

العنوان:	أهمية مشعر APRI في تقدير التليف الكبدي لدى مرضى الداء الكبدي المزمن
المؤلف الرئيسي:	الخير، نجوان
مؤلفين آخرين:	علي، أيمن(مشرف)
التاريخ الميلادي:	2000
موقع:	دمشق
الصفحات:	1 - 80
رقم MD:	589597
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة دمشق
الكلية:	كلية الطب البشري
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	التليف الكبدي، الأمراض الباطنية
رابط:	<a href="http://search.mandumah.com/Record/589597">http://search.mandumah.com/Record/589597</a>



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

## أهمية مشعر APRI في تقدير التليف الكبدي لدى مرضى الداء الكبدي المزمن

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير (الدراسات العليا) في الأمراض الباطنة

إعداد طالب الدراسات العليا

الدكتور نجوان الخير

رئاسة قسم الداخلية

أ.د. ريماء السيد حسن

بإشراف الاستاذ الدكتور

أيمن علي

# الإهداء

## كلمة شكر ومحبة

هكذا مضت سنوات دراستي في الأمراض الباطنة بما حملته من لحظات تعب  
ولحظات سعادة . . .

وهاأنذا أتوجهها برسالة الماجستير التي بين أيديكم والتي اعتمدت فيها على قواعد  
البحث العلمي ومتابعة الدراسات ذات الصلة الأكثر حداثة وأهمية ما استطعت إلى  
ذلك سبيلاً، مراجياً من الله أن أكون قد نجحت في تقديم ولو مساهمة بسيطة تضاف  
إلى مكتبة كلية الطب في جامعة دمشق .

ولا يسعني إلا أن أتقدم بأسمى آيات الشكر والعرفان إلى أساتذتي الكرام وأخص  
بالذكر الأستاذ الدكتور أمين علي الذي كان مثلاً يحتذى في إشرافه  
العلمي وسعة صدره ومتابعته لآخر المستجدات الطبية حيث أغنى رسالتي هذه  
بتوجيهاته المفيدة وآرائه السديدة .

كما أتوجه بالحببة لرفاق الدرب الذين كانوا معي في أوقات الشدة والفرح متمنياً  
لهم التوفيق والنجاح .

نجوان

## مخطط البحث:

### الدراسة النظرية :

- مقدمة
- تعريف بمشعر APRI
- التليف الكبدى بين التشريح المرضي والسريري
- إطار جديد لتطوير علاجات مضادة للتليف
- لمحة عن خزعة الكبد
- أنظمة التصنيف النسيجي للداء الكبدى المزمن
- التقييم غير الغازي للتليف الكبدى
- احتياجات مستقبلية

### الدراسة العملية:

- مخطط البحث العلمى
- هدف البحث
- أهمية البحث
- المواد والطرق ومكان الدراسة
- خطة العمل
- جمع البيانات
- الدراسة الإحصائية
- توصيف عينة الدراسة
- نتائج الدراسات العالمية ومقارنتها
- مناقشة النتائج
- الاستنتاج والتوصيات
- اقتراحات لدراسات مستقبلية

### اللوحق :

- الاختصارات (مرتبة بتسلسل أبجدي)
- المراجع (مرتبة بتسلسل ورودها في الدراسة)

## الدراسة النظرية :

- مقدمة
- تعريف بمشعر APRI
- التليف الكبدي بين التشريح المرضي والسريريّات
- إطار جديد لتطوير علاجات مضادة للتليف
- لمحة عن خزعة الكبد
- أنظمة التصنيف النسيجي للداء الكبدي المزمن
- التقييم غير الغازي للتليف الكبدي
- احتياجات مستقبلية

## المقدمة :

لقد تغيرت تسميات التهاب الكبد المزمن منذ أواخر الستينات ، حيث وضع نظام تصنيف التهاب الكبد المزمن أولاً عام ١٩٦٨ والذي ميز نموذجين نسيجين كبيرين هما: التهاب الكبد المزمن المستمر و التهاب الكبد المزمن الغازي ، يظهر هذان النموذجان الأنماط النسيجية الأقل والأكثر عدائية للمرض الكبدي مهما كان سببه. تتضمن المميزات النسيجية لالتهاب الكبد المزمن المستمر: رشاحة التهابية مزمنة تشمل في الغالب المناطق البابية مع الحفاظ على بناء الفصيصة و نسبة قليلة من التليف أو دون تليف اطلاقاً مع غياب النخر القطعي (التهاب الكبد البيني) أو وجوده بشكل طفيف .

تشمل الرشاحة الالتهابية المزمنة في التهاب الكبد المزمن الغازي المسافات البابية وتمتد إلى البرانشيم الكبدي مع سيطرة النخر القطعي وتشكل الحواجز بين الفصيصات .

ومؤخراً أصبح التهاب الكبد المزمن الغازي يعتبر مطابقاً لتسمية التهاب الكبد المزمن الفعال التي كانت تستخدم لوصف مظاهر سريرية لالتهاب الكبد المزمن. عرفت لاحقاً عدة نماذج نسيجية خاصة و أضيفت مصطلحات جديدة إلى المعجم من قبيل : التهاب الكبد الفصيصي المزمن، التهاب الكبد البابي المزمن، التهاب الكبد حول البابي المزمن(1).

ومع ظهور هذه المصطلحات تطور فهم أفضل للعلاقة بين الوصف النسيجي والسير السريري للأشكال الخاصة من أمراض الكبد .

وهكذا استمر التغيير في تسميات التهاب الكبد المزمن .ولكن وبالرغم من هذا التقدم فإن التقييم النسيجي للكبد كان في الغالب يعتمد على خزعات تؤخذ عبر الجلد مما يتيح جزءاً صغيراً فقط من الكبد ولهذا محدودية كبيرة .

تتباين جودة الخزعة الكبدية ومن الصعوبة بمكان تقييم الخزعات الكبدية التي يقل طولها عن ٢ سم .

قد لا يصاب الكبد بالمرض بشكل متجانس الأمر الذي يقود إلى تباين في أخذ العينات (2,3) وبالتالي قد لا تعبر العينة الصغيرة عن درجة الفعالية الالتهابية والتليف في التهاب الكبد الفيروسي (4,5) .

يتوقف أخذ العينات النسيجية من الكبد على الشخص الذي أجراها (6).

قد لا تعكس التبدلات النسيجية في خزعة واحدة الفعالية الكلية للمرض إذ قد تختلف وتتموج حسب الوقت .

وضعت أنظمة توصيف نسيجي للتقليل من هذه الشكوك و لوضع معيار قياسي موحد لمقارنة الموجودات النسيجية في التجارب السريرية .

وعلى الرغم من أن بعض هذه التصنيفات هي أنظمة كيفية و كمية فقد استخدمت كثيراً في الدراسات السريرية لكونها قابلة للتحليل الإحصائي(7).

يعتبر مقياس نوديل وإيشاك النظام الكمي النظام الأكثر استخداماً في تقييم التهاب الكبد المزمن ، بالإضافة لذلك استخدم نظام ميتافير النصف كمي بكثرة في التهاب الكبد المزمن C.

إن التليف الكبدي هو السبيل النهائي المشترك لمجموعة من أذيات الكبد ،جميع أذيات الكبد الفيروسية والمناعية والسمية تؤدي إلى تمدد في المطرق(matrix) خارج الخلوي مع تشوه في البناء الكبدي والتطور لتشمع .

وكان يعتقد أساساً أنه طريق وحيد الاتجاه فمن المعروف حالياً أن التليف الكبدي هو عملية ديناميكية مع إمكانية للتمايز الملحوظ ( significant resolution). أظهر

التدقيق الجزيئي الحديث في عملية تكون وتطور التليف أهدافاً ممكنة للمعالجة المضادة للتليف.

أصبحت الخزعة الكبدية عبر الجلد المعيار الذهبي في الوقت الحاضر في تصنيف مرحلة و درجة الداء الكبدي . ومع توسع معلوماتنا عن التليف والتطوير الوشيك لعوامل مضادة للتليف فإن تقييماً أكثر دقة، قابلاً للاستخراج، غير غاز هو أمر مطلوب. والأمر المهم بشكل خاص هو تطوير اختبارات غير غازية لمراقبة تطور المرض أو تراجعها وتتبع النتائج السريرية والاستجابة للعلاج .

إن إدراك أخطاء أخذ العينات وأخطاء تباين المراقب بالنسبة للخزعة الكبدية قد سلط الضوء على الحاجة على أهمية اختبارات متممة و مستقلة لتقييم التليف الكبدي(8,9). إن فهم الآلية المرضية للتليف الكبدي على مستوى الجزيئات يقودنا لتحديد عدد من المشعرات المصلية المفترضة للتليف الكبدي .وإن هذه المشعرات مفردة كانت أم متشاركة تبدو قادرة على تحديد التليف الكبدي الباكر والمتقدم(10,11) .

تقدم الوسائل الشعاعية حساسية ونوعية غير كافيتين في تقييم التليف الكبدي فيما عدا ما يخص تحديد ملامح ارتفاع التوتر الباطني والمرحلة النهائية من التشمع(12) . إن جهاز قياس المرونة الكبدية هو تقنية جديدة تبدو واعدة كوسيلة غير غازية لتقييم التليف (13) وسوف نحدد الخطوط العريضة لدقة هذه الأنواع في تشخيص التليف الكبدي ونناقش كيف يمكن أن تدمج بالممارسة السريرية .

ونظراً لأن الخزعة قد لا تعكس درجة الفعالية الالتهابية والتليف عندما يصاب الكبد بشكل غير متجانس ولأنها تخضع لخطأ أخذ العينة وخطأ تباين المراقبين ناهيك عن ازعاجها ومضاعفاتها، برزت من هنا أهمية الواسمات غير الغازية ويطفو على السطح حالياً مشعر APRI الذي سنحاول في هذه الدراسة معرفة مدى حساسيته ونوعيته في تقدير التليف الكبدي لدى مرضى الداء الكبدي المزمن .

## تعريف بمشعر APRI

يعتبر من الواسمات المصلية غير المباشرة للتليف الكبدي تم اشتقاق اسمه من جمع الحروف الأولى للعبارة:

### Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index

فهو بذلك مشعر نسبة AST إلى الصفائح .  
تم استحداثه من قبل واي وزملائه من متغيرات مخبرية معتمدين على حقيقة تشطي الصفائح عبر الطحال ونقص تصفية AST مع تطور التليف الكبدي ، معتمدين على المعادلة التالية:

$$APRI=100*AST\ level(ULN) / Platelet\ count\ (10^9/L)$$

ومتخذين حدوداً لتفريق التليف الملموس والتشمع عن التليف البسيط عند قيمة للمشعر ١.٥ أو ٢ .

مع اعتماد قيم طبيعية للمتغيرات كما يلي:

- عدد الصفائح الطبيعي في الجسم يتراوح بين ١٥٠-٤٠٠ (١٠<sup>٩</sup> /ل)
  - أو ١٥٠-٤٠٠ ألف صفيحة في المليمتر المكعب .
  - قيمة AST الطبيعية تتراوح بين ٠-٣٨ وحدة دولية في اللتر .
- وكما هو ملحوظ يتمتع هذا المشعر بميزة سهولة الحصول عليه نظراً لأن معطياته تطلب بشكل روتيني في أقسامنا الهضمية والداخلية .

وبالرغم من بساطته ورخص تكلفته فإنه قد يكون مفيداً في تمييز التليف الكبدي الهام مما قد يغني مستقبلاً عن إجراء الخزعة الكبدية في كثير من الحالات ويفيد في متابعة سير التليف لدى المرضى المعالجين .  
إن الدراسات العالمية قليلة في هذا المجال ولم تجر في سوريا أية دراسات حوله لذلك رأينا من المفيد والمهم إجراء هذه الدراسة .

## التليف الكبدي بين التشريح المرضي والسريريّات

تحول التليف الكبدي خلال العشرين عاماً الماضية من موضوع للدراسة المخبرية والنسجية البحتة إلى فضاء الممارسة السريرية الواسع .  
وعكست هذه الثورة نمو الإدراك ليس فقط للجزيئات التي تشكل أساس بناء التليف ولكن أيضاً للتطور الطبيعي للداء الكبدي المزمن ووسائل كشفه.  
وبلغت التطورات أوجها عندما بينت بالدليل الواضح أن التشمع قد يكون عكوساً، وأنه من الممكن تحقيق التوقعات التي تشير إلى أن المعالجة المضادة للتليف ستغير بشكل كبير علاج وإنذار المصاب بالداء الكبدي .  
وفي ضوء هذا التقدم الملحوظ يجب على الأطباء أن ينظروا إلى التليف الكبدي من وجهة نظر جديدة باعتباره مشكلةً سريريةً في سياقها الصحيح وإخضاعها لإجراءات تشخيصية وعلاجية بشكل مستقل عن مسبباتها.  
وفي ظل هذه الروح سنتدمج وتتكامل هذه الحصييلة من المعلومات الحديثة حول طبيعة وإنذار التليف في الأشكال المختلفة للداء الكبدي المزمن مع الشرح النسيجي والفزيولوجي لها .

## المظاهر العامة للتليف والتشمع :

يمكن أن يعرف التشمع بأنه المرحلة النهائية الناتجة عن التليف حيث تتحول اللحمية الكبدية إلى تشكيلات عقدية مع وظيفة كبدية متدهورة .

إن الإغفال الملحوظ الذي يبديه هذا التعريف يتمثل بأن التشمع هو أمر قابل للتراجع ، حيث أظهرت الدلائل الحديثة بأن عكسية التشمع هي أمر ممكن .

يحدث التليف والتشمع كنتيجة لأذيات الكبد المزمنة الناشئة من أسباب متنوعة تتضمن الأدوية الفيروسية والمناعية الذاتية والمحدثة بالأدوية إضافةً للأدواء الركودية والاستقلابية .

إن التظاهرات السريرية للتشمع متنوعة بشكل واسع وتتراوح من عدم وجود أعراض على الإطلاق إلى القصور الكبدي ، وتحدد بكل من طبيعة وشدة المرض الكبدي المستبطن إضافةً لامتداد التليف الكبدي .

حتى ٤٠% من مرضى التشمع هم غير عرضيين والعديد منهم يبقون كذلك لعدة عقود ، ولكن تدهوراً متقدماً هو أمر محتوم حالما تبدأ المضاعفات التي تتضمن الحبن ونزف دوالي المري والاعتلال الدماغي ، ولدى مرضى كهؤلاء تقدر نسبة البقاء لمدة خمس سنوات ب ٥٠% ويمكن عزو ٧٠% من هذه الوفيات مباشرةً للداء الكبدي .

ولدى المرضى غير العرضيين يمكن أن يقترح تشخيص التشمع بدايةً عبر فحص روتيني أو يشخص بتشريح الجثة على الرغم من أن الخزعة تبقى ضرورية لإثبات التشخيص قبل الوفاة .

إن نسبة انتشار التشمع في الولايات المتحدة تقارب ٣٦٠ لكل ١٠٠٠٠٠٠ مريضاً والأغلبية العظمى منهم مصابون بالتهاب كبد مزمن فيروسي أو داء كبدي كحولي ، كما أن التشمع يصيب الملايين حول العالم .

إن التوضعات الجزيئية في النسيج المتندبة في التشمع متشابهة بغض النظر عن السبب وتتكون من مكونات المطرق (matrix) خارج وكولاجين من نوع I و III وسلفات

البروتيوغليكان والغليكوبروتينات، تتراكم مكونات التندب هذه من شبكة تزيد من توضعها في الكبد وتمنع ضياعها في اللحمية . وبالرغم من أن الشرائط التشمعية المحيطة بالعقيدات ترى بشكل أسهل من التندبات ، فهي في الواقع تمثل التوضع الباكر لجزيئات المطرق في المسافة تحت البطانية (مسافة ديس Disse) وهي مسؤولة بشكل مباشر عن تدهور الوظيفة الكبدية .

### الوسائل الحالية لتقييم التليف :

اعتبر تحليل الخزعة مع تلوين النسيج الضام مطولاً المعيار الذهبي لتقييم النسيج الكبدية وفعالية المرض والتليف الكبدية . إن الخزعة مسؤولة عن خطورة حياتية وإمراضية وتمتلك العديد من المحددات ، أولها خطأ العينة والذي رغم أنه ممكن الحدوث إلا أنه عادة لا يتجاوز مرحلة تليفية واحدة في الداء الكبدية المنتشر . إن خطأ العينة هو أمر ممكن الحدوث أيضاً عند تحليل الخزع صغيرة الحجم والتي تحوي واحداً أو اثنين فقط من الثلاثيات البابية أو التي تبدو فيها العقد والخلايا الكبدية شافية دون المطرق (matrix) المحيط . وهناك أيضاً خطأ عبر المراقبين يصل إلى ٢٠% في تحديد درجة التليف . إضافة لذلك فالخزعة الكبدية تقدم معلومات ثابتة فقط وليس موجودات دينامية تعكس التوازن الحاصل بين منتجات المطرق وتدركه ولا تبين الآليات النسيجية الكامنة وراءه . التجارب السريرية الحديثة تقيم فيها خزع الكبد باستخدام مقياس نوديل أو إيشاك أو ميتافير .

ويمكن استخدام المقياس الشكلي المحوسب (Computer morphometry) من أجل تحاليل كمية للخزعة مع تلوين النسيج الضام وخصوصاً بأحمر البيكروسيريوس (Picrosirius red) ، وكذلك هذا المقياس لا يقيم الآلية المرضية ودينامية التليف وهو عرضة لأخطاء العينة ذاتها التي تعانيها أي من أنظمة القياس التي تستخدم في الخزعة الكبدية .

### التليف وحتى التشمع ..عكوس :

توجد حالياً دلائل متعاضمة لا لبس فيها أن التشمع قد يكون عكوساً ، وهذا الاستنتاج مشتق من دراسات تضمنت عدداً كبيراً من المرضى .

الملاح العامة لكل حالات تحسن التشمع كانت التخلص من السبب الكامن خلف الداء الكبدى ، سواءً كان ذلك استئصال HBV (14) أو HCV (15) أو إزالة العائق في الانسداد الصفراوي الناجم عن التهاب البنكرياس المزمن أو العلاج المثبط للمناعة في الداء الكبدى المناعي (16) .

والأكثر من ذلك أن هناك عدداً كبيراً من الدلائل على العكسية في التجارب على الحيوانات والتي توفرت فيها أدلة حيوية على الآليات المستبطنة المحدثة للتشمع .

أظهرت دراسات باكرة أن التليف يتحسن خلال علاج HCV ، وبينت دراسة أكثر حداثة أنه حتى التشمع يمكن أن يتراجع بعد استئصال HCV بمشاركة الفانترفيرون مع ريبافيرين (15)، وضمن حشد كبير من المرضى المعالجين بنجاح بهذه المشاركة الدوائية كان هناك ١٥٠ مصاباً بالتشمع نصفهم شهد انخفاضاً في مستوى تصنيف التليف بناءً على مقياس ميتافير ، مع وجود بعض المرضى الذين شهدوا انخفاضاً بمرحلتين أو أكثر .

علاوةً على ذلك ،وبما أن التليف في HCV يتطور عادةً خلال ثلاثة عقود فقد يتوقع أحدهم أن تراجعاً مماثلاً لكن ثابتاً يحدث بعد تصفية الفيروس ،ولكن تراجعاً أسرع من هذا لوحظ في الواقع .

في هذه الدراسة على HCV من غير المعروف ما الذي يميز أولئك المرضى ذوي التشمع العكوس من ذوي التشمع غير العكوس ،أو فيما إذا كان ذوو التليف غير المتراجع في البداية سيحصلون على فائدة بمرور الزمن ، ومع ذلك فإن العوامل المحتملة التأثير على العكوسية قد تتضمن :

- ١- فترة التشمع والتي قد تعكس مدةً أطول من الترابط المتصالب للكولاجين جاعلةً إياه غير حساس للتفكك بالانزيمات عبر الزمن .
- ٢- المحتوى الكلي من الكولاجين و الجزيئات الأخرى للتدب والتي قد تشكل كتلةً كبيرةً من التدب يتعذر بلوغها من قبل الانزيمات .
- ٣- انخفاض الانزيمات التي تقوم بحل المطرق أو ارتفاع البروتينات التي تثبط عملها .

وبغض النظر عن ذلك فإنه على السريرين حالياً أن يقاربوا المصابين بالداء الكبدي المزمن والتشمع واضعين في ذهنهم أن العلاج لمعاكسة التليف سواء بمكافحة الداء الكبدي البدئي أو بإنقاص تراكم التدب هو أمر مبرر حتى عندما يكون المرض متقدماً .

### **أبحاث نسيجية وفيزيولوجية في التليف الكبدي والتشمع:**

تقدم ملحوظ في الأبحاث الأولية المستكشفة لآليات التليف الكبدي أحرز تطويراً هائلاً في شرح وإيضاح الفيزيولوجيا النسيجية للتليف الكبدي والتشمع . وفي صلب هذا الموضوع كانت هناك مطابقة ما بين الخلايا الكبدية النجمية ونظيراتها من الميلوفيبوروبلاست كمصدر مفتاحي لنظام من الوسائط وجزيئات المطرق والبروتيناز و مثبطاته والتي تنسق استجابة شفاء الجروح في الكبد . وبشكل خاص قدمت طرق عزل الخلايا الكبدية النجمية أدوات لاكتشاف إمرضية التليف الكبدي في الزروع والتجارب المجراة على الحيوانات وفي الأمراض البشرية.

إن الملامح المفتاحية في سلوك الخلايا النجمية الكبدية والسيتوكينات المسيطرة في أذية الكبد والتليف تم تفسيرها وسردها بالتفصيل في أبحاث حديثة (17,18,19). ولذلك سيتم التأكيد في سياق شرح تفعيل الخلايا النجمية فيما يلي على ثلاثة مواضيع :

- دور الخلايا الالتهابية .
- مشاركة التشمع في عملية صنع التليف الكبدي .
- تنظيم تدرك المطرق .

### **بنية المطرق في الكبد الطبيعي والمتليف :**

يحتوي الكبد الطبيعي على مكونة ظهارية (الخلايا الكبدية) ومكونة بطانية وبلاعم نسيجية (خلايا كوبفر) وخلايا نجمية حول وعائية (كانت تدعى سابقاً خلية إيتو أو الخلية الشحمية او الخلية حول الجيوب الخلية الخازنة للدهن) ،وتعد الخلية النجمية الخلية المفتاحية في عملية تكون التليف .

وضمن الجيوب تفصل مسافة ديس تحت البطانية الخلايا الكبدية عن بطانة الجيوب وتحوي مطرقاً مشبهاً للغشاء القاعدي ومنخفض الكثافة ،هذا المطرق تحت البطاني يحوي شبكة شعرية الشكل محددة من جزيئات المطرق خارج الخلوي التي تؤمن دعماً خلويًا عندما تسمح بعبور غير معرقل للذوائب وعوامل النمو ،وكذلك يطلق المطرق خارج الخلوي منخفض الكثافة إشارات تحافظ على الوظائف المختلفة للخلايا المحيطة .

عند حدوث الأذية الكبدية تصبح بنية المطرق شبيهة بالندبة وتتدهور وظيفة الخلايا الكبدية مما يفسر لماذا يتظاهر التليف المتقدم سريريًا بانخفاض ألبومين المصل وضعف إزالة سمية الأدوية ونقص انتاج عوامل التخثر .

من المتوقع أنه في حال كانت المعالجة المضادة للتليف قادرةً على إعادة تشكيل البيئة الدقيقة للكبد فإنه يمكن استعادة الوظيفة الطبيعية وبالتالي قد تتراجع المظاهر السريرية.

إن تفعيل الخلايا النجمية الكبدية هو الحدث الأبرز في عملية صنع الليف وينشأ عنه تبدلات في الوظائف الكبدية .

ويؤدي هذا التفعيل إلى انقلاب الخلايا الساكنة والمخزنة لفيتامين أ إلى خلايا تكاثرية ومولدة للليف وتقلصية تدعى ميوفيبرو بلاست (Myofibroblast) .

إن تفعيل الخلايا النجمية هو استجابة معقدة لكنها مبرمجة بدقة ،وإن تنظيم تفعيل الخلايا النجمية في تسلسل منظم يؤمن شبكة هامة لاكتشاف سبل نوعية.

وأخيراً فإن انحلال هذا التفعيل للخلايا النجمية يعتبر الخطوة الأساسية في عكسية التليف الكبدية .

### **دور الالتهاب في الخلايا النجمية الكبدية والتليف :**

إن التبدلات الباكرة في الخلايا النجمية تعكس التحريض خارجي الإفراز من قبل جميع أنواع الخلايا المجاورة بما في ذلك بطانة الجيوب وخلايا كوبفر والخلايا الكبدية والصفائح والكريات البيض ،ومن المحتمل أيضاً أن تشارك الخلايا البطانية في التفعيل عبر إنتاج الفبرونكتين الخلوي .

إن ارتشاح وتفعيل خلايا كوبفر يلعب كذلك دوراً هاماً ،حيث يتزامن تدفق خلايا كوبفر مع ظهور علامات تفعيل الخلايا النجمية .

يمكن لخلايا كوبفر أن تحرض تصنيع المطرق وتحرر الريتينويد من الخلايا النجمية خلال عمل السيتوكينات وتفعيل البيروكسيداز .

ومن الوسائل الأخرى التي يمكن لخلايا كوبفر أن تؤثر بها على الخلايا النجمية هي إفراز ميتالوبروتيناز المطرق رقم ٩ (MMP-9)، وأخيراً تنتج خلايا كوبفر الصنف المفعّل بالأكسجين (Reactive Oxygen Species - ROS) في الكبد .

إن (ROS) سواء باننتاج داخل خلوي ضمن الخلايا النجمية أو بتحريك ضمن البيئة خارج الخلوية قادرة على تعزيز تفعيل الخلايا النجمية وتصنيع الكولاجين . وكذلك تنتج خلايا كوبفر النتريك أوكسيد (NO) والذي يمكن أن يوازن التأثيرات التحريضية ل ROS بإنقاص تكاثر وقلوصية الخلايا النجمية . تتجدد الكريات البيض باتجاه الكبد خلال الأذية منضمةً إلى خلايا كوبفر في إنتاج مكونات تعدل سلوك الخلايا النجمية ،وتعد العدلات مصدراً هاماً ل ROS والتي قد تمتلك تأثيراً مريضاً مباشراً للخلايا النجمية وتصنيع الكولاجين عبر فوق الأوكسيد ، كما تنتج العدلات المفعلة NO الذي يعاكس تأثير فوق الأوكسيد على الكولاجين وإن كان لايلغيه .

تتواجد الخلايا للمفاوية بما فيها خلايا TCD4 المساعدة ( Th ) في الكبد وقد تفرز السيتوكينات ،وكان دورها في صنع التليف في الداء الكبدي المزمن مهملًا في السابق بشكل ملحوظ .

تساعد الخلايا للمفاوية في تنسيق الاستجابة لاننتاج السيتوكينات ويمكن أن تتميز إلى تحت الأنماط Th2, Th1 التصنيف الذي يركز على نموذج السيتوكينات المنتجة . في العموم تنتج Th1 السيتوكينات التي تدعم المناعة المتواسطة بالخلايا بما في ذلك INF $\delta$  وعامل النخر الورمي و IL2 ، في حين تنتج خلايا Th2 كلاً من IL4, IL5, IL6, IL13 وتدعم المناعة الخلطية ،تنشط السيتوكينات المنتجة من Th1 تطور Th2 والعكس بالعكس ،وهكذا تكون استجابة المضيف للانتان أو الأذية عادةً مستقطبة لأحد النوعين وليس لكليهما .

وبشكل عام فإن الخلايا للمفاوية Th2 تسهل صنع التليف في الأذية الكبدية أكثر مما تفعل الخلايا للمفاوية Th1 .

### مشاركة التشحم في التليف الكبدي :

يتم بشكل متزايد إدراك أهمية التشحم الكبدي في إحداث التليف في حالتي الداء الكبدي الكحولي و NASH .

وهناك على الأقل أربعة سبل قد يشارك فيها التشحم في صنع التليف :

- ١- أكسدة الشدة المتوسطة بالسيتوكروم P450 من نوعي 2E1,4A .
- ٢- الالتهاب مع تحرر السيتوكينات والوسائط المولدة للتليف .
- ٣- إشارات وفعالية مستقبلات البيروكسيروم التكاثرية .
- ٤- تفعيل وإشارات اللبتين (Leptin) .

### تدرك المطرق :

يجب على الجهود المبذولة من أجل معاكسة التليف والتشمع أن تتضمن تدرك المطرق كي تعيد بناء هندسة الكبد الطبيعية .

يوجد نوعان من تدرك المطرق في الكبد ،النوع الأول يمزق المطرق منخفض الكثافة في الكبد الطبيعي (تدرك المطرق المرضي) وقد يسيء بذلك للداء الكبدي ،والنوع هو تدرك الندبة الزائدة والذي يحافظ على هندسة الكبد المتأذي ليعيده للشكل الطبيعي (تدرك الكبد المحافظ).

تشارك عائلة الميتالوبروتيناز المطرقي (المعروفة أيضاً بالماتريكسين) في كل من نوعي التدرك .

إن إنزيمات ميتالوبروتيناز المطرقية هي إنزيمات معتمدة على الكالسيوم وهي تحل بشكل نوعي الركائز الكولاجينية وغير الكولاجينية .

تنظم الميتالوبروتيناز في مستويات عدة من أجل حصر فعاليتها في مناطق منفصلة ضمن الوسط حول الخلوي ،إن الميتالوبروتيناز غير الفعالة يمكن إما أن تفعل عبر شطرها ، أو تثبط بالارتباط مع مثبطات نوعية تدعى المثبطات النسيجية للميتالوبروتيناز (TIMPs) ، وهذه المعقدات البروتينية عادةً ترتبط وفق نسبة محددة بشكل دقيق ،وهكذا تعكس فعالية الكولاجيناز عبر الكميات الموافقة من الميتالوبروتيناز ومثبطاتها وخصوصاً TIMPs .

وكما هو ملاحظ يشير تدرك المطرق المرضي في الكبد إلى التمزق الباكر للمطرق تحت البطاني والذي يحدث تحت تأثير أربعة إنزيمات على الأقل . إن الفشل في حل تراكم الندبة المطرقية هو السبب الجوهري لتطور التليف إلى تشمع.

ويبقى الميتالوبروتيناز المطرقي رقم 1 (MMP-1) هو البروتيناز الأساسي الذي يمكن أن يفك الكولاجين من نوع I وهو الكولاجين الرئيسي في الكبد المتليف ، بالرغم من أنه من غير الواضح أي الخلايا في الكبد تنتج هذا الإنزيم الهام . والأمر الأكثر أهمية هو أن تطور التليف مرتبط بزيادة ملحوظة في TIMP-1 و TIMP-2 مما يشير إلى نقص في فعالية البروتيناز وبالتالي إلى زيادة غير معاكسة في تراكم المطرق .

### **انحلال التليف الكبدي ومصير الخلايا النجمية المفعلة :**

خلال الشفاء من أذية كبدية ينقص عدد الخلايا النجمية المفعلة بينما تستعيد الأنسجة عافيتها .

يمكن الأخذ بعين الاعتبار وجود امكانييتين على الأقل من هذه الملاحظة ، الأولى عكسية تفعيل الخلايا النجمية والثانية وجود تصفية انتقائية للخلايا النجمية عبر الموت المبرمج .

## إطار جديد لتطوير المعالجات المضادة للتليف :

### اعتبارات عامة :

إن الفهم المتنامي لآليات تليف الكبد جعل من المعالجة المضادة للتليف واقعاً وشيك الحدوث ،سيبقى العلاج تحدياً كبيراً ولكن حتى الآن لم يحظ أي عقار بالموافقة للاستعمال البشري كعامل مضاد للتليف .

من المطلوب أن تكون المعالجات حسنة التحمل على مدى عقود مع استهداف جيد للكبد وبتأثيرات جانبية قليلة على النسيج الأخرى .

يوفر الكبد ميزة فريدة كهدف للعوامل المتناولة بالفم ، والمشاركات الدوائية قد تثبت تأثيراً تآزرياً أكثر منه جمعياً ، ولكن العوامل يجب أن تجرب أولاً على الأفراد لتأكيد سلامتها .

من غير المؤكد فيما إذا كانت المعالجات المضادة للتليف تتطلب إعطاءً متواصلًا أم متقطعاً.

إن تجريب العوامل المضادة للتليف في التجارب السريرية يقدم تحديات فريدة ، حيث أن الفعالية لا يمكن ببساطة أن تقيم باختبار مصلي كالحمل الفيروسي ، وعلاوة على ذلك قد تظهر الفوائد السريرية فقط بعد فترة مطولة من العلاج .

وبالعكس من ذلك فإن التجارب على الأدوية المضادة للفيروسات بالنسبة ل HCV على سبيل المثال يمكن أن نحصل فيها على دليل للفعالية خلال أسابيع إلى أشهر من خلال عينة دم تقيم الحمل الفيروسي .

وإضافة لذلك لا يوجد واسمات مصلية مؤكدة تقوم مقام العينة النسيجية مما يجعل من الضروري الحصول على خزعة كبد عبر الجلد عند بداية و اكتمال المعالجة مما يجد كثيراً من قبول هذه الأدوية من قبل المرضى .

إن تكاليف التجارب طويلة الأمد باهظة مما لا يشجع الشركات الدوائية على دعمها .

وعلى الرغم من هذه العوائق فإن مستقبل المعالجات المضادة للتليف واعد للغاية ، وهذه النظرة التفاؤلية ناجمة عن نمو الادراك بأن التشمع الكبدي هو أمر عكوس ، وإن كانت هذه العلاجات فعالة فإنها ستمنع المضاعفات الامراضية في الداء الكبدي بمراحله النهائية والذي يحتاج لزراعة الكبد (20,21).

### الأساس المنطقي والعوامل المحتملة للعلاج المضاد للتليف :

إن سبيل تفعيل الخلايا النجمية يقدم إطاراً هاماً لتحديد مواقع عمل المعالجات المضادة للتليف ، وهذا يتضمن :

- ١- شفاء الداء الأولي لمنع الأذية .
- ٢- إقلال الالتهاب أو استجابة المضيف من أجل تجنب تحريض تفعيل الخلايا النجمية .
- ٣- تعديل الاستجابات التكاثرية والمصنعة للليف والقلوصية وما قبل الالتهابية للخلايا النجمية .
- ٤- تحريض الموت المبرمج للخلايا النجمية .
- ٥- زيادة تدرك الندبة المطرقية إما بتحريض الخلايا التي تنتج بروتياز المطرق أو تخفيض مثبطاتها أو بتقديم بروتياز المطرق بشكل مباشر .

## لمحة عن خزعة الكبد :

أجريت أول خزعة كبد عبر الجلد في عام ١٩٢٣ ، وأصبحت في السنوات الخمسين الأخيرة الأداة الأساسية في تشخيص وتحديد مرحلة الداء الكبدي(22) . وعلى الرغم من الانتشار الواسع لاستخدامها فإن خزعة الكبد ليست خاليةً من المحاذير والمخاطر بالنسبة للمريض والطبيب على قدم المساواة (23). ذكرت مضاعفات هامة لها فالحاجة للاستشفاء و تطاول الإقامة بالمشفى تحدث لدى ١-٥% من المرضى ، ويتراوح معدل الوفيات ما بين وفاة لكل ١٠٠٠ مريض وبين وفاة لكل ١٠٠٠٠ مريض (24,25) .

وإضافةً للمضاعفات المعروفة لخزعة الكبد فهي عرضة لمحددتين هامتين : خطأ أخذ العينة وخطأ تباين المراقب .

يبلغ وزن الكبد لدى البالغ حوالي ١٥٠٠ غ وتبلغ الخزعة حوالي ١/٥٠٠٠٠ من الكبد، وهذا الحجم الصغير للخزعة يعرضها لخطأ الاعتيان . وقد أظهرت الدراسات الرمية وعبر تنظير البطن أن التشمع يغفل بالخزعة عبر الجلد في ١٠-٣٠% من الحالات.

لوحظ في دراسة حديثة لخزعة موجهة بتنظير البطن لفصي الكبد أن التشمع اكتشف في جهة دون الأخرى عند ١٤.٥% من الحالات ، وفي ٣٣.١% تبين وجود اختلاف على الأقل في مرحلة واحدة بين الفصين (9).

إن معدل الخطأ في أدواء الكبد التي تبدي تليفاً أقل تجانساً كالتشمع الصفراوي البدئي أو التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي من المحتمل أن يكون معدل خطأ أعلى بشكل ملحوظ (26).

يمكن تخفيض خطأ الاعتيان بزيادة حجم وعدد خزعات الكبد المجراة (27)، ولكن معظم الأطباء يلاحظون أن ذلك يزيد بشكل متزامن معدل المضاعفات . وأخيراً

يلعب حجم الخزعة دوراً محدداً. حيث أبدت إحدى الدراسات أن خزعةً بطول ٢٥ مم تبدي معدل خطأ بنسبة ٢٥% وأن خزعةً بطول ٤٠ مم هي خزعة مثالية (28) ، مع العلم أنه حتى بالأيدي الخبيرة لا تتجاوز نسبة الخزع فوق ٢٠ مم ال ١٦% (29) .

إن التفسير التشريحي المرضي لخزع الكبد هو أمر شخصي ، ولذلك اقترح عدد هائل من أنظمة التصنيف لتحديد التباين بين المراقبين ، ومن المعروف أن معايير التصنيف الدقيق هامة في اتخاذ القرار العلاجي (30).

وبالرغم من أن أنظمة التصنيف الرقمية مثل (إيشاك، ميتافير ،نوديل) حسنت التماسك و التناغم في تفسير التليف الكبدي إلا أن محددات الالتهاب الكبدي مازالت تصيب إخفاقاً (8,31,32).

يمكن للتحليل الشكلي للتليف بمساعدة الحاسوب أن يحدد النسبة المئوية لمنطقة التليف في عينة الخزعة ،ولكن علاقة منطقة التليف بمرحلة المرض هي علاقة متغيرة تكون أدق عندما يكون التليف متقدماً (33,34) ، وذلك يتطلب وجود خزعات كافية غير متجزئة .

من المحتمل أن تبقى خزعة الكبد اختباراً هاماً في تشخيص الداء الكبدي غير المشخص ،ولكنها أقل أهميةً في تصنيف التليف في داء الكبد الكحولي و الفيروسي . يمكن للمرء أن يتنبأ باستخدام متمم بعضه بعضاً للخزعة والواسمات الكبدية ،وفي آخر الأمر قد تحل هذه الواسمات محل الخزعة في تقييم التليف الكبدي .

## كفاية خزعة الكبد

- ✓ يجب الحصول على العينات الملائمة التي تمثل بوضوح تطور المرض الذي يجري تقييمه.
- ✓ التوصيات الحالية فيما يتعلق بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن أن الخزعة يجب أن تكون على الأقل بطول ٢٠ ملم (بقطر ١.٤ ملم) ويجب أن تحتوي على الأقل على ١١ سبيلاً بابياً كاملاً.
- ✓ الخزعات الأصغر هي أكثر احتمالاً لأن تكون غير نموذجية.
- ✓ الخزعات الصغيرة غير الكافية تميل لأن تقلل من قيمة كل من درجة ومرحلة الداء.
- ✓ يزداد التباين والاختلاف مع العينات الصغيرة.
- ✓ إدراك قصور ومحدودية تفسير الخزعات الصغيرة هو أمر ضروري في تدبير المرضى وكذلك في قضايا التجارب العلاجية.

## أنظمة التصنيف النسيجي للداء الكبدي المزمن

### مقياس نوديل Knodell score:

يتألف مقياس نوديل (المسمى أيضاً معيار الفعالية النسيجية HAI) من مجموع ٤ مقاييس تتناول المسافات حول البابية و/أو النخر الجسري و التتسكس بين الفصيبي و النخر الموضوعي . والالتهاب البابي و التليف ليتراوح المجموع بين (٠-٢٢).  
ظهرت تعديلات عديدة أيضاً لمقياس نوديل ،صممت لتحديد المظاهر النسيجية الخاصة بالمرض المدروس (35,36). أحد التعديلات (معروف بمقياس إيشاك)