



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

علاقة التليف الأنبوبى الخلالي مع الوظيفة الكلوية والبييلة البروتينية عند إجراء

خزعة الكلية

Relationship of Tubulointerstitial Fibrosis with Renal

Function and Proteinuria at Biopsy Time

بحث علمي أُعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الباطنة

إعداد طالب الدراسات العليا

محمد خالد السلطان

بإشراف

أ.د. قاسم باشا

2024 م

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وبقبولي:

- أن كل ما ينتج عن البحث والرسالة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث، أو أي جزء منه، نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكنتبات أو مواقع إلكترونية أو غيرها من وسائل النشر).
- ليس هناك أي جزء من هذه الرسالة اقتبس من عمل علمي آخر، أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة، أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع

د. محمد السلطان

كلمة شكر

أقدم بجزيل الشكر للأستاذ الدكتور قاسم باشا لتفضله بالإشراف على رسالتي وتشجيعه الدائم لي وملاحظاته البناءة في إعداد هذه الأطروحة.

كما أتوجه بشكري لجميع أعضاء الهيئة التدريسية والتعليمية في مشافي جامعة دمشق على ما بذلوه من جهود خلال مدة دراستي.

VI	فهرس الأشكال التوضيحية
VII	فهرس الجداول
VIII	قائمة الاختصارات والمصطلحات
X	الملخص
1	الباب الأول: القسم التمهيدي
11	الباب الثاني: القسم النظري
12	الفصل الأول - تشريح الكلية
12	النفرونات
13	القنوات الجامعة
13	الأوعية الدموية الدقيقة
14	الكبيبة (الجسم الكلوي)
15	الأنابيب الكلوية
17	النسيج الخلالي الكلوي
18	الفصل الثاني - الدور المرضي للإصابة الأنبوبية الخلالية
18	أولاً: دور الإصابة الأنبوبية الخلالية في اعتلال الكلية السكري
18	التغيرات الأنبوبية
19	التغيرات الهيموديناميكية الدموية
20	دور الوسائط الالتهابية
20	دور جهاز رينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون (RAS)
21	ثانياً: دور الإصابة الأنبوبية الخلالية في ارتفاع التوتر الشرياني
21	التغيرات الأنبوبية الخلالية
22	دور الخلايا المناعية
23	دور السيتوكينات
24	دور نقص الأكسجة المزمن
25	ثالثاً: دور الإصابة الأنبوبية الخلالية في القصور الكلوي المزمن
25	إصابة الخلايا الأنبوبية القريبة
27	الالتهاب والتليف الخلالي

28	نقص الأكسجة المزمن
29	رابعاً: دور الإصابة الأنبوبية الخلالية في التهابات الكبد والكلية
29	لمحة عامة
29	دور البييلة البروتينية
30	دور تفعيل المتممة
30	دور نقص الأكسجة المزمن
31	خامساً: دور الإصابة الأنبوبية الخلالية لدى مرضى زرع الكلية
33	الفصل الثالث - خزعة الكلية
33	أساسيات الخزعة
33	تقييم ما قبل الخزعة
34	مضادات استطباب خزعة الكلية
35	المراقبة بعد الخزعة
36	اختلاطات خزعة الكلية
38	<u>الباب الثالث: القسم العملي</u>
39	الفصل الأول: الدراسة العملية
39	الهدف من البحث
39	منهج البحث وأدواته
43	تقديرات أخلاقية
43	تحليل البيانات
43	نص الموافقة المستنيرة
45	الاستبيان
46	الفصل الثاني: النتائج
46	الجزء الأول - التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة
46	أولاً: خصائص عينة الدراسة بين مجموعتي التصفية الكلوية (GFR)
48	الخصائص السريرية للعينة بين مجموعتي التصفية الكلوية
51	الخصائص المخبرية للعينة بين مجموعتي التصفية الكلوية
53	الخصائص النسيجية للعينة بين مجموعتي التصفية الكلوية

60	ثانياً: خصائص عينة الدراسة بين درجات التليف الخلالي
62	الخصائص السريرية للعينة بين مجموعات التليف الخلالي
64	الخصائص المخبرية للعينة بين مجموعات التليف الخلالي
66	الخصائص النسيجية للعينة بين مجموعات التليف الخلالي
72	الجزء الثاني - التحليل الاستدلالي
72	أولاً: تحليل الارتباط (Correlation) لدراسة العلاقة بين المتغيرات النسيجية في خزعة الكلية مع الكرياتينين المصلي والتصفية الكلوية والبييلة البروتينية
75	ثانياً: تحليل الانحدار الأحادي (Univariate Regression) لدراسة العلاقة بين المتغيرات النسيجية في خزعة الكلية مع الكرياتينين المصلي والتصفية الكلوية والبييلة البروتينية
79	ثالثاً: دراسة العلاقة الإحصائية بين كل من المشعرين (Score 1 و Score 2) مع الكرياتينين (Cr) والتصفية الكلوية (GFR)
82	رابعاً: حساب القيمة الإنذارية لكل من (Score1، Score2) في التنبؤ بقيم التصفية الكلوية ($GFR < 60$)
83	خامساً: حساب القيمة الإنذارية لكل من كل من المشعرين (Score1، Score2) في التنبؤ بقيم $GFR < 30$
85	سادساً: حساب القيمة الإنذارية لكل من كل من المشعرين (Score1، Score2) في التنبؤ بقيم البييلة البروتينية الشديدة Prot 24h Urine ($> 3g/d$)
86	الفصل الثالث: المناقشة
91	الفصل الرابع: الخلاصة والمحددات والتوصيات
92	المراجع
94	Abstract

35	جدول (1): مضادات استطباب خزعة الكلية
46	جدول (2): الخصائص السريرية والمخبرية والنسجية للمرضى بين مجموعتي التصفية الكلوية (GFR)
61	جدول (3): الخصائص السريرية والمخبرية والنسجية للمرضى بين درجات التليف الخلالي (IF)
72	جدول (4): تحليل الارتباط بين المتغيرات النسيجية مع الكرياتينين المصلي والتصفية الكلوية والبييلة البروتينية
76	جدول (5): علاقة متغيرات الخزعة مع الكرياتينين المصلي باستخدام اختبار الانحدار أحادي الطور (Univariate Regression)
78	جدول (6): علاقة متغيرات الخزعة مع التصفية الكلوية (GFR) باستخدام اختبار الانحدار أحادي الطور (Univariate Regression)
79	جدول (7): علاقة متغيرات الخزعة مع البييلة البروتينية (24h Urine Prot) باستخدام اختبار الانحدار أحادي الطور (Univariate Regression)
80	جدول (8): نتائج نماذج تحليل الانحدار البسيط للتنبؤ بقيم Cr من خلال المشعرين (Score 1 و Score 2)
81	جدول (9): نتائج نماذج تحليل الانحدار البسيط للتنبؤ بقيم GFR من خلال المشعرين (Score 1 و Score 2)
82	جدول (10): صلاحية التنبؤ في تشخيص صلاحية كل من (Score1، Score2) في التنبؤ بقيم $GFR < 60$
83	جدول (11): صلاحية التنبؤ في تشخيص صلاحية كل من (Score1، Score2) في التنبؤ بقيم $GFR < 30$
85	جدول (12): صلاحية التنبؤ للمشعرين (Score1، Score2) في التنبؤ بقيم Prot 24h Urine $> 3g/d$
89	جدول (13): مقارنة بين الدراسة الحالية وبعض الدراسات العالمية

12	الشكل (1): النفرون والأنابيب الجامعة الكلوية
14	الشكل (2): الدوران الدموي للكلية والنفرون
15	الشكل (3): الكبة الكلوية والجهاز المجاور للكبة
25	الشكل (4): ملخص للآلية الإمراضية لارتفاع التوتر الشرياني
31	الشكل (5): ملخص للإصابة الأنبوبية الخلالية في التهابات الكبد والكلية
34	الشكل (6): مخطط التقييم السريري والمخبري قبل إجراء الخزعة
48	الشكل (7): تمثيل بياني للتوزيع النسبي للعينة وفق التصفية الكلوية (GFR)
49	الشكل (8): الرسم البياني بالأعمدة للتوزيع النسبي للجنس بين مجموعتي التصفية (GFR)
49	الشكل (9): الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط أعمار عينة الدراسة بين مجموعتي التصفية (GFR)
52	الشكل (10): الرسم البياني بالأعمدة لتوزيع البييلة البروتينية بين مجموعتي التصفية الكلوية
52	الشكل (11): الرسم البياني بالأعمدة لتوزيع عينة الدراسة حسب متغير "Stage" بين مجموعتي التصفية الكلوية
54	الشكل (12): الرسم البياني بالأعمدة لتوزيع عينة الدراسة حسب متغير "الالتهاب الخلالي" بين مجموعتي التصفية الكلوية (GFR).
55	الشكل (13): الرسم البياني بالأعمدة لتوزيع عينة الدراسة حسب متغير "التليف الخلالي" بين مجموعتي التصفية الكلوية (GFR).
56	الشكل (14): الرسم البياني بالأعمدة لتوزيع عينة الدراسة حسب متغير "الضمور الأنبوبي" بين مجموعتي التصفية الكلوية (GFR).
57	الشكل (15): الرسم البياني بالأعمدة لتوزيع عينة الدراسة حسب متغير "الوذمة الخلالية" بين مجموعتي التصفية الكلوية (GFR).
57	الشكل (16): الرسم البياني بالأعمدة لتوزيع العينة حسب متغير "الأسطوانات الأنبوبية" بين مجموعتي التصفية الكلوية (GFR).
59	الشكل (17): الرسم البياني حسب متغير "التشخيص" في كامل العينة.
59	الشكل (18): الرسم البياني حسب متغير "التشخيص" بين مجموعتي التصفية الكلوية (GFR).

60	الشكل (19): الرسم البياني لتوزيع المرضى بين مجموعات التليف الخلالي (IF)
63	الشكل (20): الرسم البياني لتوزيع الجنس بين مجموعات التليف الخلالي (IF)
63	الشكل (21): الرسم البياني لتوزيع متوسط العمر بين مجموعات التليف الخلالي (IF)
65	الشكل (22): الرسم البياني بالأعمدة لتوزيع البيلة البروتينية بين مجموعات التليف الخلالي
66	الشكل (23): الرسم البياني لتوزيع التصفية الكلوية (GFR) بين مجموعات التليف الخلالي (IF)
66	الشكل (24): الرسم البياني لتوزيع درجات القصور الكلوي (Stages) بين مجموعات التليف الخلالي (IF)
67	الشكل (25): توزيع الكبد المتهلينة (Hyalinized) بين مجموعات التليف الخلالي (IF)
67	الشكل (26): توزيع الالتهاب الخلالي (Interstitial Inflammation) بين مجموعات التليف الخلالي (IF)
68	الشكل (27): توزيع نسبة التليف الخلالي (% Interstitial fibrosis) بين مجموعات التليف الخلالي (IF)
69	الشكل (28): الرسم البياني لتوزيع عينة الدراسة حسب متغير "الضمور الأنبوبي" بين مجموعات التليف الخلالي (IF)
70	الشكل (29): الرسم البياني لتوزيع عينة الدراسة حسب متغير "الوذمة الخلالية" بين مجموعات التليف الخلالي (IF)
70	الشكل (30): الرسم البياني لتوزيع العينة حسب متغير "الأسطوانات الأنبوبية" بين مجموعات التليف الخلالي (IF)
71	الشكل (31): الرسم البياني حسب متغير "التشخيص" بين مجموعات التليف الخلالي (IF)

TIF	Tubulointerstitial fibrosis
IgAN	IgA nephropathy
MCD	Minimal change disease
FSGS	Focal segmental glomerulosclerosis
MN	membranous nephropathy
GFR	glomerular filtration rate
ESRD	End-stage renal disease
LN	lupus nephritis
ANCA	Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies
IFTA	Interstitial fibrosis and tubular atrophy
CKD	Chronic kidney disease
GN	glomerulonephritis
DN	Diabetic nephropathy
II	Interstitial inflammation
IF	Interstitial fibrosis
TA	Tubular atrophy
ATN	Acute tubular necrosis
IE	Interstitial edema
TC	Tubular casts
AAV	ANCA-associated vasculitis
PIGN	Post-Infectious Glomerulonephritis
MPGN	Membranoproliferative Glomerulonephritis
MEST/MEST-C	mesangial hypercellularity (M), endocapillary hypercellularity (E), segmental glomerulosclerosis (S), and tubular atrophy/interstitial fibrosis (T), crescents (C)
VEGF	Vascular endothelial growth factor
TGF-β	Transforming growth factor beta
HIF-1	Hypoxia-Inducible Factor

Ang II	Angiotensin II
MCP-1/CCL2	Monocyte chemoattractant protein-1
IL6	Interleukin-6
TNF-a	Tumor necrosis factor-a
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
RAS	Renin-angiotensin system
AGEs	Advanced glycation end-product
DCs	Dendritic cells
NK	Natural killer
CTLs	Cytotoxic T lymphocytes
FAS/FASL	Fas and Fas Ligand
IgG	Immunoglobulin G
NO	Nitric oxide
IL-1	Interleukin-1
NF-kB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
ACE	Angiotensin-converting enzyme
TIMP-1	Tissue inhibitor of metalloproteinases
ET-1	Endothelin-1
MHC I	major histocompatibility complex
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
DM	Diabetes mellitus
HTN	Hypertension
CNI	Calcineurin inhibitors
Ur	Urea
Cr	Creatinine
ALB	Albumin
TP	Total protein
Uwbc	Urine white blood cells

Urbc	Urine red blood cells
Uprot	Urine proteinuria
Vol 24h urine	Volume of 24 hours urine collection
ALB 24h urine	Albumin of 24 hours urine collection
Prot 24h urine	Protein of 24 hours urine collection
Cr 24h urine	Creatinine of 24 hours urine collection

الخلفية: يعد التليف الأنبوبي الخلالي مشعراً لترقي القصور الكلوي، لكن لم يتم تقييم كل الأذيات الخلالية النسيجية المشاهدة في خزعة الكلية، وعلاقتها مع الوظيفة الكلوية والبييلة البروتينية.

الأهداف: تم تصميم هذه الدراسة بهدف أساسي لتحديد علاقة بين شدة الإصابة الأنبوبية الخلالية مع الوظيفة الكلوية والبييلة البروتينية وقت إجراء خزعة الكلية. بينما شملت الأهداف الثانوية تصميم تصنيف جديد للأذيات الأنبوبية الخلالية، وتصميم مشعر جديد (Score) للإصابة الأنبوبية الخلالية، ودراسة علاقة هذا التصنيف والمشعر مع الوظيفة الكلوية والبييلة البروتينية وقت إجراء خزعة الكلية.

منهج البحث: دراسة مقطعية مستعرضة شملت 321 مريضاً بعمر <18 سنة، ممن لديهم خزعة كلية كافية تشمل <7 كعب كلوية مأخوذة في قسم الكلية التابع لمشغفي المواساة والوطني الجامعيين بدمشق، في الفترة الممتدة بين كانون الثاني 2018 ولغاية كانون الثاني 2023. شمل تصنيف الإصابات الأنبوبية الخلالية لدرجات محدد شملت الالتهاب الخلالي، والتليف الخلالي، والضمور الأنبوبي، والوذمة الخلالية، والأسطوانات الأنبوبية. تم إنشاء المشعر الأول بالاعتماد على الالتهاب الخلالي، والتليف الخلالي، والضمور الأنبوبي. بينما تم إنشاء المشعر الثاني بإضافة العنصرين الباقيين وهما الوذمة الخلالية، والأسطوانات الأنبوبية.

النتائج: أظهر التصنيف الذي اتبعناه للمتغيرات الأنبوبية الخلالية وجود فارق إحصائي هام بين مجموعتي التصفية الكلوية ($GFR \geq 60$)، حيث ظهرت الدرجات الأشد من الإصابة الأنبوبية الخلالية في مجموعة التصفية الأقل (أي $GFR < 60$). أظهرت كل متغيرات الإصابة الأنبوبية الخلالية وجود علاقة طردية مع الكرياتينين، وعلاقة عكسية مع التصفية الكلوية، ولكن لم تظهر هذه المتغيرات ارتباطاً مع البييلة البروتينية عدا متغير الأسطوانات الأنبوبية. تبين أن للمشعرين الأول والثاني علاقة طردية مع الكرياتينين، وعلاقة عكسية مع التصفية الكلوية، ولكن لم يظهر هذين المشعرين علاقة إحصائية مع البييلة البروتينية. أظهر هذين المشعرين حساسية ونوعية جيدة في التنبؤ بحدوث قصور كلوي بدرجة متوسطة لشديدة (أي $eGFR < 60$) و $eGFR < 30$ عند النقطة 4.5.

الخلاصة: يظهر بشكل واضح أن التصنيف الموضوع للأذيات الأنبوبية الخلالية والمشعرين الأول والثاني لها علاقة قوية مع الوظيفة الكلوية (المتثلة بالكرياتينين المصلي والتصفية الكلوية) عند إجراء خزعة الكلية. يجب أن يؤخذ هذا التصنيف والمشعرين بالاعتبار في المستقبل عند تقييم الخزعة الكلوية بالإضافة للإصابات في باقي أقسام الخزعة (المتضمنة في مشعر MEST-C)، ودراسة تأثيره على بقيا الكلية.

الكلمات المفتاحية: الالتهاب الخلالي (Interstitial Inflammation)، التليف الخلالي (Interstitial Fibrosis)، الضمور الأنبوبي (Tubular Atrophy)، الوذمة الخلالية (Interstitial edema)، الأسطوانات الأنبوبية (Tubular casts)، التصفية الكلوية (GFR).

المقدمة:

يتظاهر القصور الكلوي المزمن نسيجياً بتصلب الكبد الكلوية (glomerulosclerosis)، والتليف الأنبوبي الخلالي (tubulointerstitial fibrosis-TIF)، والتصلب وعائي (vascular sclerosis) [1]. أظهر التحليل الإحصائي المرضي الدقيق أن قصور الوظيفة الكلوية يرتبط بشكل أكبر مع اتساع الأذية الأنبوبية الخلالية أكثر من ارتباطه بدرجة الأذية الكبية [2]. إن اتساع التليف الأنبوبي الخلالي (TIF) في خزعة الكلية يعتبر كمشعر إنذاري ويفيد في توجيه العلاج، فالمرضى الذين يظهرون تليف شديد في خزعة الكلية يتم تعيينهم لتلقي العلاج المحافظ بافتراض أن الإصابة لديهم متقدمة لدرجة لا تقيد فيها مثبطات المناعة أو العلاجات المعدلة لسير المرض [3]. يوجد العديد من الآليات المرضية التي تسبب أذية في الكبد الكلوية، وتتضمن التهابات الكبد والكلية المناعية، التصلب الكبي في سياق ارتفاع الضغط، واعتلال الكلية السكري وغيرها [2]. تشير الأدلة على وجود إصابة أنبوبية خلالية (أذية أنبوبية، ارتشاح خلالي، تليف خلالي) في كل الأمراض الكبية، وتكون هذه الأذية متواسطة مناعياً أو غير متواسطة مناعياً [2].

اقترحت العديد من الدراسات وجود علاقة مباشرة بين التليف الأنبوبي الخلالي وترقي القصور الكلوي في المرضى المصابين بالتهابات الكبد والكلية المناعية والسكري. في اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي A (IgA nephropathy)، وفي الداء قليل التبدلات (MCD)، وفي التهاب الكبد المصلب البؤري القطعي (FSGS)، واعتلال الكلية الغشائي (MN)، أظهرت الأبحاث علاقة قوية بين التليف الأنبوبي الخلالي مع كل من التصفية الكلوية القاعدية (GFR) والبيلة البروتينية وقت إجراء خزعة الكلية، بالإضافة إلى ارتباطه بترقي القصور الكلوي الإنتهائي (ESRD) وتدهور التصفية الكلوية (GFR) مع مرور الوقت [3,4].

إن الآفات الأنبوبية الخلالية، والتي تشمل الارتشاح الالتهابي الخلالي، والتليف الخلالي، والضمور الأنبوبي، أظهرت الأبحاث كونها عوامل خطر للإنذار الكلوي في التهاب الكلية الذأبي (lupus nephritis- LN)، حيث كلما زادت درجة التليف والالتهاب الخلالي كلما كان الإنذار الكلوي أسوأ ويعد منبئاً لتدهور المرض إلى القصور الكلوي الإنتهائي (ESRD) حتى مع العلاج بمثبطات المناعة كالسيترينويدات والسيكلوفوسفاميد [6,5]. تبين أيضاً

أن التليف الخلالي والضمور الأنبوبي يترافق بشكل قوي ويتأثير سلبي على التصفية الكلوية (eGFR) في التهاب الأوعية ذو الأجسام المضادة للنوى (ANCA) بعد 18 شهر من العلاج [7].

في دراسة أخرى كبيرة تضمنت 434 خزعة كلية، وشملت هذه الدراسة معظم الأمراض الكلوية الكبية والخلالية والسكري وزرع الكلية، وكما هو متوقع أظهرت هذه الدراسة أن التليف الخلالي كلما كان أشد كلما ترافق بشكل أكبر مع حاجة المريض للتحال، ومع مستويات أعلى من الكرياتينين والبييلة البروتينية وقت إجراء الخزعة، وأيضاً كانت التصفية الكلوية (eGFR) أقل في مجموعة المرضى المصابين بتليف خلالي شديد مقارنة بالمرضى ذوي التليف الخلالي الأقل [1].

في الكلى المزروعة، يتم تقييم التليف الأنبوبي الخلالي (TIF) بشكل مشترك مع الضمور الأنبوبي (tubular atrophy)، بالنظر إلى أن الاثنين يحدثان بشكل شبه حتمي معاً، ويسمى التليف الخلالي/الضمور الأنبوبي (IF/TA). تم اكتشاف التليف الخلالي/الضمور الأنبوبي (IF/TA) في حوالي 40% من الكلى المزروعة بعد 3-6 أشهر من الزرع وترتفع إلى حوالي 65% في غضون عامين. وتعد هذه الإصابة آفة غير نوعية يسببها العديد من الإصابات المناعية وغير المناعية للطعم وتعتبر عامل خطر مستقل لفقدان الطعم المتأخر [8].

ومع ذلك، لم يظهر للتليف الأنبوبي الخلالي (TIF) دور محدد في ترقى الإصابة الكلوية في دراسات أخرى، والتي وجدت أن بعض المرضى الذين لديهم $< 80\%$ من التليف في الخزعة لم يصلوا إلى الداء الكلوي الإنتهائي (ESRD) خلال فترة متابعة مدتها 10 سنوات. أيضاً، في المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 70 عاماً والمرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية السكري (DN)، لم يظهر التليف كأداة هامة في التنبؤ بتطور الداء الكلوي الإنتهائي (ESRD) [1].

نظراً لأن الدور المحدد للآفات الخلالية في تطور القصور الكلوي المزمن (CKD) لم يكن حاسماً في الدراسات السابقة ويحتاج إلى مزيد من التقييم، سنقوم بإجراء هذه الدراسة لتقييم دور التليف الأنبوبي الخلالي (TIF) على الوظيفة الكلوية المتمثلة بالتصفية الكلوية (GFR)، وقيم الكرياتينين المصلي، والبييلة البروتينية في وقت إجراء

خزعة الكلية لدى المرضى المصابين بأمراض كلوية مختلفة خاصة في التهابات الكبد والكلى (GN)، واعتلال الكلية السكري (DN)، ومرضى زرع الكلية.

المشكلة البحثية:

لوحظ وجود علاقة بين درجة الإصابة الخلالية مع الوظيفة الكلوية والبيبة البروتينية لدى مرضى الأمراض الكلوية الكبدية وغير الكبدية وقت إجراء خزعة الكلية.

السؤال البحثي:

- ← ما مدى ارتباط الأذية الخلالية بالوظيفة الكلوية وقت إجراء خزعة الكلية؟
- ← ما مدى تأثير الأذية الخلالية على البيبة البروتينية وقت إجراء خزعة الكلية؟

الهدف من البحث:

الهدف الأساسي: تحديد العلاقة بين شدة الإصابات الأنبوبية الخلالية مع الوظيفة الكلوية والبيبة البروتينية لدى مرضى خزعات الكلية وقت إجراء خزعة الكلية.

الأهداف الثانوية: تصميم مشعر جديد (Score) للإصابة الخلالية ودراسة علاقته مع الوظيفة الكلوية والبيبة البروتينية وقت إجراء خزعة الكلية.

أهمية البحث ومبرراته:

بوجود العديد من الإصابات الكلوية من أمراض كبدية وغير كبدية تحتاج أدوية مثبطة للمناعة لها العديد من التأثيرات الجانبية إضافة للتكلفة المادية العالية، مما يستدعي الحاجة لمشعرات تتنبأ بشدة المرض وتأثيره على الوظيفة الكلوية.

هدفنا من هذه الدراسة تقييم تأثير الإصابات الأنبوبية الخلالية في خزعات الكلية على الوظيفة الكلوية والبيلة البروتينية وقت جراء خزعة الكلية، وتصميم مشعر جديد ودراسة ارتباطه مع كل من الوظيفة الكلوية والبيلة البروتينية.

الفرضية البحثية:

تقترض الدراسة وجود ارتباط بين الإصابة الخلالية مع الوظيفة الكلوية والبيلة البروتينية وقت جراء خزعة الكلية.

محدوديات البحث:

الحد البشري: مرضى خزعات الكلية بما فيها من إصابات كلية وغير كلية، وقد تكون العينات المأخوذة غير كافية لتشخيص الرض الكلوي.

الحد الزمني: ستُجمع عينات الدراسة لخمس أعوام سابقة بدءاً من تاريخ الموافقة على البحث.

الحد المكاني: قسم الكلية في مستشفى المواساة الجامعي والمستشفى الوطني الجامعي في دمشق.

منهج البحث وأدواته:

دراسة مقطعية مستعرضة cross-sectional شملت 321 خزعة كلية مأخوذة في قسم الكلية التابع لمشفي المواساة والوطني الجامعيين بدمشق، في الفترة الممتدة بين كانون الثاني 2018 ولغاية كانون الثاني 2023، وأجريت الدراسة وفق المعايير:

معايير الاشتمال:

✓ العمر أكثر او يساوي 18 سنة.

✓ أن تكون الخزعة كافية للتشخيص، أي تحتوي على أكثر من 7 ككب كلوية.

✓ مرض كبي أو غير كبي مثبت بالخزعة.

معايير الاستبعاد:

✓ عدم موافقة المريض على الدخول في الدراسة.

✓ العمر أقل من 18 سنة.

✓ عدم كفاية الخزعة، أي أن تحتوي على أقل من 7 كعب كلوية.

✓ ضياع بيانات هامة في نتيجة الخزعة أو في المعلومات السريرية للمريض.

طريقة الدراسة:

تم استخلاص وجمع بيانات مرضى خزعات الكلية حسب معايير القبول والاستبعاد بدءاً من تاريخ الموافقة على البحث ولمدة خمس أعوام سابقة. شملت البيانات المعلومات الديموغرافية، والمخبرية، ونتيجة التشريح المرضي لخزعة الكلية.

تضمنت المعلومات الديموغرافية كلا من الاسم، والعمر، الجنس، والسوابق المرضية (ارتفاع توتر شرياني، سكري، أمراض أخرى)، ومثبطات مناعة المأخوذة قبل إجراء الخزعة (كورتيزون، مثبطات الكالسينيورين CNI، مثبطات الاستقلاب، والأدوية السامة للخلايا).

تضمنت المخبريات التحاليل التالية:

1- التحاليل المصلية: الكرياتينين، والبولة، والبروتين، والألبومين، وحساب التصفية الكلوية (eGFR).

2- التحاليل البولية:

- فحص البول والراسب: عدد الكريات البيض، وعدد الكريات الحمر، وبروتين البول بالشرائط.
- جمع بول 24 ساعة: حجم بول، والكرياتينين، والبروتين، والألبومين.

إضافة لذلك تم حساب التصفية الكلوية، وحساب درجة القصور الكلوي حسب تصنيف KDIGO [9]:

- الدرجة 1: تصفية كلوية < 90 مل/د² 1.73م².
- الدرجة 2: تصفية كلوية بين 60 - 89 مل/د² 1.73م².
- الدرجة 3: تصفية كلوية بين 30 - 59 مل/د² 1.73م².

• الدرجة 4: تصفية كلوية بين 15-29 مل/د\1.73م².

• الدرجة 5: تصفية كلوية > 15 مل/د\1.73م².

كما تم تقسيم البيلة البروتينية إلى [9]:

• درجة 1: وجود بيلة بروتينية > 3 غ/يوم بغض النظر عن ألبومين المصل.

• درجة 2 (بيلة بروتينية في مجال النفروز - Nephrotic rang proteinuria): وجود بروتين

بول < 3 غ/يوم مع ألبومين مصلي طبيعي.

• درجة 3 (نفروز - Nephrosis): وجود بروتين بول < 3 غ/يوم مع ألبومين مصلي > 3 غ/دل.

بالنسبة لخزعة الكلية، تم جمع البيانات التالية:

• عدد الكيب الكلوية الكامل.

• عدد الكيب المتهلينة (Hyalinized glomeruli).

• النسبة المئوية للكيب المتهلينة (% Hyalinized glomeruli)، وذلك بحساب نسبة عدد الكيب المتهلينة

من عدد الكيب الكامل.

• التهاب الخلالي (Interstitial inflammation-II): مقسماً لـ 3 درجات (0: لا التهاب خلالي،

1: التهاب خفيف يشمل $\geq 25\%$ من القشر الكلوي، 2: التهاب شديد يشمل $< 25\%$ من القشر الكلوي).

• نسبة التليف الخلالي مقدرة من طبيب التشريح المرضي.

• التليف الخلالي (Interstitial fibrosis- IF) [10]: مقسمة إلى درجات (0: لا تليف خلالي، 1:

تليف خفيف يعادل نسبة تليف بين 1-25% من القشر، 2: تليف متوسط يعادل نسبة التليف بين 26-

50% من القشر، 3: تليف شديد يعادل نسبة التليف $\leq 51\%$ من القشر).

- الضمور الأنبوبي (Tubular atrophy- TA): مقسمة إلى درجات (0: لا إصابة أنبوبية، 1: إصابة أنبوبية حادة (ATN) أو التهاب أنابيب معزول، 2: ضمور أنبوبي معزول، 3: ضمور أنبوبي مع إصابة أنبوبية حادة أو التهاب أنابيب.
- المشعر الأول (Score 1): يضم مجموع درجات الالتهاب الخلالي، والتليف الخلالي، والضمور الأنبوبي.
- الوذمة الخلالية (Interstitial edema- IE): مقسمة إلى درجات (0: لا يوجد وذمة، 1: يوجد وذمة).
- الأسطوانات الأنبوبية (Tubular casts- TC): مقسمة إلى درجات (0: لا يوجد أسطوانات أنبوبية، 1: أسطوانات كريات بيض، 2: أسطوانات كريات حمراء).
- المشعر الثاني (Score 2): يضم مجموع درجة المشعر الأول مع درجات الوذمة الخلالية، والأسطوانات الأنبوبية.

تضمن التشخيص النهائي للمرض الكلوي حسب نتيجة الخزعة على الأمراض التالية:

- 1- مرضى التهابات الكبد والكلية إلى المجموعات التالية:
 - التهابات الأوعية (AAV)، التهاب الكبد والكلية المصلب البؤري المقطعي (FSGS)، التهاب الكبد والكلية التالي للإنتان (PIGN)، التهاب الكبد والكلية بالغلوبيولين A (IgAN)، التهاب الكبد والكلية بالذأبة (LN)، التهاب الكبد والكلية الغشائي (MCD)، التهاب الكبد والكلية الغشائي (MN)، التهاب الكبد والكلية الغشائي التكاثري (MPGN).
- 2- بينما تم اعتبار مرضى زرع الكلية كمجموعة مستقلة.
- 3- واعتبار باقي الأمراض كمجموعة مستقلة، حيث تضمنت مرضى ارتفاع التوتر الشرياني والسكري والأمراض الوراثية والإصابة الأنبوبية الحادة (ATN) والتهاب الكلية الخلالي.

وفي النهاية تم تحليل النتائج، ودراسة علاقة موجودات الخزعة مع كل من الوظيفة الكلوية (الكرياتينين المصلي والتصفية الكلوية)، والبيلة البروتينية. إضافة لدراسة دقة المشعريين الأول والثاني مع كل من الوظيفة الكلوية (الكرياتينين المصلي والتصفية الكلوية)، والبيلة البروتينية.

تقديرات أخلاقية:

أُخذت موافقةً مستنيرة من جميع المشاركين، وأُعلموا بسبب إجراء الدراسة وأهدافها، وتم أخذ الإجراءات التي تضمن خصوصية المشاركين وسريّة المعلومات المتعلقة بهم.

الدراسات المرجعية:

1. دراسة Mariani et al [3]:

Interstitial fibrosis scored on whole-slide digital imaging of kidney biopsies is a predictor of outcome in proteinuric glomerulopathies.

بالاعتماد على 315 خزعة الكلية، شملت اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي A (IgA nephropathy)، والداء قليل التبدلات (MCD)، والتهاب الكبد المصلب البؤري القطعي (FSGS)، واعتلال الكلية الغشائي (MN)، ظهرت علاقة قوية بين التليف الأنبوبي الخلالي مع كل من التصفية الكلوية القاعدية (eGFR) والبيلة البروتينية وقت إجراء خزعة الكلية، وكل زيادة في التليف الخلالي بنسبة 10% يترافق بنسبة خطر 1.29 لترقي قصور كلوي انتهائي (ESRD)/ أو نقصان التصفية الكلوية بنسبة 40%، ولكن لا توجد علاقة قوية بين التليف الخلالي ونسبة الهجوع الكامل للأمراض السابقة.

2. دراسة Yu et al [6]:

Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system.

شملت الدراسة 313 مريض مصابين بالتهاب الكلية الذأبي في خمس مراكز في الصين، وأظهرت أن التليف الخلالي والضمور الأنبوبي في مرضى الإصابة الفعالة على أرضية إصابة مزمنة أشد منها في الإصابة الفعالة للمرض. كما أظهرت أن الارتشاح الخلالي والضمور الأنبوبي والتليف الخلالي يرتبطون بشكل هام ومستقل

بالإنذار والنتيجة النهائية للمرض حسب تصنيف الجمعية الدولية لأمراض الكلى وجمعية أمراض الكلى لعام 2003.

3. دراسة Menn et al [6]:

Renal Interstitial Fibrosis: An Imperfect Predictor of Kidney Disease Progression in Some Patient Cohorts.

شملت الدراسة 434 خزعة كلية من عام 2001 حتى عام 2012 وتم تقييم دور العوامل السريرية مع التليف الخلالي للتنبؤ بتطور القصور الكلوي الانتهائي والحاجة للتحال. تبين أن التليف الخلالي يشكل أداة جيدة للتنبؤ بتلقي القصور الانتهائي والحاجة للتحال، خاصة في مرضى التليف الخلالي بنسبة أكثر من 50% مقارنة بالدرجات الأقل من التليف. لكن لم يظهر التليف الخلالي قيمة هامة إحصائية في التنبؤ بالإنذار النهائي للوظيفة الكلوية في مرضى الداء السكري والمرضى ذوي الأعمار أكبر من 70 سنة، حيث ظهر لدى بعض المرضى وجود تليف أكثر من 80% في الخزعة مع عدم التطور لقصور كلوي انتهائي بمتابعة استمرت 10 سنوات.

4. دراسة Zhu et al [4]:

Tubular atrophy/interstitial fibrosis scores of Oxford classification combined with proteinuria level at biopsy provides earlier risk prediction in IgA nephropathy.

شملت الدراسة 742 مريضاً باعتلال الكلية بال IgA (IgAN)، وتمت متابعتهم لأكثر من 3 سنوات، وتم تقسيمهم إلى مجموعتين وفقاً لمستويات التصفية الكلوية (eGFR) في الخزعة. كشف تحليل الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات (Multivariable logistical regression) أن البييلة البروتينية، ودرجات الضمور الأنبوبي/التليف الخلالي (IFTA) في مشعر MEST كانا أقوى عاملين للتنبؤ بانخفاض التصفية الكلوية (eGFR) لمرضى IgAN. تُظهر منحنيات البقاء تراجعاً هاماً في بقيا الكلية بزيادة درجة الضمور الأنبوبي/التليف الخلالي (IFTA)، وبزيادة مستويات البييلة البروتينية عند إجراء الخزعة. المرضى الذين كانوا ضمن الدرجة الثانية من الضمور

الأنبوبي/التليف الخلالي (T2) مع وجود بيلة بروتينية وقت إجراء الخزعة كانت لديهم أسوأ نتائج من بقيا الكلية. وأشار المؤلف أن درجات الضمور الأنبوبي/التليف الخلالي (IFTA) في تصنيف MEST مع وجود بيلة بروتينية عند إجراء الخزعة يعد أهم المشعرات الباكرا للتنبؤ بنتائج بقيا الكلية لدى المرضى المصابين باعتلال الكلية بال IgA (IgAN).

مكونات البحث:

يتكون البحث من ثلاثة أبواب، وفي نهاية البحث أُدرجت المراجع التي اعتمدنا عليها في دراستنا:

الباب الأول: القسم التمهيدي والدراسات المرجعية.

الباب الثاني: القسم النظري لموضوع الدراسة والتعريفات الرئيسية، ليكون لدى القارئ إلمام عن فكرة الدراسة، ويتألف من أربع فصول:

- الفصل الأول:

مقدمة تشريحية للكلية: النفرونات، الأوعية الدموية وتروية الكلية، الأنابيب الكلوية، النسيج الخلالي الكلوي.

- الفصل الثاني:

الدور المرضي للإصابة الأنبوبية الخلالية: عند مرضى الداء السكري، في ارتفاع التوتر الشرياني، في القصور الكلوي المزمن، في التهابات الكبد والكلية، في زرع الكلية.

- الفصل الثالث:

عن خزعة الكلية: أساسيات إجراء خزعة الكلية، والتقييم قبل الخزعة، ومضادات استبطاب الخزعة، والمراقبة بعد إجراء الخزعة، والاختلاطات.

الباب الثالث: وهو الإطار العملي للدراسة، والخطط التي اتُبعت خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتألف هذا الجزء من أربعة فصول:

- الفصل الأول:

يحتوي هدف البحث ومواد البحث وطرائقه (تصميم الدراسة وعينة البحث ومعايير الاشتمال والاستبعاد وطرائق العمل)، فضلاً عن الدراسة الإحصائية المتبعة، ونموذج الموافقة المستتيرة، والاستبيان الذي استخدم في الدراسة.

- الفصل الثاني: يحوي النتائج الإحصائية التي توصلت إليها الدراسة.

- الفصل الثالث: يحوي مناقشة النتائج ومقارنتها مع نتائج الدراسات المرجعية.

- الفصل الرابع: يحوي خلاصة النتائج ومحددات الدراسة والتوصيات.

الباب الثاني: القسم النظري

ويتألف من أربع فصول:

- الفصل الأول:

تشريح الكلية: النفرونات، الأوعية الدموية وتروية الكلية، الأنابيب الكلوية، النسيج الخلالي الكلوي.

- الفصل الثاني:

الدور المرضي للإصابة الأنبوبية الخلالية: عند مرضى الداء السكري، في ارتفاع التوتر الشرياني، في القصور الكلوي المزمن، في التهابات الكبد والكلية، في زرع الكلية.

- الفصل الثالث:

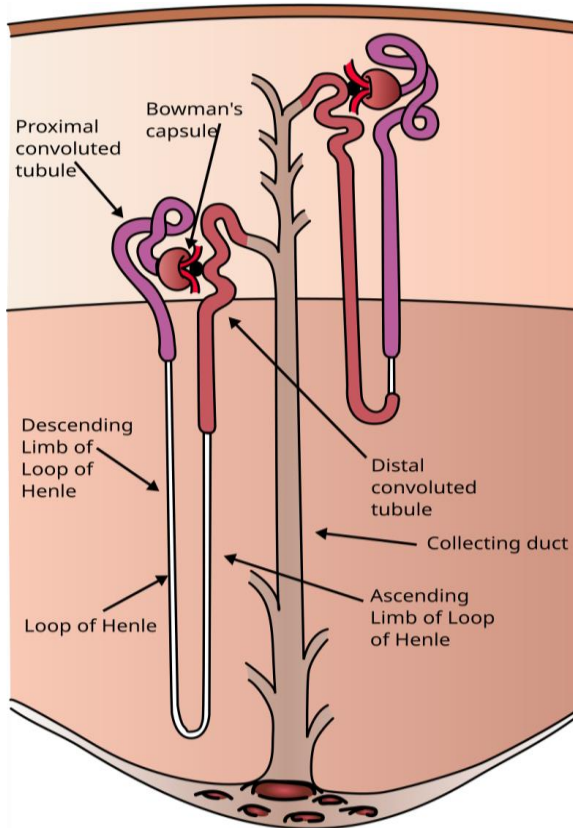
خزعة الكلية: أساسيات إجراء خزعة الكلية، والتقييم قبل الخزعة، ومضادات استطباب الخزعة، والمراقبة بعد إجراء الخزعة، والاختلاطات.

الفصل الأول: مقدمة تشريحية للكلية:

المكونات الأساسية للكلية هي النفرونات، والقنوات الجامعة، والأوعية الدموية الدقيقة. تحتوي الكلية لدى البشر على ما يقرب من مليون نفرون، على الرغم من أن هذا العدد يختلف بشكل كبير بين الأفراد.

1- النفرونات [9,11]:

يتكون النفرون من جسيمات كلوية (كبيرة) متصلة بأنبوب معقد وملتوي يصرف في النهاية إلى الأنابيب الجامعة (الشكل 1). يمكن التمييز بين ثلاثة أنواع من النفرونات من خلال موقع الكبيبات الكلوية داخل القشرة: النفرونات السطحية، والقشرية الوسطى، والمجاورة لللب. يتكون الجزء الأنبوبي من النفرون من أنبوب قريب وأنبوب بعيد متصلين بحلقة هنلي. هناك نوعان من النفرونات: تلك التي تحتوي على حلقات هنلي طويلة وتلك التي تحتوي على حلقات قصيرة. تعود الحلقات القصيرة إلى اللب الخارجي أو حتى إلى القشرة (حلقات قشرية). تعود الحلقات الطويلة إلى مستويات متعاقبة من اللب الداخلي.



الشكل 1: النفرون والأنابيب الجامعة الكلوية.

Proximal tubule: الأنبوب القريب

Loop of Henle: عروة هاناي

Bowman capsule: محفظة بومان

Distal tubule: الأنبوب البعيد

Collecting duct: القناة الجامعة

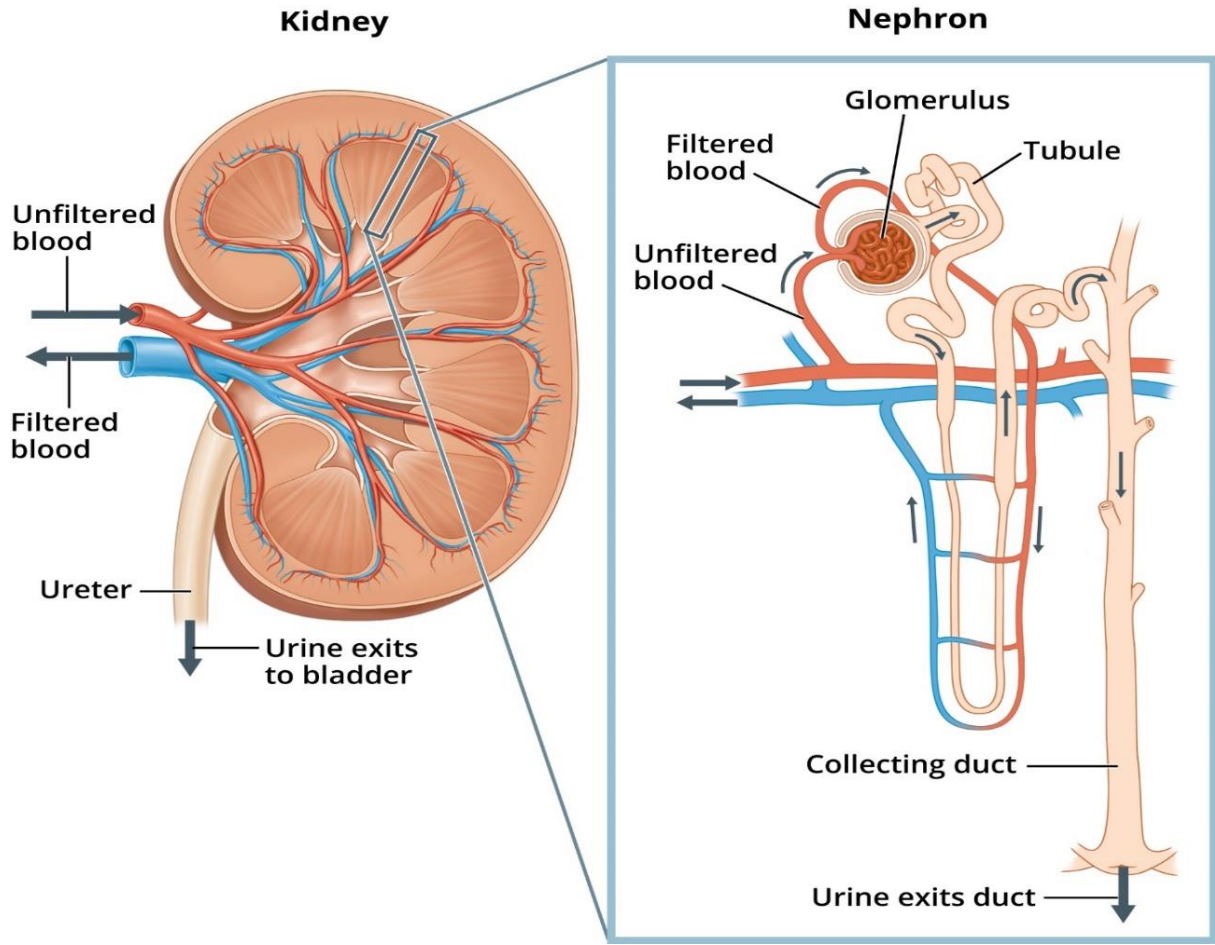
2- القنوات الجامعة [9,11]:

تتكون القنوات الجامعة في القشرة الكلوية عندما تتصل عدة نفرونات معاً. تنزل القنوات الجامعة القشرية داخل الأشعة اللبية للقشر. عند دخول اللب الداخلي، تندمج بشكل متتابع وتفتح في النهاية كقنوات حللمية في الحويضة الكلوي (الشكل 1).

3- الأوعية الدموية الدقيقة [9,11]:

بعد دخول الشريان الكلوي إلى الجيب الكلوي، ينقسم أخيراً إلى الشرايين بين الفصوص، والتي تمتد نحو القشرة في الفراغ بين جدار الحويضة والأنسجة القشرية المجاورة . عند التقاطع بين القشرة واللب، تنقسم الشرايين بين الفصوص وتمر إلى الشرايين المقوسة. تؤدي الشرايين المقوسة إلى ظهور الشرايين الشعاعية القشرية (الشرايين بين الفصيصية)، والتي تصعد شعاعياً عبر القشرة . لا يخترق أي شرايين اللب (الشكل 2).

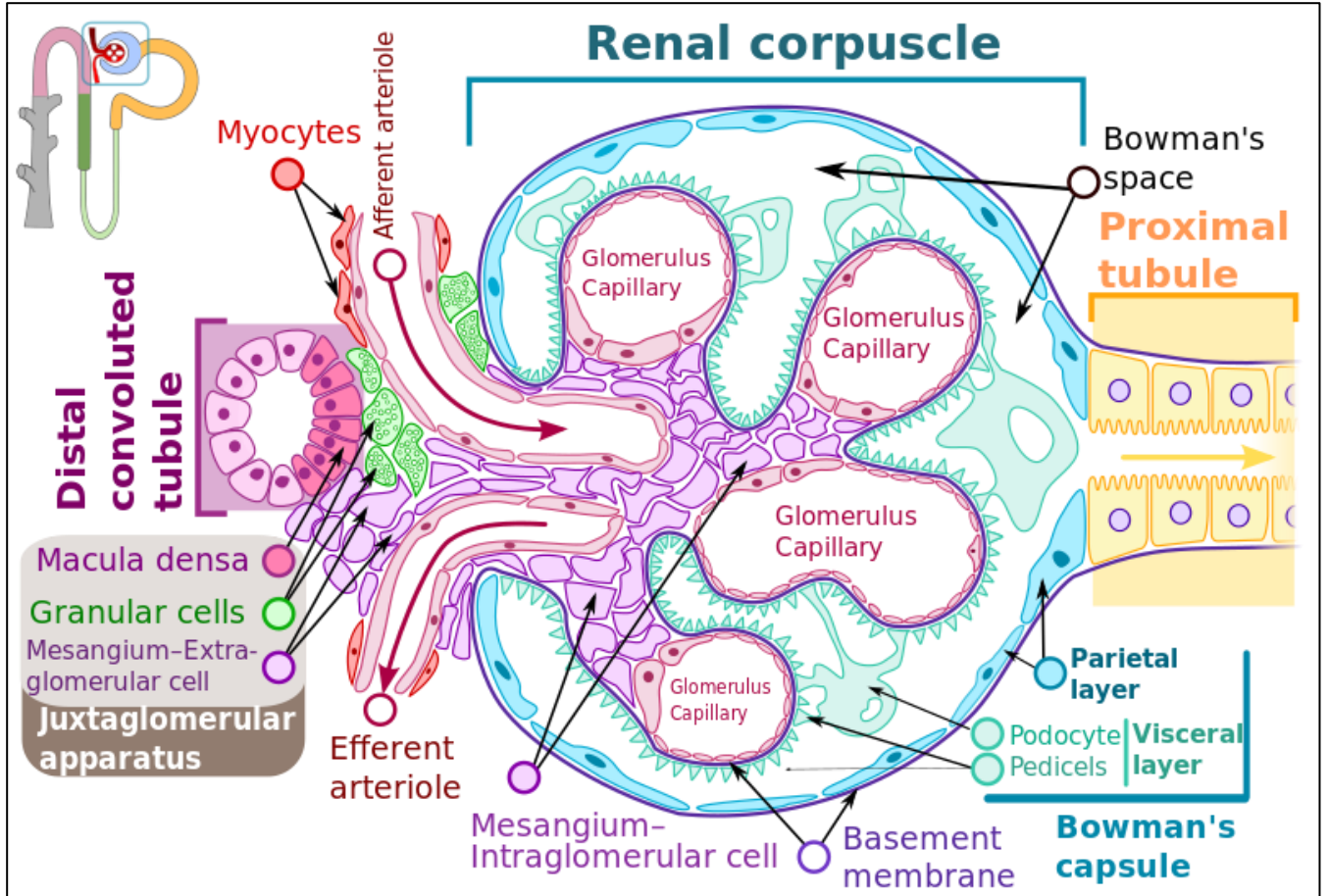
الشرايين الواردة تغذي الكبيبات وتنشأ عموماً من الشرايين الشعاعية القشرية. ونتيجة لذلك، فإن إمداد الشعيرات الدموية المحيطة بالأنابيب في القشرة واللب بالدم يكون حصرياً بعد الكبيبات. يتم تصريف الكبيبات بواسطة الشرايين الصادرة. يمكن التمييز بين نوعين أساسيين من الشرايين الصادرة: القشرية واللبية. الأوردة ترافق الشرايين داخل الكلى، وتعتبر الأوردة المقوسة هي المحور الأساسي لتصريف العود الوريدي الكلوي، والتي على النقيض من الشرايين المقوسة، تشكل أقواساً حقيقية متصلة عند حدود القشرة اللبية (الشكل 2).



الشكل 2: الدوران الدموي للكلية والنفرون

4- الكبيبة (الجسم الكلوي) [9,11]:

تتكون الكبيبة من خصلة من الشعيرات الدموية المتخصصة المتصلة بالميزانجيوم، وكلاهما محاط بامتداد يشبه الكيس للأنبوب الذي يمثل كبسولة بومان (الشكل 2). الشعيرات الدموية مع الميزانجيوم مغطاة بخلايا ظهارية (خلايا الكبيبات - podocytes) تشكل الظهارة الحشوية لمحفظة بومان. عند القطب الوعائي، تتعكس هذه الخلايا لتصبح الظهارة الجدارية لمحفظة بومان. عند الواجهة بين الشعيرات الدموية الكبيبية والميزانجيوم على جانب واحد وطبقة الخلايا الكبيبات على الجانب الآخر، يتطور الغشاء القاعدي الكبيبي (GBM). الحيز البولي يمثل المساحة بين كلتا طبقتي محفظة بومان، والذي يستمر عند القطب البولي كلمعة للأنبوب البولي.



الشكل 3: الكلية الكلوية والجهاز المجاور للكلية.

5- الأنابيب الكلوية [9,11]:

ينقسم الأنبوب الكلوي إلى عدة أجزاء مميزة: الأنبوب القريب، والأنبوب المتوسط، والأنبوب البعيد، والأنبوب الموصل، والقنوات الجامعة (انظر الشكل 1 و 2). تتضمن حلقة هنلي الجزء المستقيم من الأنبوب القريب (الذي يمثل الطرف الهابط الثخين)، والطرفين الهابطين الرقيقين والصاعدين الرقيقين (يمثل كلا الطرفين الرقيقين معاً الأنبوب المتوسط)، والطرف الصاعد الثخين (يمثل الجزء المستقيم من الأنبوب البعيد)، والذي يتضمن اللوحة الكثيفة. يربط الأنبوب الموصل النفرون بنظام القنوات الجامعة.

تتميز الأنابيب الكلوية بوجود ظاهرة تتألف من طبقة واحدة من الخلايا مثبتة على الغشاء القاعدي. وللخلايا الظهارية وظائف نقل متعددة وتظهر العديد من التكيفات البنيوية.

- الأنبوب القريب [9,11]

يعيد الأنبوب القريب امتصاص الجزء الأكبر من الماء والمواد المذابة. ينقسم الأنبوب القريب عمومًا إلى ثلاثة أجزاء (تُعرف باسم S1 و S2 و S3) تختلف اختلافًا كبيرًا في التنظيم الخلوي، وبالتالي، في الوظيفة أيضًا. يتميز الأنبوب القريب بحافة زغابية بارزة وتحتوي خلايا الأنبوب القريب على متقدرات بارزة كبيرة مرتبطة ارتباطًا وثيقًا بالغشاء الخلوي القاعدي الجانبي. إضافة لذلك، تشارك أجزاء الأنبوب القريب S3، بما في ذلك أجزاء من S2، في العديد من العمليات الإفرازية للمواد السامة والأدوية عبر ناقلات الأيونات العضوية والناقلات غير العضوية.

- الأنبوب المتوسط [9,11]

يتكون الأنبوب المتوسط من الجزء الرقيق من حلقة هنلي الذي يظهر ظاهرة مسطحة ويتكون من طرف هابط رقيق وطرف صاعد رقيق.

- الأنبوب المستقيم البعيد (الطرف الصاعد التخين لعروة هنلي) [9,11]

غالبًا ما يُطلق على الطرف الصاعد التخين لعروة هنلي اسم القطعة المخففة للكثافة البولية. وهي غير منفذة للماء ولكنها تعيد امتصاص كميات كبيرة من الصوديوم والكلور، مما يؤدي إلى فصل الملح عن الماء. يتم حبس الملح في اللب، بينما يتم نقل الماء بعيدًا إلى القشرة، حيث قد يعود إلى الدورة الدموية الجهازية. على مسافة قصيرة قبل الانتقال إلى الأنبوب الملتف البعيد، يحتوي الطرف الصاعد التخين على اللوحة الكثيفة، التي تلتصق بالكبيبة.

- الأنبوب الملتف البعيد [9,11]

تظهر الظاهرة أوسع تشابك للخلايا القاعدية وأكبر كثافة عددية للمتقدرات مقارنة بجميع أجزاء النفرون الأخرى. تكون الخلايا مجهزة بالعديد من الزغيبات المنفردة في الغشاء القمي.

- القنوات الجامعة [9,11]

يمكن تقسيم القنوات الجامعة إلى قنوات قشرية ولبية، وتقسم القنوات اللبية إلى قسم خارجي وداخلي. تتكون القنوات الجامعة من نوعين من الخلايا: الخلايا الرئيسية (principal cells) وخلايا متداخلة (intercalated cell).

6- النسيج الخلالي الكلوي [9,11,12]:

النسيج الخلالي في الكلى متفرق نسبياً. يتراوح حجمه في القشرة من 5% إلى 7%، مع ميل إلى الزيادة مع تقدم العمر. يزداد النسيج الخلالي الكلوي عبر اللب من القشرة إلى الحليمة. في القشر الخارجي، يتراوح من 3% إلى 4%، وهو أقل قيمة بين جميع مناطق الكلى. يشكل حاجزاً لمنع فقدان المواد المذابة من اللب المفرط الحلولية إلى القشرة. يبلغ النسيج الخلالي الكلوي 10% في القشر الداخلي ويصل إلى حوالي 30% في اللب الداخلي.

المكونات الخلوية للنسيج الخلالي الخلايا تتضمن خلايا مصورات الليف (fibroblasts)، والتي تشكل دعامة للكبيبات الكلوية والأنابيب والأوعية الدموية، فضلاً عن أعداد متفاوتة من الخلايا الجهاز المناعي المهاجرة، وخاصة الخلايا المتغضنة (dendritic cells). تمتلئ المساحة بين الخلايا بطرق خارج خلوي (البروتينوغليكان والجليكوبروتينات) والألياف والسائل الخلالي.

تعتبر الخلايا الليفية الخلايا الأساسية في النسيج الخلالي الكلوي. ترتبط الخلايا الليفية ببعضها البعض من خلال اتصالات متخصصة بالأغشية القاعدية المحيطة بالأنابيب والكبيبات الكلوية والشعيرات الدموية والأوعية اللمفاوية. يصعب التمييز بين الخلايا الليفية والخلايا المتغضنة من الناحية الشكلية فقد يظهر كلاهما شكلاً خلوياً نجمياً ويظهران كميات كبيرة من المتقدرات والشبكة الإندوبلازمية.

يمكن تمييز الخلايا الليفية بسهولة من خلال تقنيات الكيمياء المناعية الخلوية. تعبر الخلايا المتغضنة عن مستضد معقد التوافق النسيجي الرئيسي من النمط الثاني (major histocompatibility complex class

(II antigen) وقد تعبر عن مستضدات مثل CD11c. قد تلعب الخلايا المتغضنة دوراً مهماً في الحفاظ على التحمل المناعي المحيطي في الكلى (الشكل 1.15). بينما تحتوي الخلايا الليفية في قشرة الكلى (وليس في اللب) على إنزيم إكتو-5'-نوكليويتيداز (5'-NT).

تقوم مجموعة فرعية من الخلايا الليفية في قشرة الكلى بإنتاج الإيبوتين. وفي ظل الظروف الطبيعية، توجد هذه الخلايا الليفية حصرياً داخل الأجزاء القشرية المجاورة لللب، وعندما تزداد الحاجة للإيبوتين، تمتد الخلايا الليفية المولدة للإيبوتين إلى أجزاء أكثر سطحية من القشرة.

تتمتع الخلايا الليفية داخل اللب الكلوي، وخاصة داخل اللب الداخلي، بنمط ظاهري معين يُعرف باسم الخلايا الخلالية المحملة بالدهون. تنتج هذه الخلايا الليفية كميات كبيرة من جليكوز أمينوغليكسان في اللب الداخلي، وربما تكون مرتبطة بقطيرات الدهون، والدهون المنشطة للأوعية الدموية، وخاصة البروستاغلاندينات (PGE2).

الفصل الثاني: الدور المرضي للإصابة الأنبوبية الخلالية:

أظهرت العديد من الدراسات الحديثة دور الإصابة الأنبوبية الخلالية في ترقى العديد من الأمراض الكلوية بما فيها السكري، وارتفاع التوتر الشرياني، والأمراض الكبدية، وفشل الطعم الوظيفي لدى مرضى زرع الكلية. تبين أن الإصابة الأنبوبية الخلالية تلعب دوراً هاماً في ترقى الأذية الكلوية، والقصور الكلوي المزمن، وتسارع تدهور الوظيفة الكلوية.

أولاً: دور الإصابة الأنبوبية الخلالية في اعتلال الكلية السكري:

1- التغيرات الأنبوبية [9,11,12]:

على الرغم من أن التصلب الكبي هو سمة أساسية لاعتلال الكلية السكري، فإن الإصابة الأنبوبية الخلالية تحدد في النهاية معدل تدهور وظائف الكلى. أظهرت الدراسات المختبرية الدور الممرض للعديد من الركائز السكرية في تعزيز تضخم خلايا الأنابيب، وتحفيز إنتاج المطرق خارج الخلوي وتحريض الالتهاب والتليف في خلايا الأنبوب

القريب. تم ذكر العديد من العوامل منها ارتفاع نسبة سكر الدم، وتراكم البروتينات السكرية، المنتجات النهائية المتقدمة للجليكوزيل (AGEs) ومركباتها الكربونيلية الوسيطة، وارتفاع مستويات الأنجيوتنسين 2 داخل الكلى، والشدة التأكسدية، والإجهاد الميكانيكي الناجم عن ارتفاع ضغط الدم. هناك آلية أخرى قد يعزز بها السكر من اعتلال الأنابيب السكري وهي التحويل من خلال مسار البوليول (polyol pathway) إلى الفركتوز، حيث يتم تحلله بواسطة الفركتوكيناز الموضعي لتحريض الشدة التأكسدية والالتهاب الموضعي.

تساهم الخلايا الكبيبية وخلايا الظهارة الأنبوبية والخلايا البالية والمفوية والليفية العضلية في تراكم المطرق خارج الخلوي على طول الأغشية القاعدية الكبيبية والأنبوبية والحيز الخلالي. وعلى وجه الخصوص، تعمل الخلايا الليفية العضلية المنتجة للمطرق خارج الخلوي على تعزيز تطور التليف في اعتلال الكلية السكري من خلال تسهيل ترسب المطرق خارج الخلوي في الخلال.

أظهرت الدراسات السريرية أن فقر الدم الخفيف (مستوى الهيموجلوبين >12.5 غ / دل عند الرجال، 11.5 غ / دل عند النساء) يزيد من خطر تطور اعتلال الكلية السكري. يسبب فقر الدم نقص الأكسجة الكلوية، إضافة لذلك يتفاقم نقص الأكسجة بزيادة التصلب والتضييق التدريجي للشرايين الواردة والصادرة وفقدان الشعيرات الدموية حول الأنابيب. يعد نقص الأكسجين عاملاً مهماً يفاقم التليف الخلالي عن طريق تحريض عوامل التليف مثل العامل المحرض لنمو البطانة الوعائية (VEGF) وعامل النمو المحول ($TGF-\beta 1$). يتعرض تحول خلايا الظهارة الأنبوبية إلى خلايا ليفية عن طريق نقص الأكسجة الخلوية. كما يتم تحريض عوامل النمو والسيتوكينات بواسطة عامل نقص الأكسجين القابل للتحريض 1 ($HIF-1$).

2- التغيرات الهيموديناميكية الدموية [9,11,12]:

يعد فرط الرشح الكبي شائعاً في المراحل الباكرة من الداء السكري ولكن يمكن تصحيحه من خلال ضبط مستويات سكر الدم. يرتبط اعتلال الكلية السكري أيضاً بالأذيات الأنبوبية؛ حيث يزيد فرط الرشح الكبي من الضغط الأسموزي الغرواني في الشعيرات الدموية خارج الكبيبة، مما يسهل عود امتصاص الصوديوم في الأنبوب القريب. يبدو أن الأنجيوتنسين II ($Ang II$) أيضاً يلعب دوراً في الأدية، حيث يتسبب في زيادة نمو وضخامة خلايا

الأنبوب القريب مما يسبب زيادة عود امتصاص الصوديوم. تؤدي زيادة الأنجيوتنسين II أيضا إلى تليف أنبوبي خلالي.

3- دور الوسائط الالتهابية [9,11,12]:

تلعب العمليات الالتهابية والخلايا المناعية دورًا في تطور وتقدم اعتلال الكلية السكري. وقد لوحظ ارتشاح في الكبد والنسيج الخلالي بالخلايا وحيدة النواة والبالعات والخلايا الليمفاوية التائية المفعلة، بالإضافة إلى زيادة تنشيط الجسيمات الالتهابية مثل (Nlrp-3) في مرضى اعتلال الكلية السكري لدى البشر وحيوانات التجربة. لوحظ أيضاً مساهمة كل من الكيموكينات ومستقبلاتها، وخاصة البروتين (MCP-1/CCL2)، والانتروكين 6 (IL6)، وعامل النخر الورمي (TNF-a)، إضافة إلى جزيئات الالتصاق (مثل ICAM-1). من المثير للاهتمام أن مستقبلات عامل النخر الورمي (TNF-a) تشكل مشعر قوي لترقي الإصابة الكلوية لدى مرضى السكري من النمط الأول والثاني.

تسبب هذه السيتوكينات والخلايا المرتشحة في خلال الكلوي إلى حدوث تكاثر في المطرق خارج الخلوي وحدوث تليف خلالي وضمور أنبوبي.

4- دور جهاز رنين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون (RAS) [9,11,12]:

في مرض السكري، تم تحديد مواقع تنشيط جهاز RAS الموضعي في الكبيبات والأوعية الكلوية والخلايا الأنبوبية. يحفز كل من تركيز السكر المرتفع والمنتجات النهائية المتقدمة للجليكوزيل (AGEs) من التعبير عن الأنجيوتنسينوجين والرينين في هذه الخلايا، وذلك بشكل أساسي من خلال منتجات الشدة التأكسدية الفعالة. تعمل البيلة البروتينية أيضاً على تنشيط جهاز RAS الموضعي في الخلايا الأنبوبية.

في المرضى المصابين بمرض الكلى السكري، تم إثبات وجود مستقبلات البرورينين والرينين في الكلى؛ والتي تعرض إنتاج الأنجيوتنسين 2 موضعياً. إضافة لذلك، يمكن للبرورينين والرينين الارتباط مباشرة بمستقبلات محددة على الخلايا البرانشيمية والأنبوبية وتحفيز السيتوكينات الالتهابية والتليف.

إن للأنجيوتنسين 2 له العديد من التأثيرات غير الهيموديناميكية، حيث يتواسط تكاثر الخلايا، وتضخمها، وزيادة المطرق خارج الخلوي، وإنتاج السيتوكينات (مثل $TGF-\beta$ ، VEGF). يتعرض الألدوستيرون أيضا في اعتلال الكلية السكري، حيث يحفز إنتاج السيتوكينات الالتهابية والتليف (مثل $MCP-1$ ، $TGF-\beta$).
في النهاية يعد التليف الأنبوبي الخلالي والضمور الأنبوبي أفضل المظاهر المرضية للتدهور التدريجي في معدل الرشح الكبي، ويظهر مرضى السكري من النمط الثاني انتشاراً أكبر للتليف الأنبوبي الخلالي وتصلب الشرايين الكلوية أكثر مقارنة بالنمط الأول.

ثانياً: دور الإصابة الأنبوبية الخلالية في ارتفاع التوتر الشرياني:

في مرضى ارتفاع التوتر الشرياني، قد يتطور طيف كبير من الآفات في النسيج الأنبوبي الخلالي. تتراوح الآفات من تمدد الخلايا وتسطحها إلى ضمورها وفقدانها. على الرغم من أن العلاقة بين الأذية الخلالية والقصور الكلوي كانت معروفة منذ ستينيات القرن العشرين، إلا أن الآفات الأنبوبية الخلالية ظلت مهمة في مرض ارتفاع التوتر الشرياني حتى عام 1998م [13].

وبشكل أكثر تفصيلاً للآلية الإراضية تم تقسيمها إلى العناوين التالية:

1- التغيرات الأنبوبية الخلالية [13,14]:

يسبب ارتفاع التوتر الشرياني المستمر إلى تخرب الخلايا الأنبوبية والتليف الأنبوبي الخلالي. يزداد التعبير عن طليعة الكولاجين من النوع الثالث والكولاجين من النوع الخامس بشكل ملحوظ في كلى الفئران المصابة بارتفاع ضغط الدم العفوي، مما يشير إلى أن هذه الكولاجينات تلعب دوراً في التليف الكلوي الناجم عن ارتفاع ضغط الدم. إضافة لذلك يزداد التعبير عن المتممة C3 بشكل ملحوظ في الأنسجة الميزانشيمية الكلوية لمرضى ارتفاع التوتر الشرياني العفوي، مما يسبب زيادة عدد ونمو الخلايا الميزانشيمية. وقد أظهرت دراسة سريرية أن تعزيز التعبير عن المتممة C3 في الخلال لدى مرضى ارتفاع التوتر الشرياني يزيد بشكل ملحوظ من ارتشاح الخلايا البلعية في الخلال ومستويات الكرياتينين في المصل والتليف الخلالي وتصلب الكبيبات واعتلال الشرايين. كشفت نتائج دراسة سريرية أخرى أن

الخلايا البدينة كانت موجودة بشكل أساسي في الأنابيب الخالية وزاد عددها في ارتفاع التوتر الشرياني، مما يشير إلى تورط الخلايا البدينة الكلوية في تطور ارتفاع التوتر الشرياني.

2- دور الخلايا المناعية [13,14]:

تم اقتراح الدور المعقد للجهاز المناعي في ارتفاع التوتر الشرياني في وقت مبكر من ستينيات القرن العشرين. ارتفاع التوتر الشرياني هو مرض التهابي مزمن، وتؤدي المحفزات المرتبطة بارتفاع التوتر الشرياني إلى تراكم الخلايا الالتهابية، مثل الخلايا البلعمية والخلايا الليمفاوية التائية، والتي تؤثر على بدء وترقي ارتفاع التوتر الشرياني. في الأمراض الكلوية، يشكل الالتهاب وارتشاح الخلايا المناعية وموت الخلايا حلقة مفرغة من ترسب المطرق الليفي الذي يخرب بنية الأنسجة الكلوية وتؤدي في النهاية إلى تدهور وظائف الكلى. تشمل خلايا الجهاز المناعي كلاً من الخلايا المتغصنة (DCs)، والخلايا البلعمية/الوحدات، والخلايا القاتلة الطبيعية (NK)، والخلايا التائية، والخلايا البائية، والعدلات.

- دور الخلايا المتغصنة (DCs) [13,14]:

في الفئران المصابة بارتفاع التوتر الشرياني، تعمل الخلايا المتغصنة المنشطة على زيادة الحساسية لارتفاع التوتر الشرياني. تعمل الخلايا المتغصنة أيضاً على تعزيز تنشيط الخلايا التائية في الكلى بتوسط الأنجيوتنسين 2، مما يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي واحتباس السوائل وارتفاع التوتر الشرياني.

- الخلايا الليمفاوية التائية [13,14]:

تشير الأدلة المتزايدة إلى أن الخلايا التائية تشارك في بدء وتطور ارتفاع التوتر الشرياني. تقوم الخلايا الليمفاوية التائية السامة (CTLs) بقتل الخلايا المستهدفة من خلال الموت المبرمج عبر سبيل FAS/FASL. قد يكون تنشيط هذا السبيل أيضاً آلية أساسية لفقدان خلايا الظهارة الأنوبية والتليف الميزانشيمي في مرضى ارتفاع التوتر الشرياني. أظهرت دراسات سابقة وجود ارتشاح لمفاوي في النسيج الخالي لدى المرضى الذين يعانون من إصابة كلوية بسبب ارتفاع التوتر الشرياني. أظهرت دراسات أيضاً أن خلل عمل الخلايا التائية المساعدة ترتبط بإصابة الكلى بارتفاع التوتر الشرياني الناجم عن الأنجيوتنسين 2.

- الخلايا البائية والخلايا المفرزة للأجسام المضادة [13,14]:

تلعب الخلايا البائية دوراً في ارتفاع التوتر الشرياني من خلال إنتاج الأضداد. تم الإبلاغ عن أن تنشيط الخلايا البائية وإنتاج الغلوبولين المناعي IgG يرتبطان ارتباطاً وثيقاً بتطور ارتفاع التوتر الشرياني وأذية الأعضاء الانتهازية.

3- دور السيتوكينات [13,14]:

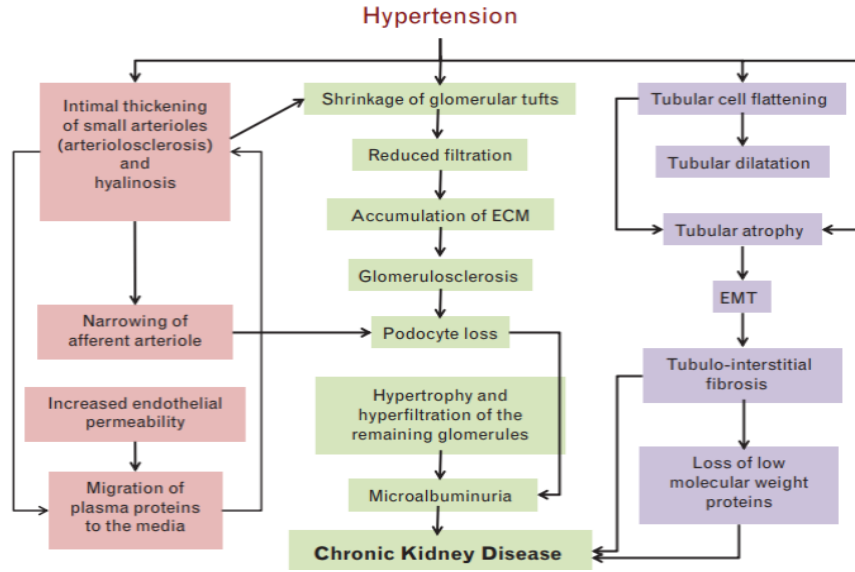
أظهرت العديد من الدراسات التجريبية أن عامل النخر الورمي (TNF- α) يساهم في تكاثر الخلايا والمطرقة خارج الخلوي، مما يعزز ظهور وتطور الالتهاب. تسبب ارتفاع مستويات عامل النخر الورمي في الكلى إلى ارتفاع التوتر الشرياني عن طريق تقليل إنتاج أكسيد النيتريك (NO).
يشارك IL-1 في تطور ارتفاع التوتر الرئوي أو الجهازى من خلال العديد من الآليات الأخرى. كما أفادت العديد من الدراسات أن استخدام مثبطات IL-1 أدت لتخفيف ارتفاع التوتر الشرياني والتليف الكلوي.

أظهرت الدراسات أيضاً أن لانتروكين -6 (IL-6) دوراً في الإصابة الكلوية الناجمة عن ارتفاع التوتر الشرياني. يحفز IL-6 تمايز الخلايا البائية وإنتاج الأجسام المضادة كاستجابة للالتهاب، ويسبب تكاثر الخلايا التائية وتمايزها. كما يعزز IL-6 التعبير عن جزيئات التصاق على سطح الخلايا عن طريق تحفيز إنتاج السيتوكينات، مما يؤدي إلى تراكم الخلايا الالتهابية. ومن الجدير بالذكر أن خطر الوفيات القلبية الوعائية واحتشاء العضلة القلبية والسكتة الدماغية ترتبط بانخفاض معدل الرشح الكبي (eGFR) وارتفاع مستويات IL-6. تعمل هذه السيتوكينات المفعلة في الكلى بشكل غير مباشر عن طريق تحفيز وسائط التهابية وجزيئات التصاق أخرى مثل NF-k و IL-10 و TGF-b وما يتبعها من تأثيرات على خلايا الأنسجة.

4- دور نقص الأكسجة المزمن [13,14]:

الأساس المنطقي وراء هذه الفرضية هو أن الإصابة الأولية الناجمة عن ارتفاع التوتر الشرياني على مستوى الكبيبات تسبب تغيرات في الشعيرات الدموية الأنبوبية خارج الكبية والتي بدورها تسبب أذية الخلايا البطانية ونقص أكسجة. مما إلى إثارة الالتهاب، وتمايز الخلايا الليفية العضلية وحدوث التليف. يؤدي نقص الأكسجين الناتج عن ارتفاع التوتر الشرياني إلى ترجمة الإصابة الكبيبية الأولية إلى أذية خلالية. تعمل خلايا ظهارة الأنبوب القريب، والتي تكون أكثر عرضة للإصابة بنقص الأكسجين من خلايا الأنبوب البعيد، على تنشيط استجابة معقدة تسبب إلى تفعيل عامل النمو المحول (TGFb1) والكولاجين وبروتينات المطرق خارج الخلوي والتي تؤدي في النهاية إلى حدوث التليف الأنبوبي الخلالي. يؤدي نقص الأكسجين بحد ذاته إلى تنشيط الخلايا الليفية الموضعية مما يؤدي إلى إنتاج الكولاجين الخلالي وتنشيط استقلاب المطرق خارج الخلوي. إضافة لذلك يؤدي تعرض خلايا ظهارة الأنبوب القريب لنقص الأكسجين إلى تحولها لخلايا ليفية، مما يعزز تراكم الكولاجين وتلف المتقدرات، والذي يسبب في النهاية موت الخلايا الأنبوبية. يشكل نقص الأكسجين المزمن منبه قوي للخلايا الالتهابية التي تتراكم في مواقع الإصابة وتنشط أيضًا الخلايا المناعية الموضعية. إضافة لذلك يمكن أن يعزز التعبير عن السيتوكينات الالتهابية مثل فسفوليپاز A2 و IL-1. يوفر فسفوليپاز A2 الأحماض الدهنية لإنتاج وسطاء الدهون، مثل البروستاغلاندين والليوكوترينات، مما يؤدي إلى تضخيم الاستجابة الالتهابية والتليفية.

من المحفزات المعروفة الأخرى للتليف الأنبوبي الخلالي هو الأنجيوتنسين 2. يعد أقوى عامل مسبب لتضييق الأوعية الدموية، ومن المعروف أيضًا أنه يلعب دورًا رئيسيًا في تكاثر الخلايا، وتوليد الجذور الأكسجينية الحرة، والالتهاب وإنتاج المطرق خارج الخلوي من خلال تحفيز السيتوكينات والكيموكينات وعوامل النمو. يعزز الأنجيوتنسين 2 تحول خلايا الأرومات الليفية إلى خلايا ليفية عضلية، والتي تتكاثر في النسيج الخلالي المحيط بالكبيبات والأنابيب، مما يساهم في ترسب المطرق خارج الخلوي.



الشكل 4: ملخص للآلية المرضية لارتفاع التوتر الشرياني.

تتداخل كل من هذه الآليات (الخلايا الالتهابية والسيتوكينات ونقص الأكسجة المزمن) في حدوث ارتفاع

التوتر الشرياني، وإحداث ضمور وتليف أنبوبي خلالي.

ثالثاً: دور الإصابة الأنبوبية الخلالية في القصور الكلوي المزمن:

1- إصابة الخلايا الأنبوبية القريبة [9,11,12]:

إن فرط الرشح الكبي لكميات زائدة من البروتينات يحفز أذية الخلايا الأنبوبية الخلالية. قد تؤدي المواد الضارة المرافقة لفرط الرشح الكبي لكميات زائدة من البروتينات إلى تموت خلايا الظهارة الأنبوبية، وتوليد للوسائط الالتهابية، والالتهاب حول الأنابيب. إن سمية الخلايا الأنبوبية الناجمة عن زيادة تركيز البروتين البولي لها العديد من الآليات.

- الموت الخلوي المبرمج للخلايا الأنبوبية [9,11,12]:

تتمتع الخلايا الأنبوبية القريبة بقدرة ملحوظة على إعادة امتصاص كميات كبيرة من الألبومين من خلال البلعمة الخلوية عبر مستقبلات الكلاترين والميغالين. أظهرت الدراسات لدى الفئران المصابة ببيلة بروتينية ألبومينية زيادة في أعداد الخلايا الأنبوبية المتموتة التي عبرت عن مستقبلات الأنجيوتنسين 2،

مما يشير لدور مستقبلات الأنجيوتنسين 2 في الموت المبرمج للخلايا الأنبوبية. وبالمثل، كما تم توثيق وجود علاقة إيجابية بين البيئة البروتينية وحدث موت الخلايا الأنبوبية في عينات الخزعة من المرضى الذين يعانون من تصلب الكبيبات القطعي البؤري الأولي (FSGS).

لقد ثبت أن موت خلايا الأنبوب القريب يساهم في حدوث انقطاع الاتصال بين الكبيبات والأنابيب وضمورها. عندما تم إعطاء فئران مثبط للإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) كدواء ليزينوبريل، تم منع ضمور الأنابيب بشكل ملحوظ. أما حيوانات التجربة التي لم تستجب لتثبيط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين فقد أظهرت وجود مجموعات كيبية تتكون بشكل أساسي من كبيبات دون اتصالها بأنابيب بولية أو كبيبات متصلة بأنابيب بولية ضامرة، وهو ما يشير لاحتمال أن تسبب البيئة البروتينية ضمور للأنابيب.

- التغيرات الشكلية في الخلايا الأنبوبية [9,11,12]:

يرتبط الامتصاص المفرط للبروتين عند القطب القمي للخلايا الأنبوبية القريبة بالتغيرات الظاهرية. تظهر الدراسات أن عود الامتصاص الزائد للبروتين يحفز حدوث الالتهاب. أظهرت الدراسات زيادة تفعيل الجينات الالتهابية والتليفية في الخلايا الأنبوبية القريبة بسبب زيادة التعرض لبروتينات البلازما. وتشمل هذه العوامل السيتوكينات والكيموكينات والمواد المفعلة للأوعية الدموية، مثل البروتين الكيميائي الجاذب للخلايا الوحيدة-1 (MCP-1)، وزيادة التعبير عن الخلايا التائية، والإنترلوكين-8 (IL-8)، والاندوثيلين 1 (ET-1). إضافة لذلك، فإن التعرض لبروتينات البلازما يرفع مستويات السيتوكين المسبب للتليف $TGF-\beta$ ، ومثبطات الأنسجة للميتالوبروتيناز (TIMP-1 و TIMP-2)، وزيادة جزيئات الارتباط (integrins)، وتنشيط عامل النسخ النووي (NF-kB). ويشير هذا إلى أن زيادة امتصاص البروتين بواسطة الخلايا الأنبوبية يكون قادرًا على تنشيط تنظيم الجينات المسببة للالتهاب والجينات التي ترمز لعوامل النمو. يعد الرشح الكبي الزائد للمتممة C3 في مرضى البيئة البروتينية هو العامل الرئيسي المحتمل في تفعيل وأذية الخلايا الأنبوبية. يبدو أن الخلايا الظهارية للأنابيب الكلوية أكثر عرضة للهجوم من معقد المتممة C5b-9. إضافة لذلك، فإن الخلايا الأنبوبية القريبة قادرة على إنتاج وتشكيل C3 وعوامل متممة أخرى.

2- التهاب والتليف الخلالي [9,11,12]:

يعد التهاب المتري وإصابة النسيج الخلالي الكلوي أحداثاً ثانوية بعد تخرب الكبيبات أو الأوعية الدموية لدى مرضى البيئة البروتينية. إن السيتوكينات والكيوكينات التي تصنعها الخلايا الظهارية الأنبوية القريبة يتم إطلاقها في النسيج الخلالي، حيث تساهم في تجنيد الخلايا الالتهابية والخلايا الليمفاوية التي تسبب التليف التدريجي.

- تفعيل الخلايا الوحيدة والخلايا الليمفاوية الموضعية [9,11,12]:

يحتوي النسيج الخلالي الطبيعي على العديد من الخلايا الوحيدة المتوضعة والمستوطنة في اللب، والتي تعبر على سطحها عن مستقبلات للخلايا المتغصنة ويمكنها تقديم المستضدات. وقد وُصفت الخلايا المتغصنة بأنها تشكل شبكة حراسة مناعية داخل الكلية. تسبب البيئة الالتهابية تفعيل مناعي للخلايا المتغصنة وما يتبعها من تجنيد للخلايا التائية. وقد تم إثبات أهمية تنشيط الخلايا المتغصنة في الإصابة الكلوية.

وقد أظهرت التجارب أيضاً أن تعرض الخلايا الأنبوية القريبة للغُمران لكميات زائدة من الألبومين، كما في حالة اعتلال الكلية البروتيني، يؤدي لتكوين جزء انتهائي من الألبومين (ALB1-24). يتم امتصاص هذا الببتيد بواسطة الخلايا المتغصنة، حيث تتم معالجته بعد ذلك بواسطة البروتيزومات إلى مستضدات. وقد تبين أن هذه الببتيدات ترتبط بمعد التوافق النسيجي الرئيسي من النمط الأول (MHC I) وأنها قادرة على تنشيط الخلايا التائية CD8+. تعمل الخلايا المتغصنة في العقد الليمفاوية الكلوية المحملة بببتيد الألبومين (ALB1-24) على تنشيط الخلايا التائية CD8+. لذلك تمثل الوسائط الالتهابية التي يتم إطلاقها من الأنابيب المتخرّبة بسبب التعرض الزائد للبروتين إشارات تنبه الخلايا المتغصنة، وما يتبعها من تعزيز للاستجابة المناعية الموضعية عبر تفعيل الخلايا التائية CD8+، والتي يتم تنشيطها في العقد الليمفاوية الناحية وتجنيداً في النسيج الخلالي الكلوي. يتكون الارتشاح الخلالي في معظم أمراض الكلى المزمنة لدى البشر من العديد من الخلايا المختلفة، بما في ذلك الخلايا البلعية والخلايا التائية CD4+

(CD8+). هذه النتائج ألقت الضوء على التفاعل المعقد بين الخلايا الالتهابية والخلايا التائية في حالات

اعتلال الكلية المزمنة الناجمة عن البيئة البروتينية.

- تنشيط الخلايا الليفية وترسيب المصفوفة خارج الخلية [9,11,12]

تتضمن عملية التليف الخلالي تراكم الخلايا الليفية العضلية وبروتينات المطرق خارج الخلوي. تتكاثر الخلايا الليفية المتوضعة في خلال استجابةً للسيتوكينات الالتهابية المتحررة من الخلايا البلعمية، ويرتبط عددها بالتكوين اللاحق للتليف الخلالي. قد تنشأ هذه الخلايا الليفية من تمايز خلايا الظهارة الأنبوية أو الخلايا المحيطة بالشعيرات الدموية للأنايب، وهذه العملية تعززها السيتوكينات المسببة للتليف التي تحررها عنها الخلايا البلعمية. تفرز الخلايا الليفية المفعلة عوامل جذب كيميائية (كيموكينات) قد تجذب بدورها الخلايا البلعمية وتسبب استمرار الإصابة الخلالية. تنتج الخلايا الليفية المفعلة في النهاية مكونات المطرق خارج الخلوي في خلال، والتي تساهم في ترسيب الكولاجين والتليف الخلالي. يعد التليف الأنبوبي الخلالي سمة شائعة في القصور الكلوي والأذيات الكلوية المزمنة.

3- نقص الأكسجة المزمن [9,11,12]:

يعد نقص التروية المزمن أحد أهم العوامل المساهمة في تطور التليف الأنبوبي الخلالي. يؤدي إنتاج الأنجيوتنسين 2 وتنشيط إنتاج أكسيد النيتريك إلى تقبض الأوعية الدموية المزمن، والذي قد يساهم في نقص التروية ونقص الأكسجة في الأنسجة. أثبتت الدراسات النسيجية للكلية وجود فقدان للشعيرات الدموية المحيطة بالأنايب في مناطق التليف الأنبوبي الخلالي. إضافة لذلك، فإن التليف الخلالي يضعف بشكل أكبر إمداد الأنايب بالأكسجين. وقد يكون انخفاض تدفق الدم الشعري مسبباً لضمور الأنايب. يزداد الاستقلاب واستهلاك الأكسجين في الأنايب المتبقية، والذي يؤدي بدوره إلى خلق بيئة أكثر شدة من نقص الأكسجين في النسيج الخلالي الكلوي. يحفز نقص الأكسجين هذا تكاثر الخلايا الليفية وإنتاج المطرق خارج الخلوي بواسطة الخلايا الظهارية الأنبوية.

رابعاً: دور الإصابة الأنبوبية الخلالية في التهابات الكبد والكلية:

لمحة عامة [2,11]:

تتفعل الخلايا الكبية الباطنية (مثل الخلايا الظهارية، والميزانثيمية، والبطانية) في أمراض الكبد المناعية المختلفة.

يمكن أن تصبح الخلايا الميزانثيمية خلايا شبيهة بالخلايا الليفية العضلية التي تتكاثر وتنتج المطرق خارج الخلوي. تعمل الخلايا البطانية عند إصابتها إلى التعبير عن جزيئات الالتصاق التي تجذب الكريات البيضاء وتقلل شلال التخثر. أما الخلايا القدمية فتشكل الخلايا الظهارية المتميزة وتسبب عند إصابتها إلى حدوث تغيرات شكلية (إعادة تنظيم خيوط الأكتين) مما قد يؤدي إلى تعطل الحجاب الحاجز الكبي، مما يؤدي إلى بيلة بروتينية.

يصاحب التليف الأنبوبي الخلالي التهابات الكبد الكلوية، ويرتبط بالانذار (ترقي وظائف الكلية والبيلة البروتينية). أثبتت الدراسات أن البيلة البروتينية تعمل على تفعيل للخلايا الأنبوبية، وإحداث سمية للأنايبب إما بشكل مباشر أو من خلال تكوين المؤكسدات (من بروتينات الحديد التي تفرز في البول) أو من خلال تنشيط التهمة. كما يؤدي نقص تروية الأنايبب بعد فقدان الشعيرات الدموية الكبية والأنبوبية إلى التليف.

قد يسبب تسرب البروتين إلى الحيز حول الأنايبب إلى استجابة تدبئية، أو تضيق وانسداد فتحة الأنبوب القريب من حيز بومان، مما يؤدي إلى تشكل كبيبات غير وظيفية (لا أنبوبية).

ويمكن تقسيم الآلية المرضية للتفصيل التالي:

1- دور البيلة البروتينية [2,11]:

الآليات التي تؤدي بها البيلة البروتينية إلى أذية الكلية متعددة العوامل وتتطوي على تفاعلات معقدة بين العديد الآليات. قد يساهم انسداد لمعات لأنايبب البولية بالاسطوانات البولية في تخرب الأنايبب الخلالية. تتمثل إحدى الفرضيات في أن الرشح البروتيني الزائد يلحق الضرر بالخلايا الأنبوبية بطريقة غير نوعية ويؤدي إلى إصابة الأنايبب والخلال. يسبب عود الامتصاص لكميات كبيرة من البروتين إلى زيادة الجهد الاستقلابي في ليزوزومات

الخلايا الأنبوبية، مما يؤدي في النهاية إلى تمزق الليزوزوم. تؤدي المتطلبات الاستقلابية المفرطة إلى استنزاف الطاقة. قد تتسبب المكونات المختلفة المرافقة للبيلة البروتينية في تخريب الخلايا الأنبوبية بشكل مباشر، وتشمل عوامل النمو، والترانسفيرين، والألبومين، والأحماض الدهنية المرتبطة بالألبومين، ومركبات المتممة. يحفز الألبومين الأنابيب القريبة للتعبير عن السيتوكينات والكيموكينات من خلال توليد الجذور الأكسجينية الحرة.

2- دور تفعيل المتممة [2,11]:

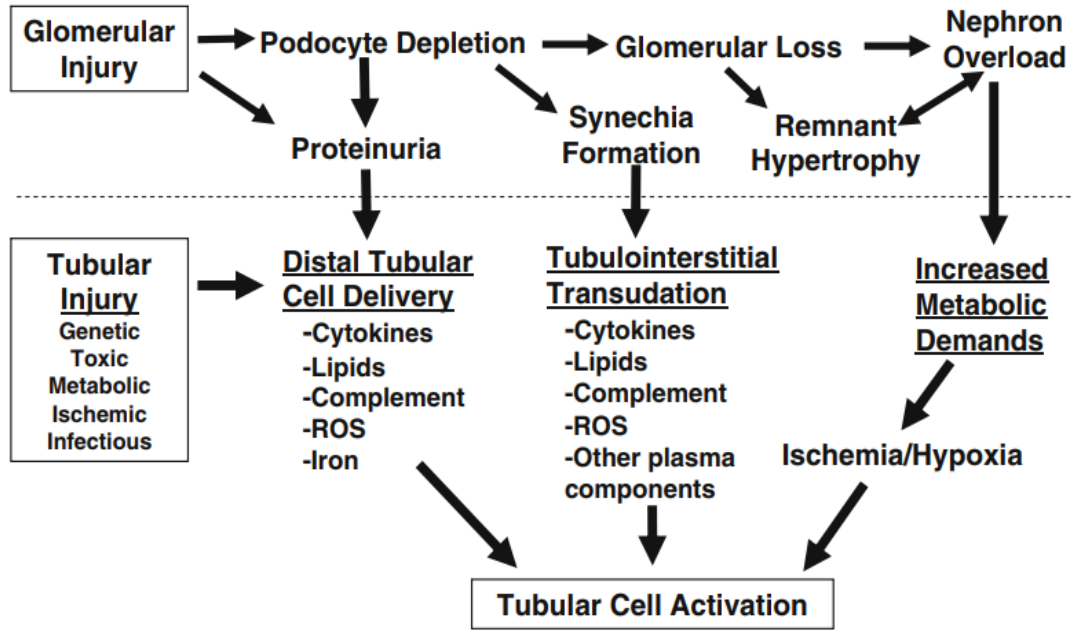
زيادة تعرض الخلايا الأنبوبية للبروتين البولي يساهم في إنتاج الأمونيوم. يتفاعل مركب المتممة C3 مع الأمونيا ليعطي مركب C3 المدعم بالأמיד، والذي يفعل المتممة عبر السبيل البديل. أظهرت الدراسات أيضًا دورًا هاماً لمركبات المتممة، وخاصة C5b-9، في الإصابة الأنبوبية الخلالية الناجمة عن البيلة البروتينية. وبالتالي، فإن تفعيل شلال المتممة في لمعة الأنابيب يؤدي إلى تكوين معقد المتممة النهائي (C5b-9) الذي يسبب التليف الأنبوبي الخلالي والفشل الكلوي المترقي في اعتلالات الكلية البروتينية بغض النظر عن نوع الإصابة الكلية الأولية.

3- دور نقص الأكسجة المزمن [2,11]:

يمكن أن يحدث نقص التروية المزمن في النسيج الأنبوبي الخلالي من خلال آليات عديدة. تشمل هذه الآليات تضيق الأوعية الدموية داخل الكلية بشكل ثانوي للتفعيل الموضعي لنظام الرينين أنجيوتنسين أو فقدان أكسيد النيتريك الموسع للأوعية الدموية أو الآفات البنيوية التي تعيق تدفق الدم. يؤدي ضعف السرير الوعائي للشعيرات الكلية، كما يحدث في تصلب الكبيبات البؤري المقطعي، إلى إضعاف تدفق الدم حول الأنابيب وبالتالي ضعف إمداد الأنابيب بالأكسجين. يؤدي تليف النسيج الأنبوبي الخلالي أيضًا إلى فقدان الشعيرات الدموية حول الأنابيب. تحفز هذه الآليات نقص الأكسجين المزمن في الحيز الأنبوبي الخلالي، مما يؤدي إلى حلقة مفرغة ومزمنة من نقص الأكسجة.

إن آليات الأذية الأنبوبية الخلالية الناجم عن نقص الأكسجين متعددة. يمكن لنقص الأكسجين أن يفعل الخلايا الليفية. إضافة لذلك، أظهرت الدراسات أن نقص الأكسجين الخفيف يمكن أن يحفز تمايز الخلايا الأنبوبية إلى

خلايا ليفية، وقد تلعب البيبة البروتينية دوراً في هذا التحول. نقص الأكسجين الذي يعزز ترسب الطرق خارج الخلوي، مما يؤدي بدوره إلى إضعاف تدفق الدم حول الأنابيب. تعاني الخلايا الأنبوبية المتعرضة لنقص الأكسجين من عجز وظيفي في المتقدرات وإنتاج الطاقة. أوضحت هذه الدراسات الدور الهام لنقص التروية المزمن كوسيط لتطور القصور الكلوي الانتهائي.



الشكل 5: ملخص للإصابة الأنبوبية الخلالية في التهابات الكبد والكلية.

خامساً: دور الإصابة الأنبوبية الخلالية لدى مرضى زرع الكلية [8,15]:

التليف الخلالي والضمور الأنبوبي يتم تقييمهما معاً في الخزعات المأخوذة عند مرضى زرع الكلية تحت مسمى واحد (التليف الخلالي/الضمور الأنبوبي - IFTA)، حيث تعتبر آفة غير نوعية ناجمة عن إصابات مناعية وغير مناعية مختلفة للطعم، وتعتبر عامل خطر مستقل لفقدان الطعم المتأخر. يمكن اكتشافه في حوالي 40% من طعوم الكلى بعد 3-6 أشهر من الزرع ويزداد إلى حوالي 65% بعد عامين. العديد من العوامل التي تساهم في التليف الخلالي منها الأذية الناجمة عن نقص التروية/ عود التروية التالي للزرع، والتليف الخلالي الناجم عن التفعيل المناعي، ونكس المرض الأساسي، والتليف الناجم عن ارتفاع التوتر الشرياني، والسمية الكلوية لمثبطات

المناعة، وانتانات الطعم المتكررة، والانسداد البولي. تشارك أنواع مختلفة من الخلايا في الإصابة البدئية مثل الخلايا الالتهابية أثناء الرفض الحاد، والخلايا الأنبوبية أثناء حدوث نخر أنبوبي حاد، والخلايا البطانية أثناء اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري، والخلايا الكبية في حالات التهابات الكبد والكلية.

الخلايا المؤثرة الرئيسية التي تتوسط التليف وترسب المطرق خارج الخلوي هي الخلايا الميزانشيمية التي تشمل الخلايا الميزانشيمية في الكبيبات، والأرومات الليفية والخلايا المحيطة بالأوعية الدموية في النسيج الخلالي وخلايا العضلات الملساء الوعائية في الأوعية الدموية. تشارك جميع خلايا الكلية تقريباً في المراحل المتقدمة للإصابة في حدوث التليف الخلالي والضمور الأنبوبي.

لدى مرضى زرع الكلية يرتبط الالتهاب غالباً بالرفض. يتم تحقيق أفضل نتيجة للطعوم إذا تم منع الالتهاب والرفض دون السريري باستخدام تثبيط المناعة. يرتبط هذا بدوره بالآثار الجانبية التي قد تؤدي أيضاً إلى التليف، سواء كان ذلك بسبب سمية مثبط الكالسينيورين أو الانتانات. قد تعمل الأنظمة المثبطة للمناعة المحسنة والعلاج الداعم على تقليل التليف. تساهم مجموعات مختلفة من الكريات البيضاء في تليف الكلية المزروعة، وخاصة الخلايا البلعمية والخلايا المقدمة المستند والخلايا المتغصنة. تمارس هذه الخلايا وظائف مختلفة اعتماداً على النمط الظاهري والسياق المرضي الذي يمكن أن يؤدي إلى تأثيرات معززة أو مضادة للتليف. تكتسب الخلايا الليفية تغيرات بنيوية ووظيفية حيث تتمايز من الخلايا الميزانشيمية وتنتج الكولاجين. على المستوى الجزيئي، تبين وجود دور لعامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF)، وعامل نمو مشتق من الصفائح الدموية (PDGF). إضافة لذلك، تشارك مكونات المتممة المختلفة في تخرب الطعم الكلوي والتليف، حيث تعزز المتممة من التليف وتقلل من بقايا الطعم.

يؤدي الإجهاد الشديد أو المتكرر إلى تغيرات ليفية في خلايا الظهارة الأنبوبية، وفي المراحل المتقدمة إلى ضمورها. هذه الإجهاد يشمل آليات غير مباشرة كما في التهابات الكبد والكلية الناجمة عن طريق البيبة البروتينية، أو محفزات مباشرة مثل استقلابية، أو انتانية، أو مناعية، أو سموم، أو أذيات إقفارية.

الفصل الثالث: خزعة الكلية:

تعتبر خزعة الكلية حالياً وسيلة أساسية في تشخيص العديد من الإصابات والأمراض الكلوية. توفر خزعة الكلية في الوقت الحاضر إجراء تشخيص للأنسجة في أكثر من 95% من الحالات، مع معدل خطورة اختلاطات مهددة للحياة تالية للخزعة في أقل من 0.1%. ينبغي لتحليل خزعة الكلية أن يعطي تشخيصاً محدداً، وأن يعكس مستوى فعالية المرض، وأن توفر معلومات تسمح باتخاذ القرارات العلاجية [11].

1- أساسيات الخزعة [9,11]:

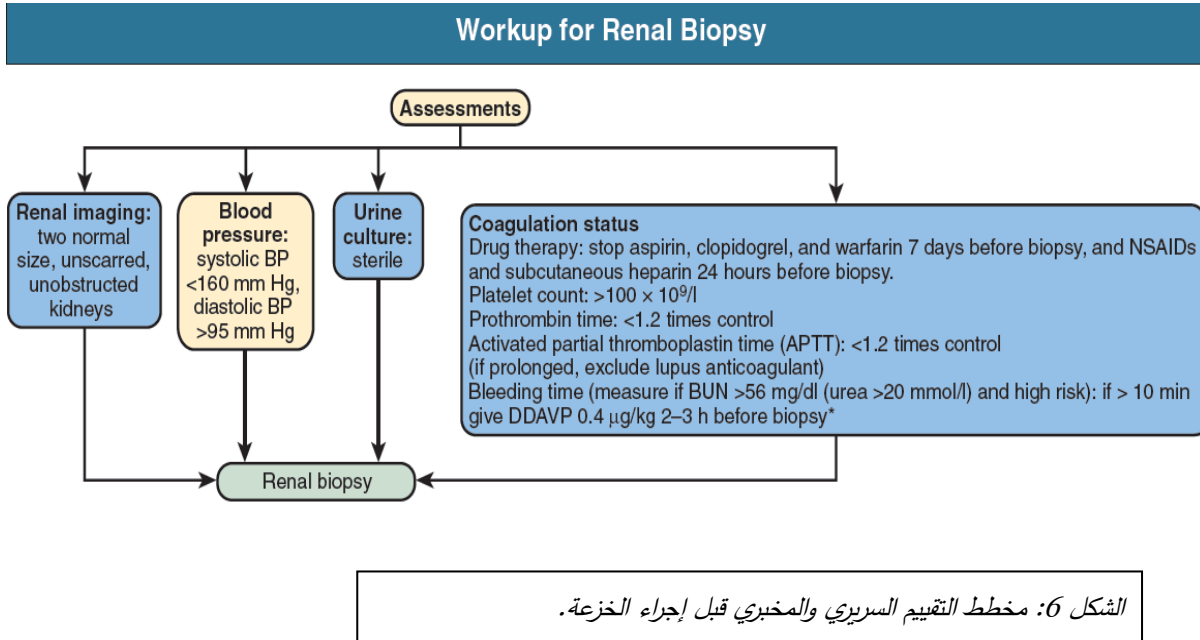
إن عدد الكبب في العينة المأخوذة يشكل العامل الرئيسي الذي يحدد ما إذا كانت الخزعة كافية من الناحية التشخيصية. بالنسبة لالتهاب الكبب البؤري المقطعي (FSGS)، يمكن إجراء التشخيص على عينة خزعة تحتوي على كبيبة واحدة تحتوي على آفة تصلب نموذجية. يجب أن تتأثر جميع الكبب تقريباً بالإصابة لكي تعكس العينة المأخوذة التمثيل الحقيقي للإصابة الكلوية، لذلك يعتمد التقييم النسيجي للخزعة أيضاً على نسبة الكبب المصابة. لذلك فإن تفسير الخزعة يحتاج إلى الأخذ في الاعتبار عدد الكبب التي تم الحصول عليها. عينة الخزعة النموذجية يجب أن تحتوي على 10 إلى 15 كبة كلوية لكي تفيد التشخيص. تعتبر الخزعة كافية أيضاً عندما توفر عينات كافية للفحص النسيجي المناعي والمجهر الإلكتروني. يتم إجراء الفحص المناعي النسيجي إما عن طريق التآلق المناعي على خزعة مجمدة أو مثبتة بالبيروكسيداز، وفقاً للبروتوكولات المحلية والخبرة. من المفيد أن يتم رؤية أجزاء الخزعة تحت المجهر فور أخذها للتأكد من أنها تحتوي على قشرة وتقسيمها تحت المجهر لكي تحتوي القطع المأخوذة على كبب للدراسة المناعية النسيجية والمجهر الإلكتروني.

2- تقييم ما قبل الخزعة [9,11]:

يحدد تقييم ما قبل الخزعة الحالات التي قد تؤثر على سلامة ونجاح الإجراء. يعتمد هذا التقييم إذا كان المريض لديه حجم طبيعي للكليتين دون انسداد أو استسقاء، وبول عقيم، وتوتر شرياني مضبوط، وعدم وجود استعداد للنزف.

يجب إجراء فحص بالايكو لتقييم حجم الكليتين وتحديد التشوهات التشريحية المهمة، مثل الكلية الوحيدة، والكلية عديدة الكيسات أو وجود كيسات بسيطة، والكلية المشوهة مثل كلية نعل الفرس، واستسقاء الكلية. يجب إجراء تقييم لتجنب خطر النزف. أولاً، يجب على جميع الأشخاص الذين يخضعون لخزعة التوقف عن تناول أي دواء يمكن أن يطيل النزف، بما في ذلك الأسبرين (7 أيام قبل الخزعة)، والكلوبيدوغريل (7 أيام)، والوارفارين (7 أيام)، ومضادات الالتهابات غير الستيرويدية (24 ساعة)، والهيبارين تحت الجلد (24 ساعة).

يظهر التقييم قبل الخزعة في الشكل 6



3- مضادات استطباب خزعة الكلية [9,11,12]:

تظهر مضادات استطباب إجراء خزعة الكلية في الجدول 1. مضاد الاستطباب الرئيسي هو وجود أهبة للنزف. إذا لم يكن من الممكن تصحيح الاضطراب وكانت الخزعة ضرورية، يمكن استخدام طرق بديلة، مثل الخزعة المفتوحة أو الخزعة بالمنظار أو الخزعة عبر الوريد (عادةً عبر الوداجي).

الجدول 1: مضادات استطباب خزعة الكلية	
متعلقة بالكلية	متعلقة بالمريض
كيسات كلوية متعددة	أهبة للنزف
كلية وحيدة	ارتفاع توتر شرياني غير مضبوط
التهاب حويضة وكلية حاد	ارتفاع البولة الدموية
خراجات حول الكلية	البدانة
أورام الكلية	عدم تعاون المريض

يعد كل من ارتفاع التوتر الشرياني ($95/160$ مم زئبق)، وانخفاض ضغط الدم، والخراجات حول الكلى، والتهاب الحويضة والكلية، واستسقاء الكلية، وفقر الدم الشديد، وأورام الكلية الكبيرة، والكيسات موانع نسبية لخزعة الكلية. يجب تصحيح هذه الاضطرابات قبل إجراء الخزعة عندما يكون ذلك ممكنًا. تم اعتبار وجود كلية وحيدة وظيفية من مضادات الاستطباب المطلقة للخزعة عبر الجلد ويزعم البعض أن خطر الخزعة ينخفض من خلال أخذ الخزعة العياني عبر الخزعة المفتوحة. ومع ذلك، فإن معدل استئصال الكلية بعد الخزعة عبر الجلد للكلية الوحيدة يتراوح بين $2000/1$ إلى $5000/1$ بما يعادل معدل الوفيات المرتبط بالتخدير العام المطلوب لإجراء خزعة مفتوحة تحت الرؤية المباشرة. لذلك، في غياب عوامل الخطر للنزف، يمكن تبرير خزعة الجلد للكلية الوحيدة الوظيفية.

4- المراقبة بعد الخزعة [9,11,12]:

بعد إجراء الخزعة، يوضع المريض مستلقيًا على ظهره ويخضع للراحة التامة في الفراش لمدة 6 إلى 8 ساعات. تتم مراقبة ضغط الدم بشكل متكرر، وفحص البول بحثًا عن وجود بيلة دموية عيانية. إذا لم يكن هناك دليل على وجود نزف بعد 6 ساعات، يجلس المريض في الفراش ويُسمح له بعد ذلك بالمشي. إذا ظهر وجود بيلة دموية عيانية، تستمر الراحة في الفراش حتى يتوقف النزف. ينصح بالحد الأدنى من النشاط لمدة 48 ساعة بعد الخزعة وتجنب الرياضات التي تتطلب الاحتكاك الجسدي والأنشطة التي تتطلب إجهادًا لمدة إجمالية تبلغ أسبوعين.

وعادةً ما تتم مراقبة المرضى بحثاً عن المضاعفات في المستشفى لمدة 24 ساعة بعد الخزعة. وقد أظهرت دراسة أجريت على 750 خزعة كلوية أصلية غير مزروعة أن 67% فقط من المضاعفات الرئيسية تظاهرت بعد 8 ساعات من الخزعة، حيث تم تعريف هذه المضاعفات على أنها تلك التي تتطلب إما نقل الدم أو إجراء جراحي أو تؤدي إلى انسداد المسالك البولية أو انتان دم أو الوفاة. لذلك فإن التطبيق الواسع لسياسة التخريج المبكر بعد خزعة الكلية (بعد 8 ساعات) ليس في مصلحة المريض وأن فترة المراقبة الأفضل يجب أن تكون لمدة 24 ساعة.

5- اختلاطات خزعة الكلية [9,11,12]:

1- الألم

عادة يكفي استعمال المسكنات البسيطة باستخدام مزيج من الباراسيتامول أو الباراسيتامول / كودين لعلاج الألم الخفيف الذي يحدث في موقع دخول الإبرة بعد زوال تأثير المخدر الموضعي. يشير الألم الشديد في منطقة أسفل الظهر أو البطن في نفس جهة الخزعة إلى نزيف حاد حول الكلية. قد تكون المواد الأفيونية ضرورية لتسكين الألم في هذه الحالات، مع إجراء استقصاء مناسب لمعرفة شدة النزف. قد يصاب المرضى الذين يعانون من بيلة دموية من حدوث مغص بطني وألم نموذجي مرتبط بانسداد الحالب بالخرثرات الدموية المتشكلة من النزف البولي.

2- النزف

تصاحب كل خزعة كلوية درجة من النزيف حول الكلية. ويبلغ متوسط الانخفاض في الهيموجلوبين بعد الخزعة حوالي 1 غ/دل. وتنتظاهر الأورام الدموية الكبيرة حول الكلية في معظم الحالات بألم شديد أسفل الظهر. وتشاهد كل من البيلة الدموية العيانية والورم الدموي حول الكلية في 3% إلى 4% من المرضى بعد الخزعة. ويتمثل العلاج الأولي في الراحة التامة في الفراش والحفاظ على تحاليل تخثر طبيعية. وإذا كان النزيف حاداً ومسبباً لانخفاض التوتر الشرياني، فيجب إجراء تصوير الأوعية الدموية الكلوية لتحديد مصدر النزف.

يمكن إجراء التخثير أو إغلاق الوعاء النازف أثناء نفس الإجراء. أدى هذا الإجراء إلى تجنب فتح البطن الجراحي واستئصال الكلية الجراحي.

3- الناصور الشرياني الوريدي

يتم اكتشاف معظم حالات الناسور الشرياني الوريدي بعد الخزعة بواسطة دوبلر الموجات فوق الصوتية أو التصوير المقطعي المحوسب مع حقن مادة ظليلة (CT)، تصل نسبتها إلى 18% من المرضى. نظرًا لأن معظمها صامته سريريًا وأكثر من 95% منها تزول تلقائيًا في غضون عامين، فلا ينبغي البحث عن الناسور بشكل روتيني. في نسبة صغيرة من المرضى، يمكن أن يؤدي الناسور الشرياني الوريدي إلى ظهور بيلة دموية عيانية (عادةً ما تكون متكررة، وغالبًا ما تكون مصحوبة بخثرات دموية)، وارتفاع توتر شرياني، وترقي أرقام الكلية، تتطلب هذه الاختلالات تصميم للوعاء النازف.

4- الوفاة

الوفاة الناتجة عن خزعة الكلية أصبحت نادرة حاليًا. وتحدث معظم الوفيات نتيجة لنزف شديد، وخاصة أولئك الذين يعانون من قصور كلوي.

الباب الثالث: القسم العملي

يتألف الباب الثالث من أربعة فصول:

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه.

الفصل الثاني: نتائج البحث.

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات المرجعية.

الفصل الرابع: الخلاصة والمحددات والتوصيات.

الفصل الأول: الدراسة العملية

الهدف من البحث:

الهدف الأساسي: تحديد علاقة بين شدة الإصابة الخلالية مع الوظيفة الكلوية والبييلة البروتينية لدى مرضى الأمراض الكلوية وقت إجراء خزعة الكلية.

الأهداف الثانوية: تصميم مشعر جديد (Score) للإصابة الخلالية ودراسة علاقته مع الوظيفة الكلوية والبييلة البروتينية وقت إجراء خزعة الكلية.

منهج البحث وأدواته:

- **المكان الدراسة:** قسم الكلية في مستشفى المواساة الجامعي والمستشفى الوطني الجامعي في دمشق.
- **الزمان:** سُجِّع عينات الدراسة لخمس أعوام سابقة بدءاً من تاريخ الموافقة على البحث، أي من كانون الثاني 2018 وحتى كانون الثاني 2023.
- **نمط الدراسة:** دراسة مقطعية مستعرضة cross-sectional.
- **عينة الدراسة:** مرضى خزعات الكلية بما فيها من إصابات كبية وغير كبية.
- **حجم العينة:** تم حسابها اعتماداً على الموقع الإلكتروني (www.raosoft.com) مع اعتبار فاصل ثقة 95% ومقدار الخطأ المسموح لا يتجاوز 5%، وجد أن حجم العينة يتراوح بين 150-190 مريضاً.
- **معايير الاشتمال:**
 - ✓ العمر أكثر أو يساوي 18 سنة.
 - ✓ أن تكون الخزعة كافية للتشخيص، أي تحتوي على أكثر من 7 كيب كلوية.
 - ✓ مرض كبي أو غير كبي مثبت بالخزعة.
- **معايير الاستبعاد:**
 - ✓ عدم موافقة المريض على الدخول في الدراسة.
 - ✓ العمر أقل من 18 سنة.

✓ عدم كفاية الخزعة، أي أن تحتوي على أقل من 7 كيب كلوية.

✓ ضياع بيانات هامة في نتيجة الخزعة أو في المعلومات السريرية للمريض.

• مراحل العمل:

تم استخلاص وجمع بيانات مرضى خزعات الكلية حسب معايير القبول والاستبعاد بدءاً من تاريخ الموافقة على البحث ولمدة خمس أعوام سابقة. شملت البيانات المعلومات الديموغرافية، والمخبرية، ونتيجة التشريح المرضي لخزعة الكلية.

تضمنت المعلومات الديموغرافية كلا من الاسم، والعمر، الجنس، والسوابق المرضية (ارتفاع توتر شرياني، سكري، أمراض أخرى)، ومثبطات مناعة المأخوذة قبل إجراء الخزعة (كورتيزون، مثبطات الكالسينيورين CNI، مثبطات الاستقلاب، والأدوية السامة للخلايا).

تضمنت المخبريات التحاليل التالية:

3- التحاليل المصلية: الكرياتينين، والبولة، والبروتين، والألبومين، وحساب التصفية الكلوية (eGFR).

4- التحاليل البولية:

• فحص البول والراسب: عدد الكريات البيض، وعدد الكريات الحمر، وبروتين البول بالشرائط.

• جمع بول 24 ساعة: حجم بول، والكرياتينين، والبروتين، والألبومين.

إضافة لذلك تم حساب التصفية الكلوية، وحساب درجة القصور الكلوي حسب تصنيف KDIGO [9]:

• الدرجة 1: تصفية كلوية < 90 مل/د\1.73م².

• الدرجة 2: تصفية كلوية بين 60 - 89 مل/د\1.73م².

• الدرجة 3: تصفية كلوية بين 30 - 59 مل/د\1.73م².

• الدرجة 4: تصفية كلوية بين 15 - 29 مل/د\1.73م².

• الدرجة 5: تصفية كلوية > 15 مل/د\1.73م².

كما تم تقسيم البييلة البروتينية إلى [9]:

- درجة 1: وجود بييلة بروتينية > 3 غايوم بغض النظر عن ألبومين المصل.
- درجة 2 (بييلة بروتينية في مجال النفروز - Nephrotic rang proteinuria): وجود بروتين بول < 3 غايوم مع ألبومين مصل طبيعي.
- درجة 3 (نفروز - Nephrosis): وجود بروتين بول < 3 غايوم مع ألبومين مصل > 3 غادل.

بالنسبة لخزعة الكلية، تم جمع البيانات التالية:

- عدد الكيب الكلوية الكامل.
- عدد الكيب المتهلينة (Hyalinized glomeruli).
- النسبة المئوية للكيب المتهلينة (% Hyalinized glomeruli)، وذلك بحساب نسبة عدد الكيب المتهلينة من عدد الكيب الكامل.
- الالتهاب الخلالي (Interstitial inflammation-II): مقسماً لـ 3 درجات (0: لا التهاب خلالي، 1: التهاب خفيف يشمل $\geq 25\%$ من القشر الكلوي، 2: التهاب شديد يشمل $< 25\%$ من القشر الكلوي).
- نسبة التليف الخلالي مقدرة من طبيب التشريح المرضي.
- التليف الخلالي (Interstitial fibrosis- IF) [10]: مقسمة إلى درجات (0: لا تليف خلالي، 1: تليف خفيف يعادل نسبة تليف بين 1-25% من القشر، 2: تليف متوسط يعادل نسبة التليف بين 26-50% من القشر، 3: تليف شديد يعادل نسبة التليف $\leq 51\%$ من القشر).
- الضمور الأنبوبي (Tubular atrophy- TA): مقسمة إلى درجات (0: لا إصابة أنبوبية، 1: إصابة أنبوبية حادة (ATN) أو التهاب أنابيب معزول، 2: ضمور أنبوبي معزول، 3: ضمور أنبوبي مع إصابة أنبوبية حادة أو التهاب أنابيب.

- المشعر الأول (Score 1): يضم مجموع درجات الالتهاب الخلالي، والتليف الخلالي، والضمور الأنبوبي.

- الوذمة الخلالية (Interstitial edema- IE): مقسمة إلى درجات (0: لا يوجد وذمة، 1: يوجد وذمة).

- الأسطوانات الأنبوبية (Tubular casts- TC): مقسمة إلى درجات (0: لا يوجد أسطوانات أنبوبية، 1: أسطوانات كريات بيض، 2: أسطوانات كريات حمراء).

- المشعر الثاني (Score 2): يضم مجموع درجة المشعر الأول مع درجات الوذمة الخلالية، والأسطوانات الأنبوبية.

تضمن التشخيص النهائي للمرض الكلوي حسب نتيجة الخزعة على الأمراض التالية:

4- مرضى التهابات الكبد والكلية إلى المجموعات التالية:

التهابات الأوعية (AAV)، التهاب الكبد والكلية المصلب البؤري المقطعي (FSGS)، التهاب الكبد والكلية التالي للإنتان (PIGN)، التهاب الكبد والكلية بالغلوبولين A (IgAN)، التهاب الكبد والكلية بالذئبة (LN)، التهاب الكبد والكلية الغشائي (MCD)، التهاب الكبد والكلية الغشائي (MN)، التهاب الكبد والكلية الغشائي التكاثري (MPGN).

5- بينما تم اعتبار مرضى زرع الكلية كمجموعة مستقلة.

6- واعتبار باقي الأمراض كمجموعة مستقلة، حيث تضمنت مرضى ارتفاع التوتر الشرياني والسكري

والأمراض الوراثية والإصابة الأنبوبية الحادة (ATN) والتهاب الكلية الخلالي.

وفي النهاية تم تحليل النتائج، ودراسة علاقة موجودات الخزعة مع كل من الوظيفة الكلوية (الكرياتينين المصلي والتصفية الكلوية)، والبييلة البروتينية. إضافة لدراسة دقة المشعرين الأول والثاني مع كل من الوظيفة الكلوية (الكرياتينين المصلي والتصفية الكلوية)، والبييلة البروتينية.

تقديرات أخلاقية:

أُخذت موافقةً مستنيرةً من ذوي المشاركين جميعهم، وأُعلموا بسبب إجراء الدراسة وأهدافها، وأُتخذت الإجراءات التي تضمن خصوصية المشاركين وسريّة المعلومات المتعلقة بهم.

تحليل البيانات:

جُمعت البيانات التي دُونت في الاستمارة، وعُولجت وصُنّفت في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بشكل جيد، ثم تم دارستها إحصائياً عبر برنامج SPSS، ومقارنة النتائج التي جرى الوصول إليها مع النتائج العالمية.

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) وكذلك حزمة Office 2019، واعتبرت قيمة P الأقل من 0.05 ($P \text{ value} < 0.50$) هامّة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي: يتمثل في دراسة التوزيع النسبي لمتغيرات الدراسة النوعية (الوصفية) مثل (الجنس، العمر، ...) ودراسة الإحصاءات الوصفية (المتوسط الحسابي، الانحراف المعياري، ...) للمتغيرات الكمية مثل (العمر، عدد الكلب الكامل، ...) مع رسم الأشكال البيانية لإغناء تفسير النتائج.

الإحصاء التحليلي (الاستدلالي): لدراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة تم الاعتماد على الأدوات الإحصائية المناسبة لطبيعة ونوع البيانات المتاحة التي كانت في الآتي:

- اختبار (Mann-Whitney U-Test) للمقارنة بين وسطي عيّنتين مستقلتين أي يستخدم للاستدلال على كون وسط أحد العيّنتين يختلف إحصائياً عن وسط العينة الأخرى ويستخدم عندما يكون توزيع إحدى العيّنتين أو كلاهما لا يتبع التوزيع الطبيعي.
- اختبار الاستقلال (Test for Independence) لدراسة معنوية الارتباط بين أي متغيرين وصفيين (لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين متغيرين وصفيين) وذلك من خلال تطبيق إحصائية كاي تربيع (Chi Square) أو استخدام الاختبار البديل اختبار الاحتمال الأقصى (Likelihood Ratio Test) عندما يكون لدينا تكرارات منخفضة أو صفيرية.

- اختبار (Kruskal-Wallis H-test) للمقارنة بين وسطي أكثر من عينتين مستقلتين أي يستخدم للاستدلال على كون وسط أحد العينات يختلف إحصائياً عن وسط العينات الأخرى ويستخدم عندما يكون على الأقل توزيع أحد العينات لا يتبع التوزيع الطبيعي.
- ارتباط سبيرمان (Spearman) وحساب معنويته لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين متغيرين توزيع أحدهما أو كلاهما لا يتبع التوزيع الطبيعي.
- تحليل Receiver Operating Characteristic Curve لتحديد كل من قيمة القطع الفضلي (Cut Off) والمساحة تحت المنحني (AUC) والحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الموجبة والقيمة التنبؤية السالبة والدقة للمشعرات المدروسة.

تم الاعتماد في تقدير الفروقات والعلاقات الإحصائية عند مستوى دلالة إحصائية 0.05 وهو المستوى المعتمد في الدراسات، وبالتالي يمكن إعطاء القرار الإحصائي من خلال قيمة P-value كما يلي: في حال كانت قيمة الدلالة الإحصائية P-Value أكبر من 0.05 فلا يوجد فروق جوهرية في تقييم الفروق والعلاقات، أما في حال قيمة الدلالة الإحصائية أصغر من 0.05 يوجد فروق جوهرية إحصائية في تقييم الفروق والعلاقات.

نص الموافقة المستنيرة:

- نحن بصدد إجراء بحث علمي يدرس أشيع الجراثيم عند مرضى خزعات الكلية. ندعوكم للمشاركة في هذا البحث ولكم الحرية في قبول أو رفض ذلك. قبل اتخاذ القرار نرجو قراءة المعلومات التالية بعناية:
- سيتم الاطلاع على معلومات من ملفك الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة، وذلك بعلم من إدارة المستشفى.
- سيتم أخذ القصة المرضية، والتحاليل المخبرية، ونتيجة قراءة الخزعة من ملفات المشفى.
- أخيراً يجب أن تعلم أنّ عدم موافقتك على الاشتراك في الدراسة، لن يؤثر على تدبير مرضك خلال إقامتك في المستشفى، أو مراجعتك للعيادات الاختصاصية.
- في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه، وأتيح لي الفرصة لطرح الأسئلة وحصلت على إجابات، لذلك أعلن موافقتي على الاشتراك بالدراسة.

توقيع المشارك

اسم المشارك

استبيان				
البيانات الشخصية	اسم المريض:	الجنس:	العمر:	رقم السجل الطبي:
السوابق المرضية	المرضية:			
	الدوائية:			
المخبريات	TP	ALB	Ur	Cr
	Prot		RBC	WBC
	ALB	Protein	Cr	Vol
الخزعة	نوع المرض الكلوي (التشخيص):			
	متغيرات الخزعة			
	عدد الكُوب الكامل	عدد ونسبة الكُوب المتتهلينة	درجة الالتهاب الخلالي	درجة ونسبة التليف الخلالي
	Total glomeruli	Hyalinized glomeruli	Interstitial Inflammation	tubulointerstitial fibrosis
	درجة الضمور الأنبوبي	درجة الوذمة الخلالية	درجة الأسطوانات الأنبوبية	المشعر 1
Tubular Atrophy	Interstitial edema	Tubular casts	المشعر 2	

في حال وجود أي استفسار يرجى التواصل: د. محمد السلطان 0959147580

الفصل الثاني: النتائج

الجزء الأول – التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة:

☒ أولاً: خصائص عينة الدراسة بين مجموعتي التصفية الكلوية (GFR):

تم مقارنة الخصائص السريرية والمخبرية والنسجية حسب التصفية الكلوية (GFR) بين مجموعتين كما يظهر في

الجدول 1:

1- المجموعة الأولى: التصفية الكلوية (GFR) ≤ 60 مل/د 1.73 م²

2- المجموعة الثانية: التصفية الكلوية (GFR) > 60 مل/د 1.73 م²

شملت العينة على 318 مريض بسبب وجود نقص في قيمة التصفية الكلوية لدى ثلاث مرضى. احتوت العينة

على 166 مريض (52.2%) في المجموعة الأولى (GFR ≤ 60) و 152 مريض (47.8%) في المجموعة

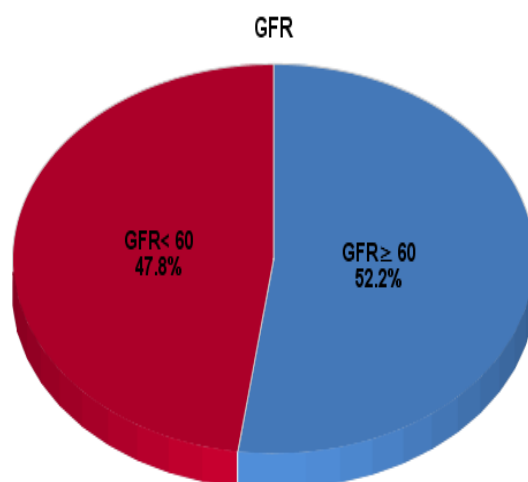
الثانية (GFR > 60)، كما يظهر في الشكل 7.

الجدول 2: الخصائص السريرية والمخبرية والنسجية للمرضى بين مجموعتي التصفية الكلوية (GFR)

Variables			Number	GFR _≥ 60 N= 166, 52.2%	GFR< 60 N= 152, 47.8%	P. value
Gender الجنس	Males (N,%) (الذكور)		172	77 (46.4%)	95 (62.5%)	0.004
	Females (N,%) (الإناث)		146	89 (53.6%)	57 (37.5%)	
Age (Mean± SD) (العمر)				37.3 ± 13.1	43.1 ± 14.9	0.000
Medical history (السوابق المرضية) (N,%)	DM (سكري)		21	8 (4.8%)	13 (8.6%)	0.181
	HTN (ضغط)		139	54 (32.5%)	85 (55.9%)	0.000
	Others (أمراض أخرى)		39	14 (8.4%)	25 (16.4%)	0.030
Immunosuppre ssive Drugs (الأدوية المناعية قبل الخزعة)	Cortisone (N, %)		118	59 (35.5%)	59 (38.8%)	0.546
	anti metabolic (مثبطات الاستقلاب)	Cellcept (N, %)	38	10 (6%)	28 (18.4%)	0.001
		Azathioprine (N, %)	9	6 (3.6%)	3 (2%)	0.378
	CNI (مثبطات الكالسينيورين)	Cyclosporine (N, %)	2	0 (0%)	2 (1.3%)	0.138
		Tacrolimus (N, %)	33	6 (3.6%)	27 (17.8%)	0.000
	Cyclophosphamide (N, %) (سيكلوفوسفاميد)		3	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0.511
Serum labs (التحاليل المصلية)	Ur (البولة الدموية) (Mean± SD)		301	35.1 ± 16.5	119.2 ± 77.3	0.000
	Cr (الكرياتينين) (Mean± SD)		301	0.88 ± 0.25	4.33 ± 3.2	0.000
	ALB (الألبومين) (Mean± SD)		291	2.78 ± 0.99	3.07 ± 0.9	0.011

	TP (Mean± SD) (البروتين الكلي)	263	5.4 ± 1.3	5.8 ± 1.3	0.009
Urinalysis (بول وراسب)	Uwbc (Mean± SD) (الكريات البيض البولية)	275	40.6 ± 112.2	97.1 ± 456.4	0.171
	Urbc (Mean± SD) (الكريات الحمر البولية)	274	134.5 ± 347.6	427.7 ± 1172.6	0.007
	Uprot dipsticks				0.601
	(البروتين البولي بالشرائط)				
	+	100	54 (32.5%)	46 (30.3%)	
	++	87	51 (30.7%)	36 (23.7%)	
24h urine collection (جمع بول 24 ساعة)	Prot 24h urine (Mean± SD) (بروتين بول 24 سا)	251	4775 ± 3556.2	4268.4 ± 3855.8	0.284
	Cr 24h urine (Mean± SD) (كرياتينين بول 24 سا)	150	1080.1 ± 572.7	1044.7 ± 520.4	0.693
	ALB 24h urine (Mean± SD) (ألبومين بول 24 سا)	55	1901.1 ± 1585.3	2102.7 ± 1891.4	0.671
	Vol 24h urine (Mean± SD) (حجم بول 24 سا)	202	1828.2 ± 1023.4	1879.3 ± 1013.3	0.724
Proteinuria classifications (تصنيف البيلة البروتينية)	(N,%) بيلة بروتينية	77	39 (27.9%)	38 (25%)	0.016
	(N,%) بيلة في مجال النفروز	66	34 (24.3%)	32 (21.1%)	
	(N, %) نفروز	96	67 (47.9%)	29 (19.1%)	
	العدد الكلي	239	140	99	
GFR (Mean± SD) (التصفية الكلوية)			99.3 ± 22.1	25.4 ± 16.5	0.0006
Stage (درجة القصور الكلوي)	1 (N,%)	109	109 (65.7%)	0 (0%)	0.000
	2 (N,%)	47	57 (34.3%)	0 (0%)	
	3 (N,%)	58	0 (0%)	58 (38.2%)	
	4 (N,%)	42	0 (0%)	42 (27.6%)	
	5 (N,%)	52	0 (0%)	52 (34.2%)	
Total glomeruli (Mean± SD) (عدد الكيب الكامل)			17 ± 8.1	17.2 ± 8.2	0.842
Hyalinized glomeruli (الكيب المتهاينة)	Number (Mean± SD)		1.16 ± 1.9	3.53 ± 4.9	0.000
	% (Mean± SD)		7.2 ± 11.6	20 ± 23.2	0.000
Interstitial Inflammation (II) (الالتهاب الخلالي)	0 (N,%)	97	72 (43.4%)	25 (16.4%)	0.000
	1 (N,%)	182	90 (54.2%)	92 (60.5%)	
	2 (N,%)	39	4 (2.4%)	35 (23%)	
Interstitial Fibrosis (IF) (درجات التليف الخلالي)	0 (N,%)	26	14 (8.4%)	12 (7.9%)	0.000
	1 (N,%)	220	138 (83.1%)	82 (53.9%)	
	2 (N,%)	56	13 (7.8%)	43 (28.3%)	
	3 (N,%)	16	1 (0.6%)	15 (9.9%)	
Interstitial Fibrosis (IF%) (نسبة التليف الخلالي) (Mean± SD)			13.37 ± 9.9	42.14 ± 18.7	0.000
Tubular Atrophy (TA) (الضمور الأنبوبي)	0 (N,%)	86	60 (36.1%)	26 (17.1%)	0.000
	1 (N,%)	66	18 (10.8%)	48 (31.6%)	
	2 (N,%)	140	84 (50.6%)	56 (36.8%)	
	3 (N,%)	26	4 (2.4%)	22 (14.5%)	
Score 1 (المشعر الأول) (Mean± SD)			2.79 ± 1.5	3.95 ± 1.8	0.000
Interstitial edema (IE) (الوذمة الخلالية)	0 (N,%)	271	152 (91.6%)	119 (78.3%)	0.001
	1 (N,%)	47	14 (8.4%)	33 (21.7%)	
Tubular casts (TC) (الأسطوانات الأنبوبية)	0 (N,%)	288	161 (97%)	127 (83.6%)	0.000
	1 (N,%)	13	1 (0.6%)	12 (7.9%)	
	2 (N,%)	17	4 (2.4%)	13 (8.6%)	
Score 2 (المشعر الثاني) (Mean± SD)			2.93 ± 1.5	4.43 ± 1.7	0.000
AAV (التهابات الأوعية)		17	1 (0.6%)	16 (10.5%)	0.000

Diagnosis (التشخيص) (N,%)	FSGS (التهب الكبب البؤري المقطعي)	59	28 (16.9%)	31 (20.4%)
	PIGN (التهابات الكبب التالية لانتان)	12	4 (2.4%)	8 (5.3%)
	IgAN (التهاب الكبب بالغلوبيولين أ)	15	9 (5.4%)	6 (3.9%)
	LN (التهاب الكبب الذأبي)	61	43 (25.9%)	18 (11.8%)
	MCD (داء التبدلات الصغرى)	17	13 (7.8%)	4 (2.6%)
	MN (التهاب الكبب الغشائي)	45	43 (25.9%)	2 (1.3%)
	MPGN (التهاب الكبب الغشائي التكاثري)	17	12 (7.2%)	5 (3.3%)
	Others (أمراض أخرى)	33	7 (4.2%)	26 (17.1%)
	Transplant (زرع الكلية)	42	6 (3.6%)	36 (23.7%)

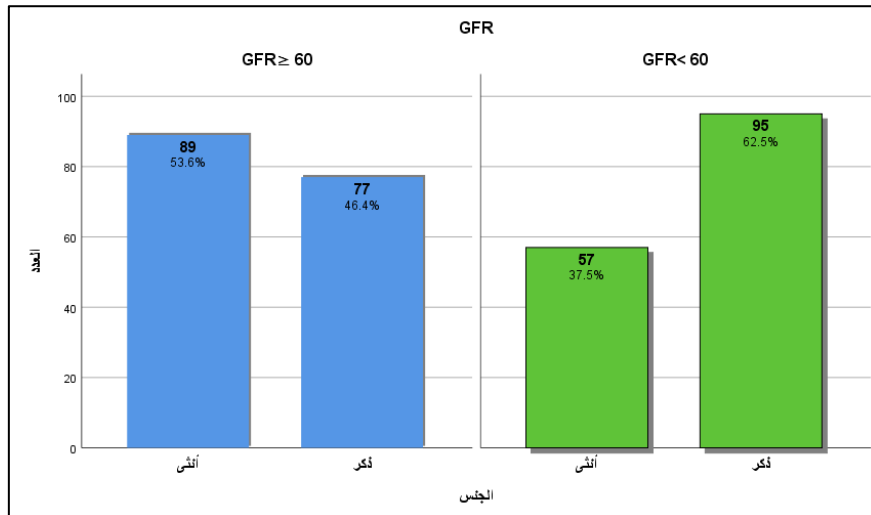


الشكل (7): تمثيل بياني للتوزيع النسبي للعينة وفق التصفية الكلوية (GFR)

✓ الخصائص السريرية للعينة بين مجموعتي التصفية الكلوية:

❖ التوزيع النسبي للعينة وفق الجنس:

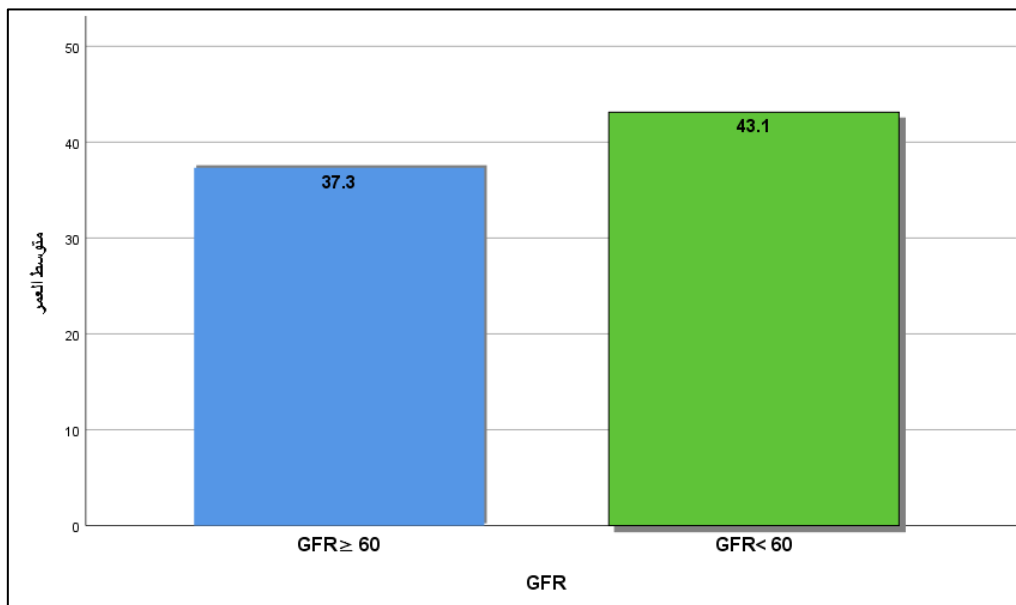
شملت العينة على 172 ذكر و 146 أنثى. يظهر الشكل البياني (8) توزيع الجنس بين مجموعتي التصفية الكلوية، حيث بلغ عدد الذكور في المجموعة الأولى 77 (46.4%) وعدد الإناث 89 (53.6%)، بينما بلغ عدد الذكور في المجموعة الثانية 95 (62.5%) وعدد الإناث 57 (37.5%). كما يظهر الجدول 1 وجود فارق هام إحصائياً لتوزيع الجنس بين مجموعتي الدراسة ($P=0.004$).



الشكل (8): الرسم البياني بالأعمدة للتوزيع النسبي للجنس بين مجموعتي التصفية (GFR)

❖ التوزيع النسبي للعينة وفق العمر:

يظهر متوسط العمر فارقاً هاماً إحصائياً بين مجموعتي التصفية الكلوية ($P < 0.0001$) (الجدول 1)، حيث أظهرت المجموعة الثانية ($GFR < 60$) قيمة أعلى لمتوسط أعمار المرضى (43.1 سنة) مقارنة بالمجموعة الأولى ($GFR \geq 60$)، كما يظهر في الشكل 9.



الشكل (9): الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط أعمار عينة الدراسة بين مجموعتي التصفية (GFR)

❖ التوزيع النسبي للعينة وفق السوابق المرضية:

شملت السوابق المرضية وجود سكري، ارتفاع توتر شرياني، وأمراض أخرى. بلغ عدد المرضى الذين لديهم سوابق للإصابة بالداء السكري 21 مريض، بينما بلغ عدد المرضى الذين لديهم سوابق للإصابة بارتفاع توتر شرياني 139 مريض. يظهر ارتفاع التوتر الشرياني فرقاً إحصائياً هاماً بين مجموعتي التصفية الكلوية ($P < 0.0001$)، حيث أظهرت المجموعة الثانية ($GFR < 60$) عدداً أكبر من المرضى المصابين بارتفاع توتر شرياني (85 مريض، 55.9%) مقارنة بالمجموعة الأولى (54 مريض، 32.5%).

❖ التوزيع النسبي للعينة وفق وجود سوابق لتناول مثبطات مناعة قبل إجراء خزعة الكلية:

بلغ عدد المرضى الذين تناولوا كورتيزون قبل إجراء الخزعة 118 مريض بتوزع متساوي مجموعتي الدراسة (59 مريض في كل مجموعة). بينما بلغ عدد المرضى الذين تناولوا سيلسيبت (Cellcept) قبل إجراء الخزعة 38 مريض بتوزع يظهر أهمية إحصائية بين مجموعتي الدراسة ($P = 0.001$)، حيث أظهرت المجموعة الثانية ($GFR < 60$) عدداً أكبر من المرضى الذين تناولوا سيلسيبت قبل الخزعة (28 مريض). بلغ عدد المرضى الذين تناولوا قبل إجراء الخزعة كلا من مثبطات المناعة التالية: آزاثيوبرين (Azathioprine) (9 مرضى)، وسيكلوسبورين (Cyclosporine) (مريضين)، وسيكلوفوسفاميد (Cyclophosphamide) (3 مرضى) بتوزع غير هام إحصائياً بين مجموعتي الدراسة. بالمقابل بلغ عدد المرضى الذين تناولوا تاكروليموس (Tacrolimus) قبل إجراء الخزعة 33 مريض بتوزع يظهر أهمية إحصائية بين مجموعتي الدراسة ($P < 0.0001$)، حيث أظهرت المجموعة الثانية ($GFR < 60$) عدداً أكبر من المرضى الذين تناولوا تاكروليموس قبل الخزعة (27 مريض).

✓ الخصائص المخبرية للعينة بين مجموعتي التصفية الكلوية:

❖ التوزع النسبي للعينة وفق التحاليل المخبرية المصلية:

كما في الجدول 1، أظهر كل من البولة الدموية والكرياتينين والألبومين والبروتين فرقاً هاماً إحصائياً بين مجموعتي التصفية الكلوية. أظهرت المجموعة الثانية ($GFR < 60$) قيم أعلى من البولة الدموية والكرياتينين والألبومين والبروتين مقارنة بالمجموعة الأولى.

❖ التوزع النسبي للعينة وفق التحاليل المخبرية البولية:

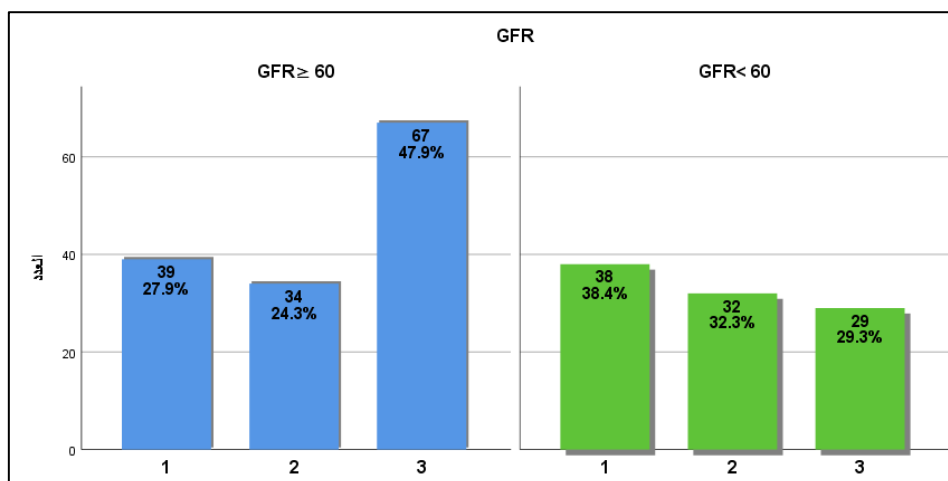
في تحليل البول والراسب، لوحظ وجود فرق هام إحصائياً لعدد الكريات الحمر بين مجموعتي التصفية الكلوية ($P = 0.007$)، حيث أظهرت المجموعة الثانية قيم أعلى لعدد الكريات الحمر في البول (427.7 كرية/الساحة المجهرية) مقارنة بالمجموعة الأولى (134.5 كرية/الساحة المجهرية).

شمل تحليل جمع بول 24 ساعة على تحليل كل من حجم البول الكلي، والألبومين، والبروتين، والكرياتينين، ولم يظهر أي من هذه التحاليل أي فرق إحصائي بين مجموعتي التصفية الكلوية.

❖ التوزع النسبي للعينة وفقاً لتصنيف البييلة البروتينية:

تم تصنيف البييلة البروتينية إلى 3 فئات كما في الشكل البياني 10: الأولى تضم البييلة البروتينية أقل من 3 غ/يوم، المجموعة الثانية تضم البييلة البروتينية في مجال النفروز (Nephrotic range proteinuria) (أي بروتين بول < 3 غ/يوم مع ألبومين مصلي طبيعي)، والمجموعة الثالثة تضم النفروز (Nephrosis) (أي بروتين بول < 3 غ/يوم مع ألبومين مصلي > 3 غ/دل).

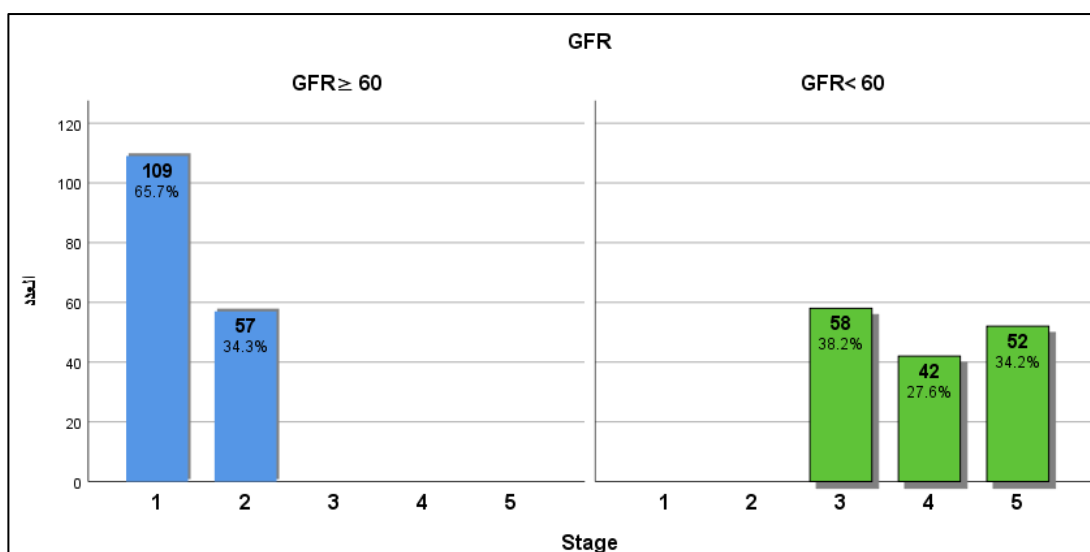
أظهر تصنيف البييلة البروتينية وجود فرق هام إحصائياً بين مجموعتي الدراسة ($P = 0.016$)، علماً أن مرضى النفروز أعلى في المجموعة الأولى ($GFR \geq 60$).



التصنيف: 1: بروتين بول >3 غ/يوم، 2: البيلة البروتينية في مجال النفروز، 3: نفروز
الشكل (10): الرسم البياني بالأعمدة لتوزيع البيلة البروتينية بين مجموعتي التصفية الكلوية

❖ التوزيع النسبي للعينة وفقاً لدرجات القصور الكلوي:

تتضمن المجموعة الأولى ($GFR \geq 60$) الدرجتين الأولى والثانية للقصور الكلوي، حيث توزع معظم المرضى في الدرجة الأولى (109 مرضى، 65.7%). بينما تتضمن المجموعة الثانية ($GFR < 60$) كلاً من الدرجات الثالثة والرابعة والخامسة للقصور الكلوي، حيث توزع معظم المرضى في الدرجة الثالثة (58 مريض، 38.2%). كما يظهر في الشكل 11.



التصنيف: GFR>15:5، GFR= 15-29 :4، GFR= 30-60 :3، GFR= 60-89 :2، GFR>90:1
 الشكل (11): الرسم البياني بالأعمدة لتوزيع عينة الدراسة حسب متغير "Stage" بين مجموعتي التصفية الكلوية

✓ الخصائص النسيجية للعينة بين مجموعتي التصفية الكلوية:

يظهر الجدول 2 توزيعاً متساوياً لعدد الكُـبـب الكلوي (17 كبة كلوية) بين مجموعتي التصفية دون فارق إحصائي.

تم تقسيم متغير الكُـبـب المتهلينة (Hyalinized glomeruli) إلى عددها ونسبتها من عدد الكُـبـب الكلوي.

يظهر متغير عدد الكُـبـب المتهلينة فارقاً إحصائياً بين مجموعتي التصفية الكلوية ($P < 0.0001$)، حيث تظهر

مجموعة التصفية الثانية ($GFR < 60$) عدداً أكبر من الكُـبـب المتهلينة (3.53 كبة) مقارنةً بالمجموعة الأولى

(1.16 كبة).

بينما أظهرت نسبة الكُـبـب المتهلينة أيضاً فارقاً إحصائياً بين مجموعتي التصفية الكلوية ($P < 0.0001$)، حيث

أظهرت المجموعة الثانية نسبة أكبر من الكُـبـب المتهلينة (20%) مقارنةً بالمجموعة الأولى (7.2%).

❖ توزيع العينة وفقاً لدرجة الالتهاب الخلالي (II- Interstitial Inflammation):

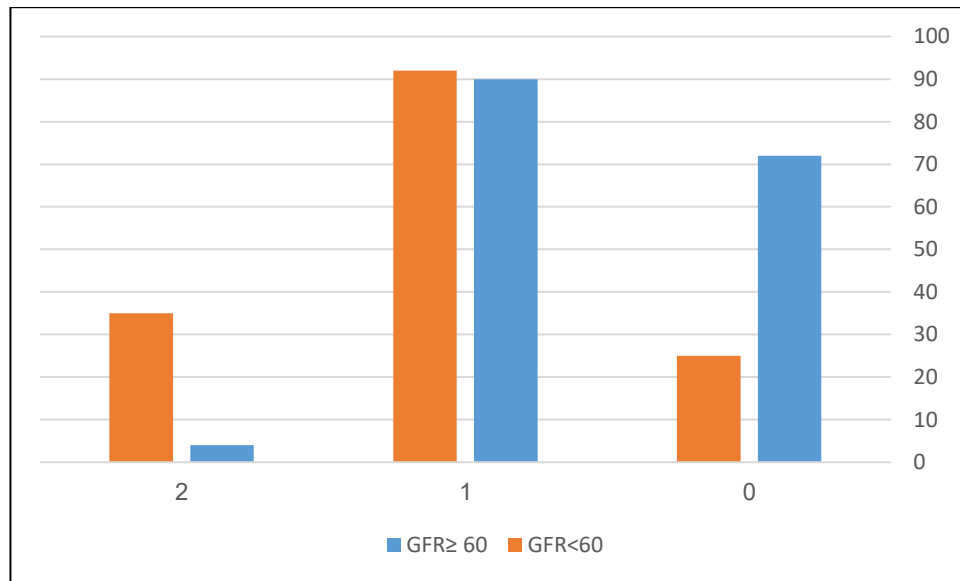
كما يظهر في الجدول 2، يظهر متغير الالتهاب الخلالي توزيعاً هاماً إحصائياً بين مجموعتي التصفية

الكلوية ($P < 0.0001$).

تظهر أكبر نسبة من المرضى في كلا المجموعتين التهاب خلالي خفيف (أي ارتشاح خلالي متفرق أو

نسبة ارتشاح تمثل $\geq 25\%$ من القشر الكلوي ضمن العينة النسيجية).

يظهر الشكل البياني 12 توزيع متغير الالتهاب الخلالي بين مجموعتي التصفية.



التصنيف: 0: لا ارتشاح التهابي، 1: ارتشاح التهابي متفرق أو يمثل $\geq 25\%$ من القشر، 2: ارتشاح التهابي شديد أو يمثل $< 25\%$ من القشر.

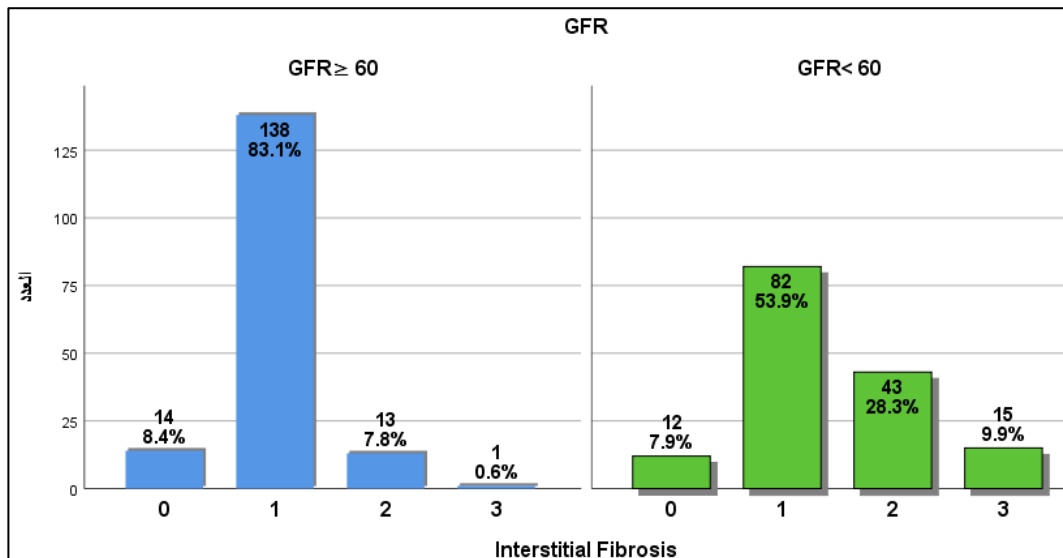
الشكل (12): الرسم البياني بالأعمدة لتوزيع عينة الدراسة حسب متغير "الالتهاب الخلاي" بين مجموعتي التصفية الكلوية (GFR).

❖ توزيع العينة وفقاً لدرجة التليف الخلاي (IF- Interstitial Fibrosis):

تم إدخال متغير التليف الخلاي بطريقتين، الأولى كمتغير فئوي (تم تقسيمه لأربع درجات) والثانية كنسبة مئوية مقدرة من طبيب التشريح المرضي.

يظهر الجدول 1 وجود فارق هام إحصائياً لفئات التليف الخلاي بين مجموعتي التصفية الكلوية ($P < 0.0001$)، حيث أظهرت النسبة الأكبر من المرضى وجود تليف خلاي خفيف (الدرجة 1) في كلا مجموعتي التصفية الكلوية، وبالمقابل كانت درجات التليف المتوسطة والشديدة أكثر انتشاراً ضمن المجموعة الثانية ($GFR < 60$) كما يظهر في الشكل البياني 13.

كما يظهر الجدول 1 وجود فارق هام إحصائياً لنسبة التليف الخلاي بين مجموعتي التصفية الكلوية ($P < 0.0001$)، حيث أظهرت المجموعة الثانية نسبة أعلى للتليف الخلاي (42.14%) مقارنة بالمجموعة الأولى (13.37%).

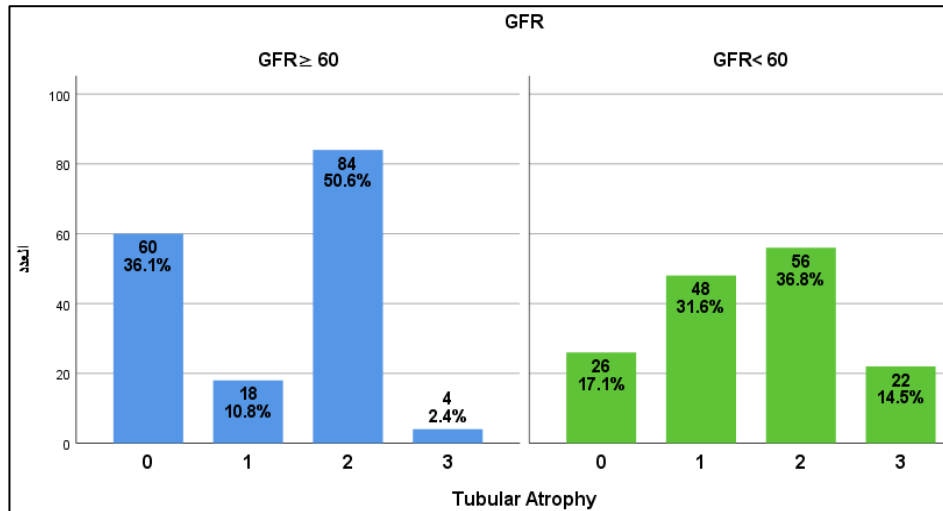


التصنيف: 0: لا تليف خلالي، 1: تليف خلالي خفيف يشمل 1-25% من القشر، 2: تليف خلالي متوسط يشمل 26-50% من القشر، 3: تليف خلالي شديد يشمل $\leq 51\%$ من القشر.

الشكل (13): الرسم البياني بالأعمدة لتوزيع عينة الدراسة حسب متغير "التليف الخلالي" بين مجموعتي التصفية الكلوية (GFR).

❖ توزيع العينة وفقاً لدرجة الضمور الأنبوبي (Tubular atrophy - TA-):

يظهر الجدول 1 وجود فارق هام إحصائياً لدرجات الضمور الأنبوبي بين مجموعتي التصفية الكلوية ($P < 0.0001$)، حيث أظهرت النسبة الأكبر من المرضى وجود ضمور أنبوبي معزول (الدرجة 2) في كلا مجموعتي التصفية الكلوية، وبالمقابل أظهرت المجموعة الثانية ($GFR < 60$) نسبة أكبر من الإصابة أنبوبية الحادة المعزولة (acute tubular necrosis - ATN- or tubulitis) (الدرجة 1) والإصابة المشتركة المكونة من إصابة أنبوبية حادة مترافقة مع ضمور أنبوبي (ATN + atrophy) (الدرجة 3)، كما يظهر في الشكل البياني 14.



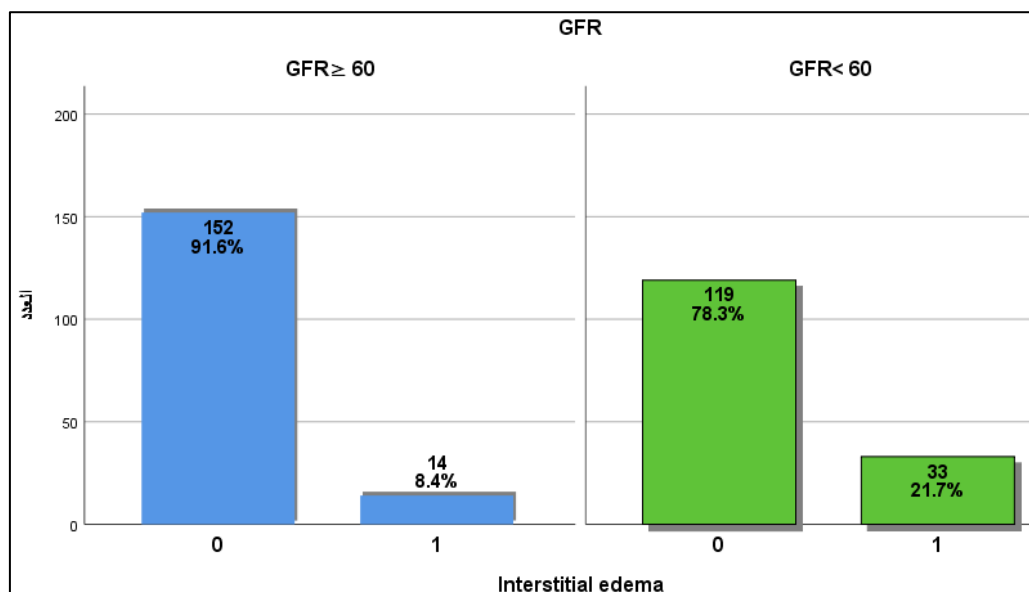
التصنيف: 0: لا ضمور أنبوبي، 1: إصابة أنبوبية حادة معزولة أو التهاب أنابيب معزول (acute tubular necrosis -ATN- or tubulitis)، 2: ضمور أنبوبي معزول (Isolated tubular atrophy)، 3: الإصابة المشتركة المكونة من إصابة أنبوبية حادة مترافقة مع ضمور أنبوبي (ATN + atrophy).
الشكل (14): الرسم البياني بالأعمدة لتوزيع عينة الدراسة حسب متغير "الضمور الأنبوبي" بين مجموعتي التصفية الكلوية (GFR).

❖ توزيع العينة وفقاً لدرجة المشعر الأول (Score 1):

يتكون المشعر الأول من مجموع درجات الالتهاب الخلالي والتليف الخلالي والضمور الأنبوبي. أظهرت قيمة المشعر وجود فارق هام إحصائياً بين مجموعتي التصفية الكلوية ($P < 0.0001$)، حيث أظهرت المجموعة الثانية قيم أعلى للمشعر (3.95) مقارنة بالمجموعة الأولى (2.79).

❖ توزيع العينة وفقاً لدرجة الوذمة الخلالية (-IE- interstitial edema):

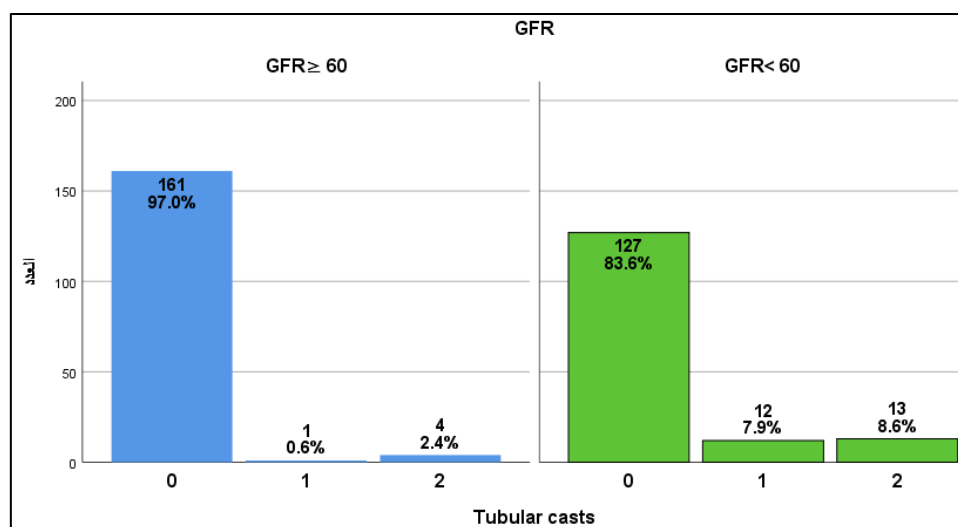
يظهر الجدول 1 وجود فارق هام إحصائياً لدرجات الوذمة الخلالية بين مجموعتي التصفية الكلوية ($P < 0.0001$). معظم المرضى في كلا مجموعتي التصفية لم يظهروا وجود وذمة خلالية (الدرجة 0)، بينما أظهرت المجموعة الثانية نسبة أكبر من الوذمة الخلالية مقارنة بالمجموعة الأولى كما يظهر في الشكل 15.



التصنيف: 0: لا وذمة خلالية، 1: وذمة خلالية.
 الشكل (15): الرسم البياني بالأعمدة لتوزيع عينة الدراسة حسب متغير "الوذمة الخلالية" بين مجموعتي التصفية الكلوية (GFR).

❖ توزيع العينة وفقاً لوجود أسطوانات أنبوبية (Tubular casts - TC):

يظهر الجدول 1 وجود فارق هام إحصائياً بين درجات الأسطوانات الأنبوبية بين مجموعتي التصفية الكلوية ($P < 0.0001$). معظم المرضى في كلا مجموعتي التصفية لم يظهروا وجود أسطوانات أنبوبية (الدرجة 0)، بينما أظهرت المجموعة الثانية نسبة أكبر من الأسطوانات الأنبوبية (الدرجتين 1 و 2) مقارنة بالمجموعة الأولى كما يظهر في الشكل 16.



التصنيف: 0: لا أسطوانات أنبوبية، 1: أسطوانات كريات بيض، 2: أسطوانات كريات حمراء. الشكل (16): الرسم البياني بالأعمدة لتوزيع العينة حسب متغير "الأسطوانات الأنبوبية" بين مجموعتي التصفية الكلوية (GFR).

❖ توزيع العينة وفقاً لدرجة المشعر الثاني (Score 2):

يتكون المشعر الثاني من مجموع درجة المشعر الأول مضافاً إليه درجات الوزمة الخلالية والأسطوانات الأنبوبية. أظهرت قيمة المشعر وجود فارق هام إحصائياً بين مجموعتي التصفية الكلوية ($P < 0.0001$)، حيث أظهرت المجموعة الثانية قيم أعلى للمشعر (4.43) مقارنة بالمجموعة الأولى (2.93).

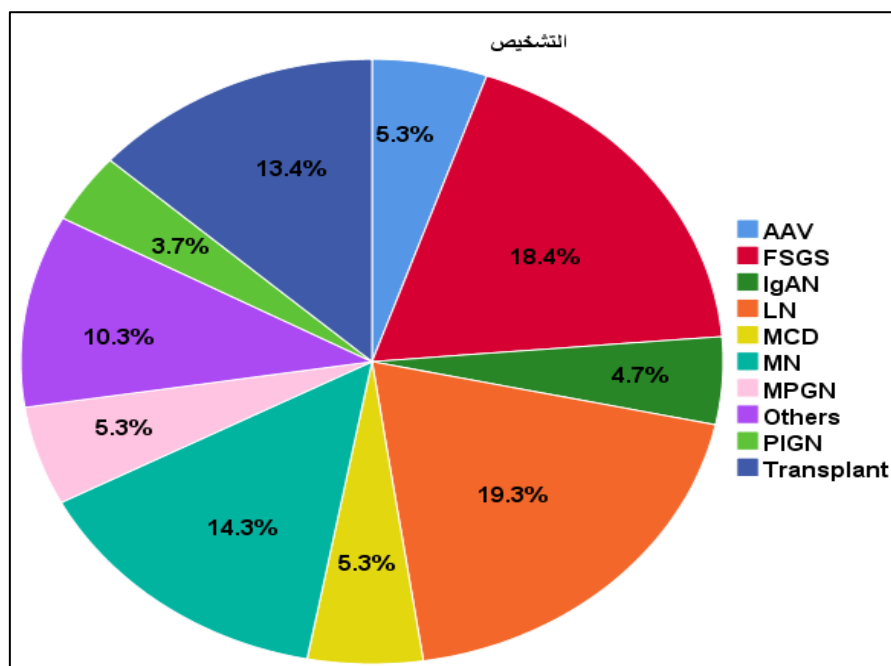
❖ توزيع العينة وفقاً للتشخيص النهائي:

تم تقسيم مرضى التهابات الكبد والكلية إلى المجموعات التالية:

التهابات الأوعية (AAV)، التهاب الكبد والكلية المصلب البؤري المقطعي (FSGS)، التهاب الكبد والكلية التالي للإنتان (PIGN)، التهاب الكبد والكلية بالغلوبولين A (IgAN)، التهاب الكبد والكلية بالذأبة (LN)، التهاب الكبد والكلية الغشائي (MCD)، التهاب الكبد والكلية الغشائي (MN)، التهاب الكبد والكلية الغشائي التكاثري (MPGN).

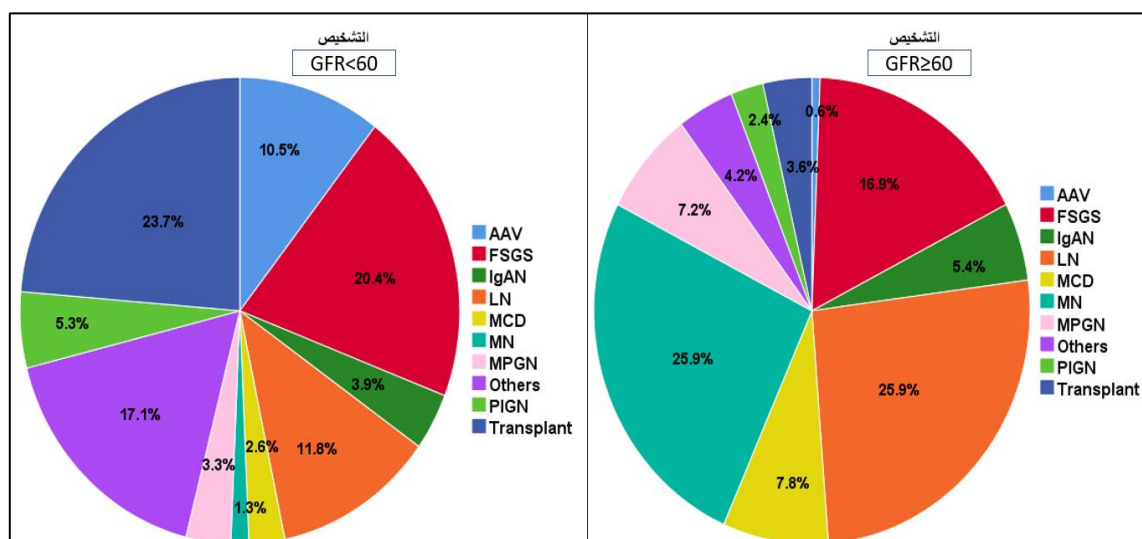
بينما تم اعتبار مرضى زرع الكلية كمجموعة ثانية، واعتبار باقي الأمراض كمجموعة ثالثة، والتي تضم مرضى ارتفاع التوتر الشرياني والسكري والأمراض الوراثية والإصابة الأنبوبية الحادة (ATN) والتهاب الكلية الخلالي.

يظهر التوزيع الكامل لمجموعات التشخيص ضمن الشكل 17، حيث تشمل النسبة الأكبر من المرضى ضمن التهاب الكبد والكلية المصلب البؤري المقطعي (FSGS)، التهاب الكبد والكلية بالذأبة (LN).



الشكل (17): الرسم البياني حسب متغير "التشخيص" في كامل العينة.

يظهر الجدول 1 وجود فارق هام إحصائياً لمجموعات التشخيص بين مجموعتي التصفية الكلوية ($P < 0.0001$). يظهر الشكل البياني 18 توزيع متغير التشخيص بين مجموعتي التصفية الكلوية.



الشكل (18): الرسم البياني حسب متغير "التشخيص" بين مجموعتي التصفية الكلوية (GFR).

ⓧ ثانياً: خصائص عينة الدراسة بين درجات التليف الخلالي (IF- Interstitial Fibrosis):

تم مقارنة الخصائص السريرية والمخبرية والنسجية بين درجات التليف الخلالي (IF) كما يظهر في الجدول 2:

1- المجموعة الأولى: لا تليف خلالي في الخزعة.

2- المجموعة الثانية: تليف خلالي 1-25% من القشر الكلوي للخزعة.

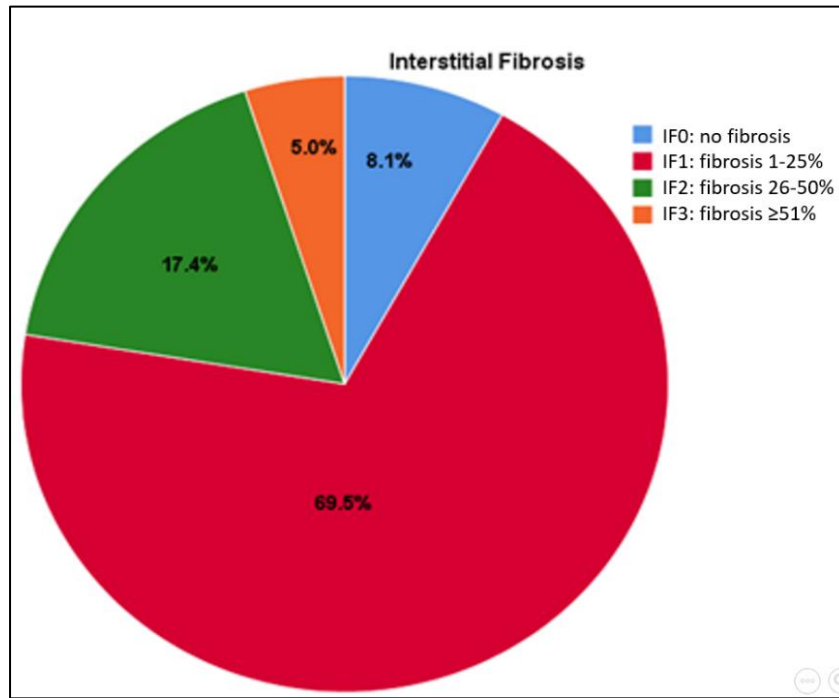
3- المجموعة الثالثة: تليف خلالي 26-50% من القشر الكلوي للخزعة.

4- المجموعة الرابعة: تليف خلالي $\geq 51\%$ من القشر الكلوي للخزعة.

شملت العينة على 321 مريض، حيث احتوت العينة على 26 مريض (8.1%) في المجموعة الأولى

و223 مريض (69.5%) في المجموعة الثانية، و56 مريض (17.4%) في المجموعة الثالثة، و16

مريض (5%) في المجموعة الرابعة، كما يظهر في الشكل 19.



الشكل (19): الرسم البياني لتوزيع المرضى بين مجموعات التليف الخلالي (IF).

الجدول 3: الخصائص السريرية والمخبرية والنسجية للمرضى بين درجات التليف الخلالي (IF):

Variables			Interstitial Fibrosis				P. value
			IF0 (N=26, 8%)	IF1 (N=223, 69.4%)	IF2 (N=56, 17.4%)	IF3 (N=16, 4.9%)	
Gender الجنس	Males (N,%) (الذكور)		13 (50%)	114 (51.1%)	39 (69.6%)	8 (50%)	0.088
	Females (N,%) (الإناث)		13 (50%)	109 (48.9%)	17 (30.4%)	8 (50%)	
Age (Mean± SD) (العمر)			39.7 ± 15.2	39.8 ± 13.8	40.6 ± 15.2	42.1 ±16.7	0.925
Medical history (السوابق المرضية) (N,%)	DM (سكري)		0 (0%)	12 (5.4%)	7 (12.5%)	2 (12.5%)	0.090
	HTN (ضغط)		5 (19.2%)	81 (36.3%)	43 (76.8%)	10 (62.5%)	0.000
	Others (أمراض أخرى)		3 (11.5%)	29 (13%)	4 (7.1%)	4 (25%)	0.279
Immunosuppre ssive Drugs (الأدوية المناعية قبل الخزعة)	Cortisone (N, %)		6 (23.1%)	83 (37.2%)	21 (37.5%)	10 (62.5%)	0.086
	anti metabolic (مثبطات الاستقلاب)	Cellcept (N, %)	1 (3.8%)	24 (10.8%)	10 (17.9%)	4 (25%)	0.099
		Azathioprine (N, %)	2 (7.7%)	5 (2.2%)	1 (1.8%)	1 (6.3%)	0.328
	CNI (مثبطات الكالسينيورين)	Cyclosporine (N, %)	0 (0%)	1 (0.4%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0.660
		Tacrolimus (N, %)	1 (3.8%)	18 (8.1%)	12 (21.4%)	3 (18.8%)	0.013
	Cyclophosphamide (N, %) (سيكلوفوسفاميد)		0 (0%)	2 (0.9%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0.840
Serum labs (التحاليل المصلية)	Ur (البولة الدموية) (Mean± SD)		71.6 ± 67.1	61.6 ± 53.6	112.5 ± 89.1	146.8 ± 90.3	0.000
	Cr (الكرياتينين) (Mean± SD)		2.8 ± 3.9	2.1 ± 2.6	3.5 ± 2.2	5 ± 2.8	0.000
	ALB (الألبومين) (Mean± SD)		2.9 ± 1.1	2.8 ± 1	3.2 ± 0.8	3.1 ± 1.1	0.055
	TP (البروتين الكلي) (Mean± SD)		5.5 ± 1.3	5.5 ± 1.3	6 ± 1.2	5.7 ± 1.5	0.236
Urinalysis (بول وراسب)	Uwbc (الكريات البيض البولية) (Mean± SD)		246.3 ± 1015	55.4 ± 141.7	19.2 ± 30.8	76.4 ± 180.1	0.033
	Uwbc (الكريات البيض البولية) (Mean± SD)		395.4 ± 710.3	269.4 ± 853.2	275.9 ± 1050.2	127.2 ± 273.2	0.825
	Uprot dipsticks (البروتين البولي بالشرائط)	+ (N, %)	6 (23.1%)	72 (32.3%)	16 (28.6%)	6 (37.5%)	0.902
		++ (N, %)	10 (38.5%)	60 (26.9%)	15 (26.8%)	2 (12.5%)	
		+++ (N, %)	2 (7.7%)	22 (9.9%)	6 (10.7%)	2 (12.5%)	
++++ (N, %)		0 (0%)	1 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)		
24h urine collection (جمع بول 24 ساعة)	Vol 24h urine (حجم بول 24 سا) (Mean± SD)		1840.6 ± 905.3	1806.7 ± 1086.9	2028.7 ± 834.3	1972.2 ± 734	0.681
	ALB 24h urine (ألبومين بول 24 سا) (Mean± SD)		1142.4 ± 536.7	1885.1 ± 1669	2716 ± 1966	17.3 ± ---	0.162
	Prot 24h urine (بروتين بول 24 سا) (Mean± SD)		5119 ± 4360	4427.7 ± 3567	4512.6 ± 3636	5485.5 ± 4530.5	0.691
	Cr 24h urine (كرياتينين بول 24 سا) (Mean± SD)		1343 ± 555	1060.5 ± 566	1018 ± 444	761 ± 483	0.124
Proteinuria classifications (تصنيف البيلة البروتينية)	(N,%) بيلة بروتينية		6 (35.3%)	57 (33.7%)	11 (26.8%)	3 (23.1%)	0.004
	(N,%) بيلة في مجال النفروز		4 (23.5%)	36 (21.3%)	22 (53.7%)	4 (30.8%)	
	(N, %) نفروز		7 (41.2%)	76 (45%)	8 (19.5%)	6 (46.2%)	
	العدد الكلي		17	169	41	13	
GFR (التصفية الكلوية) (Mean± SD)			69.7 ± 46.6 N = 26	73.2 ± 40 N = 220	36.3 ± 29.9 N = 56	25 ± 33 N = 16	0.000
Stage	1 (N,%)		11 (42.3%)	93 (42.3%)	4 (7.1%)	1 (6.3%)	0.000
	2 (N,%)		3 (11.5%)	45 (20.5%)	9 (16.1%)	0 (0%)	

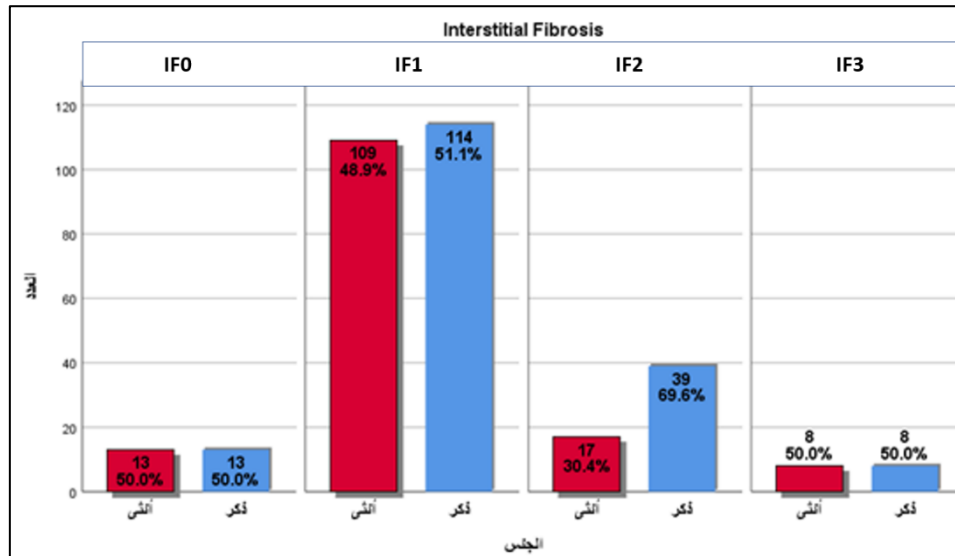
(درجة القصور الكلوي)	3 (N,%)	5 (19.2%)	39 (17.7%)	11 (19.6%)	3 (18.8%)	
	4 (N,%)	3 (11.5%)	18 (8.2%)	18 (32.1%)	3 (18.8%)	
	5 (N,%)	4 (15.4%)	25 (11.4%)	14 (25%)	9 (56.3%)	
	TOTAL	26	220	56	16	
Total glomeruli (عدد الكيب الكامل) (Mean± SD)		19.2 ± 11	16.6 ± 7.3	17.9 ± 9.2	16.3 ± 8.6	0.347
Hyalinized glomeruli (الكيب المتهلينة)	Number (Mean± SD)	0.65 ± 1.6	1.2 ± 1.8	5.7 ± 4.6	8.6 ± 8.5	0.000
	% (Mean± SD)	3.6 ± 9	7 ± 10	32.6 ± 22.5	47.5 ± 30	0.000
Interstitial Inflammation (II) (الالتهاب الخلالي)	0 (N,%)	18 (69.2%)	75 (33.6%)	5 (8.9%)	0 (0%)	0.000
	1 (N,%)	6 (23.1%)	128 (57.4%)	39 (69.6%)	10 (62.5%)	
	2 (N,%)	2 (7.7%)	20 (9%)	12 (21.4%)	6 (37.5%)	
Interstitial Fibrosis (IF%) % (نسبة التليف الخلالي) (Mean± SD)		0 ± 0	12.7 ± 5.4	36.9 ± 6.4	64.4 ± 7	0.000
Tubular Atrophy (TA) (الضمور الأنبوبي)	0 (N,%)	15 (57.7%)	65 (92.1%)	6 (10.7%)	0 (0%)	0.000
	1 (N,%)	8 (30.8%)	56 (25.1%)	4 (7.1%)	0 (0%)	
	2 (N,%)	1 (3.8%)	90 (40.4%)	35 (62.5%)	15 (93.8%)	
	3 (N,%)	2 (7.7%)	12 (5.4%)	11 (19.6%)	1 (6.3%)	
Score 1 (المشعر الأول) (Mean± SD)		1 ± 1.3	3 ± 1.2	5 ± 1	6.4 ± 0.6	0.000
Interstitial edema (IE) (الوذمة الخلالية)	0 (N,%)	11 (42.3%)	193 (86.5%)	53 (94.6%)	16 (100%)	0.000
	1 (N,%)	15 (57.7%)	30 (13.5%)	3 (5.4%)	0 (0%)	
Tubular casts (TC) (الأسطوانات الأنبوبية)	0 (N,%)	23 (88.5%)	199 (89.2%)	52 (92.9%)	16 (100%)	0.450
	1 (N,%)	0 (0%)	12 (5.4%)	2 (3.6%)	0 (0%)	
	2 (N,%)	3 (11.5%)	12 (5.4%)	2 (3.6%)	0 (0%)	
Score 2 (المشعر الثاني) (Mean± SD)		1.8 ± 1.7	3.3 ± 1.4	5.2 ± 1.1	6.4 ± 0.6	0.000
Diagnosis التشخيص (N,%)	AAV (التهابات الأوعية)	0 (0%)	13 (5.8%)	3 (5.4%)	1 (6.3%)	0.000
	FSGS (التهب الكيب البؤري المقطعي)	1 (3.8%)	31 (13.9%)	17 (30.4%)	10 (62.5%)	
	PIGN (التهابات الكيب التالية للانتان)	9 (34.6%)	2 (0.9%)	1 (1.8%)	0 (0%)	
	IgAN (التهاب الكيب بالغلوبيولين أ)	1 (3.8%)	11 (4.9%)	3 (5.4%)	0 (0%)	
	LN (التهاب الكيب الذائي)	6 (23.1%)	53 (23.8%)	3 (5.4%)	0 (0%)	
	MCD (داء التبدلات الصغرى)	4 (15.4%)	13 (5.8%)	0 (0%)	0 (0%)	
	MN (التهاب الكيب الغشائي)	0 (0%)	45 (20.2%)	1 (1.8%)	0 (0%)	
	MPGN (التهاب الكيب الغشائي التكاثري)	1 (3.8%)	12 (5.4%)	4 (7.1%)	0 (0%)	
	Others (أمراض أخرى)	2 (7.7%)	20 (10.3%)	9 (16.1%)	2 (12.5%)	
	Transplant (زرع الكلية)	2 (7.7%)	23 (10.3%)	15 (26.8%)	3 (18.8%)	

✓ الخصائص السريرية للعينة بين مجموعات التليف الخلالي (IF):

❖ التوزيع النسبي للعينة وفق الجنس:

لم يظهر الجنس farkاً إحصائياً هاماً بين مجموعات التليف الخلالي ($P=0.088$)، ويظهر الشكل 20

التوزيع النسبي للعينة.

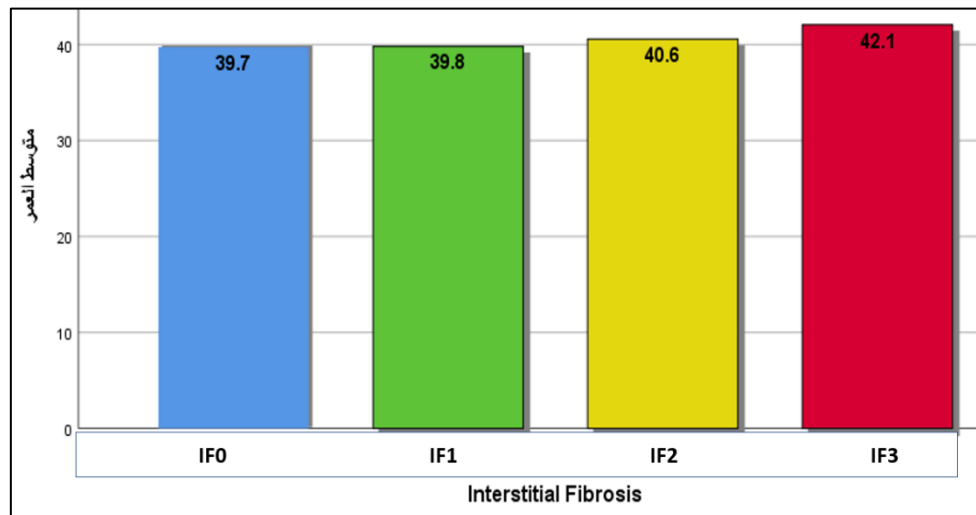


الشكل (20): الرسم البياني لتوزيع الجنس بين مجموعات التليف الخلالي (IF).

❖ التوزيع النسبي للعينة وفق العمر:

لم يظهر متوسط العمر فرقاً هاماً إحصائياً بين مجموعتي التصفية الكلوية ($P = 0.92$) (الجدول 2)،

ويظهر في الشكل 21 توزيع العمر بين مجموعات التليف الخلالي.



الشكل (21): الرسم البياني لتوزيع متوسط العمر بين مجموعات التليف الخلالي (IF).

❖ التوزيع النسبي للعينة وفق السوابق المرضية:

بلغ عدد المرضى الذين لديهم سوابق للإصابة بارتفاع توتر شرياني 139 مريض، وتظهر أعلى نسبة من الإصابة بارتفاع توتر شرياني (76.8%) في مجموعة التليف الخلالي الثالثة (IF2). يظهر ارتفاع التوتر الشرياني فارقاً إحصائياً هاماً بين مجموعات التليف الخلالي ($P < 0.0001$). بينما لم تظهر الإصابة السابقة بالسكري أو أمراض أخرى فارقاً إحصائياً هاماً بين مجموعات التليف الخلالي.

❖ التوزيع النسبي للعينة وفق وجود سوابق لتناول مثبطات مناعة قبل إجراء خزعة الكلية:

بلغ عدد المرضى الذين تناولوا كورتيزون قبل إجراء الخزعة 120 مريض، وبلغ عدد المرضى الذين تناولوا سيلسيبيت (Cellcept) قبل إجراء الخزعة 39 مريض، وبلغ عدد المرضى الذين تناولوا آزاثيوبرين (Azathioprine) (9 مرضى)، وسيكلوسبورين (Cyclosporine) (مريضين)، وسيكلوفوسفاميد (Cyclophosphamide) (3 مرضى)، حيث لم يظهر توزيع الأدوية السابقة أي فارق إحصائي بين مجموعات التليف الخلالي.

بالمقابل بلغ عدد المرضى الذين تناولوا تاكروليموس (Tacrolimus) قبل إجراء الخزعة 34 مريض بتوزع يظهر أهمية إحصائية بين مجموعات الدراسة ($P = 0.013$).

✓ الخصائص المخبرية للعينة بين مجموعات التليف الخلالي:

❖ التوزيع النسبي للعينة وفق التحاليل المخبرية المصلية:

كما في الجدول 2، أظهر كل من البولة الدموية والكرياتينين فرقاً هاماً إحصائياً بين مجموعات التليف الخلالي ($P < 0.0001$)، حيث يظهر تزايد مستويات البولة والكرياتينين بتزايد شدة التليف الخلالي، حيث كانت أعلى مستويات من البولة (146.8 ملغ/دل) والكرياتينين (5 ملغ/دل) في الدرجة الرابعة من التليف الخلالي (IF3). لم تظهر مستويات كل من الألبومين والبروتين فرقاً هاماً إحصائياً بين مجموعات التليف الخلالي.

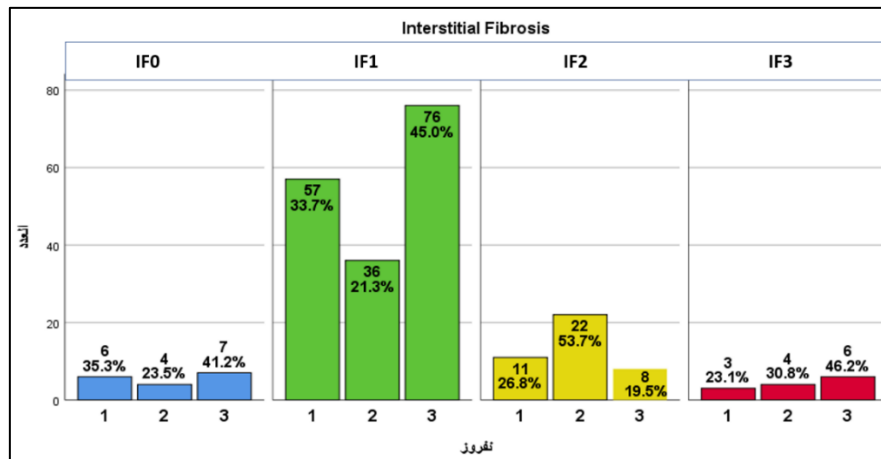
❖ التوزيع النسبي للعينة وفق التحاليل المخبرية البولية:

في تحليل البول والراسب، لوحظ وجود فرق هام إحصائياً لعدد الكريات البيض بين مجموعات التليف الخلالي ($P=0.033$)، حيث أظهرت الدرجة الرابعة من التليف الخلالي (IF3) قيم أعلى لعدد الكريات البيض في البول (76 كرية\الساحة المجهرية).

في تحليل جمع بول 24 ساعة (حجم البول الكلي، والألبومين، والبروتين، والكرياتينين)، لم تظهر أي من هذه التحاليل أي فرق إحصائي بين مجموعات التليف الخلالي.

❖ التوزيع النسبي للعينة وفقاً لتصنيف البيلة البروتينية:

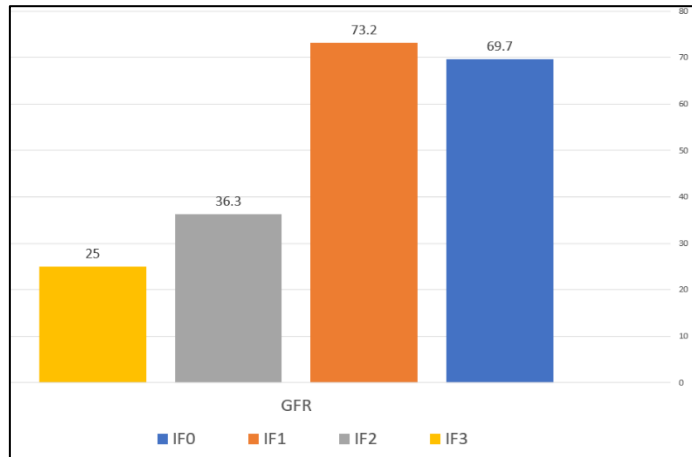
تم تصنيف البيلة البروتينية إلى 3 فئات كما ذكر سابقاً، حيث أظهر تصنيف البيلة البروتينية وجود فرق هام إحصائياً بين مجموعات الدراسة ($P=0.004$) كما يظهر في الشكل البياني 22.



التصنيف: 1: بروتين بول >3 غ\يوم، 2: البيلة البروتينية في مجال النفروز، 3: نفروز.
الشكل (22): الرسم البياني بالأعمدة لتوزيع البيلة البروتينية بين مجموعات التليف الخلالي.

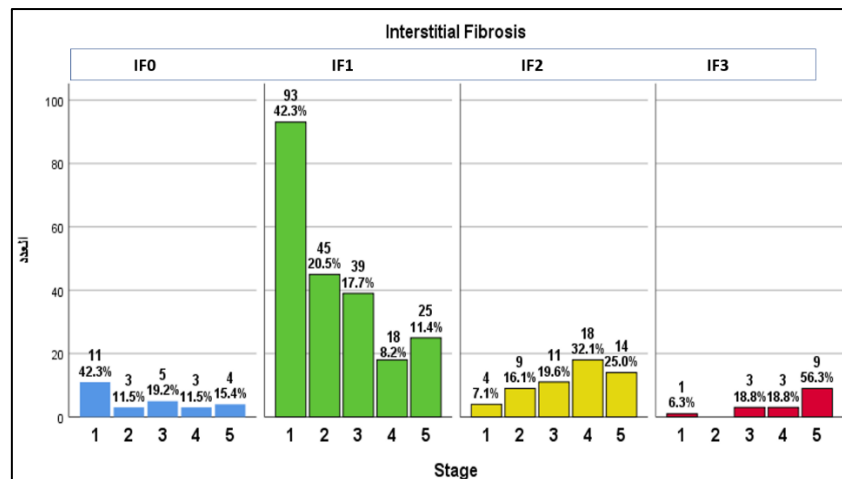
❖ التوزيع النسبي للعينة وفقاً للتصنيف الكلوية ودرجات القصور الكلوي:

يظهر الجدول 2 وجود فرق إحصائي لقيم التصفية الكلوية (GFR) بين مجموعات التليف الخلالي ($P<0.0001$)، ويظهر تناقص التصفية الكلوية بزيادة شدة التليف الخلالي، حيث بلغت أدنى قيم للتصفية (25 مل\د\1.73م²) في المجموعة الرابعة للتليف الخلالي (IF3)، كما في الشكل 23.



الشكل (23): الرسم البياني لتوزيع التصفية الكلوية (GFR) بين مجموعات التليف الخلالي (IF).

أظهرت درجات القصور الكلوي (Stages) أيضاً وجود فارق إحصائي هام بين مجموعات التليف الخلالي ($P < 0.0001$)، حيث يظهر التوزيع في الشكل 24.



الشكل (24): الرسم البياني لتوزيع درجات القصور الكلوي (Stages) بين مجموعات التليف الخلالي (IF).

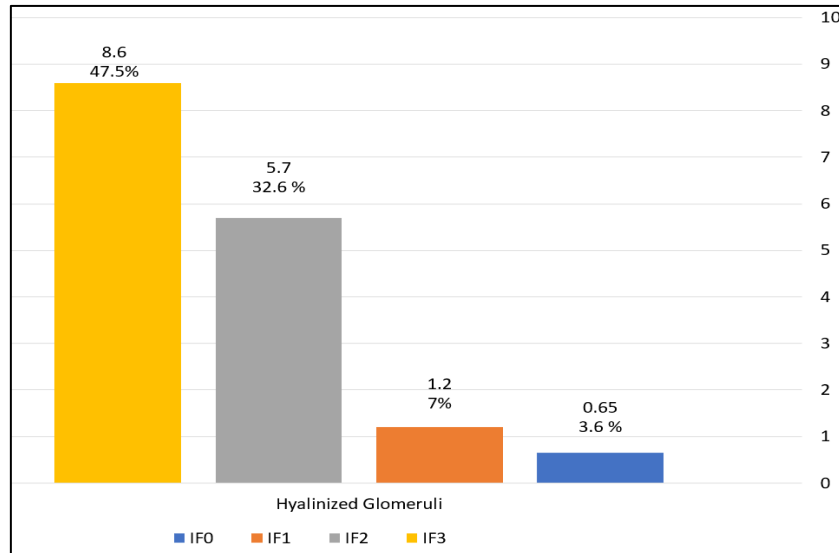
✓ الخصائص النسيجية للعينة بين مجموعات التليف الخلالي (IF):

يظهر الجدول 2 توزيعاً متساوياً تقريباً لمتوسط العدد الكلي للكُوب (يتراوح بين 16-19 كبة كلوية) بين بين

مجموعات التليف الخلالي دون فارق إحصائي. يشاهد وجود فارق إحصائي لتوزيع عدد الكُوب المتهلينة

(Hyalinized glomeruli) بين مجموعات التليف الخلالي ($P < 0.0001$)، حيث تظهر زيادة في عدد الكُوب

التهلية بازدياد درجة التليف الخالي، ويبلغ أعلى متوسط لعدد الكبب المتهلية (8.6 كبب) في الدرجة الرابعة للتليف الخالي (IF3)، كما في الشكل 19. يظهر متغير النسبة المئوية للكبب المتهلية فارقاً إحصائياً بين درجات التليف الخالي ($P < 0.0001$)، وتزداد النسبة أيضاً بزيادة درجة التليف الخالي، كما في الشكل 25.

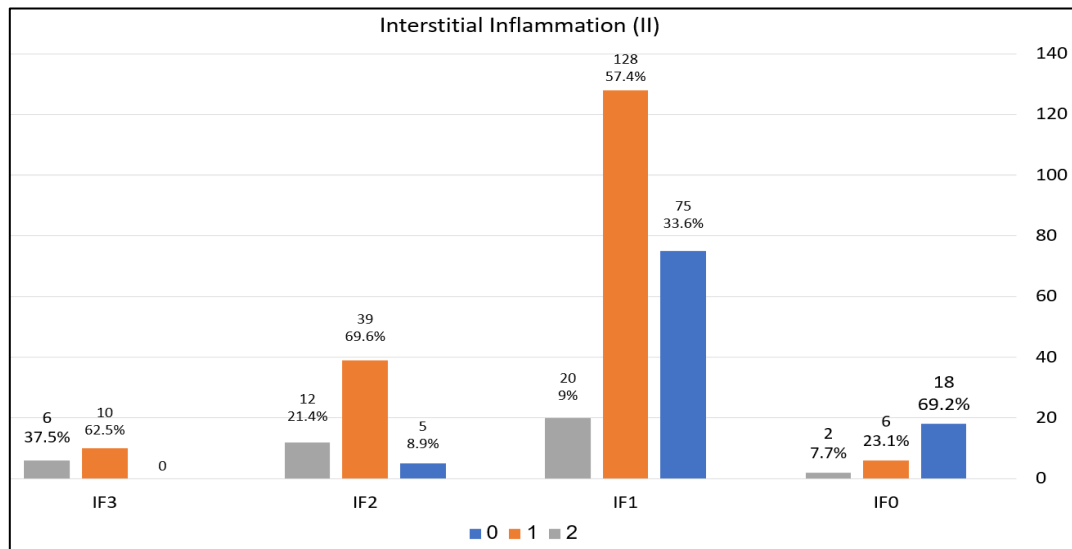


الشكل (25): توزيع الكبب المتهلية (Hyalinized) بين مجموعات التليف الخالي (IF).

❖ توزيع العينة وفقاً لدرجة الالتهاب الخالي (II - Interstitial Inflammation):

كما يظهر في الجدول 2، يظهر متغير الالتهاب الخالي وجود فارق إحصائي بين مجموعات التليف

الخالي ($P < 0.0001$)، كما يظهر التوزيع في الشكل 26.

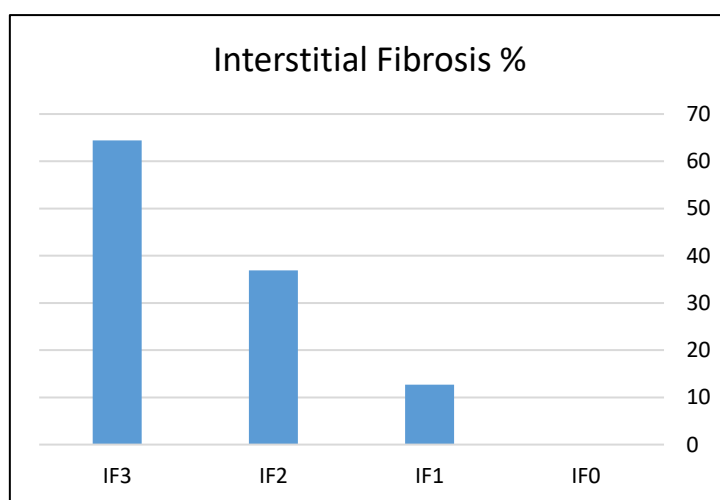


التصنيف: 0: لا تليف خلالي، 1: تليف خلالي خفيف يشمل 1-25% من القشر، 2: تليف خلالي متوسط يشمل 26-50% من القشر، 3: تليف خلالي شديد يشمل $\leq 51\%$ من القشر.
الشكل (26): توزيع الالتهاب الخلالي (Interstitial Inflammation) بين مجموعات التليف الخلالي (IF).

❖ توزيع العينة وفقاً لنسبة التليف الخلالي:

تظهر نسبة التليف الخلالي توزعاً هاماً إحصائياً ($P < 0.0001$)، وتظهر أعلى نسبة التليف الخلالي

(64.4%) في الدرجة الرابعة للتليف الخلالي (IF3)، كما في الشكل 27.

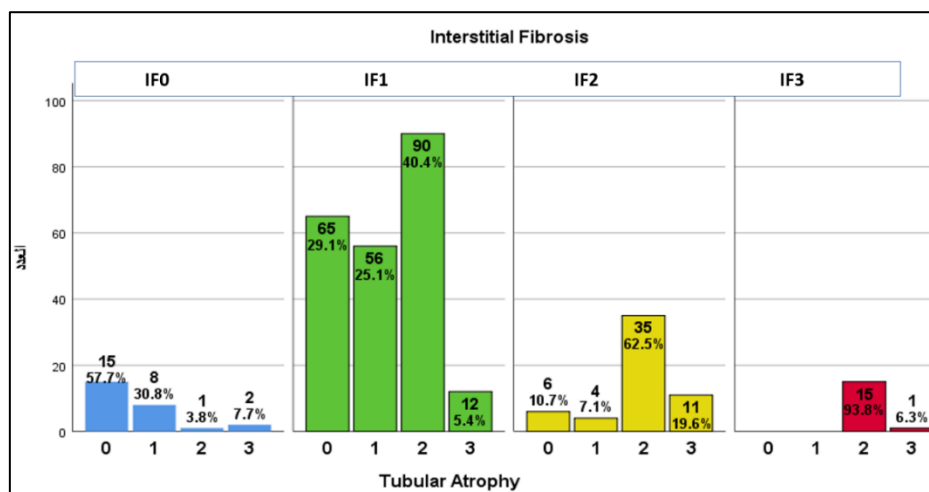


الشكل (27): توزيع نسبة التليف الخلالي (Interstitial fibrosis %) بين مجموعات التليف الخلالي (IF).

❖ توزيع العينة وفقاً لدرجة الضمور الأنبوبي (Tubular atrophy - TA):

يظهر الجدول 2 وجود فارق هام إحصائياً لدرجات الضمور الأنبوبي بين مجموعات التليف الخلالي

($P < 0.0001$)، كما يظهر في الشكل البياني 28.



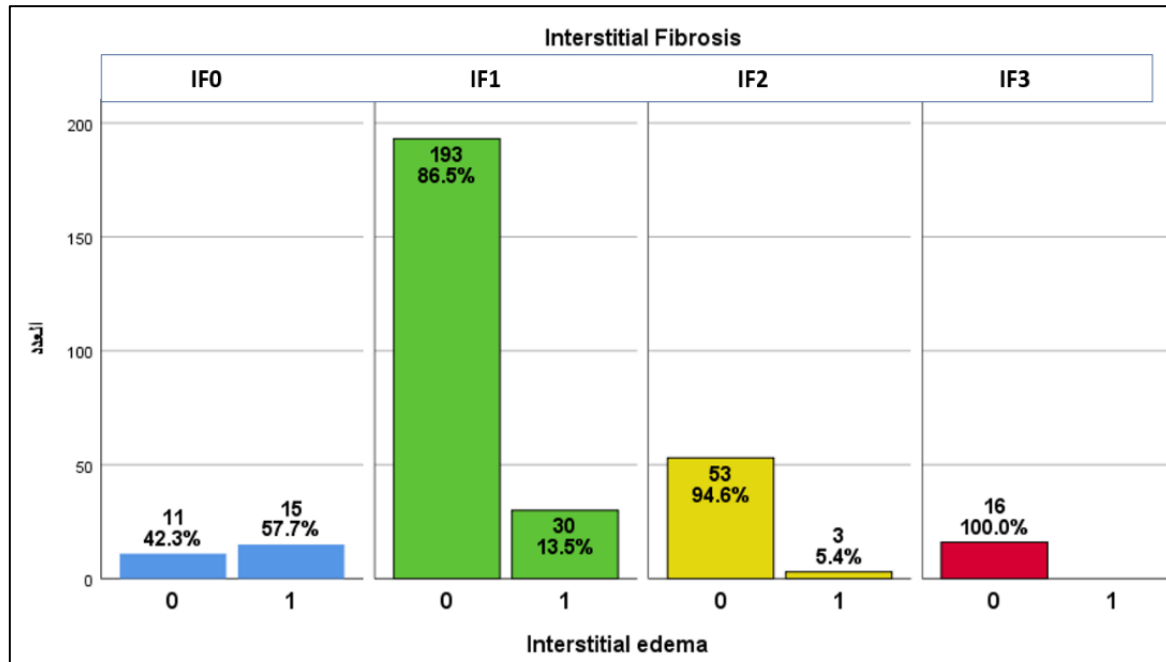
التصنيف: 0: لا ضمور أنبوبي، 1: إصابة أنبوبية حادة معزولة أو التهاب انابيب معزول (acute tubular necrosis -ATN- or tubulitis)، 2: ضمور أنبوبي معزول (Isolated tubular atrophy)، 3: الإصابة المشتركة المكونة من إصابة أنبوبية حادة مترافقة مع ضمور أنبوبي (ATN + atrophy).
الشكل (28): الرسم البياني لتوزيع عينة الدراسة حسب متغير "الضمور الأنبوبي" بين مجموعات التليف الخلالي (IF).

❖ توزيع العينة وفقاً لدرجة المشعر الأول (Score 1):

أظهرت قيمة المشعر وجود فارق هام إحصائياً بين مجموعات التليف الخلالي ($P < 0.0001$)، حيث ارتفعت قيمة المشعر مع ترقى درجة التليف الخلالي، وبلغ متوسط أعلى قيمة للمشعر (6.4) في مجموعة التليف الخلالي الرابعة (IF3) وأقل قيمة للمشعر (1) في الدرجة الأولى للتليف الخلالي (IF0).

❖ توزيع العينة وفقاً لدرجة الوذمة الخلالية (interstitial edema -IE-):

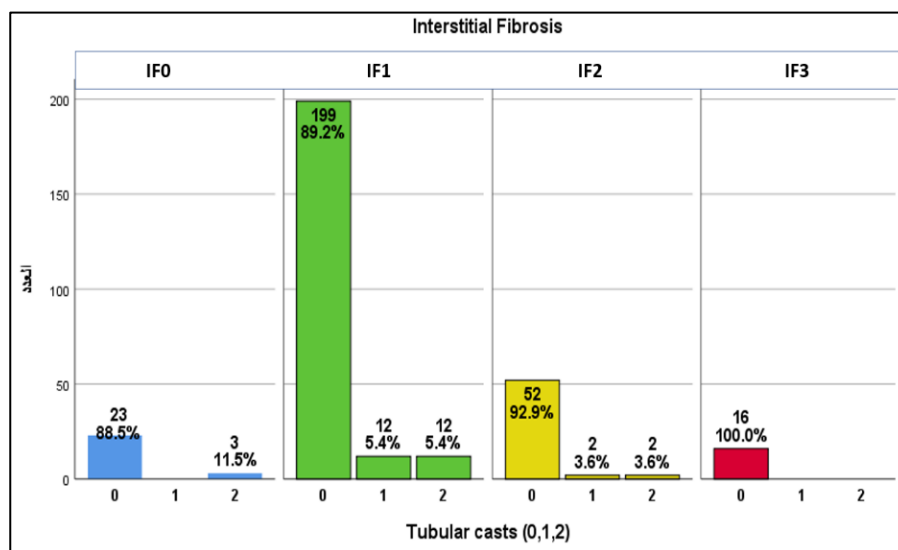
يظهر الجدول 2 وجود فارق هام إحصائياً لدرجات الوذمة الخلالية بين مجموعات التليف الخلالي ($P < 0.0001$). يظهر أيضاً أن الالتهاب الخلالي يتناقص بتزايد درجة التليف الخلالي، حيث بلغت أعلى نسبة للارتشاح الالتهابي في المجموعة الأولى للتليف الخلالي (IF0) بينما بلغت أقل نسبة للارتشاح الالتهابي في مجموعة التليف الخلالي الرابعة (IF3)، كما يظهر في الشكل 29.



التصنيف: 0: لا وذمة خلالية، 1: وذمة خلالية.
الشكل (29): الرسم البياني لتوزيع عينة الدراسة حسب متغير "الوذمة الخلالية" بين مجموعات التليف الخلالي (IF).

❖ توزيع العينة وفقاً لوجود أسطوانات أنبوبية (Tubular casts -TC-):

يظهر الجدول 2 عدم وجود فارق إحصائي لتصنيف الأسطوانات الأنبوبية بين مجموعات التليف الخلالي، ويظهر الشكل 30 توزيع درجات الأسطوانات الأنبوبية.



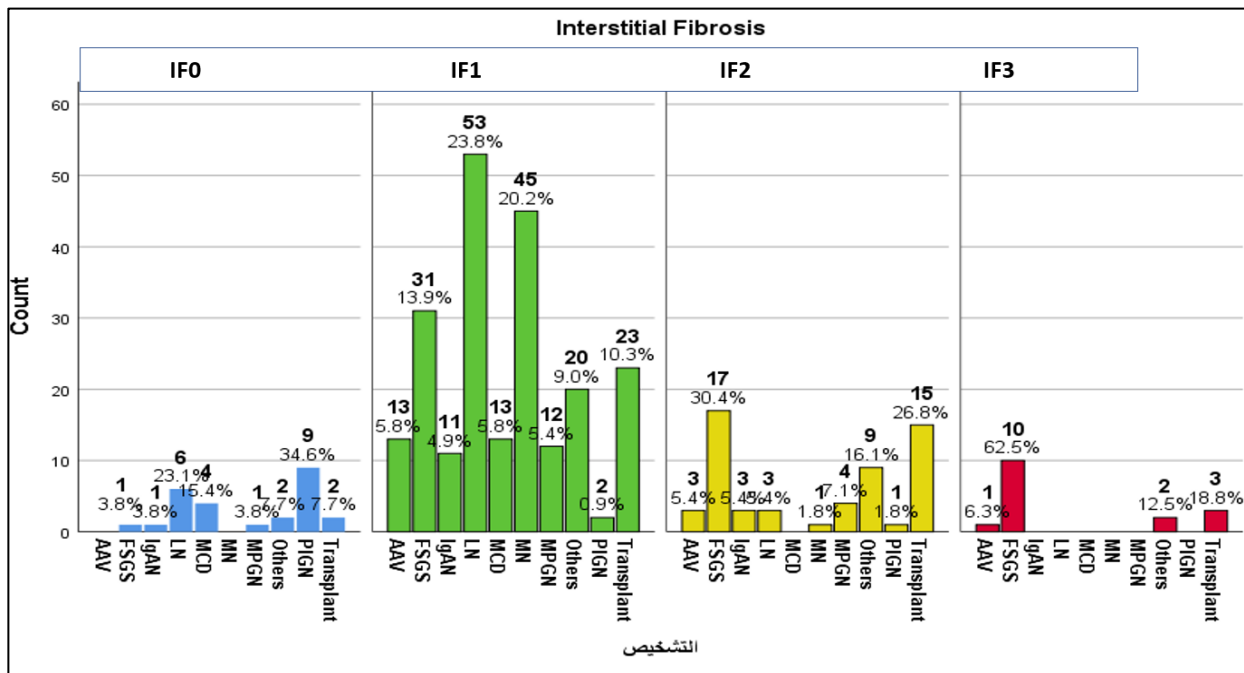
التصنيف: 0: لا أسطوانات أنبوبية، 1: أسطوانات كريات بيض، 2: أسطوانات كريات حمراء.
الشكل (30): الرسم البياني لتوزيع العينة حسب متغير "الأسطوانات الأنبوبية" بين مجموعات التليف الخلالي (IF).

❖ توزيع العينة وفقاً لدرجة المشعر الثاني (Score 2):

أظهرت قيمة المشعر وجود فارق هام إحصائياً بين مجموعات التليف الخلالي ($P < 0.0001$)، حيث ارتفعت قيمة المشعر مع ترقى درجة التليف الخلالي، وبلغ متوسط أعلى قيمة للمشعر (6.4) في مجموعة التليف الخلالي الرابعة (IF3) وأقل قيمة للمشعر (1.8) في الدرجة الأولى للتليف الخلالي (IF0).

❖ توزيع العينة وفقاً للتشخيص النهائي:

يظهر الجدول 2 وجود فارق هام إحصائياً لمجموعات التشخيص بين مجموعات التليف الخلالي ($P < 0.0001$)، كما يظهر الشكل البياني 31.



الشكل (31): الرسم البياني حسب متغير "التشخيص" بين مجموعات التليف الخلالي (IF).

الجزء الثاني - التحليل الاستدلالي لمتغيرات الدراسة:

✓ أولاً: تحليل الارتباط (Correlation) لدراسة العلاقة بين المتغيرات النسيجية في خزعة الكلية مع

الكرياتينين المصلي (Cr) والتصفية الكلوية (GFR) والبيئة البروتينية (24h urine Prot):

تم استخدام اختبار (Mann-Whitney U-Test) واختبار (Kruskal-Wallis H-test) ومعامل الارتباط

سبيرمان (Spearman test) لدراسة العلاقات التالية:

1- علاقة المتغيرات النسيجية مع الكرياتينين المصلي.

2- علاقة المتغيرات النسيجية مع التصفية الكلوية (GFR).

3- علاقة المتغيرات النسيجية مع البيئة البروتينية (24h Urine Prot).

الجدول 4: تحليل الارتباط بين المتغيرات النسيجية مع الكرياتينين المصلي والتصفية الكلوية والبيئة البروتينية:

Variables		Cr	P	GFR	P	Prot 24h Urine	P
Hyalinized glomeruli (الكب المتهلينة)	Number	R = 0.320 N= 317	0.000	R = -0.324 N= 318	0.000	R = -0.057 N= 253	0.367
	%	R = 0.322 N= 317	0.000	R = -0.328 N= 318	0.000	R = -0.052 N= 253	0.409
Interstitial Inflammation (II) (الالتهاب الخلالي)	0 (Mean± SD) N	1.8 ± 2.5 N = 97	0.000	87.1 ± 39.7 N = 97	0.000	4956.7±3847.8 N = 76	0.409
	1 (Mean± SD) N	2.6 ± 0.8 N = 181		60.7 ± 40.6 N = 182		4293.1±3262.5 N = 151	
	2 (Mean± SD) N	4 ± 2.9 N = 39		29.3 ± 21.2 N = 39		4811 ± 5207 N = 26	
Interstitial Fibrosis (IF) (درجات التليف الخلالي)	0 (Mean± SD) N	2.8 ± 3.9 N = 26	0.000	69.7 ± 46.6 N = 26	0.000	5119 ± 4360.4 N = 18	0.691
	1 (Mean± SD) N	2.1 ± 2.6 N = 219		73.2 ± 39.9 N = 220		4427.7 ± 3566.7 N = 179	
	2 (Mean± SD) N	3.5 ± 2.2 N = 56		36.3 ± 29.9 N = 56		4512.6 ± 3636 N = 43	
	3 (Mean± SD) N	5 ± 2.8 N = 16		25 ± 33 N = 16		5485.5 ± 4530.5 N = 13	
Interstitial Fibrosis (IF%)		R = 0.350	0.000	R = -0.362	0.000	R = -0.016	0.803

(نسبة التليف الخلالي%)		N= 317		N= 318		N= 253	
Tubular Atrophy (TA) (الضمور الأنبوبي)	0 (Mean± SD)	1.4 ± 1.4	0.000	86.6 ± 41.1	0.000	4372.3 ± 3814	0.024
	N	N = 86		N = 86		N = 74	
	1 (Mean± SD)	4.1 ± 4.1		43 ± 36.3		3649.1 ± 2656.8	
	N	N = 66		N = 66		N = 43	
	2 (Mean± SD)	2.2 ± 2.2		65.2 ± 38.4		5222.2 ± 3940.4	
	N	N = 139		N = 140		N = 116	
	3 (Mean± SD)	3.9 ± 3.1		35.9 ± 32.6		3191 ± 2700	
	N	N = 26		N = 26		N = 20	
Score 1 (المشعر الأول)		R = 0.377 N=317	0.000	R = -0.396 N= 318	0.000	R = 0.002 N= 253	0.974
Interstitial edema (IE) (الوذمة الخلالية)	0 (Mean± SD)	2.3 ± 2.5	0.011	67.2 ± 41.4	0.001	4656.6 ± 3640	0.216
	N	N = 270		N = 271		N = 220	
	1 (Mean± SD)	3.8 ± 3.8		45.6 ± 39.9		3900 ± 3806	
	N	N = 47		N = 47		N = 33	
Tubular casts (TC) (الأسطوانات الأنبوبية)	0 (Mean± SD)	2.3 ± 2.6	0.0001	67.1 ± 41	0.000	4750.3 ± 3729.8	0.019
	N	N = 287		N = 288		N = 227	
	1 (Mean± SD)	4.4 ± 3.2		28.8 ± 34.4		3618.6 ± 3365.5	
	N	N = 13		N = 13		N = 11	
	2 (Mean± SD)	4.4 ± 3.7		38.8 ± 41.8		2129.5 ± 1801	
	N	N = 17		N = 17		N = 15	
Score 2 (المشعر الثاني)		R = 0.482 N=317	0.000	R = -0.5 N= 318	0.000	R = - 0.082 N= 253	0.195

❖ علاقة الموجودات النسيجية لخزعة الكلية مع مستوى الكرياتينين المصلي:

كما يظهر في الجدول 3، فإن كل موجودات الخزعة لها علاقة هامة إحصائياً مع مستوى الكرياتينين المصلي. وبشكل أكثر تفصيلاً سنشرح هذه العلاقات.

- 1- يظهر متغير الكبد المتهلينة (عدد ونسبة) علاقة طردية مع مستوى الكرياتينين المصلي.
- 2- يظهر متغير درجات الالتهاب الخلالي علاقة طردية مع مستوى الكرياتينين المصلي، حيث تزداد قيم الكرياتينين بزيادة درجة الالتهاب الخلالي.
- 3- يظهر متغير درجات التليف الخلالي علاقة طردية مع مستوى الكرياتينين المصلي، حيث تزداد قيم الكرياتينين بزيادة درجة التليف الخلالي.
- 4- يظهر متغير نسبة التليف الخلالي علاقة طردية مع مستوى الكرياتينين المصلي.

- 5- يظهر متغير درجات الضمور الأنبوبي علاقة طردية مع مستوى الكرياتينين المصلي، حيث تزداد قيم الكرياتينين بزيادة درجة الضمور الأنبوبي.
- 6- يظهر المشعر 1 (Score 1) علاقة طردية مع مستوى الكرياتينين المصلي.
- 7- يظهر متغير درجات الوذمة الخلالية علاقة طردية مع مستوى الكرياتينين المصلي، حيث تزداد قيم الكرياتينين بزيادة درجة الوذمة الخلالية.
- 8- يظهر متغير درجات الأسطوانات الأنبوبية علاقة طردية مع مستوى الكرياتينين المصلي، حيث تزداد قيم الكرياتينين بزيادة درجة الأسطوانات الأنبوبية.
- 9- يظهر المشعر 2 (Score 2) علاقة طردية مع مستوى الكرياتينين المصلي.

❖ علاقة الموجودات النسيجية لخزعة الكلية مع مستوى التصفية الكلوية (GFR):

- كما يظهر في الجدول 3، فإن كل موجودات الخزعة لها علاقة هامة إحصائياً مع مستوى الكرياتينين المصلي. وبشكل أكثر تفصيلاً سنشرح هذه العلاقات.
- 1- يظهر متغير الكعب المتهلينة (عدد ونسبة) علاقة عكسية مع مستوى الكرياتينين المصلي.
 - 2- يظهر متغير درجات الالتهاب الخلالي علاقة عكسية مع مستوى الكرياتينين المصلي، حيث تتناقص التصفية بزيادة درجة الالتهاب الخلالي.
 - 3- يظهر متغير درجات التليف الخلالي علاقة عكسية مع مستوى الكرياتينين المصلي، حيث تتناقص التصفية بزيادة درجة التليف الخلالي.
 - 4- يظهر متغير نسبة التليف الخلالي علاقة عكسية مع مستوى الكرياتينين المصلي.
 - 5- يظهر متغير درجات الضمور الأنبوبي علاقة عكسية مع مستوى الكرياتينين المصلي، حيث تتناقص التصفية بزيادة درجة الضمور الأنبوبي.
 - 6- يظهر المشعر 1 (Score 1) علاقة عكسية مع مستوى الكرياتينين المصلي.
 - 7- يظهر متغير درجات الوذمة الخلالية علاقة عكسية مع مستوى الكرياتينين المصلي، حيث تتناقص التصفية بزيادة درجة الوذمة الخلالية.
 - 8- يظهر متغير درجات الأسطوانات الأنبوبية علاقة عكسية مع مستوى الكرياتينين المصلي، حيث تتناقص التصفية بزيادة درجة الأسطوانات الأنبوبية.
 - 9- يظهر المشعر 2 (Score 2) علاقة عكسية مع مستوى الكرياتينين المصلي.

❖ علاقة الموجودات النسيجية لخزعة الكلية مع مستوى البييلة البروتينية (24h Urine Prot):

كما يظهر في الجدول 3، أظهر الضمور الأنبوبي والأسطوانات الأنبوبية علاقة هامة إحصائياً مع مستوى البروتين البولي. بينما لم تظهر باقي موجودات الخزعة أي علاقة مع البروتين البولي.

✓ ثانياً: تحليل الانحدار الأحادي (Univariate Regression) لدراسة العلاقة بين المتغيرات النسيجية في

خزعة الكلية مع مستوى الكرياتينين المصلي (Cr) والتصفية الكلوية (GFR) والبييلة البروتينية (24h

:(urine Prot

❖ تحليل الانحدار الأحادي (Univariate Regression) لدراسة العلاقة بين المتغيرات النسيجية مع مستوى الكرياتينين المصلي:

يظهر الجدول 4 وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين الكرياتينين (Cr) مع موجودات الخزعة، وبشكل

أكثر تفصيلاً للعلاقات حسب التالي:

- 1- يظهر متغير الكبد المتهلينة (عدد ونسبة) علاقة طردية مع الكرياتينين ($P < 0.0001$).
- 2- يظهر متغير التهاب الخلالي علاقة طردية مع مستوى الكرياتينين. إن التغير في قيم الكرياتينين يزداد عند المرضى الذين لديهم التهاب خلالي مقارنة مع المرضى الذين ليس لديهم التهاب خلالي ($P = 0.002$)، أي إذا انتقل المريض من درجة عدم وجود التهاب خلالي إلى وجود التهاب خلالي سوف تزداد قيم الـ Cr بمقدار 1.074 ملغ/دل.
- 3- لا يوجد علاقة بين درجات التليف الخلالي مع قيم الكرياتينين ($P = 0.602$).
- 4- يوجد علاقة طردية بين نسبة التليف الخلالي مع الكرياتينين ($P < 0.0001$).
- 5- يظهر متغير الضمور الأنبوبي علاقة طردية مع مستوى الكرياتينين، حيث تزداد قيم الكرياتينين بزيادة درجة الضمور الأنبوبي ($P < 0.0001$)، أي إذا انتقل المريض من درجة عدم وجود ضمور أنبوبي إلى الإصابة بضمور أنبوبي سوف تزداد قيم الـ Cr بمقدار 1.486 ملغ/دل.
- 6- يظهر المشعر 1 (Score 1) علاقة طردية مع مستوى الكرياتينين المصلي، وكل زيادة بدرجة واحدة للمشعر تزداد قيم الـ Cr بمقدار 0.39 ملغ/دل.
- 7- يظهر متغير الوذمة الخالية علاقة طردية مع مستوى الكرياتينين، حيث تزداد قيم الكرياتينين بزيادة درجة الوذمة الخالية ($P = 0.001$)، أي إذا انتقل المريض من عدم وجود وذمة خالية إلى الإصابة بوذمة خالية سوف تزداد قيم الـ Cr بمقدار 1.507 ملغ/دل.

8- يظهر متغير الأسطوانات الأنبوبية علاقة طردية مع مستوى الكرياتينين، حيث تزداد قيم الكرياتينين بزيادة درجة الأسطوانات الأنبوبية ($P < 0.0001$)، أي إذا انتقل المريض من عدم وجود أسطوانات أنبوبية إلى الإصابة بأسطوانات أنبوبية سوف تزداد قيم الـ Cr بمقدار 2.049 ملغ/دل.

9- يظهر المشعر 2 (Score 2) علاقة طردية مع مستوى الكرياتينين المصلي، وكل زيادة بدرجة واحدة للمشعر تزداد قيم الـ Cr بمقدار 0.53 ملغ/دل.

الجدول 5: علاقة متغيرات الخزعة مع الكرياتينين المصلي باستخدام اختبار الانحدار أحادي الطور (Univariate Regression):

Variables		Coefficient	95% CI	P. value
Hyalinized glomeruli (الكب المتلهينة)	Hyalinized Number	0.210	0.133 – 0.287	0.000*
	Hyalinized %	0.044	0.029 – 0.060	0.000*
Interstitial Inflammation (II) (الالتهاب الخلالي)	وجود التهاب مقابل عدم وجود التهاب	1.074	0.414 – 1.734	0.002*
Interstitial Fibrosis (IF) (درجات التليف الخلالي)	وجود تليف مقابل عدم وجود تليف	-0.299	-1.424 – 0.827	0.602
Interstitial Fibrosis (IF%) % (نسبة التليف الخلالي)		0.045	0.026 – 0.064	0.000*
Tubular Atrophy (TA) (الضمور الأنبوبي)	ضمور مقابل لا ضмор	1.486	0.811 – 2.162	0.000*
Score 1 (المشعر الأول)		0.398	0.224 – 0.572	0.000*
Interstitial edema (IE) (الوذمة الخلالية)	وجود وذمة مقابل عدم وجود وذمة	1.507	0.653 – 2.360	0.001*
Tubular casts (TC) (الأسطوانات الأنبوبية)	وجود أسطوانات مقابل عدم وجود أسطوانات	2.049	1.018 – 3.081	0.000*
Score 2 (المشعر الثاني)		0.535	0.369 – 0.701	0.000*

❖ تحليل الانحدار الأحادي (Univariate Regression) لدراسة العلاقة بين المتغيرات النسيجية مع

مستوى التصفية الكلوية (GFR):

يظهر الجدول 5 وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين التصفية الكلوية (GFR) مع موجودات الخزعة،

وبشكل أكثر تفصيلاً للعلاقات حسب التالي:

- يظهر كل من عدد ونسبة الكعب المتهلينة علاقة عكسية مع التصفية الكلوية ($P < 0.0001$).
- يظهر متغير الالتهاب الخلالي علاقة عكسية مع مستوى التصفية الكلوية. إن التغير في قيم التصفية الكلوية يتناقص عند المرضى الذين لديهم التهاب خلالي مقارنة مع المرضى الذين ليس لديهم التهاب خلالي ($P = 0.002$)، أي إذا انتقل المريض من درجة عدم وجود التهاب خلالي إلى وجود التهاب خلالي سوف تتناقص قيم الـ GFR بمقدار 29 مل/د/1.73م².
- لا يوجد علاقة بين درجات التليف الخلالي مع قيم الـ GFR ($P = 0.465$).
- يوجد علاقة عكسية بين نسبة التليف الخلالي مع قيم الـ GFR ($P < 0.0001$).
- يظهر متغير الضمور الأنبوبي علاقة عكسية مع قيم الـ GFR، حيث تتناقص قيم الـ GFR بزيادة درجة الضمور الأنبوبي ($P < 0.0001$)، أي إذا انتقل المريض من درجة عدم وجود ضمور أنبوبي إلى الإصابة بضمور أنبوبي سوف تتناقص قيم الـ GFR بمقدار 31 مل/د/1.73م².
- يظهر المشعر 1 (Score 1) علاقة عكسية مع قيم الـ GFR، وكل زيادة بدرجة واحدة للمشعر تتناقص قيم الـ GFR بمقدار 10.1 مل/د/1.73م².
- يظهر متغير الوذمة الخلالية علاقة طردية مع قيم الـ GFR، حيث تتناقص قيم الـ GFR بزيادة درجة الوذمة الخلالية ($P = 0.001$)، أي إذا انتقل المريض من عدم وجود وذمة خلالية إلى الإصابة بوذمة خلالية سوف تتناقص قيم الـ GFR بمقدار 21.5 مل/د/1.73م².
- يظهر متغير الأسطوانات الأنبوبية علاقة عكسية مع قيم الـ GFR، حيث تتناقص قيم الـ GFR بزيادة درجة الأسطوانات الأنبوبية ($P < 0.0001$)، أي إذا انتقل المريض من عدم وجود أسطوانات أنبوبية إلى الإصابة بأسطوانات أنبوبية سوف تزداد قيم الـ GFR بمقدار 32.6 مل/د/1.73م².

- يظهر المشعر 2 (Score 2) علاقة عكسية مع مستوى الكرياتينين المصلي، وكل زيادة بدرجة

واحدة للمشعر تزداد قيم الـ GFR بمقدار 12 مل/د\1.73م².

الجدول 6: علاقة متغيرات الخزعة مع التصفية الكلوية (GFR) باستخدام اختبار الانحدار أحادي الطور (Univariate Regression):

Variables		Coefficient	95% CI	P. value
Hyalinized glomeruli (الكب المتهلينة)	Hyalinized Number	-3.698	-4.832, -2.565	0.000*
	Hyalinized %	-0.807	-1.031, -0.582	0.000*
Interstitial Inflammation (II) (الالتهاب الخلالي)	وجود التهاب مقابل عدم وجود التهاب	-29.007	-38.526, -19.489	0.000*
Interstitial Fibrosis (IF) (درجات التليف الخلالي)	وجود تليف مقابل عدم وجود تليف	-6.268	-23.134, 10.597	0.465
Interstitial Fibrosis (IF%) % (نسبة التليف الخلالي)		-1.033	-1.305, -0.761	0.000*
Tubular Atrophy (TA) (الضمور الأنبوبي)	ضمور مقابل لا ضمور	-31.050	-40.879, -21.221	0.000*
Score 1 (المشعر الأول)		-10.126	-12.574, -7.677	0.000*
Interstitial edema (IE) (الوذمة الخلالية)	وجود وذمة مقابل عدم وجود وذمة	-21.567	-34.378, -8.755	0.001*
Tubular casts (TC) (الأسطوانيات الأنبوبية)	وجود أسطوانيات مقابل عدم وجود أسطوانيات	-32.619	-48.025, -17.213	0.000*
Score 2 (المشعر الثاني)		-12.039	-14.323, -9.755	0.000*

❖ تحليل الانحدار الأحادي (Univariate Regression) لدراسة العلاقة بين المتغيرات النسيجية مع مستوى البييلة البروتينية (24h Urine Prot):

كما يظهر في الجدول 6، أظهر متغير الأسطوانيات الأنبوبية علاقة هامة إحصائياً مع مستوى البروتين البولي.

بينما لم تظهر باقي موجودات الخزعة أي علاقة مع البروتين البولي.

الجدول 7: علاقة متغيرات الخزعة مع البيئة البروتينية (24h Urine Prot) باستخدام اختبار الانحدار أحادي الطور (Univariate Regression):

Variables		Coefficient	95% CI	P. value
Hyalinized glomeruli (الكب المتهلينة)	Hyalinized Number	30.398	-86.4, 147.6	0.607
	Hyalinized %	0.657	-22.9, 24.2	0.956
Interstitial Inflammation (II) (الالتهاب الخلالي)	وجود التهاب مقابل عدم وجود التهاب	-587.6	-1580.3, 405.2	0.245
Interstitial Fibrosis (IF) (درجات التليف الخلالي)	وجود تليف مقابل عدم وجود تليف	-617.2	-2390.7, 1156.2	0.494
Interstitial Fibrosis (IF%) % (نسبة التليف الخلالي)		9.1	-21.1, 39.2	0.555
Tubular Atrophy (TA) (الضمور الأنبوبي)	ضمور مقابل لا ضمور	245.1	-757.6, 1247.7	0.631
Score 1 (المشعر الأول)		34.2	-231.9, 300.4	0.8
Interstitial edema (IE) (الوذمة الخلالية)	وجود وذمة مقابل عدم وجود وذمة	-850.7	-2201.6, 500.1	0.216
Tubular casts (TC) (الأسطوانيات الأنبوبية)	وجود أسطوانيات مقابل عدم وجود أسطوانيات	-1.99	-3473, -508.5	0.009*
Score 2 (المشعر الثاني)		-111.3	-373, 150.3	0.403

✓ ثالثاً: دراسة العلاقة الإحصائية بين كل من المشعرين (Score 1 و Score 2) مع الكرياتينين

(Cr) والتصفية الكلوية (GFR):

❖ علاقة المشعرين (Score 1 و Score 2) مع الكرياتينين (Cr):

لدراسة هذه العلاقة تم استخدام تحليل الانحدار البسيط (Simple Linear Regression) لهدفين:

■ دراسة العلاقة بين Cr و Score1 من خلال بناء نموذج رياضي بسيط يربط المتغير التابع (Cr)

بالمشعر المستقل (Score1).

- دراسة العلاقة بين Cr و Score2 من خلال بناء نموذج رياضي بسيط يربط المتغير التابع (Cr) بالمتغير المستقل (Score2).

والجدول التالي يبين ملخصاً للنماذج المدروسة السابقة:

جدول (8): نتائج نماذج تحليل الانحدار البسيط للتنبؤ بقيم Cr من خلال المشعريين (Score 1 و Score 2):

Models		β	Standard Error	t	P. value	R ²
1	Score 1	0.398	0.089	4.492	0.000*	0.060
2	Score 2	0.535	0.084	6.335	0.000*	0.113

من الجدول السابق نجد ما يلي:

- في النموذج الأول (Model 1) يتبين وجود علاقة طردية ذات دلالة إحصائية بين Cr و Score1

حيث ($t = 4.492$, $P = 0.0001$)، ومن المتوقع بأن كل زيادة بمقدار درجة واحدة للمشعر الأول (Score1) يرافقتها زيادة بقيمة ($\beta = 0.398$) ملغ/دل في قيم الـ Cr وهذا التقدير قد يتغير بمقدار ($\pm$) 0.089 ملغ/دل، حيث أن ($\text{Standard Error} = 0.089$)، وإن هذا النموذج يفسر ما قيمته 6% من التغير في قيم الـ Cr حيث أن ($R^2 = 0.060$) و 96% تفسره متغيرات أخرى.

- في النموذج الأول (Model 2) يتبين وجود علاقة طردية ذات دلالة إحصائية بين Cr و Score2

حيث ($t = 6.335$, $P = 0.0001$)، ومن المتوقع بأن كل زيادة بمقدار درجة واحدة من المشعر 2 (Score2) يرافقتها زيادة بقيمة ($\beta = 0.535$) ملغ/دل في قيم الـ Cr وهذا التقدير قد يتغير بمقدار ($\pm$) 0.084 ملغ/دل، حيث أن ($\text{Standard Error} = 0.084$)، وإن هذا النموذج يفسر ما قيمته 11.3% من التغير في قيم الـ Cr حيث أن ($R^2 = 0.113$) و 88.7% تفسره متغيرات أخرى.

❖ علاقة المشعريين (Score 1 و Score 2) مع التصفية الكلوية (GFR):

لدراسة هذه العلاقة تم استخدام تحليل الانحدار البسيط (Simple Linear Regression) لهدفين:

■ دراسة العلاقة بين GFR و Score1 من خلال بناء نموذج رياضي بسيط يربط المتغير التابع (GFR) بالمتغير المستقل (Score1).

■ دراسة العلاقة بين GFR و Score2 من خلال بناء نموذج رياضي بسيط يربط المتغير التابع (GFR) بالمتغير المستقل (Score2).

والجدول التالي يبين ملخصاً للنماذج المدروسة السابقة:

جدول (9): نتائج نماذج تحليل الانحدار البسيط للتنبؤ بـ GFR من خلال المشعري (Score 1 و Score 2):

Models		β	Standard Error	T	P.value	R ²
1	Score 1	-10.1	1.245	-8.135	0.000*	0.173
2	Score 2	-12	1.161	-10.37	0.000*	0.254

من الجدول السابق ما يلي:

■ في النموذج الأول (Model 1) يتبين وجود علاقة عكسية ذات دلالة إحصائية بين GFR و Score1 حيث ($t = -8.135$, $P = 0.0001$)، ومن المتوقع بأن كل زيادة بمقدار درجة واحدة للمشعر الأول (Score1) يرافقها انخفاض بمقدار ($\beta = 10.1$) مل/د\م² في قيم الـ GFR وهذا التقدير قد يتغير بمقدار (± 1.2) مل/د\م²، حيث أن ($\text{Standard Error} = 1.2$)، وإن هذا النموذج يفسر ما قيمته 17.3% من التغير في قيم الـ GFR حيث أن ($R^2 = 0.173$) و 82.7% تفسره متغيرات أخرى.

■ في النموذج الأول (Model 2) يتبين وجود علاقة عكسية ذات دلالة إحصائية بين GFR و Score2 حيث ($t = -10.37$, $P = 0.0001$)، ومن المتوقع بأن كل زيادة بمقدار درجة واحدة من المشعر 2 (Score2) يرافقها انخفاض بمقدار ($\beta = 12$) مل/د\م² في قيم الـ GFR وهذا التقدير قد يتغير بمقدار (± 1.2) مل/د\م²، حيث أن ($\text{Standard Error} = 1.2$)، وإن هذا النموذج يفسر ما

قيمته 25.4% من التغير في قيم الـ GFR حيث أن ($R^2 = 0.254$) و 74.6% تفسره متغيرات أخرى.

✓ رابعاً: حساب القيمة الإنذارية لكل من (Score1، Score2) في التنبؤ بقيم التصفية الكلوية

:(GFR<60)

تم استخدام تحليل خصائص تشغيل جهاز الاستقبال (ROC) Receiver operating characteristic لاستكشاف صلاحية كل من (Score1، Score2) في التنبؤ بقيم $GFR < 60$ وذلك من خلال التنبؤ بأفضل نقطة قطع لكل من (Score1، Score2) وحساب الحساسية والنوعية لهذه النقطة والجدول التالي يوضح نقاط القطع والقيم المرتبطة بها:

جدول (10): صلاحية التنبؤ في تشخيص صلاحية كل من (Score1، Score2) في التنبؤ بقيم $GFR < 60$:

Criterion	cutoff	Sensitivity	Specificity	AUC	95%CI for AUC	P.value
Score1	4.5	0.395	0.916	0.685	0.627 – 0.744	0.000*
Score2	4.5	0.526	0.904	0.745	0.691 – 0.799	0.000*

بناءً على تحليلات ROC لكل من (Score1، Score2) في التنبؤ بقيم $GFR < 60$ في الجدول السابق تبين ما يلي:

- وجود قدرة تنبؤية جيدة ذات دلالة إحصائية لـ Score1 في تشخيص قيم $GFR < 60$ ، وكانت أفضل نقطة له هي 4.5 بحساسية 39.5% ونوعية 91.6%، حيث أن المساحة تحت المنحني بلغت ($AUC = 0.685$)، وكلما اقتربت هذه القيمة من الواحد دلت على دقة المقياس المستخدم بدلالة إحصائية ($p.value = 0.000$)، وبمجال ثقة 95% - [0.627 – 0.744]، بمعنى أن Score1 يمكن أن يُأخذ كمعيار للتمييز بين مجموعة المرضى الذين من المتوقع أن يكون لديهم قيم الـ $GFR < 60$ ومجموعة المرضى الذين من المتوقع أن يكون لديهم قيم الـ GFR أكبر أو تساوي 60.

■ وجود قدرة تنبؤية جيدة ذات دلالة إحصائية لـ Score2 في تشخيص قيم $GFR < 60$ وكانت أفضل نقطع له هي 4.5 بحساسية 52.6% ونوعية 90.4%، حيث أن المساحة تحت المنحني بلغت ($AUC = 0.745$)، وكلما اقتربت هذه القيمة من الواحد دلت على دقة المقياس المستخدم بدلالة إحصائية ($p.value = 0.000$) وبمجال ثقة 95% - [0.691 - 0.799]، بمعنى أن Score2 يمكن أن يُأخذ كمعيار للتمييز بين مجموعة المرضى الذين من المتوقع أن يكون لديهم قيم الـ $GFR < 60$ ومجموعة المرضى الذين من المتوقع أن يكون لديهم قيم الـ GFR أكبر أو تساوي 60.

■ وبالتالي يمكن اعتبار المرضى الذين كان قيم الـ Score1 لديهم أكبر من نقطة القطع (4.5) أي كانوا بقيم (5 وما فوق) هي مرضى من المتوقع أن يكون قيم الـ GFR أقل من 60، وبالمثل يمكن اعتبار المرضى الذين كان قيم الـ Score2 لديهم أكبر من نقطة القطع (4.5) أي كانوا بقيم (5 وما فوق) هي مرضى من المتوقع أن يكون قيم الـ GFR أقل من 60.

✓ خامساً: حساب القيمة الإنذارية لكل من لكل من المشعيرين (Score2، Score1) في التنبؤ بقيم

:GFR<30

تم استخدام تحليل خصائص تشغيل جهاز الاستقبال Receiver operating characteristic (ROC) لاستكشاف صلاحية كل من (Score2، Score1) في التنبؤ بقيم $GFR < 30$ وذلك من خلال التنبؤ بأفضل نقطة قطع لكل من (Score2، Score1) وحساب الحساسية والنوعية لهذه النقطة والجدول التالي يوضح نقاط القطع والقيم المرتبطة بها:

جدول (11): صلاحية التنبؤ في تشخيص صلاحية كل من (Score2، Score1) في التنبؤ بقيم $GFR < 30$.

Criterion	cutoff	Sensitivity	Specificity	AUC	95%CI for AUC	P.value
Score1	4.5	0.479	0.871	0.701	0.636 - 0.767	0.000*
Score2	4.5	0.638	0.839	0.778	0.720 - 0.836	0.000*

بناءً على تحليلات ROC لكل من (Score1، Score2) في التنبؤ بقيم $GFR < 30$ في الجدول السابق تبين ما يلي:

■ وجود قدرة تنبؤية جيدة ذات دلالة إحصائية لـ Score1 في تشخيص قيم $GFR < 30$ وكانت أفضل نقطع له هي 4.5 بحساسية 47.9% ونوعية 87.1% حيث أن المساحة تحت المنحني بلغت $AUC = 0.701$ - وكلما اقتربت هذه القيمة من الواحد دلت على دقة المقياس المستخدم - بدلالة إحصائية ($p. value = 0.000 < 0.05$) وبمجال ثقة 95% حول المساحة [0.636 - 0.767] بمعنى أن Score1 يمكن أن يُأخذ كمعيار للتمييز بين مجموعة المرضى الذين من المتوقع أن يكون لديهم قيم الـ GFR أقل من 30 ومجموعة المرضى الذين من المتوقع أن يكون لديهم قيم الـ GFR أكبر أو تساوي 30.

■ وجود قدرة تنبؤية جيدة ذات دلالة إحصائية لـ Score2 في تشخيص قيم $GFR < 60$ وكانت أفضل نقطع له هي 4.5 بحساسية 63.8% ونوعية 83.9% حيث أن المساحة تحت المنحني بلغت $AUC = 0.778$ - وكلما اقتربت هذه القيمة من الواحد دلت على دقة المقياس المستخدم - بدلالة إحصائية ($p. value = 0.000 < 0.05$) وبمجال ثقة 95% حول المساحة [0.720 - 0.836] بمعنى أن Score2 يمكن أن يُأخذ كمعيار للتمييز بين مجموعة المرضى الذين من المتوقع أن يكون لديهم قيم الـ GFR أقل من 30 ومجموعة المرضى الذين من المتوقع أن يكون لديهم قيم الـ GFR أكبر أو تساوي 30.

وبالتالي يمكن اعتبار المرضى الذين كان قيم الـ Score1 لديهم أكبر من نقطة القطع (4.5) أي كانوا بقيم (5 وما فوق) هي مرضى من المتوقع أن يكون قيم الـ GFR أقل من 30، وبالمثل يمكن اعتبار المرضى الذين كان قيم الـ Score2 لديهم أكبر من نقطة القطع (4.5) أي كانوا بقيم (5 وما فوق) هي مرضى من المتوقع أن يكون قيم الـ GFR أقل من 30.

✓ سادساً: حساب القيمة الإنذارية لكل من لكل من المشعريين (Score1، Score2) في التنبؤ بقيم

البييلة البروتينية الشديدة (Prot 24h Urine >3g/d):

تم استخدام تحليل خصائص تشغيل جهاز الاستقبال (ROC) Receiver operating characteristic لاستكشاف صلاحية كل من (Score1، Score2) في التنبؤ بقيم Prot 24h Urine >3g/d وذلك من خلال التنبؤ بأفضل نقطة قطع لكل من (Score1، Score2) وحساب الحساسية والنوعية لهذه النقطة والجدول التالي يوضح نقاط القطع والقيم المرتبطة بها:

جدول (12): صلاحية التنبؤ للمشعريين (Score1، Score2) في التنبؤ بقيم Prot 24h Urine >3g/d

Criterion	cutoff	Sensitivity	Specificity	AUC	95%CI for AUC	P.value
Score1				0.497	0.422 – 0.573	0.945
Score2				0.445	0.369 – 0.521	0.151

بناءً على تحليلات ROC لكل من (Score1، Score2) في التنبؤ بقيم Prot 24h Urine >3g/d في

الجدول السابق تبين ما يلي:

■ عدم وجود قدرة تنبؤية جيدة وذو دلالة إحصائية لـ Score1 في تشخيص قيم Prot 24h Urine حيث

أن المساحة تحت المنحني بلغت $AUC = 0.497$ - مع عدم دلالة إحصائية حيث $(p.value = 0.945 > 0.05)$ بمعنى أن Score1 لا يمكن أن يُأخذ كمعيار للتمييز بين مجموعة المرضى الذين

من المتوقع أن يكون لديهم قيم الـ Prot 24h Urine أكبر أو تساوي 3g/d.

■ عدم وجود قدرة تنبؤية جيدة وذو دلالة إحصائية لـ Score2 في تشخيص قيم $Prot\ 24h\ Urine > 3g/d$

حيث أن المساحة تحت المنحني بلغت $AUC = 0.445$ - وعندما تكون هذه القيمة أقل من

0.5 دلت على عدم دقة المقياس المستخدم - مع عدم دلالة إحصائية حيث $(p.value = 0.151 > 0.05)$ بمعنى أن Score2 لا يمكن أن يُأخذ كمعيار للتمييز بين مجموعة المرضى الذين من المتوقع

أن يكون لديهم قيم الـ Prot 24h Urine أكبر أو تساوي 3g/d.

الفصل الثالث: المناقشة

أظهرت الدراسات أن قصور الوظيفة الكلوية يرتبط مع الأذية الأنبوبية الخلالية بشكل أكبر من ارتباطه بدرجة الأذية الكبية [2]. واعتمدت التوصيات في كثير من الأمراض الكبية على اعتبار التليف الأنبوبي الخلالي (TIF) في خزعة الكلية كمشعر إنذاري يفيد في توجيه العلاج [16]. أشارت هذه التوصيات إلى عدم استخدام مثبطات المناعة لعلاج التهابات الكبد والكلية إذا أظهرت الخزعة وجود تليف أنبوبي خلالي شديد، وإنما يتم إعطاؤهم العلاج المحافظ بافتراض أن الإصابة لديهم متقدمة لدرجة لا تقيد فيها مثبطات المناعة أو العلاجات المعدلة لسير المرض [16].

تضمنت دراسة Mariani et al على 315 خزعة الكلية [3]، وشملت اعتلال الكلية بالغلوبولين المناعي A (IgA nephropathy)، والداء قليل التبدلات (MCD)، والتهاب الكبد المصلب البؤري القطعي (FSGS)، واعتلال الكلية الغشائي (MN). أظهرت هذه الدراسة علاقة قوية بين التليف الأنبوبي الخلالي مع كل من التصفية الكلوية القاعدية (eGFR) والبييلة البروتينية وقت إجراء خزعة الكلية [3]. تبين أيضاً أن كل زيادة في التليف الخلالي بنسبة 10% يترافق بنسبة خطر 1.29 لترقي قصور كلوي انتهائي (ESRD) أو نقصان التصفية الكلوية بنسبة 40% [3].

شملت دراسة Yu et al على 313 مريض مصابين بالتهاب الكلية الذأبي في خمس مراكز في الصين [6]. أظهرت هذه الدراسة أن الالتهاب الخلالي (Interstitial Inflammation)، والتليف الخلالي (Interstitial Fibrosis)، والضمور الأنبوبي (Tubular Atrophy) يرتبطون بشكل هام ومستقل بالإنذار والنتيجة النهائية للمرض، أي بتطور القصور الكلوي وتدهور التصفية الكلوية (GFR) [6].

شملت دراسة Menn et al على 434 خزعة كلية [1]، حيث تضمنت هذه الدراسة معظم الأمراض الكلوية الكبية والخلالية والسكري وزرع الكلية. تم تقييم دور العوامل السريرية مع التليف الخلالي للتنبؤ بتطور القصور الكلوي الانتهائي والحاجة للتحال. أظهر التليف الخلالي علاقة هامة مع ترقي القصور الانتهائي والحاجة للتحال، خاصة في مرضى التليف الخلالي بنسبة أكثر من 50% مقارنة بالدرجات الأقل من التليف [1].

أما دراسة Zhu et al فقد شملت على 742 مريضاً مصابين باعتلال الكلية بال IgA (IgAN) [4]، وتمت متابعتهم من 3-8 سنوات. تبين أن البيلة البروتينية، ودرجات الضمور الأنبوبي/التليف الخلالي (IFTA) في مشعر MEST كانا أقوى عاملين للتنبؤ بانخفاض التصفية الكلوية (eGFR) لمرضى IgAN [4]. كما تُظهر منحنيات البقيا تراجعاً هاماً في بقيا الكلية بزيادة درجة الضمور الأنبوبي/التليف الخلالي (IFTA)، وبزيادة مستويات البيلة البروتينية عند إجراء الخزعة [4]. أشار المؤلف أن درجات الضمور الأنبوبي/التليف الخلالي (IFTA) في تصنيف MEST مع وجود بيلة بروتينية عند إجراء الخزعة يعد أهم المشعرات الباكرا للتنبؤ بنتائج بقيا الكلية لدى المرضى المصابين باعتلال الكلية بال IgA (IgAN) [4].

ومن المهم معرفة أن الدراسات السابقة المذكورة اعتمدت في دراستها للآفات الأنبوبية الخلالية على ثلاث متغيرات فقط، وهي الارتشاح الالتهابي الخلالي (Interstitial Inflammation)، والتليف الخلالي (Interstitial Fibrosis)، والضمور الأنبوبي (Tubular Atrophy)، مع إغفال باقي الأذيات الأنبوبية الخلالية مثل الوذمة الخلالية (Interstitial edema)، والأسطوانات الأنبوبية (Tubular casts). إضافةً أن هذه الدراسات اعتمدت بالمجمل على استخدام مصطلح التليف الخلالي والضمور الأنبوبي (IFTA) كواسم وحيد للإصابة الأنبوبية الخلالية بدراساتها للتليف الخلالي فقط، حيث قامت بتقسيم التليف الخلالي إلى ثلاث درجات كما في مشعر MEST-C الذي يعد حالياً مشعراً أساسياً في اعتلال الكلية بال IgA (IgAN) [10].

لكن لم نقم باعتبار هذه المتغيرات كواسم وحيد كما حدث في الدراسات السابقة، وإنما قمنا بتقسيم كل نمط للأذية الأنبوبية الخلالية إلى درجات محددة، ثم قمنا بدراساتها تأثيرها على الوظيفة الكلوية (باعتدانا على الكرياتينين المصلي والتصفية الكلوية)، والبيلة البروتينية عند إجراء الخزعة الكلوية.

شملت الإصابة الأنبوبية الخلالية في دراستنا كلاً من المتغيرات التالية:

الالتهاب الخلالي (Interstitial Inflammation)، والتليف الخلالي (Interstitial Fibrosis)، والضمور الأنبوبي (Tubular Atrophy)، والوذمة الخلالية (Interstitial edema)، والأسطوانات الأنبوبية (Tubular casts). علماً أن تقسيم درجات هذه المتغيرات لم تعتمد على دراسات سابقة إلا في تقسيم درجات التليف الخلالي

فقط، بينما كان تقسيم الدرجات في المتغيرات الباقية تقسيماً جديداً بشكل كامل. أظهرت كل متغيرات الإصابة الأنبوية الخلالية وجود علاقة طردية مع الكرياتينين، وعلاقة عكسية مع التصفية الكلوية، ولكن لم تظهر هذه المتغيرات ارتباطاً مع البيلة البروتينية عدا متغير الأسطوانات الأنبوية. بمعنى آخر كلما زادت درجة الإصابة للمتغيرات الأنبوية الخلالية المأخوذة تقابلها زيادة طردية في أرقام الكرياتينين، وتدهوراً في التصفية الكلوية.

يظهر بشكل واضح أن التصنيف الموضوع للأذيات الأنبوية الخلالية التي ذكرناها يجب أن يؤخذ بالاعتبار في المستقبل عند تقييم الخزعة الكلوية بالإضافة للإصابات في باقي أقسام الخزعة كالتكاثر الميزانشيمي (Mesangial hypercellularity)، والتكاثر البطاني الوعائي (Endocapillary hypercellularity)، والتصلب البؤري المقطعي (Segmental glomerulosclerosis)، والأهلة (Crescents)، وهو ما ننوي إجراءه في الدراسات اللاحقة. إضافة لذلك فإن دراستنا لم تقيم تأثير هذا التصنيف للإصابات الخلالية على المدى البعيد، بمعنى لم تدرس تأثيرها على تدهور التصفية الكلوية وفترة بقيا الكلية حتى الوصول للقصور الكلوية الانتهائي أو التحال، وهو ما سنقوم بتقييمه في الدراسات المستقبلية أيضاً.

تم إنشاء المشعر الأول في دراستنا بالاعتماد على العناصر الأساسية للإصابة الأنبوية الخلالية المدروسة سابقاً وهي التهاب الخلالي (Interstitial Inflammation)، والتليف الخلالي (Interstitial Fibrosis)، والضمور الأنبوبي (Tubular Atrophy). بينما تم إنشاء المشعر الثاني بإضافة العنصرين الباقيين وهما الوذمة الخلالية (Interstitial edema)، والأسطوانات الأنبوية (Tubular casts). ثم قمنا بدراسة علاقة هذين المشعرين مع الوظيفة الكلوية (باعتمادنا على الكرياتينين المصلي والتصفية الكلوية)، والبيلة البروتينية. وجدنا أن لكلٍ من المشعرين الأول والثاني علاقة طردية مع الكرياتينين، وعلاقة عكسية مع التصفية الكلوية، ولكن لم يظهر هذين المشعرين علاقة إحصائية مع البيلة البروتينية. أظهر هذان المشعران حساسية ونوعية جيدة في التنبؤ بحدوث قصور كلوي بدرجة متوسطة لشديدة (أي $eGFR < 60$ و $eGFR < 30$) عند النقطة 4.5. بالتالي يمكن الاستفادة من هذين المشعرين في الدراسات اللاحقة بمشاركتهم مع باقي عناصر الخزعة الكلوية (حسب مشعر MEST-

(C)، وتقييم تأثيره بعيد المدى على تدهور التصفية الكلوية وفترة بقيا الكلية حتى الوصول للقصور الكلوية الانتهائي أو التحال، وهو ما يجب سنقوم بتقييمه في الدراسات المستقبلية أيضاً.

الدراسات المرجعية:

يوضح الجدول (16) مقارنة بين الدراسة الحالية وبعض الدراسات العالمية:

جدول (13): مقارنة بين الدراسة الحالية وبعض الدراسات العالمية.

الدراسة	المكان	وصف الدراسة	النتائج
دراستنا الحالية	سوريا (2024)	دراسة مقطعية مستعرضة على مدى 5 سنوات، شملت 321 خزعة كلية، شملت مرضى التهابات الكبد والكلى وزرع الكلية وأمراض أخرى. المتغيرات المدروسة: الالتهاب الخلالي (Interstitial Inflammation)، والتليف الخلالي (Interstitial Fibrosis)، والضمور الأنبوبي (Tubular Atrophy)، والوذمة الخلالية (Interstitial edema)، والأسطوانات الأنبوبية (Tubular casts)	علاقة طردية مع الكرياتينين، وعلاقة عكسية مع التصفية الكلوية، أي كلما زادت درجة الإصابة للمتغيرات الأنبوبية الخلالية المأخوذة تقابلها زيادة طردية في أرقام الكرياتينين، وتدهوراً في الوظيفة الكلوية وقت إجراء خزعة الكلية. لم تظهر هذه المتغيرات ارتباطاً مع البييلة البروتينية عدا متغير الأسطوانات الأنبوبية. لا متابعة طويلة الأمد لتدهور التصفية الكلوية أو لفترة بقيا الكلية.
Mariani et al [3]	أمريكا (2017)	دراسة حشدية متعددة المراكز، شملت 315 خزعة كلية لاعتلال الكلية بالغلوبولين المناعي A (IgA nephropathy)، والداء قليل التبدلات (MCD)، والتهاب الكبد المصلب البؤري القطعي (FSGS)، واعتلال الكلية الغشائي (MN). متابعة حتى الوصول لقصور كلوي انتهائي/ أو نقصان التصفية الكلوية بنسبة 40%. المتغير المدروس: التليف الخلالي.	ظهرت علاقة قوية بين التليف الأنبوبي الخلالي مع كل من التصفية الكلوية القاعدية (eGFR) والبييلة البروتينية وقت إجراء خزعة الكلية. كل زيادة في التليف الخلالي بنسبة 10% يترافق بنسبة خطر 1.29 لترقي قصور كلوي انتهائي (ESRD)/ أو نقصان التصفية الكلوية بنسبة 40%.

الارتشاح الخلالي والضمور الأنبوبي والتليف الخلالي يرتبطون بشكل هام ومستقل بالإنذار والنتيجة النهائية للمرض، أي بالوصول لقصور كلوي انتهائي أو تضاعف قيمة الكرياتينين المصلي.	دراسة حشدية تقدمية متعددة المراكز، شملت 313 مريض ذأبة حمامية جهازية، مع متابعة 5-8 سنوات. المتغيرات المدروسة: الالتهاب الخلالي (Interstitial Inflammation)، والتليف الخلالي (Interstitial Fibrosis)، والضمور الأنبوبي (Tubular Atrophy)	الصين (2009)	Yu et al [6]
التليف الخلالي يشكل أداة جيدة للتنبؤ بتلقي القصور الانتهائي والحاجة للتحال، خاصة في مرضى التليف الخلالي بنسبة أكثر من 50% مقارنة بالدرجات الأقل من التليف.	دراسة حشدية تراجمية وحيدة المركز، شملت 434 خزعة كلية من عام 2001 حتى عام 2012، شملت التهابات الكبد والكلية وأمراض أخرى عدا زرع الكلية. المتغير المدروس: التليف الخلالي.	أمريكا (2016)	Menn et al [1]
البييلة البروتينية، ودرجات الضمور الأنبوبي/التليف الخلالي (IFTA) في مشعر MEST كانا أقوى عاملين للتنبؤ بانخفاض التصفية الكلوية (eGFR) لمرضى IgAN. تراجع بقيا الكلية بزيادة درجة الضمور الأنبوبي/التليف الخلالي (IFTA)، وبزيادة مستويات البييلة البروتينية عند إجراء الخزعة.	دراسة حشدية تقدمية وحيدة المركز 742 مريضًا باعتلال الكلية بال IgA (IgAN)، وتمت متابعتهم لأكثر من 3-8 سنوات. المتغير المدروس: التليف الخلالي في مشعر MEST-C.	الصين (2017)	Zhu et al [4]

الفصل الرابع: الخلاصة والمحددات والتوصيات

الخلاصة:

تعتبر الإصابات النسيجية المشاهدة في النسيج الأنبوبي الخلالي عند إجراء خزعة الكلية ذات تأثير هام على الوظيفة الكلوية.

- أظهرت كل المتغيرات الأنبوبية الخلالية علاقة طردية مع الكرياتينين، وعلاقة عكسية مع التصفية الكلوية.

- أظهر المشعران الأول والثاني علاقة طردية مع الكرياتينين، وعلاقة عكسية مع التصفية الكلوية.

- أظهر المشعران الأول والثاني حساسية ونوعية جيدة في التنبؤ بحدوث قصور كلوي بدرجة متوسطة لشديدة (أي $eGFR < 60$ و $eGFR < 30$) عند النقطة 4.5.

محددات الدراسة:

- لم يتمكن من متابعة المرضى بعد إجراء الخزعة لمعرفة العلاقة بين تصنيف الإصابات الأنبوبية الخلالية على تدهور التصفية الكلوية وفترة بقيا الكلية لعدم توفر متابعة موثقة للحالات في سجلات المشافي.
- لم يتمكن من معرفة العلاقة بين المشعرين الأول والثاني على تدهور التصفية الكلوية وفترة بقيا الكلية حتى الوصول للقصور الكلوية الانتهائي أو التحال لعدم توفر متابعة موثقة للحالات في سجلات المشافي.
- لم يتمكن من دراسة علاقة التصنيف الموضوع للأذيات الأنبوبية الخلالية مع باقي الأذيات النسيجية في الخزعة (أي عناصر المشعر MEST-C) نظراً لتعذر استيعابها في دراسة واحدة.

التوصيات:

- نُشير إلى ضرورة النظر في كل الأذيات الأنبوبية الخلالية عند تقييم الخزعة الكلوية، والتي تشمل الالتهاب الخلالي، والتليف الخلالي، والضمور الأنبوبي، والوذمة الخلالية، والأسطوانات الأنبوبية.

- يجب أن ينظر الأخصائي لشدة الاذيات الأنبوبية الخلالية والوظيفة الكلوية وقت إجراء خزعة الكلية خاصة قبل تقرير استخدام العلاجات المناعية لمرضى التهابات الكبد والكلية أو مرضى زرع الكلية.
- يجب دراسة تأثير المشعرين الأول والثاني على فترة بقيا الكلية في الدراسات اللاحقة.
- يمكن الاستفادة من المشعرين الأول والثاني في الدراسات اللاحقة بمشاركته مع باقي عناصر الخزعة الكلوية (أي مشعر MEST-C)، وتقييم تأثيره على الوظيفة الكلوية والبيئة لبروتينية وبقيا الكلية.

المراجع:

1. H. Menn-Josephy et al, "Renal Interstitial Fibrosis: An Imperfect Predictor of Kidney Disease Progression in Some Patient Cohorts", Am. J. Nephrol., 2016 ,299–289 ,4 (44), doi: 10.1159/000449511.
2. M. Nangaku, "Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: Final common pathways to end-stage renal failure", Intern. Med., 2004 ,17–9 ,1 (43), doi: 10.2169/internalmedicine.43.9.
3. L. H. Mariani et al, "Interstitial fibrosis scored on whole-slide digital imaging of kidney biopsies is a predictor of outcome in proteinuric glomerulopathies", Nephrol. Dial. Transplant., 2 (33) 2018 ,318–310, doi: 10.1093/ndt/gfw443.
4. X. Zhu et al, "Tubular atrophy/interstitial fibrosis scores of Oxford classification combined with proteinuria level at biopsy provides earlier risk prediction in IgA nephropathy", Sci. Rep. ,1 (7) 2017 ,1100, doi: 10.1038/s41598-017-01223-3.
5. J. Cortés-Herández et al, "Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone", Lupus ,4 (12) 2003 ,296–287, doi: 10.1191/0961203303lu3400a.
6. F. Yuet al, "Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system", Kidney Int., 9 (77) 2010 ,829–820, doi: 10.1038/ki.2010.13.
7. H. A. Hauer et al, "Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: A prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients", Kidney Int. ,1742–1732 ,5 (62) 2002 ,نوفمبر ,doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00605.x.
8. P. Boor و J. Floege, "Renal Allograft Fibrosis: Biology and Therapeutic Targets", Am. J. Transplant., 2015 ,886–863 ,4 (15), doi: 10.1111/ajt.13180.
9. E. V. Lerma, M. H. Rosner, M. A. Perazella, et al. *Current diagnosis & treatment. Nephrology & hypertension*, Second edition. New York: McGraw-Hill Education, 2018.
10. A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, et al, "The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological

- correlations, and classification*", *Kidney Int.*, 2009 ,545–534 ,5 , (76), doi: 10.1038/ki.2009.243.
11. Johnson RJ, Floege J, Tonelli M, et al. "*Comprehensive Clinical Nephrology 2019*". Seventh edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2024. 1309 p.
 12. M. Harber, et al, *Practical Nephrology*. London: Springer London, 2014. doi: 10.1007/978-1-4471-5547-8.
 13. T. M. Seccia, B. Caroccia, L. A. Calò, "*Hypertensive nephropathy. Moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms*", *J. Hypertens.*, 2017 ,212–205 ,2 , (35), doi: 10.1097/HJH.0000000000001170.
 14. X. Hao, et al. "*Mechanisms of inflammation modulation by different immune cells in hypertensive nephropathy*", *Front. Immunol.*, 2024 ,1333170 ,15, doi: 10.3389/fimmu.2024.1333170.
 15. B. J. Nankivell و J. R. Chapman, "*Chronic Allograft Nephropathy: Current Concepts and Future Directions*", *Transplantation*, 2006 مارس ,654–643 ,5 ,81, doi: 10.1097/01.tp.0000190423.82154.01.
 16. B. H. Rovin, et al. "*KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases*", *Kidney Int.*, 4 ,100 S1–S276, 2021, doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.

Abstract

Background: Tubulointerstitial fibrosis is a marker of progression of renal failure, but not all the interstitial lesions seen in kidney biopsy have been evaluated, and their relationship with renal function and proteinuria.

Aims: This study was designed with the primary objective of determining the relationship between the severity of tubulointerstitial injury with renal function and proteinuria at the time of kidney biopsy. The secondary objectives included designing a new classification of tubulointerstitial lesions, designing a new index (score) for tubulointerstitial injury, and studying the relationship of this classification and index with renal function and proteinuria at the time of kidney biopsy.

Methods: A retrospective cross-sectional study included 321 patients aged >18 years, who had an adequate renal biopsy including >7 glomeruli taken in the Nephrology Department of Al-Mouwasat and Al-Watani University Hospitals in Damascus, during the period from January 2018 to January 2023. The tubulointerstitial injury classification included specific grades including interstitial inflammation, interstitial fibrosis, tubular atrophy, interstitial edema, and tubular casts. The first score was created based on interstitial inflammation, interstitial fibrosis, and tubular atrophy. The second score was created by adding the remaining two components, interstitial edema and tubular casts.

Results: The classification we created for tubulointerstitial variables showed a statistically significant difference between the two glomerular filtration groups ($60 > \text{GFR} \geq 60$), with the most severe grades of tubulointerstitial injury appearing in the lower GFR group (i.e. $\text{GFR} < 60$). All tubulointerstitial variables showed a positive correlation with creatinine, and an inverse correlation with glomerular filtration, but these variables did not show an association with proteinuria except for tubular casts. The first and second scores were found to have a positive correlation with creatinine and an inverse correlation with GFR, but these scores did not show a statistically significant relationship with proteinuria. These scores showed good sensitivity and specificity in predicting moderate to severe renal failure (i.e. $\text{eGFR} < 60$ and $\text{eGFR} < 30$) at cutoff value 4.5.

Conclusion: It is clear that the classification of tubulointerstitial lesions and the first and second scores have a strong correlation with renal function (represented by serum creatinine and GFR) at the time of kidney biopsy. This classification and the scores should be taken into account in the future studies when evaluating renal biopsy as well as lesions in other biopsy tissues (representing in the MEST-C score), and studying its impact on renal survival.

Keywords: Interstitial Inflammation, Interstitial Fibrosis, Tubular Atrophy, Interstitial Edema, Tubular Casts, glomerular filtration rate (GFR).

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Damascus university

Faculty of Medicine

Internal Medicine Departmen



Relationship of Tubulointerstitial Fibrosis with Renal Function and Proteinuria at Biopsy Time

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate
subspecialized in internal medicine

Graduate student preparation

Mohammad Alsultan

Supervisor

Prof. Dr. Kasem Basha

2024