

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
ПЛОВДИВ**

Втора Катедра Вътрешни болести

УМБАЛ“Каспела“Пловдив; Клиника Нефрология

д-р Едуард Емил Тилкиян

**ГЛОМЕРУЛОПАТИИ ПРИ ПАЦИЕНТИ В
НАПРЕДНАЛА И СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ –
ДИАГНОСТИЧЕН ПОДХОД И
ТЕРАПЕВТИЧНИ РЕЗУЛТАТИ**

ДИСЕРТАЦИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

за присъждане на образователна и научна степен

ДОКТОР

Научен ръководител:

доц.д-р Емил Кумчев,д.м.

Пловдив, 2018г.

Публичната защита ще се състои наот..... в III аудитория на МУ Пловдив пред научно жури в състав:

Проф.д-р Борис Илиев Богов, д.м.

Клиника по Нефрология, УМБАЛ“Александровска“, МУ-София

Проф.д-р Райна Теодосиева Робева, д.м.

Клиника по Нефрология, ВМА - София

Доц.д-р Мила Любомирова Цанкова, д.м.

Клиника по Нефрология, УМБАЛ“Александровска“, МУ-София

Проф.д-р Анастас Згуров Баталов, д.м.

Клиника Ревматология, УМБАЛ“Каспела“, МУ-Пловдив

Доц.д-р Емил Павлов Кумчев, д.м.

Клиника Нефрология, УМБАЛ“Каспела“, МУ-Пловдив

Дисертационният труд е написан на 146 стандартни машинописни страници и е онагледен с 27 фигури, 24 таблици и 3 снимки. Библиографията съдържа 284 източника, от които 8 на кирилица и 276 на латиница. Във връзка с дисертационния труд са публикувани три статии в референтни периодични списания и три участия в научни форуми.

Материалите по защитата на дисертационния труд са на разположение в Научен отдел на Медицински факултет към Медицински университет-Пловдив, както и на интернет страницата на Медицински университет-Пловдив.

СЪДЪРЖАНИЕ

I.УВОД	2
II.ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	3
III.ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ.....	4
IV.РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	9
V.ПОКАЗАНИЯ ЗА ПББ ПРИ ПАЦИЕНТИ В НАПРЕДНАЛА И СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ	53
VI.ИЗВОДИ	54
VII.ПРИНОСИ	55
VIII.СТАТИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	56
ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	58

УВОД

За хроничните бъбречни заболявания при пациенти в напреднала възраст са известни и написани много неща, но огромна част тепърва предстои да бъде проучена. През последните години нараства продължителността на живота, както и значително се повишават изискванията към качеството на живот при хората в напреднала и старческа възраст. Съгласно класификацията на СЗО, възрастта до 44г. се нарича млада, от 45 до 59 - средна, 60 до 74 – напреднала, 75 до 89 – старческа, над 90 – дълголетна. 30-40% от възрастните над 70г. и около 50% над 80г. имат хронично бъбречно заболяване /ХБЗ/.

Масовото навлизане в ежедневието на нови медикаменти, хранителни добавки, ГМО продукти, повишената експозиция на радиация, вирусни и атипични инфекции, глобалните промени в климата и различни стресови фактори водят до зачестяване на имунните заболявания, включително и при пациенти над 60 години. Бъбреците са основен прицелен орган при тези болести с решаващо значение за тяхното развитие и изход. Много проучвания и научни съобщения през последните години показват, че гломерулопатиите са често срещани при пациенти в напреднала и старческа възраст. Въпреки трудното разграничаване между хронични бъбречни увреждания и възрастово-свързани промени, някои специфични особености изискват хистологични подробности за точна диагноза и терапевтично поведение. Теоретично индикациите за пункционна бъбречна биопсия/ПББ/ не би следвало да се различават при пациентите в напреднала възраст, но те е по-вероятно да се представят със съпътстващи сърдечно-съдови, белодробни и хематологични заболявания и е необходимо прецизно определяне на рисковите фактори. Първичните гломерулни заболявания според повечето проучвания при пациенти в напреднала възраст са по-чести, въпреки че диабетната нефропатия може би е подценена,

поради непровеждането на ПББ при убедителни клинични данни за диабетно бъбречно заболяване. При пациенти в напреднала и старческа възраст е значително променена честотата на различните гломерулопатии в сравнение с по-младите. Най-често се срещат Мембранозна нефропатия, олигоимунни ANCA-асоциирани полулунни гломерулонефрити и Гломерулонефрит с минимални промени, а при много възрастни пациенти над 80г. е по-често срещана амилоидоза. При по-възрастните пациенти винаги трябва да се има предвид и възможността за паранеопластична гломерулопатия. Характерните индикации за бъбречна биопсия при по-възрастните са нефротичен синдром и остро бъбречно увреждане от неясен произход. Прецизното хистологично изследване в много случаи може да разграничи първична от вторична нефропатия, както и да насочи към паранеопластична нефропатия.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

Да се проучат гломерулопатиите при пациенти над 60г.

ЗАДАЧИ

1. Да се проучи честотата, вида и клиничното протичане на гломерулопатиите при пациенти над 60г.
2. Да се определи ролята на имунологичните изследвания при определяне индикациите за ПББ, диагнозата, клиничното протичане и терапевтичното поведение при възрастните пациенти с гломерулопатии.
3. Да се уточнят индикациите за провеждане на ПББ при по-възрастните пациенти.
4. Да се дадат препоръки за диагностично и терапевтично поведение при пациенти над 60г. с клинични и параклинични данни за гломерулопатии.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ:

Представени са данни от 166 болни на възраст от 60 до 87г., 84 мъже/ср.69±7г./ и 82 жени /ср.67±5г./, лекувани в Клиника по Нефрология на УМБАЛ“Каспела“ за периода април 2010 – октомври 2017г. /табл.1/ При всички пациенти диагнозата е уточнена чрез пункционна бъбречна биопсия.

ВЪЗРАСТ/ПОЛ	МЪЖЕ	ЖЕНИ	ОБЩО
60-69г.	52/61,91%	55/67,07%	107/64,46%
>70	32/38,09%	27/32,93%	59/35,54%
>75	21/25%	6/7,31%	27/16,26%
>80	7/8,33%	0	7/4,21%
>60	84/50,60%	82/49,40%	166

Таблица 1. Характеристика на пациентите по пол и възраст

Включващи критерии при подбора на пациентите:

Всички пациенти над 60г., лекувани в Клиника по Нефрология, при които е проведена пункционна бъбречна биопсия за установяване на диагнозата.

Пациентите са имали следните показания за извършване на ПББ:

1. Нефротичен синдром
2. Синдром на бързопрогресиращ гломерулонефрит
- 3.ХБЗ, неуточнено диагностично при запазени размери на бъбреците
- 4.Нефритен синдром
- 5.Ненефротична протеинурия
- 6.Еритроцитурия
7. ОБУ

Противопоказания за извършване на бъбречна биопсия

Абсолютни:

Отказ на пациента да даде съгласие

Нарушена коагулация

Гнойни процеси в бъбрека или околобъбречното пространство
Бъбречни тумори

Относителни:

Кистозни бъбреци

Напреднала атеросклероза

Злокачествена или резистентна артериална хипертония

Остър Миокарден инфаркт и нестабилна ангина пекторис

Остър белодробен тромбоемболизъм

Единствен функциониращ бъбрек

Намалени бъбречни размери

Особено място заемат пациентите със захарен диабет. Понастоящем 25% от всички ББ се правят при пациенти със Захарен диабет. Основните индикации за ББ при диабетно болни са: микроалбуминурия или протеинурия без диабетна ретинопатия, бързо спадане на гломерулната филтрация, бързо нарастване на протеинурията, внезапна поява на нефротичен синдром, активен седимент или данни за системно заболяване.

Пункционната бъбречна биопсия е извършена лично от докторанта в кабинет за бъбречни биопсии в клиниката по Нефрология на УМБАЛ“Каспела“ след предварителна подготовка на пациентите, която включва подпис на информирано съгласие за процедурата, изследване на урина, ПКК, СУЕ, кр.захар, урея, креатинин, пикочна киселина, общ белтък, албумин, електролити, коагулограма, хепатити „В“ и „С“ и HIV, проби за чувствителност към местен анестетик / лидокаин / и антибиотик. Спиране на съпътстваща терапия с антикоагуланти и антиагреганти 5 дни преди манипулацията и преминаване на терапия с нискомолекулен хепарин с последна апликация 24ч. преди ПББ. ПББ е извършена под ехографски контрол с автоматичен биопсичен пистолет „Галини“ или „Мьолер“ с еднократни игли с лумен 16G след послойно инфилтриране на тъканите с Лидокаин 2%. Биопсира се левият бъбрек, но при някои пациенти е предпочетен десният, поради противопоказания за левия и по-удобно разположение на

десния. След манипулацията пациентът е длъжен да спазва постелен режим за 24 часа с мониториране на сърдечна честота и артериално налягане и трикратно изследване на урина и ПМК. Кръвоспиращи средства / калциев глюконат, Дицинон / и антибиотик са назначавани по преценка на лекуващия екип. На следващия ден е извършвана ехография на бъбреците с оглед установяване на постбиопсични усложнения.

При липса на показания за продължаване на болничния престой, пациентите са дехоспитализирани 2 дни след провеждането на ББ.

Материалът от ББ се поставя във физиологичен разтвор и се изпраща за имунофлуоресцентно и хистологично изследване.

Имунофлуоресцентно изследване: извършва се върху криостатни срези с дебелина 4 микрона със стандартен пакет от флуорохромирани античовешки заешки антисеруми срещу ИгГ, ИгА, ИгМ и три фракции на комплемента – С1, С3 и С4, както и срещу човешки фибриноген. При необходимост се изследват и капа и ламбда леки вериги.

Хистологично и хистохимично изследване: материалът се довежда до парафиново блокче и върху срези с дебелина 2 микрона се прилагат рутинно следните оцветявания: хематоксилин/еозин, PAS, трихром по Masson, сребърна импрегнация/JMS/, конго-рот за амилоид. Препаратите, оцветени за амилоид трябва да са 7-10 микрона и се наблюдават под поларизационна светлина. Амилоидът се типизира имунохистохимично.

Патоанатомичната обработка и съответният хистологичен резултат са направени в „Отделение Клинична Патология“ на УМБАЛ“Каспела“ - 37 бъбречни биопсии и в Катедра по „Обща и клинична Патология“ на ВМА София 129 бъбречни биопсии.

Хистологичните резултати са сравнени с диагнозите на 392 пациенти от 18 до 59г., на които е извършена ПББ в клиниката по Нефрология на УМБАЛ“Каспела“ за същия период.

При всички пациенти са изследвани и проследени за обективизиране хода на заболяването и резултатите от

провежданото лечение ПКК, СУЕ, кр.захар, общ белтък, албумин, електролити, холестерол, триглицериди, трансаминази, урина – отн.тегло, рН, белтък, седимент, протеинурия за 24ч. Имунологични изследвания / ANA, anti-dsDNA, anti-CCP, pANCA, cANCA, anti-PLA2Рантитела, С3 и С4-комплемент, антифосфолипидни и антикардиолипинови антитела, Имуноглобулини, леки вериги – капа и ламбда в серум и урина / са правени по преценка на лекуващия екип и съответно са проследявани.

Анализите са направени в клинична лаборатория към УМБАЛ“КАСПЕЛА“ЕООД гр. Пловдив на следните анализатори:

Биохимичен анализатор AU 480 на фирма BECKMAN COULTER
Аналитичният принцип на AU480 е спектрофотометричен и потенциометричен. Аналитичните методи включват колориметрия, турбидиметрия, латекс аглутинация хомогенен EIA, индиректна ISE.
Хематологичен анализатор BC – 5380.

Автоматичен имунологичен анализатор Maglumi 600 на компанията SNIBE. Притежава богато меню от имунологични показатели и е на принципа на луминесцентния анализ:

- Flash хемилуминесценция без използване на ензими, висока стабилност на реактивите
- ABEI маркери, стабилни в киселинна и алкална среда

MR - 96A представлява елайза ридер, който се използва при определяне на имунологични показатели и в частност антитела срещу различни антигени. Притежава напълно автоматична Би-хроматична оптична система за отчитане на резултатите.

Автоматичен имунологичен анализатор Access 2 - представлява технология на принципа на хемилуминесцентно отчитане с последващо разделяне с парамагнитни частици.

Гломерулната филтрация е изчислявана по формулата CKD-EPI / Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration / за eGFR, разработена 2009г. и препоръчана от KDIGO 2013. Счита се за по-достоверна от формулата на Cockcroft-Gault и се предпочита за по-

възрастни пациенти пред MDRD /Modification of Diet in Renal Disease/ уравнението.

Отчетени са честотата и вида на настъпилите усложнения.

Статистически методи

Приложени са статистически хипотези с точно изчисляване на „p-value”. За приемане на нулевата хипотеза (H_0) е използван критерият „p-value” > 0.05 (вероятността да се допусне грешка от първи род е под 5%), а за приемане на алтернативната хипотеза (H_1) е приложен критерият „p-value” < 0.05 (вероятността за правилно взето решение е над 95%).

За откриване на статистическа разлика между стойностите на даден клиничен показател (Hb, общ белтък, албумин, серумен креатинин, eGFR, протеинурия) между групите пациенти с различна диагноза бе използван непараметричния тест на Kruskal-Wallis. При наличие на статистически значима разлика бяха проведени множествени сравнения посредством post hoc анализа на Dunn-Bonferroni.

За доказване на статистическа значима промяна в стойностите на клиничните показатели за дадена група пациенти като функция от времето (сравнение между два времеви момента) бе приложен Wilcoxon signed-rank тест.

За графично представяне на непрекъснатите променливи са използвани „boxplot” диаграми, които визуализират 25-я, 50-я и 75-я персентил от съвкупността на данните, както и минималната и максималната стойност на изследвания параметър. Приложен е критерият 1.5 дължини на „boxplot” за идентифициране на „бегълци” и критерият 3 дължини на „boxplot” за идентифициране на „екстремални стойности”.

Приложен софтуер – изчисленията са направени с помощта на MS Excel 2016 и SPSS версия 17.0

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Пациентите над 60 години с извършена ПББ са 166 от общо 558 за периода или 29,74% от всички бъбречни биопсии, проведени в клиниката.

Хистологичните резултати са дадени в таблица 2 и са сравнени с резултатите при по-млади пациенти /18-59г./вж.фиг.1,2.

Диагноза/възраст	18-59г. БРОЙ/ %	>60г. БРОЙ/ %	60-69г. БРОЙ/ %	>70г. БРОЙ/ %
ОСГС	73 18,62%	16 9,63%	14 13,08%	2 3,39%
IgАН	50 12,75%	9 5,42%	7 6,54%	2 3,39%
МН	28 7,14%	25 15,06%	17 15,89%	8 13,56%
ИНС	28 7,14%	21 12,65%	9 8,41%	12 20,33%
ХТИН	28 7,14%	12 7,22%	8 7,48%	4 6,78%
ДН	24 6,12%	5 3,01%	4 3,74%	1 1,69%
ЛН	23 5,87%	6 3,61%	5 4,67%	1 1,69%
ПЛ	22 5,61%	28 16,86%	16 14,95%	12 20,33%
ХБ	22 5,61%	12 7,22%	8 7,48%	4 6,78%
МПГН	21 5,35%	4 2,40%	4 3,74%	0
МП	18 4,59%	0	0	0
Амилоидоза	11 2,80%	18 10,4%	8 7,48%	10 16,94%
ОГН	11 2,80%	2 1,20%	1 0,93%	1 1,69%
ГНН	9 2,22%	2 1,20%	1 0,93%	1 1,69%
Без бъбр.патология	7 1,78%	0	0	0
АФЛС	5 1,27%	0	0	0

Cast H	5 1,27%	5 3,01%	4 3,74%	1 1,69%
ПАН	3 0,76%	0	0	0
ЛВН	1 0,25%	0	0	0
ОИН	1 0,25%	0	0	0
ТПП	1/0,25%/	0	0	0
ОТН	1 0,25%	1 0,60%	1 0,93%	0

Табл.2 Хистологични резултати при пациентите по възрастови групи в абсолютен брой и %

Фиг.1

Фиг.2

При пациентите в старческа възраст / над 75г./ - общо 27, се получиха следните хистологични диагнози /фиг.3/

Фиг.3

7 пациенти са над 80г. Резултатите са показани на фиг.4

Фиг.4

Резултатите при проследените пациенти показват сходен профил на хистологичните диагнози с тези в повечето големи проучвания в развитите страни на Европа, САЩ, Япония, Китай и Р.Корея. Потвърждава се установената тенденция за зачестяване на

полулунните гломерулонефрити, които са преобладаващо ANCA-асоциирани /64,29%/ и са най-честата гломерулна патология при нашата група пациенти – 16,86% с/у 5,61% при по-младите, а при над 70 годишните достигат 20,33%. Висока е също честотата на мембранозната нефропатия /15,89% във възрастта от 60 до 69г. с/у 7,14% за групата 18-59г./ - с 15,06% на второ място и на ИНС /ГНМП и МП с IgM/ –трети по честота с 12,65%. Силно нараства честотата на ИНС, особено при пациенти над 70г., където е почти три пъти по-висока в сравнение с групата от 18 до 59г. / 20,33% с/у 7,14% / и се изравнява с полулунните ГН. Най-вероятно тази честота е свързана с масовата и невинаги медицински оправдана употреба на НПВС. Много по-висока е и честотата на амилоидоза / 10,4% с/у 2,80% /, която заема четвърто място, а при над 70 годишни е трета по честота с 16,94%. Амилоидозата преобладава във възрастта над 75г./25,92%/ и особено при пациенти над 80/вж.фиг.4/.

При сравнението на хистологичните диагнози с тези при по-млади пациенти, личи значително по-рядко установяване на ОСГС / от 18,62% при по-младите до 3,39% при над 70г. / и IgA нефропатия / 12,75% с/у 5,42% /, които са най-чести в групата 18-59г. При не толкова често срещани диагнози при по-млади е налице тенденция за още по-голямо намаляване на честотата: МПГН /5,35% с/у 2,40%/, ОГН /2,80% с/у 1,20/ и ЛН /5,87% с/у 3,61%/ . Сходна остава честотата в различните възрастови групи на ХТИН и хипертензивната нефропатия.

Сравнително нисък е процентът на диабетната нефропатия и на хипертензивните и исхемични промени при пациентите над 60г., въпреки всеобщо приетото становище, че те са най-честите причини за ХБЗ, особено при по-възрастни пациенти. Това се обяснява с възможната неинвазивна диагностика при тези заболявания, при които се пристъпва към ПББ само при основателни съмнения за имунна нефропатия, доказването на която съществено би променила терапевтичния подход.

ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

37 пациенти /22,29%/ са били с установен Захарен диабет с давност от 3 месеца до 20 години.

20 мъже от 61 до 73г./ср.67±4г./

17 жени от 60 до 77г./ср.66±4г./

Хистологичните резултати са показани в таблица 3 и фиг.5

ДИАГНОЗА	ПАЦИЕНТИ БРОЙ
МН	6
ОСГС	5
ИНС	4
ХБ	4
ЛН	3
ХТИН	3
ПЛ	2
АМИЛОИДОЗА	2
IgAN	1
Cast H	1
ОГН	1
ДН	5

Табл.3 Хистологични диагнози при пациенти със Захарен диабет

12 /32,43%/ са били с диабетна ретинопатия. При 5 /13,51%/ се установява Диабетна нефропатия като единствена диагноза, като при 2 от тях не е установена ретинопатия. От пациентите с ретинопатия при 9 /75%/ се установяват данни за диабетна нефропатия. При 3 пациенти, съответно с 15, 15 и 5 годишна давност на захарния диабет няма данни за нефропатия. При 6

пациенти е налице гломерулопатия, съчетана с диабетна нефропатия. Резултатите са показани в табл.4

ДИАГНОЗА	ПАЦИЕНТИ БРОЙ
АМИЛОИДОЗА	2
ОГН	1
ИНС	1
ПЛ	1
1	1

Табл.4 Хистологични диагнози при пациенти и с диабетна нефропатия

Фиг.5 % хистологични диагнози при пациенти със захарен диабет

Въпреки сравнително неголемия брой пациенти, прави впечатление променената честота на хистологичните диагнози при пациентите със Захарен диабет, като по-рядко се срещат полулунни гломерулонефрити и амилоидоза, а по-често Диабетна нефропатия и Лупусна нефропатия. Остава висока честотата на МН и ИНС. Повисока честота установяваме и при ОСГС, ХБ и ХТИН, което свързваме със спецификата на протичането на Захарния диабет, а именно наличието на артериална хипертония, предразположение към инфекции и прием на много медикаменти, голяма част от които са нефротоксични /НПВС, статини, антибиотици/.

ПОКАЗАНИЯ ЗА ПББ

Най-честата индикация за ПББ е нефротичен синдром – 57 пациенти /34,34%/, следва ХБЗ 31 /18,67%/, нефритен синдром 29 /17,47%/, синдром на БПГН – 27 /16,26%/, 17 /10,24%/, са с ненефротична протеинурия, 3 /1,80%/, с ОБУ, 2 /1,20%/, с еритроцитурия. Пациентите с ХБЗ се разпределят както следва:

III ст. /eGFR 30-60ml/min/ – 9 пациенти, IV ст. /15-30ml/min/ – 15,
V ст. / <15ml/min / - 7.

Фиг.6

При различните индикации за ПББ се получиха следните
диагнози /вж.табл.5/.

ПОКАЗАНИЕ ДИАГНОЗА	НС 57	ХБЗ 31	НЕФРОТИЧЕН СИНДРОМ 29	БПГ Н 27	ПРОТЕИ ИНУРИЯ 17	О Б У 3	ЕРИТРОЦИ ТУРИЯ 2
ПЛ	0	4 / 12,9 %/	6 / 20,69 %/	17/62 ,96%/	0	0	1
МН	20/35 ,09%/	0	3/10,3 4%/	0	2/11,76% /	0	0
ИНС	20/35 ,09%/	0	0	0	1	0	0
АМИЛОИ ДОЗА	12/21 ,05%/	0	0	2/7,4 0%/	4/23,53% /	0	0
ОСГС	1	6/19, 35%/	9/31,0 3%/	0	0	0	0
ХТИН	0	9/29, 03%/	1	2/7,4 0%/	0	0	0
ХБ	0	8/25, 80%/	1	0	3/17,64% /	0	0
IgAN	0	3/9,7 %	4/13,8 %/	2/7,4 %/	0	0	0
ЛН	1	0	1	1	3/17,64% /	0	0
Cast Н	0	0	0	2/7,4 0%/	2/11,76% /	1	0
ДН	1	1	0	0	2/11,76% /	0	1
МПГН	2/3,5 %/	0	2/6,9 %/	0	0	0	0

ГНН	0	0	2/6,9 %/	0	0	0	0
ОГН	0	0	0	0	0	2	0
ОТН	0	0	0	1	0	0	0

Табл.5 Брой/%/пациенти по диагнози според показанията за ПББ.

Фиг.7

При пациентите с нефротичен синдром най-често се установява МН и ИНС по 35,09% и Амилоидоза/21,05%/. 2 са случаите на МПГН и по 1 с ДН, ЛН и ОСГС.

При извършена ПББ по повод на ХБЗ от неясен произход най-честите хистологични диагнози са ХТИН/29,03%/, ХБ/25,8%/ и ОСГС/19,35%/, следват ПЛ/12,9%/ и IgАН/9,68%/. Разпределението при различните стадии е показано в табл.6.

eGFR Диагноза	ПЛ	ХБ	ОСГС	ХТИН	IgАН	ДН
<15ml/min	1	1	2	3	0	0
15-30ml/min	1	4	3	4	2	1
30-60ml/min	2	3	1	2	1	0

Табл.6 Хистологични диагнози/брой пациенти/ при показание за ПББ ХБЗ в различните стадии.

При нефритен синдром най-честа е ОСГС/31,03%/, следват ПЛ/20,69%/, IgАН /13,79%/, МН/10,34%/, 2 случая на МПГН, ГНН, по един на ЛН, ХБ и ОСГС.

Болните със синдром на БПГН са преобладаващо с ПЛ/62,96%/, по 2 случая на амилоидоза, IgАН, Cast Н, ХТИН, 1 ЛН и 1 ОТН. Трябва да се отбележи, че 88,23% / 15 от 17 / от болните с ПЛ, биопсирани по повод на БПГН са ANCA позитивни, но само 2 от 11 /18,18%/ случая на ПЛ, биопсирани по повод на нефритен синдром, ХБЗ или еритроцитурия. При пациентите с изолирана протеинурия, като индикация за ПББ се установява най-често амилоидоза /23,53%/, ЛН/17,64%/, ХБ/17,64%/ и по 2 случая/11,76%/ на МН, Cast Н и ДН.

От 3 пациенти с ОБУ 2 са с ОГН и 1 с ОТН. При пациентите с индикация еритроцитурия 1 е с ПЛ и 1 с ДН.

Получените резултати показват явна тенденция при нефротичен синдром да преобладават МН, ИНС и амилоидоза, докато при синдром на БПГН, особено съчетан с положителни ANCA, диагнозата да е ПЛ.

Показанията за ПББ в различните възрастови групи са показани във фиг.8

Фиг.8

Нефротичният синдром преобладава като показание за ПББ във всички възрастови групи, като процентът се увеличава с напредването на възрастта от 25,23% във възрастта 60-69г. до 71,42% при над 80г. Трайно висок, особено във възрастта над 70г./22,03%/ и над 80г./28,57%/ остава и делът на пациентите със синдром на БПГН. Трайно намалява с напредването на възрастта процентът на другите показания за ПББ. Тези факти се дължат на обстоятелството, че нефротичният синдром и синдромът на БПГН са състояния, сериозно увреждащи общото състояние и застрашаващи живота на пациентите, което налага точна и бърза диагноза с оглед адекватно терапевтично поведение. При другите показания за ПББ/ нефритен синдром, ХБЗ от неясен произход, ненефротична протеинурия /, които са общоприети за по-млади пациенти, при по-възрастните в решението за провеждане на ПББ сме имали предвид следните фактори:

За ПББ:

1. Неясни системни прояви / фебрилитет, прояви от горни и долни дихателни пътища, консумативен синдром, артрит, кожни обриви /
2. Тежък анемичен синдром, некореспондиращ със степента на бъбречна увреда
3. Положителни имунологични изследвания / pANCA, cANCA, anti dsDNA, ANA /
4. Запазени по големина или уголемени бъбреци при ехографското изследване
5. Липса на анамнеза за предхождащи бъбречни заболявания

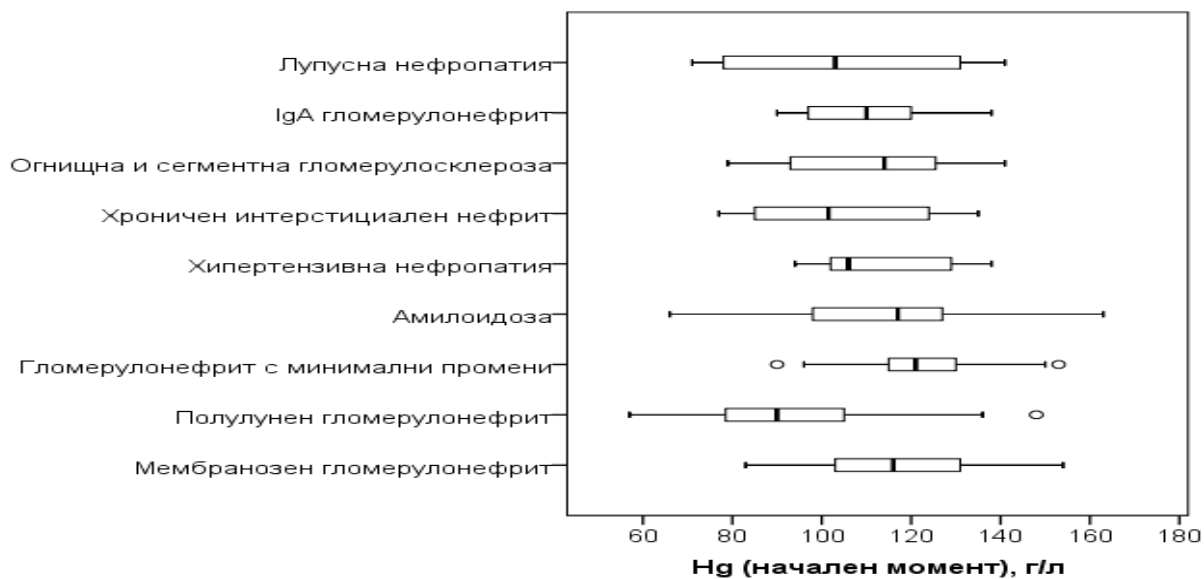
Против ПББ:

1. Липса на системни прояви
2. Анемия, отговаряща на степента на ХБЗ
3. Отрицателни имунологични изследвания
4. Структурни промени на бъбреците, установени ехографски, съответстващи на хронично бъбречно заболяване с давност.
5. Установени промени на други органи и системи от артериална хипертония, захарен диабет и атеросклероза, кореспондиращи на бъбречната увреда.

Пациентите са разпределени по групи / минимум 6 пациента / в съответствие на хистологичната диагноза и са сравнени основните параклинични показатели между отделните групи при поставяне на диагнозата. Поради малкия брой пациенти със съответна диагноза някои диагнози не са представени. В групата на ГНМП са включени и пациентите с Мезангиопролиферативен ГН с IgM отлагания, оформяйки група пациенти с ИНС.

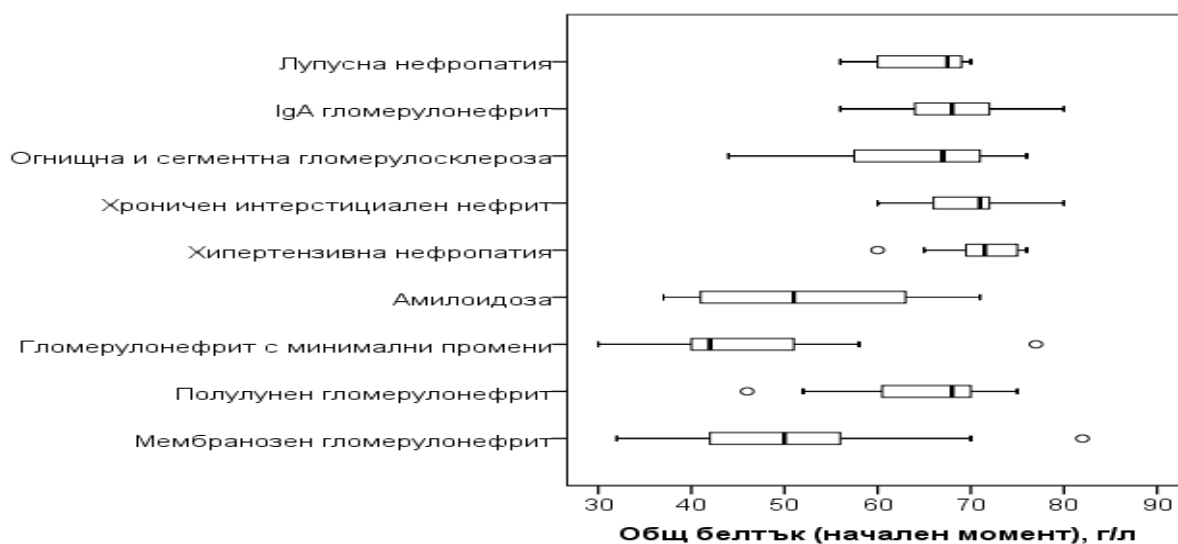
СРАВНЕНИЕ И СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ НА ОСНОВНИТЕ ПАРАКЛИНИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ МЕЖДУ ОСНОВНИТЕ ГРУПИ

ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ ПОСТАВЯНЕТО НА ДИАГНОЗАТА И ПРИ ПРОСЛЕДЯВАНЕТО ИМ ВЪВ ВРЕМЕТО



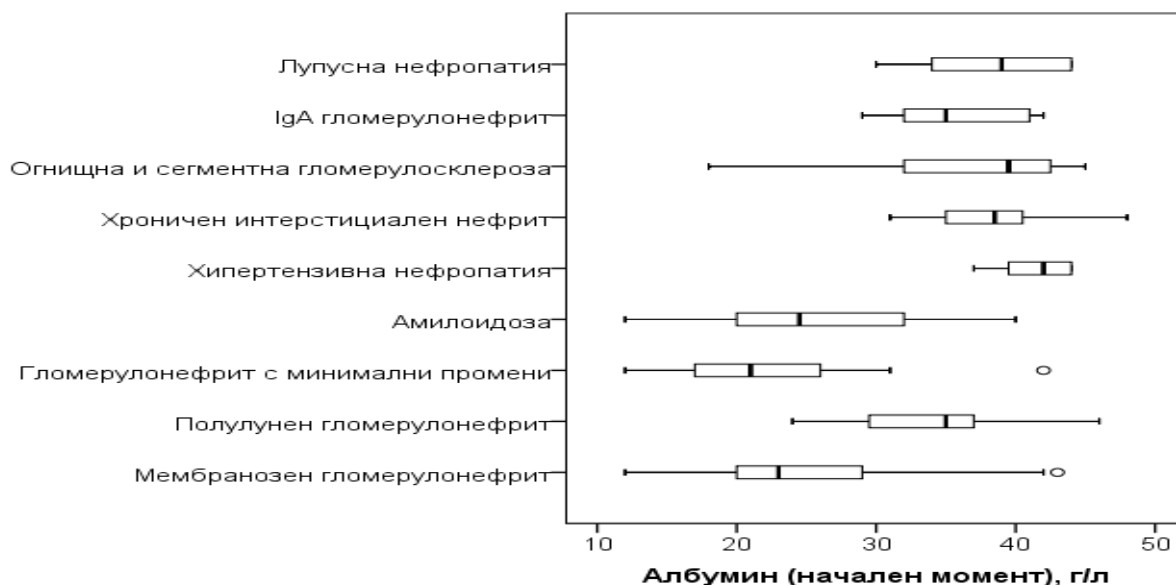
фиг.9 Хемоглобин при отделните групи при поставяне на диагнозата

Анемичният синдром е най-силно изразен при ПЛ и ХТИН със статистически достоверна разлика $/p < 0,05/$ при сравнение ПЛ-МН, ПЛ-ИНС, ПЛ-Амилоидоза, ПЛ-ХБ, ПЛ-ОСГС, ХТИН-ИНС, ПЛ-IgАН.



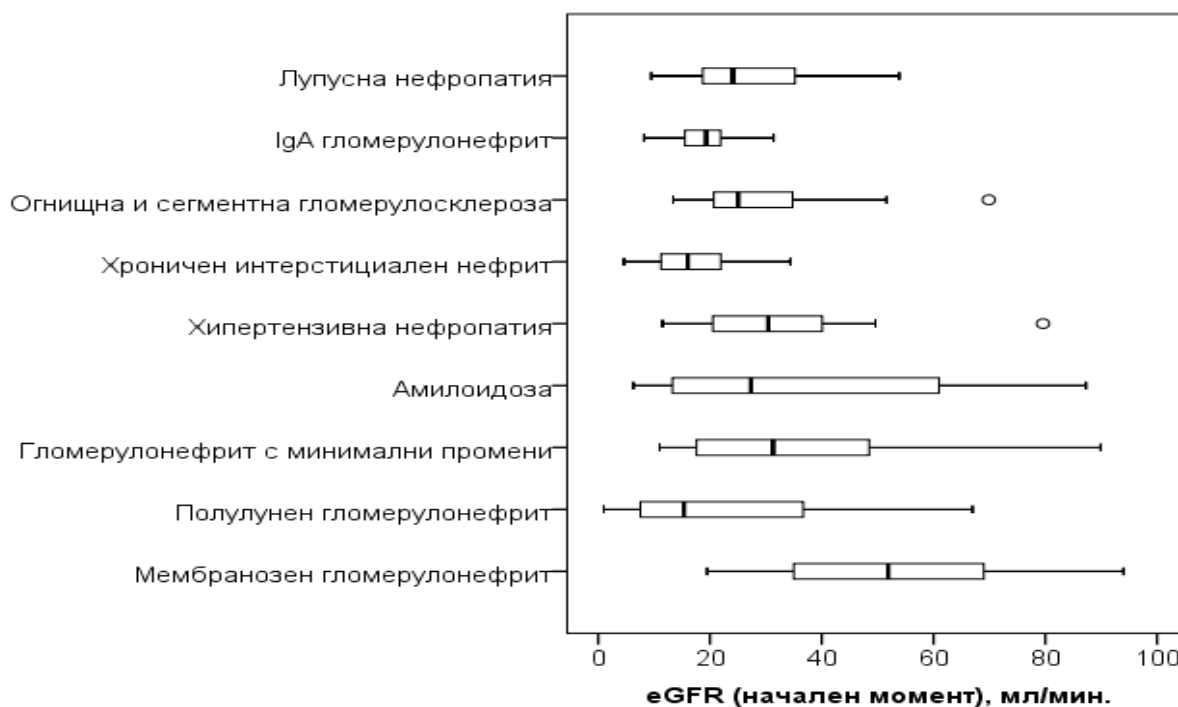
фиг.10 Общ белтък при отделните групи при поставянето на диагнозата

При изследване на общ белтък, хипопротеинемия в началния момент е характерна за ИНС, МН и амилоидоза, със статистически достоверна разлика / $p < 0,05$ / м/у ИНС-ОСГС, ИНС-ХТИН, ИНС-ХБ, ИНС-IgАН, амилоидоза-ХТИН, ИНС-ПЛ, амилоидоза-ХБ, МН-ПЛ, МН-ХБ, МН-ХТИН, амилоидоза-ПЛ, МН-ОСГС, МН-IgАН, ИНС-ЛН, амилоидоза-IgАН, амилоидоза-ОСГС, МН-ЛН./ фиг.10.



фиг.11 Серумен албумин при отделните групи при поставяне на диагнозата

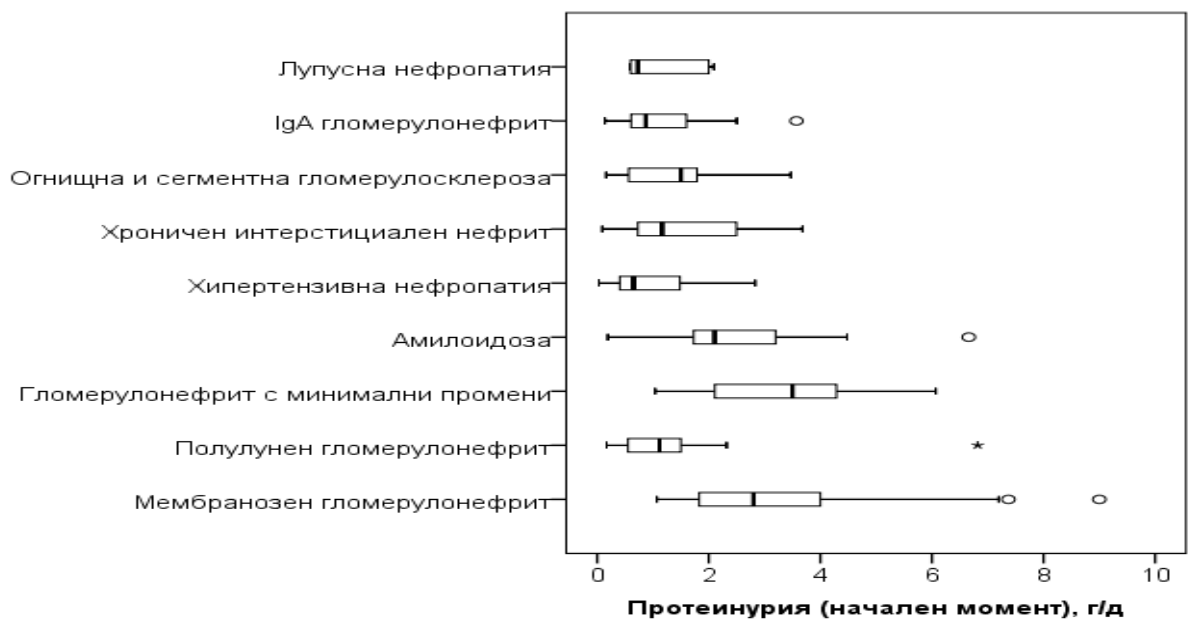
Хипоалбуминемия се установява при ИНС, МН, амилоидоза и по-слабо изразена при ПЛ със статистически достоверна разлика / $p < 0,05$ / м/у ИНС-ОСГС, ИНС-ХТИН, ИНС-ХБ, ИНС-ЛН, ИНС-IgАН, амилоидоза-ОСГС, амилоидоза-ХТИН, ИНС-ПЛ, амилоидоза-ХБ, МН-ХБ, МН-ОСГС, МН-ХТИН, МН-ПЛ, МН-ЛН, МН-IgАН, амилоидоза-ЛН, ПЛ-ХБ, амилоидоза-ПЛ, амилоидоза- IgАН/фиг.11/



Фиг.12 ГФ при отделните групи при поставяне на диагнозата

При сравнение на гломерулната филтрация / изчислена по СКД ЕРІ формулата / се получиха следните резултати /фиг.12/. Най-ниска е гломерулната филтрация при ХТИН, IgАН и ПЛ. Статистически достоверна разлика / $p < 0,05$ /се установява при сравнението на ХТИН-МН, ПЛ-МН, IgАН-МН, ХТИН-ИНС, ОСГС-МН, амилоидоза-МН, ПЛ-ИНС, ХТИН-амилоидоза, ИНС-МН, ХТИН-ХБ, ЛН-МН, ХБ-МН, ХТИН-ОСГС, ПЛ-амилоидоза, IgАН-ИНС.

Протеинурията е най-висока при МН, ИНС и амилоидоза /фиг.13/. Достоверна / $p < 0,05$ / е разликата при сравнение ХБ-МН, ХБ-ИНС, ОСГС-ИНС, ПЛ-МН, ПЛ-ИНС, ХБ-амилоидоза, ОСГС-МН, IgАН-ИНС, ЛН-ИНС, ХТИН-ИНС, IgАН-МН, ПЛ-амилоидоза, ЛН-МН, ХТИН-МН, ОСГС-амилоидоза, IgАН-амилоидоза, ЛН-амилоидоза.



фиг.13 Протеинурия при отделните групи при поставяне на диагнозата

При направените сравнения се потвърждава, че при болестите, протичащи с водещ нефротичен синдром / МН, ИНС и амилоидоза / се установява най-висока протеинурия, съответно хипопротеинемия и хипоалбуминемия.

Най-ниска гломерулна филтрация към момента на ПББ е намерена при пациентите с ХТИН, IgАН и ПЛ. Въпреки липсата на статистическа разлика / $p > 0,05$ / между трите групи пациенти, този резултат е сравнително изненадващ, поради естеството на заболяванията и много по-агресивния ход на ПЛ, където се очаква и най-тежко увредена бъбречна функция. Обяснението е, че за пациентите с ХТИН към ПББ се прибъгва при по-изразена бъбречна и обща симптоматика и тази диагноза е по-скоро изненадваща. При много по-голям брой пациенти с ХТИН, които са с по-висока гломерулна филтрация, ПББ не е показана и не се провежда. За пациентите с IgАН ниската гломерулна филтрация се обяснява със сравнително късното поставяне на диагнозата, поради липсата на клинична изява на случаите без макроскопска хематурия.

Анемичният синдром, който е важен показател при бъбречните заболявания е най-силно изразен при ПЛ, където може да бъде и много тежък, както и при ХТИН.

Основните показатели / хемоглобин, общ белтък, албумин, еГФР, протеинурия / са проследени и сравнени спрямо момента на ПББ при трите най-големи групи пациенти – ПЛ, МН и ИНС на I, III, VI месец, I и II година.

Анемичният синдром е основна клинична изява и един от най-важните показатели за терапевтичното повлияване при ПЛ, докато при МН и ИНС обикновено отсъства и наличието му при тези заболявания би следвало да разшири диференциално-диагностичното търсене в посока на вторична нефропатия. При ПЛ се наблюдава подобрене на анемията още от първия месец, а статистически значима разлика $/p<0,05/$ се доказва на VI, 12ти и 24ти месец. Пациентите с МН и ИНС не показват съществени колебания в нивото на хемоглобина, като статистическа разлика $/p<0,05/$ намаляване на хемоглобина се отчита само на III месец при групата с ИНС.

Хипопротеинемия и хипоалбуминемия са определящи в клиничната картина на нефротичния синдром, който е характерната изява на МН и ИНС, докато при ПЛ общият белтък и серумният албумин са по-често нормални. При проследяването се отчита повишение на общия белтък при МН/ статистически значимо $/p<0,05/$ на 12 месец, и ИНС $/p<0,05/$ на I, III, VI и 12месец. При ПЛ се отчита първоначално статистически значимо спадане на стойностите на общия белтък $/p<0,05/$ на I, III и VIмесец, което свързваме с повлияването на наличната хипергаммаглобулинемия при ПЛ.

И при трите групи наблюдаваме повишение на стойностите на серумния албумин, отговарящо на клинично подобрене, което е статистически значимо $/p<0,05/$ за МН на I, III и VI месец, за ПЛ на VI и XIIм. и за ИНС за всички периоди.

Нивото на протеинурията е с първостепенно значение за протичането на гломерулопатиите и важен критерий за активността на заболяването и терапевтичния подход. Това важи особено за МН и ИНС. И в трите проследени групи отчитаме намаляване на протеинурията $/p<0,05/$, като за ИНС е за всеки

период, за МН на I,III,VI и 24м. и за ПЛ за III и XIIм. Тези резултати са в съответствие с постигането на клинична и параклинична ремисия при пациентите с ИНС и МН.

Запазването на бъбречната функция е основна цел при лечението на бъбречните заболявания. Проследяването на гломерулната филтрация заема важно място в оценката на тежестта на заболяването и ефекта от терапията. И в трите групи съществува тенденция за увеличаване на еГФР, но статистическа значимост/ $p < 0,05$ / се установява само при ИНС на I, III и VIм. и МН на Iм. Въпреки липсата на значимо подобрене в групата на ПЛ, дори леко подобрене и/или задържане нивото на еГФР при тази група пациенти следва да се счита за успех.

Клиничният ход и терапевтичното повлияване са в пряка зависимост от хистологичния резултат от ПББ. В следващия раздел се разглежда протичането на заболяванията при пациентите по групи хистологични диагнози.

ПОЛУЛУННИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТИ

Полулунните гломерулонефрити/ПЛ/ са най-често срещаната хистологична диагноза при пациентите над 60г. с извършена ПББ в нашата клиника – 28/16,86%/ срещу 22 случая/5,61%/ във възрастта 18-59г.

11 мъже от 61 до 82г./ср.68±6г./

17 жени от 61 до 77г./ср.69±4г./

2 са имали Захарен диабет.

20 са с артериална хипертония.

При 5 полулуния са налични във всички гломерули/100%/. В 21 от случаите полулунията са от 50 до 90%. По 1 случай с 20 и 30% полулуния. И двата случая с по-нисък процент на полулуния, съответно 20 и 30%, които сме включили в тази група са на пациенти с водещи системни прояви, при които бъбречното засягане

е установено на сравнително по-ранен етап и поради тази причина считаме, че процентът на полулуния не е толкова висок.

При имунофлуоресцентното изследване се установиха следните данни: 24 пациенти /85,71%/ са олигоимунни, 2 /7,14%/ са имунокомплексни и 2 /7,14%/ са с линейни отлагания на имуноглобулини по хода на гломерулната базална мембрана / антигломерулобазалномембранни /. Единият случай е с IgG и един с IgA отлагания. IgA отлаганията при антиГБМ ГН са много редки и тези пациенти са с по-лоша прогноза. В тези случаи серумните антиГБМ антитела често са отрицателни, защото рутинно се в серума се изследват антиГБМ антитела от клас IgG.

Фиг.14 Полулуни гломерулонефрити според имунофлуоресцентно изследване

От олигоимунните ПЛ 17 /70,83%/ са ANCA позитивни. 15 са с p-ANCA и 2 с c-ANCA.

4 случая са двойно позитивни за ANCA и анти-ГБМ антитела – 1 с анти-ГБМ ГН и 3 олигоимунни.

6 от всички случаи /21,42%/ са бъбречно-лимитирани форми. От тях 4 са ANCA негативни, 1 е p-ANCA положителен и 1 е имунокомплексен.

5/17,85%/ - Грануломатоза с полиангиит / Грануломатоза на Вегенер /.

15/53,57%/ - Микроскопски полиангиит.

2 /7,14%/ - анти-ГБМ ГН.

Фиг.15 ПЛ според клиничната диагноза

17 пациенти/60,7%/ са се представили с клинична картина на бързопрогресираща бъбречна недостатъчност. От тях 15/88,23%/ са ANCA позитивни, 1 с анти-ГБМ и 1 имунокомплексен.

Останалите се разпределят както следва: 6/21,4%/ са с Нефритен синдром, 4/14,3%/ с неясно ХБЗ, 1 с еритроцитурия. От тях само 3/27,27%/ са ANCA позитивни.

Прави впечатление по-агресивното бъбречно засягане при ANCA позитивните пациенти.

При различни проучвания е установено, че 1/4 до 1/3 от пациентите с анти-ГБМ ГН са двойно позитивни за ANCA и анти-ГБМ антитела. Тези случаи са с по-изразено засягане на различни органи и системи и с по-лоша прогноза. И 4 наши двойно-позитивни пациенти бяха с много агресивен ход и системни прояви. 1 завърши летално на 2ия месец, 3 достиганаха терминален стадий на ХБЗ с необходимост от хемодиализа до втория месец от поставянето на диагнозата, единият от които завърши летално на бия месец.

При всички пациенти е проведена терапия с кортикостероиди/пулс терапия Метилпреднизолон/МП/7-10мг/кг/ ежемесечно 3 месеца, след което поддържаща терапия с КС и пулс МП по преценка/, пулс Циклофосфамид/7-10мг/кг/ през 3 до 4 седмици през първите три месеца, след което по преценка на лекуващия екип, СелСепт или Имуран. Поради неповлияване или рецидив е проведена терапия с Ритуксимаб при 8 пациенти. При 1 пациентка с анти-ГБМ е проведена плазмафереза.

Клинична ремисия с трайно подобрене на бъбречната функция до еГФ над 30мл/мин., липса на еритроцитурия, протеинурия под 1г/д, коригиран анемичен синдром, постигнахме при 11 болни/39,28%/ От тях ANCA позитивни са 5/45,45%/.

Клинично подобрене /ANCA позитивни са 9/75%/ със стабилизиране на общото състояние, отзвучаване на системните прояви, подобрене на анемичния синдром отчитаме при 12/42,85%/. От тях 3 бяха започнали хемодиализно лечение и 3 достигнаха ХД след съответно 1, 3 месеца и две години. 2 пациенти след 6 месеца и 1 след 2 години, въпреки първоначално подобрене завършиха летално.

5/17,85%/ пациенти не се повлияха благоприятно от приложената терапия. 4 завършиха летално, съответно след 1 и 2 месеца и 2 на бия месец, 1 достигна до ХД на бия месец. ANCA позитивни са 4/80%/.

Фиг.16 Резултати от терапията /брой болни/

Според ангажираността с полулуния се получиха следните резултати:

От пациентите със 100% полулуния трима завършиха летално и 2 останаха на хрониидиализно лечение.

При 70-90% полулуния 1 постигна ремисия, 1 с подобрение, 1 неповлиян, 1 на ХД, 1 летален изход.

При 12 пациента с 50-70% полулуния, ремисия се постигна при 7/58%/, подобрение 1, 3 на ХД.

И двамата пациенти с под 50% полулуния постигнаха ремисия.

7 пациенти /25%/ са починали до 2 години от поставянето на диагнозата.

9 пациенти /32,14%/ достигат до терминален стадий на ХБЗ. От тях при 5 ПББ е проведена при започната ХД. Другите на I, III, VI и 24ти месец.

МЕМБРАНОЗНА НЕФРОПАТИЯ

Мембранозната нефропатия /МН/ е основна причина за нефротичен синдром и заема при различни проучвания второ или трето място при първичните гломерулопатии, водещи до терминален стадий на ХБЗ. При по-възрастни пациенти /понякога и с ГНМП/ е най-честата причина за нефротичен синдром и с олигоимунните полулуни гломерулонефрити е най-честата хистологична диагноза при проведени бъбречни биопсии при по-възрастни пациенти. МН се установява при 25/15,06%/ от болните с ПББ над 60г. в нашата

клиника. Това е втората по-честота диагноза и 2 пъти по-висока в сравнение с МН при нашите пациенти от 18-59г./7,14%/.

14 са мъже на възраст от 61 до 82г./ср.70±6г./

11 жени на възраст от 60 до 77г./ср.66±6г./

Захарен диабет са имали 6 пациенти/24%/.

Артериална хипертония 17/68%/.

В диагнозата и терапевтичното поведение при МН основно място заема уточняването на МН като първична или вторична. При по-възрастните пациенти винаги трябва да се подозира паранеопластична генеза. За разграничаването на първична от паранеопластична МН значение имат клинични, имунологични и хистологични критерии. Откритите 2009г. антифосфолипазни А2 рецепторни /APLA2R/ антитела заемат основно място в диференциалната диагноза и лечението на МН.

20 /80%/ от пациентите се представят с нефротичен синдром, 3 с нефритен синдром и 2 с ненефротична протеинурия.

Фиг.17 Показания за ПББ при пациентите с МН

5/20%/ са уточнени като паранеопластични. От тях – 1 Са на пик.мехур, 1 Са на простата, 1 лимфогранулом /Ходжкин/, 1 остеомиелофиброза, 1 неустановен.

1 пациент с ревматоиден артрит и 1 Хепатит В.

При пациентите с Са на простата, пик.мехур, лимфогранулом и миелофиброза съществуват категорични хистологични данни за паранеопластична генеза. Особено внимание заслужават случаите на пациентите с Ходжкинов лимфом, Миелофиброза и Са на пикочния мехур, които са с обилни субепителни предимно IgA отлагания, като досега има описани само единични случаи на мембранозен IgA ГН.

18 случая/72%/ приемаме за първична МН.

Фиг.18 Брой пациенти според генезата на МН

От 18 пациенти с първична МН, APLA2R антитела са изследвани при 14 болни. 10/71,42%/ са положителни. APLA2R антитела са отрицателни при 2 пациенти с паранеопластични МН и пациентката с ревматоиден артрит. При всички пациенти с положителни APLA2R антитела в нашата клиника се доказва с ПББ Мембранозна нефропатия.

фиг.19 APLA2R антитела при пациенти с първична МН

При 17 от общо 18 болни с първична МН се проведе терапия с пулс Метилпреднизолон 5-10мг/кг и.в. в 3 последователни дни, веднъж месечно, съчетан с пулс Циклофосфамид 7мг/кг и.в. еднократно месечно за три месеца. Поддържащата доза на КС бе 16 до 24мг Метилпреднизолон, като еднократен прием с постепенно намаление до 12мг/дн на 3ия месец. На третия месец се прави преоценка на лечението до този момент, като при персистиране на нефротичните прояви / оточният синдром и хипопротеинемията бяха водещи при определяне на терапевтичната стратегия / към КС се добави Такролимус при 2 пациенти, Селсепт при 4 и Имуран при 2.

От пациентите с терапия само с КС и Циклофосфамид пълна клинична и параклинична ремисия с протеинурия под 0,5г/дн се постигна при 3, КС се спряха след 1 година. Проследени са без рецидив, съответно 2, 3 и 4 години. Хистологичните стадии на МН са I, I-II и II-III. APLA2R антитела при тези пациенти са изследвани / отр. /, но след постигната ремисия.

Клинична и непълна параклинична ремисия с протеинурия до 2г/дн. се постигна при 5 пациенти, като 4 са проследени до 3 месеца и предстоят терапевтични възможности за повлияване. При 2 не се постигна клинично и параклинично подобрене.

Клинична и параклинична ремисия с трайно спадане на протеинурията под 1г/д се постигна при 8 болни/44,44%/. Клинична ремисия / протеинурия под 2г/д и изчезване на нефротичните прояви / се отчете при 6 /33,33%/. 3/16,66%/ не се повлияха от терапията, 1 достигна до ХД лечение след 1 година.

Фиг.20 Брой пациенти според терапевтичното повлияване при първична МН

От пациентите с положителни APLA2R антитела 8/80%/ постигнаха клинична и/или параклинична ремисия, като само 2/20%/ не се повлияха.

От 4 случая на първична МН с отрицателни APLA2R, 3 постигнаха параклинична и 1 клинична ремисия.

От 7 случая на вторична нефропатия, клинична ремисия по отношение на нефротичния синдром се постигна при пациентите с Са на простатата / след антиандрогенна терапия / и Са на пикочния мехур / проведена цистектомия /. И при двамата се проведе курс КС и Циклофосфамид /пулс/. Подоброение се отчете и при пациентката с ревматоиден артрит. Другите 4 болни завършиха летално до 1 година.

ИДИОПАТИЧЕН НЕФРОТИЧЕН СИНДРОМ

В групата на ИНС включваме пациенти с ГНМП и Мезангиопролиферативен ГН с IgM отлагания. Това е третата по честота диагноза при нашите пациенти – общо 21/12,65%/ срещу 7,14% във възрастта 18-59г. Тази честота нараства още повече във възрастта над 70г./20,33%/, където се изравнява на I място с полулунните ГН.

Пациентите са 21, от които 18 с ГНМП и 3 МП с IgM.

7 мъже на възраст от 60 до 85г./ср.70±10г./

14 жени на възраст от 64 до 76г./ср.69±4г./

Захарен диабет са имали 4/19,04%/ и артериална хипертония 12 /57%/.

20/95,23%/ са с нефротичен синдром, като показание за ПББ, 1 с ненефротична протеинурия.

9/42%/ от пациентите са приемали нестероидни противовъзпалителни /НПВС/ от няколко месеца до години преди

изявата на оточния синдром. 2 са изявили клинична картина на ОБУ, 1 от които с необходимост от 2 хемодиализи.

Само 6/28,57%/ са имали еГФР над 45мл/мин. Намалената гломерулна филтрация свързваме най-вече с преренален механизъм, поради наличната хиповолемия, развиваща се в следствие на бързо настъпила хипопротеинемия. На III месец наблюдаваме значително подобрене, като пациентите с еГФР над 45мл/мин. са вече 15 от 18 изследвани или 83%.

При хистологичното изследване се установяват остри и хронични тубулоинтерстициални промени при 12/57,14%/ и хипертензивни промени при 15/71,42%/, изразени в различна степен.

1 пациентка с ГНМП след прием на НПВС навлезе в спонтанна ремисия и терапия не се наложи. Проведе се терапия с КС /пулс Метилпреднизолон 7-10мг/кг и.в. три последователни дни/ с последваща терапия с Медрол 16-20мг/дн. еднократно и пулс Циклофосфамид 7мг/кг и.в. при 20. При 15 се постигна клинична и параклинична ремисия до 3ия месец. Циклофосфамид приложихме при всички с оглед по-бърз ефект и възможност за по-малка кортикостероидна експозиция. 1 пациентка продължава КС терапия 4 години, поради кортико-зависимост

При 2 се приложи Такролимус и при 2 Селсепт, поради незадоволителен ефект от първоначално приложената терапия и персистираща протеинурия над 3г/дн след 3ия месец.

19/90,47%/ болни постигнаха трайна и пълна клинична и параклинична ремисия / протеинурия под 0,5г/ и 2 клинична ремисия с персистираща протеинурия.

фиг.21 Брой пациенти според клиничното повлияване при ИНС

АМИЛОИДОЗА

При проведените ПББ в нашата клиника, амилоидоза се среща значително по-често в групата на по-възрастните пациенти – 18 / 10,4%/ в сравнение с 2,80%/11 от 392 ББ/ при по-млади/18-59г./.

11 мъже от 62 до 87г./ср.76±7г./

7 жени от 61 до 74г./ср.65±4г./

2 със захарен диабет.

6 с артериална хипертония.

Във възрастта над 70г. честотата на амилоидозата нараства до трето място с 10 случая/16,9%/ след ПЛ и ИНС, а при над 75г. е на I място с 25,92%. Тази тенденция е още по-изразена във възрастта над 80г. – 4 от 7 бъбречни биопсии или 57,14%.

Фиг.22 Пациенти с амилоидоза в проценти при различните възрастови групи

12/66,66%/ са се представили с клинична картина на нефротичен синдром, 2/11,11%/ с ОБУ, 4/22,22%/ с ненефротична протеинурия.

При 8 случая се установи АА амилоидоза / 44,44% /. 6 случая са AL амилоидоза /33,33%/. 4 не са типизирани.

Фиг.23 Процент пациенти според типа на амилоида

Пациенти с AL амилоидоза:

4 мъже на възраст 65 до 81г.

3 са с първична амилоидоза.

1 е с установена Макроглобулинемия на Валденщрьом.

2 са жени на 62 и 74г. Едната /62г./ е с категорични данни за малигнен лимфом, който въпреки положените усилия не се установи хистологично, поради което терапията се провежда в нефрология.

8 са пациентите с АА амилоидоза.

4 жени от 61 до 64 години.

4 мъже от 72 до 81 години.

2 жени са с дългогодишен ревматоиден артрит.

При другите 5 пациенти не се установи болестен процес, който да се свърже с развитието на АА амилоидоза.

Нетипизираните пациенти са мъже на 62, 73 и 87г. и 1 жена на 65г.

Провеждана е терапия според основното заболяване, като отчитаме подобрене при 7 /38%/.

ОГНИЩНА И СЕГМЕНТНА ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА

ОСГС е най-честата хистологична диагноза във възрастта 18-59г. - 73 от 392 случая/18,62%/. Значително по-малка е честотата при над 60 годишните – 16 от 166 /9,63%/, като във възрастта над 70г. намалява до 3,39% /2 от 59 ББ/.

9 мъже от 60 до 76г./ср.66±6г./

7 жени от 60 до 65г./ср.63±2г./

5 пациенти със Захарен диабет.

Всички са с артериална хипертония.

Показанията за извършване на ПББ са били 9 – нефритен синдром, 6 – ХБЗ, 1–нефротичен синдром

Фиг.24 Пациенти% според показанията за ПББ при ОСГС

Идиопатични форми на ОСГС приемаме при 5 /31,25%/

2/12,5%/ са при ИНС

9/56,25%/ са вторични форми:

3 случая на хемолитична анемия: 1 случай на автоимунна хемолитична анемия, 1 таласемия минор, 1 ревматичен клапен порок/протезиран/ с последваща хемолитична анемия

2 при подагра, 1 менингиом, 1 псориазис, 1 полицитемия вера, 1 сANCA позитивен васкулит / не са установени полулуния /.

фиг.25 Брой пациенти с ОСГС според етиопатогенезата

При нашите пациенти преобладават вторичните форми, като прави впечатление наличието на 3 случая с хемолитична анемия, макар и с различна генеза. Провеждана е терапия с КС и имunosупресори при 10 пациенти, съобразена с основното заболяване. 8 са проследени за период от 1 година, 5 – 2г., 3 за 4 и 2 за 5 г. При нито един не е

установено влошаване на бъбречната функция за периода на проследяване.

IgA НЕФРОПАТИЯ

IgAN установяваме при 9 пациенти от общо 166 ББ или 5,42%. Този процент е значително по-нисък от честотата на IgAN във възрастта от 18 до 59г. - 50 от 392 за периода или 12,76%.

7 мъже на възраст от 60 до 78г./ср.67±6г./

2 жени на 66 и 69г.

Индикациите за бъбречна биопсия са: хроничен нефритен синдром при 4, ХБЗ от неясен произход при 3, ОБУ при 2 пациенти. При хистологичното изследване 6 от случаите са с огнищно-сегментен склеротичен вариант, при 2 от които със значително тубуло-интерстициално засягане. 2 са случаите на мезангиопролиферативен гломерулонефрит, един от които с полулуния.

Всички са с еритроцитурия, 5 с макроскопска хематурия.

1 пациент е с установен от 10 години захарен диабет. 8 пациенти са имали артериална хипертония.

Изразен нефротичен синдром с протеинурия до 7,4г/д при 1 пациент. При останалите 8 протеинурията е от 0,14 до 2,5г/д/ср.1,01+-0,79г/д.

Серумният креатинин при поставянето на диагнозата е от 156 до 589мкмол/л/ср.301+-133/. Гломерулната филтрация /eGFR/ е от 8,2 до 31,4мл/мин./ср.19,6+-7,5/табл.23/.

2 пациенти са с дългогодишен псориазис, 1 серопозитивен ревматоиден артрит, лекуван с Адалимумаб, 1 с хроничен остеомиелит, 1 с чернодробна цироза, 1 с вероятен карцином на пикочния мехур. При 3 пациенти не се установиха заболявания, които да се свържат етиологично и патогенетично с нефропатията.

При проследяването на пациентите за период от 3 месеца до 4 години се отчете клинична при непълна параклинична ремисия при 2, подобрение при 4, стационаране на състоянието при 1, а 2

пациенти завършиха летално 2 и 5 месеца след поставяне на диагнозата.

Нефротична протеинурия е установена само при 1 пациент. При 8 пациенти е проведена терапия с кортикостероиди – пулс Метилпреднизолон, последван от поддържаща доза 16-24мг/дн. Метилпреднизолон, а при 6 и пулс терапия с Циклофосфамид.

Пациентите с IgAN показаха сравнително благоприятно развитие, въпреки доста напредналите промени и намалената гломерулна филтрация при поставянето на диагнозата.. Важно значение за изхода има и наличието на основно заболяване, довело до нефропатията, т.к. в тази възраст IgAN по-често е вторична. Леталният изход при двамата пациенти не бе свързан с нефропатията, а с характеристиката на основното заболяване.

НЕФРОПАТИЯ ПРИ СИСТЕМЕН ЛУПУС

6/3,61%/ са случаите на лупусна нефропатия при нашите пациенти, а честотата във възрастта от 18 до 59г. е 5,87% или 23 от 392 ББ.

И бте са жени на възраст от 62 до 77г./ср.67±5г./

3 със Захарен диабет.

Всички са с артериална хипертония.

При всички са налични и системни прояви и положителни АНА и анти dsDNA антитела.

Показанията за ПББ са били: 3 с ненефротична протеинурия, 1 с ОБУ, 1 нефротичен и 1 нефритен синдром.

Хистологичните резултати показаха: 2 V клас, 2 IV клас, 1 III клас и 1 II клас ЛН.

Проведе се пулс КС, пулс Циклофосфамид, неколкократно, съобразени с клиничната картина, поддържаща терапия с КС, Имуран или Селсепт.

И бте пациентки са проследени 2 години, 3 – 3г., 1 – 5 години. При 4 се постигна трайна клинична и параклинична ремисия – 2 V клас, 1 IV и 1 II клас.

При другите 2 се постигна подобрене, но при една от тях, която бе и със Захарен диабет с изразен КДС/вкл.диабетна нефропатия при хистологичното изследване/ почина на 3та година.

НЕФРОПАТИЯ ПРИ ТУБУЛНА ОБСТРУКЦИЯ/CAST НЕФРОПАТИЯ/

CastH, която е характерна за мултиплен миелом се установява при 5 пациенти/3,01%/ срещу 5 от 392/1,27%/ при по-млади.

4 жени на възраст от 61 до 68г./средно 64 ± 3 г./ и 1 мъж на 77г.

3 се представят с ОБУ, 2 с протеинурия. 1 пациентка със Захарен диабет. 3 с Артериална хипертония. При 3 пациенти се доказва мултиплен миелом. При 2 малигнената хемопатия не можа да бъде уточнена, едната от които след проведено лечение с КС и Циклофосфамид, показва много добро повлияване/проследена е 6 месеца/. 2 пациенти, при които ПББ бе извършена при започнато ХД лечение, останаха на ХД. 2 не са проследени.

МЕМБРАНОПРОЛИФЕРАТИВЕН ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

МПГН е болест на по-младата възраст. Установихме 4 случая на МПГН /2,40%/ срещу 21/5,35%/ при по-млади.

4 мъже на възраст от 61 до 69г./ср. 64 ± 3 г./.

4 са с артериална хипертония без Захарен диабет.

2 са се представили с нефритен и 2 с нефротичен синдром като показание за ПББ.

1 пациент с убедителни клинични и от хистологичното изследване данни, особено ИФ находка, насочващи към паранеопластична нефропатия при малигнена хемопатия бе насочен към хематология.

При другите трима МПГН се прие за идиопатичен тип 1.

2 са проследени 4 и 5 години с постигане на клинична и параклинична ремисия. 1 пациент е проследен 3 месеца, като се отчете леко подобрене на анемичния синдром и бъбречната функция.

ХРОНИЧЕН ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЕН НЕФРИТ

ХТИН установяваме при 12 пациенти /7,22%/, сходен с 7,14% при по-млади. Установява се и лека тенденция за намаление при пациенти над 70г. до 6,78%.

6 са мъже на възраст от 61 до 76г./ср. 68±7г./

6 жени на възраст от 61 до 75г./ср. 67±6г./

3 със Захарен диабет.

Всички с артериална хипертония.

Показания за ПББ – 2 с ОБУ, 1 нефритен синдром, 9 с ХБЗ от неясен произход.

При 5 от пациентите прави впечатление по-висока протеинурия – над 2г/д /ср.2,68+-0,62г/д/. Тези пациенти са с по-изразена анемия и по-ниска еГФР.

Терапия с пулс Метилпреднизолон 250 до 375мг/дн. за 3дни, последван от перорален Медрол 12-16мг/дн. се проведе при 9 пациенти, а при двама и пулс Циклофосфамид по 400мг и.в., еднократно и двукратно през 1 месец. Основание за тази терапия бяха клиничното протичане с прогресиращо намаляване на ГФ и наличието на пресни и/или обилни кръглоклетъчни интерстициални инфилтрати.

При проследяването се отчете подобрене при 8 пациенти, 2 достигнаха до ХД, съответно до 1 и 3 години, 2 не са проследени.

ХИПЕРТЕНЗИВНА НЕФРОПАТИЯ

Пациентите с хипертензивна нефропатия са 12/7,22%/ срещу 22/5,61%/ при по-млади.

7 мъже на възраст от 61 до 77г./ср.68±6г./

5 жени от 64 до 72г./ср.68±4г./

4 са със Захарен диабет.

Показанията за ПББ са – ХБЗ от неясен произход 8, ненефротична протеинурия 3, нефритен синдром 1.

Проведе се симптоматична терапия с адекватен контрол на артериалната хипертония, корекция на анемичния синдром и

подходящ ХДР. При проследяването 6 пациента са с подобрене, 1 достига до ХД след 4 години, 1 починал след 1 месец. Този пациент бе с тежка сърдечна недостатъчност. 4 не са проследени.

ХТИН и Хипертензивна нефропатия се срещат относително рядко в нашата група пациенти. Обяснението е, че тези диагнози могат да се поставят с неинвазивни методи и към ПББ се пристъпва само при случаи, чиято симптоматика надхвърля стандартното клинично представяне – по-висока протеинурия, по-изразена анемия, ОБУ или ХБЗ при запазени по-размери ехографски бъбреци.

ОСТЪР ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

ОГН е сравнително рядко срещан в развитите страни и особено при по-възрастни пациенти. 2 са случаите на ОГН в нашата група срещу 9/2,22%/ при по-млади.

2 са мъже на 64 и 71г., единият от които е със Захарен диабет от 15г. Пациентът се представи с остър нефритен синдром и ОБУ. Започнато е ХД лечение по спешност и осъществена ПББ с резултат Ендотелиомезангиален ГН и съпътстваща диабетна нефропатия. Пациентът възстанови бъбречна функция до нормални стойности на серумни урея и креатинин след едномесечно ХД лечение. Следва да се отбележи, че пациентът бе положителен за HBsAg и бе насочен към гастроентерология. Другият пациент с Ендотелиомезангиален ГН се представи с нефротичен синдром след ОБУ и проведени 4 хемодиализи, след които бъбречната функция е възстановена и ХД са прекратени. При пациента бе поставена и диагноза чернодробна цироза с етилична генеза и HCV инфекция. След проведен курс КС и Циклофосфамид възстанови бъбречна функция. При едногодишно проследяване пациентът е с нормални стойности на серумни урея и креатинин, протеинурия под 0,5г/д и прекратен прием на КС.

УСЛОЖНЕНИЯ СЛЕД ПББ

Основно усложнение след ПББ е кървенето с честота по литературни данни от 3,3% при пациенти над 70г. до 25-35%. Не се установяват и съществени разлики при по-възрастни и млади. Разликите варират в зависимост от използваната техника и времето и начина на регистрацията на усложненията. При нашите пациенти ехография на биопсияния бъбрек се извършваше задължително на 24ия час от манипулацията. Хеморагични усложнения се регистрираха при 5 болни или 3,01%. Макроскопска хематурия, наложила допълнителен болничен престой, се регистрира при 3 – 1 с ХБ, 1 с ОСГС и 1 с ГНМП. При 1 се наложи и кръвопреливане на еритроцитна маса. При 2 пациенти с ПЛ се регистрираха паранефрални хематоми с големина съответно 50/35мм и 25/35мм, разположени каудално и дорзално, които се резорбираха спонтанно за 20 до 30 дни. При по-млади пациенти /18-59г./ през последната година регистрирахме хеморагични усложнения при 2 пациенти / 2,85%/ – 1 макроскопска хематурия и 1 паранефрален хематом 67/42мм. Не установихме по-висока честота на усложнения при нашите пациенти в напреднала възраст.

ПОКАЗАНИЯ ЗА ПББ ПРИ ПАЦИЕНТИ В НАПРЕДНАЛА И СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ

Въз основа на нашите резултати може да дадем следните препоръки за извършване на ПББ при пациенти в напреднала и старческа възраст:

За пациенти без захарен диабет:

1. Нефротичен синдром
2. ОБУ от неясен произход
3. ХБЗ при запазени по размери бъбреци ехографски, съчетано с умерена протеинурия и еритроцитурия
4. Бъбречна увреда при наличие на положителни имунологични изследвания /p-, cANCA, ANA, anti-dsDNA, anti-PLA2RA/

5. Бъбречна увреда в съчетание със системни прояви и по-тежък анемичен синдром

За пациенти със Захарен диабет:

1. Протеинурия над 2г/д или нефротичен синдром без диабетна ретинопатия

2. Остро или бързо влошаваща се бъбречна функция

3. Бързо увеличаваща се протеинурия

4. Наличие на бъбречно увреждане при наличие на системни прояви и/или положителни имунологични изследвания /p-, cANCA, ANA, anti-dsDNA, anti-PLA2RA/

ИЗВОДИ

I. Гломерулопатиите са нередки заболявания в напреднала и старческа възраст.

II. Пункционната бъбречна биопсия е незаменим, сравнително безопасен метод за диагноза на първични и вторични гломерулопатии и при пациенти в напреднала и старческа възраст. Показанията за ПББ при по-млади и възрастни пациенти принципно не се различават, но при възрастните съществуват някои особености.

III. Положителните имунологични изследвания /p-, cANCA, ANA, anti-dsDNA, anti-PLA2RA/ са с важно значение в полза на извършването на ПББ при пациентите в напреднала и старческа възраст. При отрицателна имунология, съчетана с нискостепенна протеинурия, липса на еритроцитурия и бавна прогресия на бъбречната дисфункция, хистологичните резултати са най-често хипертензивна нефропатия, хроничен тубуло-интерстициален нефрит и ОСГС, които в повечето случаи не изискват специфично лечение.

IV. Хистологичните резултати показват значителна промяна в честотата на отделните форми гломерулопатии при по-възрастните пациенти в сравнение с по-млади.

V. МН, ИНС и амилоидозата се представят с водещ нефротичен синдром. Клиничното представяне при полулунните гломерулонефрити зависи от следните фактори:

-ANCA-позитивните ПЛ са с по-агресивен клиничен ход, а най-тежките случаи са двойно-позитивни за ANCA и anti-GBM антитела.

-високият процент на полулуния е свързан с по-лоша бъбречна прогноза

VI. Резултатите от терапията след поставяне на точна диагноза показват:

1.Отлични резултати при ИНС с трайна клинична и параклинична ремисия и спиране на кортикостероидите при над 90% от пациентите. Препоръчваме и пулс терапия с

Циклофосфамид в невисока обща доза с оглед по-бърз ефект и осигуряване на по-ниска доза на КС.

2. Много добро повлияване при идиопатична МН с комбинирана кортикостероидна и имunosупресивна терапия – 77% клинична ремисия.

3. При ПЛ добри резултати могат да се очакват при ранна диагностика и съответно ранен старт на агресивна имunosупресивна терапия, която следва да се провежда и при започнато хемодиализно лечение

4. Доказването на амилоидоза и нейното типизиране осигурява адекватен терапевтичен подход с възможности за благоприятно повлияване при някои от случаите.

VII. Хистологичните данни могат да насочат към паранеопластична нефропатия и диагностично търсене на недоказана до този момент неоплазия.

ПРИНОСИ

1. За I път в България се представя проучване при толкова голям брой пациенти/166/ на хистологично доказани гломерулопатии в напреднала и старческа възраст за продължителен период от време / 7 години/.

2. Представя се променената честота и клинична картина на различните гломерулопатии при по-възрастни.

3. Предлага се диагностичен алгоритъм и показания за извършване на пункционна бъбречна биопсия при пациентите в напреднала и старческа възраст.

4. Определя се мястото и значението на имунологичните изследвания при диагнозата на гломерулопатиите при възрастни

ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. ГЛОМЕРУЛОПАТИИ ПРИ ПАЦИЕНТИ В НАПРЕДНАЛА И СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ

Е.Тилкиян, Сп.“Нефрология, Диализа и Трансплантация, бр.1,2017, стр.5-12

2. ИМУНОГЛОБУЛИН А НЕФРОПАТИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ В НАПРЕДНАЛА И СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ–ДИАГНОЗА, ТЕРАПИЯ И КЛИНИЧНИ РЕЗУЛТАТИ

Е.Тилкиян, Е.Кумчев, В.Минкова

Сп. „Съвременна Медицина“, бр.2, 2017, стр.12-15

3. АНТИ-ГЛОМЕРУЛОБАЗАЛНОМЕМБРАНЕН БЪРЗОПРОГРЕСИРАЩ

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ С IgA ЛИНЕЙНИ ОТЛАГАНИЯ

Е.Кумчев, **Е.Тилкиян**, В.Минкова, Т.Кускунов, Й.Рончев

Сп. Нефрология, Хемодиализа Трансплантация, бр.4,2016, стр.30-34

4. ГЛОМЕРУЛОПАТИИ В НАПРЕДНАЛА И СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ–КЛИНИКО-ПАТОЛОГОАНАТОМИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Е.Тилкиян, В.Минкова, Е.Кумчев и съавт. Национална конференция по Нефрология, Хисар, сп.”Нефрология, Диализа и Трансплантация”бр.2, 2014 г.стр.36. Резюме

5. ANCA-ПОЗИТИВНИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТИ ПРИ ПАЦИЕНТИ В НАПРЕДНАЛА ВЪЗРАСТ.

Е.Тилкиян, В.Минкова, Й.Рончев, Е.Кумчев, Д.Проконова, Й.Йотовска, И.Здравкова, И.Ерканян, В.Панайотов. VII Национален конгрес по Нефрология, ноември 2015г., Сп.

„Нефрология, Диализа и Трансплантация”бр2, 2015г,
стр.13.Резюме.

**6.ПАРАНЕОПЛАСТИЧНИ НЕФРОПАТИИ-ЗНАЧЕНИЕ НА
БЪБРЕЧНАТА БИОПСИЯ ЗА ДИАГНОЗАТА И
ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ПОДХОД.**

Е.Тилкиян,В.Минкова,Е.Кумчев,Д.Проконова.,И.Йотовска,
И.Ерканян,И.Здравкова,С.Вълова. Национална конференция по
Нефрология, Октомври 2017г.Сп.“Нефрология, Диализа и
Трансплантация”бр.2,2017г.,стр.16.Резюме.

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АХ – артериална хипертония

ББ – бъбречна биопсия

БПБН – бързопрогресираща бъбречна недостатъчност
БПГН – бързопрогресиращ гломерулонефрит
ГН – гломерулонефрит
ГНМП – гломерулонефрит с минимални промени
ГФ – гломерулна филтрация
ДН – диабетна нефропатия
ЗД – захарен диабет
ИНС – идиопатичен нефротичен синдром
ИФ – имунофлуоресценция
КС – кортикостероиди
ЛН – лупусна нефропатия
МН - мембранозна нефропатия
МПГН – мембранопролиферативен гломерулонефрит
МП – мезангиопролиферативен гломерулонефрит
ОБН – остра бъбречна недостатъчност
ОБУ – остро бъбречно увреждане
ОСГС – огнищна и сегментна гломерулосклероза
ОТН – остра тубулна некроза
ПББ – пункционна бъбречна биопсия
ПЛ – полулунен гломерулонефрит
ХБ – хипертензивна нефропатия
ХБЗ – хронично бъбречно заболяване
ХБН – хронична бъбречна недостатъчност
ХТИН – хроничен тубулоинтерстициален нефрит
APLA2R – антифосфолипаза А2 рецептор
IgAN – имуноглобулин А нефропатия
CAST Н – нефропатия при тубулна обструкция