الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم طب الأطفال

تأثير جرعة البريدنيزون على السير السريري والمخبري لفرفرية هينوخ شونلاين عند الأطفال

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في طب الأطفال

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. زينب حسين حيدر

بإشراف:

الدكتور: بشير خليل

المدرّس في كلية الطب البشري

جامعة دمشق

2021 م

شكر وتقدير

الدكتور بشير خليل المحترم

المدرّس الفاضل الذي عوّدنا العطاء في التعليم، والدقة في المعلومة، والأناقة في التعامل وكان خيرَ داعمٍ لهذا المجهود بمتابعته المستمرة وملاحظاته ونصائحه القيّمة...

أتقدم إليكم بخالص الشكر والتقدير على إشرافكم على هذا البحث

وتمنّياتي لكم بدوام العطاء، ودوام الصّحة والعافية.

فهرس المحتويات

الملخص باللغة العربية	10
الجزء التمهيدي (الإطار العام)	11
1- مقدمة	11
2- المشكلة البحثية	11
3- تساؤلات البحث	12
4- مسلّمات البحث	12
5- هدف البحث	12
6- أهمية البحث	13
7- حدود البحث	13
8- مناهج البحث وأدواته	13
9- الدراسات المرجعية	15
10- مكونات البحث	15
الجزء الأول: القسم النظري	17
الفصل الأول:	18
مفاهيم – أسس نظرية	18
1-1- تمهيد	18
1-2- تعاريف ومصطلحات	18
1-3- الوبائيات	18
1-4- الآلية الإمراضية	19
1-5- موجز	19
الفصل الثاني:	20
التظاهرات السريرية	20
2-1- تمهيد	20
2-2- التظاهرات الجلدية	20
2-3- الإصابة الهضمية	21
2-4- الإصابة المفصلية	21
2-5- الإصابة الكلوية	21
2-6- الضغط الشرياني	23
2-7- التظاهرات الأخرى	23
2-8- موجز	24
الفصل الثالث:	252

أسس تشخيص فرفرية هينوخ شونلاين	25
3-1- تمهيد	25
3-2- معايير التشخيص	25
3-3- الموجودات المخبرية	26
3-3-1- الموجودات المصلية الدموية	26
3-3-2- موجودات فحص البول	27
3-3-3- الموجودات النسيجية	27
3-4- الاستقصاءات الشعاعية	29
3-5- موجز	29
الفصل الرابع:	30
أسس التدبير الدوائي	30
4-1- تمهيد	30
4-2- المسكنات	30
4-3- الستيروئيدات القشرية	30
4-4- مثبطات المناعة	32
4-5- أدوية أخرى	32
4-6- تدبير الأذية الكلوية بالخاصة	32
4-7- موجز	33
الفصل الخامس:	34
سير المرض والإنذار	34
5-1- تمهيد	34
5-2- سير المرض	34
5-3- الإنذار	34
5-4- موجز	35
الفصل السادس	36
الدراسات المرجعية	36
6-1- تمهيد	36
6-2- دراسة Hurber et al) A randomized placebo-controlled trial of (prednisone in early Henoch Schonlein purpura	36
6-3- دراسة Ronkainen et al) Early prednisone therapy in Henoch (Schonlein purpura: a randomized double-blind, placebo-controlled trial	38
6-4- موجز	39
الجزء الثاني: القسم العملي	40
الفصل الأول:	41

أهداف البحث – التصميم – المواد والطرائق	41
1-1- تمهيد	41
1-2- خلفية البحث	41
1-3- سؤال البحث	41
1-4- هدف البحث	42
1-5- عينة الدراسة	42
1-6- مواد وطرائق الدراسة	42
1-7- التحليل الإحصائي	45
1-8- موجز	46
الفصل الثاني:	48
النتائج Results	48
2-1- تمهيد	48
2-2- السمات العامة للعينة	48
2-2-1- توزع العينات حسب الجنس	48
2-2-2- توزع العينات حسب العمر	49
2-4- دراسة استطبابات تطبيق البريدنيزون عند الزيارة الأولى	49
2-5- دراسة الأعراض السريرية عند الزيارة الأولى	50
2-6- دراسة الضغط الشرياني والمخبريات عند الزيارة الأولى	51
2-6-1- الضغط الشرياني	51
2-6-2- البيلة الدموية والبيلة البروتينية	52
2-6-3- كرياتينين الدم	53
2-6-4- المشعرات الالتهابية	54
2-7- تأثير جرعة البريدنيزون على التحسن والنكس السريري بين مجموعتي الدراسة	55
2-7-1- تأثير جرعة البريدنيزون على الطفح الجلدي بين مجموعتي الدراسة	55
2-7-2- تأثير جرعة البريدنيزون على الألم البطني بين مجموعتي الدراسة	56
2-7-3- تأثير جرعة البريدنيزون على النزف الهضمي بين مجموعتي الدراسة	57
2-7-4- تأثير جرعة البريدنيزون على الإصابة المفصلية بين مجموعتي الدراسة	58
2-7-5- تأثير جرعة البريدنيزون على وذمة الأنسجة الرخوة بين مجموعتي الدراسة	59
2-8- تأثير تطبيق البريدنيزون وجرعته على الضغط الشرياني	60
2-9- تأثير جرعة البريدنيزون على الموجودات المخبرية بين مجموعتي الدراسة	61
2-9-1 تأثير جرعة البريدنيزون على البيلة الدموية والبيلة البروتينية	61
2-9-2- تأثير جرعة البريدنيزون على كرياتينين المصل	62
2-9-3- تأثير جرعة البريدنيزون على المشعرات الالتهابية	63
2-10- التأثيرات الجانبية للبريدنيزون بعد أسبوعين من العلاج	64

2-11- موجز	65
الفصل الثالث:	66
المناقشة Discussion	66
3-1- تمهيد	66
3-2- السمات العامة للعينة	66
3-3- تأثير جرعة البريدنيزون على التحسن والنكس السريري واختلاطات المرض	66
3-4- تأثير جرعة البريدنيزون على الضغط الشرياني والموجودات المخبرية	68
3-5- التأثيرات الجانبية للعلاج بالستيروئيدات	69
3-6- المقارنة مع الدراسات المرجعية	69
3-7- موجز	72
الجزء الثالث: خاتمة Conclusion	62
الاستنتاجات والتوصيات	73
1-1- تمهيد	73
1-2- الاستنتاجات	73
1-3- صعوبات البحث	74
1-4- التوصيات	74
المراجع	75
الملخص Abstract باللغة الإنكليزية	82

فهرس الجداول

رقم الجدول	رقم الصفحة
الجدول رقم (1): تعريف شدة التهاب الكلية بالـ IgA وفق توصيات (SHARE)	23
الجدول رقم (2): الأعراض السريرية لفرفرية هينوخ شونلاين	24
الجدول رقم (3): معايير تشخيص فرفرية هينوخ شونلاين	26
الجدول رقم (4): درجات الإصابة في التهاب الكلية بالـ IgA وفق (ISKDC)	28
الجدول رقم (5): استطبابات تطبيق الستيروئيدات القشرية في هينوخ شونلاين	31
الجدول رقم (6): التأثيرات الجانبية للعلاج بالستيروئيدات القشرية	31
الجدول رقم (7): عوامل الإنذار السيئة على الكلية في اعتلال الكلية بالـ IgA	35
الجدول رقم (8): توزع العينات بين مجموعتي الدراسة في دراسة Hurber et al	37
الجدول رقم (9): توزع العينات بين مجموعتي الدراسة في دراسة Ronkainen et al	38
الجدول رقم (10): توزع العينات حسب الجنس	48
الجدول رقم (11): استطبابات تطبيق البريدنيزون عند الزيارة الأولى	50
الجدول رقم (12): الأعراض السريرية عند الزيارة الأولى	51
الجدول رقم (13): المتوسط والانحراف المعياري للضغط الشرياني عند الزيارة الأولى	52
الجدول رقم (14): الضغط الشرياني والمخبريات عند الزيارة الأولى	55
الجدول رقم (15): التكرارات والنسب المئوية للطفح الجلدي بعد المعالجة	56
الجدول رقم (16): التكرارات والنسب المئوية للألم البطني بعد المعالجة	57
الجدول رقم (17): التكرارات والنسب المئوية للنزف الهضمي بعد المعالجة	58
الجدول رقم (18): التكرارات والنسب المئوية للإصابة المفصلية بعد المعالجة	59
الجدول رقم (19): التكرارات والنسب المئوية لوذمة الأنسجة الرخوة بعد المعالجة	60
الجدول رقم (20): المتوسط والانحراف المعياري للضغط الشرياني قبل المعالجة وبعدها	61
الجدول رقم (21): المتوسط والانحراف المعياري لموجودات فحص البول قبل المعالجة وبعدها	62
الجدول رقم (22): المتوسط والانحراف المعياري لكرياتينين المصل قبل المعالجة وبعدها	63
الجدول رقم (23): المتوسط والانحراف المعياري للمشعرات الالتهابية قبل المعالجة وبعدها	64
الجدول رقم (24): مقارنة الدراسة الحالية بالدراسات المرجعية	71

فهرس الأشكال

رقم الشكل	رقم الصفحة
الشكل رقم (1): فرفريات مع تشكلات فقاعية وتقرحات على القدمين لطفل (11 سنة)	20
الشكل رقم (2): التهاب أوعية كاسر للبيض في خزعة جلد لمصاب بفرفرية هينوخ شونلاين	27
الشكل رقم (3): توصيات SHARE في تدبير الإصابة الكلوية حسب شدتها	33
الشكل رقم (4): استمارة متابعة مرضى فرفرية هينوخ شونلاين	47
الشكل رقم (5): توزع العينات حسب العمر	49
الشكل رقم (6): متوسط قيم البيلة الدموية والبيلة البروتينية عند الزيارة الأولى	53
الشكل رقم (7): متوسط قيم كرياتينين الدم عند الزيارة الأولى	53
الشكل رقم (8): متوسط قيم المشعرات الالتهابية عند الزيارة الأولى	54
الشكل رقم (9): التأثيرات الجانبية للمعالجة لدى أفراد مجموعتي الدراسة	65

قائمة الاختصارات

ANA	Anti-Nuclear Antibodies
ANCA	Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies
ASLO	Anti-Streptolysin O
AZA	Azathioprine
BP	Blood Pressure
CREAT	Creatinine
CRP	C-Reactive protein
CYC	Cyclophosphamide
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate
EULAR	European League Against Rheumatology
GFR	Glomerular Filtration Rate
HPF	High Power Field
HSP	Henoch-Schönlein Purpura
IgA	Immunoglobulin A
ISKDC	International Study of Kidney Disease in Children
MMF	Mycophenolate Mofetil
MP	Methylprednisolone
PRESS	Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome
PReS	Pediatrics Rheumatology European Society
PT	Prothrombin Time
PTT	Partial Thromboplastin Time
RF	Rheumatoid Factor
SHARE	Single Hub and Access point for pediatrics Rheumatology in Europe

الملخّص

خلفية البحث: تعدُّ فرفرية هينوخ شونلاين أشيع التهابات الأوعية لدى الأطفال، وهي مرض جهازي محدد لذاته غالباً. تم تطبيق السيتروئيدات القشرية كأحد الخيارات العلاجية في التظاهرات الشديدة الكلوية وخارج الكلوية للمرض، وتراوحت الجرعة الموصى بها عالمياً من البريدنيزون 1 – 2 مغ/كغ/اليوم لمدة 1 – 2 أسبوعاً.
على أية حال، تسبب العلاج بالستيروئيدات ببعض الآثار الجانبية غير المرغوبة كان لها علاقة بالجرعة والمدة.

الهدف: تهدف هذه الدراسة إلى تقييم فعالية وسلامة الجرعة 1 مغ/كغ/اليوم من البريدنيزون في علاج التظاهرات السريرية والمخبرية لفرفرية هينوخ شونلاين مقارنة بالجرعة 2 مغ/كغ/اليوم.

المواد والطرائق: دراسة مستقبلية تجريبية عشوائية، شملت 28 حالةً ذات بدء حديث لفرفرية هينوخ شونلاين راجعت مشفى الأطفال الجامعي بدمشق/سوريا بين عامي 2020-2021.
تلقى 14 مريضاً بريدنيزون 1 مغ/كغ/اليوم، وتلقى 14 مريضاً بريدنيزون 2 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوعين، تلاه سحب تدريجي خلال أسبوعين. تمت المتابعة لمدة 6 أشهر، وأجريت الدراسة الإحصائية على برنامج SSPS.

النتائج: شملت الدراسة (28) مريضاً تراوحت أعمارهم بين 4 و12 سنة، كان الألم البطني الشديد هو الاستطباب الأشيع لتطبيق البريدنيزون (53.6%) يليه النزف الهضمي (32.1%). على أية حال، دُرس تأثير البريدنيزون بجرعتيه على كافة الأعراض والموجودات المخبرية لدى جميع المرضى. أظهرت كلتا الجرعتين (1 و2 مغ/كغ/اليوم) لمدة أسبوعين فعالية في تخفيف شدة الأعراض خارج الكلوية، ولم يلاحظ وجود فرق إحصائي بين الجرعتين (الطفح الجلدي [P = 0.47]، الألم البطني [P = 0.32]، النزف الهضمي [P = 0.32]، التهاب المفاصل [P = 0.84]، وذمة الأنسجة الرخوة [P = 1])، وفي كلتا المجموعتين تطورت أعراض كلوية واختلاطات هضمية رغم العلاج.
مخبرياً لوحظ ارتفاع الـ CRP في (59.3%) وESR (77.3%) مع تحسن جميع القيم في كلتا المجموعتين بعد العلاج (100%). بقي كرياتينين الدم طبيعياً قبل وبعد العلاج في المجموعتين.
تطور لدى الأطفال الذين تلقوا بريدنيزون 2 مغ/كغ/اليوم زيادة في الشهية، وسحنة الوجه البدري في 3 حالات، مع ارتفاع ضغط عابر في حالة واحدة.

الاستنتاج: لا ينصح بالاستخدام الروتيني للبريدنيزون في الحالات غير المختلطة من فرفرية هينوخ شونلاين، ولكن بوجود استطباب، فإن تطبيق الجرعة 1 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوعين يعد بديلاً فعالاً للجرعة الأعلى بتأثيراتٍ جانبية أقل، حيث لا تشير النتائج الأولية إلى فروقاتٍ إحصائية هامة بين تطبيق الجرعة 1 مغ/كغ/اليوم والجرعة 2 مغ/كغ/اليوم على نسب التحسن أو النكس السريري أو المخبري.

الكلمات المفتاحية: فرفرية هينوخ شونلاين، بريدنيزون، طفح، التهاب أوعية.

الجزء التمهيدي:

1- مقدّمة:

تعد فرفرية هينوخ شونلاين أشيع التهابات الأوعية لدى الأطفال، وهي مرض جهازي ناجم عن التهاب أوعية كاسر للبيض (leukocytoclastic vasculitis) مع ترسب لـ IgA في الأوعية الصغيرة للجلد والمفاصل والكليتين والسبيل الهضمي (Brian V et al. 2020).

تتظاهر عادةً بطفح فرفري مجسوس –غير صفيحي المنشأ– مع واحد أو أكثر من: التهاب مفاصل وآلام مفصلية، ألم بطني، نزف هضمي، التهاب كبب وكلية، ومن الوارد إصابة أخرى بشكل أقل شيوعاً.

وهي مرض محدد لذاته في غالبية الحالات وبدون عقابيل هامة، لكن يحمل أيضاً اختلاطات مهددة للحياة في حالات معينة تتلخص بالنزف الهضمي والانغلاف المعوي وانثقاب الأمعاء كاختلاطات حادة، وبالقصور الكلوي والفشل الكلوي النهائي كاختلاطات مزمنة (K.C. Leung et al. 2020).

يعد استخدام الستيروئيدات القشرية أحد الركائز الأساسية في علاج فرفرية هينوخ شونلاين، ورغم الافتقار إلى المعطيات المسندة بالبرهان حول دورها الدقيق في العلاج الباكر للأعراض والوقاية من الاختلاطات إلا أنها أظهرت فعالية في تخفيف شدة الأعراض ومُدتها (Nephrol J et al, 2007)، وتراوحت الجرعة الموصى بها عالمياً من البريدنيزون 1 – 2 مغ/كغ لمدة تتراوح بين 1 – 2 أسبوعاً، ولأن للستيروئيدات محاذير جانبية ذات علاقة بالجرعة والمدة، كان من المهم دراسة الفرق بين الجرعتين المذكورتين على الأعراض السريرية والموجودات المخبرية لدى المصابين بفرفرية هينوخ شونلاين لتحديد الجرعة الفعالة الأكثر أماناً على المرضى.

2- المشكلة البحثية:

تركت الدراسات المتوفرة حول التدابير العلاجية في فرفرية هينوخ شونلاين المجالَ مفتوحاً للطبيب في تحديد جرعة البريدنيزون بين 1 و2 مغ/كغ/اليوم، وخلال مدة من العلاج تتراوح بين أسبوع إلى أسبوعين.

ونظراً لأن هذه الجرعات لم يُدرس ارتباط تطبيقها –بشكل مُفصّل– بشدة الأعراض أو الفعالية الوقائية من الاختلاطات، برزَ التساؤل حول إمكانية تحقيق فعالية علاجية و/أو وقائية بأقل جرعة ممكنة لتجنب الآثار الجانبية للستيروئيدات ما أمكن.

3- تساؤلات البحث:

هل يوجد فرق بين تطبيق البريدنيزون بجرعة 1 مغ/كغ/اليوم وجرعة 2 مغ/كغ/اليوم –خلال فترة محددة– على نسب التحسن والنكس السريري والمخبري في فرفرية هينوخ شونلاين عند الأطفال؟

4- فرضيات البحث:

تتنوع عموماً قوة تأثير الستيروئيدات القشرية حسب نوعها وجرعتها والمدة المطبقة خلالها، ومن المألوف عملياً أن تكون الجرعات العالية أكثر فعالية في العلاج، ولكنها تكون أشد تأثيراتٍ جانبيةٍ عادةً، فإذا أمكن تحقيق فعالية علاجية جيدة بتطبيق الجرعة 1 مغ/كغ/اليوم من البريدنيزون في فرفرية هينوخ شونلاين مقارنةً بالجرعة 2 مغ/كغ/اليوم خلال فترة معينة (أسبوعين في دراستنا) يمكن بالتالي اعتماد الجرعة المنخفضة وتقليل خطورة الآثار الجانبية غير المرغوبة للجرعة الأعلى.

5- مسلمات البحث:

رغم قلّة الدراسات التجريبية المنضبطة بالشاهد حول دور الستيروئيدات القشرية في فرفرية هينوخ شونلاين تُجمع الأبحاث على فعالية البريدنيزون بجرعة 1–2 مغ/كغ/اليوم خلال 1–2 أسبوعاً في تخفيف شدة الأعراض خارج الكلوية (الطفح والأعراض الهضمية والمفصلية ووذمة الأنسجة الرخوة)، كما تجمع على دوره المتحمل في تحسين الإصابة الكلوية الموجودة عند البدء ولكنه لا يقي من تطور الإصابة الكلوية لاحقاً، وبالتالي ما ركزّت عليه دراستنا هو الفرق بين تأثير تلك الجرعات على السير السريري والمخبري للمرض.

5- هدف البحث:

يهدف البحث إلى تقييم فعالية وسلامة الجرعة 1 مغ/كغ/اليوم من البريدنيزون في علاج التظاهرات السريرية والمخبرية لفرفرية هينوخ شونلاين مقارنة بالجرعة 2 مغ/كغ/اليوم، وبالتالي إمكانية تحديد الجرعة الفعالة الأكثر أماناً.

6- أهمية البحث:

تعد الستيروئيدات القشرية من أسس علاج فرفرية هينوخ شونلاين ضمن استطبابات متعددة، وعلى رأسها البريدنيزون بجرعة تتراوح بين 1-2 مغ/كغ/اليوم لمدة 1-2 أسبوعين ثم خفض تدريجي خلال 1-2 أسبوعاً، ولأن للستيروئيدات محاذير جانبيةٍ ذات علاقة بالجرعة والمدة، كان من المهم دراسة الفرق بين الجرعتين المذكورتين على الأعراض السريرية والموجودات المخبرية لدى المصابين بفرفرية هينوخ شونلاين لتحديد الجرعة الفعالة الأكثر أماناً على المرضى.

7- حدود البحث:

- أجريت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال المدة الزمنية من 2020/1/1 وحتى 2021/1/1 وخلال هذه المدّة حدثت ذروة لانتشار وباء COVID19 في البلاد ما انعكس على دراستنا سلباً من حيث انخفاض عدد المراجعين للمشافي وصعوبة المتابعة لاحقاً.

8- مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: دراسة مستقبلية تجريبية عشوائية (Prospective Randomized Trial study) للمرضى ذوي البدء الحديث لفرفرية هينوخ شونلاين والذين أُستطب لديهم تطبيق البريدنيزون ممن راجعوا إسعاف ومشفى الأطفال الجامعي وعياداته بدمشق خلال المدّة بين شهر كانون الثاني 2020 إلى كانون الثاني 2021، وأجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

معايير الاشتمال:

- المرضى الذين لديهم إصابة حديثة لأول مرة بفرفرية هينوخ شونلاين.
- مع وجود استطباب لتطبيق البريدنيزون.
- وبعمر بين سنة و13 سنة للذكور و14 سنة للإناث (والحد العمري الأعلى هو السن القانوني المسموح للقبولات في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق).

معايير الاستبعاد:

- العمر خارج المجال المذكور أعلاه.
- لا يوجد استطباب لتطبيق البريدنيزون.
- الحالات الشديدة التي استدعت تطبيق ميتيل بريدنيزون وريدي أو مثبطات مناعة.
- فرفرية هينوخ شونلاين الناكسة.

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 28 مريضاً مصاباً بفرفرية هينوخ شونلاين لأول مرة مع استطباب لتطبيق البريدنيزون لديه.

طريقة العمل:

تم تطبيق بريدنيزون فموي عند الزيارة الأولى للمرضى حسب الاستطباب الخاص بكل حالة، بدءاً بجرعة 1مغ/كغ/اليوم للمريض الأول ثم جرعة 2 مغ/كغ/اليوم للمريض الثاني وهكذا على التوالي بطريقة عشوائية منتظمة وفقاً للترتيب الزمني لمراجعة المشفى بغض النظر عن شدة الأعراض، وتمت الإجراءات كالتالي:

- تم تسجيل الأعراض السريرية التي راجع بها المريض مع إجراء قياس للضغط الشرياني وتحاليل مخبرية شملت كرياتينين الدم والمشعرات الالتهابية وفحص بول وراسب، تلاها إجراء استشارة غرائية والبدء بتطبيق العلاج.
- تم تطبيق العلاج لمدة أسبوعين لجميع المرضى، وطُلب منهم مراجعة عيادة الغراء بعدها لإعادة تقييم الوضع السريري والمخبري وقياس الضغط، وتسجيل أي ملاحظات جانبية في سياق المعالجة، ثم البدء بتخفيض جرعة البريدنيزون تدريجياً خلال أسبوعين.
- تمت متابعة المرضى كلوياً لمدة 6 أشهر عن طريق مراقبة فحص البول في الأشهر 3 و6 من بدء المرض مع مراقبة الضغط وكرياتينين المصل في الحالات المتفاقمة.
- بعد الانتهاء من جمع البيانات تم فرزها إلى مجموعتين حسب الجرعة المطبقة وإدخالها إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج SPSS 25 الإحصائي واستخلاص النتائج.

تم شرح طبيعة المرض بالتفصيل لأهالي الأطفال المشمولين في الدراسة، وأخذ موافقتهم على إجراءات سحب التحاليل الدموية وتطبيق العلاج، إضافةً لتثقيفهم بشكل مفصّل حول كيفية تطبيق الدواء في المنزل.

9- الدراسات المرجعية:

تمت دراسة فرفرية هينوخ شونلاين بشكل مفصل وشامل من خلال مئات الأبحاث حول العالم، وتعددت الدراسات التي تناولت دور الستيروئيدات القشرية في علاج المرض، ولكن المعطيات الحالية لا زالت تفتقر للبرهان نظراً لتنوع تصاميم الدراسات، وضعف الجانب الإحصائي في العديد منها، وقلة الدراسات التجريبية المنضبطة بالشاهد.

وإلى وقتنا الحاضر لم تُجرَ دراسة مماثلة لدراستنا حول الفرق بين جرعات البريدنيزون المطبقة في سياق المرض، ولكن أمكن أخذ فكرة إحصائية بالمقارنة مع أبرز دراستين تجريبيتين في هذا المجال، الأولى دراسة تجريبية عشوائية منضبطة بالشاهد أجراها الباحث (Hurber) ورفاقه في كندا (1996–2000) حول دور البريدنيزون في الوقاية من الاختلاطات الكلوية وخارج الكلوية، طُبق فيها البريدنيزون بجرعة 2 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوع، وخلصت الدراسة إلى غياب دور ذلك العلاج في الوقاية من تطور الاختلاطات الهضمية والكلوية، أما الدراسة الثانية فهي دراسة تجريبية منضبطة بالشاهد أجريت في فينلاندا (1999–2005) بهدف تقييم فعالية العلاج الباكر بالبريدنيزون بجرعة 1مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوعين على الأعراض الكلوية وخارج الكلوية، قام بها الباحث (Ronkainen) ورفاقه، أثبت من خلالها فعالية هذه الجرعة في تخفيف شدة الألم البطني والمفصلي ومعالجة الأعراض الكلوية، وفشلها في الوقاية من تطور الإصابة الكلوية لاحقاً.

10- مكونات البحث:

يتكون البحث من جزأين:

الجزء الأول: وهو القسم النظري ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل ويتكون هذا الجزء من خمسة فصول:

الفصل الأول: مفاهيم وأسس نظرية: يتحدث عن تعريف مرض فرفرية هينوخ شونلاين ووبائياته وآليته الإمراضية.

الفصل الثاني: التظاهرات السريرية: يتحدث بشيء من التفصيل عن التظاهرات الجلدية والهضمية والمفصلية والكلوية للمرض، بالإضافة للضغط الشرياني والتظاهرات الأخرى الأقل شيوعاً.

الفصل الثالث: أسس التشخيص: يتحدث عن معايير التشخيص المعتمدة وطرق تشخيص المرض مخبرياً وشعاعياً.

الفصل الرابع: أُسس التدبير الدوائي: يتحدث عن التدبير العام الدوائي المتنوع وتدبير الأذية الكلوية بالخاصة في سياق المرض.

الفصل الخامس: سير المرض والإنذار: يتحدث عن سير المرض وإنذاره بشكل عام.

الفصل السادس: الدراسات المرجعية: يتحدث عن أبرز الدراسات العالمية المجراة في سياق دور الستيروئيدات القشرية في علاج أعراض فرفرية هينوخ شونلاين الكلوية وخارج الكلوية.

الجزء الثاني: ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكون هذا الجزء من أربعة فصول:

الفصل الأول: مواد وطرائق البحث: ويحوي خلفية البحث، سؤال البحث، هدف البحث، تصميم الدراسة، وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث.

الفصل الثاني: نتائج البحث: ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا.

الفصل الثالث: المناقشة: ويحوي مراجعة للنتائج التي توصلنا إليها في دراستنا ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.

الجزء الثالث: خاتمة conclusion: الاستنتاجات والتوصيات: ويحوي خلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرى لاحقاً حول هذا الموضوع.

المراجع.

الجزء الأول: القسم النظري

الفصل الأول: مفاهيم – أسس نظرية:

1-1- تمهيد:

تعد فرفرية هينوخ شونلاين أشيع التهابات الأوعية عند الأطفال، ومن الأمراض الجهازية ذات السير السليم والإنذار الجيد في غالبية الحالات، وسيلقي هذا الفصل الضوء على أهم المفاهيم النظرية المتعلقة بهذا المرض من حيث التعريف والوبائيات وانتهاءً بالآلية الإمراضية.

1-2- تعاريف ومصطلحات:

تُعرّف فرفرية هينوخ شونلاين على أنها التهاب أوعية جهازي حاد متواسط بالغلوبولين المناعي IgA، يصيب الأوعية الصغيرة للجلد والمفاصل والكليتين والسبيل الهضمي، ونادراً الرئتين والجملة العصبية المركزية، وتُعدّ أشيع التهابات الأوعية لدى الأطفال. [1،2]

تتظاهر عادةً بطفح فرفري مجسوس –غير صفيحي المنشأ– مع واحد أو أكثر من: التهاب مفاصل وآلام مفصلية، ألم بطني، نزف هضمي، التهاب كبب وكلية.

وقد وُصف الثلاثي العرضي للمرض من طفح فرفري والتهاب مفاصل واضطراب فحص البول لأول مرة من قبل الدكتور (Schonlein) عام 1837، ليضيف بعدها الدكتور (Henoch) ترافق الطفح الفرفري مع الألم البطني والإسهال المدمّى والبيلة البروتينية في عام 1874. [3]

أُطلق في عام 2012 تسمية جديدة للمرض في مؤتمر (Chapel Hill Consensus) الدولي حيث تم اعتماد تسمية فرفرية هينوخ شونلاين بالتهاب الأوعية بالـ IgA (IgA vasculitis) [4] ولكن ما تزال التسمية القديمة هي الأكثر تداولاً.

1-3- الوبائيات:

إنّ فرفرية هينوخ شونلاين مرضٌ مسيطرٌ في الطفولة، بمعدل حدوث (3–26.7) حالة لكل 100.000 طفل [6]، يصيب عادةً الفئات العمرية بين (3 و12) سنة [7]، ويُقدّر العمر الوسطي عند التشخيص بـ (6–6.5) سنة [8]، وهو نادر الحدوث دون عمر السنتين. [9]

الإصابة أشيع عند الذكور منه عند الإناث بنسبة 1.8/0.9[10]، وليس له أفضلية عرقية أو جغرافية.

لوحظ شيوع الإصابات في فصلي الخريف والشتاء بنسبة (30–50%)، وهي غالباً محرّضة بإنتانات الجهاز التنفسي الفيروسية [11]، حيث وُصف المحرّض الإنتاني التنفسي في (30–65%) من حالات الإصابة بفرفرية هينوخ شونلاين. [12،13]

1–4– الآلية الإمراضية:

تلعب الأضداد المناعية من نمط IgA الدور الرئيسي في الآلية المرضية المناعية، وهو ما يثبته ارتفاع عيار الـ IgA في المصل وكذلك ارتفاع المعقدات المناعية المشتملة على الـ IgA في الدوران، فضلاً عن وجود ترسبات الـ IgA في جُدر أوعية الأعضاء المصابة والميزانشيم الكلوي، حيث يؤدي وجود تلك الأضداد والمعقدات في الأعضاء الهدف إلى تفعيل سبيل المتممة البديل وبالتالي تنشيط الحدثية الالتهابية المميزة للإصابة. [14]

لوحظ ارتباط حدوث المرض بالعديد من المحرضات الإنتانية الجرثومية (كالعقديات A، الميكوبلازما[15]، H.Pylori[16])، والمحرضات الفيروسية (كالحماق[17]، والتهابات الكبد B,C[18])، وكذلك المحرضات الدوائية كالصادات والميتوتركسات[19].
وأشارت بعض الدراسات إلى احتمالية دور اللقاحات في تحريضها. [20،21]

أما بالنسبة للخلفية الوراثية فقد نفت الدراسات وجود طفرات محفزة للمرض بشكل مباشر، حيث يظهر عادة بشكل إفرادي، ولكن تم إثبات علاقة المستضد النسيجي (HLA-DRB1*01) و(HLA-DRB1*11) بالأهبة لحدوث التهاب الأوعية بالـ IgA. [22،23]

1–5– موجز:

فرفرية هينوخ شونلاين عبارة عن التهاب أوعية شائع في الطفولة، يميل للحدوث عند الذكور وفي الفصول الباردة حيث يعتقد بوجود محرض انتاني مرافق للمرض، يتميز بأعراض حادة من طفح فرفري وألم بطني وقد يترافق بآلام مفصلية وأعراض كلوية، ويعد فهم طبيعة المرض وآليته ووبائياته من الأمور الهامة من أجل فهم كيفية التدبير وإمكانية الوقاية.

الفصل الثاني: التظاهرات السريرية:

2-1- تمهيد:

تتميز فرفرية هينوخ شونلاين ببدء حاد للأعراض، ويتتابع ظهورها عادةً خلال عدة أيام أو أسابيع.
وقد تترافق بأعراض بنيوية غير نوعية كالترفع الحروري الخفيف أو العرواءات، ويعدّ الطفح الجلدي الفرفري العرضَ المسيطر، وسيستعرض هذا الفصل الأعراض الشائعة المرافقة للمرض ببعض التفصيل.

2-2- التظاهرات الجلدية:

يُعد الطفح الجلدي العرض الأشيع بنسبة (95-100%)، ويعتبر العلامة السريرية الأبرز للمرض، ويظهر منذ البدء في معظم الحالات، لكن قد يتأخر ظهوره عن بقية الأعراض بعدة أيام في 15% من الحالات [24].
يتظاهر عادةً على شكل فرفريات مجسوسة لا تزول بالضغط، مع نمشات أو كدمات، وقد تتطور أحياناً إلى فقاعات وتقرحات (**الشكل 1**)، تتوزع عادة بشكل متناظر على السطوح المعرضة للضغط خاصة الطرفين السفليين والإليتين، وقد تُشاهد على السطوح الباسطة للطرفين العلويين. [25]

تظهر الفرفريات على شكل مجموعات تستمر وسطياً 10 أيام ويمكن أن تنكس خلال الأشهر الأربعة التالية للإصابة البدئية [27]، ومن الشائع حدوث وذمات تحت الجلد في اليدين والقدمين والحجاج والصفن والفروة.



الشكل رقم (1): فرفريات مع تشكلات فقاعية وتقرحات على القدمين لطفل (11 سنة)/مشفى الأطفال الجامعي

2-3- الإصابة الهضمية:

تحدث في حوالي (50-60%) من الحالات، وأشيعها الألم البطني الذي يتظاهر عادة خلال أسبوع من ظهور الطفح، وقد يسبق ظهور الطفح في حوالي 11% من الحالات [24،26] ممّا يجعل التشخيص في البداية تحدياً، ويكون الألم البطني عادةً ماغصاً معمماً أو حول السرة، متنوع الشدة، وقد يترافق بغثيان أو إقياء أو إسهال.

تتأثر الأمعاء الدقيقة أكثر من غيرها في السبيل الهضمي بسبب ميلها لتطوير أذية إقفارية، وقد يؤهب النزف تحت المخاطية والوذمة الحاصلة في جدر الأمعاء لانغلاف معوي أو احتشاء مساريقي أو انثقاب أمعاء، وهي اختلاطات نادرة لكنها خطيرة.

قد يحدث انسداد الأمعاء بشكل أقل شيوعاً، وكذلك اعتلال الأمعاء المضيع للبروتين والتهاب البنكرياس الحاد والتهاب الأوعية المساريقية والنزف الهضمي الغزير. [26،27]

2-4- الإصابة المفصلية:

تتظاهر إما على شكل التهاب مفاصل مع ألم وتورم وتحدد حركة، أو آلام مفصلية فقط دون تحدد حركة، وتحدث بنسبة (50-80%) من الأطفال المصابين، باكراً عادةً خلال سير المرض، وقد تسبق المظاهر الجلدية بيوم أو يومين في 15% من الحالات. [3]

التهاب المفاصل يكون متعدداً قليل المفاصل، محدداً لذاته وغير مشوِّه يصيب المفاصل الكبيرة وخاصة الركبة والكاحل ولكن قد تصاب مفاصل الرسغ والمرفق ومفاصل الأصابع الصغيرة، وهو عادة عابر وغير متنقل، يُشفى خلال 1-2 أسبوع -حتى دون معالجة- دون أن يترك عقابيل، ولكن قد تنكس الإصابة خلال الأشهر الأولى من المرض.

2-5- الإصابة الكلوية:

الإصابة الكلوية هي أهم مشعر إنذاري في فرفرية هينوخ شونلاين، ولا علاقة بين شدة التظاهرات الجهازية الأخرى وشدة الإصابة الكلوية، وتعد الأشهر الثلاثة الأولى هي الأكثر أهمية في تحديد المدى الفعلي للمرض الكلوي.
يحدث التهاب الكبب والكلية في 30% من الحالات، ولكنه يكون خطيراً في أقل من 10% من الحالات. [5]

ويمكن أن تتأخر الإصابة الكلوية عدة أشهرٍ بعد الإصابة البدئية حيث بيّنت إحدى الدراسات حدوث الإصابة الكلوية عند 13% من الأطفال عند البدء، وعند 27% بعد التظاهر التام للمرض [28]، لذلك لابد من المراقبة الدورية لفحص البول والضغط ووظائف الكلية لمدة 6 أشهر على الأقل.

إنّ أشيع ما تتظاهر الإصابة الكلوية على شكل بيلة دموية مجهرية أو عيانية، معزولة أو مترافقة مع بيلة بروتينية خفيفة، أو فرط توتر شرياني، أو تناذر نفروزي أو قصور كلوي حاد، ولكن القصور الكلوي النهائي عموماً غير شائع عند الأطفال (بنسبة 1–2% من عموم مرضى فرفرية هينوخ شونلاين و8% من حالات التهاب الكبب والكلية في سياق المرض) ولا يتوضح حتى عدة سنوات من المرض. [29]

لخصّت الدراسات عوامل الخطورة لتطور الإصابة الكلوية بـ:

الذكور، العمر المتقدم، الأعراض الهضمية الشديدة، الطفح المستمر، النكس، ارتفاع تعداد الكريات البيض و/أو الصفيحات، ارتفاع ASLO، وانخفاض المتممة C3 [30]، كما أن وجود ترسبات لـ C3 حول الأوعية في خزعة الجلد قد يكون أحد المشعرات التنبؤية [31].

صنّفت مبادرة المحور الواحد ونقطة الوصول للأمراض الرثوية الأوروبية عند الأطفال (SHARE) التهاب الكبب والكلية بالـ IgA حسب شدته إلى ثلاث مراحل (**الجدول رقم 1**): [3،32]

1– **التهاب الكبب والكلية الخفيف:** رشح كبي GFR طبيعي مع بيلة بروتينية من خفيفة إلى متوسطة، ولا يعد استطباباً للخزعة ولكن في حال أُجريت فستبدي موجودات نسيجية من الدرجة I (نمط قليل التبدلات) أو درجة II (تبدلات ميزانشيمية فقط) وفق تصنيف ISKDC لالتهاب الكلية بالـ IgA.

2– **التهاب الكبب والكلية المتوسط:** GFR متدنٍ، مع تشكلات أهلّة بالخزعة < 50%، ويكافئ إصابة من الدرجة الثالثة III نسيجياً.

3– **التهاب الكبب والكلية الشديد:** يتماشى نسيجياً مع الدرجة IV أو V في تصنيف ISKDC، مع تشكلات أهلّة بالخزعة > 50%.

الجدول رقم (1) تعريف شدة التهاب الكلية بالـ IgA وفق توصيات (SHARE):

شدة التهاب الكبب والكلية بالـ IgA	التعريف
خفيف	GFR طبيعي. مع بيلة بروتينية خفيفة (آحين/كرياتينين < 100 مغ/ممول) أو متوسطة (آحين/كرياتينين= 100–250 مغ/ممول) بعينة بول صباحية.
متوسط	< 50% أهلّة بخزعة الكلية. GFR < 80 مل/د/1.73م^2. أو بيلة بروتينية شديدة مستمرة > 250 مغ/ممول لمدة 4 أسابيع على الأقل.
شديد	> 50% أهلّة بخزعة الكلية. GFR < 80 مل/د/1.73م^2. أو بيلة بروتينية شديدة مستمرة > 250 مغ/ممول لمدة 4 أسابيع على الأقل.
بيلة بروتينية مستمرة	آحين/كرياتينين > 250 مغ/ممول بعينة بول صباحية لمدة 4 أسابيع. آحين/كرياتينين > 100 مغ/ممول لمدة 3 أشهر. آحين/كرياتينين > 50 مغ/ممول لمدة 6 أشهر.

2-6- الضغط الشرياني:

قد يلاحظ ارتفاع في الضغط الشرياني في فرفرية هينوخ شونلاين ناجم عن الإصابة الوعائية بالخاصّة أو مرافقاً للإصابة الكلوية، كما أن العلاجات الدوائية وخاصة الستيروئيدات القشرية قد تسبب اضطراباً في الضغط الشرياني في أثناء العلاج.

2-7- التظاهرات الأخرى:

إصابة الجملة العصبية المركزية نادرة بتوارد أقل من 1%، وتتضمن: التهاب أوعية الجملة العصبية المركزية المعزول، الاختلاجات، الغيبوبة، والنزف [33]، غيلان باريه [34] واعتلال الدماغ الخلفي العكوس بفرط الضغط الشرياني PRES، ومن الأعراض الأخرى: الإصابة العينية، النزف الرئوي، ذات الرئة الخلالية، التهاب الشغاف [35]، ويحدث تورم الصفن بنسبة (2 إلى 38%) من الأطفال المصابين.

يلخص **الجدول (2)** النسب المئوية للتظاهرات السريرية وفق دراسات متنوعة [3]:

الجدول رقم (2) الأعراض السريرية لفرفرية هينوخ شونلاين:

	Karadag [36]2019	Piram [8]2017	Kang [37]2014	Calvo-Rio [28]2014	Jauhola [24]2010	المتوسط بالـ %
عدد العينات	265	147	112	315	223	
الطفح	100	100	100	100	100	100
التهاب/آلام المفاصل	59	93	55	67	90	72
الإصابة الهضمية	51	58	56	67	57	59
النزف الهضمي (الانغلاف المعوي)	20	7	21		8	14
الإصابة الكلوية	29	20	30	27	46	31
الوذمة تحت الجلد	51	72				59
إصابة الصفن	2.3	12			14	9

2-8- موجز:

تتميز فرفرية هينوخ شونلاين بأعراض سريرية حادة تتراوح شدتها من الخفيفة إلى الشديدة، والعرض المسيطر هو الطفح الفرفري النموذجي على الطرفين السفليين يليه الألم المفصلي ثم الإصابة الهضمية، تليها الإصابة الكلوية من حيث الشيوع، وإن اجتماع الطفح النموذجي مع أحد هذه الأعراض موجه سريري كبير للتشخيص.

الفصل الثالث: أسس تشخيص فرفرية هينوخ شونلاين:

3-1- تمهيد:

يعد تشخيص فرفرية هينوخ شونلاين سريري بالدرجة الأولى، ويؤكد في الحالات غير النموذجية بالخزعة، وسيلقي هذا الفصل الضوء على معايير تشخيص المرض المعتمدة عالمياً بالإضافة إلى الموجودات المخبرية والشعاعية والنسيجية المرافقة.

3-2- معايير التشخيص:

أوّل ما وضعت الجمعية الأمريكية للأمراض الرثوية معاييراً لتشخيص فرفرية هينوخ شونلاين في عام 1990م [5]، ولاحقاً اقتُرحت صياغة أُخرى من قبل المجمع الأوروبي للأمراض الرثوية عند الأطفال (PReS) وأقرّتها الرابطة الأوروبية لمكافحة الأمراض الرثوية (EULAR).

تتضمن معايير تشخيص فرفرية هينوخ شونلاين حسب (EULAR):[5]

طفحاً فرفرياً مجسوساً لا يزول بالضغط مسيطراً على الطرفين السفليين، مع واحد على الأقل مما يأتي:

1- ألم بطني معمم.

2- خزعة من العضو المصاب تبدي التهاب الأوعية النموذجي الكاسر للبيض، أو خزعة كلية تبدي التهاب كبب وكلية منمّياً مع سيطرة ترسبات الـ IgA.

3- التهاب مفاصل أو ألم مفصلي.

4- إصابة كلوية (أيّ بيلة دموية مع أو بدون بيلة بروتينية).

وبلغت حساسية هذه المعايير ونوعيتها 100% و87% على الترتيب.

ويلخص **الجدول (3)** معايير تشخيص فرفرية هينوخ شونلاين مع حساسية كل منها ونوعيتها [5]:

الجدول رقم (3) معايير تشخيص فرفرية هينوخ شونلاين

المعايير	التعريف	الحساسية	النوعية
الطفح الفرفري (إجباري)	فرفريات (مجسوسة، متجمّعة) أو نمشات، مسيطرة على الطرفين السفليين، دون وجود نقص صفيحات.	%89	%86
مع واحد على الأقل من المعايير الأربعة التالية			
ألم بطني	حاد، منتشر، ماغص، قد يترافق مع انغلاف معوي أو نزف هضمي.	%61	%64
الخزعة النسيجية	التهاب أوعية كاسر للبيض مع سيطرة ترسبات الـ IgA، أو التهاب كبب وكلية منمّي مع سيطرة ترسبات الـ IgA.	%93	%89
التهاب/آلام المفاصل	التهاب المفاصل: تورم أو ألم مفصلي حاد مع تحدد حركة. الألم المفصلي: ألم مفصلي حاد دون تورم أو تحدد حركة.	%78	%42
الإصابة الكلوية	**بيلة دموية:** أسطوانات كريات حمر أو تعداد كريات حمر أكثر من 5/HPF بفحص البول والراسب. **بيلة بروتينية:** > 0.3 غ/24 ساعة، أو آحين/كرياتينين في عينة بول عشوائية > 30 ممول/مغ، أو البروتين ≤ +2 على أشرطة فحص البول (dipstick).	%33	%70

3-3- الموجودات المخبرية:

3-3-1- الموجودات المصلية الدموية:

- ✓ لا يوجد فحص مخبري مشخص. [38]
- ✓ قد يلاحظ ارتفاع معتدل في تعداد الكريات البيض مع تعداد صفيحات طبيعي أو مرتفع، وفقر دم خفيف سوي الصباغ مرتبط بالنزف الهضمي يتم تأكيده بتحري الدم الخفي بالبراز.
- ✓ يرتفع عيار الـ IgA في حوالي ثلث الحالات خلال الطور الحاد من المرض [39] لكن لا يُطلب روتينياً.
- ✓ ترتفع عادة المشعرات الالتهابية مثل سرعة التثفل ESR والـ CRP في سياق التهاب الأوعية.
- ✓ يفيد إجراء PT،PTT لاستبعاد الاعتلال التخثري خاصة بوجود النزف الهضمي.

- ✓ تكون عادة مستويات ANA, ANCA, RF سلبية، ولا يفيد إجراؤها إلا لنفي الحالات المناعية الأخرى.
- ✓ يفيد كرياتينين الدم في الدلالة على الإصابة الكلوية.
- ✓ قد ينخفض ألبومين الدم بسبب خسارة البروتين عبر الأمعاء أو الكلية.
- ✓ يرتفع عيار عامل فون ويلبراند كدلالة على أذية البطانة الوعائية. [40]
- ✓ تقترح بعض الدراسات دور محتمل للكالبروتيكتين calprotectin في البراز كمشعر حيوي على الإصابة الهضمية وشدتها.

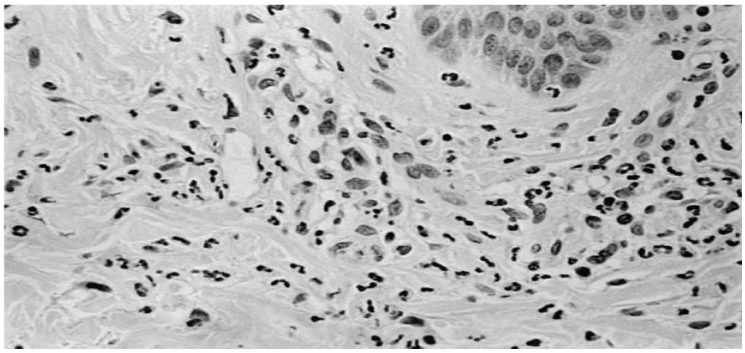
3-3-2- موجودات فحص البول:

- بيلة دموية عيانية، أو مجهرية يُستدل عليها بوجود اسطوانات كريات حمراء أو تعداد كريات حمراء أكثر من HPF/5 بعينة بول صباحية.
- بيلة بروتينية خفيفة إلى متوسطة، أو بيلة نفروزية يُستدل عليها بوجود بروتين > 3 غ/1.73م^2/اليوم، أو آحين/كرياتينين في عينة بول عشوائية > 2.

وقد اقتصرت دراستنا المخبرية على المشعرات الالتهابية وكرياتينين الدم وفحص البول بوصفها أبرز دلائل على فعالية المرض واختلاطاته.

3-4- الموجودات النسيجية:

لا تُستطب الخزعة النسيجية بشكل روتيني في الإصابة بفرفرية هينوخ شونلاين، ولكن يتم اللجوء إليها للتشخيص في الحالات غير الكلاسيكية مثل حالات الطفح غير النموذجي أو إصابة الجملة العصبية المركزية السابقة لظهور الطفح النموذجي، وتبدي خزعة العضو المصاب عادة علامات التهاب أوعية كاسر للبيض مع ترسبات لـ IgA **(الشكل 2)**.[3]



الشكل رقم (2): التهاب أوعية كاسر للبيض في خزعة جلد لمصاب بفرفرية هينوخ شونلاين

أما خزعة الكلية فيستطب إجراؤها حسب توصيات SHARE في الحالات التالية [41]:

1- تدني الرشح الكبي GFR < 80 مل/د/1.73 م^2.

2- بيلة بروتينية غزيرة مستمرة.

ويؤخذ إجراء خزعة الكلية بعين الاعتبار في الحالات التالية:

1- أذية كلوية حادة مع تدهور الوظيفة الكلوية بشكل سريع في سياق التهاب كبب وكلية مترقي.

2- متلازمة نفروزية (بيلة بروتينية غزيرة، نقص ألبومين الدم، وذمات).

3- متلازمة كبية (تدهور GFR، ارتفاع ضغط، بيلة دموية/بروتينية).

تتنوع موجودات خزعة الكلية في سياق التهاب الكبب والكلية بالـ IgA حسب شدة الإصابة، وتصنف حسب (ISKDC) إلى خمس درجات يوضحها (**الجدول 4**):

ويبدي الألق المناعي ترسبات مسيطرة للـ IgA تترافق أحياناً مع ترسبات للـ IgG وC3 والفيبرين [42].

الجدول رقم (4): درجات الإصابة في التهاب الكلية بالـ IgA حسب (ISKDC) [43]

الدرجة			التبدلات الميزانشيمية	الأهلّة
I			قليل التبدلات	
II			تنمّي ميزانشيمي فقط	
III	A	بؤري	تنمّي ميزانشيمي	< 50%
	B	منتشر	تنمي ميزانشيمي	
IV	a	بؤري	تنمّي ميزانشيمي	50-75%
	B	منتشر	تنمي ميزانشيمي	
V	A	بؤري	تنمّي ميزانشيمي	> 75%
	B	منتشر	تنمي ميزانشيمي	
VI			التهاب كبب وكلية منمّي غشائي	

3-5- الاستقصاءات الشعاعية:

قد تبدي صورة البطن البسيطة علامات خزل معوي وتوسع عرى معوية وهي غير مستطبة بشكل روتيني. ويفيد إيكو البطن في تمييز الورم الدموي واستبعاد التهاب الزائدة الدودية، كما يمكن أن يُظهر وذمة جدر الأمعاء والسائل البيرتواني، ويجب إجراؤه في كل حالة ألم بطني شديد لنفي الانغلاف المعوي [44].

يجب إجراء ايكو صفن في حالات معينة لنفي القيلة المائية وانفتال الخصية.

يمكن اللجوء لإجراء مرنان الدماغ في حالات التهاب أوعية الجملة العصبية المركزية.

أما بالنسبة للتنظير الهضمي فلا يستطب إجراؤه بشكل روتيني، ولكن في حال إجرائه قد يكشف عن وجود فرفريات نزفية في السبيل الهضمي.

3-6- موجز:

يتم تشخيص الإصابة بفرفرية هينوخ شونلاين سريرياً بشكل أساسي، حيث تتظاهر بطفح فرفري نموذجي على الطرفين السفليين يرافقه عادةً ألم بطني أو مفصلي أو بيلة دموية، ولا تجرى خزعة الجلد أو الكلية إلا باستطبابات محددة حيث تبدي ترسب نموذجي للـ IgA مع التهاب أوعية كاسر للبيض، ويكشف فحص البول عن الإصابة الكلوية فيما تفيد غالبية فحوصات الدم بنفي الأمراض الأخرى.

الفصل الرابع: أسس التدبير الدوائي:

4-1- تمهيد:

إنّ معظم حالات فرفرفية هينوخ شونلاين محددة لذاتها وتشفى عفوياً خلال 6-8 أسابيع، ويكون العلاج للحالات الخفيفة والمحددة لذاتها داعماً فقط بتأمين الإماهة الكافية والتوازن الشاردي والتغذية والمسكنات، ورفع الطرفين السفليين في حالات الوذمة، وضبط الضغط في حال ارتفاعه.

ورغم الفائدة التي أظهرها العلاج بالستيروئيدات في تخفيف الإصابات الجلدية والمفصلية إلا أنه لا يُستطب بشكل روتيني وإنما في حالات خاصة كما سيأتي.
وسنلقي الضوء فيما يلي على أهم العلاجات الدوائية المستخدمة لدى مرضى فرفرية هينوخ شونلاين:

4-2- المسكنات:

تعد الخط الأول في حالات الألم البطني الخفيف والآلام المفصلية، وليس لها أي محاذير تذكر ضمن الجرعات المناسبة عدا بالنسبة لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية التي يجب تجنبها بوجود اضطراب في وظيفة الكلية.

4-3- الستيروئيدات القشرية:

تتعدد استطبابات تطبيق الستيروئيدات القشرية في سياق فرفرية هينوخ شونلاين **(الجدول 5)** [3]، ويُعد البريدنيزون الفموي الخط الأول في غالبية الحالات، بينما تُستخدم الجرعات العالية من الستيروئيدات وريدياً في الحالات الخطيرة والمهددة للحياة.

إنّ الجرعة المنصوح بها من البريدنيزون الفموي هي 1-2 مغ/كغ/اليوم، لمدة 1-2 أسبوع مع سحب تدريجي خلال 1-2 أسبوع، ولا يُنصح بالإيقاف المفاجئ أو السريع للستيروئيدات لتجنب الهجمة الارتدادية للأعراض [45]، أما في الحالات الشديدة فيُعطى الميتيل بريدنيزون MP وريدياً بجرعة 10-30 مغ/كغ (دون تجاوز 1 غ/اليوم) ولمدة 3 أيام متتالية. [41]

ومن الجدير بالذكر أن الدراسات التجريبية مؤخراً أثبتت أن العلاج الباكر بالستيروئيدات لا يقي من تطور الإصابة الكلوية لاحقاً ولا يغير من إنذار المرض، ولكن قد يفيد في تحسين الإصابة الموجودة عند البدء [46].

الجدول رقم (5): استطبابات تطبيق الستيروئيدات القشرية في فرفرية هينوخ شونلاين

الإصابة الهضمية الشديدة	✓ ألم بطني شديد. ✓ نزف هضمي.
الإصابة الكلوية	✓ بيلة نفروزية مستمرة. ✓ أهلّة > 50% في خزعة الكلية في حال استطب إجراؤها.
الإصابة الجلدية	✓ الطفح التقرحي/الفقاعي الشديد ✓ وذمة الأنسجة الرخوة الشديدة ✓ الوذمة التناسلية الشديدة
أُخرى[47]	✓ التهاب الخصية. ✓ النزف الرئوي. ✓ التهاب الأوعية الدماغية

تعد الستيروئيدات القشرية إحدى أكثر العلاجات انتشاراً في الأمراض الرثيانية وغيرها، ولكنها تحمل تأثيرات جانبية غير مرغوبة عديدة على المدى القريب والبعيد، ولهذه التأثيرات علاقة بالجرعة ومدة الاستخدام ونوع الستيروئيد القشري المستخدم.

ويلخص الجدول الآتي التأثيرات الجانبية الأبرز على المدى القريب والمدى البعيد **(الجدول 6)** [48].

الجدول رقم (6): التأثيرات الجانبية للعلاج بالستيروئيدات القشرية:

التأثيرات الجانبية على المدى القريب	التأثيرات الجانبية على المدى البعيد
1. جلدية: وذمات/سحنة كوشينغ. 2. اضطرابات شاردية. 3. ارتفاع الضغط الشرياني. 4. فرط سكر الدم. 5. تثبيط دموي أو مناعي عابر. 6. اضطرابات عصبية.	1. هشاشة العظام. 2. نخرة المفصل العقيمة. 3. قصور الكظر. 4. فرط شحوم الدم. 5. تثبيط النمو. 6. اضطرابات كبدية وعينية.

4-4- مثبطات المناعة:

يتم اللجوء إلى مثبطات المناعة في الحالات المهددة لأذية عضو معين أو المهددة للحياة.
ومن الأدوية التي طُبقت بنسب نجاح معيّنة لدى مرضى فرفرية هينوخ شونلاين: السيكلوسبورين cyclosporine، ميكوفينولات موفتيل mycophenolate mofetil [49]، الميتوتركسات [50]، السيكلوفوسفاميد cyclophosphamide والأزاثيوبرين azathioprine. [51]

4-5- أدوية أُخرى:

وُصف الغلوبولين المناعي الوريدي IVIG كأحد الخطوط العلاجية في الحالات الشديدة من الإصابة [52]، وأظهرت بعض الدراسات نجاحاً في علاج الآفات الجلدية المزمنة والناكسة بالكولشيسين. [53]
كما طُبق الريتوكسيماب Rituximab بنجاح في ثلاث حالات شديدة وخطيرة تضمنت إصابة كلوية، هضمية وعصبية مركزية على الترتيب. [54]

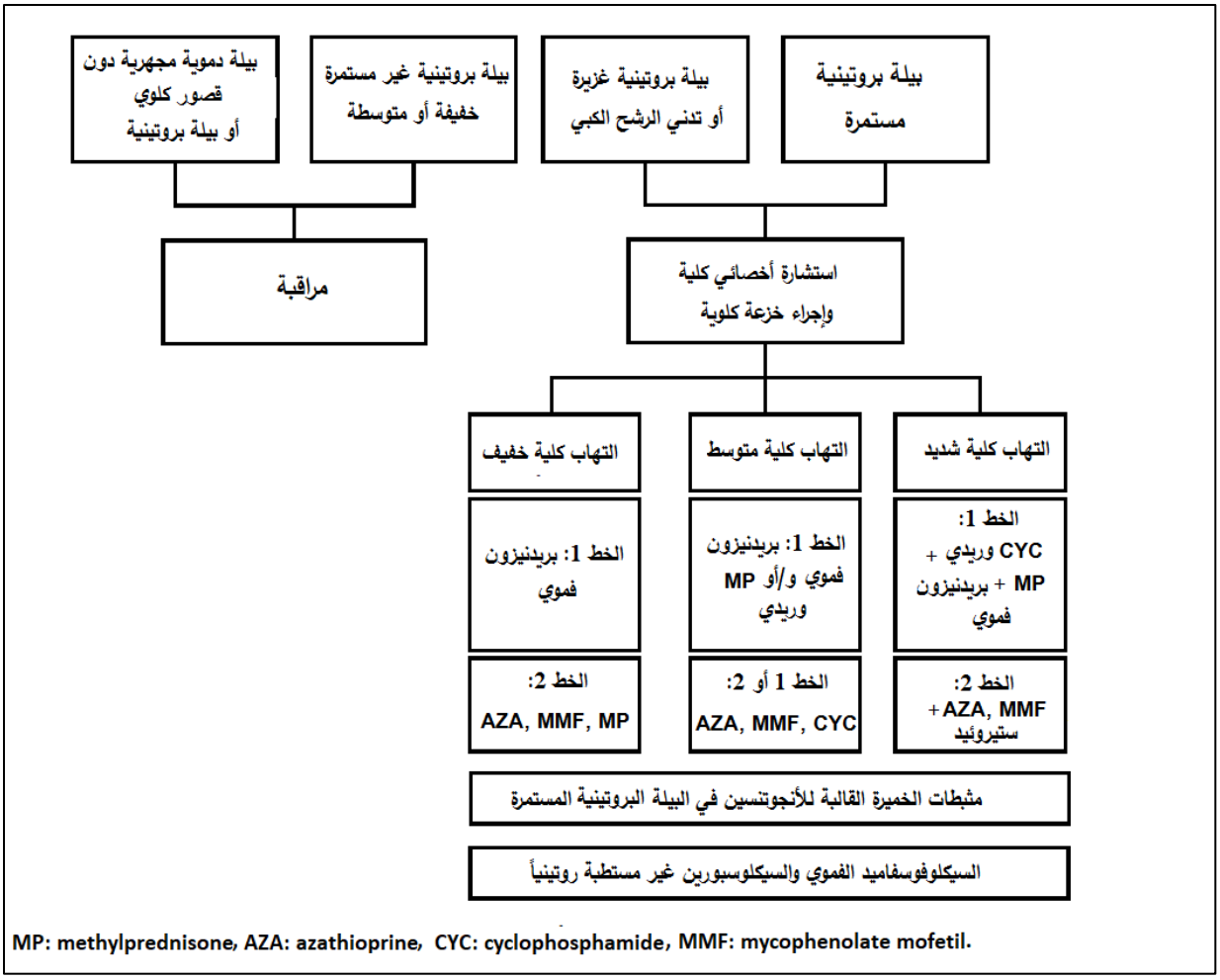
4-6- تدبير الأذية الكلوية بالخاصة:

إن تجنّب الأذية الكلوية الدائمة هو أمر هام للغاية في العلاج، ولكن لا تزال أساليب العلاج تفتقر للبراهين المؤكدة حول الوسائل الأنجع في التدبير.
ولعلّ أبرز التوصيات العلاجية لالتهاب الكلية بالـ IgA هي توصيات SHARE **(الشكل 3)**. [41]

كما أظهرت العديد من الدراسات فائدة في استعمال مثبطات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين ACE وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBs عند مرضى البيلة البروتينية المستمرة لتقليل الأذية الكلوية الثانوية. [41]

تمّ الإبلاغ في دراسة واحدة عن 14 حالة عولجت بشكل ناجح بفصادة البلازما فقط [55]، ولكن مثل هذه العلاجات غير مثبتة بعد عبر دراسات تجريبية أخرى.
وأبدت زراعة الكلية نجاحاً لدى بعض الأطفال الذين طوّروا قصوراً كلوياً نهائياً.

أما فيما يتعلق بإعطاء الستيروئيدات للوقاية من تطور التهاب الكبب والكلية بالـ IgA فقد ثبت عدم فعاليته ولا يُنصح به. [46]



الشكل (3): توصيات SHARE في تدبير الإصابة الكلوية حسب شدتها

المصدر: Ozen, S., Marks, S. D.,Brogan, P., Groot, N., de Graeff, N., Avcin, T., ⋯ Beresford, M. W. (2019). European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. Rheumatology (Oxford).

4-7- موجز:

يعتمد تدبير الأطفال المصابين بفرفرية هينوخ شونلاين على العلاج العرضي بشكل أساسي مع إعطاء المسكنات عند الضرورة، وفي الحالات الشديدة يتم اللجوء إلى الستيروئيدات القشرية من أجل تخفيف شدة الأعراض ومدتها ضمن استطبابات خاصة، حيث لا ينصح باستخدامها منذ البدء بشكل روتيني، وتبقى الخيارات العلاجية الأخرى من مثبطات المناعة والفصادة وغيرها محصورة في الحالات المهددة للحياة أو المهددة لوظيفة عضو من أعضاء الجسم.

الفصل الخامس: سير المرض والإنذار:

5-1- تمهيد:

تعد فرفرية هينوخ شونلاين من أفضل التهابات الأوعية إنذاراً عند الأطفال عموماً، حيث تتميز بإنذارٍ ممتاز وشفاءٍ تام عند غالبية الأطفال خاصة ممن غابت لديهم الإصابة الكلوية عند البدء، ولكن قد تحدث بعض الاختلاطات الخطيرة على المدى القريب أو البعيد، ويستعرض هذا الفصل السير العام للمرض وإنذاره.

5-2- سير المرض:

يستكمل المرض سيره السريري الكامل خلال 4 أسابيع وسطياً في ثلثي الحالات، ويكون أقصر لدى الأطفال الأصغر مع احتمالية أقل للنكس [56].

يحدث النكس لمرة واحدة على الأقل في ثلث الحالات، مشتملاً للطفح والألم البطني، ولكن تكون الأعراض عادة أخف من الأعراض عند البدء، وتحدث معظم حالات النكس خلال أول 6 أسابيع من الإصابة، ولكن قد تحدث متأخرة، وقد تكون عفوية أو محرضة بإنتانات الجهاز التنفسي المتكررة.

وعادةً ما تترافق الإصابة الهضمية والمفصلية الشديدة عند البدء باحتمالية حدوث أعلى للنكس لاحقاً [57].

5-3- الإنذار:

الإنذار ممتاز لدى غالبية الأطفال خاصة عند خلو المرض من الإصابة الكلوية عند البدء [57]، بينما ترتبط المراضة والوفيات بالاختلاطات الهضمية على المدى القريب والإصابة الكلوية على المدى البعيد.

إن إنذار المرض الكلوي لدى الأطفال متنوع بشدة، ولكن النتائج الأسوأ تتلو وجود التناذر الكبي أو النفروزي عند البدء، حيث أن أكثر من نصف هؤلاء الأطفال يعانون من قصور كلوي أو مرض كلوي فعال خلال المتابعة لستة سنوات أو أكثر.

يشكل مرضى التهاب الأوعية بالـ IgA أقل من 1% من أطفال القصور الكلوي عموماً، وأقل من 8% من الأطفال المصابين باعتلال كلية بالـ IgA يصلون للقصور الكلوي النهائي [3].

ويلخص الجدول التالي (**الجدول 7**) عوامل الإنذار السيئة على الكلية [58]:

الجدول رقم (7): عوامل الإنذار السيئة على الكلية في اعتلال الأوعية بالـ IgA:

عوامل الإنذار السيئة على الكلية	تطور تناذر كبي–نفروزي مشترك خلال الأشهر الستّة الأولى من الإصابة بفرفرية هينوخ شونلاين.
	النكس المتكرر للمرض مع اعتلال كلوي مرافق.
	انخفاض فعالية العامل XIII.
	ارتفاع الضغط الشرياني.
	القصور الكلوي منذ البدء.
	وجود أهلّة أو ارتشاح بالبالعات في خزعة الكلية.

5-4- موجز:

تتميز الإصابة بفرفرية هينوخ شونلاين بقابلية التراجع العفوي للأعراض ودون عقابيل، وذلك خلال الأسابيع الأربعة الأولى من المرض، لكن احتمال النكس وارد، وكذلك احتمال حدوث اختلاطات مهددة للحياة كالنزف الهضمي وانثقاب الأمعاء، إضافة إلى الأذية الكلوية التي قد تتطور بعد فترة طويلة من الإصابة البدئية، لذلك يعد من الضروري إجراء فحوصات دورية للبول عند الأطفال المصابين لمدة 6 أشهر على الأقل من بداية المرض لكشف الإصابة الكلوية في حال حدوثها.

الفصل السادس: الدراسات المرجعية:

6-1- تمهيد:

تمت دراسة فرفرية هينوخ شونلاين بشكل مفصل وشامل من خلال مئات الأبحاث حول العالم، وتعددت الدراسات التي تناولت دور الستيروئيدات القشرية في علاج المرض، ولكن المعطيات الحالية لا زالت تفتقر للبرهان نظراً لتنوع تصاميم الدراسات، وضعف الجانب الإحصائي في العديد منها، وقلة الدراسات التجريبية المنضبطة بالشاهد، يستعرض هذا الفصل أبرز دراستين تجريبيتين في مجال تطبيق الستيروئيدات الباكر في علاج أعراض فرفرية هينوخ شونلاين والوقاية من الاختلاطات.

6-2- دراسة Huber et al:

A randomized placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schonlein purpura – Canada:

أُجريت هذه الدراسة العشوائية التجريبية المنضبطة بالشاهد حول التطبيق الباكر للبريدنيزون في فرفرية هينوخ شونلاين بإشراف الباحث آدم هيربير ورفاقه [59]، وذلك في أربعة مراكز طبية للأطفال في أونتاريو Ontario وأوتاوا Ottawa في كندا، خلال الفترة من عام 1996–2000، بهدف معرفة دور تطبيق البريدنيزون الباكر في الوقاية من الاختلاطات الهضمية والكلوية.

شملت الدراسة 40 طفلاً من مرضى البدء الحديث لفرفرية هينوخ شونلاين، تلقى 21 طفلاً منهم بريدنيزون بجرعة 2 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوع ثم خفض تدريجي للجرعة خلال أسبوع، وتلقى 19 طفلاً دواءً غفلاً، وتمت المتابعة لمدة سنة كاملة.

كان العمر الوسطي لأفراد العينة 2–15 سنة، مع سيطرة للإصابة عند الأطفال الذكور، ولوحظ سيطرة الطفح عند البدء لدى كافة أفراد العينة (100%)، أما الإصابة المفصلية من ألم أو تورم مفاصل لوحظت لدى (81%) من مجموعة العلاج بالبريدنيزون مع وجود أعراض هضمية لدى (86%) منهم، تظاهرت حالتين منها بألم بطني شديد رغم العلاج استدعى القبول المشفوي دون وجود انغلاف أمعاء.

أما في مجموعة العلاج الغفل فقد تطورت حالتين من الانغلاف المعوي تم تدبيرهما جراحياً إضافة إلى حالة واحدة من الألم البطني الشديد الذي استدعى قبولاً مشفوياً دون وجود انغلاف معوي مرافق.

تمثلت الإصابة الكلوية في كلتا المجموعتين ببيلة دموية مع أو بدون بيلة بروتينية، دون وجود علامات قصور كلوي أو ارتفاع ضغط شرياني عند أيٍّ من فراد العينة، لكن لوحظ تطور إصابات جديدة لاحقاً خلال المراقبة لمدة سنة في كلتا المجموعتين.

يبين الجدول التالي (**الجدول 8**) توزع العينات بين مجموعتي الدراسة حسب العمر والجنس والأعراض:

الجدول (8): توزع العينات بين مجموعتي الدراسة في دراسة Hurber et al:

		مجموعة البريدنيزون N=21	مجموعة الغفل N=19
وسطي العمر (بالسنوات)		5	6.1
الجنس	ذكور	13	7
	إناث	8	12
الأعراض عند البدء ونسبها المئوية	الطفح	21 (100%)	19 (100%)
	الإصابة المفصلية	17 (81%)	18 (95%)
	الإصابة الهضمية	18 (86%)	11 (58%)
	الإصابة الكلوية	4 (19%)	2 (11%)

خلصت الدراسة إلى أنه وخلال سنة من الإصابة البدئية بفرفرية هينوخ شونلاين لم يكن هناك فرق في معدل حدوث الإصابة الكلوية (21/3 من مجموعة البريدنيزون مقابل 19/2 من مجموعة الغفل، P=1)، ولم يلاحظ كذلك فرقاً إحصائياً هاماً بمعدل حدوث الاختلاطات الهضمية (21/2 من مجموعة البريدنيزون مقابل 19/3 من مجموعة الغفل، P=0.7)، قد يلعب البريدنيزون دوراً في تقليل خطورة حدوث الانغلاف المعوي (P=0.2) ولكن هذه النتيجة بحاجة للتأكيد بدراسةٍ أكبر بسبب حجم العينة الصغير.

ختاماً أشارت الدراسة إلى أنه لم تُلاحظ تأثيرات جانبية ذات أهمية عند تطبيق البريدنيزون بجرعة 2 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوع ثم خفض تدريجي خلال أسبوع.

6-3- دراسة Ronkainen et al:

Early prednisone therapy in HenochSchonlein purpura: a randomized double-blind, placebo-controlled trial – Finland:

وهي دراسة تجريبية عشوائيةٌ مغشاة منضبطة بالعلاج الغفل، أجراها الباحث رونكينين ورفاقه [46] بين عامي 1999 و2005 في أربعة مشافٍ جامعية وعشرة مشافٍ محلية، بهدف تقييم فعالية العلاج الباكر بالبريدنيزون في علاج الأعراض الكلوية وخارج الكلوية والوقاية من الاختلاطات الكلوية عند الأطفال المصابين بفرفرية هينوخ شونلاين.

شملت الدراسة 171 مريضاً (تلقى 84 مريضاً منهم علاجاً بالبريدنيزون 1 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوعين ثم سحب تدريجي لمدة أسبوعين، وتلقى 87 مريضاً دواءً غفلاً)، وتمت متابعة المرضى لمدة 6 أشهر.

كان العمر الوسطي لعينات الدراسة 6.8 سنة، مع سيطرة للإصابة عند الذكور، وكان العرض المسيطر هو الطفح الفرفري (100%)، تلاه الآلام المفصلية (70% من مجموعة البريدنيزون و71% من مجموعة الغفل) ثم الأعراض الهضمية (33% من مجموعة البريدنيزون و37% من مجموعة الغفل)، وتنوعت الإصابة الكلوية بين بيلة دموية مع أو بدون بيلة بروتينية، ويبين الجدول التالي (**الجدول 9**) توزع العينات بين مجموعتي الدراسة حسب العمر والجنس والأعراض:

الجدول (9): توزع العينات بين مجموعتي الدراسة في دراسة Ronkainen et al:

		مجموعة البريدنيزون N=84	مجموعة الغفل N=87
وسطي العمر (بالسنوات)		6.8	7.3
الجنس	ذكور	49	44
	إناث	35	43
الأعراض عند البدء ونسبها المئوية	الطفح	84 (100%)	87 (100%)
	الإصابة المفصلية	59 (70%)	62 (71%)
	الإصابة الهضمية	28 (33%)	37 (43%)
	الإصابة الكلوية	16 (19%)	16 (18%)

كان العلاج بالبريدنيزون 1 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوعين ثم تخفيض الجرعة خلال أسبوعين فعالاً في تخفيف شدة الألم البطني (P=0.029) والألم المفصلي (P=0.030)، وأظهر فعالية في علاج الإصابة الكلوية الموجودة (حيث شفيت 63% من الإصابات في مجموعة العلاج بالبريدنيزون مقارنة بـ 15% من مجموعة العلاج الغفل، P=0.024)، لكن لم يلاحظ فرقاً في تطور الإصابة الكلوية لاحقاً (حيث تطورت أعراض كلوية لدى 38 مريضاً من مجموعة البريدنيزون 4 حالات منهم استدعت خزعة كلية، ولدى 36 مريضاً من مجموعة الغفل).

كانت نسبة حدوث الألم البطني الشديد المعاود الذي استدعى قبولاً مشفوياً أعلى في مجموعة العلاج الغفل (9 حالات مقابل 5 حالات من مجموعة البريدنيزون)، لوحظ ميل لقصر فترة الطفح في مجموعة البريدنيزون لكن لم هناك فرق إحصائي هام بالنسبة لشفاء الطفح أو نكسه بعد العلاج بين المجموعتين.

وخلصت الدراسة إلى أن البريدنيزون يخفف من الأعراض خارج الكلوية والإصابة الكلوية، ولكن لا يقي من تطور إصابة كلوية مستقبلاً.

لم يترافق تطبيق البريدنيزون 1 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوعين ثم تخفيض تدريجي لمدة أسبوعين بتأثيرات جانبية هامة على المرضى، إنما لوحظ زيادة في الوزن لدى (31%) من المرضى خلال شهر، وارتفاع طفيف في الضغط الانقباضي مقارنة مع المجموعة الأخرى.

6-4- موجز:

إلى وقتنا الحاضر لم تجرى دراسة مماثلة لدراستنا حول الفرق بين جرعات البريدنيزون المطبقة في سياق المرض، ولكن أمكن أخذ فكرة إحصائية بالمقارنة مع أبرز دراستين تجريبيتين في هذا المجال، الأولى أجراها الباحث (Huber) ورفاقه، طُبق فيها البريدنيزون بجرعة 2 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوع، وخلصت الدراسة إلى غياب دور ذلك العلاج في الوقاية من تطور الاختلاطات الهضمية والكلوية، أما الثانية قام بها الباحث (Ronkainen) ورفاقه، أثبت من خلالها فعالية البريدنيزون بجرعة 1 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوعين في تخفيف شدة الألم البطني والمفصلي ومعالجة الأعراض الكلوية، وفشلها في الوقاية من تطور الإصابة الكلوية لاحقاً، ما قد يدعم فرضية دراستنا.

الجزء الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: أهداف البحث– التصميم – المواد والطرائق Methods & Materials:

1–1– تمهيد:

يستعرض هذا الفصل الجانب العملي من الدراسة، من حيث الأهداف وطريقة تصميم الدراسة والمواد والطرائق المستخدمة والمنهج الإحصائي المتبع.

1–2– خلفية البحث:

تعد فرفرية هينوخ شونلاين أشيع التهابات الأوعية لدى الأطفال، وهي مرض جهازي أشيع ما يصيب الجلد والمفاصل والكلية والجهاز الهضمي، ومعظم الإصابات محددة لذاتها وتشفى عفوياً خلال 6 – 8 أسابيع، وبالتالي فإن معظم الحالات لا تستدعي سوى علاج داعم من راحة ومسكنات.

لكن تبقى هناك عدة استطبابات لتطبيق المعالجة بالستيروئيدات، حيث أثبتت فائدتها في تخفيف شدة الأعراض خارج الكلوية وفعالية في تغيير مسار الإصابة الكلوية. [46]
وتقترح الدراسات البدء بشوط قصير (1–2 أسبوع) من الستيروئيدات بوجود استطباب، وتتراوح جرعة البريدنيزون الفموي الموصى بها من 1 مغ/كغ/اليوم إلى 2 مغ/كغ/اليوم [45].

ولأن للستيروئيدات تأثيرات جانبية ذات علاقة بالجرعة والمدة، أُقترحت الدراسة لتحديد وجود فرق من عدمه بين تطبيق إحدى الجرعتين (1 مغ/كغ/اليوم و2 مغ/كغ/اليوم) خلال مدة محددة على الموجودات السريرية والمخبرية لمرضى الفرفرية، وبالتالي اعتماد الجرعة العليا 2 مغ/كغ بحال أثبتت تفوقاً هاماً في الفعالية في تحسين الموجودات السريرية والمخبرية، أو الجرعة الدنيا 1 مغ/كغ بحال أثبتت الدراسة أنه لا يوجد فرق سريري ومخبري هام بين الجرعتين، وبالتالي تجنب الآثار الجانبية للجرعة المضاعفة من الستيروئيدات.

1–3– سؤال البحث:

هل يوجد فرق بين تطبيق البريدنيزون بجرعة 1 مغ/كغ/اليوم وجرعة 2 مغ/كغ/اليوم –خلال فترة محددة– على نسب التحسن والنكس السريري والمخبري في فرفرية هينوخ شونلاين عند الأطفال؟

1-4- هدف البحث:

يهدف البحث إلى تقييم فعالية وسلامة الجرعة 1 مغ/كغ من البريدنيزون في علاج التظاهرات السريرية والمخبرية لفرفرية هينوخ شونلاين مقارنة بالجرعة 2 مغ/كغ، وبالتالي إمكانية تحديد الجرعة الفعالة الأكثر أماناً.

1-5- عينة الدراسة:

المرضى ذوي البدء الحديث لفرفرية هينوخ شونلاين والذين أُستطب لديهم تطبيق البريدنيزون ممن راجعوا إسعاف مشفى الأطفال الجامعي وعياداته بدمشق خلال المدّة بين شهر كانون الثاني 2020 إلى كانون الثاني 2021، وأجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

معايير الاشتمال:

- المرضى الذين لديهم إصابة حديثة لأول مرة بفرفرية هينوخ شونلاين.
- مع وجود استطباب لتطبيق البريدنيزون.
- وبعمر بين سنة و13 سنة للذكور و14 سنة للإناث (والحد العمري الأعلى هو السن القانوني المسموح للقبولات في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق).

معايير الاستبعاد:

- العمر خارج المجال المذكور أعلاه.
- لا يوجد استطباب لتطبيق البريدنيزون.
- الحالات الشديدة التي استدعت تطبيق ميتيل بريدنيزون وريدي أو مثبطات مناعة.
- فرفرية هينوخ شونلاين الناكسة.

وبالتالي كانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 28 مريضاً مصاباً بفرفرية هينوخ شونلاين لأول مرة مع استطباب لتطبيق البريدنيزون لديه.

1-6- مواد وطرق الدراسة:

نمط الدراسة: دراسة مستقبلية تجريبية عشوائية.

مكان الدراسة: مشفى الأطفال الجامعي بدمشق/سوريا.

زمان الدراسة: الفترة الممتدة من 2020/1/1 إلى 2021/1/1.

متغيرات الدراسة: شملت الدراسة عدة متغيرات كمية وكيفية:

1. العمر.
2. الجنس.
3. استطبابات تطبيق البريدنيزون عند القبول (الألم البطني الشديد – النزف الهضمي – وذمة الأنسجة الرخوة الشديدة – الطفح الفرفري الشديد المتقرح – الإصابة الكلوية النفروزية).
4. الأعراض السريرية (الطفح – الألم البطني – النزف الهضمي – التهاب المفاصل – وذمة الأنسجة الرخوة – الانغلاف المعوي).
5. الضغط الشرياني.
6. الموجودات المخبرية (المشعرات الالتهابية "CRP، ESR"، كرياتينين المصل، البيلة الدموية، البيلة البروتينية).
7. جرعة البريدنيزون المطبقة.

تم شرح طبيعية المرض بالتفصيل لأهالي الأطفال المشمولين في الدراسة، وأخذ موافقتهم على إجراءات سحب التحاليل الدموية وتطبيق العلاج، إضافةً لتثقيفهم بشكل مفصّل حول كيفية تطبيق الدواء في المنزل.

طريقة الدراسة ومراحل العمل:

وُضعت استمارة مناسبة في قسم الإسعاف والعيادات الخارجية في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق لجمع البيانات المتعلقة بـ: الاسم – العمر – الجنس – تاريخ المراجعة الأولى – القصة المرضية – الفحص السريري – القيم المخبرية الدموية وفحص البول – الاستشارة الغرائية التي تم وفقها تحديد استطباب تطبيق البريدنيزون والجرعة – الفحص السريري والتحاليل الدموية وضغط الدم الشرياني وفحص البول عند المراجعات اللاحقة.

واعتمدت الدراسة على:

- أضابير المرضى في أرشيف الإسعاف/العيادات الخارجية وأرشيف القبولات الداخلية.
- الوسائل التشخيصية المتممة: قياس الضغط – التحاليل المخبرية – إيكو البطن.
- المتابعة الشخصية للمرضى من قبلنا.

تم تطبيق بريدنيزون فموي عند الزيارة الأولى للمرضى حسب الاستطباب الخاص بكل حالة، بدءاً بجرعة 1مغ/كغ/اليوم للمريض الأول ثم جرعة 2 مغ/كغ/اليوم للمريض الثاني وهكذا على التوالي بشكل عشوائي منتظم وفقاً للترتيب الزمني لمراجعة المشفى بغض النظر عن شدة الأعراض، واستمر العلاج لمدة أسبوعين تلاها تخفيض الجرعة تدريجياً خلال أسبوعين، وتمت متابعة المرضى لمدة 6 أشهر عن طريق إجراء فحص بول وراسب في الأشهر 3 و6 من بدء المرض.

تمت متابعة غالبية العينات في عيادة الغراء في مشفى الأطفال الجامعي بعد أسبوعين من تطبيق العلاج مع تسجيل الملاحظات المتعلقة بالتأثيرات الجانبية للبريدنيزون (زيادة وزن، تبدلات جلدية، ارتفاع ضغط الدم) عند ظهورها، فيما تعذرت مراجعة حوالي 20% من العينات للمشفى بسبب ظروف وباء فيروس Covid19 فتم التواصل معها عبر وسائل التواصل الاجتماعي.

كان مجمل الحالات 28 حالة تم تقسيمهم حسب جرعة البريدنيزون المطبقة إلى مجموعة (A): شملت 14 مريضاً تلقوا جرعة 1 مغ/كغ/اليوم، ومجموعة (B): شملت 14 مريضاً تلقوا جرعة 2 مغ/كغ/اليوم، ودُرس تأثير البريدنيزون على كافة الأعراض السريرية، والموجودات المخبرية للتحاليل المجراة عند البدء لدى كافة المرضى.

❖ تم تعريف بعض من متغيرات الدراسة كالتالي:

1- **الإصابة الكلوية:**

بيلة دموية عيانية أو مجهرية (> 5 كريات حمر/HPF).

بيلة بروتينية: بروتين > 0.3 غ/24 ساعة أو بروتين ≥ +2 على أشرطة فحص البول.

بيلة بروتينية نفروزية: بروتين > 3 غ/1.73م^2/24 ساعة، أو آحين/كرياتينين > 2 بعينة بول عشوائية.

القصور الكلوي الحاد مخبرياً: ارتفاع Creat الدم ≥ 50% من القيمة المرجعية المقاسة خلال 7 أيام الماضية.

2- **فرط الضغط الشرياني:**

قيمة الضغط الانقباضي والانبساطي المقيسة على الخط > من 95 المئوي بالنسبة للعمر والطول.

3- **ارتفاع المشعرات الالتهابية:**

CRP > 6 مغ/ل، ESR > 10 في الساعة الأولى.

1-7- التحليل الإحصائي:

تم استخدام البرنامج الإحصائي حزمة SPSS 25 لـ:

- حساب التكرارات والنسب المئوية للمتغيرات الاسمية والفئوية (التراتبية).
- حساب المتوسط والانحراف المعياري للمتغيرات الرقمية المقاسة.

كما استخدم البرنامج لتطبيق جميع الاختبارات الإحصائية عند مستوى ثقة $\alpha=0.05$

حيث نقبل الفرضية البديلة (التي تنص على أن الفروقات بين المتغيرات المدروسة ذات دلالة إحصائية) إذا كانت قيمة الاحتمال أقل من مستوى الدلالة أي $p\text{-value} \leq \alpha=0.05$ ونقبل الفرضية العدمية (التي تنص على أن الفروقات ليست ذات أهمية إحصائية) إذا كانت قيمة الاحتمال أكبر من $\alpha=0.05$.

طُبق اختبار Shapiro-Wilk بسبب انخفاض عدد عينات الدراسة، حيث الفرض الصفري للاختبار بيانات العينة المسحوبة من مجتمع البحث تتبع للتوزع الطبيعي والفرض البديل بيانات العينة المسحوبة من مجتمع البحث لا تتبع للتوزع الطبيعي، فإذا كان المتغير المدروس يتبع للتوزع الطبيعي ($p\text{-value}>0.05$) طُبقت الاختبارات المعلمية المناسبة للمقارنة المطلوبة، أما إذا لم يتبع للتوزع الطبيعي ($p\text{-value}\leq0.05$) طُبقت الاختبارات اللامعلمية المناسبة للمقارنة المطلوبة.

$$W = \frac{\left[\sum_{i=1}^{\left\lceil \frac{n}{2} \right\rceil} a_i \left(x_{n-i+1} - x_i\right)\right]^2}{\sum_{i=1}^{n} \left(x_i - \overline{x}\right)^2}$$

حيث:

(χ_i) هي قيم المتغير X مرتبة تصاعدياً.

$[\frac{n}{2}]$ هو الجزء الصحيح لـ $\frac{N}{2}$.

$(\bar{\chi})$ هو المتوسط الحسابي الملاحظ لـ X في العينة.

(a_i) هي قيم ثابتة مستنتجة من جداول خاصة بالاختبار، وهي بدلالة المتوسط ومصفوفة تغاير نقاط تجزيء عينة نظرية (حجمها n) وموزعة طبيعيا.

استُخدمت عدة اختبارات فروق إحصائية لاختبار فرضيات البحث وفقاً لنوع المتغير المدروس والمقارنة المطلوبة:

1. **المقارنة بين المتغيرات الاسمية:**

استخدم اختبار كاي مربع Chi-squared للدراسة الاستقلالية بين المتغيرات الإسمية حيث تنص الفرضية الصفرية على أن المتغيرين الإسميين لا علاقة بينهما والفرضية البديلة هناك علاقة بين المتغيرات المدروسة، ونقبل الفرضية البديلة عندما تكون ($p\text{-value} \leq 0.05$)، وتم اعتماد هذا الاختبار في دراسة علاقة جرعة البريدنيزون بالتحسن السريري والمخبري.

2. **المقارنة بين المتغيرات الرقمية:**

يمثل المرضى الذين خضعوا لنوعين مختلفين من المعالجة الدوائية مجموعتين مستقلتين لذلك استخدم اختبار T-test في حال خضوع المتغير للتوزع الطبيعي واختبار Mann – Whitney للمتغير الذي لا يخضع للتوزع الطبيعي، حيث تصاغ الفرضية الصفرية لهذه المقارنة:

متوسط المتغير عند المجموعة A يساوي متوسط قيمتها عند المجموعة B. أي ليس هناك فروق ذات أهمية إحصائية في متوسط المتغير المدروس تعزى لمجموعة المشارك، ونقبل الفرضية البديلة عندما تكون ($p\text{-value} \leq 0.05$).

3. **المقارنة بين قيم المتغير قبل المعالجة الدوائية وبعدها:**

استخدام اختبار(Wilcoxon Signed Ranks Test) لتقييم مدى اختلاف المتغير قبل وبعد المعالجة الدوائية للمتغيرات ذات التوزع غير الطبيعي، ويستخدم اختبار T للمجموعات المرتبطة T-test: Paired two sample للمتغيرات ذات التوزع الطبيعي، ونقبل الفرضية البديلة التي تنص على أنه هناك علاقة بين المتغير قبل المعالجة وبعدها عندما تكون ($p\text{-value} \leq 0.05$).

1-8- موجز:

في نهاية هذا الفصل نكون قد ألقينا الضوء على تفاصيل الجزء العملي من الدراسة مع تعريف بمفصل بآلية العمل والطرق الإحصائية المتبعة في البحث للوصول إلى إجابة على السؤال البحثي.

نعرض فيما يلي نموذجاً للاستمارة التي استخدمت في البحث **(الشكل 4)**:

جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم طب الأطفال
استمارة بحث علمي

تأثير جرعة البريدنيزون على السير السريري والمخبري لفرفرية هينوخ شونلاين عند الأطفال

الاستبيان:

الاسم: ..... العمر: ..... الجنس:.....

العنوان: ..... رقم الهاتف: ..... رقم الإضبارة: .....

تاريخ الزيارة الأولى: ..... تاريخ الزيارة الثانية: .....

الشكاية الرئيسية: .....

الفحص السريري عند الزيارة الأولى: .....

الفحوص المخبرية:

فحص بول وراسب: .....

CRP: ..... ESR: ..... CREAT: ..... BP= .....

الفحوص الشعاعية:

ايكو بطن: .....

صورة بطن بسيطة: .....

غير ذلك: .....

جرعة البريدلون المطبقة: (.....) مغ/كغ

المتابعة (سريرياً/مخبرياً مع تواريخ المراجعات اللاحقة):

الشكل رقم (4): استمارة متابعة مرضى فرفرية هينوخ شونلاين

الفصل الثاني: النتائج Results:

2-1- تمهيد:

يستعرض هذا الفصل نتائج الدراسة بعد جمع العينات وتطبيق المنهج الإحصائي المناسب، ابتداءً من دراسة السمات العامة للعينة وحتى دراسة تأثير جرعة البريدنيزون على جميع أعراض فرفرية هينوخ شونلاين والمخبريات والضغط الشرياني، وانتهاءً بالآثار العلاجية السلبية للجرعات المطبقة.

2-2- السمات العامة للعينة:

تم فرز الأطفال حسب جرعة البريدنيزون المطبقة إلى مجموعتين لسهولة الدراسة، المجموعة A شملت الأطفال ممن تلقوا جرعة 1 مغ/كغ/اليوم، والمجموعة B شملت الأطفال ممن تلقوا جرعة 2 مغ/كغ/اليوم.

كان لدى كلتا مجموعتي الدراسة التوزع ذاته بالنسبة للجنس والعمر عند بدء الدراسة.

2-2-1- توزع العيّنات حسب الجنس:

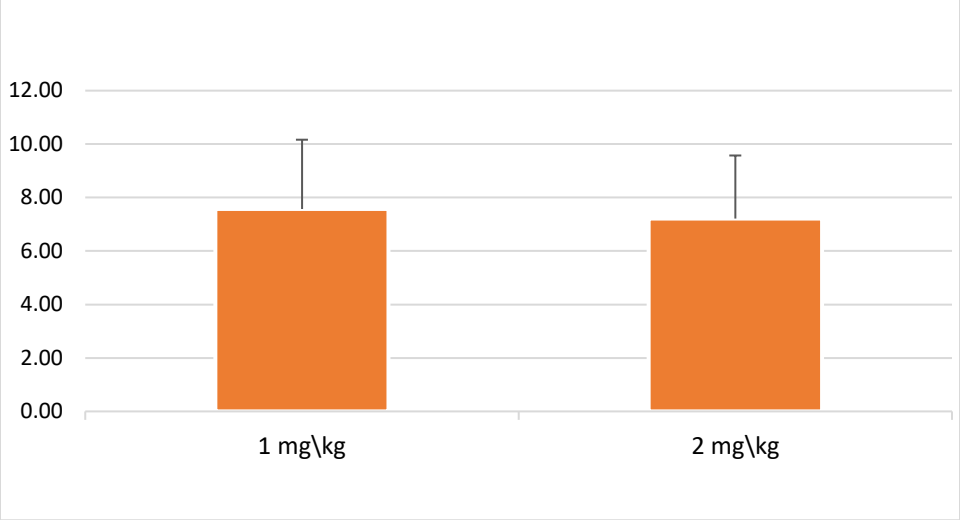
شملت عينة الدراسة 28 مريضاً (17 ذكراً و11 أنثى)، تألفت المجموعة A من (8 ذكور و6 إناث)، وتألفت المجموعة B من (9 ذكور و5 إناث).

الجدول رقم (10): توزع العينات حسب الجنس:

المجموعة	الجنس	العدد	النسبة المئوية	P-Value
A	ذكور	8	%57	0.699
	إناث	6	%43	
B	ذكور	9	%64	
	إناث	5	%36	
المجموع الكلي	ذكور	17	%61	
	إناث	11	%39	

2-2-2- توزع العينات حسب العمر:

تراوحت أعمار المشاركين بين 4 و12 سنة، حيث بلغ متوسط عمر المرضى من المجموعة (A) 7.57±2.59سنة، ومتوسط عمر المرضى من المجموعة (B) 7.21±2.36سنة.



الشكل رقم (5): متوسط العمر في مجموعتي الدراسة.

2-3- دراسة استطبابات تطبيق البريدنيزون عند الزيارة الأولى:

تنوعت استطبابات تطبيق البريدنيزون للمرضى عند القبول وكانت كالتالي:

1) **الألم البطني الشديد:** وهو الأشيع، حيث لوحظ لدى 15 حالة من مجمل المرضى (53.6%) موزعة على مجموعتي الدراسة (8 حالات من المجموعة A) و(7 حالات من المجموعة B).
2) **النزف الهضمي:** لدى 9 حالات من مجمل المرضى (32.1%)، ثلاث حالات تلقت جرعة 1 مغ/كغ/اليوم من البريدنيزون (مجموعة A) و6 حالات تلقت جرعة 2 مغ/كغ/اليوم (مجموعة B).
3) **وذمة الأنسجة الرخوة الشديدة:** في 3 حالات من مجمل المرضى (10.7%)، تلقت حالة واحدة جرعة 2 مغ/كغ/اليوم من البريدنيزون (مجموعة B) والباقي تلقى جرعة 1 مغ/كغ/اليوم (مجموعة A).
4) **الطفح الفرفري الشديد المتقرح:** لوحظ في حالة واحدة فقط (3.6%) في مجموعة المعالجة بجرعة 1 مغ/كغ/اليوم من البريدنيزون (مجموعة A).

الجدول رقم (11): استطبابات تطبيق البريدنيزون عند الزيارة الأولى

العرض	المجموعة	العدد	المجموع الكلي	النسبة المئوية
الألم البطني الشديد	A	8	15	53.6%
	B	7		
النزف الهضمي	A	3	9	32.1%
	B	6		
وذمة الأنسجة الرخوة الشديدة	A	2	3	10.7%
	B	1		
الطفح الشديد المتقرح	A	1	1	3.6%
	B	0		
المجموع			28	

2-4- دراسة الأعراض السريرية عند الزيارة الأولى:

تنوعت أشكال الأعراض وشدتها لدى أطفال الدراسة، وكانت كالتالي:

1) المظاهر الجلدية:

كان العرض المسيطر لدى جميع المرضى (100%) هو **الطفح** الجلدي النموذجي الفرفريّ ذو التوزع السائد على الطرفين السفليين والإليتين، تراوحت شدته من خفيف في غالبية الحالات، إلى تقرحات وتجلبات مع بعض التشكلات الفقاعية في حالة واحدة استدعت تطبيق البريدنيزون.

أما **وذمة الأنسجة الرخوة** فقد شوهدت لدى 16 مريضاً (57%) من مجمل المرضى، توزعت في اليدين والقدمين بشكل أساسي، فيما لوحظت وذمة تناسلية في حالة واحدة، ووذمة في الوجه ممتدة للحجاج الأيمن في حالة أخرى، وبالمجمل تراوحت من وذمات خفيفة إلى شديدة ومعيقة للحركة أحياناً.

2) المظاهر الهضمية:

لوحظ **الألم البطني** لدى 26 حالة (92%) من مجمل المرضى، وتراوحت شدته من خفيف إلى ألم شديد استدعى تطبيق البريدنيزون، وتم نفي ترافق هذه الحالات كافة مع انغلاف معوي عبر إجراء إيكو بطن.

سُجلت 9 حالات (32%) من **النزف الهضمي** من مجمل المرضى، على شكل إقياء طحلي/تغوط مدمى أو زفتي.

3) المظاهر المفصلية:

تظاهرت الإصابة المفصلية لدى 24 حالة (85%) من مجمل المرضى، وتنوعت بين **التهاب المفاصل** مع تورم وتحدد في الحركة إلى آلام مفصلية فقط.

4) الإصابة الكلوية:

لوحظت شذوذات في فحص البول عند المراجعة الأولى لدى 6 حالات (21.4%) من مجمل المرضى، تنوعت بين بيلة دموية (مجهرية/عيانية) مع أو دون بيلة بروتينية خفيفة، دون ارتفاع ضغط مرافق أو قيم كرياتينين غير طبيعية.

الجدول رقم (12): الأعراض السريرية عند الزيارة الأولى

العرض	العدد	النسبة المئوية
الطفح الجلدي	28	%100
الألم البطني	26	%92
النزف الهضمي	9	%32
التهاب/آلام المفاصل	24	%85
وذمة الأنسجة الرخوة	16	%57
المجموع الكلي للعينات	28	

2-5- دراسة الضغط والمخبريات عند الزيارة الأولى:

2-5-1- الضغط الشرياني:

تم قياس ضغط الدم الشرياني لدى كافة العينات عند المراجعة الأولى وكانت القيم ضمن الحدود الطبيعية نسبة للعمر والطول والجنس بنسبة 100%، حيث بلغ وسطي قيم الضغط الشرياني **في المجموعة A:**

للفئة العمرية [4-5] سنوات ذكوراً: 100±4 / 65±2 (دون الخط 90 مئوي للضغط الانقباضي والانبساطي).

للفئة العمرية [4-5] سنوات إناثاً: 101±3 / 65±2 (دون الخط 90 مئوي للضغط الانقباضي والانبساطي).

للفئة العمرية [6-12] سنة ذكوراً: 109±4 / 73±1 (دون الخط 90 مئوي للضغط الانقباضي والانبساطي).

للفئة العمرية [6-12] سنة إناثاً: 109±7 / 76±2 (دون الخط 90 مئوي للضغط الانقباضي والانبساطي).

وفي المجموعة B:

للفئة العمرية [4–5] سنوات ذكوراً: 103±4 / 65±2 (دون الخط 90 مئوي للضغط الانقباضي والانبساطي).

للفئة العمرية [4–5] سنوات إناثاً: 100±3 / 68±1 (دون الخط 90 مئوي للضغط الانقباضي والانبساطي).

للفئة العمرية [6–12] سنة ذكوراً: 109±5 / 77±1 (دون الخط 90 مئوي للضغط الانقباضي والانبساطي).

للفئة العمرية [6–12] سنة إناثاً: 109±4 / 74±6 (دون الخط 90 مئوي للضغط الانقباضي والانبساطي).

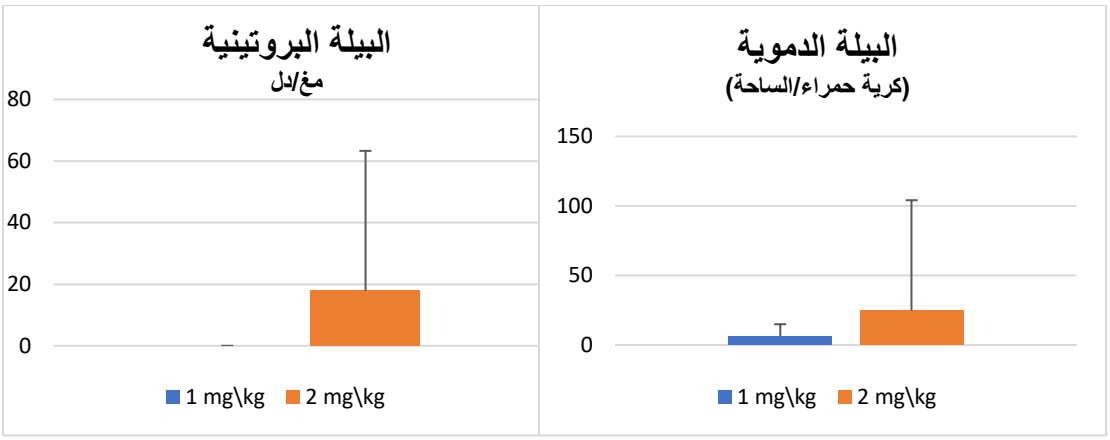
وليس هناك فروق ذات أهمية إحصائية بين مجموعتي الدراسة وفقاً لتأثير الضغط الشرياني (p-value>0.05).

الجدول (13) المتوسط والانحراف المعياري للضغط الشرياني عند الزيارة الأولى

الجرعة	الفئة العمرية (سنة)	1 مغ/كغ		2 مغ/كغ		منحنى الضغط حسب العمر والطول والجنس
المتغيرات		mean±SD ذكور	mean±SD إناث	mean±SD ذكور	mean±SD إناث	
الضغط الانقباضي	[4–5]	100±4.2	101.5±3	103±4	100.7±3	دون الخط 90 مئوي
	[6–12]	109±4	109±7.2	109±5	109±4	دون الخط 90 مئوي
الضغط الانبساطي	[4–5]	65.5±2	65.4±2	65.5±2	68±1	دون الخط 90 مئوي
	[6–12]	73±1.2	76±2.4	77±1.4	74±6.5	دون الخط 90 مئوي

2–5–2– البيلة الدموية والبيلة البروتينية:

أجري فحص بول وراسب لدى جميع الحالات عند المراجعة الأولى، وكان ضمن السوي في 22 حالة (78.5%) من مجمل المرضى، بينما أظهر اضطراباً في 6 مرضى (21.4%)، 5 حالات منها كانت على شكل بيلة دموية مجهرية/عيانية، وواحدة على شكل بيلة دموية مجهرية مع بيلة بروتينية غير نفروزية.

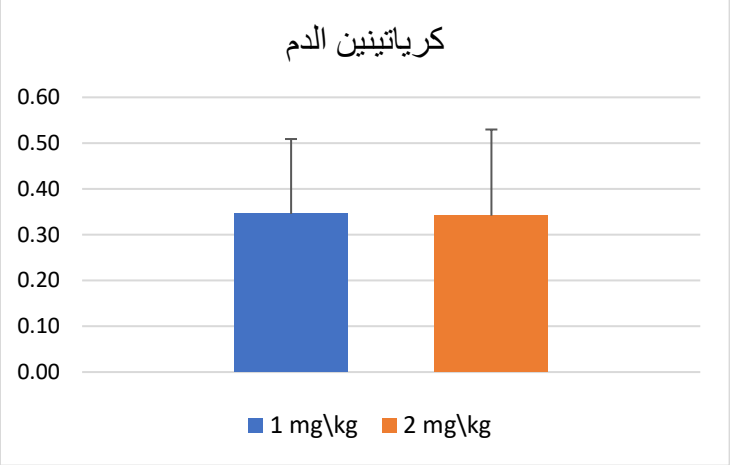


الشكل رقم (6): متوسط قيم البيلة الدموية والبيلة البروتينية عند الزيارة الأولى

2-5-3- كرياتينين الدم:

لا يعد القصور الكلوي منذ البدء شائعاً في فرفرية هينوخ شونلاين. على أية حال تم إجراء كرياتينين المصل لدى 23 عينة عند المراجعة الأولى لتحري سوء الوظيفة الكلوية، وتعذر إجراؤه في 5 حالات لانقطاع المواد في مخبر المشفى، لكن كانت فحوصات البول وقيم الضغط لدى هؤلاء المرضى ضمن السوي.

كانت جميع القيم المجراة ضمن الحدود السوية لدى جميع المرضى (100%).



الشكل (7): متوسط قيم كرياتينين الدم عند الزيارة الأولى

2-5-4- المشعرات الالتهابية:

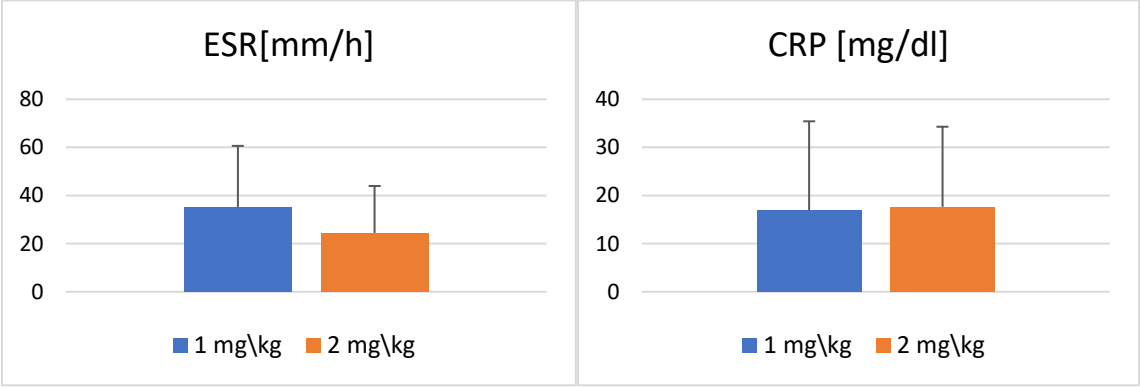
- **CRP:**

أُجري لدى 27 حالة عند الزيارة الأولى، فيما تعذر إجراؤه في حالة واحدة لعدم توفر مواد في مخبر الإسعاف. وكانت القيم طبيعية حسب المجال المرجعي الخاص بالمخبر في 11 حالة (40.7%) ومرتفعة في 16 حالة (59.3%).

وقد بلغ متوسط قيمته (16.92) مغ/دل في المجموعة A، و(17.64) مغ/دل في المجموعة B دون أي فروقات ذات أهمية إحصائية (p-value>0.05).

- **ESR:**

أجريت سرعة التثفل لدى 22 حالة عند المراجعة الأولى، فيما تعذر إجراؤه عند 6 حالات بسبب أن هذا التحليل غير متوفر في مخبر الإسعاف خلال أيام العطلة. وكانت القيم طبيعية في 5 حالات (22.7%) ومرتفعة في 17 حالة (77.3%). وقد بلغ متوسط قيمته (35.27) في المجموعة A، و(24.45) في المجموعة B دون أي فروقات ذات أهمية إحصائية (p-value>0.05).



الشكل رقم (8): متوسط المشعرات الالتهابية عند الزيارة الأولى

يلخص الجدول الآتي الموجودات المخبرية والضغط لمجمل العينات عند الزيارة الأولى:

الجدول رقم (14): الضغط الشرياني والمخبريات عند الزيارة الأولى:

	القيمة	عدد الحالات	النسبة المئوية
الضغط الشرياني	مرتفع	0	%0
	طبيعي	28	%100
ESR	مرتفع	17	%77.3
	طبيعي	5	%22.7
CRP	مرتفع	16	%59.3
	طبيعي	11	%40.7
كرياتينين المصل	مرتفع	0	%0
	طبيعي	28	%100
فحص البول والراسب	طبيعي	22	%78.5
	بيلة دموية معزولة	5	%17.8
	بيلة بروتينية مع بيلة دموية مجهرية	1	%3.6
العدد الإجمالي		28	

2-6- تأثير جرعة البريدنيزون على التحسن والنكس السريري في مجموعتي الدراسة:

2-6-1- تأثير جرعة البريدنيزون على الطفح الجلدي:

تظاهر الطفح لدى كافة أفراد مجموعتي الدراسة منذ البدء (28 حالة) (100%)، وبشكل شديد مع تقرحات وفقاعات جلدية في حالة واحدة من المجموعة A.

كان تأثير المعالجة الدوائية على الطفح الجلدي على مدار أسبوعين هامّاً في كلتا المجموعتين (p-value=0.001)، أي يوجد علاقة إيجابية بين تطبيق البريدنيزون وتحسن الطفح الجلدي، وقد لوحظ أن التحسن أفضل لدى أفراد المجموعة B، حيث تحسنت 11 حالة (78.5%) من مجمل العينة، ونكس الطفح الجلدي بعد تحسن جزئي في حالتين (14.3%) فقط.

بينما تحسنت 8 حالات (57.2%) من المجموعة A –بما فيها حالة الطفح المتقرح–، وبقي الطفح على حاله في حالتين (14.3%)، ونكسَ بعد تحسن جزئي في 4 حالات (28.5%). لكن اختبار كاي مربع أظهر أن هذه الفروقات بين المجموعتين لم يكن لها أهمية إحصائية (p-value= 0.478 > 0.05).

الجدول (15): التكرارات والنسب المئوية للطفح الجلدي بعد المعالجة

التكرارات اعتماداً على جرعة الدواء (مغ/كغ)			الطفح الجلدي بعد أسبوعين من المعالجة						العدد الكلي	p-value
			تحسن تام		عدم تحسن		نكس بعد تحسن جزئي			
1	الطفح الجلدي	نعم	8	%57.2	2	%14.3	4	%28.5	14	0.002
2	الطفح الجلدي	نعم	11	%78.5	1	%7.2	2	%14.3	14	0.001
العدد الكلي	الطفح الجلدي	نعم	19		3		6		28	0.000
p-value	**0.478**									

2-6-2- تأثير جرعة البريدنيزون على الألم البطني في مجموعتي الدراسة:

تظاهر الألم البطني عند البدء لدى 12 مريضاً (85.7%) من أفراد المجموعة (A)، كان شديداً في 8 حالات ومتوسط لخفيف الشدة في 4 حالات:

أبدى 8 مرضى (66.6%) –من ضمنهم 5 حالات من الألم البطني الشديد– تحسناً تاماً خلال فترة العلاج الممتدة على مدى أسبوعين، بينما تحسن جزئياً ثم عاود الظهور بشكل شديد استدعى الاستشفاء في الحالات الأربعة المتبقية (33.3%)، وتبين تطور انغلاف معوي في حالة واحدة منهم (8.3%).

فيما راجعت الإسعاف حالة واحدة ممن غاب لديهم الألم البطني عند البدء بتطور حديث لألم بطني شديد دون وجود انغلاف.

إحصائياً كان لتأثير المعالجة الدوائية أهمية إحصائية على أفراد المجموعة A (p-value =0.003<0.05).

– تظاهر الألم البطني عند البدء في المجموعة B لدى كافة المرضى (14 مريضاً، 100%)، تراوحت شدته من خفيف لمتوسط في 7 حالات، إلى شديد في 7 حالات:

أبدى 10 مرضى (71.4%) –من ضمنهم 6 حالات من الألم البطني الشديد– تحسناً تامّاً خلال مدة العلاج، بينما تحسن بشكل جزئي وعاود الظهور بشكل شديد لدى 4 مرضى (28.6%) تبين تطور انغلاف معوي في حالتين (16.6%) منهم.

كان لتأثير المعالجة الدوائية أهمية إحصائية على أفراد المجموعة B (p-value =0.001<0.05)،

الجدول (16): التكرارات والنسب المئوية للألم البطني بعد المعالجة

التكرارات اعتماداً على جرعة الدواء (مغ/كغ)			الألم بطني بعد أسبوعين من المعالجة						العدد الكلي	p–value
			تحسن تام		عودة ظهور بعد تحسن جزئي		ظهور جديد			
1	ألم بطني	نعم	8	%66.6	4	%33.3	0		12	0.003
		لا	0		0		1	%8.3	2	
2	ألم بطني	نعم	10	%71.4	4	%28.6	0	%0	14	0.001
العدد الكلي	ألم بطني	نعم	18		8		0		26	0.0001
		لا	0		0		1		2	
p–value		0.729								

من خلال الدراسة الإحصائية تبين أنه على الرغم من أن عدد حالات التحسن في المجموعة B أكبر إلا أنه ليس هناك فروقات ذات أهمية إحصائية بالنسبة لمقدار الجرعة بين المجموعتين في تحسن الألم البطني (p= 0.729>0.05).

ويلاحظ أن الألم البطني الشديد قد عاودَ وتطور انغلاف معوي في كلتا المجموعتين رغم العلاج.

2–6–3– تأثير جرعة البريدنيزون على النزف الهضمي في مجموعتي الدراسة:

– تظاهر النزف الهضمي منذ البدء عند 3 حالات (21.5%) من المجموعة (A) وقد تحسنت جميعها (100%) وتوقف النزف الهضمي خلال مدة العلاج الممتدة لأسبوعين ولم تسجل أي حالة معاودة للنزف الهضمي لديهم.

لكن راجع الإسعاف من مجمل عينات المجموعة (A) 3 مرضى (21.5%) بنزف هضمي مستجد.

– تظاهر النزف الهضمي منذ البدء عند 6 مرضى (42.8%) من المجموعة (B)، حيث أبدى 5 (83.3%) منهم تحسناً تاماً خلال مدة العلاج، فيما طورت حالة واحدة (16.7%) فقط نزفاً هضمياً معاوداً، ولم يتطور نزف هضمي مستجد عند أي من الحالات الأخرى من مجمل العينة.

الجدول (17) التكرارات والنسب المئوية للنزف الهضمي بعد المعالجة

التكرارات اعتماداً على جرعة الدواء (مغ/كغ)			النزف الهضمي بعد أسبوعين من المعالجة						العدد الكلي	p-value
			تحسن		عودة ظهور		ظهور جديد			
1	النزف الهضمي	نعم	3	%100	0	%0	0	%21.5	3	0.001
		لا	0		0		3		11	
	المجموع		3		0		3		14	
2	النزف الهضمي	نعم	5	%83.3	1	%16.7	0	%0	6	0.001
		لا	0		0		0		8	
	المجموع		5		1		0		14	
العدد الكلي	النزف الهضمي	نعم	8		1		0		9	0.0001
		لا	0		0		3		19	
	المجموع		8		1		3		28	
p-value			0.321							

يلاحظ من الجدول السابق أن تأثير المعالجة الدوائية كان ذا أهمية إحصائية على أفراد المجموعتين A وB (p-value =0.001<0.05)، لكنه غير ذي أهمية إحصائية بالنسبة لمقدار الجرعة الدوائية (p-value =0.321>0.05).
لم تقي الجرعة 1مغ/كغ من البريدنيزون من تطور نزف هضمي جديد في ثلاث حالات.

2-6-4- تأثير جرعة البريدنيزون على الإصابة المفصلية في مجموعتي الدراسة:

يُبين **(الجدول 17)** عدد حالات التهاب المفاصل في مجموعتي الدراسة قبل المعالجة وبعدها، حيث تظاهر التهاب المفاصل في 11 حالة (78.5%) منذ البدء في المجموعة A، تحسن 8 (72.7%) منهم بشكل تام خلال العلاج، فيما عاودت الآلام والتورمات المفصلية الظهور بعد تحسن جزئي لدى 3 مرضى (27.3%)، وتعد المعالجة الدوائية ذات تأثير ذي أهمية إحصائية على التهاب المفاصل (p-value =0.001>0.05).

أما المجموعة B، فقد تظاهر التهاب المفاصل منذ البدء في 12 حالة (85.7%)، وأبدى 10 (83.4%) منهم تحسناً تاماً خلال مدة العلاج، فيما عاودت الآلام المفصلية والتورمات الظهور بعد تحسن جزئي في حالتين (16.6%) فقط. وتعد المعالجة الدوائية ذات تأثير ذي أهمية إحصائية على التهاب المفاصل (p-value =0.001>0.05). لكنها ليست ذات أهمية إحصائية بالنسبة لمقدار الجرعة الدوائية بين المجموعتين (p-value =0.846>0.05).

الجدول (18): التكرارات والنسب المئوية للإصابة المفصلية بعد المعالجة

التكرارات اعتماداً على جرعة الدواء (مغ/كغ)			التهاب المفاصل بعد المعالجة				العدد الكلي	p-value
			طبيعي منذ البدء	تحسن تام		عودة ظهور بعد تحسن جزئي		
1	التهاب المفاصل	نعم	0	8	%72.7	3	%27.3	11	0.001
		لا	3	0		0		3	
2	التهاب المفاصل	نعم	0	10	%83.4	2	%16.6	12	0.001
		لا	2	0		0		2	
العدد الكلي	التهاب المفاصل	نعم	0	18		5		23	0.0001
		لا	5	0		0		5	
p-value			0.846						

2-6-5- تأثير جرعة البريدنيزون على وذمة الأنسجة الرخوة في مجموعتي الدراسة:

لوحظت وذمة الأنسجة الرخوة لدى 8 حالات (57.2%) منذ البداية في المجموعة A، وكانت شديدة في الطرفين السفليين في حالة واحدة فقط، وتحسنت جميع الحالات (100%) بشكل تام في نهاية الشوط العلاجي، بينما لوحظت وذمة الأنسجة الرخوة لدى 8 حالات (57.2%) في المجموعة B، وترافقت بوذمة تناسلية في إحدى الحالات، ووذمة حجاج أيمن في حالة أخرى، وتحسنت جميع الحالات (100%) خلال فترة العلاج دون نكس أو تطور للأسوأ. وتشير نتائج اختبار كاي مربع إلى أن المعالجة الدوائية ذات تأثير ذي أهمية إحصائية على وذمة الأنسجة الرخوة (p-value =0.0001)، لكنها ليست ذات أهمية إحصائية بالنسبة لمقدار الجرعة الدوائية (p-value =1>0.05).

الجدول (19): التكرارات لوذمة الأنسجة الرخوة بعد المعالجة

التكرارات اعتماداً على جرعة الدواء (مغ/كغ)			الوذمة بعد أسبوعين من المعالجة		العدد الكلي	p-value
			طبيعي منذ البدء	تحسن		
1	وذمة الأنسجة الرخوة	نعم	0	8	8	0.0001
		لا	6	0	6	
	المجموع		6	8	14	
2	وذمة الأنسجة الرخوة	نعم	0	8	8	0.0001
		لا	6	0	6	
	المجموع		6	8	14	
العدد الكلي	وذمة الأنسجة الرخوة	نعم	0	16	16	0.0001
		لا	12	0	12	
	المجموع		12	16	28	
P-value	**1**					

2-6-6- دراسة تأثير تطبيق البريدنيزون وجرعته على الضغط الشرياني:

أُجري قياس للضغط الشرياني عند المراجعة الأولى لأفراد عينة الدراسة كافة، وكان ضمن الحدود السوية بالنسبة للعمر والطول لدى جميع المرضى، وبالإعادة بعد أسبوعين من المعالجة بالبريدنيزون كانت القيم جميعها طبيعية أيضاً، لكن أبدت حالة واحدة من المجموعة B ذات الجرعة 2 مغ/كغ من البريدنيزون ارتفاعاً طفيفاً بالضغط الشرياني (على الخط 95 المئوي) في نهاية الشوط العلاجي، وقد تراجعت بدون علاجات، ويرجح أن يكون هذا الارتفاع في سياق العلاج بالستيروئيدات.

لا يمكن استنتاج علاقة بين تطبيق البريدنيزون والضغط الشرياني لأنّ جميع القيم كانت طبيعية في بداية المرض، ولا يوجد فرق إحصائي بين المتغيرات بعد العلاج بالنسبة لمقدار الجرعة، حيث (p-value= 1>0.05) للضغط الانقباضي و (p-value= 0.68 >0.05) للضغط الانبساطي.

الجدول (20) المتوسط والانحراف المعياري للضغط الشرياني قبل وبعد المعالجة

الجرعة / المتغيرات	الفئة العمرية (ذكور وإناث)	1 مغ/كغ		2 مغ/كغ		p-value
		قبل المعالجة mean±SD	بعد المعالجة mean±SD	قبل المعالجة mean±SD	بعد المعالجة mean±SD	
الضغط الانقباضي	[4–5] سنة	101.21±7.26	101.29±7.24	104.29±7.38	105.64±10.1	1
	[6–12] سنة	105.21±8.23	105.29±8.21	107.31±6.11	108.89±6.12	
الضغط الانبساطي	[4–5] سنة	61.43±3.23	62.21±3.98	60±4.33	62.21±8.95	0.687
	[6–12] سنة	70.16±2.12	70.20±2.34	72±3.24	73.12±3.52	

2-7- تأثير جرعة البريدنيزون على الموجودات المخبرية في مجموعتي الدراسة:

2-7-1- تأثير جرعة البريدنيزون على البيلة الدموية والبيلة البروتينية في مجموعتي الدراسة:

أجري فحص بول وراسب لأفراد المجموعة (A) كافة عند الزيارة الأولى، وكان طبيعياً لدى 10 مرضى (72%)، بينما أبدى 4 مرضى (28%) إصابة كلوية على شكل بيلة دموية مجهرية معزولة.

تراجعت البيلة الدموية في 3 حالات في نهاية الشوط العلاجي، واستمرت في حالة واحدة خلال المراقبة لمدة 6 أشهر. رغم التحسن الظاهر في 3 حالات من أصل 4 إصابات، إلا أنه لم نعثر على علاقة إحصائية هامة بين العلاج وتحسن الإصابة الكلوية (p-value= 0.84>0.05).

تطورت إصابة كلوية جديدة في 3 حالات كانت طبيعية في البداية، وكانت على شكل:

- حالة (1): بيلة دموية مجهرية معزولة تراجعت تدريجياً خلال المراقبة لـ 6 أشهر.
- حالة (2): بيلة دموية مجهرية مع بيلة بروتينية خفيفة، تراجعت البيلة البروتينية خلال المراقبة لمدة 6 أشهر دون تحسن البيلة الدموية المجهرية.
- حالة (3): بيلة دموية مجهرية تطورت خلال الأشهر الثلاثة اللاحقة إلى بيلة نفرزوية مع قصور كلوي حاد.

وكما يُلاحظ، فإن تطبيق البريدنيزون بجرعة 1 مغ/كغ/اليوم لم يقِ من تطور إصابات كلوية جديدة.

أما في المجموعة (B)، أُجري فحص البول والراسب لكافة المرضى عند المراجعة الأولى، وكان طبيعياً لدى 12 مريضاً (86%)، بينما ظهرت الإصابة الكلوية في حالتين (14%) على شكل بيلة دموية مجهرية معزولة، وأخرى على شكل بيلة دموية عيانية مع بيلة بروتينية خفيفة.

بإعادة التقييم بعد الشوط العلاجي الممتد على أسبوعين: تراجعت البيلة الدموية المجهرية المعزولة في الحالة (1) وشفيت تماماً خلال المراقبة لمدة 6 أشهر، وتحسنت البيلة الدموية بشكل طفيف مع استمرار البيلة البروتينية الخفيفة في الحالة (2)، ولاحقاً خلال 6 أشهر شُفيت البيلة البروتينية مع بقاء بيلة دموية مجهرية.

وهذه التغيرات ضمن المجموعة B بين قبل المعالجة وبعدها ليست ذات أهمية إحصائية (p-value>0.05).

فيما يُلاحظ غياب تطور أي إصابة كلوية جديدة لدى أفراد هذه المجموعة خلال المراقبة لمدة 6 أشهر، لكن لا يمكن الجزم بوجود علاقة إحصائية هامة بسبب صغر حجم العينة.

الجدول (21): المتوسط والانحراف المعياري لموجودات فحص البول قبل المعالجة وبعدها

الجرعة	1 مغ/كغ		2 مغ/كغ		p-value بين قبل وبعد المعالجة	p-value بين المجموعتين بعد المعالجة
المتغيرات	قبل المعالجة mean±SD	بعد المعالجة mean±SD	قبل المعالجة mean±SD	بعد المعالجة mean±SD		
البيلة الدموية (cell/HPF)	6.43±8.56	15.93±30.93	24.79±79.36	11.93±26.33	0.847	0.716
البيلة البروتينية (mg/dl)	0±0	13.57±50.78	17.86±45.43	17.86±54.09	0.385	0.831

2-7-6-2- تأثير تطبيق البريدنيزون وجرعته على كرياتينين المصل:

أجري كرياتينين الدم لدى 11 مريضاً من المجموعة A عند المراجعة الأولى، وكانت القيم جميعها ضمن الحدود السوية بالنسبة للعمر (100%)، ثم أعيد التقييم لكافة أفراد المجموعة في نهاية الشوط العلاجي وكان ضمن السوي، لكن وجب التنويه إلى أن حالة واحدة طورت قصوراً كلوياً حاداً مع ارتفاع كرياتينين الدم لاحقاً بعد ثلاثة أشهر من بدء المرض.

أجري كرياتين الدم لدى 12 مريضاً من المجموعة B عند المراجعة الأولى، وكانت القيم جميعها ضمن الحدود السوية بالنسبة للعمر (100%)، ثم أعيد التقييم لكافة أفراد المجموعة في نهاية الشوط العلاجي وكان ضمن السوي.

الجدول (22): المتوسط والانحراف المعياري لكرياتينين المصل قبل المعالجة وبعدها

الجرعة	1 مغ/كغ		2 مغ/كغ		p-value بين المجموعتين بعد المعالجة
المتغيرات	قبل المعالجة mean±SD	بعد المعالجة mean±SD	قبل المعالجة mean±SD	بعد المعالجة mean±SD	
كرياتينين المصل	0.35±0.16	0.29±0.2	0.34±0.19	0.28±0.19	0.696

بالنتيجة: لا تؤثر المعالجة الدوائية على نحو ذي أهمية إحصائية على سير الإصابة الكلوية أو الوقاية منها، وليست هناك فروقات ذات أهمية إحصائية في تأثير جرعة الدواء على الإصابة الكلوية بين مجموعتي الدراسة ($p > 0.05$).

2-7-2- تأثير جرعة البريدنيزون على المشعرات الالتهابية في مجموعتي الدراسة:

CRP: أجري لـ 13 مريضاً من المجموعة (A) عند المراجعة الأولى، وكانت القيم طبيعية حسب المجال المرجعي الخاص بالمخبر في 5 حالات (38.5%) ومرتفعة في 8 حالات (61.5%) ، وأبدت القيم كافة تحسناً واضحاً أو عودة للمجال الطبيعي في نهاية الشوط العلاجي.

كما تم إجراؤه لكافة أفراد المجموعة B (14 مريضاً) عند المراجعة الأولى، وكانت القيم طبيعية حسب المجال المرجعي الخاص بالمخبر في 6 حالات (43%) ومرتفعة في 8 حالات (57%)، وأبدت كافة القيم تحسناً واضحاً أو عودة للمجال الطبيعي في نهاية الشوط العلاجي.

ولهذا التحسن في كلتا المجموعتين أهمية إحصائية ($p\text{-value}=0.001<0.05$) تدل على فعالية البريدنيزون في تخفيف الحدثية الالتهابية، ولكن لا توجد علاقة هامة إحصائياً بين مقدار الجرعة الدوائية وتحسن قيم الـ CRP بين مجموعتي الدراسة ($p\text{-value}=1 > 0.05$).

ESR: أجريت سرعة التثفل لدى 11 مريضاً من المجموعة (A) عند المراجعة الأولى، حيث كانت طبيعية في حالتين (18%) ، ومرتفعة في 9 حالات (82%).

وأُجريت لدى 11 مريضاً من المجموعة (B) عند المراجعة الأولى، حيث كانت طبيعية في 3 حالات (27%)، ومرتفعة في 8 حالات (73%)، وبإعادة التحاليل في نهاية الشوط العلاجي أبدت القيم كافة تحسناً هاماً أو عودة للسواء.

ولهذا التحسن في كلتا المجموعتين أهمية إحصائية (p-value=0.001<0.05)، ولكن لا توجد علاقة هامة إحصائياً بين مقدار الجرعة الدوائية وتحسن قيم الـ ESR بين مجموعتي الدراسة (p-value=0.897 >0.05).

الجدول (23): المتوسط والانحراف المعياري للمشعرات الإلتهابية قبل المعالجة وبعدها

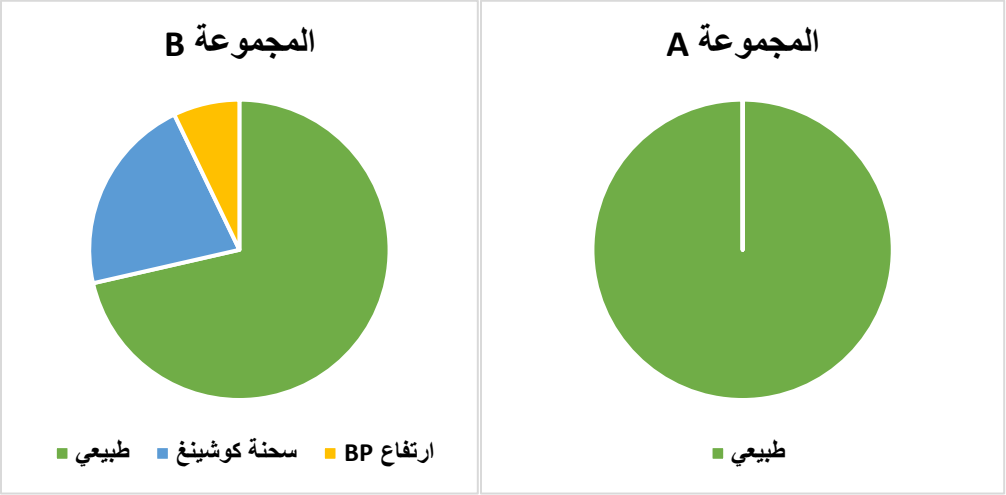
الجرعة	1 مغ/كغ		2 مغ/كغ		p-value بين قبل العلاج وبعده	p-value بين المجموعتين بعد العلاج
المتغيرات	قبل المعالجة mean±SD	بعد المعالجة mean±SD	قبل المعالجة mean±SD	بعد المعالجة mean±SD		
CRP	16.92±18.5	4.38±1.26	17.64±16.66	4.43±2.38	0.001	1
ESR	35.27±25.35	7.55±2.46	24.45±19.51	7.09±3.42	0.001	0.897

2-8- التأثيرات الجانبية للبريدنيزون بعد أسبوعين من العلاج:

خلال الشوط العلاجي الممتد على أسبوعين من البريدنيزون، لم يلاحظ أي تأثيرات جانبية سريرية هامة على أطفال المجموعة (A) ذات الجرعة 1 مغ/كغ/اليوم عدا زيادة في الشهية لدى معظم أفراد المجموعة دون زيادة وزن هامة، وكانت قياسات الضغط الشرياني المجراة ضمن سير الدراسة ضمن الحدود السوية.

أما بالنسبة لأطفال المجموعة (B) ذات الجرعة 2 مغ/كغ/اليوم، فقد لوحظ بالإضافة إلى زيادة الشهية تطور سحنة كوشينغ (الوجه البدري) لدى ثلاثة أطفال (21.5%) من أصل 12 طفلاً مع زيادة وزن 1.4 كغ وسطياً، وأبدت حالة واحدة ارتفاعاً عابراً للضغط الشرياني في نهاية الشوط العلاجي في سياق الدراسة.

الشكل (9) اختلاطات تطبيق الستيروئيدات القشرية لدى أفراد مجموعتي الدراسة



2-9- موجز:

تمت دراسة تأثير جرعة البريدنيزون على الأعراض والمخبريات المتنوعة المرافقة لفرفرية هينوخ شونلاين عند الأطفال المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي في دمشق خلال عام 2020، حيث تم تطبيق إحدى جرعتين (1-2 مغ/كغ/اليوم) بشكل عشوائي منظم لمدة أسبوعين ثم خفض تدريجي خلال أسبوعين، وذلك بوجود استطباب للعلاج والذي شكل الألم البطني الشديد غالبية حالاته.

كانت فعالية العلاج بالمجمل متقاربة إحصائياً بين المجموعتين من حيث تخفيف شدة الأعراض الهضمية والمفصلية ووذمة الأنسجة الرخوة وتحسن المشعرات الالتهابية، في حين لم تثبت الدراسة الإحصائية فعالية البريدنيزون عموماً في تحسين البيلة الدموية والبروتينية رغم العلاقة الظاهرية الإيجابية.

كانت نسب نكس الأعراض متقاربة أيضاً بالنسبة للطفح الجلدي والالم البطني، وحدث نكس الألم المفصلي بشكل أقل في المجموعة B، أما على صعيد الاختلاطات تطور انغلاف معوي في 14/2 حالة من المجموعة B مقابل 14/1 حالة من المجموعة A، كما تطور نزف هضمي لاحقاً عند 14/3 حالة من المجموعة A مقابل 0 حالة من المجموعة B، وتطورت إصابات كلوية جديدة في المجموعة A.

وبالتالي فإن البريدنيزون في فرفرية هينوخ شونلاين قد يفيد في تخفيف الأعراض الكلوية وخارج الكلوية ولكن قد لا يمنع النكس أو الاختلاطات الكلوية والهضمية، ولا يوجد فرقٌ إحصائي هام بين تطبيق الجرعة 1 و2 مغ/كغ.

الفصل الثالث: المناقشة:

3-1- تمهيد:

تم إجراء هذه الدراسة التجريبية العشوائية على حالات فرفرية هينوخ شونلاين التي راجعت مشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال عام كامل، بغية دراسة الفرق بين تطبيق إحدى جرعتي البريدنيزون الموصى بهما عالمياً: 1 و2 مغ/كغ/اليوم لفترة محددة على السير السريري والمتغيرات المخبرية المختارة لدى المرضى.

اعتمدت الدراسات العالمية في تقدير فعالية الستيروئيدات على الأعراض المرافقة لفرفرية هينوخ شونلاين على دراسة تأثير كل جرعة على حدة مقارنة بدواء غفل أو مسكنات فقط [45،46،48]، بينما دراستنا هي الوحيدة حتى الآن التي قارنت بين الجرعتين في نفس الدراسة، وغرضنا من ذلك ترشيد استعمال الستيروئيدات القشرية ما أمكن بجرعة فعالة وبأقل تأثيرات جانبية ممكنة لدى مرضى فرفرية هينوخ شونلاين المستطب لديهم تطبيق الستيروئيدات.

أمكننا أخذ فكرة إحصائية ومقارنتها ببعض الدراسات المرجعية، حيث سنناقش في هذا الفصل أهم النتائج التي خلصت إليها الدراسة ومقارنتها بأهم الدراسات المرجعية.

3-2- السمات العامة للعينة:

شملت دراستنا (28) مريضاً تراوحت أعمارهم بين 4 و12 سنة –وهو العمر الشائع للإصابة– [8] بوسطي 7.3 سنة، كان غالبيتهم من الذكور (61%)، وهذه الأرجحية للذكور على الإناث مثبتة في جميع الدراسات. [10]

3-3- تأثير جرعة البريدنيزون على التحسن والنكس السريري واختلاطات المرض:

في دراستنا كان الألم البطني الشديد هو الاستطباب الأشيع لتطبيق البريدنيزون لدى كافة أفراد الدراسة بنسبة (53.6%) يليه النزف الهضمي (32.1%)، فيما لوحظت وذمة الأنسجة الرخوة الشديدة في ثلاث حالات (10.7%) متضمنة الطرفين السفليين والوجه والمنطقة التناسلية، وشكّل الطفح الفرفري المتقرح (1%) من الاستطبابات حيث لوحظ في حالة واحدة فقط، أما نسب توارد الأعراض في عينة الدراسة ككل فكانت مقاربة للنسب المذكورة في الدراسات العالمية. [3]

– في سياق دراسة الفعالية العلاجية للبريدنيزون بجرعتيه في دراستنا:

1– أبدى الطفح الجلدي تحسناً تاماً دون نكس في 28/19 حالة، وكان التحسن أفضل في المجموعة B (2 مغ/كغ/اليوم) (78.5%) مقارنة بالمجموعة A (1 مغ/كغ/اليوم) (57.2%)، لكن الجرعة 1 مغ/كغ/اليوم كانت فعّالة أيضاً في تخفيف حالة الطفح المتقرح.

2– تحسن الألم البطني عند تطبيق البريدنيزون بنسبة (64%) من حيث شدة الألم ومدته، وكان لهذا التحسن علاقة إحصائية هامة بتطبيق العلاج، وهو ما أشارت إليه دراسة (Ronkainen et al)[46] أيضاً بعلاقة إيجابية بين تطبيق البريدنيزون 1 مغ/مغ/اليوم وتخفيف شدة الألم البطني.

بلغت نسبة التحسن (66.6%) في المجموعة A و(71.4%) في المجموعة B، حيث يلاحظ أرجحية خفيفة للجرعة 2 مغ/كغ/اليوم لكنها ليست ذات دلالة إحصائية (P=0.321).

3– أبدى النزف الهضمي تحسناً تاماً لدى جميع المصابين والذي بلغت نسبتهم (21.5%) في المجموعة A و(42.8%) في المجموعة B.

4– تحسنت الإصابة المفصلية بنسبة هامة على العلاج بالبريدنيزون (64%) (P= 0.001)، وبنسب متقاربة بين المجموعتين A وB (78.5% vs 83.4%)، وأشارت كل من دراسة (Ronkainen et al) [46] ودراسة (Hurber et al) [59] إلى دور البريدنيزون بجرعة 1 و2 مغ/كغ/اليوم في تخفيف شدة الإصابة المفصلية وأمدها.

5– تحسنت وذمة الأنسجة الرخوة بشكل تام على العلاج في كلتا المجموعتين وبدون فروق إحصائية بين الجرعتين.

وفي سياق دراسة نكس الأعراض خلال فترة العلاج والمراقبة تبين التالي:

1– نكس الطفح الجلدي بعد التحسن بنسبة (14.3%) في المجموعة A، و(28.5%) في المجموعة B.

2– عاود الألم البطني الشديد الذي استدعى مراجعة الإسعاف خلال فترة العلاج في 4 حالات من كل مجموعة، وتبين حدوث انغلاف معوي مرافق في حالة واحدة من المجموعة A وحالتين من المجموعة B.

3– أما النزف الهضمي المعاود فقد سُجل في حالة واحدة في المجموعة B.

4– عاودت الآلام المفصلية الظهور بنسبة (27.3%) في المجموعة A، وبنسبة أقل (16.6%) في المجموعة B.

5– لم يسجل أي حالات لنكس الوذمات في دراستنا.

وما سبق قد يشير إلى احتمالية غياب دور الستيروئيدات القشرية في الوقاية من نكس الأعراض أثناء سير المرض.

وفي سياق دراسة دور البريدنيزون في الوقاية من الاختلاطات الهضمية تبين التالي:

1- تطور النزف الهضمي أثناء العلاج لدى 3 حالات من أفراد المجموعة A، ولم تسجل حالات نزف هضمي جديدة في المجموعة B.

2- تطور انغلاف معوي أثناء فترة العلاج في حالة واحدة من المجموعة A وحالتين من المجموعة B.

ما قد يشير إلى عدم فعالية البريدنيزون في الوقاية من تطور اختلاطات هضمية، وهو يتوافق جزئياً مع ما خلصت إليه دراسة (Hurber et al)[59] التي بينت أن ليس للبريدنيزون (بجرعة 2 مغ/كغ/اليوم) دور في الوقاية من الاختلاطات الهضمية لكنه قد يلعب دوراً محتملاً في الوقاية من حدوث الانغلاف المعوي.

3-4- تأثير جرعة البريدنيزون على الضغط الشرياني والموجودات المخبرية:

تظاهرت الإصابة الكلوية منذ البدء في دراستنا في 6 حالات، غالبيتها على شكل بيلة دموية معزولة (83%)، وفي أثناء العلاج لوحظ تراجع البيلة الدموية في 3 حالات من أصل 4 في المجموعة A، وحالة من أصل حالتين في المجموعة B، لكن إصابات كلوية جديدة ظهرت في كلتا المجموعتين تطورت إحداها لتناذر كبي نفروزي.

ورغم التحسن الظاهر في سير الإصابة الكلوية على العلاج إلا أن الدلائل الإحصائية لم تثبت دور البريدنيزون في تحسين الإصابة الكلوية ($P> 0.05$)،

وهو عكس ما أشارت إليه العديد من الدراسات العالمية بما فيها دراسة (Ronkainen et al) [46] التي أظهرت نسبة تحسن (61%) للإصابة الكلوية على العلاج بالبريدنيزون بجرعة 1 مغ/كغ/اليوم، أما غياب دور البريدنيزون الوقائي في هذا الصدد فكان مُجمعاً عليه.

وقد يكون هذا الاختلاف في النتائج بين دراستنا والدراسات الأخرى مردّه إلى حجم العينة الصغير.

- لم تقدم دراسة تبدلات الضغط لدى المرضى وعلاقتها بالعلاج فائدة من حيث الاستجابة لأن أيّاً من المرضى لم يبدي شذوذات في القياس عند القبول، ولكنها كانت ذات قيمة في ملاحظة التأثيرات الجانبية للعلاج، حيث أبدت حالة واحدة ممن تلقّوا بريدنيزون بجرعة 2 مغ/كغ/اليوم ارتفاعاً عابراً في الضغط الشرياني بعد أسبوعين من العلاج تراجع تلقائياً في مرحلة سحب البريدنيزون.

– انحصرت دراستنا في تقييم كرياتينين المصل لأنه يعكس الإصابة الكلوية الممكنة والمشعرات الالتهابية التي قد تعكس فعالية المرض، حيث لوحظ ارتفاع الـ CRP في (59.3%)، وأبدت سرعة التثفل ESR ارتفاعاً في سياق الأذية الوعائية بنسبة (77.3%) مع تحسن جميع القيم في كلتا المجموعتين بعد العلاج (100%)، ولم تلاحظ دراسات مرجعية خاصة بتأثير البريدنيزون على المخبريات في فرفرية هينوخ شونلاين. أما كرياتينين المصل فقد كان طبيعياً في كل الحالات قبل وبعد العلاج.

3-4- التأثيرات الجانبية للعلاج بالبريدنيزون:

لوحظ في دراستنا تطور زيادة في الشهية لدى معظم الأفراد في كلتا المجموعتين، فيما تطورت سحنة الوجه البدري في 3 حالات من المجموعة B بالإضافة إلى حالة واحدة أبدت ارتفاع ضغط شرياني عابر بعد العلاج، وبالمقارنة مع الدراسات الأخرى لوحظ كسب للوزن وزيادة شهية وارتفاع طفيف بالضغط الشرياني في دراسة (Ronkainen et al) [46] عند تطبيق بريدنيزون بجرعة 1 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوعين، ولم تبلّغ دراسة (Huber et al) [59]عن أي تأثيرات غير مرغوبة لتطبيق البريدنيزون بجرعة 2 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوع، وقد يعود هذا التباين في النتائج إلى دور مدة العلاج بالستيروئيدات القشرية فضلاً عن الجرعة.

3-5- المقارنة مع الدراسات المرجعية:

3-5-1- دراسة Huber et al:

A randomized placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schonlein purpura – Canada:

شملت الدراسة [59] 40 طفلاً من مرضى فرفرية هينوخ شونلاين، تلقى 21 طفلاً منهم بريدنيزون بجرعة 2 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوع ثم خفض تدريجي للجرعة خلال أسبوع، وتلقى 19 طفلاً دواءً غفلاً، وتمت المتابعة لمدة سنة كاملة.

كان العمر الوسطي لأفراد العينة 2–15 سنة، مع سيطرة للإصابة عند الأطفال الذكور، ولوحظ سيطرة الطفح عند البدء لدى كافة أفراد العينة (100%)، وخلصت الدراسة إلى أنه وخلال سنة من الإصابة البدئية بفرفرية هينوخ شونلاين لم يكن هناك فرق في معدل حدوث الإصابة الكلوية (21/3 من مجموعة البريدنيزون مقابل 19/2 من مجموعة الغفل، P=1)، ولم يلاحظ كذلك فرقاً إحصائياً هاماً بمعدل حدوث الاختلاطات الهضمية (ألم بطني شديد 21/2 من مجموعة البريدنيزون مقابل 19/3 من مجموعة الغفل، P=0.7).

تطورت حالتي انغلاف معوي في مجموعة العلاج الغفل مقابل 0 حالة في مجموعة العلاج بالبريدنيزون، بالتالي قد يلعب البريدنيزون دوراً في تقليل خطورة حدوث الانغلاف المعوي (P=0.2) ولكن هذه النتيجة بحاجة للتأكيد بدراسةٍ أكبر بسبب حجم العينة الصغير.

ختاماً أشارت الدراسة إلى أنه لم تُلاحظ تأثيرات جانبية ذات أهمية عند تطبيق البريدنيزون بجرعة 2 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوع ثم خفض تدريجي خلال أسبوع.

3-5-2- دراسة Ronkainen et al:

Early prednisone therapy in HenochSchonlein purpura: a randomized double-blind, placebo-controlled trial – Finland:

شملت الدراسة [46] 171 مريضاً (تلقى 84 مريضاً منهم علاجاً بالبريدنيزون 1 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوعين ثم سحب تدريجي لمدة أسبوعين، وتلقى 87 مريضاً دواءً غفلاً)، وتمت متابعة المرضى لمدة 6 أشهر.

كان العمر الوسطي لعينات الدراسة 6.8 سنة، مع سيطرة للإصابة عند الذكور، وكان العرض المسيطر هو الطفح الفرفري (100%).

كان العلاج فعالاً في تخفيف شدة الألم البطني (P=0.029) والألم المفصلي (P=0.030)، وأظهر فعالية في علاج الإصابة الكلوية الموجودة (حيث شفيت 63% من الإصابات في مجموعة العلاج بالبريدنيزون مقارنة بـ 15% من مجموعة العلاج الغفل، P=0.024)، لكن لم يلاحظ فرقاً في تطور الإصابة الكلوية (حيث تطورت أعراض كلوية لدى 38 مريضاً من مجموعة البريدنيزون، 4 منهم خضعوا لخزعة كلية، ولدى 36 مريضاً من مجموعة الغفل).

كانت نسبة حدوث الألم البطني الشديد المعاود الذي استدعى قبولاً مشفوياً أعلى في مجموعة العلاج الغفل (9 حالات مقابل 5 حالات من مجموعة البريدنيزون).

لوحظ ميل لقصر فترة الطفح في مجموعة البريدنيزون لكن لم هناك فرق إحصائي هام بالنسبة لشفاء الطفح أو نكسه بعد العلاج بين المجموعتين.

وخلصت الدراسة إلى أن البريدنيزون يخفف من الأعراض خارج الكلوية والإصابة الكلوية، ولكن لا يقي من تطور إصابة كلوية مستقبلاً.

لم يترافق هذا العلاج بتأثيرات جانبية هامة على المرضى، إنما لوحظ زيادة في الشهية لدى (31%) من المرضى مع زيادة في الوزن خلال شهر، وارتفاع طفيف في الضغط الانقباضي مقارنة مع المجموعة الأخرى.

الجدول (24): مقارنة الدراسة الحالية مع الدراسات المرجعية

	الدراسة الحالية		دراسة Huber et al	دراسة Ronkainen et al
	المجموعة A	المجموعة B		
جرعة البريدنيزون (مغ/كغ)	1	2	2	1
مدة العلاج	أسبوعين	أسبوعين	أسبوع	أسبوعين
مدة سحب الدواء	أسبوعين	أسبوعين	أسبوع	أسبوعين
حجم العينة (*المطبق لها البريدنيزون*)	14	14	21	84
مدة الدراسة	سنة	سنة	4 سنوات	6 سنوات
الذكور/الإناث	6/8	5/9	8/13	35/49
العمر الوسطي (سنة)	7.5	7.2	5	6.8
تحسن الطفح	%57.2	%78.5	+	+
تحسن الألم البطني	%66.6	%71.4	+	+
تحسن النزف الهضمي	%100	%83.3	لم يذكر	لم يذكر
تحسن الألم المفصلي	%72.7	%83.4	+	+
تحسن وذمة الأنسجة الرخوة	%100	%100	لم يذكر	لم يذكر
تحسن الإصابة الكلوية	%75	%50	%50	%63
تحسن المشعرات الالتهابية	%100	%100	لم يذكر	لم يذكر
نكس الطفح	%28.5	%14.3	لم يذكر	+
نكس الألم البطني	%33.3	%28.6	+	+
نكس النزف الهضمي	%0	%16.7	لم يذكر	لم يذكر
نكس الإصابة المفصلية	%27.3	%16.6	لم يذكر	+
تطور نزف هضمي	%21.5	%0	لم يذكر	لم يذكر
تطور انغلاف معوي	%8.3	%16.6	%0	لم يذكر
تطور إصابة كلوية جديدة	%18.7	%0	%9.5	%45
تطور ارتفاع ضغط شرياني	%0	%6 طفيف	%0	+
زيادة الوزن	%0	%21.5	%0	+

3-6- موجز:

من خلال تحليل النتائج ومناقشتها ومقارنتها مع الدراسات المرجعية يتبين أن تطبيق البريدنيزون في فرفرية هينوخ شونلاين قد يفيد في تخفيف الأعراض الكلوية وخارج الكلوية ولكن قد لا يمنع النكس أو الاختلاطات الكلوية والهضمية، ولا يوجد فرقٌ إحصائي هام بين تطبيق الجرعة 1 و2 مغ/كغ في تلك المجالات، كما تبرز أهمية تجنب الاستخدام الروتيني للستيروئيدات القشرية في فرفرية هينوخ شونلاين.

الجزء الثالث: خاتمة conclusion

1-1- تمهيد:

تُعد فرفرية هينوخ شونلاين من أهم أمراض الطفولة وأكثر التهابات الأوعية مشاهدة لدى الأطفال في العيادات والمشافي والمراكز الطبية، وتتراوح أعراضها من خفيفة تتعافى بالعلاج الداعم والمسكنات فقط، إلى أعراض أشد قد تستدعي تطبيق طيف واسع من العلاجات لإنقاذ العضو المصاب أو أحياناً لإنقاذ الحياة.

ولعل أكثر هذه العلاجات استخداماً عالمياً هي الستيروئيدات القشرية، وعلى رأسها البريدنيزون، ولأن جرعة الدواء ومدته بقيت اختيارية للطبيب (من 1 إلى 2 مغ/كغ/اليوم، لمدة 1 إلى 2 أسبوع ثم خفض تدريجي خلال 1 إلى 2 أسبوع) كان من المهم بالنسبة لنا تحري الفرق بين جرعتي الدواء خلال فترة ثابتة –كخطوة أولى– لتحديد الجرعة الفعالة ذات التأثيرات الجانبية الأقل على المريض، وبالتالي ترشيد استخدام الستيروئيدات ووضعها في إطار أكثر تنظيماً.

وقد تم ذلك من خلال دراسة تجريبية عشوائية شملت 28 مريضاً في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال الفترة 2020/1/1 وحتى 2021/1/1، وتعد هذه الدراسة الأولى من نوعها على حد علمنا، وقد خلصت إلى مجموعة من الاستنتاجات والتوصيات يستعرضها هذا الجزء من البحث.

1-2- الاستنتاجات:

إن النتائج الأولية لدراستنا لا تشير لفروقات إحصائية هامة بين تطبيق الجرعة 1 مغ/كغ والجرعة 2 مغ/كغ من البريدنيزون لمدة أسبوعين على نسب التحسن أو النكس السريري والمخبري، ولم تظهر أهمية البريدنيزون من ناحية الوقاية بالنسبة للاختلاطات الهضمية والكلوية المحتملة لدى مرضى فرفرية هينوخ شونلاين.

ورغم الأرجحية الطفيفة للجرعة العليا في بعض الحالات كالألم البطني والطفح الجلدي، فقد سُجلت بعض الاختلاطات لدى هؤلاء المرضى على الوزن والضغط الشرياني مقارنة بغياب اختلاطات تُذكر لدى أفراد مجموعة الجرعة الدنيا.

على أية حال، لابد من إجراء المزيد من الدراسات لفترة أطول وبعينات أكبر لتأكيد هذه الاستنتاجات وبالتالي الوصول إلى توصيات دقيقة بشأن العلاج بالستيروئيدات القشرية في فرفرية هينوخ شونلاين.

1-3- صعوبات البحث:

- أجريت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال المدة الزمنية من 2020/1/1 وحتى 2021/1/1 وخلال هذه المدّة حدثت ذروة لانتشار وباء COVID19 في البلاد ما انعكس على دراستنا سلباً من حيث انخفاض عدد المراجعين للمشافي وصعوبة المتابعة لاحقاً.

1-4- التوصيات:

1. ترجيح استخدام الجرعة الدنيا 1 مغ/كغ/اليوم عند الحاجة لتطبيق البريدنيزون في سياق العلاج في فرفرية هينوخ شونلاين، ومراقبة التأثيرات الدوائية خلال فترة العلاج.
2. توسيع الدراسة بحيث تشمل عينات أكبر لتحقيق نتائج أكثر موثوقية.
3. إجراء دراسات جديدة حول تأثير الفترة العلاجية بالبريدنيزون، حيث يمكن اختصار فترة العلاج بالستيروئيدات القشرية وتجنب المدة الإضافية غير اللازمة بعد تحقيق الفعالية المرجوة.
4. التأكيد على أهمية المراقبة الكلوية طويلة الأمد.
5. التأكيد على أهمية قياس الضغط الشرياني لمرضى فرفرية هينوخ شونلاين والمرضى المطبق لديهم الستيوئيدات القشرية عموماً.

المراجع:

1. Brian V, Jessica T, et al. **Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis): Rapid Evidence Review**. Lancet. Am Fam Physician. 2020 Aug 15;102(4):229-233. https://www.aafp.org/afp/2020/0815/p229.html.
2. Mossberg M, Segelmark M, Kahn R, et al. **Epidemiology of primary systemic vasculitis in children**: a population-based study from southern Sweden. *Scand J Rheumatol*. 2018; 47:295–302. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29409373/
3. Brogan, Nott. Leukocytoclastic Vasculitis; Henoch–Schönlein Purpura and Hypersensitivity Vasculitis. In: Petty, Laxer, Lindsley, Wedderburn. **Textbook of Pediatric Rheumatology**: 8th Edition. PA: Elsevier, 2021. P.456-463.
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 **revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides**. *Arthritis Rheum*. 2013; 65:1–11.
5. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. **EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis**: ankara 2008. Part II: final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:798–806.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20413568
6. Yang YH, Hung CF, Hsu CR, et al. **A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schönlein purpura in Taiwan**. *Rheumatology*. 2005; 44:618-622.
7. Piram M, Mahr A. **Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis** (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25:171–178.
8. Piram M, Maldini C, Biscardi S, et al. **Incidence of IgA vasculitis in children estimated by four-source capture-recapture analysis: a population-based study**. *Rheumatology*. 2017; 56:1358–1366.https://academic.oup.com/rheumatology/article/56/8/1358/3749645/
9. Al-Sheyyab M, El-Shanti H, Ajlouni S, et al. **The clinical spectrum of Henoch-Schonlein purpura in infants and young children**. *Eur J Pediatr*.1995;154:969–972. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8801104/
10. Farley TA, Gillespie S, Rasoulpour M, et al. **Epidemiology of a cluster of Henoch-Schonlein purpura**. *Am J Dis Child*. 1989; 143:798–803.

11. Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrua C, et al**. Henoch-Schonlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study**. *Medicine (Baltim)*. 2001; 80:279–290.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11552081/
12. Nielsen HE. **Epidemiology of Schönlein-Henoch purpura**. *Acta Paediatr Scand*. 1988; 77:125–131.
13. Davin JC, Coppo R. **Henoch-Schonlein purpura nephritis in children**. Nat Rev Nephrol. 2014 Oct. 10 (10):563-73.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25072122/
14. Gairdner D. **The Schonlein-Henoch syndrome (anaphylactoid purpura)**. *Q J Med*. 1948;17:95–122.
15. Kaneko K, Fujinaga S, Ohtomo Y, et al. **Mycoplasma pneumoniae- associated Henoch-Schonlein purpura nephritis**. *Pediatr Nephrol*. 1999;13:1000–1001. https://www.karger.com/Article/Abstract/430809
16. Hoshino C. **Adult onset Schonlein-Henoch purpura associated with Helicobacter pylori infection**. *Intern Med*. 2009;48:847–851.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19443983/
17. Kalyoncu M, Odemis E, Yaris N, et al. **Association of Henoch-Schonlein purpura with varicella zoster**. *Indian Pediatr*. 2003;40:274–275. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12657772/
18. Maggiore G, Martini A, Grifeo S, et al. **Hepatitis B virus infection and Schonlein-Henoch purpura**. *Am J Dis Child*. 1984;138:681–682.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6731386/
19. Yoruk A, Cizmecioglu F, Yukselgungor H, et al. **Methotrexate-induced systemic vasculitis.** *Med Pediatr Oncol*. 2002;38:139–140.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11813187/
20. Bonetto C, Trotta F, Felicetti P, et al. **Vasculitis as an adverse event following immunization** - systematic literature review. *Vaccine*. 2015;34:6641–6651. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26398442/
21. Woerner A, Rudin C, Bonetto C, et al. **IgA vasculitis (Henoch-Schönlein): case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data**. *Vaccine*. 2016;35:1559–1566.
22. He X, Yu C, Zhao P, et al. **The genetics of Henoch-Schönlein purpura: asystematic review and meta-analysis**. *Rheumatol Int*. 2013;33:1387–1395. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23325094/

23. Amoroso A, Berrino M, Canale L, et al. **Immunogenetics of Henoch-Schoenlein disease.** *Eur J Immunogenet*. 1997;24:323–333.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9442800/
24. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al. **Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schonlein purpura: a 6-month prospective study**. *Arch Dis Child*. 2010;95:871–876.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20371584/
25. Trapani S, Mariotti P, Resti M, et al. **Severe hemorrhagic bullous lesions in Henoch Schonlein purpura: three pediatric cases and review of the literature**. *Rheumatol Int*. 2009;30:1355–1359.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19609528/
26. Chen SY, Kong MS. **Gastrointestinal manifestations and complications of Henoch-Schönlein purpura**. *Chang Gung Med J*. 2004;27:175–181. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15148994/
27. Zhang Q, Guo Q, Gui M, et al. **Henoch-Schönlein purpura with acute pancreatitis: analysis of 13 cases**. *BMC Pediatr*. 2018;18:159 . https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-018-1142-7.
28. Calvo-Río V, Loricera J, Mata C, et al. **Henoch-Schönlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center**. *Medicine (Baltim)*. 2014;93:106–113.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24646467/
29. Prasad Devarajan. Henoch-Schönlein purpura Nephritis. In: Kliegman, ST Geme, editors. **Nelson textbook of pediatrics** *20th edition vol.3. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. P.2731.*
30. Chan H, Tang YL, Lv XH, et al. **Risk factors associated with renal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura: a meta-analysis**. *PLoS One*. 2016;11:e0167346. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27902749/
31. Johnson EF, Lehman JS, Wetter DA, et al**. Henoch-Schönlein purpura and systemic disease in children: retrospective study of clinical findings, histopathology and direct immunofluorescence in 34 paediatric patients**. *Br J Dermatol*. 2015;172:1358–1363. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25308217/
32. Koskela M, Ylinen E, Ukonmaanaho EM, et al**. The ISKDC classification and a new semiquantitative classification for predicting outcomes of Henoch-Schönlein purpura nephritis**. *Pediatr Nephrol*. 2017;32:1201–1209.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28197887/

33. Paolini S, Ciappetta P, Piattella MC, et al. **Henoch-Schonlein syndrome and cerebellar hemorrhage: report of an adolescent case and literature review**. *Surg Neurol*. 2003;60:339–342.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14505859/
34. Goraya JS, Jayashree M, Ghosh D, et al**. Guillain-barre syndrome in a child with Henoch-schonlein purpura.** *Scand J Rheumatol*. 1998;27:310–312.
35. Imai T, Matsumoto S. **Anaphylactoid purpura with cardiac involvement.** *Arch Dis Child*. 1970;45:727–729.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1647501/
36. Karadağ Ş, Tanatar A, Sönmez HE, et al. **The clinical spectrum of Henoch-Schönlein purpura in children: a single-center study**. *Clin Rheumatol*. 2019;38(6):1704–1714. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30734116/
37. Kang Y, Park JS, Ha YJ, et al. **Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schönlein purpura**. *J Korean Med Sci*. 2014;29:198–203.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3923997/
38. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. **The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura**. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1114–1121.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2202310/
39. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, et al. **Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature**. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:143–153. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16325655/
40. De Mattia D, Penza R, Giordano P, et al. **Von Willebrand factor and factor XIII in children with Henoch-Schonlein purpura**. *Pediatr Nephrol*. 1995;9:603–605.. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8580019/
41. Ozen S, et al. Europpean consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. **Rheumatology (Oxford),** 2019.
42. Nakamoto Y, Asano Y, Dohi K, et al. **Primary IgA glomerulonephritis and Schonlein-Henoch purpura nephritis: clinicopathological and immunohistological characteristics**. *Q J Med*. 1978;47:495–516.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/375278/
43. Davin JC, Coppo R. **Henoch-Schönlein purpura nephritis in children**. Nat Rev Nephrol. 2014; 10:563-573.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25072122/

44. Chen CL, Chiou YH, Wu CY, et al. **Cerebral vasculitis in Henoch-Schonlein purpura: a case report with sequential magnetic resonance imaging changes and treated with plasmapheresis alone**. *Pediatr Nephrol*. 2000;15:276–278. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11149126/
45. J Nephrol et **al. Effect of early corticosteroid therapy on developmental of Henoch-Schönlein purpura**. J Nephrol. Jul-Aug 2007;20(4):406-9 .https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17879205/
46. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al. **Early prednisone therapy in Henoch-Schonlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial**. *J Pediatr*. 2006;149:241–247.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16887443/
47. Ha TS, Lee JS. **Scrotal involvement in childhood Henoch-Schönleinpurpura**. *Acta Paediatr*. 2007;96:552–555.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17306010/
48. A L Buchman. **Side effects of corticosteroids therapy.** J Clin Gastroenterol 2001 . Oct;33(4):289-94. doi: 10.1097/00004836-200110000-00006 .https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11588541/
49. Oner A, Tinaztepe K, Erdogan O. **The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schönlein nephritis**. *Pediatr Nephrol*. 1995;9:6–10. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7742225/
50. Rettig P, Cron RQ**. Methotrexate used as a steroid-sparing agent in non-renal chronic Henoch-Schönlein purpura**. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:767–769. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14740458/
51. Bergstein J, Leiser J, Andreoli SP. **Response of crescentic Henoch-Schoenlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy**. *Clin Nephrol*. 1998;49:9–14. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9491279/
52. Cherqaoui B, Chausset A, Stephan JL, et al. **Intravenous immunoglobulins for severe gastrointestinal involvement in pediatric Henoch-Schönlein purpura: a French retrospective study**. *Arch Pediatr*. 2016;23:584–590. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27133370/

53. Allali S, Fraitag S, Terrier B, et al. **Efficacy of colchicine in a child with relapsing bullous Henoch-Schönlein purpura**. *Eur J Pediatr*. 2015;175:147–149. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26195178/
54. Donnithorne KJ, Atkinson TP, Hinze CH, et al**. Rituximab therapy for severe refractory chronic Henoch-Schönlein purpura**. *J Pediatr*. 2009;155:136–139. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19559299/
55. Shenoy M, Ognjanovic MV, Coulthard MG**. Treating severe Henoch- Schonlein and IgA nephritis with plasmapheresis alone.** *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1167–1171. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17530298/
56. Calvo-Rio V, Hernandez JL, Ortiz-Sanjuan F, et al. **Relapses in patients with Henoch-Schonlein purpura: analysis of 417 patients from a single center**. *Medicine (Baltim)*. 2016;95:e4217.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27428226/
57. Leung, Alexander K.C.; Barankin, Benjamin; Leong, Kin F. **Henoch-Schönlein Purpura in Children: An Updated Review**. Current Pediatric Reviews, Volume 16, Number 4, 2020, pp. 265-276(12).
58. Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, et al. **Clinical and pathological features of children with Henoch-Schoenlein purpura nephritis: risk factors associated with poor prognosis**. *Clin Nephrol*. 2003;60:153–160.https://europepmc.org/article/med/14524577
59. Adam M Huber et al. **A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schönlein Purpura**. BMC Med, 2004 Apr 2;2:7.doi: 10.1186/1741-7015-2- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15059282/

Abstract

Background: Henoch-Schönlein purpura is the most common form of systemic vasculitis in children. Most cases are self-limited. Corticosteroids may be considered for HSP patients with severe renal or extrarenal involvement. The recommended dose of oral prednisone is 1-2 mg/kg/day for 1-2 weeks. However, steroids have some undesirable side effects related to the dose and the period of treatment.

Objective: The study aimed to assess the efficacy and safety of dose 1 mg/kg of prednisone in the treatment of HSP clinical & laboratory manifestations compared with dose 2 mg/kg.

Methods: A total of 28 patients (14 treated with prednisone 1mg/kg, 14 treated with prednisone 2mg/kg) were included in a prospective randomized trial study, at the Universal Children Hospital in Damascus/Syria between 2020-2021. They were followed up for 6 months. The analyses were performed using SSPS program.

Results: As prednisone was only used in sever manifestations, severe abdominal pain was the most common indication (53.5%), then the gastrointestinal hemorrhage (32.1%). However, prednisone effect on all symptoms and laboratory findings for all patients was studied. Both doses of Prednisone (1 and 2 mg/kg/day for 2 weeks, with weaning over the subsequent 2 weeks) were effective in reducing the intensity of extrarenal symptoms, no statistical difference was found (rash p=0.47, abdominal pain P=0.32, gastrointestinal hemorrhage P=0.32, arthritis P=0.84, soft-tissues edema P=1). In both groups, new renal symptoms, new gastrointestinal complications were developed. Elevated inflammatory markers (CRP 59.3%, ESR 77.3%) turned up normal at the end of treatment in both groups. Treated children with prednisone 2mg/kg showed increased appetite, 3 cases developed Cushing's moon face, 1 case showed a transient hypertension at the end of treatment.

Conclusion: The routine, early use of prednisone in uncomplicated HSP is not recommended. However, when it is indicated, a 2-weeks course of Prednisone 1mg/kg/day could be an effective alternative to the higher dose (2 mg/kg/day), with less side effects.

Key words: Henoch-schönlein purpura, prednisone, rash, vasculitis.

Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
Damascus University
Faculty Of Medicine
Department Of Pediatrics

The effect of Prednisone dose on the clinical and laboratory course of henoch-schönlein purpura in children

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Specialized Higher Studies Certificate in Pulmonology
By:

Dr. Zainab Hussain Haidar

Supervisor:

Dr. Basheer Khalil

Faculty of Medicine
Damascus University

2021