,093	3,198	0,502
ПУ	Да / Не	1,556	0,311	7,768	0,590
Хематурия	Да / Не	0,589	0,179	1,941	0,385
ХБН	Да / Не	0,400	0,082	1,952	0,257
Пол	Жена / мъж	3,259	0,834	12,731	0,089
Взет материал	2 / 1	0,333	0,095	1,171	0,087
Креатинин	$\leq 62 / > 62$	4,320	1,287	14,506	0,018
ГФ	G2 / G1	0,508	0,098	2,639	0,420
	G3b / G1	0,000	0,000	.	0,999
Диагноза	ИгА ГН / ОСГС при ИНС	0,667	0,073	6,111	0,720
	МкГН / ОСГС при ИНС	0,429	0,031	5,985	0,529
	Васкулити / ОСГС при ИНС	0,000	0,000	.	0,999
	ЛЕД / ОСГС при ИНС	1,312	0,210	8,184	0,771

* при показателите взет материал, ГФ и диагноза в анализа участват само категориите имащи статистическа представителност

ОБСЪЖДАНЕ

При съпоставяне данните за възрастта и пола на двете групи може да направим извода, че провеждане на първа и последваща бъбречна биопсия най-често се налага при пациенти в активна възраст – до 60г. възраст. Пациентите над тази възрастова граница са слабо представени, както в двете групи пациенти, така и при двата пола. Някои от причините, които могат да бъдат обсъдени са: по-малък брой пациенти в тази възраст боледуват от дифузни паренхимни заболявания на бъбреците; по-трудно тези заболявания се разпознават по клинични и лабораторни признаци поради често проявената коморбидност, при значителна част от тях има различни противопоказания за извършване на бъбречна биопсия, както и настъпили структурни промени в паренхима, които не позволяват провеждане на манипулацията.

Анализирайки причините за провеждане на бъбречна биопсия и при двете групи по-често има комбинация от няколко фактора, наложили провеждането на манипулацията. Като един от водещите критерии е протеинурията, като няма разлика в честотната последователност на останалите критерии. Това се потвърждава от анализа и на други проучвания от литературните данни (181, 84, 59, 21, 1, 51, 146, 120, 187).

С въвеждането на бъбречната биопсия в нефрологията - първоначално тънко-иглена аспирационна биопсия (132, 7, 67), а от 1954г. (72) пункционна бъбречна биопсия, изследователите изказват становище, че трябва да се биопсира десния бъбрек, тъй като при биопсия на левия бъбрек може да бъдат засегнати коремни съдове или да бъде разкъсана слезката (151). Няма категорични научни данни кога настъпва промяната в избора на бъбрека. Възможно е това да е станало след 1962г., когато е променен начина за локализация на долния полюс на бъбрека – вместо с

рентгеново контрастно изследване с ултразвуково изследване на бъбреците (51). Благодарение на постоянния ехографски контрол могат да бъдат установени огнищни промени в предполагаемото място на биопсията, които да наложат взимане на биопсичен материал от другия бъбрек. Понастоящем е прието биопсията да се извърши в долния полюс на левия бъбрек. Подобни са резултатите на група автори където при 81% от пациентите материал е получен от левия бъбрек (166).

Изборът на бъбрек за извършване на ПББ е както субективен (решението се взема от специалиста, който извършва манипулацията съобразено с неговия опит), така и обективен (при наличие на огнищни промени в долния полюс на бъбрека, които биха могли да доведат до различни усложнения). В анализираната литература повечето автори не посочват избрания бъбрек за биопсия. В публикация на Namrata S. Rao and all. десния бъбрек е предпочетен за биопсиране поради наличие на кисти в полюса, конкременти или други промени на левия бъбрек (121). Други автори посочват долния полюс на левия бъбрек за провеждане на биопсия (143). Обяснението на получените резултати от нашите данни отчита относително не малка честота на провеждане на манипулацията на десния бъбрек особени при някои възрастови групи- 31-40 години и 61-70 години. Може да предположим, че при по-напреднала възраст има някои допълнителни промени в бъбреците, като наличие на солитарни кисти, конкременти и др, които са основание манипулацията да се проведе от дясната страна.

Обикновено получаването на качествен материал от бъбречна тъкан е обусловено от различни фактори. Те могат да бъдат разделени по различни начини, но основно има две страни – пациент и лекар-специалист. Освен тези два фактора от голямо значение са редица други обстоятелства, като дълбочина на бъбрека, неговата подвижност, наличие

на огнищни промени в близост до мястото на въвеждане на биопсичната игла (напр. киста, конкремент, ангиомиолипом и др.), кръвоснабдяване в зоната на проникване на иглата, проследяване на биопсичната игла в хода на навлизане в тъканите. Не на последно място, според някои автори използването на водач на биопсичната игла е свързано с повишаване адекватността на получения материал и намаляване появата на малки усложнения при нативни бъбреци (121, 142).

При прегледа на литературата не установихме данни, анализиращи по възраст, пол, изваден материал, брой на пункциите и страна на провеждане на манипулацията, както и усложнения при провеждане на повторна бъбречна биопсия.

По отношение на установените усложнения при двете групи се наблюдава преобладаване на пациентите без усложнения, включително и при тези болни с по-напреднали стадии на хроничното бъбречно заболяване. Тези данни са сходни на резултатите от други проучвания с по-голям брой пациенти. Прави впечатление, че в групата с повторна биопсия са намерени 2 случая на масивна кръвозагуба при жени с ХБЗ G1.

При двете групи беше направен анализ на факторите, които са от най-голямо значение за получаване на усложнения. При пациентите с първа биопсия се оказа, че възрастта има решаващо значение за развитие на усложнения, докато в групата с реПББ основна причина е серумния креатинин в стойности по-ниски от 62мкмол./л.

Нашите данни отчетоха най-висока честота на ИгА ГН, което се потвърждава от данните на много други автори от Европа, Азия и САЩ (22, 154, 171, 133, 23, 27, 177, 170). За разлика от тях в някои проучвания се отчита преобладаване на мембранозната нефропатия (203, 147, 53). Според публикация на други автори мезангиокапилярния гломерулонефрит е установен в най-голям процент от всички биопсирани пациенти (131, 156).

Анализът на литературните данни отчита, че мембранозната нефропатия, амилоидозата, диабетната нефропатия и бързопрогресиращ ГН са намерени най-често при възрастни пациенти (168). Според Йокоуата Н и сътр. от ретроспективен анализ на Японския регистър за бъбречни биопсии най-честата диагноза при пациенти ≥ 65 г. възраст с първичен нефротичен синдром е мембранозната нефропатия, следвана от минимални изменения при ИНС, ОСГС, мембрано-пролиферативен ГН и др. (200). Мембранозната нефропатия е най-често описваната диагноза при пациенти ≥ 65 г. възраст въз основа на ретроспективно проучване от китайски и японски изследователи (26, 70, 201). Олиго-имунния ГН е водещ в публикациите на други групи изследователи при пациенти след ПББ на възраст ≥ 65 г. (18, 115).

Анализирайки намерените диагнози в двете групи и тяхното разпределение по пол и възрастови групи установихме, че при жените най-голям е броят на тези с ЛН. В двете групи те са със сходна средна възраст. Това, което прави впечатление е по-големия брой на пациентите с ЛН във втората група в сравнение с първата група.

ИЗВОДИ

1. Водеща причина както за първата, така и за повторната ПББ е била протеинурията с хипертония, често съчетани с други прояви на ХБЗ.

2. Провеждането на бъбречна биопсия в дясно се налага при почти всеки десети пациент, по-чести при такива над 51г. възраст. При ребиопсия извършване на манипулацията на десния бъбрек е значително по-рядко.

3. Един материал е бил взет най-често при болни между 51 и 60 години, а 2 материала при тези в по-млада възраст между 31 и 40 годишна възраст.

4. Изваждането на 2 материала дава по-добра възможност за изследване на достатъчен брой гломерули и получаване на по-точна морфологична диагноза.

5. Повишеният серумен креатинин не е причина за изваждане на недостатъчен материал, като средната стойност на показателя при извадени под 10 гломерула е била по-ниска, отколкото при извадени над 10 гломерула, както при първата, така и при втората ПББ.

6. Големият дял на пациенти с влошена бъбречна функция, при които е проведена ПББ дава основание да обобщим, че първоначалното диагностициране на бъбречното заболяване е било значително забавено.

7. Липсва значима зависимост между възникването на усложнения след бъбречната биопсия с възрастта, протеинурията, систолното и диастолно артериално налягане, серумния креатинин и броя на извадените гломерули.

8. Най-честият критерий за провеждане на повторна бъбречна биопсия е била липсата на оптимално повлияване от проведеното лечение.

9. При втората биопсия се наблюдават малко по-често усложнения от манипулацията, включващи оформяне на малък хематом и масивна кръвозагуба.

10. Провеждането на повторна бъбречна биопсия в напреднали стадии на хроничното бъбречно заболяване е безопасно, но е задължително точно да се спазват показанията и противопоказанията за провеждане на манипулацията.

П Р И Н О С И

1. За първи път в страната се прави цялостен анализ на бъбречните биопсии от един клиничен център с уточняване на демографските показатели, начина на провеждане на манипулацията, извадения брой гломерули, морфологичната находка и усложненията.

2. За първи път в страната се провежда системен анализ на повторните бъбречни биопсии в един клиничен център с отчитане на критерии и индикации за провеждане на повторната манипулация, начина на провеждането ѝ, качеството на извадения материал и настъпилите усложнения.

3. За първи път в страната се съпоставят анализирани данни от първата и повторна бъбречна биопсия с отчитане на разлика между тях.

4. Получените резултати могат да бъдат добра основа за разработване на алгоритъм за провеждане на първа пункционна бъбречна биопсия, така и на ребиопсия.

5. Тъй като в страната липсва регистър за бъбречните биопсии, настоящата разработка поставя основата и ще улесни създаването му.

ИСПОЛЗВАНИ ИЗТОЧНИЦИ

1. Aatif T, Maoujoud O, Montasser DI, and all. Glomerular diseases in the Military Hospital of Morocco: Review of a single centre renal biopsy database on adults. *Indian J Nephrol.* 2012 Jul;22(4):257-63. doi: 10.4103/0971-4065.101244.
2. Abbott K C, Musio F M, Chung E M et al. Transjugular renal biopsy in high-risk patients: an American case series. *BMC Nephrol.* 2002;3:5.
3. Al-Hweish AK, Abdul-Rehaman IS. Outpatient percutaneous renal biopsy in adult patients. King Fahd Hospital of the University, Al-Khobar, Saudi Arabia.
4. Alcázar R, de la Torre M, Peces R. Symptomatic intrarenal arteriovenous fistula detected 25 years after percutaneous renal biopsy. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:1346–1348.
5. Altebarmakian VK, Guthinger WP et al. Percutaneous kidney biopsies. Complications and their management. *Urology.* 1981;18:118–122.
6. Alter AJ, Zimmerman S, Kirachaiwanich C. Computerized tomographic assessment of retroperitoneal hemorrhage after percutaneous renal biopsy. *Arch Intern Med.* 1980;140:1323–1326.
7. Alwall, N. Aspiration biopsy of the kidney. – *Acta med. Scand.*, 1952;143:6.
8. Amore A, on Behalf of the ESPN Immune Mediated WG and the ERA-ETDA Immunonephrology WG. European survey on renal biopsy (RB) procedures in adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(suppl 3):iii104–iii105.
9. Anas CM, Hattori R, Morita Y et al. Efficiency of laparoscopic-assisted renal biopsy. *Clin Nephrol.* 2008 Sep;70(3):203-9.

10. Arias LF, Henao J, Giraldo RD et al. Glomerular diseases in a Hispanic population: review of a regional renal biopsy database. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(3):140-4.
11. Bach D, Wirth C, Schott G, Hollenbeck M : Percutaneous renal biopsy: Three years of experience with the biopsy gun in 761 cases—a survey of results and complications. *Int Urol Nephrol* 31: 15–22, 1999
12. Barbiano Di Belgiojoso G, Ferrario F, Genderini A. Borderline indications for renal biopsy. *G Ital Nefrol.* 2002 May-Jun;19(3):335-49.
13. Bergman SM, Frentz GD, Wallin JD. Ureteral obstruction due to blood clot following percutaneous renal biopsy: resolution with intraureteral streptokinase. *J Urol.* 1990;143:113–115.
14. Biesenbach G, Bodlaj G, Pieringer H et al. Clinical versus histological diagnosis of diabetic nephropathy-is renal biopsy required in type 2 diabetic patients with renal disease? *QJM.* 2011;104:771–774.
15. Birnholz JC, Kasinath BS, Corwin HL. An improved technique for ultrasound guided percutaneous renal biopsy. *Kidney Int.* 1985;27:80–82.
16. Bolton WK. Nonhemorrhagic decrements in hematocrit values after percutaneous renal biopsy. *JAMA.* 1977;238:1266–1268.
17. Brewster UC, Perazella MA, Proton pump inhibitors and kidneys: a critical review, *Нефрол Wink*, 2007, Vol. 68 (PG. 65-72).
18. Brown CM, Scheven L, O'Kelly P et al. Renal histology in the elderly: indications and outcomes. *J Nephrol.* 2012 Mar-Apr;25(2):240-4.
19. Cameron JS, Hicks J. The introduction of renal biopsy into nephrology from 1901 to 1961: a paradigm of the forming of nephrology by technology. *Am J Nephrol.* 1997;17(3-4):347-58.

20. Cameron JS: Nephrotic syndrome in the elderly. *Semin Nephrol* 16 :319–329,1996
21. Caramori ML, Kim Y, Huang C et al. Cellular basis of diabetic nephropathy: 1. Study design and renal structural-functional relationships in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:506–513
22. Castro R, Sequeira MJ, Sameiro Faria M et al. Percutaneous kidney biopsy: eight years-experience. *Acta Med Port*. 2004 Jan-Feb;17(1):20-6.
23. Chang JH, Kim DK, Kim HW et al. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Aug;24(8):2406-10.
24. Chang TI, Park JT, Kim JK et al.: Renal outcomes in patients with type 2 diabetes with or without coexisting non-diabetic renal disease. *Diabetes Res Clin Pract* 92: 198–204, 2011
25. Chen RN, Moore RG, Micali S et al. Retroperitoneoscopic renal biopsy in extremely obese patients. *Urology*. 1997 Aug;50(2):195-8.
26. Chen Y, Li P, Cui C, and all. Biopsy-proven kidney diseases in the elderly: clinical characteristics, renal histopathological spectrum and prognostic factors. *J Int Med Res*. 2016 Oct;44(5):1092-1102.
27. Chiu HF, Chen HC, Lu KC et al.; Taiwan Society of Nephrology Distribution of glomerular diseases in Taiwan: preliminary report of National Renal Biopsy Registry-publication on behalf of Taiwan Society of Nephrology *BMC Nephrol*. 2018 Jan 10;19(1):6.
28. Chou YH, Lien YC, Hu FC et al. Clinical outcomes and predictors for ESRD and mortality in primary GN. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1401–1408.
29. Christensen J et al.: Ultrasound-guided renal biopsy with biopsy gun technique—efficacy and complications. *Acta Radiol* 36: 276–279, 1995

30. Chunduri S, Whittier WL, Korbet SM. Adequacy and complication rates with 14- vs. 16-gauge automated needles in percutaneous renal biopsy of native kidneys. *Semin Dial.* 2015 Mar-Apr; 28(2):E11-4. Epub 2014 Nov 30.
31. Clinical competence in percutaneous renal biopsy. Health and Public Policy Committee. American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 1988; 108:301–303.
32. Cluzel P, Martinez F, Bellin M F. et al. Transjugular versus percutaneous renal biopsy for the diagnosis of parenchymal disease: comparison of sampling effectiveness and complications. *Radiology.* 2000;215(3):689–693.
33. Cohen AH, Nast CC, Adler SG, Kopple JD. Clinical utility of kidney biopsies in the diagnosis and management of renal disease. *Am J Nephrol.* 1989;9:309–315.
34. Corapi KM, Chen JL, Balk EM et al.: Bleeding complications of native kidney biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 60: 62–73, 2012
35. Cordonnier DJ, Pinel N, Barro C et al. Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis. The Diabiopsies Group. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1253–1263.
36. Corwin HL, Schwartz MM, Lewis EJ. The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *Am J Nephrol.* 1988;8:85–89.
37. Covic A and all.: Epidemiology of renal disease in Romania: A 10 year review of two regional renal biopsy databases. *Nephrol Dial Transplant* 21: 419–424, 2006.
38. Davison AM: Renal disease in the elderly. *Contrib Nephrol*124 :126– 137; discussion 137–145,1998

39. Davison AM, Johnston PA: Glomerulonephritis in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 11[Suppl 9]:34– 37,1996)
40. Davison AM, Johnston PA: Idiopathic glomerulonephritis in the elderly. *Contrib Nephrol* 105 :38– 48,1993).
41. Diaz-Buxo JA, Donadio JV Jr. : Complications of percutaneous renal biopsy: An analysis of 1,000 consecutive biopsies. *Clin Nephrol* 4: 223–227, 1975
42. Dotter C T. Catheter biopsy. Experimental technique for transvenous liver biopsy. *Radiology*. 1964;82:312–314.
43. Doyle AJ, Gregory MC, Terreros DA. Percutaneous native renal biopsy: Comparison of a 1.2-mm spring-driven system with a traditional 2-mm hand-driven system. *Am J Kidney Dis* 23: 498–503, 1994
44. Dr. Robert C. Muehrcke, Dr. Robert M. Kark, Dr. Conrad L. Pirani and Dr. Victor E. Pollak, Section of Experimental Medicine and Therapeutics, 1955, DISCUSSION ON RENAL BIOPSY, vol. 49, 327 Sectional page 13.
45. Edebohls GM. The surgical treatment of Bright's disease. *Am J Med Sci*. 1905;129:708.
46. Eiro M, Katoh T : Risk factors for bleeding complications in percutaneous renal biopsy. *Clin Exp Nephrol* 9: 40–45, 2005
47. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P et al.: Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 17 :1695– 1702,2006
48. Favre H. Indications for renal biopsy. *Schweiz Med Wochenschr*. 1989 Jun 17;119(24):868-71.
49. Ferro G, Dattolo P, Nigrelli S et al.: Clinical pathological correlates of renal biopsy in elderly patients. *Clin Nephrol* 65 :243– 247, 2006.

50. Fine D M, Arepally A, Hofmann L V et al. Diagnostic utility and safety of transjugular kidney biopsy in the obese patient. *Nephrol Dial Transplant*.
51. Fraser IR, Fairley KF: Renal biopsy as an outpatient procedure. *Am J Kidney Dis* 25: 876–878, 1995
52. Fuiano G, Mazza G, Comi N et al. Current indications for renal biopsy: a questionnaire-based survey. *Am J Kidney Dis*. 2000 Mar;35(3):448-57.
53. Ganesh K, Nair RR, Seethalekshmy NV. et al. A Study of Clinical Presentation and Correlative Histopathological Patterns in Renal Parenchymal Disease. *Indian J Nephrol*. 2018 Jan-Feb;28(1):28-34.
54. Gault, M.H. and Muehrcke, R.C. Renal biopsy: Current views and controversy. *Nephron*. 1983; 34: 1–34
55. Goicoechea M, Rivera Hernandez F, Lopez-Gomez JM, Increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis, *Nephrol Dial Transplant* , 2013, Vol. 28 (PG. 112-115).
56. Guerrero-Ramos F, Villacampa-Aubá F. et al. Renal biopsy with 16G needle: A safety study. *Actas Urol Esp*. 2014 Feb 16. pii: S0210-4806(13)00389-6.
57. Güneşli S, Gök M, Bozkaya H and all. Endovascular management of iatrogenic renal arterial lesions and clinical outcomes. *Diagn Interv Radiol*. 2015;21:229–234.
58. Gupta RK, Balogun RA. Native renal biopsies: complications and glomerular yield between radiologists and nephrologists. *J Nephrol* 18: 553–558, 2005
59. Gusbeth-Tatomir P, Ardeleanu S, and all.: Epidemiology of biopsy-proven renal disease in Romania: data from a regional registry in north-eastern Romania. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2006 Jul-Sep;110(3):540-7

60. Haas M. A reevaluation of routine electron microscopy in the examination of native renal biopsies. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:70–76.
61. Haas M, Spargo BH, Wit EJ et al.: Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: A renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 35 :433– 447, 2000.
62. He F, Xia X, Wu XF et al. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2013;56:457–466.
63. Hergesell O, Felten H, Andrassy K et al. Safety of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy-retrospective analysis of 1090 consecutive cases. *Nephrol Dial Transplant.* 1998
64. Hironaka K, Makino H, Ikeda S et al. Nondiabetic renal disease complicating diabetic nephropathy. *J Diabet Complications.* 1991;5:148–149
65. Hoy WE, Samuel T, Hughson MD, Nicol JL, Bertram JF. How many glomerular profiles must be measured to obtain reliable estimates of mean glomerular areas in human renal biopsies? *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:556–563.
66. Iannaccone S, Manganelli R, Gagliardi B. and all. Renal biopsy: outpatient procedure? *Clin Exp Nephrol.* 2005 Mar;9(1):40-5.
67. Iversen P, Roholm K. On aspiration biopsy of the liver, with remarks on its diagnostic significance. *Acta Med Scand.* 1939;102:1–16.
68. Izzedine H, Fongoro S, Pajot O et al. Retinopathy, hematuria, and diabetic nephropathy. *Nephron.* 2001;88:382–383.
69. Jerassi R, Krusteva R, Kiperova B. Indications for renal biopsy in patients with renal failure based on ultrasound investigations. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2004 Jul; 34(4):887-908.

70. Jin B, Zeng C, Ge Y, et al. The spectrum of biopsy-proven kidney diseases in elderly Chinese patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Dec;29(12):2251-9.
71. Jonathan J. Hogan The Native Kidney Biopsy: Update and Evidence for Best Practice. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Feb 5; 11(2): 354–362.
72. Jones B, Puvaneswary M, Nanra R and all: Reduced duration of bed rest after percutaneous renal biopsy. *Clin Nephrol* 1991;35:44-45.
73. Kark R.M., Muehrcke R.C. Kidney biopsy in the prone position. *Lancet*. 1954;1:1047
74. Khajehdehi P, Junaid SM, Salinas-Madrighal L and all. Percutaneous renal biopsy in the 1990s: safety, value, and implications for early hospital discharge. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:92–97
75. Kharrat M, Kammoun K, Charfeddine K et al. Renal biopsy findings in diabetes mellitus *Tunis Med*. 2007;85:216–219.
76. Kim D, Kim H, Shin G and all. A randomized, prospective, comparative study of manual and automated renal biopsies. *Am J Kidney Dis* 32: 426–431, 1998
77. Kohli HS, et al., Safety kidney biopsy in the elderly: a prospective study, *Int urological Nephrol* , 2006, Vol. 38 (PG. 815-820)
78. Komatsuda A, Nakamoto Y, Imai H et al.: Kidney diseases among the elderly - A clinicopathological analysis of 247 elderly patients. *Intern Med* 32 :377– 381,1993
79. Korbet SM Percutaneous renal biopsy. *Semin Nephrol* 22: 254–267, 2002
80. Korbet SM, Volpini KC, Whittier WL. Percutaneous renal biopsy of native kidneys: a single-center experience of 1,055 biopsies. *Am J Nephrol*. 2014;39:153–162.

81. Labeeuw M, Caillette A, Dijoud F: Renal biopsy in the elderly. *Presse Med* 25 :611– 614,1996
82. Lee EY, Chung CH, Choi SO. Non-diabetic renal disease in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Yonsei Med J.* 1999;40:321–326.
83. Lees JS, McQuarrie EP, Mordi N and all. Risk factors for bleeding complications after nephrologist-performed native renal biopsy. *Clin Kidney J.* 2017 Aug;10(4):573-577.
84. Lefaucheur C1, Nochy D, Bariety J. Renal biopsy: procedures, contraindications, complications. *Nephrol Ther.* 2009 Jul;5(4):331-9.
85. Levi I M, Ben-Dov I Z, Klimov A et al. Transjugular kidney biopsy: enabling safe tissue diagnosis in high risk patients. *Isr Med Assoc J.* 2011;13(7):425–427.
86. Levison SP. Renal disease in the elderly: the role of the renal biopsy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 May;26(5):1559-63.
87. Liano F, Pascual J: Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int*50 :811– 818,1996
88. Lin WC, Yang Y, Wen YK : Outpatient versus inpatient renal biopsy: A retrospective study. *Clin Nephrol* 66: 17–24, 2006
89. Lopez-Gomez JM, Rivera F: Renal biopsy findings in acute renal failure in the cohort of patients in the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*3 :674– 681,2008
90. Lubas A, Wojtecka A, Smoszna J and all. Hemodynamic characteristics and the occurrence of renal biopsy-related arteriovenous fistulas in native kidneys. *Int Urol Nephrol.* 2016 Oct;48(10):1667-73.

91. Lubomirova M, Tzocheva T, Hristova M, Bogov B. Complications of automated spring fired biopsy gun technique. A retrospective analysis of 230 cases. *Hippokratia*. 2014 Jan;18(1):40-3
92. Luca Visconti, Valeria Cernaro, Carlo Alberto Ricciardi et al., Renal biopsy: Still a landmark for the nephrologist. *World J Nephrol*. 2016 Jul 6; 5(4): 321–327.
93. Luis F. Gimenez, Salvatore Micali, Roland N. Chen et al. Laparoscopic renal biopsy. *Kidney international* August 1998 Volume 54, Issue 2, Pages 525–529.
94. Loukas M, Tubbs RS, El-Sedfy A. et al. The clinical anatomy of the triangle of Petit. *Hernia*. 2007;11(5):441–444.
95. Macias-Nunez JF, Lopez-Novoa JM, Martinez-Maldonado M: Acute renal failure in the aged. *Semin Nephrol*16 :330– 338,1996
96. Mak SK, Gwi E, Chan KW et al. Clinical predictors of non-diabetic renal disease in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2588–2591.
97. Mal F, Meyrier A, Callard P, Altman JJ et al. Transjugular renal biopsy. *Lancet*. 1990;335:1512–3.
98. Mal F, Meyrier A, Callard P et al. The diagnostic yield of transjugular renal biopsy. Experience in 200 cases. *Kidney Int*. 1992;41:445–9.
99. Manno C, Stripolli GF, Arnesano L, Bonifati C, Campobasso N: Predictors of bleeding complications in percutaneous ultrasound-guided renal biopsy. *Kidney Int* 66: 1570–1577, 2004
100. Marwah DS, Korbet SM: Timing of complications in percutaneous renal biopsy: what is the optimal period of observation? *Am J Kidney Dis* 1996;28:47-52.

101. Masaaki Eiro, Tetsuo Katoh: Risk factors for bleeding complications in percutaneous renal biopsy. *Clin Exp Nephrol* 9: 40–45, 2005
102. Maya ID, Maddela P, Barker J, Allon M: Percutaneous renal biopsy: Comparison of blind and real-time ultrasound-guided technique. *Semin Dial* 20: 355–358, 2007
103. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:713–720.
104. McMahon GM, McGovern ME, Bijol V and all: Development of an outpatient native kidney biopsy service in low-risk patients: a multidisciplinary approach. *Am J Nephrol* 2012;35:321-326.
105. Mendelssohn DC, Cole EH: Outcomes of percutaneous kidney biopsy, including those of solitary native kidneys. *Am J Kidney Dis* 26: 580–585, 1995
106. Meyrier A. Transjugular renal biopsy. Update on hepato-renal needlework. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(7):1299–1302.
107. Micali S, Caione P, Virgili G et al. Retroperitoneal laparoscopic access in children using a direct vision technique. *J Urol.* 2001;165:1229–1232.
108. Micali S, Isgrò G, De Stefani S et al. Retroperitoneal laparoendoscopic single-site surgery: preliminary experience in kidney and ureteral indications. *Eur Urol.* 2011;59:164–167.
109. Micali S, Zordani A et al. Retroperitoneoscopic single site renal biopsy surgery: right indications for the right technique. *BMC Urol.* 2014; 14: 80.
110. Michel DM, Kelly CJ, Acute interstitial nephritis, *J Am Soc Nephrol* , 1998, Vol. 9 (PG. 506-515).
111. Misra S, Gyamlani G, Swaminathan S. et al. Safety and diagnostic yield of transjugular renal biopsy. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(4):546–551.

112. Modesto-Segonds A, Ah-Soune MF, Durand D et al. Clin Exp Nephrol. 2015 Jun;19(3):496-505: Renal biopsy in the elderly. Am J Nephrol 113 :27–34,1993
113. Moger V, Kumar SK, Sakhuja V et al. Rapidly progressive renal failure in type 2 diabetes in the tropical environment: a clinico-pathological study. Ren Fail. 2005;27:595–600.
114. Moran D, Korzets Z, Bernheim J et al.: Is renal biopsy justified for the diagnosis and management of the nephrotic syndrome in the elderly? Gerontology 39 :49– 54,1993
115. Morel-Maroger L. The value of renal biopsy. Am J Kidney Dis. 1982;1(4):244–248.
116. Moulin B, Dhib M, Sommervogel C et al.: Value of renal biopsy in the elderly. 32 cases. Presse Med 20 :1881– 1885,1991
117. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM et al. Am J Kidney Dis. 2014 Oct;64(4):558-66. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series.
118. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. Kidney Int. 2015 Feb;87(2):458-64.
119. Murphy BF, MacIsaac A: Percutaneous renal biopsy as a day-patient procedure. Am J Kidney Dis 1989;14:77.
120. Nair R, Bell JM, Walker PD: Renal biopsy in patients aged 80 years and older. Am J Kidney Dis 44 :618– 626, 2004
121. Namrata S. Rao and Abhilash Chandra. Needle guides enhance tissue adequacy and safety of ultrasound-guided renal biopsies. Kidney Res Clin Pract. 2018 Mar; 37(1): 41–48.

122. Nass K, O'Neill WC: Bedside renal biopsy: ultrasound guidance by the nephrologist. *Am J Kidney Dis* 34: 955–959, 1999
123. Nast CC Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017 Mar;24(2):72-79.
124. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:850–886.
125. Navuluri Rakesh, and Ahmed Osman. Complications of Transjugular Biopsies. *Semin Intervent Radiol*. 2015 Mar; 32(1): 42–48
126. Nicholson ML, Wheatley TJ and all. A prospective randomized trial of three different sizes of core-cutting needle for renal transplant biopsy. *Kidney Int* 58: 390–395, 2000
127. Nochy D, Lefaucheur C, Bariety J. Renal biopsy: methods. *Nephrol Ther*. 2009 Jul;5(4):314-30.
128. Nyman RS et al.: Yield and complications in percutaneous renal biopsy. A comparison between ultrasound-guided gun-biopsy and manual techniques in native and transplant kidneys. *Acta Radiol* 38: 431–436, 1997.
129. Nzerue CM, Hewan-Lowe K et al. Prevalence of non-diabetic renal disease among African-American patients with type II diabetes mellitus. *Scand J Urol Nephrol*. 2000;34:331–335.
130. Omokawa A, Komatsuda A, Nara M et al. Renal biopsy in patients aged 80 years and older: a single-center experience in Japan. *Clin Nephrol*. 2012 Jun;77(6):461-7.
131. Okpechi I, Swanepoel C, Duffield M et al. Patterns of renal disease in Cape Town South Africa: a 10-year review of a single-centre renal biopsy database. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jun;26(6):1853-61.

132. P. Iversen and C. Brun, Aspiration biopsy of the kidney, *Am J Med* 11 (1951), pp. 324–330.
133. Panichi V, Pasquariello A, Innocenti M, and all. The Pisa experience of renal biopsies, 1977-2005. *J Nephrol*. 2007 May-Jun;20(3):329-35.
134. Pasquariello A, Innocenti M, Batini V et al.: Theoretical calculation of optimal depth in the percutaneous native kidney biopsy to drastically reduce bleeding complications and sample inadequacy for histopathological diagnosis. *Nephrol Dial Transplant* 22: 3516–3520, 2007
135. Parrish AE: Complications of percutaneous renal biopsy: A review of 37 years' experience. *Clin Nephrol* 38 :135– 141,1992
136. Perazella MA, Markovic GS, Drug-induced acute interstitial nephritis, *Nat Rev Nephrol* , 2010, Vol. 6 (PG. 461-470
137. Perkowska-Ptasinska A, Deborska-Materkowska D, Bartczak et al. A Kidney disease in the elderly: biopsy based data from 14 renal centers in Poland *BMC Nephrol*. 2016; 17: 194. Published online 2016 Nov 25.
138. Petrtýl J, Rychlík I, Tesar V, Dufek V, Marecek Z. Initial experience with the transjugular renal biopsy. *Cas Lek Cesk*. 1993;132:219–20.
139. Pham TT, Sim JJ, Kujubu DA et al. Prevalence of nondiabetic renal disease in diabetic patients. *Am J Nephrol*.
140. Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(2):490–496.
141. Praga M, Gonzalez E, Acute interstitial nephritis, *Kidney Int* , 2010, Vol. 77 (PG. 956-961)

142. Prakash J, Lodha M, Singh SK et al. Diabetic retinopathy is a poor predictor of type of nephropathy in proteinuric type 2 diabetic patients. *J Assoc Physicians India*. 2007;55:412–416
143. Prasad N, Kumar S et al. Real-time ultrasound-guided percutaneous renal biopsy with needle guide by nephrologists decreases post-biopsy complications. *Clin Kidney J*. 2015 Apr; 8(2): 151–156.
144. Premalatha G, Vidhya K, Deepa R et al. Prevalence of non-diabetic renal disease in type 2 diabetic patients in a diabetes centre in Southern India. *J Assoc Physicians India*. 2002;50:1135–1139.
145. Preston RA, Stemmer CL, Materson BJ et al.: Renal biopsy in patients 65 years of age or older. An analysis of the results of 334 biopsies. *J Am Geriatr Soc*38 :669– 674,1990
146. Principal discussant: MICHAEL P. MADAIIO Renal biopsy. *Kidney International*, Vol. 38 (1990), pp. 529-543
147. Rahbar M. Kidney biopsy in west of Iran: Complications and histopathological findings. *Indian J Nephrol*. 2009 Apr;19(2):68-70.
148. R. K. Rathod, B. A. Popat, A. Pandey et al. Safety and effectiveness of transjugular renal biopsy: A single center study. *Indian J Nephrol*. 2017 Mar-Apr; 27(2): 118–123.
149. Repetto L, Oderda M, Soria F et al. Retroperitoneal laparoscopic kidney biopsy: technical tips for a minimally invasive approach.*J Endourol*. 2011 Oct;25(10):1639-42.
150. Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R: Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int*66 :898– 904,2004

151. Robert C. Muehrcke, Robert M. Kark, Conrad L. Pirani Technique of percutaneous renal biopsy in the prone position. *The Journal of Urology* September 1955 Volume 74, Issue 3, Pages 267–277
152. Rodeghiero F, Tosetto A, Castaman G. How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl 1:157–166.
153. Rollino C et al.: Colour-coded Doppler sonography in monitoring native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1260–1263, 1994.
154. Rychlík I, Jancová E, Tesar V and all. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Dec;19(12):3040-9. Epub 2004 Oct 26.
155. Rychlík I, Petrtýl J, Tesar V, Stejskalová A. Transjugular renal biopsy-initial experience. *Cas Lek Cesk.* 1994 Feb 28;133(5):150-2.
156. S. A. Mhamedi, H. Meghraoui, M. Benabdelhak et al. La ponction biopsie rénale: indications, complications et résultats *Pan Afr Med J.* 2018; 31: 44.
157. Salena Cui, Howard Heller T, Waikar Sushrut Waikar S et al. Needle Size and the Risk of Kidney Biopsy Bleeding Complications. *Kidney International Reports.* 2016;4(1):324–326.
158. Sam R, Leehey DJ, Picken MM et al. Transjugular renal biopsy in patients with liver disease. *Am J Kidney Dis.* 2001 Jun;37(6):1144-51.
159. Sarabu N, Maddukuri G, Munikrishnappa D. et al. Safety and efficacy of transjugular renal biopsy performed by interventional nephrologists. *Semin Dial.* 2011;24(3):343–348.
160. Schena FP. The Italian group of renal immunopathology. Survey of the Italian registry of renal biopsies: frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. *Nephrol Dial Transplant.*

161. Schow, D.A., Vinson, R.K., Morrisean, P.M. Percutaneous renal biopsy of the solitary kidney: A contraindication? *J Urol.* 1992; 147: 1235–1237.
162. Schwarz A, Hiss M, Gwinner W et al. Course and relevance of arteriovenous fistulas after renal transplant biopsies. *Am J Transplant.*
163. See TC, Thompson BC, Howie AJ et al. Transjugular renal biopsy: our experience and technical considerations. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008 Sep-Oct;31(5):906-18.
163. Sethi I, Brier M, Dwyer: A Predicting post renal biopsy complications. *Int Urol Nephrol.* 2006;38(3-4):815-20. Epub 2006 Dec 2
164. Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1718–1724
165. Shetye KR1, Kavoussi LR, Ramakumar S et al. Laparoscopic renal biopsy: a 9-year experience. *BJU Int.* 2003 Jun;91(9):817-20.
166. Shidham GB et al.: Clinical risk factors associated with bleeding after native kidney biopsy. *Nephrology (Carlton)* 10: 305–310, 2005
167. Shin JH, Pyo HJ, Kwon YJ et al.: Renal biopsy in elderly patients: Clinicopathological correlation in 117 Korean patients. *Clin Nephro* 156 :19–26, 2001
168. Schmid A, Jacobi J, Kuefner M A. et al. Transvenous renal transplant biopsy via a transfemoral approach. *Am J Transplant.* 2013;13(5):1262–1271.
169. Simckes AM, Blowey DL and all: Success and safety of same-day kidney biopsy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2000;14:946-952.
170. Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R. Et al. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int.* 2004 Sep;66(3):905-8.

171. Sipiczki T, Ondrik Z, Abrahám G, and all. The incidence of renal diseases as diagnosed by biopsy in Hungary. *Orv Hetil.* 2004 Jun 27;145(26):1373-9.
172. Sofocleous C T, Bahramipour P, Mele C et al. Transvenous transjugular renal core biopsy with a redesigned biopsy set including a blunt-tipped needle. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2002;25(2):155–157.
173. Soni SS, Gowrishankar S, Kishan AG et al. Non diabetic renal disease in type 2 diabetes mellitus. *Nephrology (Carlton)* 2006;11:533–537.
174. Stiles KP and all.: Renal biopsy in high-risk patients with medical diseases of the kidney. *Am J Kidney Dis* 36: 419–433, 2000
175. Stratta P and all.: Risk management of renal biopsy: 1387 cases over 30 years in a single centre. *Eur J Clin Invest* 37: 954–963, 2007
176. Suarez Maria L Gonzalez, Thomas David B, Barisoni Laura et al. Diabetic nephropathy: Is it time yet for routine kidney biopsy? *World J Diabetes.* 2013 Dec 15; 4(6): 245–255.
177. Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, and all. Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 May;1(3):483-7.
178. Szmyt M, Niemir Z, Czekalski S. Nephrotic syndrome in the elderly. The most frequent causes of the nephrotic syndrome in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 1990 Oct;16(4):300-6.
179. Tamer Sakaci, Tuncay Sahutoglu, Elbis Ahabap et al. Analysis of renal biopsies in geriatric patients: single center experience. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 (suppl_3)
180. Tang S, Li JH, Lui SL et al. Free-hand, ultrasound-guided percutaneous renal biopsy: experience from a single operator. *European journal of radiology* [2002 Jan; 41(1) : 65-9]

181. Thompson BC, Kingdon E, Johnston M et al. Transjugular kidney biopsy. *Am J Kidney Dis.* 2004 Apr;43(4):651-62.
182. Thut MP, Uehlinger D, Steiger J, Mihatsch MJ. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008 Sep-Oct;31(5):906-18.
183. Tøndel C, Vikse BE, Bostad L, Svarstad E. Safety and complications of percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8573 adults in Norway 1988-2010. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1591–1597.
184. Tone A, Shikata K, Matsuda M et al. Clinical features of non-diabetic renal diseases in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;69:237–242.
185. Torres Muñoz A, Valdez-Ortiz R and all. Percutaneous renal biopsy of native kidneys: efficiency, safety and risk factors associated with major complications. *Arch Med Sci.* 2011 Oct;7(5):823-31.
186. Toretto A, Castaman G, Plug I. et al. Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for hemostatic evaluation. *J Thromb Haemost.* 2011;9:1143–1148.
187. Traore H, Maiza H, Emal V, et al. Ponction biopsie rénale indications, complications et résultats à propos de 243 biopsies rénales. *Néphrologie et Thérapeutique.*
188. Uezono S, Hara S, Sato Y et al.: Renal biopsy in elderly patients: A clinicopathological analysis. *Ren Fail*28 :549– 555,2006
189. van den Hoogen MW, Verbruggen BW, Polenewen R et al. Use of the platelet function analyzer to minimize bleeding complications after renal biopsy. *Thrombosis research* [2009;123(3):515-22]

190. Vendemia F, Gesualdo L, Schena FP et al.: Epidemiology of primary glomerulonephritis in the elderly. Report from the Italian Registry of Renal Biopsy. *J Nephrol* 14 :340– 352, 2001
191. Waldo B, Korbet SM, Freimanis MG, Lewis EJ : The value of post-biopsy ultrasound in predicting complications after percutaneous renal biopsy of native kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 24: 2433–2439, 2009
192. Walker PD, Cavallo T, Bonsib SM; Ad Hoc Committee on Renal Biopsy Guidelines of the Renal Pathology Society. Practice guidelines for the renal biopsy. *Mod Pathol*. 2004 Dec;17(12):1555-63.
193. Wang HJ, Kjellstrand CM, Cockfield SM, Solez K. On the influence of sample size on the prognostic accuracy and reproducibility of renal transplant biopsy. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:165–172.
194. Whittier WL, Korbet SM: Timing of complications in percutaneous renal biopsy. *J Am Soc Nephrol* 15: 142–147, 2004
195. Wickre, C.G. and Golper, T.A. Complications of percutaneous needle biopsy of the kidney. *Am J Nephrol*. 1982; 2: 173–178
196. Wong TY, Choi PC, Szeto CC et al. Renal outcome in type 2 diabetic patients with or without coexisting nondiabetic nephropathies. *Diabetes Care*. 2002;25:900–905.
197. Xu DM, Chen M, Zhou FD et al. Risk factors for severe bleeding complications in percutaneous renal biopsy. *Am J Med Sci*. 2017;353:230–235
198. Yang CY, Lai MY, Lu CL, Tseng HS and all. Timing of Doppler examination for the detection of arteriovenous fistula after percutaneous renal biopsy. *J Clin Ultrasound*. 2008;36:377–380
199. Yesudas SS, Georgy N. K., Manickam S. et al. Percutaneous real-time ultrasound-guided renal biopsy performed solely by nephrologists: A case series

Indian J Nephrol. 2010 Jul; 20(3): 137–141

200. Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol. 2015 Jun;19(3):496-505.

201. Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H and all. Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol. 2012 Dec;16(6):903-20.

202. Yue Chen, Ping Li, Chunli Cui et al. Biopsy-proven kidney diseases in the elderly: clinical characteristics, renal histopathological spectrum and prognostic factors. J Int Med Res. 2016 Oct; 44(5): 1092–1102.

203. Zajjari Y, Aatif T, Bahadi A, and all. Kidney biopsy in the Military Hospital of Morocco: Complications and histopathological findings. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2015 Sep;26(5):1044-9.

204. Zhang PP, Ge YC, Li SJ et al. Renal biopsy in type 2 diabetes: timing of complications and evaluating of safety in Chinese patients. Nephrology (Carlton) 2011;16:100–105

205. Zhu P, Zhou FD, Zhao MH. The renal histopathology spectrum of elderly patients with kidney diseases: a study of 430 patients in a single Chinese center. Medicine (Baltimore) 2014; 93: e226–e248.

206. Zhuo L, Ren W, Li W et al. Evaluation of renal biopsies in type 2 diabetic patients with kidney disease: a clinicopathological study of 216 cases. Int Urol Nephrol. 2013;45:173–179.

207. Zwaginga JJ, IJsseldijk MJ, de Groot PG et al. Treatment of uremic anemia with recombinant erythropoietin also reduces the defects in platelet adhesion and aggregation caused by uremic plasma. Thromb Haemost. 1991;66:638–647.

ПУБЛИКАЦИИ

1. B. Deliyska, V. Shurliev. The efficacy of an individual treatment schedule in patients with vasculitis. *Nephrol. Dialysis and Transpl.* 2003, 18, 13-15

IF Импакт фактор - NEPHROL DIAL TRANSPL 2.607

2. Б. Делийска, В. Шурлиев. Морфологични промени установени от ПББ при болни с бъбречна недостатъчност. *Нефр. диал и трансплант.* 2005, 2-4, 16-20

3. Б. Делийска, В. Шурлиев, В. Лазаров, А. Рапонджиева. Усложнения при провеждане на ПББ при пациенти с различен индекс на телесна маса, *Нефрология, диализа, трансплантация*, 2007, 1-2, 38-41