الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

# المقارنة بين أسباب المتلازمة النفروزية والبيلة البروتينية النفروزية عند البالغين اعتماداً على نتيجة خزعة الكلية

بحث علمي أعد لنيل درجة الدراسات العليا التخصصية في أمراض الكلية

إعداد طالب الدراسات العليا
معاذ محمد الشلبي

إشراف
الأستاذ المساعد الدكتور قصي حسن

العام 2023 م

صفحة قرار الحكم مع توقيع اللجنة

## تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي :

١. أنَّ كل ما ينتج عن البحث والرسالة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق ، وأنني التزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الرسالة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة ( من دور نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية وغيرها من وسائل النشر )

٢. أنه لايوجد أي جزء من هذه الرسالة مقتبس من عمل علمي آخر أو أُنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو أي معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير للجهات التي تعاونت وساهمت في تذليل العقبات وتقديم المساعدات

فهرس المحتويات


| العنوان | الصفحة |
|---|---|
| **الجزء التمهيدي ( الإطار العام للبحث )** | **1** |
| المقدمة | 1 |
| المشكلة البحثية | 1 |
| التساؤلات | 1 |
| هدف البحث وأهميته | 1 |
| حدود البحث | 2 |
| الدراسات السابقة | 2 |
| مناهج البحث وأدواته وطريقة العمل | 4 |
| مكونات البحث | 6 |
| **الباب الأول : القسم النظري** | **7** |
| **الفصل الأول : المقاربة السريرية للمتلازمة النفروزية والبيلة البروتينية النفروزية** | **7** |
| 1- التعريف | 7 |
| 2- التظاهرات السريرية | 7 |
| 3- الفيزيولوجيا المرضية | 8 |
| 4- الأسباب | 8 |
| 5- الاختلاطات | 9 |
| 6- التدبير | 10 |
| 7- الإنذار | 14 |
| **الفصل الثاني : الأمراض الكبية التي تتظاهر بالمتلازمة النفروزية والبيلة البروتينية النفروزية** | **15** |
| **1- الداء قليل التبدلات** | **15** |
| 1-1 التعريف | 15 |
| 1-2 اللوحة السريرية | 15 |
| 1-3 الأسباب | 15 |
| 1-4 التشريح المرضي | 15 |
| 1-5 التدابير العلاجية | 16 |

| | |
|---|---|
| 6-1 المتابعة | 19 |
| **2- التصلب الكبي البؤري المقطعي** | **20** |
| 2-1 الانتشار | 20 |
| 2-2 اللوحة السريرية | 20 |
| 2-3 التشخيص التفريقي | 20 |
| 2-4 التشريح المرضي | 21 |
| 2-5 الأسباب | 23 |
| 2-6 التدابير العلاجية | 24 |
| 2-7 الإنذار | 27 |
| **3- اعتلال الكلية الغشائي** | **28** |
| 3-1 التعريف | 28 |
| 3-2 الأسباب | 28 |
| 3-3 الوبائيات | 29 |
| 3-4 التشريح المرضي | 29 |
| 3-5 اللوحة السريرية | 31 |
| 3-6 التدابير العلاجية | 31 |
| 3-7 الإنذار | 33 |
| **4- التهاب الكبب والكلية المنمي الغشائي** | **34** |
| 4-1 التعريف والتصنيف | 34 |
| 4-2 الأسباب | 36 |
| 4-3 اللوحة السريرية | 37 |
| 4-4 الاختلاطات | 37 |
| 4-5 التشريح المرضي | 38 |
| 4-6 التدابير العلاجية | 40 |
| **5- اعتلال الكلية بـ IgA** | **43** |
| 5-1 التعريف والوبائيات | 43 |
| 5-2 الإنذار | 43 |
| 5-3 اللوحة السريرية | 45 |
| 5-4 التشخيص التفريقي | 46 |
| 5-5 الوسائل التشخيصية | 46 |
| 5-6 التشريح المرضي | 47 |

| | |
|---|---|
| 5-7 التدابير العلاجية | 48 |
| **6- اعتلال الكلية الذأبي** | **51** |
| 6-1 التعريف | 51 |
| 6-2 الآلية الإمراضية | 51 |
| 6-3 الوبائيات وعوامل الخطورة | 52 |
| 6-4 اللوحة السريرية | 53 |
| 6-5 التشريح المرضي | 53 |
| 6-6 التدابير العلاجية | 56 |
| **7- اعتلال الكلية بفرط التوتر الشرياني** | **61** |
| 7-1 التعريف | 61 |
| 7-2 الوبائيات | 61 |
| 7-3 اللوحة السريرية | 61 |
| 7-4 التشريح المرضي | 64 |
| 7-5 التدابير العلاجية | 64 |
| 7-6 الإنذار | 67 |
| **8- اعتلال الكلية السكري** | **68** |
| 8-1 التعريف | 68 |
| 8-2 اللوحة السريرية | 68 |
| 8-3 التشريح المرضي | 68 |
| 8-4 التدابير العلاجية | 69 |
| **9- الداء النشواني** | **73** |
| 9-1 التعريف | 73 |
| 9-2 التصنيف والمعالجة | 74 |
| 9-3 الخزعة | 77 |
| 9-4 الاستقصاءات التصويرية | 77 |
| 9-5 العلاجات الحديثة | 78 |
| **الباب الثاني : القسم العملي** | **79** |
| **الفصل الأول : هدف البحث وطريقة إجرائه** | **79** |
| **الفصل الثاني : نتائج البحث** | **83** |
| **الفصل الثالث :مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات السابقة** | **93** |
| المحددات والمعوقات | 99 |

| | |
|---|---|
| الخاتمة والمقترحات | 99 |
| **الباب الثالث : الملاحق** | 100 |
| **الباب الرابع : المراجع** | 102 |
| **الملخص باللغة الانكليزية** | 123 |

# فهرس الأشكال التوضيحية


| الشكل | الصفحة |
|---|---|
| الشكل 1: المقارنة بين أسباب NS و NPU | 88 |
| الشكل 2 : المجموعة العمرية أ ( 15 – 30 ) سنة لمرضى NS و NPU | 91 |
| الشكل 3 : المجموعة العمرية ب ( 31 – 45 ) سنة لمرضى NS و NPU | 91 |
| الشكل 4 : المجموعة العمرية ج ( 46 – 60 ) سنة لمرضى NS و NPU | 92 |
| الشكل 5 : المجموعة العمرية د ( أكبر من 60 ) سنة لمرضى NS و NPU | 92 |
| الشكل 6 : نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث | 100 |
| الشكل 7 : نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث | 101 |

# فهرس الجداول


| الجدول | الصفحة |
|---|---|
| الجدول 1: أسباب المتلازمة النفروزية | 8 |
| الجدول 2 : الأنماط التشريحية المرضية في اعتلال الكلية الذأبي | 54 |
| الجدول 3 : توزع العينة حسب العمر | 83 |
| الجدول 4 : توزع العينة حسب الجنس | 84 |
| الجدول 5 : توزع العينة حسب وجود بيلة دموية مرافقة | 84 |
| الجدول 6 : المتوسط الحسابي لكمية البيلة البروتينية و كرياتينين المصل | 85 |
| الجدول 7 : نسبة انتشار ارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري لدى عينة المرضى | 85 |
| الجدول 8 : مقارنة المتغيرات بين المجموعتين NS و NPU | 86 |
| الجدول 9 : المقارنة بين أسباب NS و NPU | 87 |
| الجدول 10 : أسباب NS تبعاً للمجموعات العمرية | 89 |
| الجدول 11 : أسباب NPU تبعاً للمجموعات العمرية | 90 |
| الجدول 12 : مقارنة أسباب NS بين الدراسات | 98 |
| الجدول 13 : مقارنة أسباب NPU بين الدراسات | 99 |

فهرس الصور


| الصورة | الصفحة |
|---|---|
| الصورة 1: وذمة حول الأجفان | 7 |
| الصورة 2 : وذمات في الطرفين السفليين | 7 |
| الصورة 3: MCD ( المجهر الإلكتروني ) | 16 |
| الصورة 4: FSGS النمط الباثولوجي NOS ( المجهر الضوئي ) | 22 |
| الصورة 5: FSGS النمط الباثولوجي Perihilar ( المجهر الضوئي ) | 22 |
| الصورة 6 : FSGS النمط الباثولوجي Tip ( المجهر الضوئي ) | 22 |
| الصورة 7: FSGS النمط الباثولوجي Collapsing ( المجهر الضوئي ) | 22 |
| الصورة 8: FSGS النمط الباثولوجي Celleur ( المجهر الضوئي ) | 23 |
| الصورة 9: MN ( المجهر الضوئي ) | 30 |
| الصورة 10: MN ( التألق المناعي ) | 30 |
| الصورة 11: MN ( المجهر الإلكتروني ) | 30 |
| الصورة 12: MPGN ( المجهر الضوئي والتألق المناعي ) | 40 |
| الصورة 13 : IgAN ( المجهر الضوئي والتألق المناعي والمجهر الإلكتروني ) | 47 |
| الصورة 14: LN Type 1 ( المجهر الضوئي ) | 55 |
| الصورة 15: LN Type 2 ( المجهر الضوئي ) | 55 |
| الصورة 16: LN Type 3 ( المجهر الضوئي ) | 55 |
| الصورة 17: LN Ttpe 4 ( المجهر الضوئي والمجهر الإلكتروني ) | 55 |
| الصورة 18: LN Type 5 ( المجهر الضوئي والمجهر الإلكتروني ) | 55 |
| الصورة 19: DN ( المجهر الضوئي ) | 69 |
| الصورة 20: الداء النشواني ( المجهر الضوئي والتألق المناعي ) | 77 |

# فهرس المخططات


| المخطط | الصفحة |
|---|---|
| المخطط 1: آلية حدوث الوذمات | 8 |
| المخطط 2: تدبير الوذمات لدى مرضى النفروز | 12 |
| المخطط 3: علاج الداء قليل التبدلات لدى البالغين | 19 |
| المخطط 4: الخطوط العلاجية في التصلب البؤري الكبي المقطعي | 27 |
| المخطط 5: العلاجات المقترحة في MN | 33 |
| المخطط 6: العلاجات المقترحة في IgAN | 50 |
| المخطط 7: العلاجات المقترحة لـ LN Class 3 , 4 | 58 |
| المخطط 8: العلاجات المقرحة لـ LN Class 5 | 59 |
| المخطط 9: العلاجات الحديثة لـ LN | 60 |
| المخطط 10: علاج ارتفاع التوتر الشرياني لدى مرضى CKD | 67 |

## قائمة المصطلحات والاختصارات باللغتين العربية والانكليزية

| | | |
|---|---|---|
| AIDS | Acquired immunodeficiency syndrome | متلازمة عوز المناعة المكتسب |
| AKI | Acute kidney injury | الأذية الكلوية الحادة |
| AA | Amyloidosis A | النشواني A |
| AL | Amyloidosis light chain | النشواني المرتبط بالسلاسل الخفيفة |
| AH | Amyloidosis Heavy chain | النشواني المرتبط بالسلاسل الثقيلة |
| A–B2M | Amyloidosis B2 microglobulin | النشواني المرتبط بـ b2 ميكروغلوبيولين |
| ACTH | Adrenicortictropic hormone | الهرمون الموجه لقشر الكظر |
| ACE | Angotensin converting enzyme | الأنزيم القالب للأنجوتنسين |
| AIN | Acute Interstitial Nephritis | التهاب الكلية الخلالي الحاد |
| ARBs | Angotensin receptors blockers | مثبطات مستقبلات الأنجوتنسين |
| ANA | Anti nuclear antibody | أضداد النوى |
| Anti ds(DNA) | Anti double–stranded DNA | الأجسام المضادة للحمض النووي المزدوج |
| ASCT | Auto stem cell transplantation | زرع الخلايا الجذعية الذاتية |
| BB | Beta blockers | حاصرات بيتا |
| BUN | Blood urine nitrogen | نتروجين البولة الدموية |
| CCB | Calcium channel blockers | حاصرات الكلس |
| CKD | Chronic kidney disease | الداء الكلوي المزمن |
| CKD – EPI | Chronic kidney disease – Epidemiology | الوبائيات المرتبطة بالداء الكلوي المزمن |
| CMV | Cetomegalovirus | الفيروس المضخم للخلايا |
| CNI | Calcineurin inhibitors | مثبطات الكالسينيورين |
| CRP | C–reactive protein | البروتين الارتكاسي C |
| DDP–4 | Dipeptidyl Peptidase – 4 Inhibitors | مثبطات ديبيتيديل ببتيداز 4 |
| DMARDs | diseases–Modifying Anti Rheumatic Drugs | الأدوية مضادة الروماتيزوم المعدلة للمرض |
| DM | Diabetes mellitus | الداء السكري |

| | | |
|---|---|---|
| DN | Diabetic Nephropathy | اعتلال الكلية السكري |
| ECG | Electrocadiography | تخطيط القلب الكهربائي |
| ESR | Estimated sedimentation rate | معدل سرعة التثفل |
| ESRD | End stage renal disease | الدء الكلوي الانتهائي |
| FDA | Food and Drug administration | إدارة الغذاء والدواء |
| FSGS | Focal segmental glumeruosclerosis | التصلب الكبي البؤري المقطعي |
| GBM | Glomerular basement membrane | الغشاء القاعدي الكبي |
| GFR | Glomrular Filtration Rate | معدل الرشح الكبي |
| GLP1 | Glucagon – Like Peptide –1 | الببتيد المشابه للغلوكاغون 1 |
| HDL | High density Lipoprotein | البروتين الشحمي مرتفع الكثافة |
| HTN.N | hypertensive Nephrosclerosis | التصلب الكبي بفرط التوتر الشرياني |
| HUS | Hemolytic uremic syndrome | المتلازمة الانحلالية اليوريميائية |
| IDL | Intermediate density Lipoprotein | البروتين الشحمي متوسط الكثافة |
| IF | Immunofluoresence | التألق المناعي |
| IFTA | Interstitial fibrosis and tubular atrophy | التليف الخلالي والضمور الأنبوبي |
| IgAN | IgA Nephropathy | اعتلال الكلية بالغوبيولين A |
| Ivlg | Intravenous immune globulins | الغلوبيولينات المناعية الوريدية |
| ISN | International Socitey of Nephrology | الجمعية الدولية لطب الكلية |
| JNC | Joint National Committee | اللجنة الوطنية المشتركة |
| KDIGO | Kidney disease improving global outcomes | تحسين النتائج العالمية في أمراض الكلية |
| LDL | Low density Lipoprotein | البروتين الشحمي منخفض الكثافة |
| L.M | Light microscopy | المجهر الضوئي |
| LN | Lupus Nephritis | اعتلال الكلية الذأبي |
| MCD | Minimal Change Disease | الداء قليل التبدلات |
| MDRD | Modifications diet renal disease | تعديلات النظام الغذائي لأمراض الكلية |
| MM | Multiple Myeloma | الورم النقوي العديد |
| MMF | Mycophenolate mophetil | ميكوفينولات موفيتيل |
| MPGN | Membarnoproliferative Golmerulonephritis | التهاب الكبب والكلية المنمي الغشائي |

| | | |
|---|---|---|
| MN | Membranous Nephropathy | اعتلال الكلية الغشائي |
| NPU | Nephrotic range proteinurea | البيلة البروتينية النفروزية |
| NS | Nephrotic Syndrome | المتلازمة النفروزية |
| NSAIDs | Non-steroid anti inflammatory drugs | مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية |
| PIGN | Post Infectious glomerulonephritis | التهاب الكبب والكلية التالي للإنتان |
| PLA2R | Phopholipase A2 receptor | مستقبل فوسفولیباز A2 |
| RPGN | Rapidly progressive glomerulonephritis | التهاب الكبب والكلية المترقي بسرعة |
| RPS | Renal pathology Society | جمعية علم الأمراض الكلوية |
| SGLT-2 | Sodium Glucose contrasporter-2 Inhibitors | مثبطات نواقل الصوديوم والسكر 2 |
| SLE | Systemic lupus nephritis | الذئبة الحمامية الجهازية |
| TNFa | Tumor necrosis factor a | العامل المنخر الورمي ( ألفا ) |
| TTP | Thrombotic thrombocytopenic purpura | فرفرية نقص الصفيحات الخثارية |
| TzD D | Thiazide diuretics | المدرات الثيازيدية |
| WHO | World health organaisation | منظمة الصحة العالمية |

## الملخص :

**خلفية البحث :** تعتبر كلاً من المتلازمة النفروزية والبيلة البروتينية النفروزية أحد أهم استطبابات خزعة الكلية ، حيث يقف وراءهما العديد من الأسباب ، ويأتي دور خزعة الكلية في وضع التشخيص النهائي ، لذلك من الأهمية بمكان أن نعلم ما هي الأسباب المختلفة لكل من المتلازمة النفروزية والبيلة البروتينية النفروزية ، لاسيما أنَّ هؤلاء المرضى يشكلون نسبة مهمة من المرضى المقبولين في شعبة أمراض الكلية

**هدف البحث :** المقارنة بين أسباب المتلازمة النفروزية والبيلة البروتينية النفروزية اعتماداً على نتيجة خزعات الكلية ، ومقارنتها مع دراسات أخرى

**المواد وطرائق البحث :** خزعات الكلية لمرضى المتلازمة النفروزية والبيلة البروتينية النفروزية على مدى السنوات السبعة الماضية في مستشفى الأسد الجامعي بدمشق والذين بلغ عددهم 176 مريضاً ، أجريت دراسة بأثر رجعي على هؤلاء المرضى ، بحيث تم تقسيمهم إلى مجموعتين رئيسيتين :
الأولى " المتلازمة النفروزية " و الثانية " البيلة البروتينية النفروزية " ، وتمت مقارنة النتائج بين المجموعتين ، ثم تم تقسيم كل مجموعة من المجموعتين الرئيسيتين إلى أربع مجموعات حسب الفئات العمرية :
مجموعة أ ( 15 – 30 ) سنة ، مجموعة ب ( 31 – 45 ) سنة ،
مجموعة ج ( 46 – 60 ) سنة ، مجموعة د ( أكبر من 60 سنة ) .
وتم تحديد أشيع الأسباب في كل فئة عمرية ، وحُللت البيانات باستخدام برنامج التحليل الإحصائي SPSS وعُدَّ المتغير ذا أهمية إحصائية عندما تكون قيمة الدلالة ( P– value ) أصغر من ( 0.05 )

**النتائج :** من بين 176 مريضاً أجريت لهم خزعة كلية كان عدد مرضى NS و NPU هو 107 و 69 مريضاً على التوالي ، أشيع سبب للمتلازمة النفروزية هو MN (24.30%) يليه FSGS (23.36%) و LN (21.49%) ، بينما كان السبب الأشيع للبيلة البروتينية النفروزية هو FSGS (23.19%) يليه LN (17.39%) و MN (13.04%)

في المجموعات العمرية لمرضى NS كان MCD و LN هو الأشيع لدى مرضى المجموعة أ ، أما في باقي الفئات العمرية فكان MN هو الأكثر تواتراً ، أما في المجموعات العمرية لمرضى NPU فكان LN هو الأشيع لدى مرضى المجموعة أ ، أما المجموعتين ب و ج فكان FSGS هو الأشيع ، ومرضى المجموعة د كانت النسب متقاربة للأسباب المختلفة

**الخلاصة :** تتشابه أسباب NS و NPU لدى البالغين في النتائج النسيجية المرضية ، لكنها تختلف في نسب شيوعها بين المجموعتين وتبعاً للفئات العمرية ضمن المجموعة الواحدة .


**الكلمات المفتاحية :** المتلازمة النفروزية ، البيلة البروتينية النفروزية

## الجزء التمهيدي:

**- المقدمة:**

تعتبر المتلازمة النفروزية ( Nephrotic Syndrome ( NS إحدى استطبابات خزعة الكلية ، حيث تشكل 40% من استطبابات خزعة الكلية في جميع أنحاء العالم[1]

يشكل الداء قليل التبدلات MCD أشيع سبب للنفروز عند الأطفال ، بينما عند البالغين يشكل اعتلال الكلية الغشائي MN السبب الأشيع في إسبانيا [2] والصين[3]، بينما كان الداء قليل التبدلات MCD أكثر شيوعًا في اليابان [4] وكوريا [5] ، ويلاحظ ازدياد معدل انتشار التصلب الكبي البؤري المقطعي FSGS خلال العقود القليلة الماضية عند المرضى الذين يعانون من النفروز في البرازيل [6] وظهرت دراسات محدودة تتعلق بالمرضى الذين يعانون من بيلة بروتينية نفروزية ( Nephrotic range proteinuria ( NPU مع ألبومين مصل طبيعي ، وقد ترتبط تلك الحالة مع IgA Nephropathy أو أسباب ثانوية مثل الداء السكري والذئبة الحمامية الجهازية SLE [7]

**- المشكلة البحثية:**

تفترض هذه الدراسة أنه يوجد اختلاف في أسباب المتلازمة النفروزية عن أسباب البيلة البروتينية النفروزية ، وذلك اعتماداً على خزعة الكلية .

**- التساؤلات:**

ما الأسباب المختلفة لكل من المتلازمة النفروزية والبيلة البروتينية النفروزية ، وما نسب شيوع كل سبب على حدة .

**- هدف البحث وأهميته:**

المقارنة بين أسباب المتلازمة النفروزية والبيلة البروتينية النفروزية عبر خزعات الكلية المجراة لدينا ، ومقارنتها مع دراسات أخرى .

**- حدود البحث:**

تكمن حدود البحث في أنه أُجري في مركز وحيد " مستشفى الأسد الجامعي بدمشق " دون مشاركة المراكز الأخرى ، لذلك لا يمكننا تعميم نتائج دراستنا على كل المرضى في سورية .

**- الدراسات السابقة :**

**1. دراسة نُشِرت في الصين 2017 م [8]**

**( Causes of nephrotic syndromes and nephrotic range proteinuria are different in adult Chinese patients : a single centre study over 33 years )**

أجريت على 1820 مريضاً ( 982 نفروز + 838 بيلة بروتينية نفروزية) وكانت النتائج على النحو التالي:

أشيع أسباب المتلازمة النفروزية : الداء قليل التبدلات MCD بنسبة 33.3% يليه اعتلال الكلية الغشائي MN بنسبة 23.6% يليه اعتلال الكلية الذأبي LN بنسبة 12.8% .

أشيع أسباب البيلة البروتينية النفروزية : اعتلال الكلية الذأبي LN بنسبة 27.4% يليه اعتلال الكلية بـ IgA بنسبة 21.4% يليه اعتلال الكلية السكري DN بنسبة 9.3% .

**2. دراسة نُشرت في الصين 2010 م [7]**

**( Normoalbuminaemia is associated with IgA nephropathy in primary glomerulopathy with nephrotic range proteinuria in Chinese patients )**

أجريت على 780 مريضاً ( 577 نفروز + 203 بيلة بروتينية نفروزية ) ، وكانت النتائج على النحو التالي :

أشيع أسباب المتلازمة النفروزية : الداء قليل التبدلات MCD بنسبة 33.3% يليه اعتلال الكلية الغشائي MN بنسبة 32.6% يليه اعتلال الكلية بـ IgA بنسبة 17.2% .

أشيع أسباب البيلة البروتينية النفروزية : اعتلال الكلية بـ IgA بنسبة 66% يليه اعتلال الكلية الغشائي MN بنسبة 16.7% يليه التهاب الكبب والكلية المنمي الغشائي MPGN بنسبة 7.4% .

**3. دراسة نُشِرت في الصين 2011 [3]**

**( The renal histopathological spectrum of patients with nephrotic syndrome : an analysis of 1523 patients in a single Chinese centre )**

أجريت هذه الدراسة على 1920 مريضاً ( 1523 نفروز + 397 بيلة بروتينية نفروزية ) ، وكانت النتائج على النحو التالي :

أشيع أسباب المتلازمة النفروزية : اعتلال الكلية الغشائي MN بنسبة 20.7% يليه الداء قليل التبدلات MCD بنسبة 20.4% يليه اعتلال الكلية الذأبي LN بنسبة 16% .

أشيع أسباب البيلة البروتينية النفروزية : اعتلال الكلية بـ IgA بنسبة 35.7% يليه اعتلال الكلية الغشائي MN بنسبة 18.4% يليه اعتلال الكلية الذأبي LN بنسبة 9.1% .

**4. دراسة نُشِرت في البرازيل 2010 [6]**

**( An overwiew on frequency of renal biopsy diagnosis in Barzil : clinical and pathological patterns based on 9617 native kidney biopsies )**

شملت هذه الدراسة 9617 مريضاً من مرضى المتلازمة النفروزية فقط خلال الفترة من 1993 وحتى 2007 ،

وكانت النتائج على النحو الآتي :

أشيع سبب هو التصلب الكبي البؤري المقطعي FSGS بنسبة 24.6% يليه اعتلال الكلية الغشائي MN بنسبة 20.7% يليه اعتلال الكلية بـ IgA بنسبة 20.1% .

**5. دراسة نُشِرت في إسبانيا 2004 [2]:**

**( Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain )**

شملت هذه الدراسة 9378 مريضاً من مرضى المتلازمة النفروزية فقط خلال الفترة منذ 1994 وحتى 2001 ،

كما كان هنالك 263 مريضاً أقل من 15عاماً ، بالمقارنة مع دراستنا ( المرضى البالغين فقط ) وبتقسيم المرضى إلى مجموعتين : الأولى أقل من 65عاماً ، كانت النتائج على النحو الآتي : أشيع سبب هو اعتلال الكلية الغشائي MN بنسبة 24.2% يليه الداء قليل التبدلات MCD بنسبة 15.7% يليه اعتلال الكلية الذأبي LN بنسبة 13.6% .

الثانية أكبر من 65 عاماً، كانت النتائج على النحو الآتي : أشيع سبب هو اعتلال الكلية الغشائي MN بنسبة 28% يليه الداء النشواني Amyloidosis بنسبة 17.2% يليه الداء قليل التبدلات MCD بنسبة 12.3% .

**- مناهج البحث وأدواته وطريقة العمل**

أجريت دراسة بأثر رجعي Retrospective study في مستشفى الأسد الجامعي في دمشق منذ بداية شهر أيلول 2014 ولغاية نهاية شهر أيلول 2021 ، **وشملت** كل المرضى الذين أجريت لهم خزعة كلية بناء على وجود بيلة بروتينية أكثر أو تساوي 3 غ ضمن جمع بول 24 ساعة وأعمارهم 15 سنة فما فوق، وليسوا من مرضى زرع الكلية .
**وتمَّ استبعاد** مرضى زرع الكلية ، والمرضى الذين لديهم بيلة بروتينية أقل من 3 غ خلال جمع بول 24 ساعة ، والمرضى الذين كانت خزعة الكلية لديهم لا تحتوي كبباً أو أن الخزعة غير كافية للقراءة ، و كذلك تم استبعاد المرضى الذين أعمارهم أقل من 15 سنة .

أما عن مراحل العمل فكانت على النحو التالي :

أولاً: تم مراجعة الاستمارات الخاصة بخزعات الكلية للمرضى الذين تنطبق عليهم معايير الاشتمال – ضمن تاريخ الدراسة المحدد – وقد أرفقت كل استمارة بتيجة خزعة الكلية ، وتم جمع المعلومات الآتية :

اسم المريض – الجنس – العمر – كمية البروتين في جمع بول 24 ساعة – قيمة ألبومين المصل – قيمة كرياتينين المصل – وجود بيلة دموية مرافقة – سوابق مرضية مثل ارتفاع التوتر الشرياني أوالداء السكري – نتيجة خزعة الكلية

ثانياً : تم تقسيم المرضى – حسب عيار ألبومين المصل ، إما سوي أو منخفض – إلى مجموعتين أساسيتين :

- المجموعة الأولى : نفروز ( ألبومين المصل منخفض )
- المجموعة الثانية : بيلة بروتينية نفروزية ( ألبومين المصل سوي )

وتم دراسة الأسباب ضمن كل مجموعة على حدة اعتماداً على نتيجة خزعة الكلية ، مع ربطها بالمتغيرات ، ومن ثم مقارنة النتائج بين المجموعتين .

ثالثاً : تم تقسيم مرضى كل مجموعة من المجوعتين الأساسيتين – وذلك حسب العمر – إلى أربع مجموعات فرعية :

مجموعة أ ( 15 – 30 ) سنة

مجموعة **ب** ( 31 – 45 ) سنة

مجموعة **ج** ( 46 – 60 ) سنة

مجموعة **د** أكبر من 60 سنة

وذلك لمعرفة أشيع الأسباب في كل فئة عمرية .

تم استخدام البرنامج الإحصائي SPSS وتم اعتبار قيم P الأقل من 0.05 ذات أهمية ، وتم ملء الاستبيان أثناء مراجعة الاستمارات الخاصة لمرضى خزعات الكلية ، بعدها تم تحليل النتائج باستخدام جداول ومخططات بيانية .

بالنسبة للمتغيرات الكمية تم حساب المتوسط الحسابي ، أما بالنسبة للمتغيرات الكيفية فتم حساب النسبة المئوية واستخدام اختبار كاي مربع .

**مكونات البحث :**

يتكون البحث من أربعة أبواب :

– الباب الأول : هو القسم النظري الذي يتضمن المعلومات الأساسية لموضوع دراستنا والتعريفات الأساسية حتى يكون لدى القارئ الإلمام الكامل بالمصطلحات الواردة كافة في الدراسة العملية ، ويتضمن فصلان :

- الفصل الأول : المقاربة السريرية للمتلازمة النفروزية والبيلة البروتينية النفروزية .
- الفصل الثاني : استعراض للأمراض الكبية التي تتظاهر بالمتلازمة النفروزية والبيلة البروتينية النفروزية .

– الباب الثاني : يتضمن الدراسة العملية بداية من طريقة جمع العينة وصولاً إلى النتائج ومناقشتها ،

ويتضمن ثلاثة فصول :

- الفصل الأول : يتضمن هدف البحث وطريقة إجرائه .
- الفصل الثاني : يتضمن نتائج البحث .
- الفصل الثالث : يتضمن مناقشة النتائج التي تُوصِّلَ إليها ومقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة بالإضافة إلى المحددات والمعوقات التي واجهت الدراسة ، وأخيراً الخاتمة والمقترحات .

– الباب الثالث : الملاحق

– الباب الرابع : المراجع

# الباب الأول : القسم النظري

## الفصل الأول : المقاربة السريرية للمتلازمة النفروزية والبيلة البروتينية النفروزية

### 1- التعريف :

- تُعرَّف **البيلة البروتينية النفروزية** بأنها : بيلة بروتينية أكثر من 3 غ ضمن جمع بول 24 ساعة ، أما **المتلازمة النفروزية** فهي بيلة بروتينية نفروزية مع نقص ألبومين المصل ( أقل من 3 g / dl ) مع وجود الوذمات في الفحص السريري [9]

إذاً يصف المصطلح وجود :

1- البيلة البروتينية الغزيرة 2- نقص ألبومين الدم 3- الوذمة المحيطية 4- فرط كوليسترول الدم [10]

### 2- التظاهرات السريرية :

الوذمة حديثة الظهور ، ولاسيما في الأطراف السفلية ، هي أكثر أعراض المتلازمة النفروزية شيوعًا .

اعتمادًا على شدة المرض ، قد يعاني المرضى من وذمة تمتد إلى أسفل البطن أو في الأعضاء التناسلية ، الوذمة حول الحجاج ، انصباب جنب ، ارتفاع ضغط الدم ، قد يشكو المرضى من وجود رغوة في البول ، وضيق في التنفس أو التعب ، وزيادة الوزن المرتبطة بالسوائل [11]



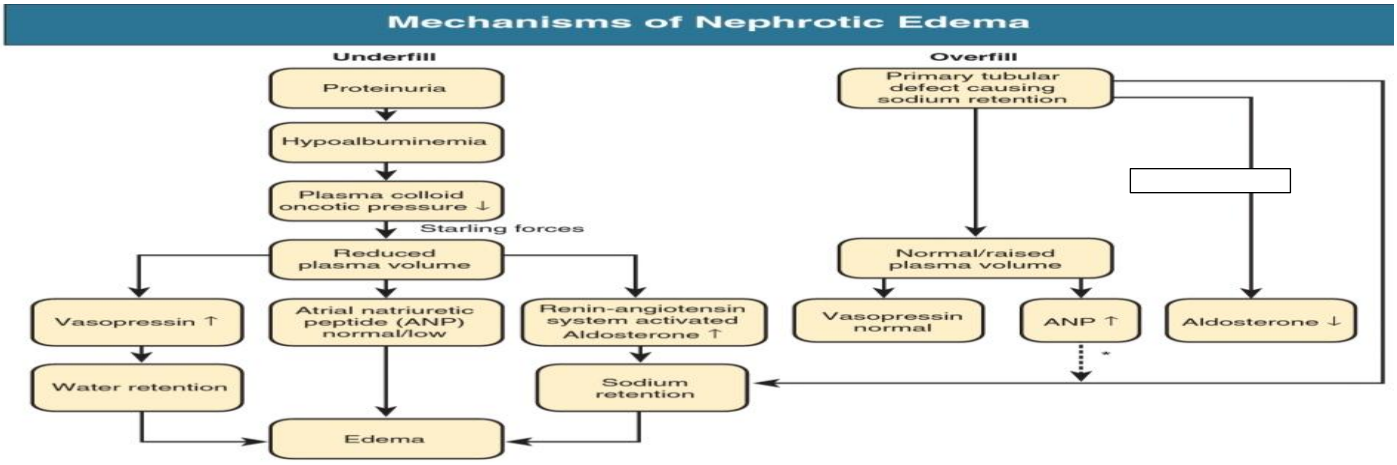
الصورة 1: وذمة حول الأجفان[20]



الصورة 2 : وذمات في الطرفين السفليين [20]

**3- الفيزيولوجيا المرضية :**

يبدو أن الخلل الأساسي هو زيادة نفوذية الكبب الكلوية للألبومين وبروتينات البلازما الأخرى ، ويؤدي احتباس الصوديوم وانخفاض الضغط الجرمي إلى زيادة تسرب السوائل من الحيز داخل الأوعية إلى الخلال ، ومن ثمَّ حدوث الوذمة [12]




المخطط 1: آلية حدوث الوذمات [12]

**4- الأسباب :** [13 – 14 – 15 -16]

| الجدول 1 : أسباب المتلازمة النفروزية | | | |
|---|---|---|---|
| المرض | الوبائيات | الارتباطات | العلاج |
| الداء قليل التبدلات | أشيع سبب للنفروز عند الأطفال | غالباً أساسي ( مجهول السبب ) ، وقد يكون ثانوياً لإنتانات أو أورام ( لمفوما هودجكن ) أو أدوية :مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية | يستجيب على Prednisone الإنذار جيد |
| التصلب الكبي البؤري المقطعي | أشيع سبب للنفروز عند البالغين ولاسيما ذوي الأصول الأمريكية الإفريقية | قد يكون أساسياً ( مجهول السبب ) وقد يكون ثانوياً لـ : استعمال الهيروئين – العلاج بالأنترفرون – فقر الدم المنجلي – الخمج بفيروس عوز المناعة المكتسب – البدانة | Prednisone إضافة مثبط مناعة مثل : Tacrolimus Cyclophosphamide |

| | | | |
|---|---|---|---|
| اعتلال الكلية الغشائي | أشيع سبب للنفروز عند البالغين ولاسيما في أوروبا ، الشرق الأوسط و أمريكا الشمالية | . بدئي :Anti – PLA2R antibodies<br>. إنتانات : HBV –HCV – الملاريا<br>. أمراض المناعة الذاتية : SLE<br>أدوية : مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية ، أملاح الذهب ، البنسلامين . | Prednisone<br>إضافة مثبط مناعة مثل : CNI |
| الداء النشواني | أكثر شيوعاً عند المسنين | الكلية هي العضو الأكثر إصابة<br>الورم النقوي العديد AL<br>التهاب المفاصل الرثياني AA | Corticisteroids<br>علاج السبب البدئي |
| اعتلال الكلية السكري | سبب شائع للقصور الكلوي الانتهائي | إصابات في الأجهزة الأخرى مثل اعتلال الأعصاب السكري واعتلال الشبكية السكري | . ضبط سكر الدم<br>. مثبطات جملة الرينين أنجوتنسين ألدوستيرون |
| التهاب الكبب المنمي الغشائي | عادةً يتظاهر بالتناذر الكبي Nephritic sndromes لكن قد يتظاهر أحياناً ببيلة بروتينية نفروزية | | |

**5- الاختلاطات :**

أ. **الخثار الوريدي :**

يعد الخثار الوريدي أحد أهم مضاعفات المتلازمة النفروزية .

والمواقع الأكثر شيوعًا للخثار الوريدي هي الأوردة العميقة للأطراف السفلية على الرغم من أن الخثار يمكن أن يحدث أيضًا في الأوردة الكلوية ويمكن حدوث الصمة الرئوية، أما الخثار الشرياني يعد نادرًا لدى مرضى النفروز [17] ويعد الخثار الوريدي أكثر شيوعًا عند البالغين ، لاسيما المصابين باعتلال الكلية الغشائي مقارنة بالأسباب الأخرى [18]

ب . **الإنتانات :**

تعد الإنتانات الجرثومية – ولاسيما التهاب النسيج الخلوي – من الاختلاطات المحتملة للنفروز ، ولا توجد توصيات حالية لاستخدام الصادات الحيوية الوقائية في البالغين المصابين بالنفروز [19] .

ج . **الأذية الكلوية الحادة :**

تعتبر الأذية الكلوية الحادة من اختلاطات النفروز ، ولذلك عدة أسباب [14] :

1 –التهاب الكلية الخلالي التحسسي : في سياق الأدوية ، لاسيما المدرات .

2 –النخر الأنبوبي الحاد : بسبب نضوب الحجم أو الصدمة .

3 –التأثيرات الجانبية للعلاجات الدوائية .

4 –الاستجابة الهيموديناميكية لمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية أو مثبطات الأنزيم المحول للأنجوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجوتنسين .

5 –الوذمة داخل الكلوية .

6 –الأذية الكلوية الحادة القبلية : بسبب نضوب الحجم .

7 –خثار الوريد الكلوي .

8 –حدوث التهاب الكبب والكلية المترقي بسرعة RPGN على أرضية التهاب الكبب والكلية البدئي .

**د . فرط شحوم الدم :**

تعتبر سمة شائعة في المتلازمة النفروزية ، ويمكن أن تكون على حساب أي نوع من أنماط الكوليسترول ، يُعتقد أن إنقاص البيلة البروتينية لدى المرضى يؤدي إلى انخفاض شحوم الدم [21] .

**6– التدبير :**

نظرًا للدور الفيزيولوجي المرضي المحتمل لاحتباس الصوديوم ، يوصى بأن العلاج الروتيني للمرضى الذين يعانون من النفروز يجب أن يشمل تقييد تناول الصوديوم إلى أقل من 3 غ يوميًا ، وشرب السوائل بمقدار 1500 مل في اليوم [22]

**- علاج الوذمة :**

- مرضى النفروز لديهم تعنيد على العلاج بالمدرات البولية ، حتى لو كان معدل الرشح الكبي طبيعيًا .

- تعمل مدرات العروة على الجزء الصاعد من عروة هانلة ويجب أن تكون مرتبطة بالبروتين حتى تكون فعالة ، وبسبب قلة بروتينات المصل في المتلازمة النفروزية ، يحد ذلك من فعالية المدرات البولية ، وقد يحتاج المرضى إلى جرعات أعلى من المعتاد [14] .

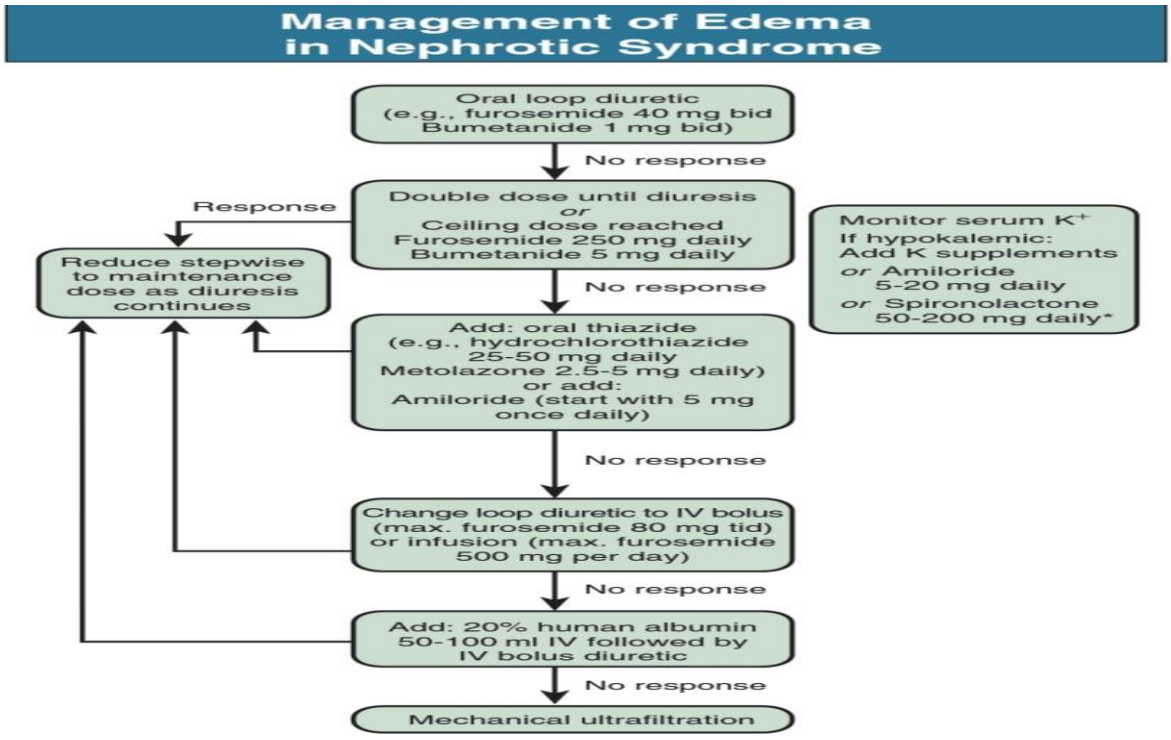
-عادة يفضل استخدام مدرات العروة الفموية مع الإعطاء مرتين يوميًا بسبب العمر النصفي ، مع ذلك ، قد يكون امتصاص الجهاز الهضمي للمدرات غير كافٍ بسبب وذمة جدار الأمعاء ، وقد نلجأ إلى استخدام المدرات الوريدية [14] .

- يجب أن يكون إدرار البول جيداً نسبيًا ، ويجب مراقبة وزن المريض يوميا بحيث يكون الهدف هو إنقاص الوزن حوالي (1 إلى 2 كغ) [14] .

-الفوروسيميد بجرعة 40 ملغ عن طريق الفم مرتين يوميًا أو بوميتانيد بجرعة 1 ملغ مرتين يوميًا هي الجرعة البدئية ، مع مضاعفة الجرعة تقريبًا كل يوم إلى ثلاثة أيام إذا كان هناك تحسن غير كافٍ في الوذمة أو أي دليل آخر على زيادة السوائل [14] .

- الحد الأقصى للفوروسيميد هو 240 ملغ لكل جرعة أو إجمالي 600 ملغ في اليوم ، ولكن لا يوجد دليل واضح أو مبرر لهذا الحد [22] .

- في حال عدم الاستجابة أو كانت الاستجابة غير كافية ، يمكن علاج المرضى عن طريق المدرات الوريدية، أو إضافة المدرات التيازيدية عن طريق الفم ، أو إعطاء جرعة من الألبومين البشري 20% قبل إعطاء المدر الوريدي [22] .




المخطط 2: تدبير الوذمات لدى مرضى النفروز[20]

**– مضادات الخثار :**

على الرغم من المخاطر المعروفة للخثار الوريدي في المرضى الذين يعانون من النفروز ، إلا أنه لا توجد تجارب معشاة ذات شواهد لتوجيه ما إذا كان ينبغي استخدام مضادات التخثر وقائياً [12] .

يجب تقييم المرضى البالغين الذين يعانون من النفروز بشكل فردي حسب المرض الأساسي ، كما يوجد اعتبارات إضافية هي شدة النفروز (على سبيل المثال ، ألبومين المصل أقل من 2 غ / دل وهنا احتمالية حدوث الخثار أعلى ) بالإضافة إلى المرضى الذين لديهم حوادث خثارية مسبقاً [18] .

**– الوقاية من الإنتانات :**

تم الإبلاغ عن حدوث الإنتانات بنسبة تصل إلى 20% من البالغين المصابين بالنفروز ، على الرغم أنه من غير الواضح ما إذا كان النفروز هو السبب أو ما إذا كانت الإنتانات نتيجة الاستشفاء أو استخدام الكورتيزونات أو عوامل أخرى [19] .

**- خوافض الشحوم :**

وجدت أدلة غير كافية لتحديد إذا ما كانت عوامل خفض الشحوم مفيدة في علاج " عسر شحميات الدم لدى البالغين " الذين يعانون من النفروز، ولا توجد مؤشرات أخرى للعلاج بناءً على مستويات الشحوم التي تم الحصول عليها مسبقًا [21].

**- العلاج ب ACEs أو ARBs :**

يبدو أن العلاج بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين يقلل من خطر الإصابة بالخثارات الوريدية ، وغالبًا ما يُنصح بالعلاج بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين للمرضى الذين يعانون من النفروز بسبب الفائدة المعروفة والتي هي إنقاص البيلة البروتينية [23] .

**- العلاج بمثبطات المناعة :**

تستخدم الكورتيكوستيروئيدات في علاج النفروز على الرغم من عدم وجود بيانات داعمة ، وفي السنوات الأخيرة تم اختيار الكورتيكوستيروئيدات وغيرها من العلاجات المثبطة للمناعة لاستخدامها كعلاج للنفروز .

- أهم الخيارات العلاجية :

- العوامل المؤلكلة : Cyclophosphamide – Clorambucil
- Azathioprine
- العلاجات البيولوجية : Rituximab – Eculizumab
- مثبطات الكالسينورين : Tacrolimus – Cyclosporine
- Mycophenolate Mofetil
- جرعات عالية من الغلوبولينات المناعية

أظهرت إحدى الدراسات أن الجمع بين عامل مؤلكل مع كورتيكوستيروئيد له فوائد قصيرة وطويلة الأمد لاعتلال الكلية الغشائي لدى البالغين المصابين بالنفروز[16] ، أما العلاج المثبط للمناعة فليس له فائدة مثبتة لمعظم البالغين الذين يعانون من النفروز مجهول السبب ، وقد تفوق المخاطر المحتملة الفوائد ، يعتمد دور هذا العلاج وقرارات العلاج المحددة

– مثل نوع العلاج ومدته – على العوامل السريرية وربما على التشخيص النسيجي المحدد في الخزعة [24] .

إذا كانت المتلازمة النفروزية مقاومة للستيروئيد أو لا تتحسن ، فيجب النظر في العلاجات الأخرى المثبطة للمناعة بالتعاون مع طبيب أمراض الكلية .

يعتبر العلاج المثبط للمناعة للنفروز في سياق الذئبة الحمامية الجهازية فعالًا للغاية ومدعومًا بدراسات متعددة ، وقد يؤدي إلى هدأة جزئية أو تامة في المرضى الذين يعانون من الداء قليل التبدلات أو التصلب الكبي البؤري المقطعي [24]

**7– الإنذار :**

يعتمد تشخيص المتلازمة النفروزية على خزعة الكلية ، وعلى التظاهرات السريرية للمرض .

على الرغم من أن العديد من المرضى يتحسنون بالرعاية الداعمة المناسبة ولا يحتاجون إلى أي علاج محدد ، إلا أن بعضاً من المرضى يزداد سوءًا على الرغم من العلاج الدوائي وقد يحتاجون إلى التحال .

في إحدى الدراسات ، أدى العلاج الروتيني باستخدام مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ، بالإضافة إلى الاستخدام الانتقائي للكورتيكوستيروئيدات أو مثبطات المناعة الأخرى ، إلى معدل هدأة بنسبة 76٪ ، حيث يحتاج فقط 12٪ من المرضى إلى التحال [25] .

اعتلال الكلية الغشائي هو أحد أكثر أشكال النفروز البدئي شيوعًا عند البالغين ، يحصل هدأة لدى ثلث المرضى ، والثلث الثاني لديهم دليل مستمر على وجود بيلة بروتينية أو وذمة ولكنهم يحافظون على وظائف الكلى الطبيعية ؛ وأقل من ثلث المرضى يتقدمون نحو القصور الكلوي الانتهائي في غضون 10 سنوات [25] ، ويميل البالغون المصابون بتصلب الكبب البؤري المقطعي إلى أن يكون لديهم إنذار سيء ، ودرجة البيلة البروتينية هي عامل تنبؤ مهم ، كما أن حوالي نصف المرضى يحدث لديهم القصور الكلوي الانتهائي بعد 10 سنوات [26] .

## الفصل الثاني : الأمراض الكبية التي تتظاهر بالمتلازمة النفروزية والبيلة البروتينية النفروزية :

### 1. الداء قليل التبدلات Minimal Change Disease

### 1-1 التعريف:

يعرف الداء قليل التبدلات MCD باسم النفروز الدهني ، ويحصل في سياق آفة نسيجية مرضية في الكبب الكلوية ويتميز بضياع شديد لبروتينات الدم في البول يرافقه سحب السوائل من الأوعية الذي يؤدي إلى نضوب الحجم داخل وعائي [27]، ويعتبر الداء قليل التبدلات السبب الأكثر شيوعًا للمتلازمة النفروزية عند الأطفال ولكنه يمكن أن يحدث عند البالغين [28].

### 1-2 اللوحة السريرية:

وذمة الأجفان هي العلامة المميزة لهذا المرض ، يليها حدوث الوذمات في الطرفين السلفيين ، التي قد تتطور لحدوث الحبن و انصباب الجنب ، وحصول زيادة في الوزن [29] ، وقد يترافق مع حدوث ارتفاع التوتر الشرياني [30].

### 1-3 الأسباب:

جميع الحالات تقريبًا مجهولة السبب ، ولكن نسبة صغيرة من الحالات (حوالي 20% -10) قد يكون لها سبب محدد.

قد تكون الحالات الثانوية بسبب:

* الأدوية: مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية ، الإنترفيرون ، الأمبيسلين ، البنسلين .

* السموم : الزئبق [31]، الليثيوم .

* العدوى : داء وحيدات النوى الخمجية .

* الأورام : لمفوما هودجكن [32] وآفات التكاثر اللمفاوية الأخرى .

* زرع الخلايا الجذعية [33] .

### 1-4 التشريح المرضي [34]

- المجهر الضوئي :

في مرضى MCD تكون الكبب الكلوية طبيعية عند فحصها بالمجهر الضوئي .

قد نلاحظ تكاثراً خفيفاً على مستوى الخلايا المسراقية ويمكن ملاحظة ضمور أنابيب وتليف بالخلال الذي يجب أن يثير الشك بوجود FSGS .

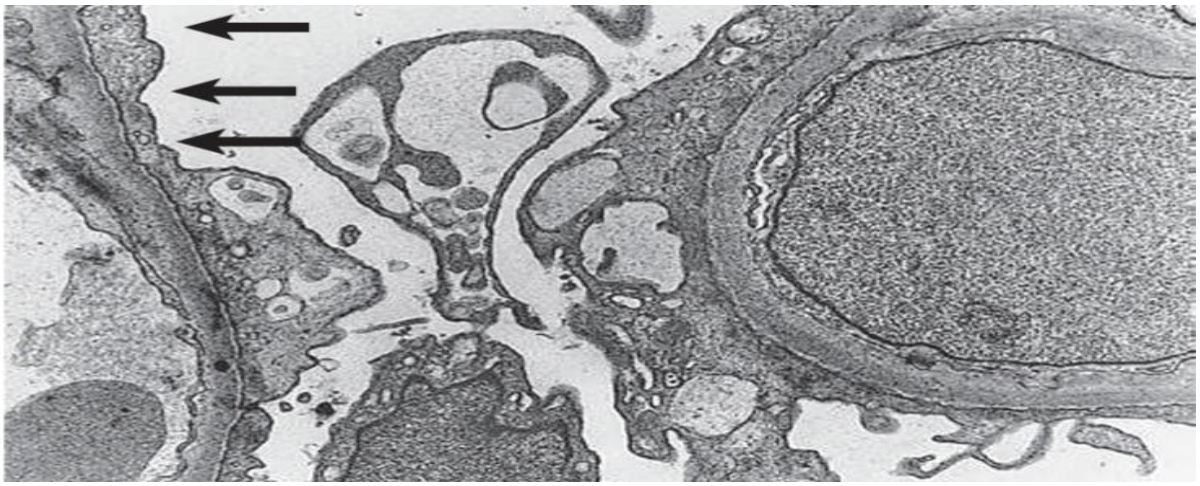
– التألق المناعي :

لا يظهر عادةً ترسبًا للغلوبيولينات المناعية أو مكونات المتممة في مرضى MCD ،

وقد تكون بعض الخزعات إيجابية IgM .

– المجهر الإلكتروني :

لُوحِظ انمحاء الاستطالات الظهارية للخلايا القدمية ، مع العلم بأن هذا الخلل ليس محصوراً في الداء قليل التبدلات وإنما قد يلاحظ في الأدواء الكبية الأخرى .



الصورة 3: انمحاء استطالات الخلايا القدمية ( مجهر إلكتروني )[34]

**1-5 التدابير العلاجية :**

**أ- العلاج العرضي** [35]

يجب استخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBs ، وحدها أو مجتمعة ، بهدف تقليل البيلة البروتينية كمايجب مراقبة ضغط الدم ووظائف الكلى عن كثب لدى هؤلاء المرضى .

يستلزم وجود نقص حجم داخل وعائي التعويض باستخدام محلول كلوريد الصوديوم متساوي التوتر، وإن تسريب الألبومين

ليس مناسبًا كعلاج طويل المدى لنقص ألبومين الدم لأن له تأثيرًا عابراً .

يجب السيطرة على الوذمة عن طريق الحد من تناول الصوديوم .

يجب استخدام المدرات عند المرضى الذين يعانون من الوذمات الشديدة .

يجب منع حدوث الخثار عن طريق تشجيع المريض على الحركة والاهتمام الدقيق عند بزل الوريد أو التسريب في الوريد .

يجب معالجة الإنتان حيث يعد التهاب النسيج الخلوي والتهاب الصفاق وذوات الرئة من الإنتانات الشائعة ، وتستدعي القابلية للإصابة بعدوى المكورات الرئوية إعطاء البنسلين الوقائي للمرضى الذين يعانون من النكس ، كما تزيد الكورتيكوستيروئيدات من احتمالية الإصابة بالإنتانات .

من الضروري تناول كمية كافية من البروتين الغذائي ، وفقًا للكمية اليومية الموصى بها.

يساعد تقييد الصوديوم الغذائي على منع حدوث الوذمة ، كما أنه مفيد في ضبط ارتفاع التوتر الشرياني .

**ب – العلاجات الفعالة :**

**1– الستيروئيدات القشرية :** [36]

هي العلاج المفضل الذي يؤدي إلى حدوث هدأة تامة في معظم الحالات .

90 ٪ من الأطفال المصابين يستجيبون في غضون أسبوعين على البريدنيزون بجرعة 2 ملغ / كغ / يوم (لا تتجاوز 80 ملغ / يوم) .

بعد حدوث الهدأة يستمر بريدنيزون لمدة 6 أسابيع أخرى بجرعات أقل .

* يتم تحديد الاستجابة اعتماداً على البيلة البروتينية ، على النحو التالي: [37]

1 الهدأة التامة: انخفاض البيلة البروتينية أقل من 200ملغ / 24 ساعة مع ألبومين مصل أكثر من 3غ / دل .

2 الهدأة الجزئية: انخفاض البيلة البروتينية إلى أقل من 50% من الرقم البدئي.

3 النكس: تكرار حدوث البيلة البروتينية لأكثر من 3 غ بعد شهر على الأقل من إيقاف العلاج.

-يتكون النظام الأولي النموذجي لدى البالغين من بريدنيزون عن طريق الفم بجرعة يومية تبلغ 1 ملغ/ كغ من وزن الجسم لمدة 8-16 أسبوعًا ( أو لمدة أسبوع واحد بعد إحداث الهدأة ) ثم يوضع المريض على نظام جرعة واحدة بديلة (1 ملغ / كغ) لتقليل حدوث الآثار الجانبية .

. يميل البالغون إلى الاستجابة ببطء ، حيث يستغرق أكثر من 25% منهم إلى 16 أسبوعًا لتحقيق هدأة تامة

. يمكن أن يحدث النكس إما أثناء تخفيض جرعة الستيروئيدات أو بعد إيقافها ، وعند هؤلاء المرضى يمكن استخدام الأدوية السامة للخلايا إما للحث على حدوث الهدأة أو تقليل الآثار الجانبية لاستخدام الستيروئيدات المستمر .

. يُصنَّف هؤلاء المرضى الذين يحتاجون إلى الستيروئيدات بشكل متكرر على أنهم معتمدون على الستيروئيد

2- يعتبر دواء **التاكروليموس tacrolimus** بديلاً فعالاً للمرضى الذين يعانون من MCD والذين يرغبون في تجنب العلاج بالستيروئيد [39] .

3- أظهرت الدراسات التي أجريت على البالغين والأطفال أن كلاً من **السيكلوفوسفاميد والسيكلوسبورين** المضاف إلى علاج الستيروئيد قد يحفز الهدأة [39] .

* يمكن إعطاء السيكلوفوسفاميد بجرعة 2 ملغ / كغ / يوم لمدة 8-12 أسبوعًا.

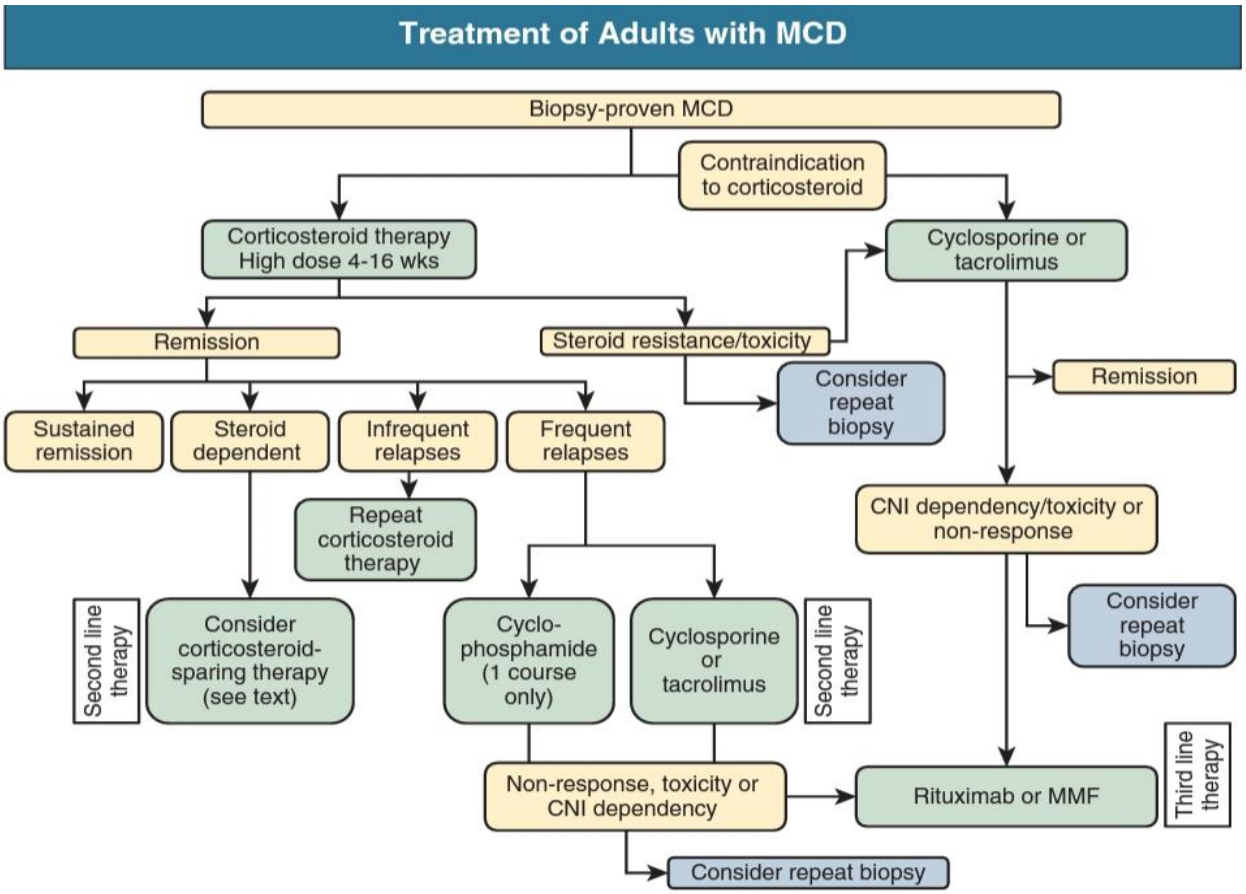
* يُعطى السيكلوسبورين بجرعة 4-6 ملغ / كغ / يوم ويمكن أيضًا استخدامه عند المرضى الذين لديهم نكس أو اعتماد على الستيروئيد [40]

يجب الحفاظ على جرعة السيكلوسبورين عند الحد الأدنى ومراقبة مستويات الدواء بعناية حيث يكون ذلك مفيدًا في تجنب السمية الكلوية المرتبطة بالسيكلوسبورين.

4- تمت تجربة هدأة طويلة الأمد باستخدام **الريتوكسيماب** (أضداد CD20) في المرضى الذين فشل لديهم العلاج بالمثبطات المناعية الأخرى [41] ، حيث يكون الريتوكسيماب فعالًا لدى المرضى الذين لديهم نكس متكرر.

5 - أظهر **ميكوفينولات موفيتيل Mycophenolate mofetil (MMF)** في دراسات محدودة أنه مفيد في المرضى الذين يعتمدون على الستيروئيد أو الذين يعانون من النكس المتكرر [42]

6- أظهر المُعدِّل المناعي **الليفاميزول** فائدة في تجارب صغيرة [43]




المخطط 3: علاج الداء قليل التبدلات لدى البالغين[36]

**6-1 المتابعة :**

يتم متابعة MCD في العيادات الخارجية ، وتشمل الرعاية ما يلي :

* مراقبة جرعات الدواء والآثار الجانبية *مراقبة العلامات الحيوية لاحتمال ظهور ارتفاع التوتر الشرياني

*مراقبة الحالة الحجمية * مراقبة تظاهرات الإنتانات

قد يتحول هذا الداء إلى التصلب الكبي البؤري المقطعي لا سيما عند مرضى النكس والمرضى المقاومين للعلاج بالستيروئيدات [44] .

## 2. التصلب الكبي البؤري المقطعي : Focal segmental glumeruosclerosis

### 2-1 الانتشار :

يعد التصلب الكبي البؤري القطعي FSGS أحد أكثر الأسباب شيوعًا للمتلازمة النفروزية عند البالغين [45] ومعدل الانتشار أعلى بكثير في السود مقارنة بالبيض [46] .

### 2-2 اللوحة السريرية :

المرضى الذين يعانون من التصلب الكبي البؤري القطعي FSGS يتظاهرون عادة بالمتلازمة النفروزية التي تبدأ عادةً بتورم في الأجفان ، يليه الوذمات المعممة .

تتطور الوذمة على مدى بضعة أسابيع ، ولكن قد تكون البداية مفاجئة ، مع زيادة بوزن الجسم في كثير من الأحيان ، ويمكن ملاحظة البول الرغوي ، والتعب وفقدان الشهية .

قد يكون انصباب الجنب والحبن موجودًا أما انصباب التامور فهو نادر [47] ، وباقي الفحص السريري طبيعي .

يُعدُّ ارتفاع التوتر الشرياني شائعاً عند مرضى تصلب الكبب البؤري المقطعي ، خاصة في المرضى السود المصابين بقصور كلوي [46] .

ونادرًا ما يعاني المرضى من فشل كلوي حاد مصحوب بأعراض يوريميائية ( مثل الغثيان والإقياء – النزف – الاختلاجات – تغير في الحالة العقلية ) .

### 2-3 التشخيص التفريقي:

من الصعب سريريًا التمييز بين التصلب الكبي البؤري المقطعي (FSGS) والأمراض الكبية الأخرى ( داء التبدلات الصغرى ، والتهاب الكبب والكلية المنمي الغشائي ، واعتلال الكلية الغشائي ، واعتلال الكلية الذأبي ) [48] .

قد تساعد بعض الموجودات السريرية والمخبرية في توجيه التشخيص :

* عند الرجال ، يُعدُّ FSGS هو السبب الأكثر شيوعًا للمتلازمة النفروزية .

* تكون المتلازمة النفروزية عند النساء الشابات هي المظهر الأولي لمرض الذئبة الحمامية الجهازية SLE

* عند المرضى الصغار يكون الداء النشواني ( باستثناء الأشكال العائلية النادرة ) غير شائع كسبب للمتلازمة النفروزية .

* البيلة الدموية هي العرض الأكثر شيوعًا في المصابين باعتلال الكلية بـ IgA ، إلا أن المتلازمة النفروزية والقصور الكلوي قد يكونان موجودين أيضًا.

* الدراسات المصلية مثل المتممة C3 وأضداد النوى ANA مفيدة في تشخيص مرض الذئبة الحمامية الجهازية أو استبعادها .

* عند المرضى الذين يعانون من FSGS ، عادة تكون أسطوانات الكريات الحمراء غير موجودة في تحليل البول .

**2-4 التشريح المرضي:** [49]

خزعة الكلية هي الطريقة الأمثل لوضع التشخيص .

أ. الآفة المميزة في FSGS هي التصلب القطعي للكبة – الذي يمكن أن يشاهد في أي مكان من الكبة –

ب . في الكبب المصابة ، يتم انخماص جزئي في الكبة عن طريق تراكم مواد لا خلوية ورواسب هيالينية ، جنبًا إلى جنب مع الالتصاق بمحفظة بومان.

ج . غالبًا توجد رواسب حبيبية من IgM و C3 في هذه المناطق .

د . يحدث انمحاء استطالات الخلايا القدمية .

صُنِّف FSGS تصنيفاً – اعتماداً على التشريح المرضي – أُطلق عليه " تصنيف كولومبيا " والذي وُضع من قبل أخصائيي أمراض الكلى الذين التقوا في جامعة كولومبيا وهذا التصنيف يحوي خمسة أشكال تشريحية مرضية : [50]

**1- التصلب الكبي البؤري المقطعي غير المصنف NOS**

**2- التصلب الكبي البؤري المقطعي حول السرة : Perihilar**

وجود كبة واحدة متصلبة على الأقل من الكبب المصابة في هذه المنطقة مع أو بدون آفات تصلبية في القطب الوعائي .

**3- التصلب الكبي البؤري المقطعي الخلوي : Cellular**

وجود كبة واحدة متصلبة على الأقل مع فرط خلوية داخل الشعيرات تشمل ما لا يقل عن 25% وتسبب انسداد لمعة

الشعيرات الدموية .

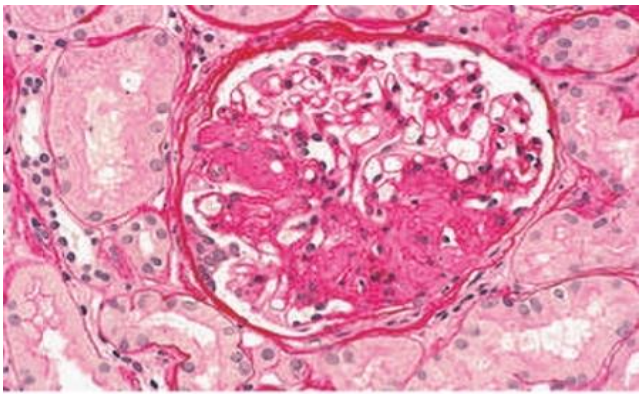
**4- التصلب الكبي البؤري المقطعي القمي : Tip**

يقتصر وجود الكبب المتصلبة على القطب الأنبوبي القريب من الكبة .

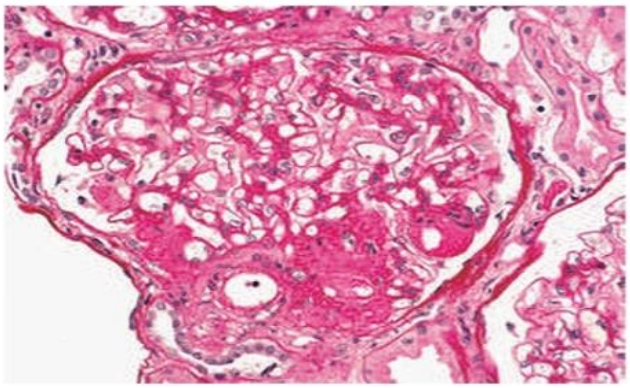
**5- التصلب الكبي البؤري المقطعي من النمط الانخماصي : Collapsing**

وجود كبة واحدة متصلبة على الأقل منخمصة بشكل جزئي أو كلي مع تخرب الغشاء القاعدي ، مع ضخامة وفرط تنسج للخلايا القدمية [51] .

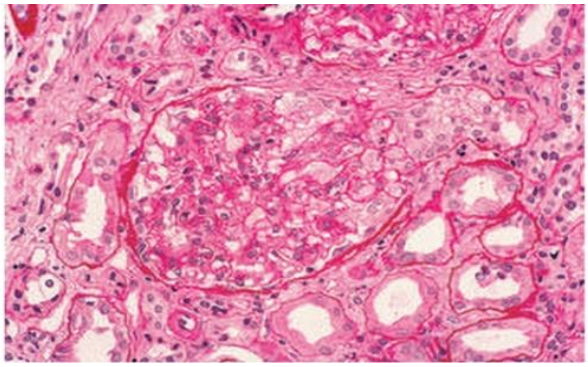
- قد تتنبأ هذه المتغيرات النسيجية بالاستجابة للأدوية المثبطة المناعة ، وقد تعكس السبب المحتمل - مثال : ارتباط الإصابة بفيروس الإيدز مع التصلب الكبي البؤري المقطعي من نمط Collapsing . [52]



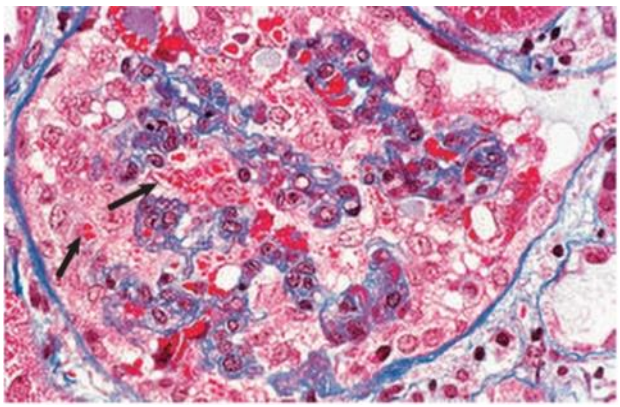
الصورة 4: النمط الباثولوجي NOS – مجهر ضوئي[49]



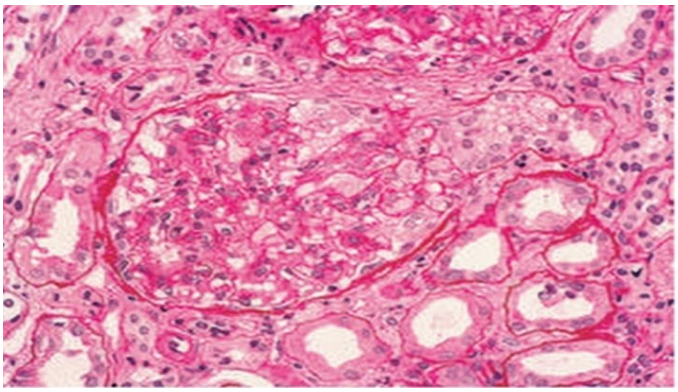
الصورة 5: النمط الباثولوجي Perihilar . مجهر ضوئي[49]



الصورة 6 : النمط الباثولوجي Tip – مجهر ضوئي[49]



الصورة 7: النمط الباثولوجي Collapsing . مجهر ضوئي[49]



الصورة 8: النمط الباثولوجي Cellular . مجهر ضوئي[49]

**2-5 الأسباب :**

يمكن تصنيف FSGS على أنه أساسي (مجهول السبب) أو ثانوي

1- الأساسي (مجهول السبب)

ويشمل ما يلي [53]

أ- النمط المتحول أو المترافق مع داء كبي آخر :

التحول من الداء قليل التبدلات ، التحول من اعتلال الكلية بـ IgM ، التحول من التهاب الكبب والكلية المنمي الغشائي والمترافق مع اعتلال الكلية بـ IgA .

2- الثانوي:

أ- الأدوية، وتشمل الأدوية المرتبطة بـ FSGS ما يلي [54]:

الهيروئين – المسكنات – باميدرونات – الليثيوم – الستيروئيدات البانية – مضادات الأورام : ( دوكسوروبيسين ، داونومايسين )

ب – الأخماج الفيروسية ، وتشمل الفيروسات المرتبطة ما يلي[55]:

فيروس نقص المناعة البشرية ، بارفوفيروس B 19 ، الفيروس المضخم للخلايا CMV .

ج – العوامل الديناميكية الدموية ، وتشمل المرضى الذين يعانون من عدم التناسب بين حجم الكليتين وجسم الإنسان كله، والأمثلة : كلية وحيدة خلقياً ، كلية مزروعة ، الجزر المثاني الحالبي ، البدانة [56] ، خلل التنسج الكلوي التكاثري

أي نقص خلقي في عدد النفرونات ، اعتلال الكلية بفقر الدم المنجلي ، أمراض القلب الولادية المزرقة ، اللمفومات والأورام الخبيثة الأخرى .

د – الحالات الوراثية عائلية أو متفرقة [57] .

هـ – الحالات المرضية المؤهبة لحدوث التندب قد تقود إلى FSGS بعد التهاب الكبب والكلية التالي للإنتان .

و – حالات أخرى : التصلب الكبي الناتج عن ارتفاع التوتر الشرياني – متلازمة ألبورت – الساركويد – التهاب الكلية الشعاعي .

**2-6 التدابير العلاجية:**

**أ. العلاجات العرضية :**

1- تخفيف البيلة البروتينية وضبط ارتفاع التوتر الشرياني : عن طريق استخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBs [58] .

2- في المرضى الذين يعانون من FSGS الثانوي مع بيلة بروتينية نفروزية ، يبقى الحجر الأساسي للعلاج هو ضبط ارتفاع التوتر الشرياني وتخفيف البيلة البروتينية عن طريق ACEs و ARBs ، جنبًا إلى جنب مع العلاج الخاص بالمرض إذا كان متاحًا (على سبيل المثال ، العلاج المضاد للفيروسات القهقرية في اعتلال الكلية المرتبط بفيروس نقص المناعة البشرية) .

3- المرضى الذين يترافق لديهم التصلب الكبي البؤري المقطعي مع ترقٍ في أرقام الكرياتينين ، يجب أن يخضعوا بشكل مباشر إلى العلاج بالكورتيكوستيروئيدات أو العوامل المثبطة للمناعة [59] .

4- يجب تقليل تناول الملح إلى 2 غ من الصوديوم في اليوم .

5- نظرًا لأن تناول كميات كبيرة من البروتين قد يؤدي إلى تفاقم البيلة البروتينية ، مما يؤثر سلبًا على وظائف الكلى ، فإن التوصيات الحالية تدعو إلى تناول 1- 1.3غ من البروتين لكل كيلو غرام من وزن الجسم.

6- قد يساعد الحد من تناول الدهون في علاج فرط شحميات الدم.

**ب . العلاجات النوعية :**

**1- الكورتيكوستيروئيدات** [60]

تفضل الأدلة الحالية المستمدة من الدراسات الراجعة العلاج بالكورتيكوستيروئيد المطول ( 6 شهور أو أكثر ) للحث على حدوث الهدأة ، لاسيما المرضى الذين يعانون من FSGS مجهول السبب.

نظرًا لأن العلاج بالستيروئيد طويل الأمد قد يؤدي إلى سمية خطيرة ، فإن المراقبة الدقيقة للتأثيرات الجانبية مطلوبة .

يستدعي النهج الحالي بدء العلاج بالبريدنيزلون بجرعة 1 ملغ / كغ (80 – 60 ملغ / يوم) لمدة 2- 6 أشهر ، اعتمادًا على استجابة المريض وفقًا لتقييم ما يلي:

أ- وجود وذمة أو عدم وجودها ب- كمية البروتين في بول 24 ساعة ج – مستويات الكرياتينين والألبومين في المصل .

وتشير الدراسات إلى أن % 60 – 30 من المرضى قد يخضعون لهدأة كاملة أو جزئية بمثل هذا النظام العلاجي ، ويحدث النكس عند التوقف عن تناول الستيروئيدات .

– عند المرضى المستجيبين للعلاج بالكورتيكوستيروئيدات : الهدف هو تخفيض جرعة بريدنيزون إلى أقل جرعة من شأنها أن توقف أو تقلل من البيلة البروتينية وتمنع النكس .

**2- السيكلوفوسفاميد :** [61]

عند المرضى الذين يكون لديهم تعنيد بعد مدة 2-3 أشهر من العلاج بالبريدنيزون ، فإن التوصية هي تقليل جرعة الستيروئيد وإضافة السيكلوفوسفاميد ( 2.5 ملغ / كغ ) مع مراقبة تعداد الدم الكلي للمرضى خشية حدوث تثبيط نقي العظم ، وتشجيعهم على شرب السوائل الكافية للوقاية من التهاب المثانة النزفي .

**3- مثبطات الكالسينورين:**

تشير الإرشادات الصادرة عن KDIGO إلى اعتبار مثبطات الكالسينيورين (السيكلوسبورين أو التاكروليموس) بمنزلة علاج أولي للمرضى الذين يعانون من موانع نسبية أو عدم تحمل للكورتيكوستيروئيدات بجرعات عالية (على سبيل المثال الداء السكري غير المنضبط ، وهشاشة العظام الشديدة) [60] .

تشير التجارب المعشاة ذات الشواهد والدراسات غير المنضبطة إلى أن السيكلوسبورين بجرعة 5 ملغ / كغ / يوم قد يكون مفيدًا عند المرضى الذين لا يستجيبون للبريدنيزون والسيكلوفوسفاميد.

وقد استخدمت دراسات قليلة " التاكروليموس tacrolimus " [62]

نظرًا لأن كلاً من مثبطات الكالسينيورين هذه يمكن أن تسبب سمية كلوية ، فإن التوصية هي تجنبها عند المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي.

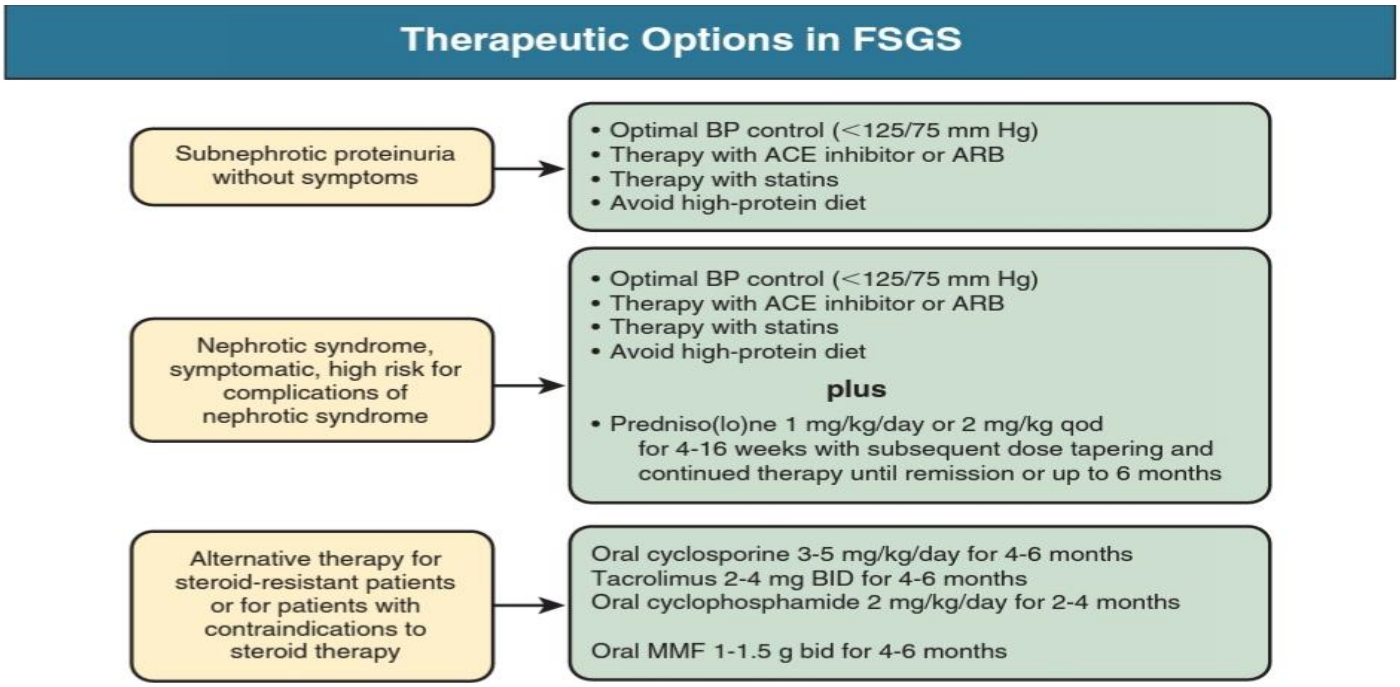
**4- الميكوفينولات موفيتيل : MMF**

بسبب النتائج الإيجابية في الأمراض الكبية الأخرى، تم أيضًا تقييم mycophenolate mofetil (MMF) في FSGS ، وعلى الرغم من أن التجربة محدودة فإن الجرعة المقترحة هي (1000 ملغ مرتين يوميًا ) عند المرضى الذين يعانون من مقاومة الكورتيكوستيروئيدات والذين لا تكون مثبطات الكالسينيورين مناسبة لهم [63]، مع الانتباه إلى ضرورة مراقبة تعداد الدم الكلي ووظائف الكبد .

**5- الريتوكسيماب : Rituximab**

أثبت الريتوكسيماب فعاليته في الحفاظ على الهدأة في حالة FSGS المعند ، وكذلك في التصلب الكبي البؤري المقطعي الناكس بعد زرع الكلية [63,64] .

**6- علاجات قيد الدراسات :** وجدت دراسات صغيرة فائدة في استخدام أباتاسيبت ، وأداليموماب [65,66]، وقد يكون للهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH المحقون تحت الجلد بعض الفعالية في علاج FSGS، ولاسيما في حالات مقاومة العلاج أو النكس ، وفي دراسة أجريت على 24 مريضًا يعانون من المتلازمة النفروزية في سياق FSGS مجهول السبب أفيد بأن العلاج باستخدام ACTH أدى إلى هدأة كاملة عند مريضين وهدأة جزئية عند خمسة مرضى ، ومع ذلك حدث النكس لدى اثنين من المستجيبين أثناء المتابعة وعانى 21 مريضًا من تأثيرات جانبية ، بما في ذلك الداء السكري الذي تراجع بعد إيقاف ACTH ، وحالتين من الإصابة بأذية كلوية حادة [67] .




المخطط 4: الخطوط العلاجية في التصلب البؤري الكبي المقطعي[60]

**2-7 الإنذار:**

يختلف إنذار التصلب الكبب البؤري المقطعي بشكل كبير بين المرضى .

يستجيب المرضى الذين يعانون من الشكل الباثولوجي Tip عموماً للعلاج ، بينما يتميز الشكل Collapsing بارتفاع التوتر الشرياني الشديد ، وبيلة بروتينية غزيرة ، واستجابة ضعيفة للكورتيكوستيروئيدات ، ومعدل تقدم أسرع بكثير إلى الداء الكلوي الانتهائي [68] .

عند المرضى غير المستجيبين للعلاج ، متوسط الوقت من بداية الإصابة وحتى الوصول إلى الداء الكلوي الانتهائي هو 6 -8 سنوات ، على الرغم من حدوث اختلافات واسعة في الدورة الزمنية .

وجود التليف الخلالي في خزعة الكلية هو مؤشر لسوء الإنذار .

يؤثر مستوى البيلة البروتينية كثيراً على نتيجة FSGS : عند المرضى الذين يعانون من البيلة البروتينية غير النفروزية ، تظل وظائف الكلى مستقرة ، وعند أقل من 15% تتطور إلى الداء الكلوي الانتهائي في غضون 10 سنوات ، أما عند الأشخاص الذين يعانون من بيلة بروتينية أكبر من 10 غ / يوم ، فتتدهور وظائف الكلى بسرعة أكبر ( في غضون 2 – 3 سنوات ) .

## 3. اعتلال الكلية الغشائي: Membranous Nephropathy

### 3-1 التعريف:

هو أحد الأمراض الكبية التي تسبب المتلازمة النفروزية ، والذي يتظاهر سريريًا بالوذمة المحيطية وارتفاع التوتر الشرياني.

تظهر الفحوصات المخبرية نقص ألبومين الدم ، وارتفاع شحميات الدم ، مع ترقي أرقام الكرياتينين ، ويتميز فحص البول والراسب بعدم وجود بيلة دموية في الفحص المجهري للبول مقارنة مع المتلازمات الأخرى .

تُعزى البيلة البروتينية إلى إصابة الخلايا القدمية مما يتسبب في بيلة الألبومين [69] .

### 3-2 الأسباب:

يصنف اعتلال الكلية الغشائي إلى أساسي وثانوي:

أ. أساسي (75% إلى 80%) [70]

أي مجهول السبب ، لكنه يُعزى إلى وجود أحد الأجسام المضادة التالية :

* 70 إلى 80 % : الأجسام المضادة ضد مستضد مستقبلات الفوسفوليباز PLA2R المرتبط بـ HLA DQA1

* 15 إلى 20 % : الأجسام المضادة ضد عامل نمو البشرة العصبي 1 [71]

* 1 إلى 5 % : الأجسام المضادة ضد الثرومبوسبوندين THSD7A

* أخرى: الأجسام المضادة ضد الإندوببتيداز المحايد NEP والإكسوستوسين EXT1 / EXT2

ب . الثانوي (20% إلى 25%) [72]

* الأخماج : ( التهاب الكبد B، والتهاب الكبد C، والزهري ، والملاريا ، وفيروس نقص المناعة البشرية ، وداء البلهارسيات)

* الأورام : (السرطانة الغدية وسرطان الخلايا الحرشفية للرئتين والجهاز الهضمي والأورام الخبيثة الدموية)

* الأدوية : (مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية ، ومثبطات العامل المنخر للورم ألفا ، والبنسيلامين ، والبروبينسيد)

* التسمم بالمعادن الثقيلة (الذهب والزئبق)

* أمراض المناعة الذاتية (الذئبة الحمامية الجهازية ، متلازمة جوجرن ، التهاب المفاصل الروماتوئيدي ، اعتلال الكلية المرتبط بـ IgG4 )

**3-3 الوبائيات :**

اعتلال الكلية الغشائي يأتي في المرتبة الثانية عند البالغين بعد تصلب الكبب البؤري المقطعي FSGS ، وهو السبب الأكثر شيوعًا للإصابة بالمتلازمة النفروزية لدى البالغين البيض [73] .

يحدث بشكل شائع فوق 40 عامًا، وتبلغ ذروته بين 50 إلى 60 عامًا في الولايات المتحدة ، وهو أكثر شيوعًا عند الذكور منه لدى الإناث لكنه يميل إلى إنذار أفضل عند الإناث .

يمكن أن يظهر أيضًا بالاقتران مع أنواع أخرى من التهاب الكبب والكلية مثل اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA والتصلب الكبي البؤري المقطعي واعتلال الكلية الذأبي.

**3-4 التشريح المرضي:**

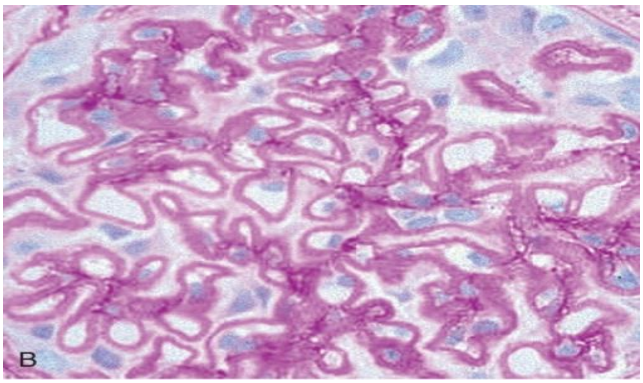
خزعة الكلية هي المعيار الذهبي في تأكيد التشخيص، يتم استخدامها إما حصريًا أو بالاشتراك مع مقايسة الأجسام المضادة ، اعتمادًا على سهولة التوافر .

تحل مقايسة الأجسام المضادة محل الخزعة في الغالب بسبب العلاقة الزمنية بين البيلة البروتينية والأجسام المضادة لـ PLA2R المنتشرة حيث تعد طريقة غير غازية لمراقبة تطور المرض ونتائجه ، وتعتبر هذه المقايسة علامة بيولوجية ممتازة [74] .

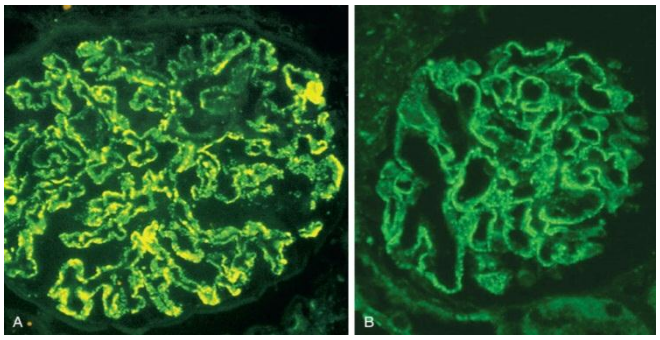
* الفحص المجهري الضوئي: سماكة الغشاء القاعدي، قد تكون غائبة في المراحل المبكرة ، ويظهر الضمور الأنبوبي والتليف الخلالي في الخزعة في الحالات المتقدمة من الإصابة .

* التألق المناعي : توجد رواسب IgG4 الحبيبية على طول الجدار الشعري الكبي .

* الفحص المجهري الإلكتروني: انمحاء استطالات الخلايا القدمية .




الصورة 9: تسمك الغشاء القاعدي في MN . مجهر ضوئي[70]




الصورة 10: الترسبات الحبيبية لـ IgG في MN . تألق مناعي[70]

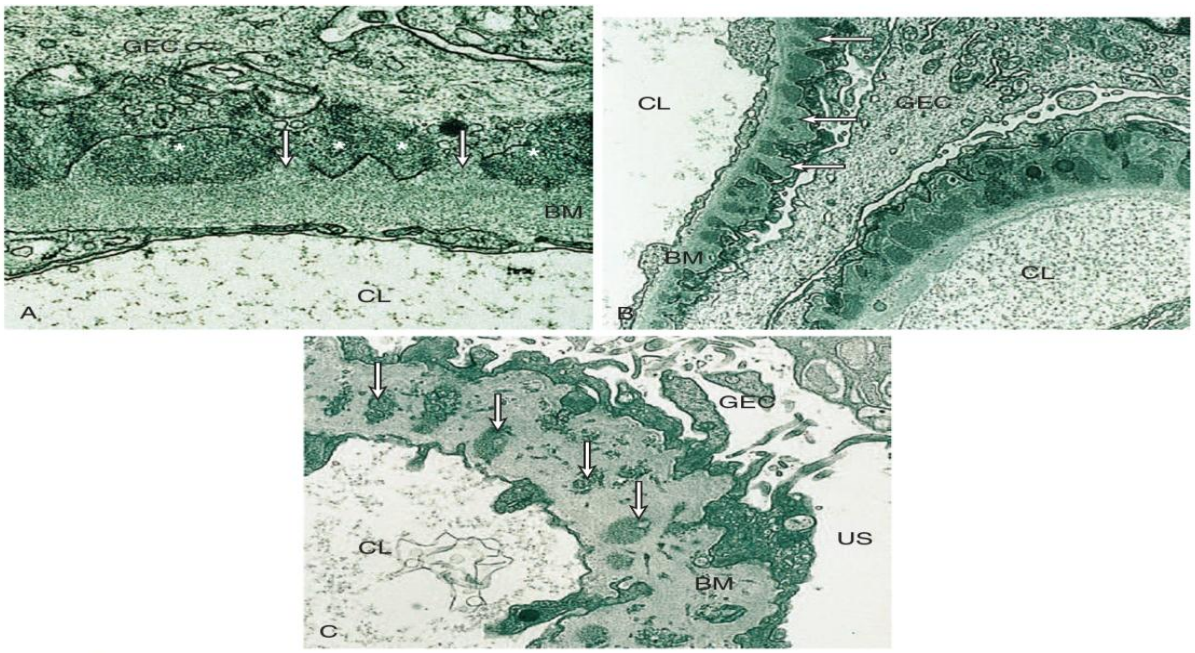
تصنيف Ehrenreich و Churg على أساس ظهور رواسب كثيفة في المجهر الإلكتروني [75]

المرحلة 1: رواسب صغيرة متفرقة كثيفة على الجانب الظهاري من GBM .

المرحلة 2: رواسب أكبر تسبب سماكة GBM، جنبًا إلى جنب مع انمحاء الاستطالات القدمية مما يعطي مظهر "السنبلة والقبة" .

المرحلة 3 : المرحلة 2 بالإضافة إلى الرواسب الحبيبية الخشنة داخل الغشاء مع تكوين "غشاء قاعدي جديد "

المرحلة 4: سماكة غير منتظمة ، وتصلب الغشاء القاعدي الكبي [76] .




الصورة 11: الرواسب الكثيفة MN . مجهر إلكتروني[75]

**3-5 اللوحة السريرية:**

**القصة المرضية والفحص السريري** مهمان في التقييم والمراقبة السريرية [77]

عادة يتظاهر مرضى MN بأعراض وعلامات المتلازمة النفروزية مثل زيادة الوزن ، والوذمات المعممة ، والبول الرغوي ، وقد تحدث الحوادث الخثارية : كالتهاب الوريد الخثري العميق أو الصمة الرئوية أو خثار الوريد الكلوي [78] .

ويمكن أن يُصاب المرضى بأذية كلوية حادة AKI تتظاهر سريريًا بتراجع الصادر البولي .

في الفحص السريري : يعاني بعض المرضى من ارتفاع التوتر الشرياني ، بالإضافة إلى الوذمات ، الخفوت في إصغاء الرئة الذي يشير إلى انصباب الجنب ، والأصمية المتنقلة في فحص البطن التي تشير إلى الحبن .

**العلامات المخبرية :**

* معايرة اليوريا والكرياتينين والشوارد ، والبروتين الكلي وألبومين المصل ، وحساب معدل الرشح الكبي ، بالإضافة إلى بروفايل الشحميات .

* معايرة Ig والأجسام المضادة لـ PLA2R في الدم ومضاد الثرومبوسبوندين بواسطة التألق المناعي غير المباشر .

* فحص البول : لتقييم وجود البيلة البروتينية والبيلة الدموية .

* نسبة البروتين إلى الكرياتينين في عينة بول عشوائية uPCR

* جمع البول على مدار 24 ساعة ، يتم إجراؤه بتسلسل ويساعد في مراقبة الاستجابة السريرية .

**الفحوصات الإشعاعية :**

التصوير بالأمواج فوق الصوتية مع الدوبلر لتقييم الكليتين ونفي خثار الوريد الكلوي ، والتصوير المقطعي المحوسب للصدر لاستبعاد الصمة الرئوية ، وإجراء دوبلر الطرفين السفليين لنفي خثار الأوردة العميقة.

**3-6 التدابير العلاجية:**

**أ- العلاجات العرضية:**

يتم تدبير الأعراض باستخدام المدرات البولية ، والستاتينات ، ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE أو حاصرات

مستقبلات الأنجيوتنسين ARBs ، والعلاج بمضادات التخثر وخوافض الضغط الشرياني ، والحمية عن الملح .

ثلث المرضى يستجيبون لهذه الإجراءات وثلث آخر سيحتاج إلى أحد العلاجات النوعية [79] .

**ب – العلاجات النوعية :**

**1– العلاج بالكورتيكوستيروئيدات مع السيكلوفوسفاميد :** [80]

* وفق نظام بونتيشيلي Ponticelli (٦ أشهر) :

الأشهر 1 و 3 و 5: ميثيل بريدنيزولون (1 غ ) يوميًا لمدة 3 أيام تليها بريدنيزون (0.4 ملغ / كغ / يوم) أو بريدنيزون (0.5 ملغ / كغ / يوم) لمدة 27 يومًا.

الأشهر 2 و 4 و 6: سيكلوفوسفاميد فموياً 2 مغ / كغ / يوم لمدة 30 يوما.

ويعطى للوقاية من الالتهاب الرئوي بالمتكيس : (تريميثوبريم – سلفاميثوكسازول ) .

**2– الريتوكسيماب:** [81]

ضد أحادي النسيلة لمستضد CD20 للخلية البائية، وعادة ما يكون الخط الثاني من العلاج بعد فشل العلاج بمثبطات المناعة والجرعة العلاجية 375 ملغ / م$^2$ عن طريق الوريد مرة واحدة أسبوعياً لمدة شهر ، أماجرعة الصيانة مماثلة للجرعة البدئية ولكنها تعطى كل ستة أشهر .

**3– مثبطات الكالسينيورين** [82]

أقل شيوعًا بسبب معدل النكس المرتفع.

يمكن استخدام أي مما يلي:

التاكروليموس Tacrolimus(0.15 إلى 0.20 ملغ / كغ ) مقسمة على مرتين يوميًا لمدة ستة أشهر.

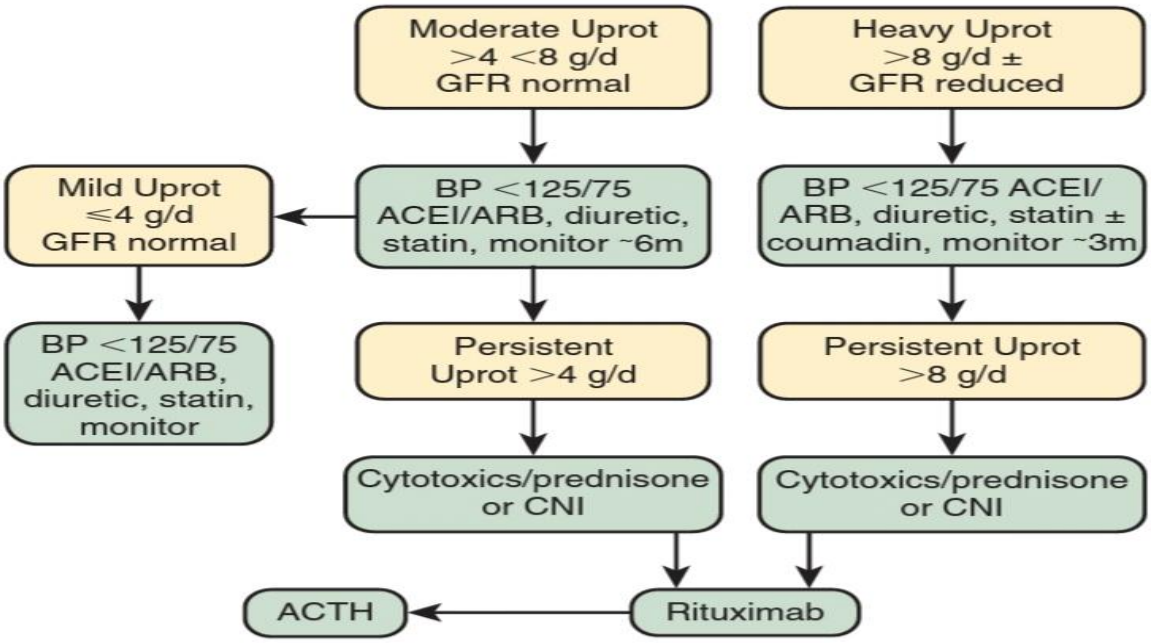
السيكلوسبورين (1.5 إلى 2.5 ملغ / كغ ) مقسمة على مرتين يوميًا .

**4– علاجات أخرى :** مثل السيلسبت – نظائر هرمون قشر الكظر ACTH

**ج– علاج السبب المحدد للنمط الثانوي**

**د- في الحالات المتقدمة من الإصابة قد تكون هناك حاجة للعلاج الكلوي المعيض ( التحال ) .**

**هـ - زرع الكلية للمرضى الذين يعانون من الداء الكلوي الانتهائي ESRD**




المخطط 5: العلاجات المقترحة في MN [80]

**3-7 الإنذار :**

- أنماط الاستجابة العلاجية [83]

الهدأة التامة: بيلة بروتينية أقل من 200 ملغ / يوم.

الهدأة الجزئية : انخفاض البيلة البروتينية بنسبة تزيد عن 50% .

النكس : عودة البيلة البروتينية أكثر من 3 غ / يوم بعد حدوث الهدأة .

- مشعرات سوء الإنذار : [84]

1- الجنس المذكر 2- العرق الأبيض 3- ارتفاع التوتر الشرياني عند بدء الإصابة [85]

4- بيلة بروتينية غزيرة أكثر من 8 غ / يوم 5- ارتفاع الكرياتينين وقت التشخيص

6- تليف أنبوبي خلالي واسع النطاق في الخزعة

## 4. التهاب الكبب والكلية المنمي الغشائي: Membarnopoliferative Golmerulonephritis

### 4-1 التعريف والتصنيف:

التهاب الكبب والكلية المنمي الغشائي MPGN هو سبب من أسباب المتلازمة النفروزية ، أقل شيوعاً من الأنماط الأخرى ويشير إلى نمط من الإصابة الكبية بناءً على النتائج النسيجية الآتية :

أ- تكاثر الخلايا المسراقية والبطانية وتوسع الميزانجيوم .

ب – زيادة سماكة جدران الشعيرات الدموية عن طريق الترسبات المناعية تحت البطانة .

ج- تداخل الميزانجيوم في جدر الشعيرات الدموية ، مما يؤدي إلى ظهور مظهر تضاعف الغشاء القاعدي في الفحص المجهري الضوئي .

- قد يكون MPGN مجهول السبب أو ثانوياً .

- الأنواع الثانوية أكثر شيوعًا من الأنواع مجهولة السبب ويتم تشخيصها من خلال المراجعة الدقيقة للسمات السريرية والبيانات المخبرية والتشريح المرضي .

ينقسم MPGN مجهول السبب إلى أنواع 1 و 2 و 3 بناءً على مظهر البنية النسجية .

وتتميز الأنواع النسيجية بمايلي :

النوع 1- الرواسب تحت البطانة

النوع 2- رواسب كثيفة في الغشاء القاعدي الكبي

النوع 3- رواسب تحت الظهارة وتحت البطانة

لا يتمكن الفحص بالمجهر الضوئي في الغالب على التمييز بين الأنواع الثلاثة .

- تم اقتراح نظام تصنيف بديل يعتمد على الآلية الإمراضية ، على النحو التالي : [86]

1. التهاب كبب وكلية منمي غشائي مناعي :

توجد المعقدات المناعية عند حوالي 33% من المرضى الذين يعانون من MPGN من النوع الأول ، وتوجد هذه المعقدات المناعية في المسافات الميزانجالية وتحت البطانة ، وتؤدي إلى إطلاق السيتوكينات والكيموكينات . يؤدي إطلاق الوسائط الالتهابية إلى تدفق الخلايا الالتهابية ، ويؤدي إلى تكاثر الخلايا المسراقية والبطانية [87] .

2. التهاب كبب وكلية متواسط بالمتممة:

النوع الثاني من MPGN ، أو مرض الرواسب الكثيفة ، هو كيان منفصل تم تصنيفه تقليديًا مع MPGN بسبب أوجه التشابه في المجهر الضوئي ، وسبب هذا النوع غير معروف .

هذا المرض جهازي ، كما يتضح من الترسبات الكثيفة في الكلى والأعضاء الأخرى ( مثل الجيوب الطحالية )، وكذلك ارتباطه بالحثل الشحمي الجزئي المكتسب[88,89]، وله أيضًا نسبة عالية من النكس على الطعم الكلوي المزروع .

التركيب الكيميائي وأصل الرواسب الكثيفة غير معروفين

لم يلاحظ أي معقدات مناعية منتشرة في MPGN من النوع الثاني.

يرتبط مرض الترسبات الكثيفة بالعديد من الشذوذات في المتممة ، بما في ذلك الانخفاض المستمر في مستويات C3 حيث أنَّ إحدى الفرضيات هي أن الرواسب الكثيفة تسبب تفعيلاً للمتممة [90].

3. التهاب كبب وكلية من آليات لا علاقة لها بالغلوبولينات المناعية أو ترسب المتممة:

تحتوي الرواسب الكبية على C3 ، C5 مما يشير إلى تنشيط السبيل البديل للمتممة .

يُفترض أن التغيرات في جدر الشعيرات الدموية هي الحدث الأساسي الذي يؤدي إلى تفعيل المتممة .

يتم دعم هذه الفرضية من خلال ترسب مكونات C3B في الغشاء القاعدي .

تم تحديد شكل عائلي من هذا النوع مع نمط وراثي جسمي سائد من خلال الارتباط مع الصبغي 1q31-32 [91] .

حيث ترمز الجينات في هذه المنطقة من الصبغي 1 للبروتينات التي تنظم نشاط C3 convertase .

. التهاب الكبب الكلوية بـ C3 ( C3 GN ) : هو كيان وُصِفَ مؤخرًا مع نتائج التألق المناعي لرواسب C3 الكبية المعزولة ، وهو يشبه في أسبابه مرض الترسبات الكثيفة DDD ، الذي ينشأ نتيجة تفعيل السبيل البديل للمتممة [92]

عادةً تكون مستويات C3 في المصل منخفضة لكنها قد تكون طبيعية جنبًا إلى جنب مع مستويات C4 السوية [93] ، من المهم ملاحظة أن المستوى الطبيعي لـ C3 في المصل لا يستبعد C3 GN .

يفتقر كل من مرض الترسبات الكثيفة و C3GN إلى وجود الغلوبولينات المناعية في التألق المناعي [94] .

**4-2 الأسباب:**

**1- المترافق مع المعقدات المناعية: Immune complex–mediated disease**

أ. مجهول السبب:

اعتقد سابقاً أنه لا يوجد سبب محدد عند معظم المرضى الذين يعانون من التهاب الكبب والكلية المنمي الغشائي ، لكن مع اكتشاف الأسباب الثانوية ، ولاسيما التهاب الكبد C ، انخفض عدد المرضى الذين يُعتبرون مصابين بـ MPGN مجهول السبب.

ب . أمراض المناعة الذاتية ، تشمل :

الذئبة الحمامية الجهازية SLE ، متلازمة جوغرن ، التهاب المفصل الروماتوئيدي ، صلابة الجلد

ج . اضطرابات المتممة الوراثية ( عوز C2 )

د . الالتهابات المزمنة :

ترتبط الالتهابات الفيروسية والجرثومية والطفيلية المزمنة ، وكذلك أمراض الكبد المزمنة بنمط التكاثر الغشائي للإصابة الكلوية ، على النحو الآتي :

الفيروسية : التهاب الكبد B ، التهاب الكبد C [95] ، الغلوبيولينات القرية ( نمط 2 ) .

الجرثومية : التهاب شغاف القلب ، تحويلة بطينية أذينية shunt ، خراجات حشوية متعددة ، الجذام .

الطفيليات : الملاريا ، البلهارسيا .

**2- في سياق الاعتلالات الخثارية (اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري المزمن ) :** [96]

أ- مرحلة الشفاء من المتلازمة الانحلالية اليوريميائية HUS أو فرفرية نقص الصفيحات الخثارية TTP

ب – متلازمات أضداد الفوسفوليبيد (مضادات الكارديوليبين) ج – التهاب الكلية الإشعاعي

د– اعتلال الكلية المرتبط بزرع نقي العظم هـ – فقر الدم المنجلي

و – كثرة الحمر ز – اعتلال الكلية المزروعة

**3– أمراض نظائر الورمية : Paraprotein deposition diseases**

أ. الاعتلال المرتبط بالغلوبيولينات القرية نمط 1

ب . داء والدنستروم ج . اعتلالات وحيدة النسيلة

**4– الأورام الخبيثة :** اللمفومات – الابيضاضات – الأورام الصلبة

**4–3 اللوحة السريرية :**

المرضى الذين يعانون من التهاب الكبب والكلية المنمي الغشائي قد يتظاهرون بواحدة مما يلي :

1– تم اكتشاف بيلة بروتينية وبيلة دموية في تحليل البول الروتيني (30% –23)

2– المتلازمة النفروزية (67% –42)

3– أذية كلوية حادة (30%– 16)

4– النوبات المتكررة من البيلة الدموية (20%– 10): شبيهة بتلك التي تلاحظ مع اعتلال الكلية بـ IgA، وعادة ما ترتبط هذه النوبات بإنتانات الجهاز التنفسي العلوي

5– قد يتظاهر بعض المرضى بالداء الكلوي المزمن : التعب في سياق فقر الدم أو تراكم السموم اليوريميائية .

**4–4 الاختلاطات:**

1– ارتفاع ضغط الدم موجود في 80% من المرضى عند التشخيص ويصاب المرضى عمومًا بتفاقم ارتفاع التوتر الشرياني مع تقدم القصور الكلوي .

2– يزداد الميل للإصابة بالأخماج ، بما في ذلك الكليبسلا والعقديات والمستدميات ( قد تكون الصادات الحيوية الوقائية والغلوبيولينات المناعية مفيدة عند بعض المرضى )

3- ارتفاع شحوم الدم : يعتبر فرط شحميات الدم حدثًا ضارًا في مرضى المتلازمة النفروزية ، يتم زيادة مستويات البروتين الدهني منخفض الكثافة جداً VLDL والبروتين الدهني منخفض الكثافة LDL والبروتين الدهني متوسط الكثافة IDL في وقت مبكر من المرض .

قد تكون مستويات البروتين الدهني عالي الكثافة HDL متغايرة ، ولكن عادةً ما تنخفض .

قد يؤدي فرط شحميات الدم لدى المرضى الذين يعانون من المتلازمة النفروزية إلى تصلب الشرايين وزيادة خطر حدوث الأمراض الإكليلية ، وقد يؤدي ارتفاع نسبة الشحوم في الدم إلى تفاقم الأذية الكلوية .

4- سوء التغذية

5- تأخر النمو

6- غالبًا ما يكون فقر الدم متعدد العوامل: يتسبب ضياع الترانسفيرين في نقص الحديد ، وانخفاض إنتاج الإريثروبويتين

7- قد ينتج نقص كالسيوم الدم وفرط نشاط جارات الدرق الثانوي عن نقص فيتامين د

**4-5 التشريح المرضي:**

خزعة الكلية هي المشخص النهائي لالتهاب الكبب والكلية المنمي الغشائي

- تحت المجهر الضوئي :

أ. تتضخم الكبيبات عموماً وتكون مفرطة الخلوية ، مع رشاحة التهابية من العدلات والوحيدات تسهم في فرط الخلايا الكبية.

ب . يتم زيادة سماكة الأغشية القاعدية الشعرية عن طريق تداخل الخلايا الميزانجيالية في جدر الشعيرات الدموية ، يؤدي هذا إلى ظهور " المظهر المزدوج الغشاء القاعدي Double contours " .

ج . يمكن رؤية الأهلة في 10% من الخزعات .

د . لوحظت التغيرات الخلالية ، بما في ذلك التليف الخلالي والضمور الأنبوبي عند المرضى الذين يعانون من انخفاض في معدل الرشح الكبي

– التألق المناعي والمجهر الإلكتروني :

أ. النوع الأول :

في المجهر الإلكتروني تعتبر الترسبات كثيفة الإلكترون تحت البطانة سمة من سماته ، أما من خلال التألق المناعي فقد لوحظ ترسب C3 من نمط حبيبي في جدران الشعيرات الدموية ، و يمكن العثور على الغلوبولينات المناعية IgG ، IgM [97,98] .

ب . النوع الثاني :

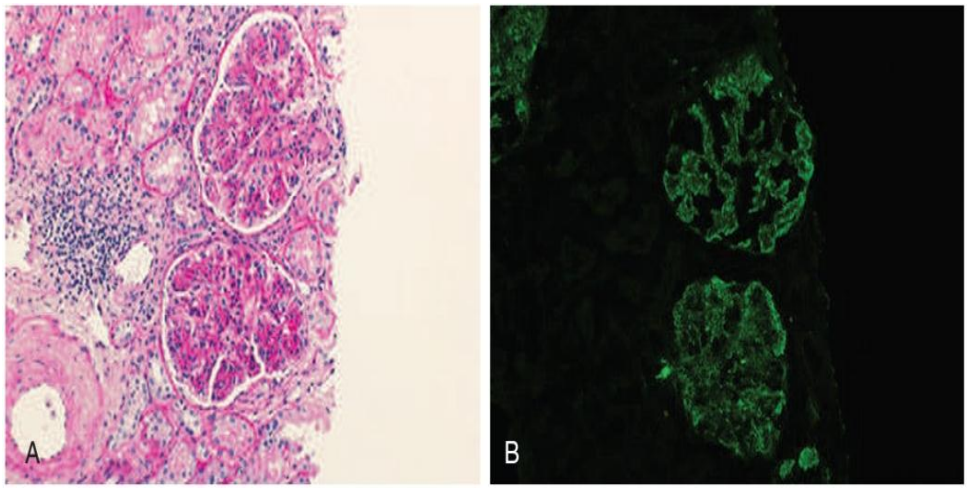
في المجهر الإلكتروني تتكاثف الأغشية القاعدية للكبيبات ومحفظة بومان والأنابيب والشعيرات الدموية حول الأنبوب ، ويظهر الغشاء القاعدي غير منتظم وشبه شريطي مع ثخانته نتيجة ترسبات متقطعة غير متبلورة كثيفة الإلكترون ، كما يمكن ملاحظة الترسبات الكثيفة في المسافات الميزانجيالية وتحت الظهارة ، أما من خلال التألق المناعي فيلاحظ ترسب المتممة C3 من نمط حبيبي غير منتظم في الغشاء القاعدي ، وقد يحدث ترسب قليل أو معدوم للغلوبيولينات المناعية في الكبيبات [99] .

ج . النوع الثالث :

توجد الترسبات تحت الظهارة ، وتحت البطانة ، وتؤدي تلك الترسبات إلى إعادة تشكيل غشاء قاعدي جديد ، مما يعطيه مظهرًا مصفحًا معقدًا ، يُظهر التألق المناعي ترسبًا حبيبيًا لـ C3 و C5 و IgG و IgM، في الغالب في جدران الشعيرات الدموية. [97,98]

د . التهاب كبيبات الكلى بـ C3 :

يكشف الفحص المجهري والتألق المناعي ترسب C3 على طول جدار الشعيرات الدموية والميزانجيوم بدون ترسب الغلوبولين المناعي .




الصورة 12: A صورة بالمجهر الضوئي لـ MPGN ، B التألق المناعي يظهر توضعات حبيبية لـ IgM و C3 [98]

**4-6 التدابير العلاجية:**

**أ. التدابير العامة :**

توصي إرشادات الممارسة السريرية لأمراض الكلى التي تعمل على تحسين النتائج العالمية KDIGO [100] بـ :

1- علاج المرضى الذين يعانون من بيلة الألبومين التي تزيد عن 30 ملغ / بول 24 ساعة بأدوية خفض الضغط الشرياني للوصول إلى أرقام أقل من 130 / 80 ملم / زئبقي ،باستخدام مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARB .

قد يؤدي الجمع بين مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين إلى تأثير مضاعف مضاد للبيلة البروتينية ، على الرغم من وجود أدلة متضاربة فيما يتعلق بنسبة المخاطر والفوائد لهذه الاستراتيجية ، ولاسيما إذا انخفض معدل الرشح الكبي GFR بشكل كبير.

2- تكون المدرات البولية ضرورية للسيطرة على ارتفاع الضغط الشرياني والوذمات ( تكفي المدرات الثيازيدية للعديد من المرضى، ويوصى باستخدام مدرات العروة لعلاج الوذمات الشديدة عند مرضى القصور الكلوي ) .

3- يجب ضبط مستوى شحوم الدم LDL بما لا يزيد عن 70 ملغ / دل

4- يجب إعطاء المرضى لقاح المكورات الرئوية ولقاح الأنفلونزا السنوي.

5- النظام الغذائي والنشاط الفيزيائي:

* يجب أن يقتصر الصوديوم في الغذاء على 3 إلى 4 غ / يوم .

* كمية البروتين تقارب 1 غ / كغ / يوم عند المرضى ذوي الوظيفة الكلوية الجيدة ،

لا يؤدي تناول كميات كبيرة من البروتين إلى تحسين التغذية ، لأن تقويض البروتين يزيد بشكل متناسب ؛ ومع ذلك ، بمجرد حدوث القصور الكلوي ، يوصى بتقييد معتدل للبروتين ( إلى 0.8 ملغ / كغ / يوم ).

* يوصى باتباع نظام غذائي منخفض الكوليسترول ، لأن فرط شحميات الدم شائع.

* لا يُنصح بتقييد النشاط ، إلا إذا كان المريض يعاني من ارتفاع ضغط الدم الشديد غير المنضبط .

**ب . العلاجات النوعية :**

**1- الستيروئيدات القشرية :**

لم يحدث أي تقييم منهجي للعلاج بالكورتيكوستيروئيد عند البالغين ، أما عند الأطفال فتشمل الفوائد استقرار وظائف الكلى وإبطاء انخفاض معدل الرشح الكبي ، وتخفيف البيلة البروتينية [101] .

**2- العلاج المضاد للصفيحات:**

تتضمن الآليات المحتملة التي تكمن وراء الفوائد العلاجية للأسبرين تثبيط تراكم الصفائح الدموية ،

وقد يعزز " ديبيريدامول " من آثار الأسبرين .

في إحدى الدراسات المعشاة ذات الشواهد ، أدى استخدام العوامل المضادة للصفيحات على مدى سنة واحدة إلى تقليل حدوث القصور الكلوي [102] .

**3- السيكلوفوسفاميد :**

يوصى بالعلاج بالسيكلوفوسفاميد عموماً لمرضى القصور الكلوي المترقي بسرعة (التهاب الكبب ذو الأهلة ) بالتزامن مع الستيروئيدات الوريدية [103] .

**4- ميكوفينولات موفيتيل :**

أفادت دراسة قائمة على الملاحظة أن 5 مرضى مصابين بـ MPGN مجهول السبب أصبح لديهم انخفاض كبير في

البيلة البروتينية على مدى فترة 18 شهرًا عندما عولجوا بالبريدنيزولون الفموي و mycophenolate mofetil مقارنة بمجموعة تحكم من 6 مرضى لم يتلقوا مثبطات المناعة ، لم يحدث تغيير كبير في تصفية الكرياتينين في الدم في مجموعة العلاج ، ومع ذلك في المجموعة الضابطة تدهورت تصفية الكرياتينين في الدم بشكل ملحوظ [104] .

**5- مثبطات الكالسينورين:**

أظهرت سلسلة حالات صغيرة أن السيكلوسبورين فعال في علاج MPGN التي فشلت فيه العلاجات البديلة [105] .

**6- الريتوكسيماب :**

أظهرت التقارير فعالية الريتوكسيماب في علاج MPGN الثانوي لابيضاض الدم اللمفاوي المزمن [106 , 107]

كما ثبت أن الريتوكسيماب فعال في المرضى الذين يعانون من MPGN المرتبط باعتلال غاما وحيد النسيلة [108]

**7- العلاجات الجديدة في الأفق :**

تشمل : eculizumab وهو جسم مضاد لـ C5 ، لتقليل الأذية الكبية الناتجة عن ترسب المتممة ،

حيث دعمت عدة دراسات استخدام eculizumab في MPGN ، وفي دراسة أجريت على 10 مرضى قام عقار

" إيكوليزوماب " بتثبيط المتممة في جميع المرضى الذين يعانون من MPGN [109] .

8- تشمل العلاجات الأخرى المحتملة لـ MPGNمن النوع الثاني فصل البلازما: قد يؤدي **تسريب البلازما أو فصادة البلازما** إلى توفير العامل H السليم وظيفيًا في المرضى الذين يعانون من طفرة مرضية محددة لمورثة العامل H .

**9. علاج MPGN الثانوي :**

يجب تقييم كل مريض مصاب بالتهاب الكبب والكلية المنمي الغشائي والبحث عن سبب ثانوي للمرض .

قد تساعد القصة المرضية ونتائج التشريح المرضي والتحاليل المخبرية في تحديد السبب الأساسي .

* العلاج المناسب للإنتانات مثل التهاب الشغاف أو التحويلة الأذينية البطينية قد يحفز هجوع المرض .

* العلاج المضاد لفيروسات التهاب الكبد B و C .

* فصل البلازما مخصصًا للمرضى الذين يعانون من MPGN الحاد و التهابات الأوعية مع التهاب الكبد C [110] .

## 5- اعتلال الكلية بـ IgA ( IgA Nephropathy )

### 5-1 التعريف والوبائيات :

يتميز اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي (IgA) بترسب الغلوبولين المناعي IgA السائد في الميزانجيوم [111] ، وهو أحد أكثر أسباب الأمراض الكبية شيوعًا في العالم [112]

تم وصف اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA لأول مرة بواسطة Berger و Hinglais في عام 1968 ، ويُعرف أيضًا باسم " داء بيرجيه Berger " [113] .

- من الناحية الباثولوجية يمكن رؤية مجموعة من الآفات الكبية ، ولكن لوحظ تكاثر الخلايا المسراقية مع ترسب IgA في جميع الخزعات ، وعُدَّت علامة مميزة لهذا المرض .

- يعتبر اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA أكثر شيوعًا عند الآسيويين والبيض وهو نادر عند السود ، في كل من الولايات المتحدة وأفريقيا.

- يعتبر اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA أكثر شيوعًا عند الذكور من الإناث حيث تُظهر جميع الدراسات تقريبًا غلبة للذكور تبلغ 1:2 على الأقل ، مع نسب مُبلغ عنها تصل إلى 1:6 [114] ، ولوحظ ارتفاع معدل الإصابات في المرضى البيض في شمال أوروبا والولايات المتحدة.

- يمكن أن يؤثر اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي A على جميع الأعمار ولكنه أكثر شيوعًا في العقدين الثاني والثالث من العمر .

- 80% من المرضى تتراوح أعمارهم بين 16 و 35 عامًا وقت التشخيص ، وهو غير شائع عند الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 10 سنوات .

### 5-2 الإنذار :

على الرغم من أن الإنذار في اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA جيدٌ ، لكن حدوث القصور الكلوي المزمن الانتهائي يحصل لدى 15-20% من المرضى في غضون 10 سنوات من ظهوره ، وفي حوالي 25-30% من

المرضى بحلول 20 عامًا.

بُذلت جهود لتحديد السمات السريرية والنسيجية المرتبطة بالتقدم إلى الداء الكلوي الانتهائي [115] .

– يشتمل تصنيف أكسفورد لاعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA، أو درجة MEST، الذي نُشر في عام 2009 ، على أربع سمات نسيجية تُعد تنبؤات مستقلة للنتائج السريرية. [116]

أضافت مجموعة عمل تصنيف اعتلال الكلية بـ IgA " تشكل الأهلة " إلى تصنيف أكسفورد ،

لتشكيل درجة MEST–C [117] والميزات التي تحدد درجة MEST–Cهي كما يلي:

**1 – خلوية الميزانجيوم : M**

تُعرَّف على أنها أكثر من أربع خلايا ميزانجيالية :

M0 هي فرط خلوية في أقل من 50% من الكبب ؛ M1 هي فرط خلوية في أكثر من 50% من الكبب

**2– تكاثر داخل الشعيرات الدموية : E**

يُعرَّف بأنه فرط خلوية بسبب زيادة عدد الخلايا داخل لمعة الشعيرات الكبية :

E0 هو عدم وجود فرط خلوية ، E1 هو فرط خلوية في الكبب

**3– تصلب الكبب المقطعي: S**

يُعرَّف على أنه تصلب في جزء من الكبب

S0 هو عدم وجود تصلب كبب مقطعي ، S1 هو وجود تصلب كبب مقطعي

**4– ضمور أنابيب وتليف بالخلال : T**

يعرف بأنه النسبة المئوية المقدرة للمنطقة القشرية التي تظهر ضمور أنبوبي أو تليف خلالي ،

T0 : 0 – 25 % , T1 : 25 – 50 % , T2 : UP 50%

**5– وجود الأهلة : C**

C0 بدون الهلال ، C1 الهلال في أقل من ربع الكبيبات ، C2 الهلال في أكثر من ربع الكبيبات [118]

**3-5 اللوحة السريرية :**

تشمل الأعراض عند المرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA ما يلي: [119]

1- بيلة دموية عرضية : غالبا في سياق التهاب كبب وكلية مترقٍ بسرعة ،يُنظر إليه أحيانًا على أنه عرض متأخر ؛ قد يحتاج هؤلاء المرضى إلى علاج بالتحال ، ولهذه البيلة الدموية السمات الآتية :

* (80 %) من نوبات البيلة الدموية مرتبطة بإنتانات الجهاز التنفسي العلوي ، ولاسيما التهاب البلعوم واللوزتين الحاد .

* تظهر البيلة الدموية خلال أول 48- 72 ساعة بعد بدء العدوى ؛ وتستمر أقل من 3 أيام ؛ وعند حوالي ثلث المرضى يصاحبها ألم في الخاصرة .

2- بيلة بروتينية: أقل من 3 غ / يوم

3- المتلازمة النفروزية: بيلة بروتينية أكثر من 3 غ في بول 24 ساعة مع وذمة ونقص ألبومين الدم وفرط شحميات الدم

4- الداء الكلوي المزمن.

5- الأذية الكلوية الحادة: قد تحدث عند أقل من 5% من المرضى ويمكن أن تتطور بسبب إحدى الآليتين التاليتين :

أ- يمكن أن تظهر الإصابة المناعية الشديدة الحادة على شكل التهاب كبب وكلية مترقٍ بسرعة .

ب - يفترض أن إصابة الكلية ناتجة عن انسداد أنبوبي بواسطة كريات الدم الحمراء .

الأسباب الثانوية :

1- تشمع الكبد وأمراض الكبد الأخرى :

ترسب IgA شائع في تشمع الكبد ، ويحدث في أكثر من ثلث المرضى ، وذلك بسبب ضعف خلايا كوبفر المسؤولة عن إزالة المركبات الحاوية على IgA ، مما يهيئ لترسب IgA في الكلى .

تعتبر رواسب IgA الكبية شائعة في أمراض الكبد المتقدمة .

2- أسواء الامتصاص: [120]

يحدث ترسب IgA لدى ثلث المرضى لكن معظم هؤلاء المرضى ليس لديهم مظاهر سريرية للمرض ، ومع ذلك يرتبط

اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA مع الداء الزلاقي ، وقد أدى سحب الغلوتين من النظام الغذائي لهؤلاء المرضى إلى تحسن سريري ومناعي.

3- الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية AIDS [121]

تم الإبلاغ عن اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA عند المرضى المصابين بفيروس العوز المناعي البشري .

4- اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA العائلي : على الرغم من أن اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA عادة ما يكون مرضًا فردياً ، إلا أن البيانات تشير إلى أن العوامل الوراثية مهمة في القابلية للإصابة به ، وتم ربط الشكل الصبغي الجسدي السائد بالنطاق 6q22-23 ، مع زيادة تواتر مجموعات معينة من HLA-DRB1 و HLA-DQB1 في بعض السكان [122] .

**5-4 التشخيص التفريقي:**

* متلازمة ألبورت * فرفرية هينوخ شونلاين * اعتلال الكلية الذأبي

* التهاب الكبب والكلية المنمي الغشائي * متلازمة الغشاء القاعدي الرقيق

**5-5 الوسائل التشخيصية:**

* تتمثل الخطوة الأولى في تأكيد التشخيص في إجراء "فحص البول والراسب" على عينة بول طازجة لتحديد وجود الكريات الحمراء ودراسة أشكالها.

* يمكن إجراء " جمع بول 24 ساعة " لمعرفة مقدار البيلة البروتينية .

* تقييم الوظيفة الكلوية عن طريق حساب تصفية الكرياتينين على مدار 24 ساعة ، عن طريق جمع بول 24 ساعة

* يمكن تقدير معدل الرشح الكبي باستخدام MDRD أو CKD-EPI

* على الرغم من ارتفاع مستوى IgA في الدم عند نصف المرضى ، فإن هذه النتيجة غير حساسة وليست ذات فائدة سريرية .

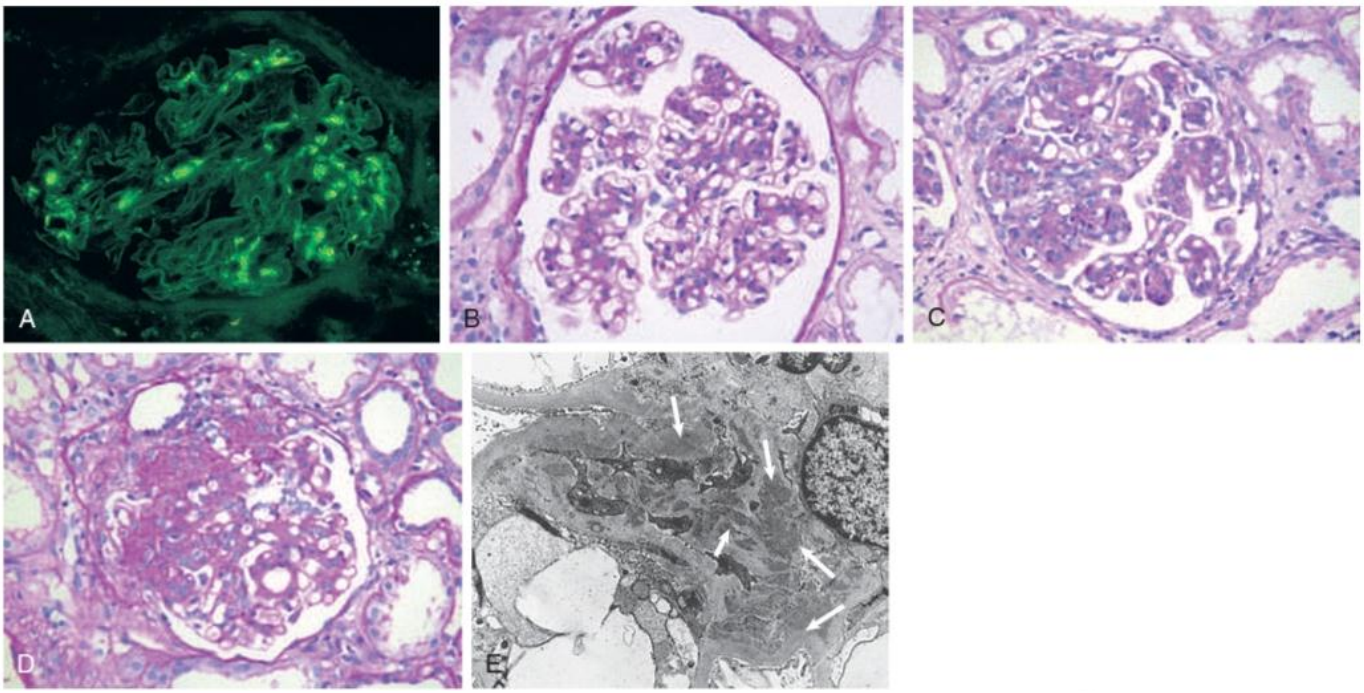
* يجب تأكيد تشخيص اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA عن طريق خزعة الكلية .

## 5-6 التشريح المرضي :[123]

– المجهر الضوئي : أكثر نتائج الفحص المجهري شيوعًا هي التكاثر البؤري للخلايا الميزانجيالية ، في حين أن بعض المرضى لديهم رواسب IgA على التألق المناعي ولا يوجد لديهم تغير بواسطة الفحص المجهري الضوئي ، كما يمكن ملاحظة التليف الخلالي وضمور الأنابيب ، وقد يعاني عدد قليل من المرضى من تشكل الأهلة الخلوية .

– الفحص المجهري الإلكتروني : يلاحظ فرط خلوية مسراقية ، ورواسب كثيفة الإلكترون من IgA في الميزانجيوم ، وقد توجد الرواسب في المنطقة تحت البطانة وتحت الظهارة من جدر الشعيرات الدموية الكبية عند عدد قليل من المرضى .

– التألق المناعي : السمة الأساسية لهذا المرض هو ترسب IgA من نمط حبيبي منتشر في الميزانجيوم وأحيانًا في جدر الشعيرات الدموية.




الصورة 13 : التظاهرات الباثولوجية لـ IgAN ونميز : A التألق المناعي حيث نجد ترسبات IgA من نمط حبيبي ، B فرط خلوية في الميزانجيوم . مجهر ضوئي ، C فرط خلوية في الخلايا البطانية . مجهر ضوئي، D تصلب قطعيS1 . مجهر ضوئي ، E الترسبات الكثيفة الميزانجيالية – مجهر إلكتروني [123]

**5-7 التدابير العلاجية:**

**أ. القواعد العامة :**

* يجب إعطاء جميع المرضى علاجًا داعمًا للسيطرة على ارتفاع التوتر الشرياني والبيلة البروتينية ، بما في ذلك تثبيط نظام رينين أنجيوتنسين وتقييد الصوديوم الغذائي .

* استئصال اللوزتين مناسب فقط للمرضى الذين يعانون من التهابات متكررة في اللوزتين .

* يعتبر ضبط البيلة البروتينية أمراً مهماً ، حيث يوجد ارتباط بين شدة البيلة البروتينية وانخفاض معدل الرشح الكبي المقدر .

* يجب تحديد استخدام مثبطات المناعة من خلال النظر في درجة الإصابة ووجود الإمراضيات المرافقة [124]

* في الوقت الحالي ، تعتبر الكورتيكوستيروئيدات الخيار الأكثر استخداماً ، لكن يجب ألا يتم إعطاؤها لأكثر من 6 أشهر .

* يجب حصر السيكلوفوسفاميد لعلاج التهاب الكبب والكلية المترقي بسرعة .

* تتفق الدراسات على عدم استخدام مثبطات المناعة عندما يكون معدل الرشح الكبي أقل من 30 مل / دقيقة / 1.73م$^2$ وكلما انخفض معدل الرشح الكبي زادت مخاطر التأثيرات الجانبية وقلّت الفائدة منها .

* يجب تجنب مثبطات المناعة عندما تظهر الخزعة كميات كبيرة من التليف الخلالي وضمور الأنابيب .

**ب . العلاجات المقترحة :**

**1- علاج ارتفاع التوتر الشرياني** مبكرًا وبقوة باستخدام مثبطات جملة الرينين أنجيوتنسين ؛ الهدف هو ضغط دم يبلغ 80/130 ملم زئبقي إذا كانت البيلة البروتينية أقل من 1 غ / يوم[125]، أما إذا كانت البيلة البروتينية أكثر من 1 غ / يوم فيجب أن يكون الهدف 75/125 ملم زئبقي .

**2- تكون الستيروئيدات** أكثر فائدة في حالة وجود بيلة بروتينية أكثر من 1 غ في بول 24 ساعة.

أظهرت بعض تجارب العلاج بالكورتيكوستيروئيدات لعلاج اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي A نتائج إيجابية ، ومع

ذلك يجب موازنة الفائدة المحتملة من الكورتيكوستيروئيدات مقابل مخاطر تثبيط المناعة لدى المريض .

تقترح KDIGO أنه يمكن إعطاء شوط علاج بالكورتيكوستيروئيدات لمدة 6 أشهر للمرضى الذين يعانون من بيلة بروتينية ثابتة ≤1 غ / يوم [126] ، كما تقترح إرشادات KDIGO عدم العلاج بالكورتيكوستيروئيدات جنبًا إلى جنب مع السيكلوفوسفاميد أو الآزوثيوبرين ما لم يكن المريض مصابًا باعتلال الكلية ذي الأهلة المرافق للغلوبيولين المناعي مع تدهور وظائف الكلى بسرعة [127].

**3- كان استخدام mycophenolate mofetil** مثيرًا للجدل ، حيث كانت الدراسات صغيرة الحجم وأبلغت الدراسات عن نتائج سلبية ، ولا توصيات باستخدامه [128].

**4- زيت السمك :** تم استخدام زيت السمك (حموض أوميغا 3 الدهنية) بجرعة 12 غ / يوم ، وكانت النتائج مثيرة للجدل ومتضاربة ، ولكن يتم إعطاؤه بشكل متكرر للمرضى الذين يعانون من تدهور في وظائف الكلى [129] .

**5- الكالسيتريول :** أجريت دراسة على تأثير الكالسيتريول على البيلة البروتينية عند المرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA ، ووجدت الدراسة أن إضافة الكالسيتريول إلى مثبط جملة رينين أنجيوتنسين أدى إلى انخفاض في البيلة البروتينية [130]

**6- الريتوكسيماب :** في تجربة معشاة ذات شواهد أجريت على 34 مريضًا يعانون من بيلة بروتينية ، لم يحسن العلاج باستخدام الريتوكسيماب بشكل ملحوظ وظيفة الكلية أو البيلة البروتينية على مدار عام واحد .

لم يكن للريتوكسيماب أي تأثير على GFR، أو البيلة البروتينية ، أو مستويات IgA1 ، ومن ثمَّ لا توصيات باستخدام الريتوكسيماب في هؤلاء المرضى [131] .

**7- مثبطات الكالسينيورين:** ربما تكون فعالة مع وجود سمية كلوية ولم يتم دراستها في تجارب معشاة ذات شواهد [132].

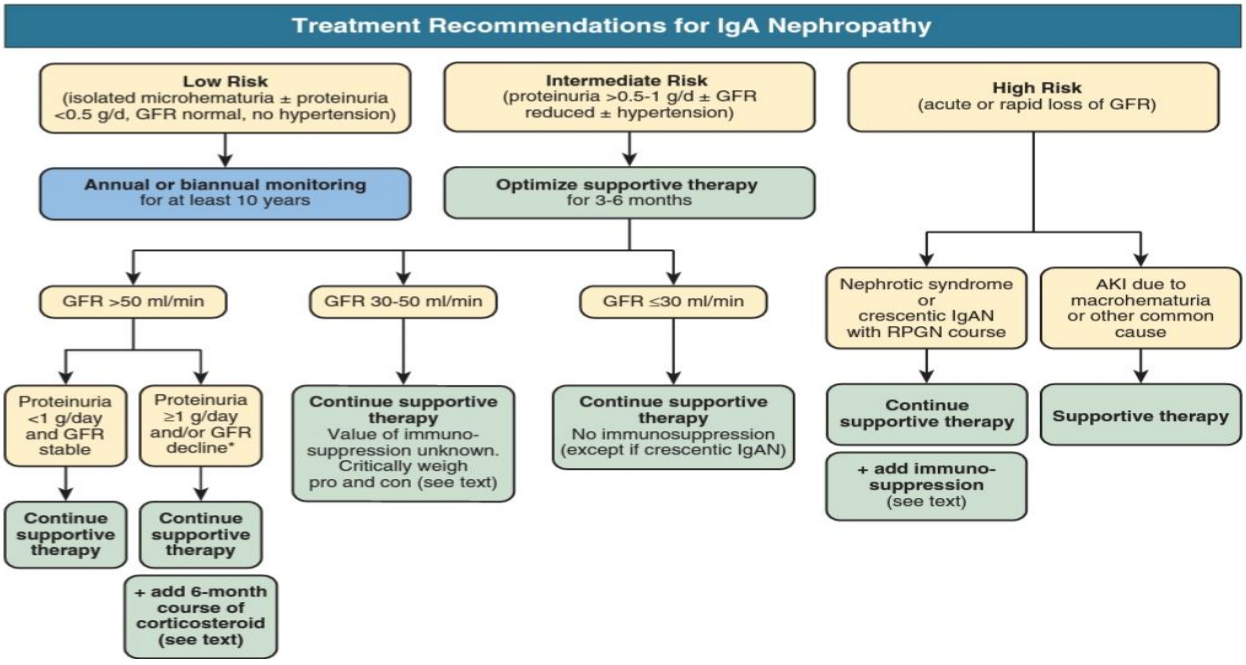
**8- هرمون قشر الكظر ACTH:** هناك دراسة تجريبية لاستخدام ACTH بجرعة واحدة تحت الجلد مرتين أسبوعياً لمدة 6 أشهر ، أفادت أن المرضى الذين يعانون من البيلة البروتينية أقل 1 غ / 24 ساعة ومعدل الرشح الكبي أقل من 30 مل / دقيقة حدث لديهم انخفاض كبير في البيلة البروتينية مع معدل eGFR المستقر في متابعة لمدة 12 شهرًا **[133]** .

**9- هيدروكسي كلوروكين:** أظهرت دراسة عشوائية مضبوطة مع 30 مريضًا في كل ذراع أنه عند إضافته إلى مثبطات جملة الرينين أنجيوتنسين ألدوستيرون ، يقلل الهيدروكسي كلوروكين بشكل ملحوظ من البيلة البروتينية عند المرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA على مدى 6 أشهر[134] .

**10- سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide:** أثبت فعاليته لدى مرضى التهاب الكبب والكلية المترقي بسرعة [135].

**11- استئصال اللوزتين** :هو علاج مثير للجدل لاعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي حيث إنه قد يحد استئصال اللوزتين من إنتاج IgA1 المنحل عن طريق تقليل الأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالغشاء المخاطي MALT ، في دراسة أجريت على مرضى القوقاز حيث خضع 98 من 264 مريضًا لاستئصال اللوزتين وُجِدَ أن استئصال اللوزتين قد يبطئ تقدم اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي ، ولكن بشكل رئيسي عند المرضى الذين يعانون من البيلة الدموية العيانية [136]، وخلصت دراسة يابانية خضع فيها 70 من 200 مريض لاستئصال اللوزتين إلى أن الإجراء كان مرتبطًا بنتائج كلوية إيجابية لاعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA من حيث الهدأة السريرية [137].

**12- زرع الكلية:** يعتبر علاجاً فعالاً في اعتلال الكلية بـ IgA، ولكن هذا الاضطراب ينكس بعد الزرع (20- 60%) وتشير معدلات النكس المرتفعة في عمليات الزرع من المتبرعين الأحياء إلى القابلية الوراثية للمرض [138].




المخطط 6: العلاجات المقترحة في IgAN [127]

## 6- اعتلال الكلية الذأبي Lupus nephritis

### 6-1 التعريف:

اعتلال الكلية الذأبي هو أحد أخطر التظاهرات الجهازية للذئبة الحمامية الجهازية SLE ، والذي يظهر عادة في غضون خمس سنوات من التشخيص .

يظهر اعتلال الكلية الذأبي من الناحية النسيجية عند معظم مرضى الذئبة ، حتى أولئك الذين ليس لديهم مظاهر سريرية للأذية الكلوية .

ترتبط أعراض اعتلال الكلية الذأبي عمومًا بارتفاع التوتر الشرياني والبيلة البروتينية والأذية الكلوية .

يعد تقييم وظائف الكلية عند المرضى الذين يعانون من مرض الذئبة للكشف عن أي أذية كلوية مبكرًا أمرًا مهمًا ، لأن التشخيص والعلاج المبكر يمكن أن يحسن النتائج بشكل أكثر .

يجب أخذ خزعة الكلية بعين الاعتبار عند أي مريض مصاب بالذئبة ولديه دليل سريري على أذية كلوية .

الهدف الرئيسي من علاج اعتلال الكلية الذأبي هو المحافظة على وظائف الكلية ، أو على الأقل منع الفقد التدريجي لوظيفة الكلية .

يختلف العلاج باختلاف الآفة المرضية ومع ظهور المزيد من العلاجات القوية المثبطة للمناعة والداعمة ، تتحسن معدلات البقيا .

### 6-2 الآلية الإمراضية:

تلعب المناعة الذاتية دورًا رئيساً في حدوث في اعتلال الكلية الذأبي حيث تتضمن الآليات المناعية إنتاج الأجسام المضادة الذاتية الموجهة ضد العناصر النووية ، وخصائص هذه الأجسام هي كما يلي [139]:

أ. خصوصية المستضد الموجهة ضد الحمض النووي أو الحمض النووي المزدوج الشريطة dsDNA .

ب . تتفاعل بعض الأجسام المضادة لـ dsDNA مع الغشاء القاعدي الكبي .

ج . قد تشكل الأجسام المضادة الذاتية معقدات مناعية داخل الأوعية الدموية ، وتترسب في الكبب الكلوية

**3-6 الوبائيات وعوامل الخطورة:**

- تشير الدلائل إلى أن الاستعداد الوراثي يلعب دورًا مهمًا في حدوث مرض الذئبة الحمامية الجهازية .

- معدلات الإصابة أعلى في التوائم أحادية الزيجوت منها في التوائم ثنائية الزيجوت ، مما يدعم دورًا مهمًا للوراثة في حدوث مرض الذئبة ، ومع ذلك ، فإن معدل التوافق في التوائم أحادية الزيجوت ليس 100% ، مما يشير إلى أن العوامل البيئية تؤدي إلى حدوث المرض السريري .

- تشمل جينات الصف الثاني من مستضد كريات الدم البيضاء البشرية HLA ما يلي:

* ترتبط HLA-DR2 و HLA-DR3 بـ SLE

* يرتبط HLA-DR4 بانخفاض معدل انتشار المرض ويبدو أنه وقائي

- الوبائيات المرتبطة بالعمر: يصاب معظم مرضى الذئبة باعتلال الكلية الذأبي في وقت مبكر من مسار المرض .

- يعتبر مرض الذئبة أكثر شيوعًا بين النساء في العقد الثالث من العمر ، ويحدث اعتلال الكلية الذأبي عادةً عند المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 20 و 40 عامًا [140] وكذلك الأطفال المصابون بالذئبة الحمامية الجهازية معرضون لخطر الإصابة بأمراض الكلية أكثر من البالغين [141].

- الوبائيات المتعلقة بالجنس نظرًا لأن معدل انتشار مرض الذئبة أعلى عند الإناث ( أي نسبة الإناث إلى الذكور تبلغ 1:9) ، أي اعتلال الكلية الذأبي أكثر شيوعًا عند الإناث ؛ ومع ذلك ، فإن المرض الكلوي السريري له إنذار أسوأ عند الذكور المصابين بمرض الذئبة [140].

- التركيبة السكانية المتعلقة بالعرق :

* يعتبر مرض الذئبة الحمامية الجهازية أكثر شيوعًا بين الأمريكيين من أصل أفريقي والآسيويين منه عند الأشخاص البيض .

* انتشار اعتلال الكلية الذأبي أعلى بكثير في الآسيويين منه عند البيض المصابين بمرض الذئبة ، ولكن الأذية الكلوية لمدة 10 سنوات ومعدل البقيا يبدو أفضل عند الآسيويين [142].

* اعتلال الكلية الذأبي بشكل خاص قد يكون أكثر شيوعًا عند الأمريكيين من أصل أفريقي والآسيويين منه عند المجموعات العرقية الأخرى [140].

**6-4 اللوحة السريرية:**

يعاني المرضى المصابون باعتلال الكلية الذأبي من الأعراض الأخرى لمرض الذئبة الحمامية الجهازية ، بما في ذلك التعب والطفح الجلدي والتهاب المفاصل والتهاب المصليات و أذية الجملة العصبية المركزية .

قد تشمل الأعراض المرتبطة بأذية الكلية : الوذمة المحيطية الناتجة عن ارتفاع التوتر الشرياني أو نقص ألبومين الدم التي ترتبط بالبيلة البروتينية الغزيرة [143]، كما تشمل الأعراض الأخرى المرتبطة مباشرة بارتفاع التوتر الشرياني : الصداع والدوخة ، والاضطرابات البصرية وعلامات قصور القلب .

الفحص السريري : قد يكشف الفحص السريري عن دليل على مرض الذئبة كوجود الطفح الجلدي أو التقرحات الفموية .

– التقييم المخبري : تشمل الاختبارات ما يلي :

أ– نتروجين البولة الدموية ب – تقييم الكرياتينين في الدم

ج – فحص البول والراسب د – قياس نسبة البروتين / الكرياتينين في عينة بول عشوائية

هـ – جمع بول لمدة 24 ساعة : لحساب تصفية الكرياتينين وكمية البروتين الكلية .

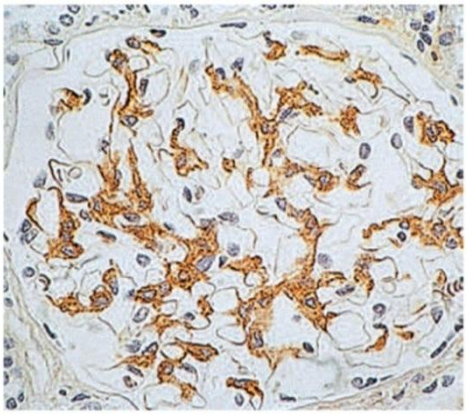
و– تقييم وجود الأجسام المضادة النوى ANA والأجسام المضادة للحمض النووي المزدوج dsDNA والمتممات C3 و C4 وسرعة التثفل ومستويات البروتين الارتكاسي [144] .

**6-5 التشريح المرضي:**

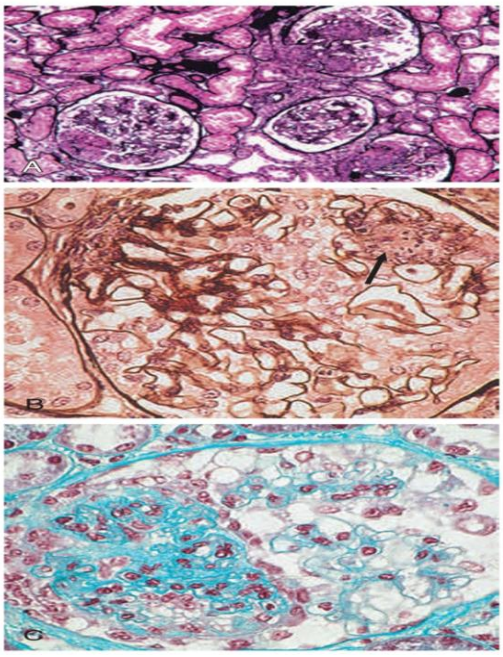
تفيد الخزعة في معرفة النمط النسيجي، وفيما إذا كانت الإصابة (نشطة أو مزمنة)، وتفيد أيضاً في تحديد العلاج الملائم. تختلف خبرة المشرحين المرضيين في قراءة عينات خزعات اعتلال الكلية الذأبي ، وتم إعداد تصنيف لاعتلال الكلية الذأبي من الجمعية الدولية لأمراض الكلية وجمعية أمراض الكلية ISN / RPS في عام 2003 ، يستند إلى الفحص المجهري الضوئي والتألق المناعي ونتائج الفحص المجهري الإلكتروني من عينات خزعة الكلية .

يعتمد تصنيف ISN / RPS نفسه على التصنيفات السابقة من منظمة الصحة العالمية WHO في 1974 و 1982 والجدول التالي يوضح هذا التصنيف : [145]

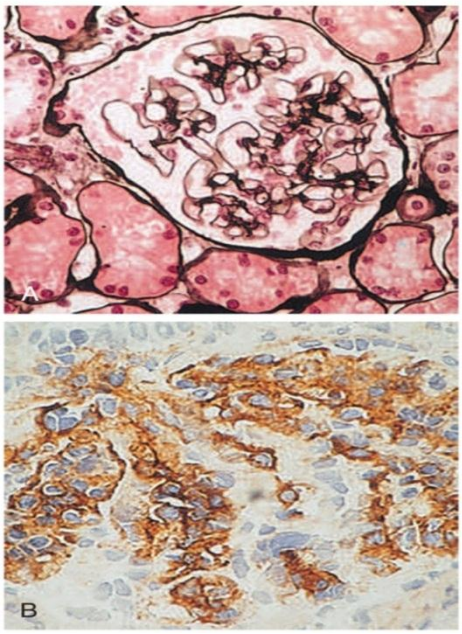
| الجدول 2: الأنماط التشريحية المرضية لاعتلال الكلية الذأبي | |
|---|---|
| النمط | التعريف الباثولوجي |
| 1- Minimal mesangial LN | المظهر طبيعي بالمجهر الضوئي ، لكن التألق المناعي يظهر ترسبات مناعية في الميزانجيوم |
| 2- Mesangial proliferative | فرط خلوية في الميزانجيوم مع وجود الترسبات المناعية |
| 3- Focal LN ويشمل<br>A : Active lesions ( A )<br>B : Active and chronic lesions ( A / C )<br>C : Chronic lesions ( C ) | فرط خلوية بالخلايا البطانية يشمل **أقل** من 50% من الكبب مع وجود الترسبات المناعية في الميزانجيوم وتحت البطانة . |
| 4- Diffuse LN ويشمل :<br>A: Active diffuse segmental or global lesions<br>B: Active and chronic diffuse segmental or global lesions<br>C : Inactive with scar: diffuse or global lesions | فرط خلوية بالخلايا البطانية يشمل **أكثر** من 50% من الكبب مع وجود الترسبات المناعية في الميزانجيوم وتحت البطانة . |
| 5 - Membranous LN | تسمك الغشاء القاعدي مع وجود الترسبات المناعية في الميزانجيوم وتحت الظهارة . |
| 6 – Advanced Sclerosing LN | التصلب يشمل أكثر من 90% من الكبب . |



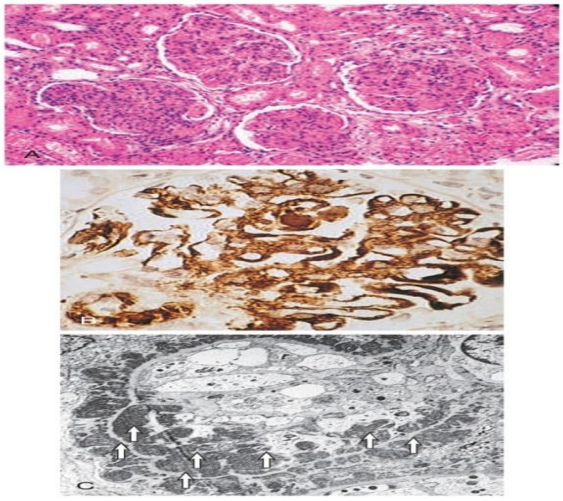
الصورة 14: LN Type 1 . مجهر ضوئي[145]



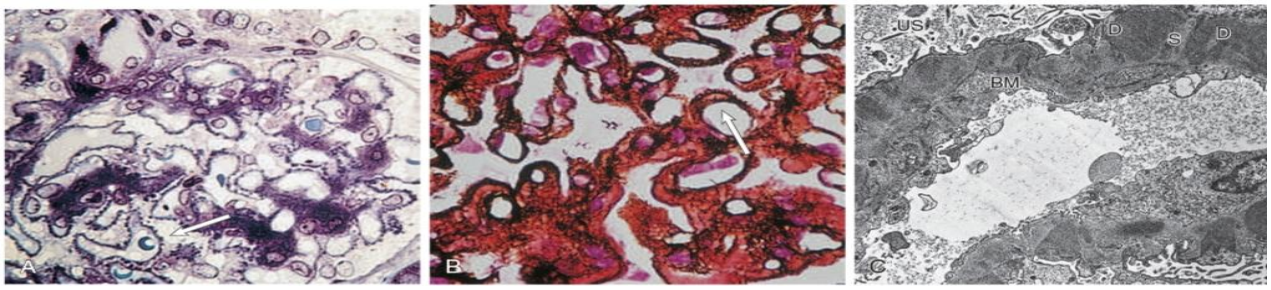
الصورة 16: LN Type 3 . مجهر ضوئي[145]



الصورة 15: LN Type 2 . مجهر ضوئي[145]



الصورة 17: LN Ttpe 4 ، A,B مجهر ضوئي ، C مجهر إلكتروني[145]



الصورة 18: LN Type 5 . A,B مجهر ضوئي – C مجهر إلكتروني[145]

**6-6 التدابير العلاجية:**

**أ. الاعتبارات العامة :**

الهدف الأساسي هو المحافظة على وظائف الكلية ، أو على الأقل منع الفقد التدريجي لوظائف الكلية :

1- يجب أن يوضع المرضى على هيدروكسي كلوروكوين ، حيث تشير البيانات إلى أنه يحسن النتائج ، بالإضافة إلى تقليل الهجمات المرتبطة بمرض الذئبة [146].

2- يجب بدء العلاج بالكورتيكوستيروئيد إذا كان المريض يعاني من أذية كلوية مهمة سريريًا .

3- يجب استخدام العوامل المثبطة للمناعة ، ولاسيما السيكلوفوسفاميد ، الأزاثيوبرين ، أو ميكوفينولات موفيتيل ، إذا كان المريض يعاني من آفات كلوية من النمط النسيجي الثالث أو الرابع ، لأنها تحسن الإنذار .

4- يمكن أيضًا استخدام مثبطات المناعة إذا كان المريض يعاني من استجابة غير كافية أو حساسية مفرطة للكورتيكوستيروئيدات [147].

5- أظهرت مثبطات الكالسينورين ، ولاسيما التاكروليموس ، فائدة في اعتلال الكلية الذأبي،

ومع ذلك اقتصرت معظم الدراسات على المرضى الآسيويين ، وهناك حاجة إلى مزيد من البحث حول الفوائد والمضار على المدى البعيد [148] .

6- أظهر Leflunomide (وهو مثبط اصطناع بيريميدين) فعاليته في علاج النمط الثالث والرابع [149] .

7- يجب علاج ارتفاع التوتر الشرياني باستخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACEs وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBs بشكل روتيني لتخفيف البيلة البروتينية.

8- تعديل النظام الغذائي ، الذي يشمل:

أ- تقييد تناول الشحوم أو استخدام العلاج الخافض للشحوم مثل الستاتين Statins

ب -تقييد تناول البروتين في حالة وجود القصور الكلوي

9- إعطاء مكملات الكالسيوم للوقاية من هشاشة العظام إذا كان المريض يخضع للعلاج بالكورتيكوستيروئيدات

10- تجنب الأدوية التي تؤثر على وظائف الكلية ، بما في ذلك مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)، ولاسيما عند المرضى الذين لديهم ارتفاع مستويات الكرياتينين .

- الذئبة الحمامية الجهازية والحمل : يجب على المريضات اللواتي لديهن اعتلال الكلية ذأبي نشط تجنب الحمل ، لأنه قد يؤدي إلى تفاقم الأذية الكلوية لديهم ، ولأن بعض الأدوية المستخدمة في العلاج قد تكون مشوهة للأجنة .[150]

**ب . العلاج الدوائي لاعتلال الكلية الذأبي على أساس النمط النسيجي :**

**1- النمط الأول والثاني:**

- النمط الأول : لا يتطلب علاجًا محددًا [142].

- النمط الثاني : يتطلب علاجًا إذا كانت البيلة البروتينية أكبر من 1 غ / يوم ، وذلك باستخدام بريدنيزون بجرعات منخفضة إلى معتدلة ( 20- 40 ملغ / يوم) لمدة 1- 3 أشهر ، مع التخفيض التدريجي .

**2- النمط الثالث والرابع:**

المرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية الذأبي البؤري (النمط الثالث) أو المنتشر (النمط الرابع) معرضون لخطر كبير للوصول إلى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة ، ومن ثمَّ يحتاجون إلى علاج فعال على النحو الآتي :

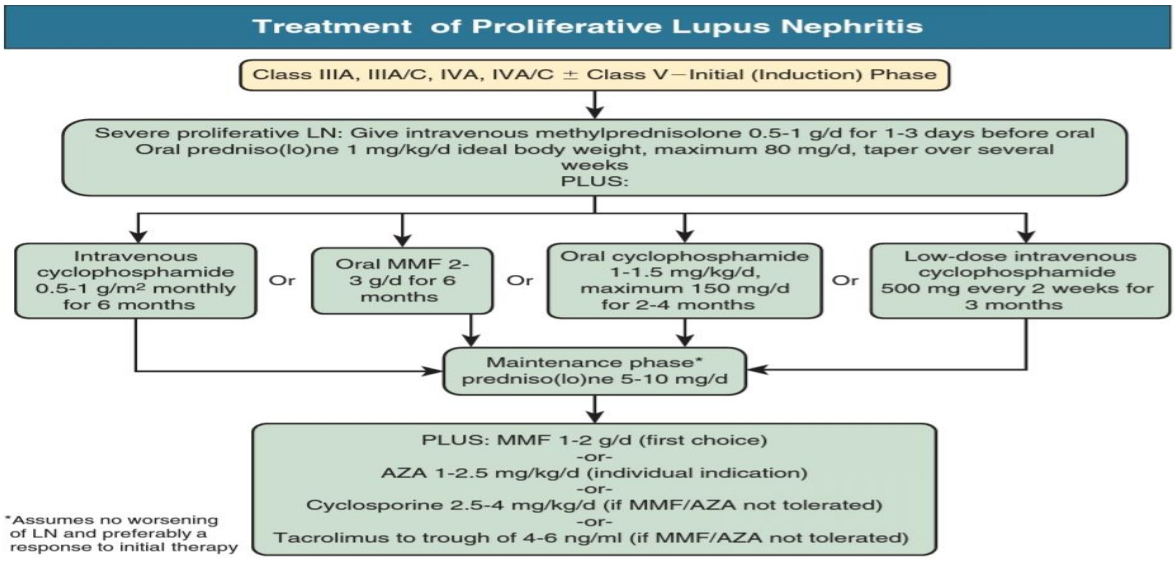
* بريدنيزون 1 ملغ / كغ / يوم لمدة 4 أسابيع على الأقل ، اعتمادًا على الاستجابة السريرية، ومن ثمَّ تخفيف تدريجي إلى جرعة صيانة يومية من 5- 10 ملغ / يوم لمدة عامين تقريبًا .

* عند المرضى المصابين بهجمة حادة ، يمكن استخدام ميثيل بريدنيزولون الوريدي بجرعة تصل إلى 1000 ملغ / يوم لمدة 3 أيام ثم المتابعة بالعلاج بالكورتيكوستيروئيد الفموي .

* عند المرضى الذين لا يستجيبون على العلاج بالكورتيكوستيروئيدات ، أو الذين يعانون من أعراض جانبية للكورتيكوستيروئيدات ، أو الذين لديهم تدهور في وظائف الكلى ، أو الذين لديهم في الخزعة : وجود آفات تكاثرية شديدة أو وجود التصلب ، يجب عند الفئات السابقة استخدم الأدوية المثبطة للمناعة بالإضافة إلى الكورتيكوستيروئيدات ، وتشمل الآتي :

أ. يعتبر كل من السيكلوفوسفاميد والآزاثيوبرين فعالين في اعتلال الكلية الذأبي التكاثري ، على الرغم من أن السيكلوفوسفاميد يبدو أكثر فعالية في منع الوصول إلى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة ، كما ثبت أن ميكوفينولات موفيتيل فعال مع سمية أقل عند المرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية الذأبي البؤري أو المنتشر الذين لديهم وظيفة كلوية مستقرة [151]، ويمكن استخدام ميكوفينولات موفيتيل بمفرده [152] أو بالتتابع بعد دورة مدتها 6 أشهر من السيكلوفوسفاميد الوريدي [152] حيث يعطى السيكلوفوسفاميد الوريدي شهريًا لمدة 6 أشهر ثم كل 2– 3 أشهر بعد ذلك ، اعتمادًا على الاستجابة السريرية ، والمدة المعتادة للعلاج هي 2 –2.5 سنة مع تعديل الجرعة إذا كان تصفية الكرياتينين أقل من 30 مل / دقيقة [153] .

– يتفوق Mycophenolate mofetil على الآزوثيوبرين في الحفاظ على السيطرة والوقاية من حدوث الهجمات في المرضى الذين استجابوا للعلاج البدئي[154] .

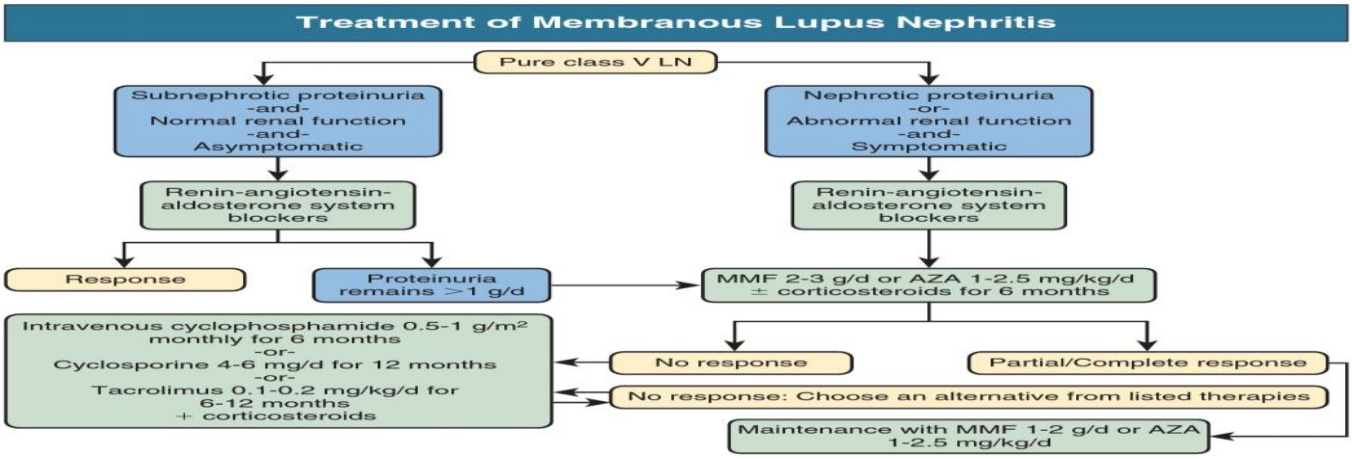



المخطط 7: العلاجات المقترحة لـ LN Class 3 , 4 [152]

**3– النمط الخامس:**

يتم علاج المرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية الذأبي الغشائي بالبريدنيزون لمدة 1–3 أشهر ، يليها التخفيض التدريجي لمدة 1–2 سنة في حالة حدوث استجابة ، وفي حالة عدم حدوث استجابة ، يتم إيقاف الدواء .

– قد يكون Mycophenolate mofetil فعالًا أيضًا حيث توصي التوصيات الأوروبية بـ : " مايكوفينولات موفيتيل " بوضعه خياراً أولياً لمرضى النمط الخامس ، مع مثبطات الكالسينيورين (خاصة تاكروليموس) كخيارات بديلة [155]




المخطط 8: العلاجات المقترحة لـ LN Class 5 [155]

**ج . العلاجات الجديدة :**

**1– البيلموماب Belimumab**

هو أحد مضادات الخلايا اللمفاوية البائية ، وهو أحد الأجسام المضادة أحادية النسيلة [156] ،

وقد تمّت الموافقة عليه من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA لعلاج البالغين المصابين بالتهاب الكلية الذأبي النشط .

**2– الفوكلوسبورين Voclosporin** : مثبط الكالسينيورين : [148]

هو أول علاج فموي معتمد من إدارة الأغذية والعقاقير يستخدم مع العلاج المثبط للمناعة لاعتلال الكلية الذأبي.

**3– الريتوكسيماب Rituximab**

اعتمدت العلاجات البحثية لـ SLE على الريتوكسيماب ، حيث تلعب الخلايا اللمفاوية B دورًا محوريًا في مرض الذئبة ، مما يجعل الريتوكسيماب خيارًا علاجيًا في مرض الذئبة [157].

**4– الأتاسيسبت Atacicept**: ثبت أن له تأثيرات بيولوجية في المرضى الذين يعانون من مرض الذئبة ، مما أدى إلى انخفاض في تعداد الخلايا البائية ومستويات الغلوبولين المناعي [158] .

**5- مضادات السيتوكينات: Anticytokine**

تم اقتراح العديد من العلاجات ، بما في ذلك الأجسام المضادة وحيدة النسيلة الموجهة ضد ما يلي [159]:

IL 1 , 6 , 20 و TNF-a

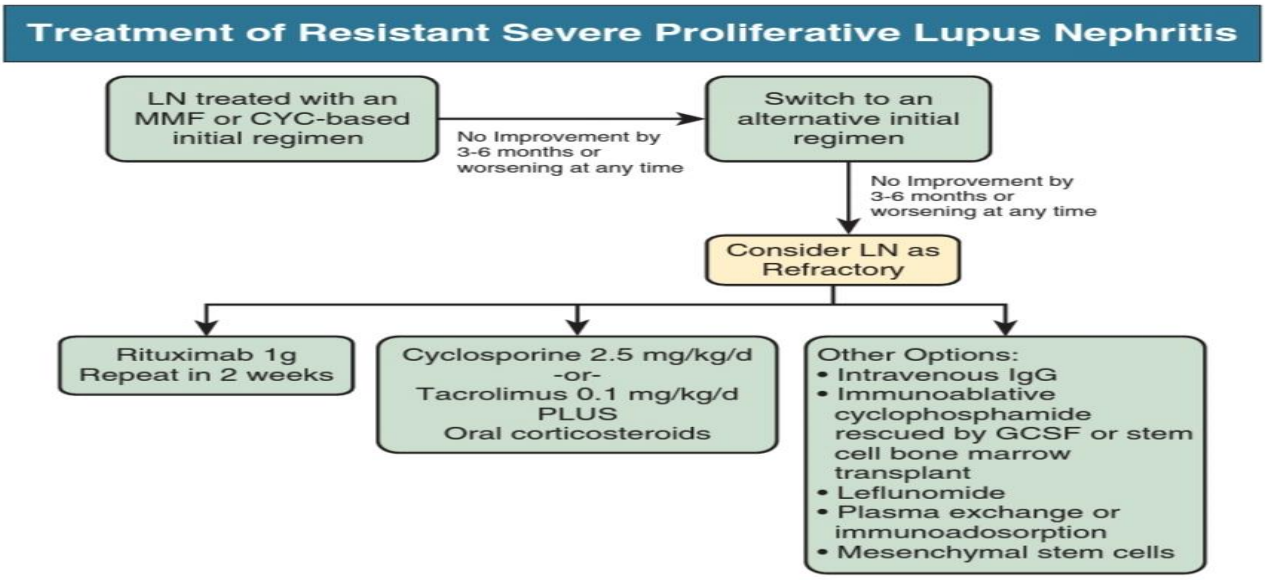
**د . العلاج بالتحال :**

- المرضى الذين يعانون من الداء الكلوي المزمن الانتهائي يحتاجون إلى التحال وهم مرشحون جيدون لزرع الكلى .

- يمثل هؤلاء المرضى 1 ٪ من جميع المرضى الذين يخضعون للتحال في الولايات المتحدة .

**هـ . زرع الكلية :**

المرضى الذين يعانون من مرض الذئبة يمثلون 3٪ من جميع مرضى زرع الكلية في الولايات المتحدة ، ومن المهم التأكد من أن المريض لا يعاني من هجمة عند الزرع ، وتكون نتائج تلقي الكلية من المتبرع الحي أفضل من المتبرع الميت ، وقد ينكس حدوث المرض على الطعم المزروع [160] .




المخطط 9: العلاجات الحديثة لـ LN في حال التعنيد على العلاجات السابقة[157]

## 7. اعتلال الكلية بفرط التوتر الشرياني: التصلب الكبي الناتج عن فرط التوتر الشرياني

## hypertensive Nephrosclerosis

### 7-1 التعريف:

يستخدم مصطلح " تصلب الكلية الناتج عن ارتفاع التوتر الشرياني " لوصف متلازمة سريرية تتميز بارتفاع التوتر الشرياني طويل الأمد ، يرافقها اعتلال الشبكية ، وضخامة البطين الأيسر ، وبيلة بروتينية ، وفشل كلوي تدريجي .

يتم تشخيص معظم الحالات بناءً على النتائج السريرية.

يُشخص التصلب الكبي الناتج عن ارتفاع التوتر الشرياني عند مرضى ارتفاع التوتر الشرياني طويل الأمد مع وجود بيلة بروتينية معتدلة وتراجع تدريجي بوظيفة الكليتين دون وجود دليل يشير إلى تشخيص بديل [161] .

### 7-2 الوبائيات:

على مدى العقدين الماضيين ، يُعزى سبب الداء الكلوي الانتهائي إلى تصلب الكلية الناتج عن ارتفاع التوتر الشرياني عند كثير من المرضى الذين بدؤوا بإجراء التحال [162] .

ويزداد تشخيص تصلب الكلية الناتج عن ارتفاع التوتر الشرياني مع تقدم العمر ، حيث يبلغ سن الذروة لتطور الداء الكلوي الانتهائي عند المرضى بحدود 65 عامًا فما فوق [163].

وفي معظم الحالات ، يتم تشخيص هذا المرض لدى المرضى الأكبر سنًا سريريًا بسبب الإحجام عن إجراء خزعة الكلى عند هذه الفئة من المسنين [164].

### 7-3 اللوحة السريرية:

#### أ. القصة المرضية :

قد يصاب المرضى بارتفاع التوتر الشرياني ومضاعفاته ، وعند معظم المرضى الذين يعانون من التصلب الكبي كان ارتفاع التوتر الشرياني موجودًا منذ سنوات عديدة (عادة أكثر من 10 سنوات) ، مع وجود دليل على فترات من ارتفاع التوتر الشرياني غير المضبوط .

التظاهرات التي تشير إلى تشخيص تصلب الكلية الناتج عن ارتفاع التوتر الشرياني هي كما يلي :

1- العرق الأسود 2- تغيرات الشبكية الناتجة عن ارتفاع التوتر الشرياني

3- ضخامة البطين الأيسر 4- بيلة بروتينية أقل من 500 ملغ / يوم

**ب . الفحص السريري :**

البحث عن أذيات الأعضاء الهدفية ، الذي يشمل مايلي :

1- علامات ضخامة البطين الأيسر على تخطيط القلب الكهربائي .

2- فحص قعر العين: يظهر وجود النزف الذي يعتبر من سمات اعتلال الشبكية بفرط التوتر الشرياني ، أما وجود وذمة الحليمة فهي سمة من سمات ارتفاع التوتر الشرياني الخبيث.

**ج . التقييم السريري المخبري :**

بناءً على توصيات اللجنة الوطنية المشتركة[165] Joint national commission (JNC VII)

فإن تقييم مريض ارتفاع التوتر الشرياني لديه الأهداف الثلاثة الآتية :

1- تحديد عوامل الخطر القلبية الوعائية الأخرى

2- الكشف عن أسباب محددة لارتفاع التوتر الشرياني

3- التقييم للحصول على دليل على أذية أعضاء انتهائية

ويشمل التقييم المخبري الدراسات الآتية: الهيماتوكريت ، الكرياتينين أو معدل الرشح الكبي المقدر، البوتاسيوم و الكالسيوم بروفايل الشحوم ، سكر الدم ، فحص البول والراسب ، نسبة الألبومين إلى الكرياتينين في عينة بول عشوائية

- عند عدد كبير من المرضى ، كانت كمية بروتين البول أقل من 1 غ / يوم ، ومع ذلك لُوحِظَ عند بعض المرضى الذين يعانون من تصلب الكلية الناتج عن ارتفاع التوتر الشرياني المثبت بالخزعة ، وجود بروتين في بول 24 ساعة أكثر من 1 غ / يوم .

– وُجِدَ بمراجعة 185 حالة من المرضى الذين يعانون من تصلب الكلية الناتج عن ارتفاع التوتر الشرياني بناءً على نتائج خزعات الكلية مايلي [166]:

* كان إفراز البروتين في البول أكبر من 1.5 غ / يوم عند 40% من هؤلاء المرضى .

*22% من المرضى لديهم بروتين بول 24 ساعة أكثر من 3 غ / يوم مع ألبومين مصل سوي .

* 18% من المرضى لديهم ألبومين مصل أقل من 3 غ / دل .

– هنالك صعوبات في تمييز التصلب الكبي البؤري المقطعي عن التصلب الكبي الناتج عن ارتفاع التوتر الشرياني ، والتمييز يكون على أسس سريرية بحتة . ومع ذلك في الأشخاص السود الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم ، ولا يعانون من مرض السكري ، ولديهم فشل كلوي خفيف إلى متوسط وبيلة بروتينية أقل من 2 غ / يوم ، من المرجح أن تظهر عينات الخزعة الكلوية آفات شكلية متوافقة مع التشخيص السريري لتصلب الكلية الناتج عن ارتفاع التوتر الشرياني ، ومن ناحية أخرى فإن هذا التشخيص غير معتاد عند مريض صغير بالعمر وربما يجب الحث عن تشخيص بديل مثل FSGS . قد تكون معايرة حمض البول مفيدة أيضًا في تأمين معلومات تنبؤية حيث خلصت مراجعة لبيانات من 45 مريضًا تم تشخيص إصابتهم بـ " تصلب الكلية بسياق ارتفاع التوتر الشرياني " إلى أن مستوى حمض البول في الدم 8 ملغ / دل أو أكثر كان مرتبطًا بشكل كبير بانخفاض في معدل الرشح الكبي [167].

**د . الوسائل التصويرية :**

تشمل اعتبارات التصوير عند المرضى الذين يعانون من تصلب الكلية المحتمل ما يلي :

1– قد تكون هناك حاجة إلى إجراء تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية لتقييم حجم البطين الأيسر .

2– في تصوير الكلية بالأمواج فوق الصوتية ، يكون حجم الكليتين متماثلًا عادةً وقد يكون طبيعيًا أو منخفضًا بشكل ضئيل ، أما في حال وجود عدم تناسق في حجم الكليتين أو عدم انتظام في محيط الكليتين فذلك يزيد من احتمال أن يكون ارتفاع التوتر الشرياني ثانويًا لتضيق الشريان الكلوي أو اعتلال الكلية الناجم عن الجزر المثاني الحالبي.

3– اختبارات أخرى : يُظهر تخطيط القلب الكهربائي ECG عادةً تضخم البطين الأيسر ، توصي JNC VII بإجراء

التخطيط الكهربائي للقلب بوصفه جزءاً من التقييم الأولي لمرضى ارتفاع التوتر الشرياني [168].

**7-4 التشريح المرضي :**

أ. المجهر الضوئي : التغيرات المرضية الوصفية لتصلب الكلية في سياق ارتفاع التوتر الشرياني تشمل التليف الخلالي ، والتنسج الليفي ضمن الشرينات ، وتصلب الشرينات (لا سيما الشرين الوارد). [169]

يعد تضخم الشرايين العضلية ، والتنكس الهيالييني ، وتصلب الشرينات الواردة من أكثر الموجودات المميزة لتصلب الكلى الناتج عن ارتفاع التوتر الشرياني.

يظهر جدار الشرينات تغيرات هيالينة ، تظهر على شكل فرط الحمضات ، وتضيق لمعة الشرينات .

في وقت مبكر من المرض ، تكون الكبب طبيعية و مع مرور الوقت ، تصبح التغيرات الإقفارية مرئية ، بما في ذلك زيادة سماكة محفظة بومان ، ويحدث تكاثر خفيف لخلايا الميزانجيوم وتوسع المطرق خارج خلوي، وفي نهاية المطاف يحدث تصلب الكبيبات الشامل مع حدوث ضمور أنبوبي ثانوي وتليف خلالي .

ب . التألق المناعي : لم يلاحظ أي نمط محدد ، باستثناء زيادة انتشار رواسب الغلوبولين المناعي M في الشرينات والميزانجيوم .

**7-5 التدابير العلاجية :** [170,171,172]

ترتبط السيطرة على ارتفاع التوتر الشرياني ارتباطًا وثيقًا بانخفاض معدلات الوفيات القلبية الوعائية والدماغية التي حدثت خلال العقود الماضية ، وتؤكد الدراسات الوبائية أن ارتفاع أرقام الكرياتينين بما يزيد عن 1.4 ملغ / دل أو معدل الرشح الكبي المقدر eGFR أقل من 60 مل / دقيقة يزيد من مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية على المدى البعيد .

- الأصناف الدوائية الخافضة للضغط الشرياني :

**1- المدرات البولية :** على رأسها " المدرات التيازيدية " : تتفوق الثيازيدات على مدرات البول الأخرى كعوامل خافضة للضغط حيث تحدث توسعاً في الأوعية ومن ثمَّ تحُدّ من معدلات الوفيات ، وتم تحقيق تأثير خافض للتوتر الشرياني بجرعات منخفضة (25 – 12.5 ملغ ) .

والتأثيرات الجانبية : نقص بوتاسيوم الدم ، فرط شحميات الدم ، اضطراب في اختبار تحمل السكر ، فرط حمض البول والنقرس ، ضعف جنسي ، قلاء استقلابي ناقص الكلور

وتكون الثيازيدات غير مستطبة عندما يكون معدل الرشح الكبي أقل من 30 مل / دقيقة .

**2- مثبطات الأنزيم القالب للأنجوتنسين ACEs** : لها دور في تخفيف البيلة البروتينية وبذلك تمتلك تأثيراً وقائياً كلوياً ، ومن ثمَّ تقليل معدلات المراضة والوفيات .

والتأثيرات الجانبية : السعال ، وذمة وعائية ، فرط بوتاسيوم الدم ( خاصة في الحماض الأنبوبي الكلوي من النوع 4 ) ، انخفاض معدل الرشح الكبي عند المرضى الذين لديهم تراجع في وظائف الكلية حيث إنه قد يسبب أذية كلوية حادة، ولاسيما عند المرضى الذين يعانون من تضيق الشريان الكلوي ، ومن تشوهات جنينية في حال تمَّ استعمالها لدى الحوامل.

**3- مضادات مستقبلات الأنجيوتنسين 2 ARBs**: لها دور في تخفيف البيلة البروتينية ، وتستطب عند الذين لا يتحملون مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين حيث إنها لا تسبب السعال ، وتسهم في الحد من ضخامة البطين الأيسر.

والتأثيرات الجانبية : فرط بوتاسيوم الدم ، قد يقل معدل الرشح الكبي عند المرضى الذين يعانون من ضعف وظائف الكلى وقد يؤدي إلى حدوث أذية كلوية حادة عند المرضى الذين يعانون من تضيق الشريان الكلوي ، وذمة وعائية ، تشوهات جنينية في حال تمَّ استعمالها لدى الحوامل .

**4- مثبطات الرينين Aliskiren** : اعتمد في عام 2017 ، وهو العامل الأول في فئة حاصرات جملة الرينين- أنجيوتنسين- الألدوستيرون RAAS .

الميزات : عمر نصفي طويل ، فعال على مدار 24 ساعة في تقليل ضغط الدم بجرعة وحيدة يوميًا ، يقلل البيلة البروتينية لدى مرضى الداء السكري ، لا توجد بيانات توثق الحماية الكلوية .

والتأثيرات الجانبية: المزيد من فرط بوتاسيوم الدم مع العلاج المزدوج مع ACE أو ARB ، السعال، وذمة وعائية نادرة .

**5- حاصرات قنوات الكالسيوم** : تعتبر فعالة بوضعها علاجاً في المرضى السود والمرضى المسنين ، كما لها دور في تعزيز تأثيرات مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ، وفي تقليل معدلات المراضة والوفيات .

أما التأثيرات الجانبية فهي : الوذمة ، الإمساك (فيراباميل) ، يمكن حدوث بطء القلب الشديد عند استخدام فيراباميل وديلتيازيم مع حاصرات بيتا .

**6- حاصرات بيتا** : الآلية الدقيقة للتأثير الخافض للضغط غير معروفة ، ويعتقد أنَّ لها دوراً في تقليل معدلات المراضة والوفيات بعد احتشاء العضلة القلبية ، كما يجب الانتباه إلى إمكانية تعديل الجرعة لبعض حاصرات بيتا في حالة القصور الكلوي .

- التأثيرات الجانبية : بطء القلب ، إخفاء أعراض نقص السكر ، التشنج القصبي .

**7- موسعات الأوعية الدموية المباشرة:** تُوسع الشرايين عن طريق منع امتصاص جدار الشرايين للكالسيوم ، وهي فعالة في ارتفاع التوتر الشرياني المعند .

يعتبر المينوكسيديل أقوى موسع للأوعية متاح للاستخدام عن طريق الفم ، ولا يحتاج لتعديل الجرعة في القصور الكلوي .

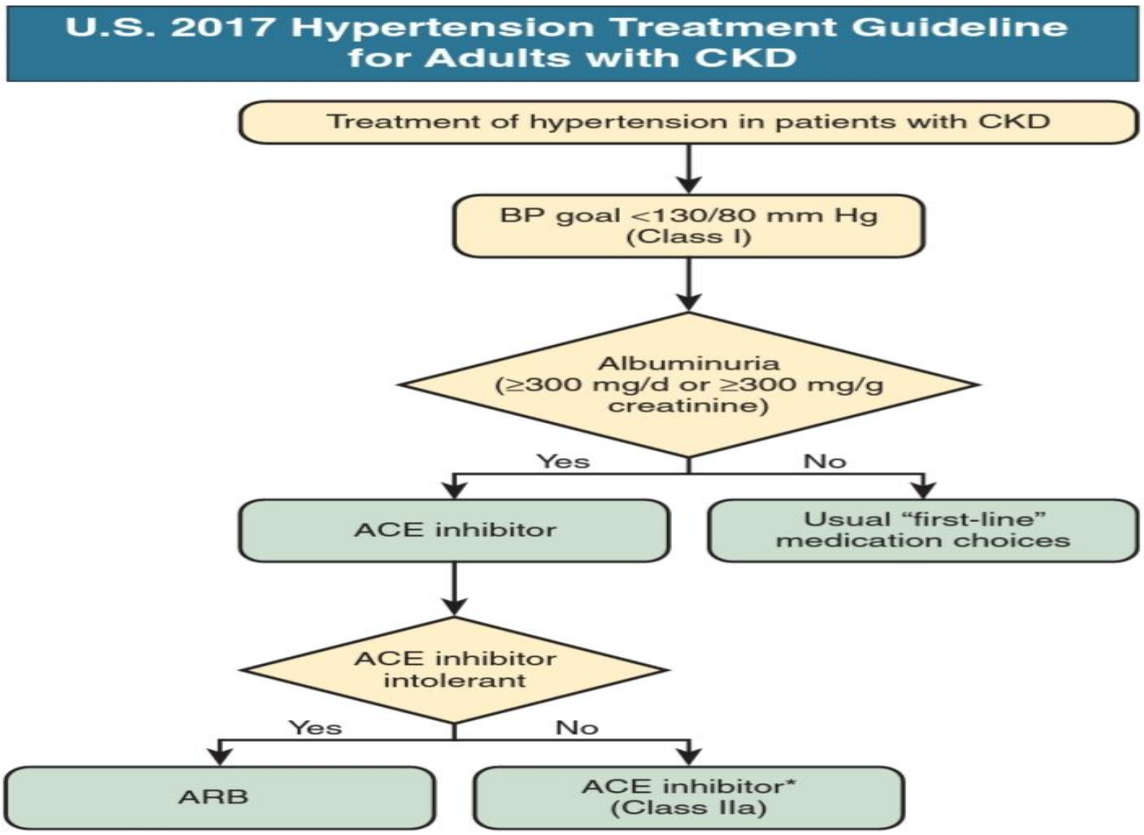
التأثيرات الجانبية : تنشيط الجهاز العصبي الودي (صداع ، تسرع القلب) ، تفعيل نظام الرينين أنجيوتنسين (احتباس الصوديوم) ، الشعرانية .

8- **مشابهات ألفا – ذات المفعول المركزي** – : يعتبر دواء " ميثيل دوبا " المفضلَ أثناء الحمل ، ويعتبر دواء " الكلونيدين " مفيداً عندما يعاني المريض من الصداع النصفي المصاحب لارتفاع التوتر الشرياني .

- التأثيرات الجانبية : هبوط ضغط الدم الوقوفي ، جفاف الفم ، فقر الدم الانحلالي المحتمل بإيجابية كومبس .

**9- حاصرات ألفا** : تفيد في تحسين الحساسية للأنسولين وتحسين تدفق البول عند المرضى الذين يعانون من تضخم البروستات الحميد ، وتساهم في تقليل إجمالي مستويات الكوليسترول والشحوم الثلاثية وزيادة مستويات البروتين الدهني عالي الكثافة .

أمّا التأثيرات الجانبية : هبوط ضغط الدم الوقوفي ، ويجب الحذر من استخدامه عند المرضى الذين يعانون من اعتلالات الأعصاب .




المخطط 10: علاج ارتفاع التوتر الشرياني لدى مرضى CKD [172]

## 7-6 الإنذار :

يعتبر التصلب الكبي نتيجة لارتفاع التوتر الشرياني على المدى الطويل أحد أهم أسباب الداء الكلوي المزمن .

أوصى تقرير مجموعة العمل حول ارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري بخفض ضغط الدم أقل من 130/ 80 ملم زئبقي للحفاظ على وظائف الكلية وتقليل الحوادث القلبية الوعائية لدى مرضى ارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري.

## 8- اعتلال الكلية السكري Diabetic Nephropathy

### 8-1 التعريف :

اعتلال الكلية السكري : هو متلازمة سريرية تتميز بما يلي[173]:

أ. بيلة بروتينية أكثر من 300 ملغ / يوم ، يتم تأكيدها في تحليلين على الأقل بفارق 3 إلى 6 أشهر

ب . انخفاض تدريجي في معدل الرشح الكبي (GFR)

ج . ارتفاع التوتر الشرياني

– يجب أخذ اعتلال الكلية السكري بالاعتبار عند المرضى المصابين بالداء السكري DM ولديهم قصة لواحدة أو أكثر مما يلي: خروج البول الرغوي ، اعتلال الشبكية السكري ، الوذمات في الطرفين السلفيين ، أمراض الأوعية المحيطية .

### 8-2 اللوحة السريرية :

– يعد جمع البول على مدار 24 ساعة لقياس الكرياتينين والبروتين مفيدًا للغاية في حساب معدل الرشح الكبي ومعرفة الكمية الدقيقة للبيلة البروتينية .

– التحاليل الدموية :

يعد حساب معدل الرشح الكبي ( بواسطة : MDRD ) ، أمراً مفيداً في مراقبة تطور المرض الكلوي وتقييم مرحلته .

– التصوير بالأمواج فوق الصوتية : يتم إجراء التصوير لمراقبة حجم الكليتين ، والذي من الطبيعي أن يزداد في المراحل الأولية ، ثم يتناقص لاحقًا مع تقدم الداء الكلوي المزمن .

### 8-3 التشريح المرضي :

لا يتم إجراء خزعة الكلية بشكل روتيني في جميع حالات اعتلال الكلية السكري ، ولاسيما في الأشخاص الذين لديهم تاريخ نموذجي وتطور نموذجي للمرض ، ولكن يتم إجراؤها إذا كان التشخيص موضع شك ، أو إذا تم اقتراح مرض كلوي آخر ، أو في حالة وجود تظاهرات غير نمطية .

الموجودات النسيجية : تحدث التغيرات النسيجية الرئيسية الثلاثة للأشخاص المصابين باعتلال الكلية السكري :

أولاً : يحدث توسع الميزانجيوم

ثانيًا : يحدث سماكة في الغشاء القاعدي الكبي GBM

ثالثاً : يحدث التصلب الكبي بسبب ارتفاع الضغط داخل الكبب (الناجم عن توسع الأوعية الكلوية أو الإصابة الإقفارية الناجمة عن التضيق الهيالييني للأوعية التي تغذي الكبب ) .

اقترحت جمعية أمراض الكلية تصنيف نسيجي لاعتلال الكلية السكري في عام 2010 ، والذي يمكن استخدامه لكل من النوع 1 والنوع 2 للداءالسكري ، وذلك بناءً على وجود الآفات الكبية وشدتها ، حيث تم اقتراح أربع مراحل [174] :

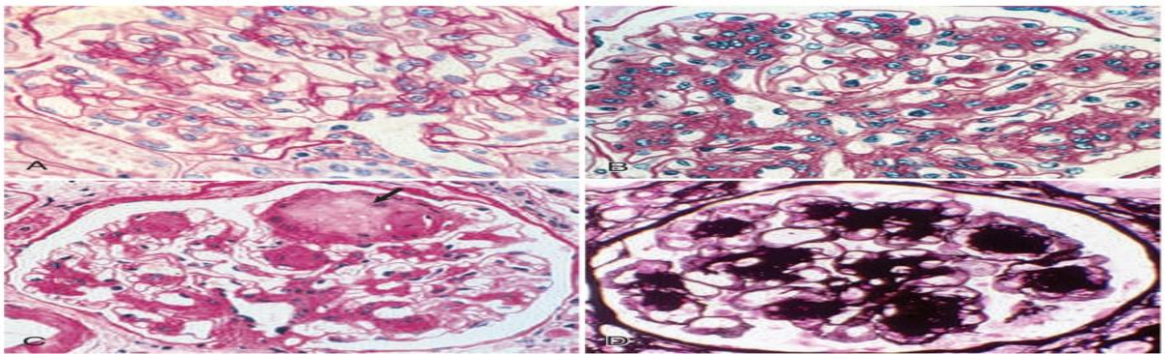
**المرحلة الأولى** : سماكة الغشاء القاعدي الكبي والفحص المجهري الضوئي يكشف عن تغييرات طفيفة وغير محددة .

**المرحلة الثانية** : توسع الميزانجيوم توسعاً خفيفاً أو شديداً ولكن بدون آفات كيميل ستيل ويلسون (التصلب العقدي) .

**المرحلة الثالثة** : التصلب العقدي (آفات كيميل ستيل ويلسون) .

آفة كيميل ستيل ويلسون واحدة على الأقل ، مع وجود ما لا يزيد عن 50% من تصلب الكبب الشامل في الخزعة .

**المرحلة الرابعة** : تصلب الكبب السكري المتقدم ، وهو وجود أكثر من 50% من الكبب المتصلبة ، مع وجود أدلة سريرية أو مرضية تشير إلى أن التصلب ناجم عن اعتلال الكلية السكري .



الصورة 19: التغيرات الباثولوجية في DN . مجهر ضوئي ، A كبة طبيعية ، B توسع الميزانجيوم ، C و D آفات عقيدية [174]

**4-8 التدابير العلاجية :**

- عند الأشخاص المصابين بالداء السكري من النوع 1 أو النوع 2 ، تبين أن ارتفاع السكر في الدم هو المحدد الرئيسي لتطور اعتلال الكلية السكري .

– لقد ثبت أن العلاج يمكن أن يحد جزئيًا من تضخم الكبيبات وفرط الرشح ، ويؤخر حدوث البيلة الألبومينية الزهيدة .

– خلص الباحثون إلى أن الضبط الصارم لسكر الدم لدى المرضى الذين يعانون من النوع الثاني يقلل بشكل كبير من المضاعفات [175].

**أولاً . الأصناف الدوائية المقترحة لضبط سكر الدم :**

**1– مثبطات Dipeptidyl peptidasee 4 ( DDP – 4 )**

هي فئة جديدة من العوامل المضادة لارتفاع سكر الدم يمكن استخدامها في مرض السكري من النمط الثاني وتشمل هذه العوامل sitagliptin و saxagliptin و linagliptin .

. يعتبر Sitagliptin أول مثبط لـ DPP–4 ، حيث يتم إطراح 80% من sitagliptin عن طريق الكليتين ، لذلك يجب تقليل الجرعة النظامية البالغة 100 ملغ يوميًا عند المرضى الذين لديهم معدل الرشح الكبي أقل من 30 مل / د ، حيث تكون هنا الجرعة 25 ملغ مرة واحدة يومياً ، أما مع معدل الرشح الكبي المقدر بـ 30 – 50 مل / د فتكون الجرعة الموصى بها 50 ملغ مرة واحدة يوميًا [176].

وبالنسبة لدواء Linagliptin، فإن الكليتين تقوم بإطراح كمية صغيرة منه ، وبالتالي ليس من الضروري تعديل الجرعة في المرضى الذين يعانون من انخفاض معدل الرشح الكبي [177]

**2– مثبطات ألفا غلوكوزيداز :**

مثبطات ألفا غلوكوزيداز مثل : أكاربوز Acarbose، ميغليتول Meglitole .

وآلية العمل أنها تقلل من تكسير السكريات قليلة السكاريد والسكريات الثنائية في الأمعاء الدقيقة ، مما يؤدي إلى إبطاء امتصاص الغلوكوز بعد الوجبة ، لكن تملك بعض الآثار الجانبية مثل انتفاخ البطن [178].

لم يتم دراسة هذه الأدوية عند المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى المتقدمة ، ويجب تجنب استخدامها لديهم .

**3– مثبطات ناقل الغلوكوز والصوديوم 2 :SGLT2** هناك العديد من مثبطات SGLT2 قيد الدراسة من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA ، وكان canagliflozinهو أول مثبط SGLT2 معتمد للاستخدام في الولايات المتحدة ، حيث

يمنع Canagliflozin من عود امتصاص الغلوكوز في الأنبوب القريب ، وهو الموقع الذي يحدث فيه عود امتصاص 90% من الغلوكوز والذي يؤدي إلى زيادة إطراح الغلوكوز في البول ، مما يساعد الأشخاص على فقدان ما يصل إلى 5 كغ من الوزن على مدار عام ،

كما يترافق نقص عود امتصاص الغلوكوز أيضًا مع زيادة إطراح الصوديوم في البول ، وهذا قد يساعد في خفض ضغط الدم بشكل أكبر ، وهو ما قد يكون مفيدًا عند المرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية السكري وارتفاع التوتر الشرياني ، ولا يوصى باستخدام هذه الزمرة الدوائية عند المرضى الذين يعانون من معدل eGFR أقل من 45 مل / د ،

أضف إلى ذلك يعتقد أن زيادة بيلة الغلوكوز تزيد من خطر الإصابة بالإنتانات البولية ، ولاسيما التهابات المبيضات لدى النساء ، بالمقابل أظهرت دراسة أجريت عام 2019 ، أن canagliflozin يقلل بشكل كبير من فرص الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية [179].

**4- ناهضات مستقبلات الببتيد 1 المشابه للغلوكاغون (GLP-1) أو مقلدات الإنكريتين :**

تعمل هذه الأدوية على تعزيز الشبع وتقليل الشهية ، ومن ثمَّ المساعدة في إنقاص الوزن ، كما تعمل على تعزيز إفراز الأنسولين ، وتأخير إطلاق الغلوكاغون ، وإبطاء إفراغ المعدة ، كما تقل احتمالية تسببها في نقص سكر الدم ، ومع ذلك هناك بعض القلق بشأن السلامة ، لأنها قد تسبب التهاب البنكرياس .

يوصى باستخدام Exenatide بحذر عند المرضى الذين لديهم معدل الرشح الكبي من 30- 50 مل / د ، ولا يتم استخدامه على الإطلاق إذا كان معدل الرشح الكبي أقل من 30 مل / د .

لا يتم استقلاب Liraglutide عن طريق الكلى ، ولا يلزم تعديل الجرعة عند المرضى الذين يعانون من انخفاض GFR بما في ذلك الداء الكلوي بمراحله الأخيرة [180].

**5- مشابهات الأميلين :**

الأميلين هو ببتيد مكون من 37 حمض أميني تفرزه خلايا بيتا مع الأنسولين وينقص في الداء السكري .

يبطئ الأميلين إفراغ المعدة ، ويقلل الغلوكاغون بعد الأكل ، ويمكن أن يثبط الشهية .

(Symlin) Pramlintide: هو نظير الأميلين الوحيد المتاح ؛ يتم إعطاؤه كحقنة مع وجبات الطعام ، ولا يلزم لتعديل الجرعة في حالة وجود مرض كلوي خفيف إلى متوسط ، ولكن لا توجد بيانات حول استخدامه في مرض الداء الكلوي المزمن الانتهائي [181].

**ثانياً . الأصناف الدوائية المقترحة لضبط ضغط الدم :**

يسهم العلاج الخافض للضغط في تأخير حدوث اعتلال الكلية السكري [182] ، والأصناف :

**1- مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACES**

**2- حاصرات مستقبلات الخميرة ARBS**

وكلاهما يسهمان في تقليل البيلة البروتينية ، ومن ثمَّ المحافظة على استقرار في الوظيفة الكلوية .

**3- مثبطات الرينين المباشرة Aliskirin:** في تجربة صغيرة ، لُوحظ أن للمشاركة بين ( أليسكرين وإربيسارتان ) دوراً في ضبط البيلة البروتينية في الداء السكري من النوع 2 أكثر من العلاج الأحادي باستخدام أي من العقارين [183].

**4- العلاج بمضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية :** وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على " الفينرينون " لتقليل الانخفاض المستمر في معدل الرشح الكبي [184] .

**ثالثاً – العلاج المعيض بالتحال الدموي :**

كما هو الحال مع أي مريض يعاني من الداء الكلوي بمراحله الأخيرة ، يمكن لمرضى الداء السكري الذين يعانون من الداء الكلوي الانتهائي أن يقدم لهم العلاج البديل الكلوي ، ومن الحكمة البدء بالتحال عند تصفية الكرياتينين أو معدل الرشح الكبي المقدر 10-15 مل / د .

**رابعاً – زرع الكلية وزرع الكلية والبنكرياس:**

يجب اعتبار زرع الكلية خياراً علاجياً أساسيًا لأنه يوفر أفضل درجة من إعادة التأهيل لمرضى السكري ، باستثناء المرضى الذين يعانون من مضاعفات اعتلال الأوعية الكبيرة الشديدة ، ويجب مناقشة هذا الخيار باكرًا مع المريض .

## 9- الداء النشواني Amyloidosis

### 9-1 التعريف :

- **الأميلويد Amyloid** : هو بوليمرات بروتينية تتكون من وحدات مونومر متطابقة ،

وينتج الداء النشواني من تراكم النشوانيات الممرضة – ومعظمها تجمعات من البروتينات المشوهة – في مجموعة متنوعة من الأنسجة [185].

يُعرَّف الداء النشواني على أنه مادة مترسبة في الجسم الحي تتميز بما يلي :

* مظهر ليفي في التصوير المجهري الإلكتروني

* مظهر غير متبلور إيوزيني على تلوين الهيماتوكسيلين إيوزين

* إيجابية تلوين أحمر الكونغو

تتكون جميع أنواع الداء النشواني من بروتين ليفي رئيسي يحدد نوعه .

تعدد الأشكال التي تختلف اختلافًا طفيفًا عن الببتيدات الأصلية أو العمليات الالتهابية تمهد الطريق لطي البروتين غير الطبيعي وترسب الألياف النشوانية [186] .

- **الداء النشواني Amyloidosis** : هو اضطراب سريري ناتج عن ترسب خارج خلوي أو داخل خلوي لليفات نشوانية غير قابلة للذوبان والتي تغير الوظيفة الطبيعية للأنسجة ، وتتكون 10% فقط من رواسب الداء النشواني من مكونات مثل الغلكوز أمينوغليكان GAGs ، وصميم البروتين الشحمي E، والمركب النشواني المصلي P، في حين يتكون ما يقرب من 90% من الرواسب من ألياف نشوانية تشكلت عن طريق التجمع من البروتينات المشوهة [187] .

من المعروف أن حوالي 23 نوعًا مختلفًا من البروتينات غير المرتبطة تكون سبباً في الداء النشواني [188].

تسهم العديد من الآليات في تكوين الداء النشواني ، بما في ذلك التحلل البروتيني غير الوظيفي ، أو خلل التحلل البروتيني الوظيفي أو غيابه ، والطفرات التي تنطوي عليها تغيرات في الخصائص الديناميكية الحرارية أو الحركية [188].

تختلف البروتينات التي تشكل ألياف النشواني في الحجم والوظيفة وتسلسل الحموض الأمينية والبنية الأصلية ولكنها

تصبح مجموعات غير قابلة للذوبان متشابهة في التركيب والخصائص .

**2-9 التصنيف والمعالجة:**

وُصِفَ ثلاثة وعشرون بروتينًا ليفيًا مختلفًا في الداء النشواني ، مع تظاهرات سريرية متغيرة.

الأنماط السريرية الشائعة هي أنواع AL و AA و ATTR و Aβ2M [189].

أ- **الداء النشواني AA** : هو تسلسل لـ apo-SAA "البروتين المصلي النشواني A " ، وهو من بروتينات الطور الحاد وينتج بشكل رئيسي في الكبد استجابة للسيتوكينات المتعددة [187].

ينتشر البروتين A في المصل من خلال ارتباطه بالبروتين الدهني عالي الكثافة HDL ، ويحدث AA في العديد من الاضطرابات الالتهابية المزمنة والأمراض الإنتانية المزمنة ، وأحيانًا مع الأورام ؛ وكان يُطلق عليه سابقًا الداء النشواني الثانوي .

يعتبر داء النشواني AA من الأنماط الشائعة ، على الرغم من أن تواتر هذا الداء قد يختلف اختلافًا كبيرًا في المجموعات العرقية المختلفة [190]، وتشمل الأعضاء النموذجية المصابة الكلى والكبد والطحال .

أمثلة على الأدواء المرتبطة بالداء النشواني : التهاب المفاصل الروماتوئيدي [191] ، الورم النقوي العديد [192] ، التهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب [193] ، التهاب الفقار اللاصق [194] ، التهاب المفاصل الصدافي [195]، داء بهجت [196]، حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية [197]، داء كرون [198] ، الجذام [199] ، ذات العظم والنقي [200]، التدرن [201] ، توسع القصبات المزمن [202] ، داء كاسلمان [203] ، سرطان الخلية الكلوية [204]، سرطان الجهاز الهضمي أو الرئة أو الجهاز البولي التناسلي [205].

كان العلاج تقليديًا يستهدف الحالة الالتهابية الأساسية لتقليل إنتاج البروتين النشواني SAA .

ويمكن للأدوية المضادة للروماتوئيد المعدلة للمرض DMARDs مثل الكولشيسين أن تمنع الفشل الكلوي .

أصبحت العلاجات الحديثة أكثر استخداماً لتجنب السمية الخلوية للعوامل القديمة (على سبيل المثال ، كلورامبيوسيل ، سيكلوفوسفاميد) .

يُعتقد أيضًا أن عامل نخر الورم ألفا TNF–alpha له دور في حدوث الداء النشواني [206]، لذا تم استخدام العلاجات البيولوجية مثل etanercept مثبط TNF، tocilizumab مثبط IL 6 [207] .

**ب – الداء النشواني AL** : البروتينات السلائف هي سلسلة خفيفة من الغلوبيولين المناعي النسيلي أو جزء من السلسلة الخفيفة ، ALهو اضطراب في الخلايا البلاسمية وحيدة النسيلة يرتبط ارتباطًا وثيقًا بالورم النقوي المتعدد .

تشمل الأعضاء النموذجية المصابة: القلب والكلى والجهاز العصبي المحيطي والجهاز الهضمي والجهاز التنفسي .

– العلاجات المقترحة :

1– جرعات عالية من الميلفالان Melphalan مع زرع النقي : تسهم في البقاء على قيد الحياة لفترات طويلة .

2– توصي معظم الإرشادات الحالية بجرعات عالية من الستيروئيدات ، ولكن يجب اعتبار الزرع مبكرًا ، أي زرع يجب أن يتبعه جرعة وريدية عالية من الميلفالان لمحاولة منع ترسب الأميلويد في المستقبل في العضو المزروع [208].

تشتمل العوامل الأخرى المستخدمة في الداء النشواني ALعلى : ريتوكسيماب ، وعوامل تعديل المناعة وعوامل مؤلكلة بجرعة قياسية (ميلفالان ، سيكلوفوسفاميد) ، ثاليدومايد ، ولينياليدوميد [209] ، والبروتوزوميب (Bortezomib ) الذي هو مثبط للبروتيازوم ، وهو جيد التحمل في الورم النقوي.[210]

قد يكون المرضى الذين تقل أعمارهم عن 65 عامًا مرشحين لزرع الخلايا الجذعية مع العلاج باستخدام نظام: الميلفالان والديكساميثازون أو نظام : الثاليدومايد – سيكلوفوسفاميد – ديكساميثازون [208]، وبعد المعالجة يتم تصنيف الاستجابة على أنها إما جزئية أو كاملة أو عدم حدوث استجابة .

أُقترِحَت بعض المؤشرات الحيوية مثل : N–terminal proBNP التي يمكن أن تكون مفيدة في قياس الاستجابة السريرية ، ومؤشراً لخطورة الإصابة لاسيما القلبية [211].

**ج– داء النشواني الثقيل السلسلة AH** : في حالات قليلة ، تحتوي ليفيات الداء النشواني على سلاسل ثقيلة السلسلة فقط بدلاً من السلاسل الخفيفة ، ويطلق على المرض اسم AH بدلاً من AL ، وقد يكون الفحص المجهري الإلكتروني مفيدًا في اكتشاف الرواسب الصغيرة وفي تمييز النشواني عن الأنواع الأخرى من الرواسب [212] .

**د – الداء النشواني ترانستيريتين** : البروتينات السلائف هي بروتينات النقل الطبيعي أو المتحور ترانستريتين TTR، وهي بروتينات نقل تصنع في الكبد والضفيرة المشيمية ،وهي رباعي يتكون من 4 وحدات فرعية متطابقة من 127 حمضًا أمينيًا لكل منها ،

ويشكل TTR رواسب في البطينات القلبية لكبار السن ؛ ,هذا المرض كان يسمى أيضاً " الداء النشواني القلبي " ، كما يزداد انتشاره تدريجياً مع تقدم العمر [213]، أما علاجه فهو زرع الكبد بحيث يجب إجراء زرع الكبد في أقرب وقت ممكن لأنه يزيل المصدر الرئيسي للطفرة TTR ويمكن أن يضاعف معدل البقيا .

. وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA على العديد من العلاجات الدوائية لـ ATTR، بما في ذلك تفاميدس tafamidis لاعتلال عضلة القلب الناجم عنه .

**هـ – الداء النشواني بيتا 2 ميكروغلوبولين beta2M Amylodosis** : بروتينات السلائف هي

" بيتا 2–ميكروغلوبولين (β2 M) " ، وهي مكون السلسلة الخفيفة لمركب التوافق النسيجي الأعظمي MHC .

– يحدث β2 M لدى المرضى الخاضعين للتحال ، ونادرًا ما يحدث عند المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي الذين لا يخضعون للتحال .

– يتم تقويض β2 M عادة في الكلى بعد إزاحتها من السلسلة الثقيلة في الأنابيب القريبة ، ولكن عند المرضى الذين يعانون من الداء الكلوي المزمن ، ويكون مستوى المصل لـ β2 M أكثر من 60 ضعف المستوى الطبيعي [214]، حيث يتراكم البروتين في الدم ، مما يؤدي إلى أذية العظام والمفاصل [215].

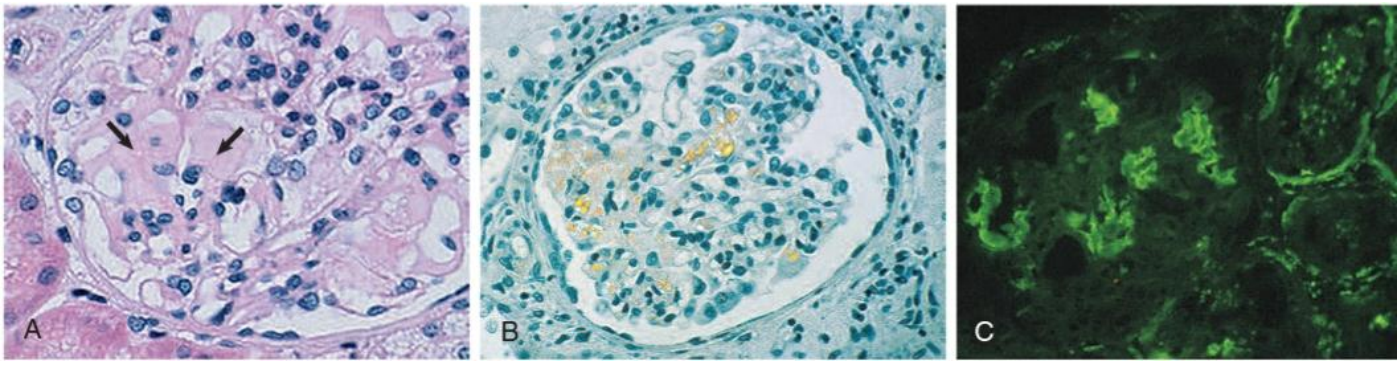
– يرتبط Aβ2 M عادةً بترسبات في الأربطة الرسغية ، والغشاء الزليلي ، والعظام ، مما يؤدي إلى متلازمة نفق الرسغ ، واعتلال المفاصل المخرب ، وكيسات العظام ، والكسور ، كما تشمل الأعضاء الأخرى المصابة : القلب والجهاز الهضمي والكبد والرئتين والبروستات والغدة الكظرية واللسان .

لا تزيل أغشية التحال التقليدية B2M، ولكن يتم الآن استخدام تقنيات جديدة لتحسين إزالة التحال له ، مثل الأغشية عالية النفوذية من مادة البولي أميد [216].

### 9-3 الخزعة :

من المهم أن ندرك أنه ليست كل مواقع الخزعة لها نفس الحساسية ، حيث إنَّ أفضل المواقع التي يمكن الحصول منها على الخزعة في الداء النشواني هي وسادة شحوم البطن والغشاء المخاطي للمستقيم ، في حين أن خزعة شغاف القلب هي أفضل اختبار تأكيدي لترسب الأميلويد القلبي ، إلا أنها قد تحمل المخاطر وتتطلب مركزًا متميزًا مع مجموعة كاملة من الاختبارات الكيميائية المناعية والجزيئية [217]، أما الخزعة الجلدية فهي لا توفر معلومات للوصول إلى تشخيص مؤكد ، ويمكن الحصول على الخزعة من الأعضاء الأخرى كالكليتين ، أما المواقع الأخرى التي يتم أخذ عينات منها – وهي ذات حساسية ضعيفة لتشخيص النشواني – فهي الغدد اللعابية والجلد واللسان واللثة والمعدة .

تشير دراسة حديثة إلى أن العفج قد يكون أكثر مواقع الخزعة حساسية مقارنة باللثة أو المريء أو غار المعدة لدى مرضى AA [218].




الصورة 20: التغيرات الباثولوجية في الداء النشواني ، A ترسبات نشوانية في الكبة الكلوية – مجهر ضوئي ، B تلوين أحمر الكونغو – مجهر ضوئي ، C ترسب السلسلة K – تألق مناعي [218]

### 9-4 الاستقصاءات التصويرية :

– يمكن التوجه للداء النشواني القلبي باستخدام الرنين المغناطيسي والتصوير الومضاني لبيروفوسفات التكنيسيوم 99 [219]

– يمكن لتقنيات التصوير مثل التصوير بالرنين المغناطيسي الهيكلي والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني FDG أن تُظهر الإصابات الهيكلية ، ولكن " المدى والتوزع الطبوغرافي لترسب Aβ2M يرتبط بشكل ضعيف نسبيًا بشدة العجز السريري " [220].

**9-5 العلاجات الحديثة الداء النشواني:**

**1- تفاميديس Tafamidis** : يرتبط الداء النشواني ترانستيريتين بالتغيرات غير الطبيعية في التوافقية وتراكم الترانستيريتين ، مما يؤدي إلى اعتلال الأعصاب الشديد واعتلال عضلة القلب .

**2- فوتريسيران Vutrisiran**: حصل على موافقة إدارة الأغذية والعقاقير FDA في حزيران 2022 لعلاج اعتلال الأعصاب المتعدد [221].

**3- إينوترسن Inotersen** : تمت الموافقة عليه من إدارة الأغذية والعقاقير FDA في تشرين الأول 2018 ،, يتم إعطاءه كحقنة تحت الجلد مرة واحدة في الأسبوع [222].

**4- دوكسيسيكلين Doxycycline** : أظهرت دراسة تجريبية انخفاضاً في ألم المفاصل وزيادة مدى الحركة مع العلاج بالدوكسيسيكلين ، حيث يُفترض أن الدوكسيسيكلين يثبط تكوين ألفا 2-ميكروغلوبولين ويثبط تراكمه في العظام واستخدمت جرعة 100 ملغ يوميًا [223].

**5- زرع الخلايا الجذعية** : تم استخدام زرع الخلايا الجذعية الذاتية ASCT في مرضى الداء النشواني AL، في البداية أثارت المعدلات المرتفعة للوفيات المبكرة القلق بشأن سلامة ASCT في هذا الوضع ، ولكن وجدت دراسة أجريت على مرضى Mayo Clinic أن الوفيات المرتبطة بالعلاج انخفضت من 15,5% في 1996 - 2002 إلى 2.4% في 2010- 2016 ، حيث زاد متوسط البقاء على قيد الحياة ، وبذلك يبقى ASCT علاجًا للداء النشواني [224].

# الباب الثاني : القسم العملي

## الفصل الأول : هدف البحث وطريقة إجرائه :

### 1- هدف البحث:

المقارنة بين أسباب المتلازمة النفروزية والبيلة البروتينية النفروزية اعتماداً على نتيجة خزعة الكلية ، ومقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات الأخرى .

### 2- مواد الدراسة وطرائقها:

- **نمط الدراسة** : دراسة بأثر رجعي Retrospective study
- **مكان الدراسة** : مستشفى الأسد الجامعي بدمشق
- **زمان الدراسة ومدتها** : منذ بداية شهر أيلول 2014 ميلادية ولغاية نهاية شهر أيلول 2021 ميلادية .
- **حجم العينة** : حُسب حجم العينة باستخدام موقع ( Raosoft.com ) وكانت 134مريضاً بالحد الأدنى بمستوى فاصلة الثقة 95% .
- **معايير الاستبعاد** :

1- الخزعات التي تخص مرضى زرع الكلية

2- المرضى الذين لديهم بيلة بروتينية أقل من 3 غ في جمع بول 24 ساعة

3- المرضى الذين كانت خزعة الكلية لديهم لا تحوي كبب أو أنَّ الخزعة غير كافية للقراءة

4- المرضى الذين تقل أعمارهم عن 15عاماً

- **معايير الاشتمال** :

كل المرضى الذين أُجريت لهم خزعة كلية بناءً على وجود بيلة بروتينية أكثر أو تساوي 3 غ ضمن جمع بول 24 ساعة ، وأعمارهم 15 سنة فما فوق ، وليسوا من مرضى زرع الكلية .

- **أدوات الدراسة ، وطريقة العمل :**

الاستمارات الخاصة بخزعات الكلية والموثقة لدينا في أرشيف الشعبة ، حيث كان العمل على النحو الآتي :

1- تم إحصاء عدد خزعات الكلية المجراة لدينا في مستشفى الأسد الجامعي بدمشق خلال فترة الدراسة المذكورة آنفاً، حيث بلغ عدد الخزعات 418 خزعة.

2- تمَّ استبعاد خزعات المرضى الذين لا تنطبق عليهم معايير الاشتمال التي ذُكرت سابقاً وبذلك بقي عدد الخزعات التي ستدخل في الدراسة 208 خزعة، ويكون الحد الأدنى المقبول للدراسة هو 134 خزعة اعتماداً على موقع ( Raosoft.com ) .

3- من هؤلاء المرضى 208 ، دخل في الدراسة 176مريضاً ، وهم المرضى الذين توافرت لدينا كل المعلومات اللازمة لإجراء الدراسة .

4- تمَّ مراجعة الاستمارات الخاصة بخزعات الكلية للمرضى السابقين ( 176مريضاً ) ، وقد أرفقت كل استمارة بتيجة خزعة الكلية ، وتم جمع المعلومات التالية من الاستمارة :

اسم المريض – الجنس – العمر – كمية البروتين في جمع بول 24 ساعة – قيمة ألبومين المصل – قيمة كرياتينين المصل – وجود بيلة دموية مرافقة – سوابق مرضية مثل ارتفاع التوتر الشرياني أوالداء السكري – نتيجة خزعة الكلية .

5- تم تقسيم المرضى – حسب عيار ألبومين المصل إما سوي أو منخفض – إلى مجموعتين أساسيتين:

- المجموعة الأولى : نفروز ( ألبومين المصل منخفض )
- المجموعة الثانية : بيلة بروتينية نفروزية ( ألبومين المصل سوي )

وتمت دراسة الأسباب ضمن كل مجموعة على حدة اعتماداً على نتيجة خزعة الكلية ، مع ربطها بالمتغيرات ومن ثم مقارنة النتائج بين المجموعتين .

6 – تم تقسيم مرضى كل مجموعة من المجوعتين الأساسيتين – وذلك حسب العمر – إلى أربع مجموعات

فرعية : مجموعة أ ( 15 – 30 ) سنة

مجموعة **ب** ( 31 – 45 ) سنة

مجموعة **ج** ( 46 – 60 ) سنة

مجموعة **د** أكبر من 60 سنة

وذلك لمعرفة أشيع الأسباب في كل فئة عمرية .

7- أُرفِقت كل خزعة بقصة سريرية لمساعدة المشرح المرضي على وضع التشخيص، حيث دُرست العينات باستخدام المجهر الضوئي والتألق المناعي.

**3- الطرق الإحصائية المتبعة:**

أُجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS النسخة 24 ، وكذلك برنامج Excel 2016 ، وقد عُدَّت القيمة التنبؤية P value الأقل من 0.05 مهمة إحصائياً .

**أ. الإحصاء الوصفي : Description Statiscal**

للمتغيرات الفئوية : قمنا بالاعتماد على النسب المئوية والأشكال البيانية .

للمتغيرات المتواصلة : استُخدمت مقاييس النزعة المركزية ( المتوسط الحسابي والانحراف المعياري ) .

**ب . الإحصاء الاستدلالي : Inferential Statistical**

لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية ، قمنا باستخدام اختبار كاي التربيعي ( chi – square ) والتعبير عنه بـ " $X^2$ " لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزع الطبيعي .

**4- الاعتبارات الأخلاقية :**

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواءً أكانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين من البحث ، وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر ، وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي الاعتبارات الأخلاقية في أثناء عملية البحث ، وفي بحثنا هذا سيُلتزم بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية والثقة والالتزام بسرية المعلومات من خلال الموافقة المستنيرة ، والاستمارة التي استُخدمت في البحث ضمن الملحقات في نهاية البحث .

**الفصل الثاني : نتائج البحث**

**العينة المدروسة :**

شملت العينة 176 مريضاً ضمن مجموعتين رئيسيتين : الأولى مرضى المتلازمة النفروزية وهم 107 مرضى ، والثانية مرضى البيلة البروتينية النفروزية وهم 69 مريضاً .

**1- توزع العينة حسب العمر:**

تراوحت أعمار المرضى بين 15 و 79 ، حيث كان متوسط أعمار المرضى كلياً 37.14 ± 16.03 .

مرضى المجموعة الأولى : تراوحت أعمارهم بين 15 و 73 ، ومتوسط أعمار المرضى 36.24 ± 16.81 .

مرضى المجموعة الثانية : تراوحت أعمارهم بين 15 و 79 ، ومتوسط أعمار المرضى 38.53 ± 15.69 .

| الجدول 3: توزع العينة حسب العمر | | |
|---|---|---|
| العينة n | العدد الكلي | المتوسط الحسابي والانحراف المعياري |
| عينة الدراسة | 176 | 37.14 ± 16.03 |
| مجموعة 1 : NS | 107 | 36.24 ± 16.81 |
| مجموعة 2 : NPU | 69 | 38.53 ± 15.69 |

**2- توزع العينة حسب الجنس:**

بلغ عدد الذكور ضمن العينة 94 بنسبة 53.40% ، أما الإناث 82 بنسبة 46.60%

مرضى المجموعة الأولى : الذكور 63 ( 58.88% ) ، الإناث 44 ( 41.22% )

مرضى المجموعة الثانية : الذكور 31 ( 44.92% ) ، الإناث 38 ( 55.08% )

| الجدول 4 : توزع العينة حسب الجنس | | | |
|---|---|---|---|
| العينة n | العدد الكلي | الجنس (النسبة المئوية ) | |
| | | ذكر | أنثى |
| عينة الدراسة | 176 | 94 ( 53.40% ) | 82 ( 46.60% ) |
| مجموعة 1 : NS | 107 | 63 ( 58.88% ) | 44 ( 41.22% ) |
| مجموعة 2 : NPU | 69 | 31 ( 44.92% ) | 38 ( 55.08% ) |

**3- توزع العينة حسب وجود بيلة دموية مرافقة:**

وُجد لدى 57 مريضاً ( 53.27% ) من مرضى NS بيلة دموية مجهرية في فحص البول والراسب ، أما مرضى NPU فقد وُجدت البيلة الدموية المجهرية لدى 45 مريضاً ( 65.22% )

| الجدول 5 : توزع العينة حسب وجود بيلة دموية مرافقة | | |
|---|---|---|
| المجموعة | العدد الكلي | البيلة الدموية المرافقة ( النسبة المئوية ) |
| مجموعة 1 : NS | 107 | 57 ( 53.27% ) |
| مجموعة 2 : NPU | 69 | 45 ( 65.22% ) |

**4- توزع العينة حسب كمية البيلة البروتينية خلال 24 ساعة:**

مرضى NS : المتوسط الحسابي لكمية البيلة البروتينية 24 h \ 6444 mg ، حيث تراوحت البيلة البروتينية لدى المرضى : 24 h \ 16100 mg ( كحد أقصى ) و 24 h\ 3100 mg ( كحد أدنى ) .

مرضى NPU : المتوسط الحسابي لكمية البيلة البروتينية 24 h \ 4993 mg ، حيث تراوحت البيلة البروتينية لدى المرضى : 24 h \ 15280 mg ( كحد أقصى ) و 24 h\ 3500 mg ( كحد أدنى ) .

**5- توزع العينة حسب قيمة كرياتينين المصل عند إجراء الخزعة الكلوية:**

مرضى NS : كان المتوسط الحسابي 1.59 mg \ dl ، حيث تراوحت قيم كرياتينين المصل لدى المرضى :

10 mg \ dl ( الحد الأقصى ) و 0.5 mg \ dl ( الحد الأدنى )

مرضى NPU : كان المتوسط الحسابي 2.2 mg \ dl ، حيث تراوحت قيم كرياتينين المصل لدى المرضى :

12 mg \ dl ( الحد الأقصى ) و 0.4 mg \ dl ( الحد الأدنى )

| الجدول 6 : المتوسط الحسابي للبيلة البروتينية وكرياتينين المصل لدى المرضى | | |
|---|---|---|
| المجموعة | البيلة البروتينية ( mg \24 h ) | قيمة كرياتينين المصل ( mg \ dl ) |
| مجموعة 1 : NS | 6444 (3100 - 16100 ) | 1.95 ( 0.5 – 10 ) |
| مجموعة 2 : NPU | 4993 (3500 - 15280 ) | 2.2 ( 0.4 – 12 ) |

**6- توزع العينة حسب وجود إمراضيات مرافقة ( ارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري ) :**

وُجد لدى 26 مريضاً ( 24.30% ) من مرضى NS ارتفاع توتر شرياني بالفحص السريري ، أما مرضى NPU فقد وُجد ارتفاع التوتر الشرياني لدى 35 مريضاً ( 50.72% ) .

وُجد لدى 7 مرضى ( 6.54% ) من مرضى NS إصابة بالداء السكري ، أما مرضى NPU فقد وُجد الداء السكري لدى 5 مرضى ( 7.25% ) .

| الجدول 7 : نسبة انتشار ارتفاع الضغط الشرياني والداء السكري لدى عينة المرضى | | | |
|---|---|---|---|
| المجموعة | العدد | ارتفاع التوتر الشرياني | الداء السكري |
| مجموعة 1 : NS | 107 | 26 ( 24.30% ) | 7 ( 6.54% ) |
| مجموعة 2 : NPU | 69 | 35 ( 50.72% ) | 5 ( 7.25% ) |

بعد دراسة المتغيرات السابقة ( العدد – العمر – الجنس – وجود البيلة الدموية – شدة البيلة البروتينية – كرياتينين المصل – الإمراضيات المرافقة مثل ارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري ) لمرضى كلتا المجموعتين NS و NPU ، وحساب قيمة P–Value نجد :

| الجدول 8 : مقارنة المتغيرات بين المجموعتين NS و NPU | | | |
|---|---|---|---|
| المتغير | NS | NPU | P–Value |
| العدد n | 107 | 69 | / |
| الجنس المذكر M % | 63 ( 58.88% ) | 31 ( 44.92% ) | >0.05 |
| الجنس الأنثى F % | 44 ( 41.12% ) | 38 ( 55.08% ) | >0.05 |
| العمر بالسنوات Age | 36.24 ± 16.81 | 38.53 ± 15.69 | >0.05 |
| البيلة الدموية % | 57 ( 53.27% ) | 45 ( 65.22% ) | **<0.05** |
| البيلة البروتينية ( mg\24h) | 6444 (3100 –16100 ) | 4993 ( 3500–15280 ) | **<0.05** |
| كرياتينين المصل mg\dl | 1.95 ( 0.5 – 10 ) | 2.2 ( 0.4 – 12 ) | **<0.05** |
| ارتفاع التوتر الشرياني % | 26 ( 24.30% ) | 35 ( 50.72% ) | **<0.05** |
| الداء السكري % | 7 ( 6.54% ) | 5 ( 7.25% ) | >0.05 |

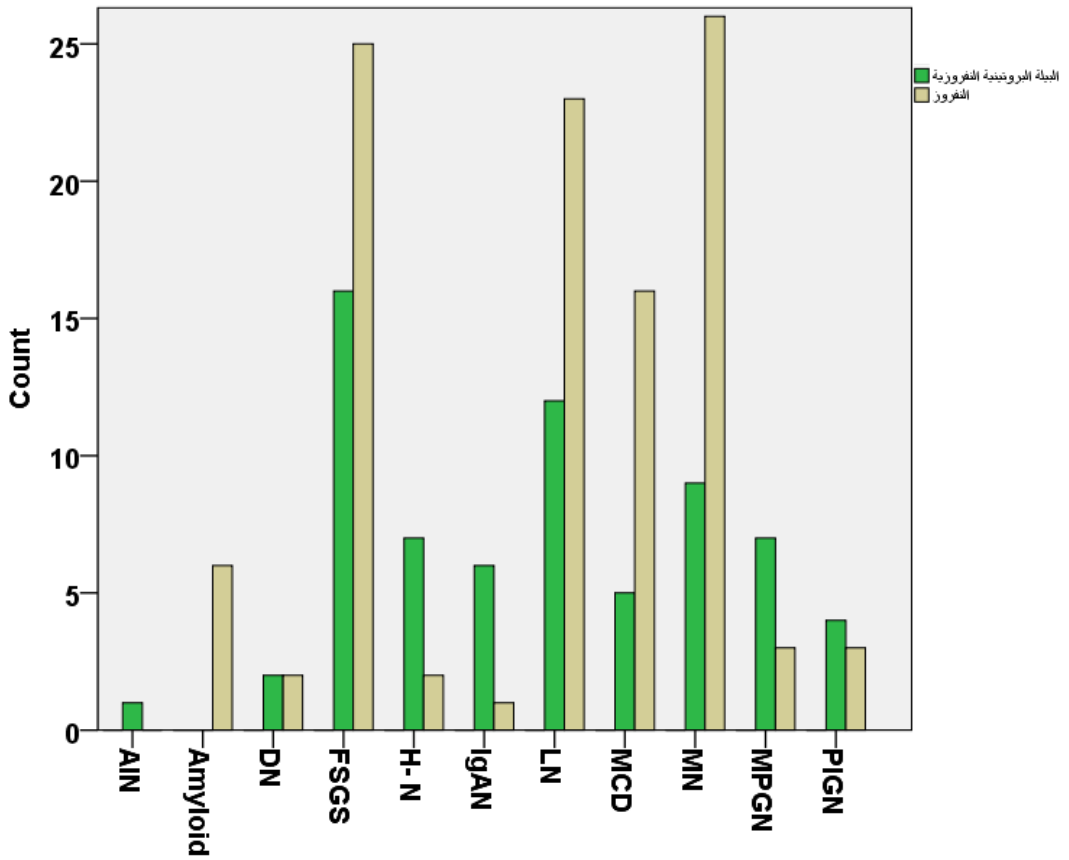
**7– توزع العينة حسب نتيجة خزعة الكلية :**

بعد الاطلاع على النتائج الباثولوجية ، شمل التشخيص التفريقي لـ NS و NPU مايلي:

( MCD – FSGS – MN – MPGN – IgAN – LN – HTN.N – DN – PIGN ) ، بالنسبة للأنماط الفرعية من اعتلال الكلية الذأبي جُمعت كلها ضمن LN ، وبالنسبة لتخشيص MN أو Prolefrative GN اللذين ترافقا مع LN

فصُنِّفا ضمن LN ، واعتمد تشخيص HTN.N بناءً على وجود التصلب الشامل Global في الخزعة تمييزاً عن FSGS ، أما تشخيص PIGN فتم بالربط مع القصة السريرية لوجود الإنتان مع التبدلات الوصفية في خزعة الكلية المرافقة ، وانفرد مرضى NS بـ Amyloidosis ، ومرضى NPU بـ AIN ، والجدول الآتي يوضح عدد المرضى مع النسبة المئوية لكل مرض وقيمة P–Value :

| الجدول 9 : المقارنة بين أسباب NS و NPU | | | |
|---|---|---|---|
| التشخيص | NS | NPU | P–Value |
| MCD | 16 ( 14.95% ) | 5 ( 7.25% ) | **0.016** |
| FSGS | 25 ( 23.36% ) | 16 ( 19.23% ) | 0.160 |
| MN | 26 ( 24.30% ) | 9 ( 13.04% ) | **0.004** |
| MPGN | 3 ( 2.80%) | 7 ( 10.14% ) | 0.20 |
| IgA–N | 1 ( 0.93% ) | 6 ( 8.69% ) | 0.059 |
| LN | 23 ( 21.94% ) | 12 ( 17.39% ) | 0.063 |
| HTN.N | 2 ( 1.87% ) | 7 ( 10.14% ) | 0.096 |
| DN | 2 ( 1.87% ) | 2 ( 2.89% ) | 1.00 |
| PIGN | 3 ( 2.80% ) | 4 ( 5.98% ) | 0.70 |
| Amyloidosis | 6 ( 5.6% ) | \ | \ |
| AIN | \ | 1 ( 1.45% ) | \ |
| المجموع | 107 | 69 | |




الشكل 1: المقارنة بين أسباب NS و NPU

**8- دراسة المجموعات الفرعية:**

المجموعة الأولى NS : قُسمت حسب أعمار المرضى إلى المجموعات الفرعية الآتية :

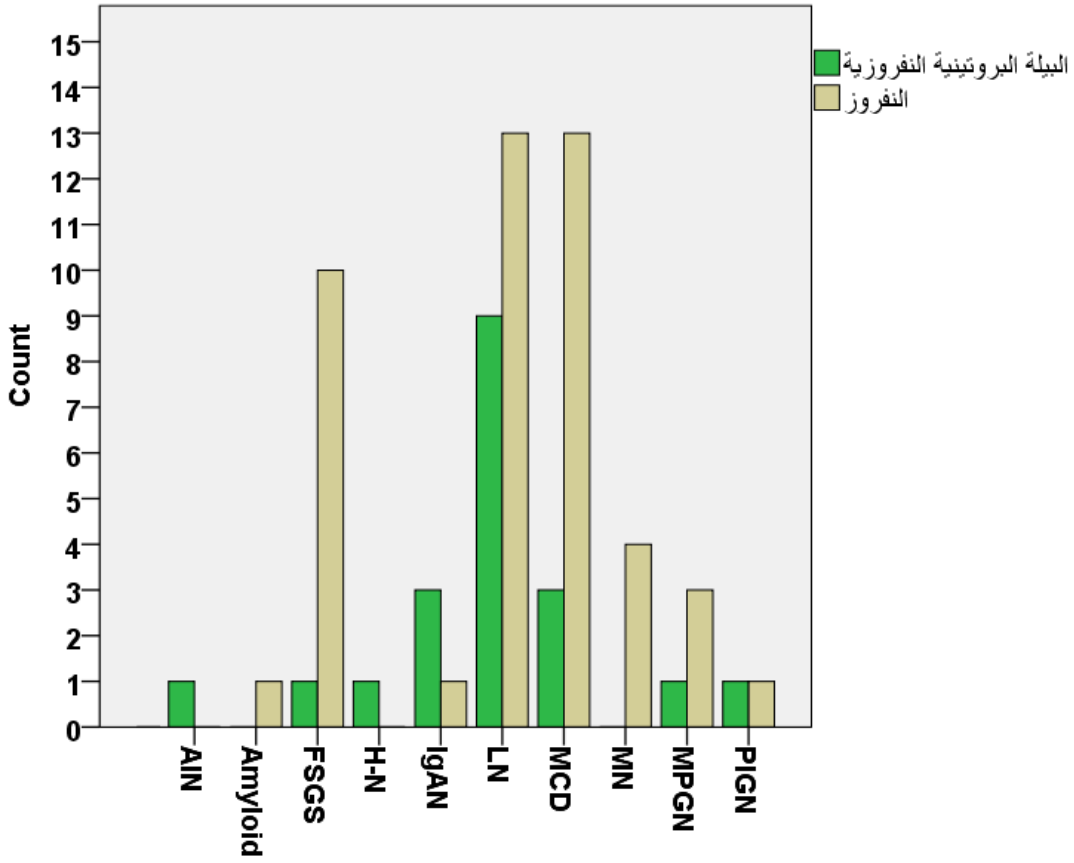
أ :( 15 – 30 ) سنة ، **ب** : ( 31 – 45 ) سنة ، **ج** : ( 46 – 60 ) سنة ، **د** : أكبر من 60 سنة

| الجدول 10 : أسباب NS تبعاً للمجموعات العمرية | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| التشخيص | المجموعات الفرعية وفقاً للأعمار | | | | المجموع |
| | أ | ب | ج | د | |
| MCD | 13 (28.26%) | 2 (6.90%) | / | 1 (8.33%) | 16 |
| FSGS | 10 (21.74%) | 7 (24.14%) | 5 (25%) | 3 (25%) | 25 |
| MN | 4 (8.70%) | 9 (31.03%) | 9 (45%) | 4 (33.33%) | 26 |
| MPGN | 3 (6.52%) | / | / | / | 3 |
| IgAN | 1 (2.17%) | / | / | / | 1 |
| LN | 13 (28.26%) | 6 (20.69%) | 4 (20%) | / | 23 |
| HTN.N | / | 1 (3.45%) | / | 1 (8.33%) | 2 |
| DN | / | 1 (3.45%) | / | 1 (8.33%) | 2 |
| Amyloidosis | 1 (2.17%) | 1 (3.45%) | 2 (10%) | 2 (16.66%) | 6 |
| PIGN | 1 (2.17%) | 2 (6.90%) | / | / | 3 |
| المجموع | 46 | 29 | 20 | 12 | 107 |

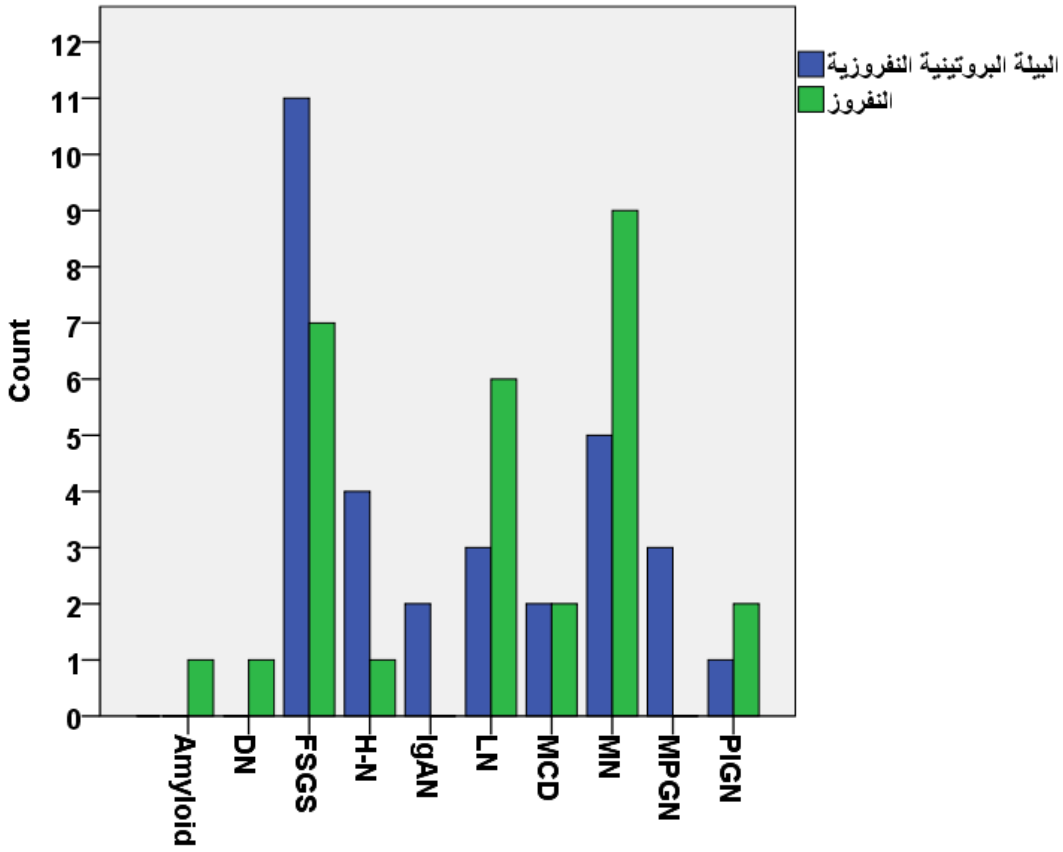
المجموعة الثانية NPU : قُسمت حسب أعمار المرضى إلى المجموعات الفرعية الآتية :

أ :( 15 – 30 ) سنة ، **ب** : ( 31 – 45 ) سنة ، **ج** : ( 46 – 60 ) سنة ، **د** : أكبر من 60 سنة

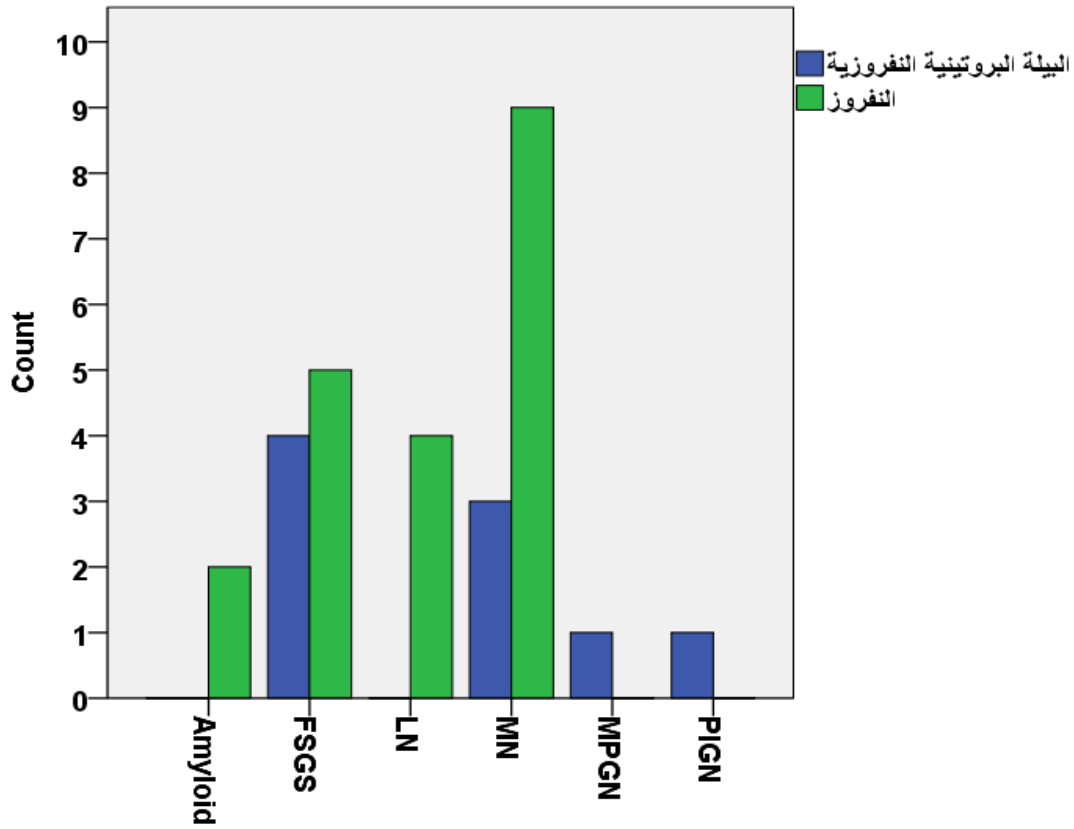
| الجدول 11 : أسباب NPU تبعاً للمجموعات العمرية | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| التشخيص | المجموعات الفرعية وفقاً للأعمار | | | | المجموع |
| | أ | ب | ج | د | |
| MCD | (15%) 3 | (6.45%) 2 | / | / | 5 |
| FSGS | (5%) 1 | (35.48%) 11 | (44.44%) 4 | / | 16 |
| MN | / | (16.13%) 5 | (33.33%) 3 | (11.11%) 1 | 9 |
| MPGN | (5 %) 1 | (9.68%) 3 | (11.11%) 1 | (22.22%) 2 | 7 |
| IgAN | (15%) 3 | (6.45%) 2 | / | (11.11%) 1 | 6 |
| LN | (45%) 9 | (9.68%) 3 | / | / | 12 |
| HTN.N | (5%) 1 | (12.90%) 4 | / | (22.22%) 2 | 7 |
| DN | / | / | / | (22.22%) 2 | 2 |
| AIN | (5%) 1 | / | / | / | 1 |
| PIGN | (5%) 1 | (3.22%) 1 | (11.11%) 1 | (11.11%) 1 | 4 |
| المجموع | 20 | 31 | 9 | 9 | 69 |



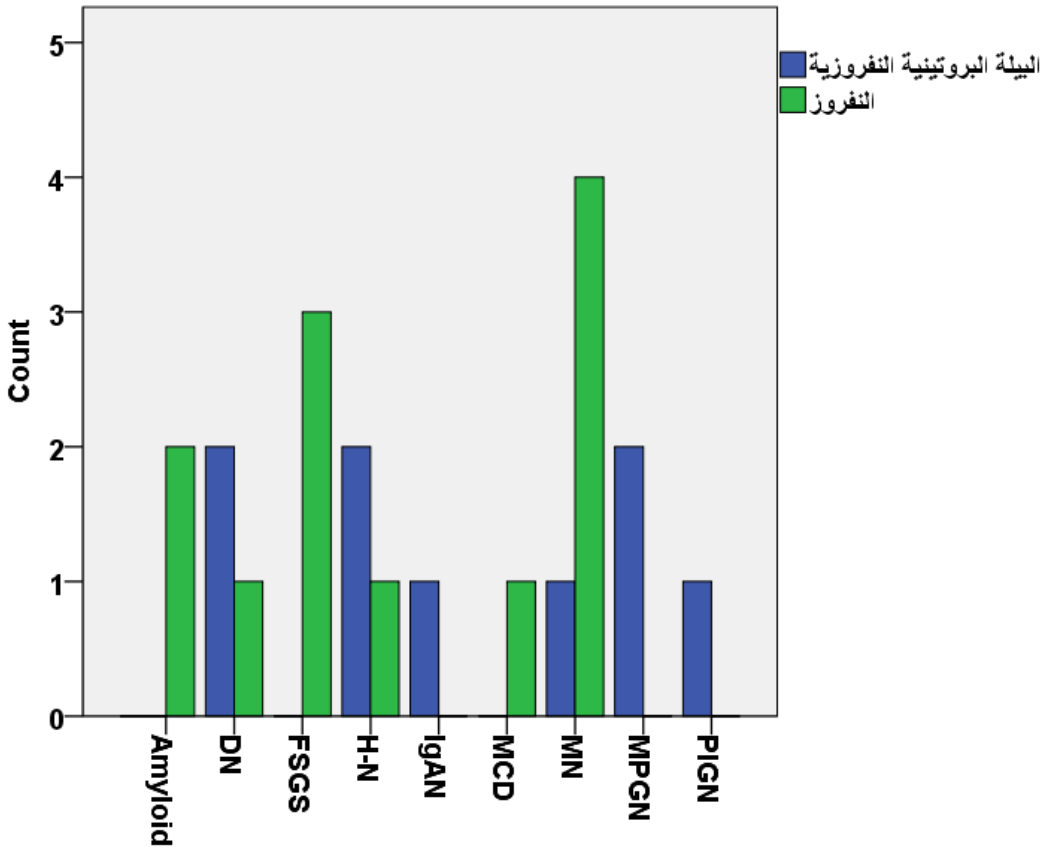

الشكل 2: المجموعة العمرية أ ( 15 – 30 ) سنة لمرضى NS و NPU




الشكل 3: المجموعة العمرية ب ( 31 - 45 ) سنة لمرضى NS و NPU




الشكل 4: المجموعة العمرية ج ( 46 - 60 ) سنة لمرضى NS و NPU




الشكل 5: المجموعة العمرية د ( 60 سنة فما فوق ) لمرضى NS و NPU

**الفصل الثالث : المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية :**

– شملت الدراسة 176 مريضاً ضمن مجموعتين رئيسيتين هما : NS ( 107مرضى ) و NPU ( 69 مريضاً ) ، حيث تراوحت أعمار المرضى بين 15 و 79 سنة ، وكان المتوسط الحسابي لأعمار مرضى NS هو 36.24 ± 16.81 ، ومتوسط أعمار مرضى NPU هو 38.53 ± 15.69

– كانت نسبة الذكور من مرضى NS هي 58.88% ، أما الإناث فكانت 41.12% ، أما نسبة الذكور من مرضى NPU فكانت 44.52% ونسبة الإناث 55.08%

– أشيع أسباب **NS** كانت : MN (24.30% ) يليه FSGS (23.36% ) ويليه LN (21.49% ) ، وبتطبيق اختبار مربع كاي Chi Square Test لمقارنة التكررات المتوقعة لسبب النفروز عن التكررات الفعلية نجد **فارقاً مهماً إحصائياً** بين التكررات المتوقعة والتكررات الفعلية، فارقاً إيجابياً لصالح كلاً من MN و FSGS و LN و MCD وذلك على حساب الأسباب الأخرى إذ بلغت قيمة (P): P–Value = 0.000 .

– أشيع أسباب **NPU** كانت : FSGS ( 23.19% ) يليه LN ( 17.39% ) ويليه MN ( 13.04% ) ، وبتطبيق اختبار مربع كاي Chi Square Test لمقارنة التكررات المتوقعة لسبب البيلة البروتينية النفروزية عن التكررات الفعلية نجد **فارقاً مهماً إحصائياً** بين التكررات المتوقعة والتكررات الفعلية، فارقاً إيجابياً لصالح FSGS و LN وذلك على حساب الأسباب الأخرى إذ بلغت قيمة (P): P–Value=0.000 .

– بتطبيق اختبار مربع كاي Chi Square Test **على النتائج النسيجية المرضية لدى مرضى المجموعتين NS و NPU** نجد فارقاً إحصائياً مهماً لـ MCD و MN لصالح مجموعة NS حيث كانت قيمة (P) **أقل من 0.05** ، أما بالنسبة لباقي التشاخيص **فلا** يوجد فارقاً إحصائياً مهماً بين NS و NPU حيث كانت قيمة (P) **أكبر من 0.05**

– بدراسة الأسباب **وفقاً للمجموعات العمرية المختلفة في مرضى NS** نجد أنَّ MCD و LN هي الأشيع لدى المجموعة أ وبباقي الفئات يكون MN هو السبب الأكثر شيوعاً ، وبتطبيق اختبار مربع كاي Chi Square Test لدى مرضى NS ( المجموعة أ ) لمقارنة التكررات المتوقعة لسبب النفروز لديهم عن التكررات الفعلية نجد فارقاً مهماً إحصائياً بين

التكررات المتوقعة والتكررات الفعلية، فارقاً إيجابياً لصالح MCD و LN وذلك على حساب الأسباب الأخرى إذ بلغت قيمة (P): P–Value=0.000 ، أما مرضى NS ( المجموعة ب ) فبتطبيق اختبار مربع كاي Chi Square Test لديهم لمقارنة التكررات المتوقعة لسبب النفروز لديهم عن التكررات الفعلية نجد فارقاً مهماً إحصائياً بين التكررات المتوقعة والتكررات الفعلية، فارقاً إيجابياً لصالح MN,LN,FSGS وذلك على حساب الأسباب الأخرى إذ بلغت قيمة (P): P–Value=0.000 ، أما مرضى NS ( المجموعة ج ) فبتطبيق اختبار مربع كاي Chi Square Test لديهم لمقارنة التكررات المتوقعة لسبب النفروز لديهم عن التكررات الفعلية نجد أيضاً فارقا مهماً إحصائياً بين التكررات المتوقعة والتكررات الفعلية، فارقاً إيجابياً لصالح MN,LN,FSGS وذلك على حساب الأسباب الأخرى إذ بلغت قيمة (P): P–Value=0.000 ، أما مرضى NS ( المجموعة د ) فبتطبيق اختبار مربع كاي Chi Square Test لديهم لمقارنة التكررات المتوقعة لسبب النفروز لديهم عن التكررات الفعلية لم نجد فارقاً مهماً إحصائياً بين التكررات المتوقعة والتكررات الفعلية إذ بلغت قيمة (P): P–Value = 0.067 .

– بدراسة الأسباب **وفقاً للمجموعات العمرية المختلفة في مرضى NPU** نجد أنَّ LN هي الأشيع لدى المجموعة العمرية أ ، أما المجموعة العمرية ب و ج فيكون FSGS هو السبب الأكثر شيوعاً ، وفي المجموعة د فالنسب متقاربة للأسباب المختلفة ، وبتطبيق اختبار مربع كاي Chi Square Test لدى مرضى NPU ( المجموعة أ ) لمقارنة التكررات المتوقعة لسبب البيلة البروتينية النفروزية لديهم عن التكررات الفعلية نجد فارقاً مهماً إحصائياً بين التكررات المتوقعة والتكررات الفعلية، فارقاً إيجابياً لصالحLN وذلك على حساب الأسباب الأخرى إذ بلغت قيمة (P): P–Value= 0.000 أما مرضى NPU ( المجموعة ب ) فبتطبيق اختبار مربع كاي Chi Square Test لديهم لمقارنة التكررات المتوقعة لسبب البيلة البروتينية النفروزية لديهم عن التكررات الفعلية نجد فارقاً مهماً إحصائياً بين التكررات المتوقعة والتكررات الفعلية، فارقاً إيجابياً لصالح FSGS وذلك على حساب الأسباب الأخرى إذ بلغت قيمة (P): P–Value = 0.000 أما مرضى NPU ( المجموعة ج ) فبتطبيق اختبار مربع كاي Chi Square Test لديهم مرضى لمقارنة التكررات المتوقعة لسبب البيلة البروتينية لديهم عن التكررات الفعلية نجد فارقاً مهماً إحصائياً بين التكررات المتوقعة والتكررات

الفعلية، فارقاً إيجابياً لصالح FSGS وذلك على حساب الأسباب الأخرى إذ بلغت قيمة (P): 0.008 =P-Value ، أما مرضى NPU ( المجموعة د ) فبتطبيق اختبار مربع كاي Chi Square Test لديهم مرضى لمقارنة التكررات المتوقعة لسبب البيلة البروتينية النفروزية لديهم عن التكررات الفعلية لم نجد فارقاً مهماً إحصائياً بين التكررات المتوقعة والتكررات الفعلية إذ بلغت قيمة (P): 0.051 = P-Value .

– من الأهمية بمكان أن نذكر أنَّ متوسط البيلة البروتينية خلال 24 ساعة كان أعلى عند مرضى NS مقارنة بمرضى NPU حيث كانت 6444 mg و 4993 mg على التوالي بفارق مهم إحصائياً لصالح NS ، أما متوسط كرياتينين المصل فكان أعلى عند مرضى NPU مقارنة بمرضى NS حيث كان 2.2 mg\dl و 1.59 mg\dl على التوالي ، بفارق مهم إحصائياً لصالح NPU .

– كلا الجنسين يُصاب بـ NS و NPU بنسب متقاربة ودون أن يوجد فارقاً مهماً إحصائياً ، إلا أنَّ التشخيص النسيجي قد يختلف تبعاً للجنس ، فضمن دراستنا كانت نسبة الإناث 77.14% من إجمالي مرضى LN ، بالمقابل هنالك تقارب بين إصابة الذكور والإناث بـ FSGS بنسبة ( 51.22% مقابل 49.78% ) على التوالي ، أما بالنسبة لمرضى MN فهناك ميل أكثر لإصابة الذكور حيث شكل الذكور 71.43% من إجمالي مرضى MN .

– قد تترافق كلٌ من المتلازمة النفروزية والبيلة البروتينية النفروزية مع وجود البيلة الدموية المجهرية في فحص البول، وهي أعلى عند مرضى NPU ( 65.22% ) مقارنة بمرضى NS ( 53.27% ) ، ويوجد فارقاً مهماً إحصائياً لصالح NPU ، وهي لا تشير بالضرورة إلا تشخيص نسيجي معين .

– قد تترافق كلٌ من NS و NPU مع وجود ارتفاع التوتر الشرياني ، إلا أنَّ نسبة انتشاره كانت أعلى عند مرضى NPU ( 50.72%) مقارنة بمرضى NS (24.30%) ويوجد فارقاً مهماً إحصائياً لصالح NPU ، وقد يفيد في التوجه لنمط نسيجي معين ، فمثلاً ضمن دراستنا كانت نسبة مرضى FSGS ( 24.60% ) من مجمل المرضى الذين لديهم ارتفاع توتر شرياني في كلتا المجموعتين ، أما نسبة مرضى MN من هؤلاء المرضى ( 21.31% ) .

– الداء السكري أقل ترافقاً مع NS و NPU ، ولا يوجد فارقاً إحصائياً بين المجموعتين ، وهو غالباً مرتبط باعتلال الكلية

السكري ، وقد يترافق مع الأنماط النسيجية الأخرى .

– يجب التنويه إلى أنَّ اعتلال الكلية الذأبي LN له عدة أنماط نسيجية ، وكان أشيعها النمط 4 بنسبة (48.57%) من مجمل مرضى الذأب الكلوي ضمن الدراسة

– بالمقارنة مع الدراسات العالمية نجد مايلي :

1. دراسة نُشِرت في الصين 2017 م [8]

(Causes of nephrotic syndromes and nephrotic range proteinuria are different in adult Chinese patients: a single centre study over 33 years)

قام الباحث Jack Kit –Chung وزملاؤه ، في مستشفى Wales في مدينة هونغ كونغ ، بإجراء دراسة ذات أثر رجعي على 1820مريضاً ( أعمارهم 16 سنة فما فوق ) خلال الفترة ( 2015 – 1983 ) ،

وشملت مجموعتين: الأولى ( 982 نفروز ) ، والثانية ( 838 بيلة بروتينية نفروزية) وكانت النتائج على النحو التالي:

أشيع أسباب **المتلازمة النفروزية** : MCD (33.3%) يليه MN (23.6%) يليه LN (12.8%)، أما أشيع أسباب **البيلة البروتينية النفروزية** : LN (27.4%) يليه IgAN (21.4%) يليه DN (9.3%) ، وفي المجموعات العمرية المختلفة كان MCD هو الأشيع لدى البالغين الصغار أما MN فكان الأشيع لدى المسنين ، أما مرضى NPU فكان LN هو الاشيع في الفئات العمرية دون 60عاماً ، وخلصت الدراسة إلى أنَّ أسباب NS **تختلف** عن أسباب NPU ، وربما تعتبران ( NS و NPU ) كيانين مستقلين عن بعضهما ، ولكل كيان هوية نسيجية مرضية خاصة مميزة له .

2. دراسة نُشرت في الصين 2010 م [7]

(Normoalbuminaemia is associated with IgA nephropathy in primary glomerulopathy with nephrotic range proteinuria in Chinese patient)

قام الباحث Chen M وزملاؤه، في مستشفى Peking بإجراء دراسة ذات أثر رجعي على 780 مريضاً ( أعمارهم 18 سنة فما فوق ) خلال الفترة ( 2007 – 1998 ) ، وشملت مجموعتين : الأولى ( 577 نفروز ) ،

والثانية ( 203 بيلة بروتينية نفروزية ) ، وكانت النتائج على النحو الآتي: أشيع **أسباب المتلازمة النفروزية** : MCD (33.3%) يليه MN (32.6% ) يليه IgAN (17.2%) ، أما أشيع **أسباب البيلة البروتينية النفروزية** : IgAN (66%) يليه MN (16.7%) يليه MPGN (7.4%) ، وخلصت هذه الدراسة إلى مدى ارتباط IgAN مع NPU كتشخيص تفريقي مهم لدى هؤلاء المرضى .

3 . دراسة نُشِرت في الصين 2011 [3]

(The renal histopathological spectrum of patients with nephrotic syndrome: an analysis of 1523 patients in a single Chinese centre)

قام الباحث Zhou FD وزملاؤه بإجراء دراسة بأثر رجعي على 1920 مريضاً (14سنة فما فوق ) خلال الفترة (2007 – 1993) وكان المرضى ضمن مجموعتين : الأولى ( 1523 نفروز ) والثانية (397 بيلة بروتينية نفروزية ) وكانت النتائج على النحو التالي : أشيع **أسباب المتلازمة النفروزية** MN ( 20.7%) يليه MCD (20.4%) يليه LN (16%) ، أشيع **أسباب البيلة البروتينية النفروزية** IgAN (35.7%) يليه MN (18.4%) يليه LN (9.1%) .

4. دراسة نُشِرت في البرازيل2010 [6]

(An overwiew on frequency of renal biopsy diagnosis in Barzil: clinical and pathological patterns based on 9617 native kidney biopsies)

قام الباحث Polito MG وزملاؤه بإجراء دراسة ذات أثر رجعي ، شملت هذه الدراسة 9617 مريضاً من مرضى المتلازمة النفروزية بمختلف الأعمار خلال الفترة من 1993 وحتى 2007 .

وكانت النتائج على النحو الآتي : أشيع سبب هو FSGS (24.6%) يليه MN (20.7%) يليه IgAN (20.1%)

5. دراسة نُشِرت في إسبانيا 2004 [2]:

(Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain)

قام الباحث Rivera F وزملاؤه بإجراء دراسة ذات أثر رجعي ، شملت هذه الدراسة 9378 مريضاً من مرضى المتلازمة النفروزية خلال الفترة منذ 1994 وحتى 2001 ، وتم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات الأولى ( أقل من 15 عاماً ) والثانية ( 65 – 15عاماً ) والثالثة ( أكبر من 65 عاماً )، وبدراسة أسباب النتائج في مجموعتي المرضى 2 و 3 – بعد استبعاد مرضى المجموعة الأولى وهم 263 مريض – كانت على النحو الآتي :

مجموعة 2: أشيع سبب MN (24.2%) يليه MCD (15.7%) يليه LN (13.6%)

مجموعة 3 : أشيع سبب MN (28%) يليه Amyloidosis (17.2%) يليه MCD (12.3%)

الجدول 12 : مقارنة أسباب NS بين الدراسات

| التسلسل | دراستنا 2023 | الدراسة الصينية 2017 | الدراسة الصينية 2010 | الدراسة الصينية 2011 | الدراسة البرازيلية 2010 | الدراسة الإسبانية 2004 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | أقل من 65 | أكبر من 65 |
| 1 | MN 24.30% | MCD 33.3% | MCD 33.3% | MN 20.7% | FSGS 24.6% | MN 24.2% | MN 28% |
| 2 | FSGS 23.36% | MN 23.6% | MN 32.6% | MCD 20.4% | MN 20.7% | MCD 15.7% | Amyloidosis 17.2% |
| 3 | LN 21.49% | LN 12.8% | IgAN 17.2% | LN 16% | IgAN 20.1% | LN 13.6% | MCD 12.3% |

| الجدول 13: مقارنة أسباب NPU بين الدراسات | | | | |
|---|---|---|---|---|
| التسلسل | دراستنا 2023 | الدراسة الصينية 2017 | الدراسة الصينية 2010 | الدراسة الصينية 2011 |
| 1 | 23.19% FSGS | 27.4% LN | 66% IgAN | 35.7% IgAN |
| 2 | 17.39% LN | 21.4% IgAN | 16.7% MN | 18.4% MN |
| 3 | 13.04% MN | 9.3% DN | 7.4% MPGN | 9.1% LN |

**المحددات والمعوقات :**

أجريت الدراسة ضمن مركز وحيد ( مستشفى الأسد الجامعي بدمشق ) دون المشافي الأخرى ، لذا لا يمكن تعميم النتائج على كل مرضى NS و NPU في سورية ، لذلك يفضل أن يجرى مثل هذه الدراسة في باقي المشافي ، بالإضافة إلى أنَّ هذه الدراسة لم تميّز بين الأسباب البدئية والثانوية لكل مرض من الأمراض التي ذُكرت بل اكتفت بالتشخيص النسيجي .

**الخلاصة والمقترحات :**

أظهرت دراستنا وجود تشابه بين أسباب المتلازمة النفروزية و أسباب البيلة البروتينية النفروزية لدى البالغين في النتائج النسيجية المرضية ، لكنَّ هذه الأسباب تختلف في نسب شيوعها بين المجموعتين ، وتختلف تبعاً للفئات العمرية بشكل أساسي ، وتبعاً للجنس بشكل ثانوي ، كما أظهرت مدى ارتباط ارتفاع التوتر الشرياني بالأمراض الكبية المختلفة ، ولكننا نبقى بحاجة إلى دراسات أوسع تشمل باقي المراكز في سورية للوصول إلى نسب الشيوع بشكل أدق .

**الباب الثالث : الملاحق :**

**الموافقة المستنيرة :**

نحن بصدد إجراء بحث علمي حول المقارنة بين أسباب المتلازمة النفروزية والبيلة البروتينية النفروزية عند البالغين اعتماداً على نتجة خزعة الكلية .

ندعوك إلى المشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول ذلك أو رفضه ، لكن قبل أن تأخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات الآتية :

- في حال الموافقة على المشاركة ، سيتم الإطلاع على استمارة خزعة الكلية الخاصة بك والتي هي ضمن أرشيف شعبة أمراض الكلية في المستشفى .
- سيتم أخذ المعلومات الآتية من الاستمارة : الاسم والعمر والجنس – كمية ألبومين المصل – كمية بروتين بول 24 ساعة – قيمة كرياتينين المصل – وجود البيلة الدموية في فحص البول والراسب – وجود سوابق مرضية مثل ارتفاع التوتر الشرياني أو الداء السكري ، إضافة إلى نتيجة خزعة الكلية .
- سيطلع على المعلومات السابقة الباحث والمشرف عليه فقط ، وذلك بموافقة إدارة المستشفى .
- بعد الانتهاء من البحث لن تُنشر أي معلومة متعقلة بك ذات طابع شخصي .
- في حال الموافقة على المشاركة يُرجى التوقيع أسفل الورقة .

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكان لديَّ الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة لذا أعلن موافقتي على الاشتراك في هذه الدراسة .

اسم المشارك أو من ينوب عنه : ---------- توقيع المشارك أو من ينوب عنه : ----------

اسم الباحث : طالب الدراسات العليا معاذ محمد الشلبي توقيع الباحث : ----------

الشكل 6: نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة
استمارة بحث علمي

**المقارنة بين أسباب المتلازمة النفروزية والبيلة البروتينية النفروزية عند البالغين اعتماداً على نتيجة خزعة الكلية**

طالب الدراسات العليا معاذ محمد الشلبي

| | |
|---|---|
| الاسم : | |
| الجنس : | العمر : |
| الهاتف : | السكن : |
| السوابق المرضية : | |
| ارتفاع التوتر الشرياني : يوجد – لا يوجد | الداء السكري : يوجد – لا يوجد |
| كرياتينين المصل : -------- mg\dl | ألبومين المصل : -------- g\dl |
| هل يوجد بيلة دموية مرافقة في فحص البول والراسب : يوجد – لا يوجد | |
| كمية البيلة البروتينية ضمن جمع بول 24 ساعة : ---------- mg\24 h | |
| نتيجة خزعة الكلية : | |
| تاريخ إجراء الخزعة : / / 20 | |

الشكل 7 : نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث

**الباب الرابع : المراجع ( References )**

1. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al**; ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Renal Biopsy in 2015 - From Epidemiology to Evidence-Based Indications** Am J Nephrol. 2016;43(1):1-19.

2. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R**; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain.** Kidney Int. 2004; 66: 898

3. Zhou FD, Shen HY, Chen M, et al. **The renal histopathological spectrum of patients with nephrotic syndrome:** an analysis of 1523 patients in a single Chinese centre. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26: 3993-7.

4. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, et al; **Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis;** Committee for Kidney Disease Registry; Japanese Society of Nephrology. Japan renal biopsy registry and Japan kidney disease registry: committee report for 2009 and 2010. Clin Exp Nephrol 2013;17:155-173.

5. Chang JH, Kim DK, Kim HW, et al. **Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults:** a review of 20 years of experience. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24: 2406-10

6. Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. **An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil:** clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. Nephrol Dial Transplant 2010; 25 :490-496.

7. Chen M, Zhou FD, Zhao MH, Wang HY. **Normoalbuminaemia is associated with IgA nephropathy in primary glomerulopathy with nephrotic-range proteinuria in Chinese patients**. Nephrol Dial Transplant. 2011 Apr;26(4):1247-52

8.Ng ,Jack Kit –Chung , Terry King – Wing , Lai , Fernand Mac – Moune et al , **Causes of nephrotic syndromes and nephrotic range proteinuria are different in adult Chinese patients : a single centre study over 33 years** ,2017 [ PubMed]

9. Tapica C , Bashir K . **Nephrotic syndrome** 2019 Jan [Med Line ]

10. Cameron JS, Hicks J. **The origins and development of the concept of a "nephrotic syndrome."** Am J Nephrol2002;22:240-7. [PubMed] [Google Scholar]

11. Hull RP, Goldsmith DJ. **Nephrotic syndrome in adults.** BMJ. 2008;336(7654):118–1189.

12. Siddall EC, Radhakrishnan J**. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome**. Kidney Int. 2012;82(6):635–642.

13. Kodner C. **Diagnosis and Management of Nephrotic Syndrome in Adults.** Am Fam Physician. 2016; 93 (6): p.479-85.

14. Doucet C, Mooser V, Gonbert S, et al. **Lipoprotein(a) in the Nephrotic Syndrome:** Molecular Analysis of Lipoprotein(a) and Apolipoprotein(a) Fragments in Plasma and Urine. J Am Soc Nephrol. 2000; 11 (3): p.507-513.

15. Xueping Wu , Lei Liu , Yaling Guo et al . **Clinical value of serum anti PLA2R antibody in the diadnosis and monitoring of primary membranous nephropathy in adults** . International Journal of Nephrology and Renovascular Disease . 2018

16. Mazdak A . Khaligi , W.Dean Wallace , and Miguel F. Plama – Diaz .**Amyloid nephropathy** . Clinical Kidney Journal 2014

17. Kayali F, Najjar R, Aswad F, Matta F, Stein PD. **Venous thromboembolism in patients hospitalized with nephrotic syndrome**. Am J Med. 2008;121(3):226–230.

18. Pincus KJ, Hynicka LM. **Prophylaxis of thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome**. Ann Pharmacother. 2013;47(5):725–734.

19. Wu HM, Tang JL, Cao L, Sha ZH, Li Y. **Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome**. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(4):CD003964.

20. Floege J. **Introduction to glomerular disease:** clinical presentations. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology.

21. Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L**. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome.** Cochrane Database Syst Rev. 2013;(12):CD005425

22. **Furosemide dosage.** Drugs.com. http://www.drugs.com/dosage/furosemide.html. Accessed January 13, 2016.

23. Mahmoodi BK, Mulder AB, Waanders F, et al. **The impact of antiproteinuric therapy on the prothrombotic state in patients with overt proteinuria**. J Thromb Haemost. 2011;9(12):2416–2423.

24. Chen Y, Schieppati A, Chen X, et al**. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome.** Cochrane Database Syst Rev. 2014;(10):CD004293

25. McQuarrie EP, Stirling CM, Geddes CC. **Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome**. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(1):235–242.

26. Korbet SM. **Treatment of primary FSGS in adults**. J Am Soc Nephrol. 2012;23(11):1769–1776.

27.Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. **Minimal Change Disease**. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Feb 7. 12 (2):332-345.

28.Zamora G, Pearson-Shaver AL. **Minimal Change Disease**.

29.Waldman M, Crew RJ, Valeri A, et al. **Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes**. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 May. 2(3):445-53

30.Kontchou LM, Liccioli G, Pela I. **Blood pressure in children with minimal change nephrotic syndrome during oedema and after steroid therapy:** the influence of familial essential hypertension. Kidney Blood Press Res. 2009. 32(4):258-62

31.Tang HL, Chu KH, Mak YF, et al. **Minimal change disease following exposure to mercury-containing skin lightening cream**. Hong Kong Med J. 2006 Aug. 12(4):316-8.

32.Audard V, Larousserie F, Grimbert P, et al**. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma:** report of 21 cases and review of the literature. Kidney Int. 2006 Jun. 69(12):2251-60. [QxMD MEDLINE Link].

33.Humphreys BD, Vanguri VK, Henderson J, Antin JH. **Minimal-change nephrotic syndrome in a hematopoietic stem-cell transplant recipient**. Nat Clin Pract Nephrol. 2006 Sep. 2(9):535-9; quiz 540. [QxMD MEDLINE Link].

34.Swartz SJ, Eldin KW, Hicks MJ, Feig DI. **Minimal change disease with IgM+ immunofluorescence: a subtype of nephrotic syndrome**. Pediatr Nephrol. 2009 Jun. 24(6):1187-92. [QxMD MEDLINE Link].

35.Keskar V, Jamale TE, Kulkarni MJ, Kiggal Jagadish P, Fernandes G, Hase N. **Minimal-change disease in adolescents and adults: epidemiology and therapeutic response.** Clin Kidney J. 2013 Oct. 6 (5):469-72. [QxMD MEDLINE Link].

36. **Kidney disease: improving Global Outcomes . Clinical practice guidelines for Glomerulonephritis**. Kidney int Suppel. 2013 ;2 : 181 - 185 .

37. Melocoton TL , kamil ES , Cohen AH , Fine RN . **Long term Cyclosporine A treatment of steroid - resistant and steroid - dependent Nephrotic syndrome.**
Am J kidney Dis 1991 ; 18 (5) : 583 - 588

38.Medjeral-Thomas NR, Lawrence C, Condon M, Sood B, Warwicker P, Brown H, et al. **Randomized, Controlled Trial of Tacrolimus and Prednisolone Monotherapy for Adults with De Novo Minimal Change Disease:** A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Feb 7. 15 (2):209-218. [QxMD MEDLINE Link].

39.Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, et al. **Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome.** Pediatr Nephrol. 2009 Nov. 24(11):2177-85. [QxMD MEDLINE Link].

40.Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, et al. **Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome** : workshop recommendations. Kidney Int. 2007 Dec. 72(12):1429-47. [QxMD MEDLINE Link].

41.Hansrivijit P, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ghahramani N. **Rituximab therapy for focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease in adults**: a systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2020 Apr 15. 21 (1):134.

42.Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, Savage CO, Howie AJ, Adu D. **Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome**. Nephrol Dial Transplant. 2002 Nov. 17(11):2011-3. [QxMD MEDLINE Link].

43.Donia AF, Amer GM, Ahmed HA, Gazareen SH, Moustafa FE, Shoeib AA, et al. **Levamisole: adjunctive therapy in steroid dependent minimal change nephrotic children.** Pediatr Nephrol. 2002 May. 17 (5):355-8. [QxMD MEDLINE Link]

44.Fenton A, Smith SW, Hewins P. **Adult minimal-change disease: observational data from a UK centre on patient characteristics, therapies, and outcomes**. BMC Nephrol.

2018 Aug 16. 19 (1):207. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

45.Rosenberg AZ, Kopp JB. **Focal Segmental Glomerulosclerosis.** Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Mar 7. 12 (3):502-517. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

46.Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA, et al**. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans**. Kidney Int. 2009 Jan 28.

47. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. **Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults**. Kidney Int. 2011 Oct. 80(8):868-78.

48. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. **The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature**. Nephrol Dial Transplant. 2011 Feb. 26

49.Thomas DB**. Focal segmental glomerulosclerosis: a morphologic diagnosis in evolution**. Arch Pathol Lab Med. 2009 Feb. 133(2):217-23. [QxMD MEDLINE Link].

50.D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. **Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis:** a working proposal. Am J Kidney Dis. 2004 Feb. 43 (2):368-82. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

51. D'Agati VD, Alster JM, Jennette JC, Thomas DB, Pullman J, Savino DA. **Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes**. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Mar. 8(3):399-406. [QxMD MEDLINE Link].

52 .Winston JA, Burns GC, Klotman PE. **The human immunodeficiency virus (HIV) epidemic and HIV-associated nephropathy**. Semin Nephrol. 1998 Jul. 18(4):373-7.

53.D'Agati VD. **The spectrum of focal segmental glomerulosclerosis:** new insights. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2008 May. 17(3):271-81. [QxMD MEDLINE Link].

54. Rao TKS, Nicastri AD, Friedman EA. **The nephropathies of drug addiction and acquired immunodeficiency syndrome.** Renal Pathology. New York, NY: JB Lippincott; 1989. 340-56.

55. Chandra P, Kopp JB. **Viruses and collapsing glomerulopathy:** a brief critical review. Clin Kidney J. 2013 Feb. 6 (1):1-5. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

56. Verani RR. **Obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis: pathological features of the lesion and relationship with cardiomegaly and hyperlipidemia**. Am J Kidney Dis. 1992 Dec. 20(6):629-34. [QxMD MEDLINE Link].

57. Mele C, Iatropoulos P, Donadelli R, et al. **mutations and childhood familial focal segmental glomerulosclerosis**. N Engl J Med. 2011 Jul 28. 365(4):295-306.

58. Korbet SM. **Treatment of primary FSGS in adults**. J Am Soc Nephrol. 2012 Nov. 23(11):1769-76. [QxMD MEDLINE Link].

59**. [Guideline] Kidney Disease/Improving Global Ooutcomes. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis (GN).** Kidney Int. June 2012. 2

60. Laurin LP, Gasim AM, Poulton CJ, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, et al. **Treatment with Glucocorticoids or Calcineurin Inhibitors in Primary FSGS**. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Mar 7. 11 (3):386-94. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

61. Jordana B. Cohen, Jonathan J Hogan**. Rethinking first line immunosuppression for Idiopathic FSGS**. Clin J Am Soc Nephrol. 2016. 11:372-373.

62. Ramachandran R, Kumar V, Rathi M, Nada R, Jha V, Gupta KL, et al**. Tacrolimus therapy in adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome due to a focal segmental glomerulosclerosis single-center experience.** Nephrol Dial Transplant. 2014 Oct. 29(10):19

63. Garrouste C, Canaud G, Büchler M, Rivalan J, Colosio C, Martinez F, et al**. Rituximab for Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis After Kidney Transplantation: Clinical Outcomes**. Transplantation. 2016 Apr 13. 17 (2):79-82.

64. Ruggenenti P, Ruggiero B, Cravedi P, Vivarelli M, Massella L, et al. **Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome**. J Am Soc Nephrol. 2014 Apr. 25 (4):850-63. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

65. Han KH, Kim SH. **Recent Advances in Treatments of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis in Children**. Biomed Res Int. 2016. 2016:3053706.

66. Beer A, Mayer G, Kronbichler A. **Treatment Strategies of Adult Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis:** A Systematic Review Focusing on the Last Two Decades. Biomed Res Int. 2016. 2016:4192578. [QxMD MEDLINE Link].

67. Hogan J, Bomback AS, Mehta K, Canetta PA, Rao MK, Appel GB, et al. **Treatment of idiopathic FSGS with adrenocorticotropic hormone gel**. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Dec. 8 (12):2072-81. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

68. Del Rio M, Kaskel F. **Evaluation and management of steroid-unresponsive nephrotic syndrome**. Curr Opin Pediatr. 2008 Apr. 20(2):151-6. [QxMD MEDLINE Link].

69. Ramachandran R, Kaundal U, Girimaji N, Rakha A, Rathi M, Gupta KL, Kohli HS, Jha V. **Regulatory B Cells Are Reduced and Correlate With Disease Activity in Primary Membranous Nephropathy**. Kidney Int Rep. 2020 Jun;5(6):872-878.

70. Ronco P, Debiec H**. Molecular Pathogenesis of Membranous Nephropathy**. Annu Rev Pathol. 2020 Jan 24;15:287-313. [PubMed]

71. Sethi S, Debiec H, Madden B, Charlesworth MC, Morelle J, Gross L, Ravindran A, Buob D, Jadoul M, Fervenza FC, Ronco P.**Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy.** Kidney Int. 2020 Jan;97(1):163.

72. Couser WG. **Primary Membranous Nephropathy.** Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Jun 07;12(6):983-997. [PMC free article] [PubMed]

73. Keri KC, Blumenthal S, Kulkarni V, Beck L, Chongkrairatanakul T. **Primary membranous nephropathy**: comprehensive review and historical perspective. Postgrad Med J. 2019 Jan;95(1119):23-31. [PubMed]

74. Menon S, Valentini RP. **Membranous nephropathy in children: clinical presentation and therapeutic approach**. Pediatr Nephrol. 2010 Aug;25(8):1419-28.

75. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. **Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment**. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 May;3(3):905-19. [PubMed]

76. Alawieh R, Brodsky SV, Satoskar AA, Nadasdy T, Parikh SV, Rovin B, Cassol CA. **Membranous Nephropathy With Crescents.** Kidney Int Rep. 2020 Apr;5(4):537-541.

77.Mathieson PW. **Membranous nephropathy.** Clin Med (Lond). 2012 Oct;12(5):461-6.

78.Zhang LJ, Zhang Z, Li SJ, Meinel FG, Nance JW, Zhou CS, Zhao YE, Schoepf UJ, Lu GM. **Pulmonary embolism and renal vein thrombosis in patients with nephrotic syndrome:** prospective evaluation of prevalence and risk factors with CT. Radiology. 2014 Dec;273(3):897-906. [PubMed]

79. Bomback AS, Fervenza FC. **Membranous Nephropathy: Approaches to Treatment**. Am J Nephrol. 2018;47 Suppl 1:30-42. [PubMed]

80. Cattran D, Brenchley P. **Membranous nephropathy: thinking through the therapeutic options**. Nephrol Dial Transplant. 2017 Jan 01;32(suppl_1):i22-i29. [PubMed]

81. Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG, Kshirsagar AV, Falk RJ, Nachman PH. **Rituximab therapy for membranous nephropathy**: a systematic review. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Apr;4(4):734-44. [PMC free article] [PubMed]

82. Goździk M, Płuciennik A, Zawiasa-Bryszewska A, Nowicka M, Nowicka Z, Wągrowska-Danilewicz M, Kurnatowska I. **Acute Kidney Injury Following Exposure to Calcineurin Inhibitors in a Patient with Idiopathic Membranous Nephropathy**. Drug Saf Case Rep. 2019 Oct 05;6(1):9. [PMC free article] [PubMed]

83. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC., Toronto Glomerulonephritis Registry Group**. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission**. Kidney Int. 2004 Sep;66(3):1199-205. [PubMed]

84. Zhang XD, Cui Z, Zhang MF, Wang J, Zhang YM, Qu Z, Wang X, Huang J, Wang F, Meng LQ, Cheng XY, Wang SX, Liu G, Zhao MH**. Clinical implications of pathological features of primary membranous nephropathy**. BMC Nephrol. 2018 Aug 28;19(1):215.

85. Lu W, Gong S, Li J, Wang Y. **Clinicopathological features and prognosis in patients with idiopathic membranous nephropathy with hypertension**. Exp Ther Med. 2020 Apr;19(4):2615-2621. [PMC free article] [PubMed]

86. Sethi S, Fervenza FC. **Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity.** N Engl J Med. 2012 Mar 22. 366(12):1119-31. [QxMD MEDLINE Link].

87. Garam N, Prohászka Z, Szilágyi Á, et al. **C4 nephritic factor in patients with immune-complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis and C3-glomerulopathy**. Orphanet J Rare Dis. 2019 Nov 8. 14 (1):247.

88. Varade WS, Forristal J, West CD. **Patterns of complement activation in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis, types I, II, and III.** Am J Kidney Dis. 1990 Sep. 16(3):196-206. [QxMD MEDLINE Link].

89. Levy Y, George J, Yona E, et al. **Partial lipodystrophy, mesangiocapillary glomerulonephritis, and complement dysregulation**. An autoimmune phenomenon. Immunol Res. 1998 Aug. 18(1):55-60. [QxMD MEDLINE Link].

90. Walker PD. **Dense deposit disease:** new insights. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2007 May. 16(3):204-12. [QxMD MEDLINE Link].

91. Licht C, Schlötzer-Schrehardt U, Kirschfink M, et al. **MPGN II-genetically determined by defective complement regulation?**. Pediatr Nephrol. 2007 Jan. 22(1):2-9.

92. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Vrana JA, Nasr SH. **C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up**. Kidney Int. 2012 Aug. 82(4):465-73. [QxMD MEDLINE Link].

93. Sethi S, Nester CM, Smith RJ. **Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion**. Kidney Int. 2012 Mar. 81(5):434-41.

94. Nargund P, Kambham N, Mehta K, Lafayette RA**. Clinicopathological features of membranoproliferative glomerulonephritis under a new classification**. Clin Nephrol. 2015 Dec. 84 (12):323-30. [QxMD MEDLINE Link].

95. Neary JJ, Conlon PJ, Croke D, et al**. Linkage of a gene causing familial membranoproliferative glomerulonephritis type III to chromosome 1**. J Am Soc Nephrol. 2002 Aug. 13(8):2052-7. [QxMD MEDLINE Link].

96. Izzedine H, Sene D, Cacoub P, et al. **Kidney diseases in HIV/HCV-co-infected patients. AIDS**. 2009 Jun 19. 23(10):1219-26. [QxMD MEDLINE Link].

97. Masai R, Wakui H, Komatsuda A, et al. **Characteristics of proliferative glomerulo-nephritis with monoclonal IgG deposits associated with membranoproliferative features**. Clin Nephrol. 2009 Jul. 72(1):46-54. [QxMD MEDLINE Link].

98. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, et al. **Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits**. J Am Soc Nephrol. 2009 Sep. 20(9):2055-64.

99. Appel GB, Cook HT, Hageman G, et al. **Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update**. J Am Soc Nephrol. 2005 May. 16(5):1392-403.

100. **[Guideline] Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.**

**KDIGO**. Available at https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management: December 17, 2019.

101. Braun MC, West CD, Strife CF. **Differences between membranoproliferative glomerulonephritis types I and III in long-term response to an alternate-day prednisone regimen**. Am J Kidney Dis. 1999 Dec. 34(6):1022-32.

102. Smith RJ, Alexander J, Barlow PN, et al**. New approaches to the treatment of dense deposit disease**. J Am Soc Nephrol. 2007 Sep. 18(9):2447-56. [QxMD MEDLINE Link].

103. Cattran DC, Cardella CJ, Roscoe JM, et al**. Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis**. Kidney Int. 1985 Feb. 27(2):436-41.

104. Faedda R, Satta A, Tanda F, Pirisi M, Bartoli E. **Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis**. Nephron. 1994. 67(1):59-65.

105. Bagheri N, Nemati E, Rahbar K, Nobakht A, Einollahi B, Taheri S. **Cyclosporine in the treatment of membranoproliferative glomerulonephritis**. Arch Iran Med. 2008 Jan. 11(1):26-9. [QxMD MEDLINE Link].

106. Bhat P, Weiss S, Appel GB, Radhakrishnan J. **Rituximab treatment of dysproteinemias affecting the kidney**: a review of three cases. Am J Kidney Dis. 2007 Oct. 50(4):641-4. [QxMD MEDLINE Link].

107. Vilayur E, Trevillian P, Walsh M. **Monoclonal gammopathy and glomerulopathy associated with chronic lymphocytic leukemia**. Nat Clin Pract Nephrol 2009 Jan 5(1):54-8

108. Guiard E, Karras A, Plaisier E, Duong Van Huyen JP, Fakhouri F, Rougier JP. **Patterns of noncryoglobulinemic glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits: correlation with IgG subclass and response to rituximab**. Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Jul. 6(7):1609-16. [QxMD MEDLINE Link].

109. Ruggenenti P, Daina E, Gennarini A, Carrara C, Gamba S, Noris M, et al**. C5 Convertase Blockade in Membranoproliferative Glomerulonephritis**: A Single-Arm Clinical Trial. Am J Kidney Dis. 2019 Aug. 74 (2):224-238. [QxMD MEDLINE Link].

110. Garini G, Allegri L, Vaglio A, et al. **Hepatitis C virus-related cryoglobulinemia and glomerulonephritis**: pathogenesis and therapeutic strategies. Ann Ital Med Int. 2005 Apr-

Jun. 20(2):71-80. [QxMD MEDLINE Link].

111. **IgA nephropathy.** Nat Rev Dis Primers. 2016 Feb 11. 2:16002.

112. Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. **IgA Nephropathy:** Core Curriculum 2021. Am J Kidney Dis. 2021 Sep. 78 (3):429-441. [QxMD MEDLINE Link].

113. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. **IgA Nephropathy**. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Apr 3. 12 (4):677-686. [QxMD MEDLINE Link].

114. Wyatt RJ, Julian BA, Baehler RW, et al. **Epidemiology of IgA nephropathy in central and eastern Kentucky for the period 1975 through 1994**. Central Kentucky Region of the Southeastern United States IgA Nephropathy DATABANK Project. J Am Soc Nephrol. 1998 May. 9(5):853-8. [QxMD MEDLINE Link].

115. Walsh M, Sar A, Lee D, et al. **Histopathologic features aid in predicting risk for progression of IgA nephropathy**. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Mar. 5(3):425-30.

116. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. **The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification**. Kidney Int. 2009 Jul 1. [QxMD MEDLINE Link].

117. Haas M, Verhave JC, Liu ZH, Alpers CE, Barratt J, Becker JU, et al. **A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy.** J Am Soc Nephrol. 2017 Feb. 28 (2):691-701. [QxMD MEDLINE Link].

118. Le W, Liang S, Hu Y, Deng K, Bao H, Zeng C, et al**. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy**: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. Nephrol Dial Transplant. 2012 Apr. 27 (4):1479-85.

119. Shen PC, He LQ, Tang Y, et al. **Clinicopathological characteristics and prognostic factors of asymptomatic IgA nephropathy**. J Investig Med. 2010 Mar. 58(3):560-5.

120. Joher N, Gosset C, Guerrot D, Pillebout E, Hummel A, Boffa JJ, et al. **IgA nephropathy in association with inflammatory bowel diseases**: results from a national study and systematic literature review. Nephrol Dial Transplant. 2021 Jan 8.

121. Rollino C, Vischini G, Coppo R. **IgA nephropathy and infections**. J Nephrol. 2016 Aug. 29 (4):463-8. [QxMD MEDLINE Link].

122. In JW, Jung K, Shin S, Park KU, Lee H, Song EY. **Association of HLA-DRB1 and -DQB1 Alleles with Susceptibility to IgA Nephropathy in Korean Patients**. Ann Lab Med. 2022 Jan 1. 42 (1):54-62. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

123. Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K**. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy**. Kidney Int. 2015 Nov. 88 (5):974-89.

124. Floege J, Rauen T, Tang SCW**. Current treatment of IgA nephropathy.** Semin Immunopathol. 2021 Oct. 43 (5):717-728. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

125. Appel GB, Waldman M. **The IgA nephropathy treatment** dilemma. Kidney Int. 2006 Jun. 69(11):1939-44. [QxMD MEDLINE Link].

126. Shoji T, Nakanishi I, Suzuki A, et al. **Early treatment with corticosteroids ameliorates proteinuria, proliferative lesions, and mesangial phenotypic modulation in adult diffuse proliferative IgA nephropathy**. Am J Kidney Dis. 35(2):194-201.

127. Floege J, Feehally J. **Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis**. Nat Rev Nephrol. 2013 Jun. 9 (6):320-7. [QxMD MEDLINE Link].

128. Tang SC, Tang AW, Wong SS, et al. **Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy**. Kidney Int. 2010 Mar. 77(6):543-9

129. [Guideline] Yuzawa Y, Yamamoto R, Takahashi K, Katafuchi R, Tomita M, Fujigaki Y, et al. **Evidence-based clinical practice guidelines for IgA nephropathy** 2014. Clin Exp Nephrol. 2016 Apr 20. 70:S56-62. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

130. Liu LJ, Lv JC, Shi SF, et al. **Oral calcitriol for reduction of proteinuria in patients with IgA nephropathy**: a randomized controlled trial. Am J Kidney Dis. 2012 Jan. 59(1):67-74. [QxMD MEDLINE Link].

131. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA, et al. **A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction**. J Am Soc Nephrol. 2017 Apr. 28 (4):1306-1313.

132. Vecchio M, Bonerba B, Palmer SC, Craig JC, Ruospo M, Samuels JA, et al. **Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy**. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 3. CD003965. [QxMD MEDLINE Link].

133. Zand L, Canetta P, Lafayette R, Aslam N, Jan N, Sethi S, et al**. An Open-Label Pilot Study of Adrenocorticotrophic Hormone in the Treatment of IgA Nephropathy at High Risk of Progression**. Kidney Int Rep. 2020 Jan. 5 (1):58-65.

134. Liu LJ, Yang YZ, Shi SF, Bao YF, Yang C, Zhu SN, et al. **Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in IgA Nephropathy**: A Randomized Controlled Trial. Am J Kidney Dis. 2019 Jul. 74 (1):15-22. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

135. Roccatello D, Ferro M, Cesano G, Rossi D, Berutti S, Salomone M, et al. **Steroid and cyclophosphamide in IgA nephropathy**. Nephrol Dial Transplant. 2000 Jun. 15 (6):833-5.

136. Kovács T, Vas T, Kövesdy CP, Degrell P, Nagy G, Rékási Z, et al. **Effect of tonsillectomy and its timing on renal outcomes in Caucasian IgA nephropathy patients**. Int Urol Nephrol. 2014 Sep 3. [QxMD MEDLINE Link].

137. Watanabe H, Goto S, Kondo D, Takata T, Yamazaki H, Hosojima M, et al**. Comparison of methods of steroid administration combined with tonsillectomy for IgA nephropathy patients**. Clin Exp Nephrol. 2016 May 23. [QxMD MEDLINE Link].

138. Baek CH, Lee JG, Park JH, Kim H, Yang WS, Kim YS, et al. **The clinical outcomes of second kidney transplantation in IgA nephropathy**: a multicenter retrospective study. Clin Nephrol. 2016 Aug. 86 (2):87-93. [QxMD MEDLINE Link].

139.Yung S, Chan TM. **Anti-DNA antibodies in the pathogenesis of lupus nephritis--the emerging mechanisms.** Autoimmun Rev. 2008 Feb. 7(4):317-21. [QxMD MEDLINE Link].

140. Lim SS, Drenkard C. **The Epidemiology of Lupus erthematosus and Related Syndrome**s. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013. 8-24.

141. Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. **Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus**. Arthritis Rheum. 2008 Feb. 58(2):556-62. [QxMD MEDLINE Link].

142. Yap DY, Chan TM. **Lupus Nephritis in Asia: Clinical Features and Management**. Kidney Dis (Basel). 2015 Sep. 1 (2):100-9. [QxMD MEDLINE Link].

143. Pisetsky DS, Gilkeson G, St. Clair EW. **Systemic lupus erythematosus. Diagnosis and treatment**. Med Clin North Am. 1997 Jan. 81(1):113-28. [QxMD MEDLINE Link].

144. Dooley MA. **Clinical and epidemiologic features of lupus nephritis.** Wallace DJ, Hahn BH, eds. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013. 438-54.

145. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB. **The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited**. J Am Soc Nephrol. 2004 Feb. 15(2):241-50. [QxMD MEDLINE Link].

146. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, Danila MI, Zhang J, Bastian HM, et al. **Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis:** LXV, data from a multiethnic US cohort. Arthritis Rheum. 2009 Jun 15. 61 (6):830-9. [QxMD MEDLINE Link].

147. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. **Update on Lupus Nephritis:** Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis. 2020 Aug. 76 (2):265-281. [QxMD MEDLINE Link].

148. Mike Donnelly. **FDA Approves Aurinia Pharmaceuticals' LUPKYNIS™ (voclosporin) for Adult Patients with Active Lupus Nephritis.** PR Newswire. Available at https://www.prnewswire.com

149. Zhang M, Qi C, Zha Y, Chen J, Luo P, Wang L, et al. **Leflunomide versus cyclophosphamide in the induction treatment of proliferative lupus nephritis in Chinese patients**: a randomized trial. Clin Rheumatol. 2019 Mar. 38 (3):859-867.

150. Lightstone L, Hladunewich MA. **Lupus Nephritis and Pregnancy**: Concerns and Management. Semin Nephrol. 2017 Jul. 37 (4):347-353. [QxMD MEDLINE Link].

151. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT. **Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis**. N Engl J Med. 2005 Nov 24. 353(21):2219-28. [QxMD MEDLINE Link].

152. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. **Sequential therapies for proliferative lupus nephritis.** N Engl J Med. 2004 Mar 4. 350(10):971-80. [QxMD MEDLINE Link].

153. Ciruelo E, de la Cruz J, Lopez I, Gomez-Reino JJ. **Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide**. Arthritis Rheum. 1996 Dec. 39(12):2028-34. [QxMD MEDLINE Link].

154. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. **Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis**. N Eng J Med. 2011 Nov 17. 365(20):1886-95

155. [Guideline] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. **2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis**. Ann Rheum Dis. 2020 Mar 27.

156. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, **Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis**. N Engl J Med. 2020 Sep 17. 383 (12):1117-1128. [QxMD MEDLINE Link].

157. Cassia M, Alberici F, Gallieni M, Jayne D. **Lupus nephritis and B-cell targeting therapy**. Expert Rev Clin Immunol. 2017 Oct. 13 (10):951-962.

158. Dall'Era M, Chakravarty E, Wallace D, et al. **Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after atacicept treatment in patients with systemic lupus erythematosus:** results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating trial. Arthritis Rheum. 2007 Dec. 56(12):4142-50. [QxMD MEDLINE Link].

159. Kirou KA, Salmon JE, Crow MK. **Soluble mediators as therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: cytokines, immunoglobulin receptors, and the complement system**. Rheum Dis Clin North Am. 2006 Feb. 32(1):103-19, ix.

160. Gołębiewska J, Dębska-Ślizień A, Bułło-Piontecka B, Rutkowski B. **Outcomes in Renal Transplant Recipients With Lupus Nephritis-A Single-Center Experience and Review of the Literature**. Transplant Proc. 2016 Jun. 48 (5):1489-93.

161. Carriazo S, Vanessa Perez-Gomez M, Ortiz A. **Hypertensive nephropathy**: a major roadblock hindering the advance of precision nephrology. Clin Kidney J. 2020 Aug. 13 (4):504-509. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

162. US Renal Data System. **National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease**. USRDS 2016 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, Md: National Institutes of Health,; 2016. [Full Text].

163. United States Renal Data System. **2020 Annual Data Report. USRDS**. Available at https://adr.usrds.org/2020/end-stage-renal-disease/1-incidence-prevalence-patient-characteristics-and-treatment-modalities. Accessed: June 4, 2021.

164. Moutzouris DA, Herlitz L, Appel GB, et al. **Renal biopsy in the very elderly**. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Jun. 4(6):1073-82. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

165. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. **Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure**. Hypertension. 2003 Dec. 42(6):1206-52.

166. Innes A, Johnston PA, Morgan AG, et al. **Clinical features of benign hypertensive nephrosclerosis at time of renal biopsy**. Q J Med. 1993 Apr. 86(4):271-5.

167. Momoki K, Kataoka H, Moriyama T, Mochizuki T, Nitta K. **Hyperuricemia as a Predictive Marker for Progression of Nephrosclerosis:** Clinical Assessment of Prognostic Factors in Biopsy-Proven Arterial/Arteriolar Nephrosclerosis. J Atheroscler Thromb. 2017 Jun 1. 24 (6):630-642. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

168. Hallan SI, Øvrehus MA, Bjørneklett R, Aasarød KI, Fogo AB, Ix JH. **Hypertensive nephrosclerosis**: wider kidney biopsy indications may be needed to improve diagnostics. J Intern Med. 2021 Jan. 289 (1):69-83. [QxMD MEDLINE Link].

169. Tracy RE, Ishii T. **What is 'nephrosclerosis'**? lessons from the US, Japan, and Mexico. Nephrol Dial Transplant. 2000 Sep. 15(9):1357-66. [QxMD MEDLINE Link].

170. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. **Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk** (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet. 2008 Aug 16. 372(9638):547-53. [QxMD MEDLINE Link].

171. Collier DJ, Poulter NR, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Buch J, et al. **Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA)**. J Hypertens. 2011 Mar. 29(3):583-91. [QxMD MEDLINE Link].

172. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. **Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients**. N Engl J Med. 2008 Dec 4. 359(23):2417-28. [QxMD MEDLINE Link].

173. Tang SC, Chan GC, Lai KN. **Recent advances in managing and understanding diabetic nephropathy**. F1000Res. 2016. 5:[QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

174. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. **Pathologic classification of diabetic nephropathy**. J Am Soc Nephrol. 2010 Apr. 21 (4):556-63. [QxMD MEDLINE Link].

175. UK Prospective Diabetes Study Group. **Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes** (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12. 352(9131):837-53. [QxMD MEDLINE Link].

176. Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W. **Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor**. Diabetes Care. 2007 Jul. 30(7):1862-4. [QxMD MEDLINE Link].

177. Scheen AJ. **Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease**. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013 May. 9(5):529-50. [QxMD MEDLINE Link].

178. Snyder RW, Berns JS. **Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease**. Semin Dial. 2004 Sep-Oct. 17(5):365-70. [QxMD MEDLINE Link].

179. Lamos EM, Younk LM, Davis SN. **Canagliflozin , an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus**. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013 Jun. 9(6):763-75. [QxMD MEDLINE Link].

180. Davidson JA, Brett J, Falahati A, Scott D. **Mild renal impairment and the efficacy and safety of liraglutide**. Endocr Pract. 2011 May-Jun. 17(3):345-55.

181. Young A. **Clinical studies. Adv Pharmacol**. 2005. 52:289-320.

182. Mogensen CE. **The effect of blood pressure intervention on renal function in insulin-dependent diabetes**. Diabete Metab. 1989. 15(5 Pt 2):343-51.

183. Persson F, Rossing P, Reinhard H, Juhl T, Stehouwer CD, Schalkwijk C, et al. **Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria**. Diabetes Care. 2009 Oct. 32(10):1873-9.

184. Zoler ML. **FDA Approves Finerenone (Kerendia) for Slowing CKD in Type 2 Diabetes**. Medscape Medical News. 2021 Jul 12. [Full Text].

185. Chuang E, Hori AM, Hesketh CD, Shorter J. **Amyloid assembly and disassembly**. J Cell Sci. 2018 Apr 13. 131 (8):86-90. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

186. Chiti F, Dobson CM. **Protein misfolding, functional amyloid, and human disease.** Annu Rev Biochem. 2006. 75:333-66. [QxMD MEDLINE Link].

187. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S, et al. **A primer of amyloid nomenclature**. Amyloid. 2007 Sep. 14(3):179-83.

188. Buxbaum JN. **The systemic amyloidoses**. Curr Opin Rheumatol. 2004 Jan. 16(1):67-75

189. Hazenberg BP. **Amyloidosis: a clinical overview**. Rheum Dis Clin North Am. 2013 May. 39(2):323-45. [QxMD MEDLINE Link].

190. Buck FS, Koss MN, Sherrod AE, Wu A, Takahashi M. **Ethnic distribution of amyloidosis: an autopsy study**. Mod Pathol. 1989 Jul. 2(4):372-7.

191. Shin JK, Jung YH, Bae MN, Baek IW, Kim KJ, Cho CS. **Successful treatment of protein-losing enteropathy due to AA amyloidosis with octreotide in a patient with rheumatoid arthritis**. Mod Rheumatol. 2013 Mar. 23(2):406-11. [QxMD MEDLINE Link].

192. Basha HI, Raj E, Bachuwa G. **Cardiac amyloidosis masquerading as biventricular hypertrophy in a patient with multiple myeloma**. BMJ Case Rep. 2013 Jul 29. 2013

193. Saha A, Chopra Y, Theis JD, Vrana JA, Sethi S. **AA amyloidosis associated with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis**. Am J Kidney Dis. 2013 Oct. 62(4):834-8.

194. Cammelli D. **[Extra-articular manifestations of seronegative spondylarthritis].** Recenti Prog Med. 2006 May. 97(5):280-9. [QxMD MEDLINE Link].

195. Bergis M, Dega H, Planquois V, Benichou O, Dubertret L. **Amyloidosis complicating psoriatic arthritis**. Ann Dermatol Venereol. 2003 Nov. 130(11):1039-42.

196. Erten S, Perçinel S, Olmez U, Ensari A, Düzgün N. **Behçet's disease associated with diarrhea and secondary amyloidosis.** Turk J Gastroenterol. 2011 Feb. 22(1):106-7.

197. Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, Gilbertson JA, Bybee A, Russell TL. **AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. Arthritis Rheum**. 2013 Apr. 65(4):1116-21. [QxMD MEDLINE Link].

198. Denis MA, Cosyns JP, Persu A, Dewit O, de Galocsy C, Hoang P. **Control of AA amyloidosis complicating Crohn's disease**: a clinico-pathological study. Eur J Clin Invest. 2013 Mar. 43(3):292-301. [QxMD MEDLINE Link].

199. Silva Júnior GB, Barbosa OA, Barros Rde M, Carvalho Pdos R, Mendoza TR, Barreto DM. **[Amyloidosis and end-stage renal disease associated with leprosy]**. Rev Soc Bras Med Trop. 2010 Jul-Aug. 43(4):474-6. [QxMD MEDLINE Link].

200. Neugebauer C, Graf R. **[Expert opinion problems in the evaluation of osteomyelitis]**. Orthopade. 2004 May. 33(5):603-11; quiz 612. [QxMD MEDLINE Link].

201. Lekpa FK, Ndongo S, Pouye A, Tiendrebeogo JW, Ndao AC, Ka MM. **[Amyloidosis in sub-Saharan Africa].** Med Sante Trop. 2012 Jul-Sep. 22(3):275-8.

202. Akçay S, Akman B, Ozdemir H, Eyüboglu FO, Karacan O, Ozdemir N. **Bronchiectasis-related amyloidosis as a cause of chronic renal failure**. Ren Fail. 2002 Nov. 24(6):815-23. [QxMD MEDLINE Link].

203. Caro-Cuenca MT, Ortega-Salas R, Espinosa-Hernández M. **Renal AA amyloidosis in a Castleman's disease patient**. Blood. 2013 Jul 18. 122(3):458-9. [QxMD MEDLINE Link].

204. Nobata H, Suga N, Itoh A, Miura N, Kitagawa W, Morita H, et al. **Systemic AA amyloidosis in a patient with lung metastasis from renal cell carcinoma. Amyloid**. 2012 Dec. 19(4):197-200. [QxMD MEDLINE Link].

205. Rivera R, Kaul V, DeCross A, Whitney-Miller C. **Primary gastric amyloidosis presenting as an isolated gastric mass**. Gastrointest Endosc. 2012 Jul. 76(1):186-7.

206. Smith GR, Tymms KE, Falk M. **Etanercept treatment of renal amyloidosis complicating rheumatoid arthritis**. Intern Med J. 2004 Sep-Oct. 34(9-10):570-2.

207. Miyagawa I, Nakayamada S, Saito K, Hanami K, Nawata M, Sawamukai N. **Study on the safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, in patients with rheumatoid arthritis complicated with AA amyloidosis**. Mod Rheumatol. 2013 Oct 21.

208. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. **Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options**. J Clin Oncol. 2011 May 10. 29(14):1924-33. [QxMD MEDLINE Link].

209. Sissoko M, Sanchorawala V, Seldin D, Sworder B, Angelino K, Broce M, et al. **Clinical presentation and treatment responses in IgM-related AL amyloidosis**. Amyloid. 2015. 22 (4):229-35. [QxMD MEDLINE Link].

210. Sitia R, Palladini G, Merlini G. **Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis:** targeted therapy?. Haematologica. 2007 Oct. 92(10):1302-7. [QxMD MEDLINE Link].

211. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. **Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis**. Blood. 2007 Jan 15. 109(2):457-64.

212. Picken MM. **Immunoglobulin light and heavy chain amyloidosis AL/AH: renal pathology and differential diagnosis**. Contrib Nephrol. 2007. 153:135-55.

213. Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL, et al. **Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin**: A Prospective, Observational Cohort Study. Circulation. 2016 Jan 19. 133 (3):282-90. [QxMD MEDLINE Link].

214. Floege J, Bartsch A, Schulze M, Shaldon S, Koch KM, Smeby LC. **Clearance and synthesis rates of beta 2-microglobulin in patients undergoing hemodialysis and in normal subjects**. J Lab Clin Med. 1991 Aug. 118(2):153-65. [QxMD MEDLINE Link].

215. Otsubo S, Kimata N, Okutsu I, Oshikawa K, Ueda S, Sugimoto H, et al. **Characteristics of dialysis-related amyloidosis in patients on haemodialysis therapy for more than 30 years**. Nephrol Dial Transplant. 2009 May. 24(5):1593-8.

216. Traut M, Haufe CC, Eismann U, Deppisch RM, Stein G, Wolf G. **Increased binding of beta-2-microglobulin to blood cells in dialysis patients treated with high-flux dialyzers compared with low-flux membranes contributed to reduced beta-2-microglobulin concentrations**. Results of a cross-over study. Blood Purif. 2007. 25(5-6):432-40.

217. Thiene G, Bruneval P, Veinot J, Leone O. **Diagnostic use of the endomyocardial biopsy:** a consensus statement. Virchows Arch. 2013 Jul. 463(1):1-5.

218. Yilmaz M, Unsal A, Sokmen M, Harmankaya O, Alkim C, Kabukcuoglu F, et al. **Duodenal biopsy for diagnosis of renal involvement in amyloidosis**. Clin Nephrol. 2012 Feb. 77(2):114-8. [QxMD MEDLINE Link].

219. Castaño A, Bokhari S, Brannagan TH 3rd, Wynn J, Maurer MS. **Technetium pyrophosphate myocardial uptake and peripheral neuropathy in a rare variant of familial transthyretin (TTR) amyloidosis (Ser23Asn)**: a case report and literature review. Amyloid. 2012 Mar. 19(1):41-6. [QxMD MEDLINE Link].

220. Vandenberghe R, Adamczuk K, Dupont P, Laere KV, Chételat G. **Amyloid PET in clinical practice**: Its place in the multidimensional space of Alzheimer's disease. Neuroimage Clin. 2013. 2:497-511. [QxMD MEDLINE Link].

221. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. **Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis.** N Engl J Med. 2018 Jul 5. 379 (1):11-21. [QxMD MEDLINE Link].

222. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. **Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis**. N Engl J Med. 2018 Jul 5. 379 (1):22-31. [QxMD MEDLINE Link].

223. Montagna G, Cazzulani B, Obici L, Uggetti C, Giorgetti S, Porcari R. **Benefit of doxycycline treatment on articular disability caused by dialysis related amyloidosis**. Amyloid. 2013 Sep. 20(3):173-8. [QxMD MEDLINE Link].

224. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK, Warsame RM, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. **Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Decreased Early Mortality Over Time**. J Clin Oncol. 2018 Mar 20. JCO2017769554. [QxMD MEDLINE Link].

## Abstract

**Background:** Nephrotic syndrome and nephrotic range proteinuria are considred one of the most important indications for Kidney biopsy, as there are many reasons behind them, and the role of Kidney biopsy comes in making the final diagnosis, so it is very important to know what are the different causes of both nephrotic syndrome and nephrotic range proteinuria, especially these patients consititute a significant proportion of the patients admitted to the Division of Nephrology.

**Objective:** Comparing the causes of nephrotic syndrome and nephrotic range proteinuria based on the result of Kidney biopsies, and comparing it with other studies.

**Materials and methods**: The Kidney biopsies of patients with nephrotic syndrome and nephrotic range proteinuria over the past seven years at Al-Assad University Hospital in Damascus , with a total of 176 patients .

A retrospective study was conducted on these patients , and they were divided into two main groups : The first is " nephrotic syndrome " and the second is " nephrotic range proteinuria " and the results were compared between the two groups , then each of the main group was divided into four groups according to age : group A ( 15 – 30 ) years , group B ( 31 – 45 ) years , group C ( 46 – 60 ) years , and group D ( 0ver 60 years old ) , the most commen were identified in each age groups .

The data were analyzed using the SPSS statistical analysis program, and the variable was considred statistically significant when the significance value (P) was less than (0.05).

**Results:** Among 176 patients who underwent a Kidney biopsies, the number of patients with NS and NPU was 107 and 69 respectively, the most common causes of NS was MN (24,30%) , followed by FSGS (23.36%) and LN (21.49%) , while the most common causes of NPU was FSGS (23.19%) , followed by LN (17.39%) and MN (13.04%) .

In the age groups of NS , MCD and LN were the most common in group A , while in the rest of age groups , MN was the most frequent , while in the groups of NPU , LN was the most commen in group A , and in the groups B and C , FSGS was the most commen , in group D , the ratios were similar for different reasons .

**Conclusions:** the causes of NS and NPU in adults are similar in histopathological findings, but they differ in their prevalence rates between the two groups, and according to the age groups within the same group.

**Keywords:** Nephrotic syndrome, Nephrotic range proteinuria

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Damascus University

Faculty of medicine

Department of Internal Medicine

# Comparing the Causes of Nephrotic Syndrome and Nephrotic Range Proteinuria in Adults Depending on the Result of Kidney Biopsy

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requriment

For the Master Degree in Nephrology

By

Mouath Mohammad Alshalabi

Supervisor

Assistant Professor Dr. Qussai Hassan

2023