

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

ЗНАЧИМОСТ НА ПУНКЦИОННАТА БЪБРЕЧНА БИОПСИЯ В НЕФРОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА

Докторант: Д-р Венцислав Лазаров Шурлиев

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на научна и
образователна степен „ДОКТОР“

Област на висше образование: 7. ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ И СПОРТ

Професионално направление: 7.1 МЕДИЦИНА

Научна специалност: НЕФРОЛОГИЯ

Научен ръководител:

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

София, 2019

Дисертационният труд е представен на 128 стандартни машинописни страници и е илюстриран с 31 таблици и 12 фигури. Библиографският списък съдържа 207 литературни източника, от които 2 са на български автори и 205 на чуждестранни автори.

Официалната защита на дисертационният труд ще се състои на 13.06.2019г. в 12.00ч. в зала „Янко Добрев“ на Втора хирургична клиника на УМБАЛ „Александровска“ пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Емил Паскалев Димитров д.м.н.
2. Доц. д-р Валентин Йорданов Лазаров д.м.
3. Проф. д-р Здравко Илиев Киряков д.м.н.
4. Проф. д-р Валентина Христова Маджова д.м.
5. Доц. д-р Велислава Димитрова Димитрова д.м.

Резервни членове:

1. Проф. д-р Евгений Стефанов Възелов д.м.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ - София и са на разположение на интересуващите се в библиотеката на УМБАЛ „Александровска“- София

Забележка: Номерата на таблиците и фигурите не съответстват на номерата в дисертацията.

Съдържание:

I. Използвани съкращения	стр. 4-5
II. Въведение	стр. 6-8
III. Цел и задачи на проучването	стр. 9
IV. Материал и методи	стр. 10-15
V. Резултати и обсъждане	
1. Резултати на групата с първа ПББ	стр. 16-26
2. Резултати на групата с повторна ПББ	стр. 26-32
VI. Изводи	стр. 33-34
VII. Научни приноси	стр. 35
VIII. Публикации свързани с дисертационния труд	стр. 36

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 крайния 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.

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 центровете бъбречната биопсия се извършва от нефролози, в 30% от рентгенолози и в 5% от нефролози и рентгенолози. Освен нефролози и рентгенолози различни автори съобщават за специализанти, които извършват бъбречни биопсии.

ЦЕЛ

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.

ЗАДАЧИ

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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

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 биопсираниите 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 с 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 (сistolно АН, диastолно АН, протеинурия, пол, възраст и давност на заболяването) беше разгледана документацията на 188 пациента.

МЕТОДИ

ЛАБОРАТОРНИ МЕТОДИ

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

Стандартни лабораторни изследвания:

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

Биохимичен анализатор – 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 —————> Червен хромофор (абсорбция при 500nm)

Белтък в урина

Биохимичен анализатор – 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.

ИНСТРУМЕНТАЛНИ МЕТОДИ

Пункционна бъбречна биопсия: на всички 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 при спазване на определени изисквания за ПББ и след необходимата подготовка на пациента. На пациентите 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 $\geq 140/90$. 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 5-6мл. 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). Материала 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 беше назначен прием на течности – през устатата или парентерално заедно 1 амп. Са gluconici. През следващите 24ч. периодично бяха проследявани жизнените показатели – артериална налягане, сърдечна честота. При необходимост беше извършвана контролна ехография на биопсирания

бъбрек, изследване на уринен седимент, а при нужда и контролна пълна кръвна картина.

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 methendmine 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.

Морфологичното изследване на бъбречните биопсии беше проведено в Катедрата по патология към УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ - ЕАД 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

РЕЗУЛТАТИ

I. РЕЗУЛТАТИ НА ГРУПА С ПББ

I.1. Разпределение според пол и възраст

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

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.3. Анализ на локализацията за извършване на 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.

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. (Табл. 4).

Таблица 4: 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. 5**.

Таблица 5: 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.

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.

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. 6).

Таблица 6: 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. ($p>0,05$) (Табл. 7).

Таблица 7: 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 ($p > 0,05$).

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. 8).

Таблица 8: 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 извадени 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.

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. 9).

Таблица 9: 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	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
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

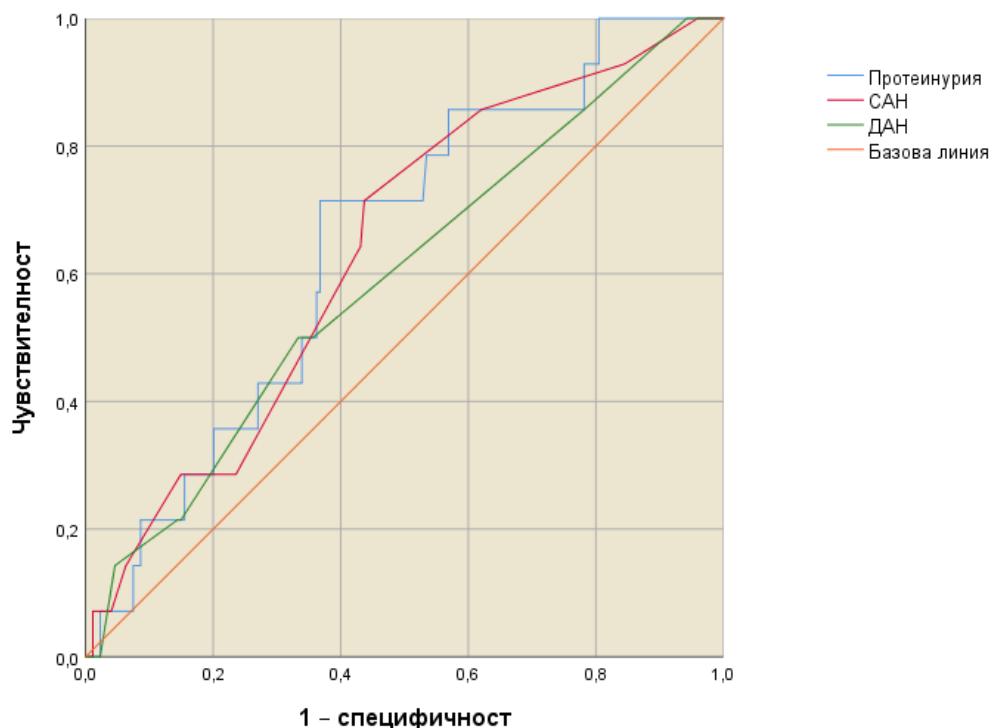
* - еднаквите букви по хоризонталите указват означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

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

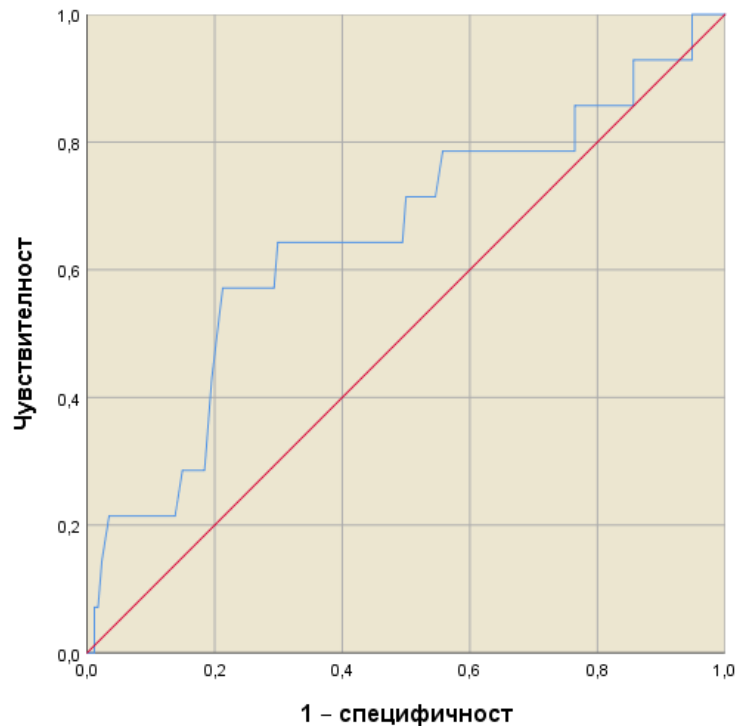
I.5.3. Оценка на факторите, влияещи върху риска за възникване на усложнения

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.

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. 1 и 2.**



Фигура 1: 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 2: 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 окажа фактор, свързан с възникването на 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 ($p>0,05$).

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

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.

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.

При направения анализ според пола и възрастта на изследвания контингент не установихме статистически достоверна разлика в средната възраст на провеждане на ре ПББ. (Табл. 10).

Таблица 10: 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

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

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

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 имunosупресивно лечение. Най-малък е броят на пациентите с реПББ с водеща причина влошена бъбречна функция – 22 болни (26,8%). Резултатите са представени на Табл. 11.

Таблица 11: 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 по-голяма част от пациентите е имало комбинация от 2 или повече причини за провеждане на манипулацията.

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.

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. 12**.

Таблица 12: 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. 13** са представени резултатите от сравнителния анализ.

Таблица 13: 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. 13** с тези от **табл. 7** 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.

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.

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. 14.

Таблица 14: 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 8 болни /9,75%/

при повторната манипулация ($p < 0,05$). Голям хематом е наблюдаван при 1 болен /0,5%/ след първата и при 1 болен /1,2%/ след реПББ. Масивна кръвозагуба е отчетена при 2 пациента /2,43%/ 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.

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.

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

За да се прецени доколко стадият на хроничното бъбречна 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 стадийте G1, G2 и G4 най-честото усложнение е бил малкият хематом. От болните в стадий G3а това е наличието на макроскопска 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.

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. Това наложи да приложим метода на ROC кривите, за да могат да бъдат установени техните прагови стойности.

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, отчетена при някои пациенти.

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

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 анализирания 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.

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 трасплант.* 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