



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم طب الأطفال

العوامل البدئية المنبئة بتطبيق العلاج البيولوجي في التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهاز

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في طب الأطفال
إعداد طالبة الدراسات العليا:
رنده عاطف الصفدي

رئيس القسم
الأستاذ الدكتور سمير بقله

إشراف
المدرس الدكتور بشير خليل

٢٠٢٣-٢٠٢٤ م

شكر وتقدير:

الإهداء:

فهرس المحتويات

الصفحة	العنوان
١	الملخص
٢	الجزء التمهيدي
٧	الجزء النظري
٨	التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى
٨	١- تمهيد
٨	٢- الوبائيات
٨	٣- الآلية الإمراضية
٩	٤- التظاهرات السريرية
٩	٤-١- الترفع الحوروى
١٠	٤-٢- الإصابة المفصلية والعضلية الهيكلية
١٠	٤-٢-١- التهاب المفاصل
١١	٤-٢-٢- التهاب الأوتار والغشاء الزليل والكيسات الزليلية
١١	٤-٢-٣- الألم العضلى والتهاب العضلات
١١	٤-٣- الطفح الجلدى
١٢	٤-٤- الإصابة القلبية
١٢	٤-٤-١- التهاب التامور
١٣	٤-٤-٢- التهاب العضلة القلبية
١٣	٤-٤-٣- التهاب الشغاف
١٣	٤-٤-٤- إصابة الشرايين الإكليلية
١٣	٤-٥- الإصابة الجنبية والرئوية
١٣	٤-٦- ضخامة العقد للمفاوية والضخامة الطحالية
١٤	٤-٧- الإصابة الكبدية
١٥	٤-٨- إصابة الجهاز العصبى المركزى
١٥	٤-٩- التظاهرات النادرة لالتهاب المفاصل الأساسي الشبابى الجهازى
١٥	٥- الاختلاطات
١٥	٥-١- متلازمة تفعيل البالعات
١٧	٥-٢- الداء النشوانى
١٧	٦- التشخيص
١٧	٦-١- سريريا
١٧	٦-٢- مخبريا
١٨	٦-٣- شعاعيا
١٨	٦-٤- التشريح المرضى
١٩	٧- التشخيص التفريقى
١٩	٨- العلاج
٢٠	٨-١- مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

٢٠	٨-٢ - الستيروئيدات
٢٠	٨-٣ - العلاج البيولوجي
٢٠	٨-٣-١ - مثبطات IL-1 و IL-6
٢٢	٨-٣-١-١ - Anakinra (Kineret)
٢٢	٨-٣-١-٢ - Canakinumab
٢٢	٨-٣-١-٣ - Rilonacept
٢٣	٨-٣-١-٤ - Tocilizumab (Actemra)
٢٣	٨-٣-٢ - الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض
٢٤	٨-٣-٢-١ - Methotrexate
٢٤	٨-٣-٣ - مثبطات TNF- α
٢٤	٨-٣-٣-١ - Infliximab (Remicade)
٢٤	٨-٤ - الحقن ضمن المفصل
٢٥	٩ - السير المرضي والإنذار
٢٦	١٠ - العوامل المنبئة بالاستجابة الجيدة على العلاج البيولوجي
٢٦	١٠-١ - التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى
٢٧	١٠-٢ - التهاب المفاصل الأساسي الشبابى
٣٠	١١ - الدراسات المرجعية
٣٠	١١-١ - الدراسة التايوانية
٣٢	١١-٢ - الدراسة اليونانية
٣٤	الجزء العملى
٣٥	الفصل الأول: أهداف البحث والتصميم والمواد والطرائق
٣٥	١-١ - سؤال البحث
٣٥	١-٢ - هدف البحث
٣٥	١-٣ - منهج البحث وأدواته
٣٥	١-٣-١ - تصميم الدراسة
٣٥	١-٣-٢ - عينة الدراسة
٣٦	١-٣-٣ - متغيرات الدراسة
٣٧	١-٤ - الطرائق والمواد
٣٨	١-٥ - التحليل الإحصائى
٣٩	الفصل الثانى: النتائج
٣٩	٢-١ - الخصائص العامة للمشاركين
٣٩	٢-١-١ - العمر عند التشخيص
٤٠	٢-١-٢ - الجنس
٤٠	٢-٢ - التظاهرات السريرية
٤٠	٢-٢-١ - الترفع الحرورى
٤١	٢-٢-٢ - التهاب المفاصل
٤٢	٢-٢-٣ - الطفح الجلدى

٤٢	٤-٢-٢- ضخامة العقد اللمفاوية
٤٣	٥-٢-٢- الضخامة الطحالية
٤٤	٦-٢-٢- الضخامة الكبدية
٤٥	٧-٢-٢- التهاب التامور
٤٥	٨-٢-٢- التهاب الجنب
٤٦	٩-٢-٢- متلازمة تفعيل البالعات
٤٦	٣-٢- التظاهرات المخبرية
٤٦	١-٣-٢- تعداد الكريات البيضاء
٤٧	٢-٣-٢- خضاب الدم
٤٨	٣-٣-٢- تعداد الصفيحات
٤٩	٤-٣-٢- CRP
٥٠	٥-٣-٢- ESR
٥١	٦-٣-٢- الفريتين
٥١	٧-٣-٢- الفبرينوجين
٥٢	٨-٣-٢- D-Dimer
٥٣	٩-٣-٢- العامل الروماتويدي
٥٤	١٠-٣-٢- ANA
٥٤	٤-٢- العلاج
٥٤	١-٤-٢- مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية
٥٥	٢-٤-٢- الستيروئيدات
٥٥	١-٢-٤-٢- ميتيل پردنيزولون
٥٥	٢-٢-٤-٢- البريدلون
٥٦	٣-٤-٢- Methotrexate
٥٦	٤-٤-٢- العلاج البيولوجي
٥٧	٥-٢- العوامل البدنية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي
٥٧	١-٥-٢- الخصائص العامة
٥٧	٢-٥-٢- التظاهرات السريرية
٥٨	٣-٥-٢- الموجودات المخبرية
٥٨	٤-٥-٢- العلاج
٦٠	الفصل الثالث: المناقشة
٦٢	الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات
٦٢	١-٤- الاستنتاج
٦٢	٢-٤- صعوبات البحث
٦٢	٣-٤- التوصيات والمقترحات
٦٣	٤-٤- موجز
٦٤	الاختصارات
٦٥	الجدول

فهرس الجداول والأشكال

الصفحة	الجدول والشكل
	الجزء النظري
١٩	الجدول (١-١): التشخيص التفريقي لالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى.
٢١	الجدول (١-٢): الأدوية البيولوجية المستخدمة في علاج التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى.
٢٦	الجدول (١-٣): العوامل المنبئة بالاستجابة على العلاج البيولوجى لدى الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابى الجهازى.
٢٨	الجدول (١-٤): العوامل السريرية والمخبرية والعلاجية البدنية المنبئة بالاستجابة على العلاج بـ Etanercept.
٣١	الجدول (١-٥): الخصائص العامة للدراسة التايلاندية.
٣١	الجدول (١-٦): النتائج المخبرية للدراسة التايلاندية.
٣٢	الجدول (١-٧): العوامل البدنية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجى في الدراسة التايلاندية.
٣٢	الجدول (١-٨): الخصائص العامة للدراسة اليونانية.
١٠	الشكل (١-١): يوضح النمط النموذجى للترفع الحرورى
١٢	الشكل (١-٢): يوضح الطفح الجلدى النموذجى
١٤	الشكل (١-٣): يوضح ضخامة العقد اللمفاوية والضخامة الكبدية الطحالية العرطلة
	الجزء العملى
٣٩	الجدول (٢-١): مقارنة متوسط العمر وتطبيق العلاج البيولوجى.
٣٩	الجدول (٢-٢): مقارنة المجموعات العمرية وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤٠	الجدول (٢-٣): مقارنة الجنس وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤٠	الجدول (٢-٤): مقارنة متوسط عدد أيام الترفع الحرورى وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤١	الجدول (٢-٥): مقارنة متوسط عدد المفاصل المصابة وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤١	الجدول (٢-٦): مقارنة مكان المفصل المصاب وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤٢	الجدول (٢-٧): مقارنة التظاهر السريرى البدنى بالطفح الجلدى وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤٢	الجدول (٢-٨): مقارنة التظاهر السريرى البدنى بضخامة العقد اللمفاوية وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤٣	الجدول (٢-٩): مقارنة التظاهر السريرى البدنى بمكان ضخامة العقد اللمفاوية وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤٤	الجدول (٢-١٠): مقارنة التظاهر السريرى البدنى بالضخامة الطحالية وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤٤	الجدول (٢-١١): مقارنة متوسط الضخامة الطحالية وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤٤	الجدول (٢-١٢): مقارنة التظاهر السريرى البدنى بالضخامة الكبدية وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤٥	الجدول (٢-١٣): مقارنة متوسط الضخامة الكبدية وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤٥	الجدول (٢-١٤): مقارنة التظاهر السريرى البدنى بالتهاب التامور وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤٦	الجدول (٢-١٥): مقارنة التظاهر السريرى البدنى بالتهاب الجنب وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤٦	الجدول (٢-١٦): مقارنة التظاهر السريرى البدنى بمتلازمة تفعيل البالعات وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤٧	الجدول (٢-١٧): مقارنة القيم المخبرية البدنية لتعداد الكريات البيضاء وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤٧	الجدول (٢-١٨): مقارنة متوسط تعداد الكريات البيضاء وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤٨	الجدول (٢-١٩): مقارنة القيم المخبرية البدنية لخضاب الدم وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤٨	الجدول (٢-٢٠): مقارنة متوسط خضاب الدم وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤٨	الجدول (٢-٢١): مقارنة القيم المخبرية البدنية لتعداد الصفائح وتطبيق العلاج البيولوجى.
٤٩	الجدول (٢-٢٢): مقارنة متوسط تعداد الصفائح وتطبيق العلاج البيولوجى.

٤٩	الجدول (٢-٢٣): مقارنة القيم المخبرية البدنية لـ CRP وتطبيق العلاج البيولوجي.
٥٠	الجدول (٢-٢٤): مقارنة متوسط قيم CRP وتطبيق العلاج البيولوجي.
٥٠	الجدول (٢-٢٥): مقارنة القيم المخبرية البدنية لـ ESR وتطبيق العلاج البيولوجي.
٥٠	الجدول (٢-٢٦): مقارنة متوسط قيم ESR وتطبيق العلاج البيولوجي.
٥١	الجدول (٢-٢٧): مقارنة القيم المخبرية البدنية للفريتتين وتطبيق العلاج البيولوجي.
٥١	الجدول (٢-٢٨): مقارنة متوسط قيم الفريتتين وتطبيق العلاج البيولوجي.
٥٢	الجدول (٢-٢٩): مقارنة القيم المخبرية البدنية للفبرينوجين وتطبيق العلاج البيولوجي.
٥٢	الجدول (٢-٣٠): مقارنة متوسط قيم للفبرينوجين وتطبيق العلاج البيولوجي.
٥٢	الجدول (٢-٣١): مقارنة القيم المخبرية البدنية لـ D-Dimer وتطبيق العلاج البيولوجي.
٥٣	الجدول (٢-٣٢): مقارنة متوسط قيم D-Dimer وتطبيق العلاج البيولوجي.
٥٣	الجدول (٢-٣٣): مقارنة القيم المخبرية البدنية للعامل الرثياني وتطبيق العلاج البيولوجي.
٥٤	الجدول (٢-٣٤): مقارنة متوسط قيم العامل الرثياني وتطبيق العلاج البيولوجي.
٥٤	الجدول (٢-٣٥): مقارنة القيم المخبرية البدنية لـ ANA وتطبيق العلاج البيولوجي.
٥٥	الجدول (٢-٣٦): مقارنة العلاج بمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية وتطبيق العلاج البيولوجي.
٥٥	الجدول (٢-٣٧): مقارنة العلاج بميتيل پردنزون وتطبيق العلاج البيولوجي.
٥٥	الجدول (٢-٣٨): مقارنة العلاج بالبريدلون وتطبيق العلاج البيولوجي.
٥٦	الجدول (٢-٣٩): مقارنة متوسط جرعة البريدلون وتطبيق العلاج البيولوجي.
٥٦	الجدول (٢-٤٠): مقارنة العلاج بـ Methotrexate وتطبيق العلاج البيولوجي.
٥٧	الجدول (٢-٤١): الخصائص العامة المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي
٥٧	الجدول (٢-٤٢): التظاهرات السريرية البدنية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي
٥٨	الجدول (٢-٤٣): الموجودات البدنية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي
٥٩	الجدول (٢-٤٤): العلاج البدني المنبئ بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي

الملخص

خلفية البحث: يهدف علاج التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازي إلى التحكم بالفعالية الالتهابية والتخفيف من الأعراض السريرية ومنع حدوث الاختلاطات وتحسين نوعية الحياة وذلك باستخدام الأدوية الأكثر فعالية والأقل سمية مما أدى إلى تطوير الأدوية البيولوجية خاصة مثبطات الانتروكين -1 (IL-1) والانتروكين -6 (IL-6) والعامل المنخر للورم-ألفا (TNF- α) الذي قلل من استخدام الستيروئيدات بعد الأخذ بعين الاعتبار شدة الإصابة الجهازية والمفصلية وعلامات سوء الإنذار كمتلازمة تفعيل البالعات.

هدف البحث: تحديد العوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي في التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازي.

المواد والطرائق: أجريت دراسة رقابية تحليلية حالة شاهد شارك فيها ٨٢ طفلاً من الشعبة العامة قسم الأمراض الروماتويدية لدى الأطفال والعيادات الخاصة بها في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة الممتدة من ٢٠١٥/١/١ وإلى ٢٠٢١/١٢/٣١. صُفِّ الأطفال اعتماداً على تطبيق العلاج البيولوجي إلى مجموعتي الحالة والشاهد. شملت متغيرات الدراسة التظاهرات السريرية والمخبرية والخطة العلاجية.

النتائج: تراوح العمر عند التشخيص من ١١ شهر إلى ١٣ سنة بمتوسط 6 ± 3 سنوات أصيبت الإناث بمعدل أعلى من الذكور ١,٢.

خضع ٣١ طفلاً للعلاج البيولوجي بنسبة ٣٨% بينما لم يخضع ٥١ طفلاً للعلاج البيولوجي بنسبة ٦٢% ، نلاحظ من خلال المقارنة بين المجموعتين وجود فروق إحصائية في متوسط أيام الترفع الحروري 88 ± 12 يوم، متوسط عدد المفاصل المصابة $7,1 \pm 2,9$ مفصل ومتوسط تعداد الكريات البيضاء $11,490 \pm 6,228$ كرية/ملم^٣ أعلى لدى الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي بينما حدثت ضخامة العقد للمفاوية لدى ٣٥ طفلاً بنسبة ٤٣% والتهاب التامور لدى ٧ طفلاً بنسبة ٨% والعلاج بالميتيل پردنزلون لدى ٢٠ طفلاً بنسبة ٢٤% بقيمة أعلى لدى الأطفال الذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي.

زاد كل من الجنس الأنثوي (نسبة الأرجحية ٣٥) والترفع الحروري (نسبة الأرجحية ٩٠) وعدد المفاصل المصابة (نسبة الأرجحية ٤٠) وضخامة العقد المفاوية الرقبية (نسبة الأرجحية ٦٠) والمغبنية (نسبة الأرجحية ٥٠) وتعداد الكريات البيضاء (نسبة الأرجحية ٣٥) والعلاج بالميتيل پردنزلون (نسبة الأرجحية ٣٠) من تطبيق العلاج البيولوجي.

الخلاصة: شملت العوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي في التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازي كل من الجنس الأنثوي، عدد أيام الترفع الحروري، عدد المفاصل المصابة، ضخامة العقد للمفاوية الرقبية والمغبنية، ارتفاع تعداد الكريات البيضاء والعلاج بالميتيل پردنزلون.

الكلمات المفتاحية: التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازي، العلاج البيولوجي، Tocilizumab ، Infliximab (Remicade)، (Actemra).

الجزء التمهيدي

١ - المقدمة:

يُعرف التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى اعتمادًا على International League of Associations for Rheumatology (ILAR) على أنه التهاب في المفاصل مترافق مع ترفع حروري موثق ومستمر لفترة زمنية لا تقل عن أسبوعين إضافة إلى إحدى الموجودات التالية كالطفح الجلدي أو ضخامة العقد اللمفية المعممة أو الضخامة الكبدية الطحالية أو التهاب المصلية.

يشكل التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى حوالي ٥ إلى ١٥% من مجمل حالات التهاب المفاصل الأساسي الشبابي ويعالج الأطفال بمضادات الالتهاب اللاستيرويدية والستيروئيدات الجهازية كالبريدلون والميتيل پردنزلون كما تقترح الجمعية الأمريكية للأمراض الروماتويدية البدء المبكر بالعلاج البيولوجي مع أو دون المشاركة مع الستيروئيدات مما يقلل الحاجة إلى استخدام الستيروئيدات أو استخدامها بالجرعات القليلة، لكن تبقى الستيروئيدات خط العلاج الأول لعلاج الأطفال الذين لديهم تظاهرات سريرية شديدة ومتلازمة تفعيل البالعات^(١).

٢ - المشكلة البحثية:

حدث تقدم كبير في علاج التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى خلال الأعوام السابقة نتيجة الدراسات في مجال العوامل المنبئة IL-1 و IL-6 حيث أثبتت هذه الدراسات نتائج جيدة في كفاءة العلاج البيولوجي في علاج التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى إلا أنها لم تشمل المرضى خلال الفترات الأولى من المعالجة مما لم يقدم معلومات كافية حول الخطة العلاجية المثالية لالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى حديث التشخيص، لذا تم طرح التساؤل حول العوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي في التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى الذي يسمح بتمييز الأطفال عاليي الخطورة من أجل البدء الباكر بالعلاج البيولوجي وبالتالي التقليل من الاختلاطات والحاجة إلى استخدام الستيروئيدات مما يحسن إنذار الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى.

٣ - التساؤلات البحثية:

- ما هي التظاهرات السريرية والمخبرية البدئية لدى مرضى التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى؟
- هل توجد علاقة بين التظاهرات السريرية والمخبرية البدئية مع الحاجة لتطبيق العلاج البيولوجي؟
- ما هي العوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي في التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى؟

٤ - هدف البحث:

- تحديد التظاهرات السريرية والمخبرية البدئية لدى مرضى التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية.
- تحديد نمط العلاج لدى مرضى التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية.
- تحديد العلاقة بين التظاهرات السريرية والمخبرية البدئية مع الحاجة لتطبيق العلاج البيولوجي.

٥ - أهمية البحث:

تتمثل أهمية البحث في كونه يطرح فكرة جديدة غير متطرق لها سابقاً في سوريا والوطن العربي عموماً ومشفى الأطفال الجامعي خصوصاً حول العوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي في التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية مما يساهم في وضع معايير جديدة لتطبيق العلاج البيولوجي باكراً من أجل التقليل من الاختلاطات وتحسين الإنذار.

٦ - حدود البحث:

تتوعد الصعوبات التي واجهت الدراسة منها عدم القدرة على اختيار العلاج البيولوجي والاكتفاء بالعلاج البيولوجي المتوفر في مشفى الأطفال الذي تضمن كل من Tocilizumab (Actemra) وهو مضاد وحيد النسيلة لمستقبلات IL-6 و Infiximab (Remicade) وهو مضاد TNF- α على الرغم من توصيات الجمعية الأمريكية للأمراض الروماتويدية للبدء المبكر بالعلاج البيولوجي وخاصة Anakinra وهو مضاد مستقبلات IL-1 لكن غير متوفر لدينا. بالإضافة إلى عدم توافر العلاج البيولوجي بشكل دائم في المشفى وبالتالي الانقطاع أحياناً عن العلاج لحين توافر الدواء.

٧ - مناهج البحث وأدواته:

٧-١ - تصميم الدراسة: دراسة رقابية تحليلية حالة شاهد.

٧-٢ - عينة الدراسة: بلغ عدد المشاركين فيها ٨٢ طفلاً من شعبة الأمراض العامة قسم الأمراض الروماتويدية لدى الأطفال والعيادات الخاصة بها في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق وهم المحققون لمعايير القبول في الدراسة وذلك في الفترة الممتدة بين ١/١/٢٠١٥ و ٣١/١٢/٢٠٢١ بعد الموافقة الخطية من ذويهم على إدخالهم في الدراسة وكانت معايير القبول والاستبعاد كما يأتي:

• معايير القبول:

١. الأطفال الذين شُخص لديهم التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية.

٢. الأطفال الذين تتراوح أعمارهم من سنة وحتى ١٤ سنة.

٣. الالتزام بالخطّة العلاجية والمتابعة

• معايير الاستبعاد:

١. الأطفال الذين أعمارهم أصغر من سنة وأكبر من ١٤ سنة.

٢. الأطفال غير الملتزمين بالمتابعة الدورية.

٨- الطرائق والمواد:

أُجريت دراسة رقابية تحليلية حالة شاهد شملت 82 طفلاً مصاباً بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى ممن حققوا معايير القبول ومن الأطفال المقبولين في شعبة الأمراض العامة قسم الأمراض الروماتويدية لدى الأطفال في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق. وضع تشخيص التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى اعتماداً على تصنيف ILAR الذي يعتمد على وجود معيارين كبيرين هما التهاب المفاصل والارتفاع الحروري المستمر لفترة زمنية لا تقل عن الأسبوعين إضافة إلى وجود إحدى المعايير الصغرى كالطفح الجلدي أو ضخامة العقد اللمفاوية المعممة أو الضخامة الكبدية الطحالية أو التهاب المصلية كالتهاب التامور أو الجنب.

سُجل العمر عند التشخيص وصُنّف إلى أصغر وأكبر من ٦ سنوات وفقاً لمتوسط العمر في الدراسة كما سجلت التظاهرات السريرية البدئية عند التشخيص كالارتفاع الحروري وعدد أيامه والتهاب المفاصل وعدد المفاصل المصابة والطفح الجلدي وضخامة العقد اللمفاوية ومكانها والضخامة الكبدية الطحالية والتهاب المصلية كالتهاب التامور والجنب والبريتوان والاختلاطات كمتلازمة تفعيل البالعات.

كما سجلت الموجودات المخبرية البدئية عند التشخيص كتعداد الكريات البيضاء وخضاب الدم وتعداد الصفيحات الدموية والبروتين الارتكاسي-C (CRP) وسرعة التثفل (ESR) والفريتين والفبرينوجين وD-Dimer والعامل الروماتويدي والأجسام المضادة للنواة (ANA).

خضع الأطفال للخطّة العلاجية المتبعة في مشفى الأطفال الجامعي التي تعتمد على بدء العلاج بمضادات الالتهاب الستيروئيدية لدى الأطفال الذين لا يعانون من تظاهرات سريرية شديدة ثم العلاج بالبريدلون الفموي أو الجهازى بجرعة ١ إلى ٢ ملغ/كغ/يوم والجرعة القصوى ٦٠ ملغ/يوم لدى الأطفال غير المستجيبين على مضادات الالتهاب الستيروئيدية كما يمكن العلاج بمتيل بريدلون عن طريق الوريد بجرعة ٣٠ ملغ/كغ/يوم والجرعة القصوى ١ غ/يوم يومياً على مدى ٣ أيام لدى الأطفال الذين لديهم تظاهرات سريرية شديدة كمتلازمة تفعيل البالعات، كما خضع الأطفال الذين سيطرت لديهم التظاهرات المفصلية للمرض إلى العلاج بـMethotrexate بجرعة ١٠ ملغ/م^٢ أسبوعياً.

اعتمد تطبيق العلاج البيولوجي على المعايير التالية:

• الأعراض الجهازية المستمرة وعدم الاستجابة على العلاج بالستيروئيدات الجهازية.

- استمرار المرض الفعال على الرغم من العلاج بالستيروئيدات الجهازية لمدة ثلاثة أشهر على الأقل.
 - النكس السريري والمخبري أثناء العلاج بالستيروئيدات الجهازية.
- اختير العلاج البيولوجي وفقاً لتوفره في مشفى الأطفال وتضمن كل من Tocilizumab (Actemra) وهو مضاد وحيد النسيلة لمستقبلات IL-6 أُعطي بجرعة ٨ ملغ/كغ كل ١٤ يوم للأطفال بوزن أكثر من ٣٠ كغ وجرعة ١٢ ملغ/كغ كل ١٤ يوم لعلاج الأطفال بوزن أقل من ٣٠ كغ بالإضافة إلى Infiximab (Remicade) وهو مضاد TNF- α أُعطي بجرعة ٣-١٠ ملغ/كغ كل ٤ أسابيع.
- صُنِفَ الأطفال اعتماداً على تطبيق العلاج البيولوجي إلى مجموعتي الحالة والشاهد إذ ضمت مجموعة الحالة الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية والذين طبقوا العلاج البيولوجي بينما ضمت مجموعة الشاهد الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية والذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي إذ اعتبرت مجموعة الشاهد كشاهد داخلي ثم دُرست الفروق الإحصائية في التظاهرات السريرية والمخبرية بين المجموعتين كما دُرست العوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي.

٩- الدراسات المرجعية:

٩-١- دراسة الجامعة التايلاندية (٢٠١٨)

النتائج طويلة الأمد والعوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي في التهاب المفاصل الشبابي الجهازية: تقرير من مركز واحد في تايلاند؛ دراسة سريرية وصفية تحليلية^(٦٧).

للباحثين سيريسوشا سبونكانابورن، سوفانيوان جافيزيدا، سومارات فيلايوك.

قسم الأمراض الروماتويدية لدى الأطفال، مشفى راماتيبودي، جامعة ماهيدول، تايلاند.

كان الهدف من هذه الدراسة تقويم النتائج طويلة الأمد والعوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي لدى المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية. اختير ٦٤ طفلاً مصاباً بالتهاب المفاصل الشبابي الجهازية في الفترة الزمنية الممتدة من نيسان ١٩٩٧ إلى كانون الثاني ٢٠١٥.

كانت النتيجة الأولية للدراسة أن تراوح عمر التشخيص من ٢ إلى ٨ سنوات بمتوسط ٤,٤ سنة كما تراوح زمن المتابعة من ٢ إلى ٦ سنوات بمتوسط ٤,٢ سنة. تحقق الشفاء التام والهجوم لدى ٩ طفلاً بنسبة ١٤% بينما وجد استمرار للأعراض السريري لدى ١٢ طفلاً بنسبة ١٨,٨% وحدثت الوفاة لدى ٣ طفلاً بنسبة ٤,٦% بسبب الإصابة بمتلازمة تفعيل البالعات إضافة للعدوى الانتانية الشديدة بينما مازال ٣٥ طفلاً بنسبة ٥٤,٦% قيد المتابعة. تم تطبيق العلاج البيولوجي لدى ٣٤ طفلاً بنسبة ٥٣,١% احتاج منهم ٢٦ طفلاً للعلاج بـTocilizumab بنسبة ٨٩% و ٣ طفلاً للعلاج بـEtanercept بنسبة ١١% و ٥ طفلاً للعلاج البيولوجي الثنائي بـTocilizumab و Etanercept بنسبة ١٤,٥%.

أثبتت الدراسة أن العوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي هي الجنس خاصة الإناث بنسبة الأرجحية ٥,٩ والعمر عند التشخيص بنسبة أرجحية ٤,٧ والضخامة الكبدية الطحالية بنسبة أرجحية ٥,٩ وإيجابية ANA بنسبة أرجحية ٦,٣.

٩-٢- الدراسة اليونانية (٢٠١٨)

دراسة التهاب المفاصل الشبابي في عصر العلاج البيولوجي: العوامل المنبئة بتقدم المرض والحاجة لتطبيق العلاج البيولوجي؛ دراسة سريرية وصفية تحليلية^(٦٨).

للباحثين بانياتا الابانتي، فلورينتينا تساكاليديو، ماريا تراشانا، وزملاؤهم.

قسم الأمراض المناعية والرتوية لدى الأطفال، مشفى ايبوكراتسيون، جامعة تسالونيكي، اليونان.

هدفت هذه الدراسة إلى تقييم النتائج طويلة الأمد والحاجة لتطبيق العلاج البيولوجي لدى المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الشبابي في عصر العلاج البيولوجي. اختير ١٢٠ طفلاً مصاباً بالتهاب المفاصل الشبابي في الفترة الزمنية الممتدة من ٢٠٠١ إلى ٢٠١٠.

كانت النتيجة الأولية للدراسة أن المشعرات البدئية المنبئة بالحاجة لتطبيق العلاج البيولوجي كل من القياس JADAS71 أكبر من ٩ عند التشخيص وإصابة الأطراف العلوية والكاحل خلال أول ٦ أشهر من التشخيص. أكدت الدراسة تراجع القياس JADAS71 ومشعر العجز الحركي وتحققت الاستجابة الجيدة والهجوم لدى ٢٥% من المرضى.

١٠- مكونات البحث

١٠-١- يتكون البحث من جزأين أولهما القسم النظري الذي يتحدث عن الإطار النظري العام لموضوع الدراسة.

١٠-٢- وثانيهما القسم العملي الذي يتضمن الإطار العام العملي والمواد والطرائق المتبعة خلال

الدراسة وصولاً للنتائج ومناقشتها وانتهاء بالاستنتاجات والتوصيات المقترحة. ويتكون من أربعة فصول:

١. الفصل الأول: يتضمن سؤال البحث، والهدف، وتصميم الدراسة، والطرائق والمواد المتبعة.

٢. الفصل الثاني: يعرض النتائج التي توصلت إليها الدراسة وفق جداول ومخططات.

٣. الفصل الثالث: يناقش النتائج ويقارنها مع الدراسات العالمية.

٤. الفصل الرابع: يعرض الاستنتاجات والتوصيات المقترحة وأهم العقبات التي واجهتنا خلال إنجاز البحث.

الجزء النظري

التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

١ - تمهيد

يعتبر التهاب المفاصل المرض المزمن الأكثر شيوعاً وأحد أهم الأسباب العجز الحركي لدى الأطفال. يوجد العديد من الأسباب التي تؤدي إلى التهاب المفاصل المزمن إذ يعتبر التهاب المفاصل الأساسي الشبابي أشيع أسباب التهاب المفاصل المزمن.

يصنف تصنيف ILAR التهاب المفاصل الأساسي الشبابي إلى سبعة أنماط هي: التهاب المفاصل متعدد المفاصل سلبي العامل الروماتويدي ، التهاب المفاصل متعدد المفاصل إيجابي العامل الروماتويدي، التهاب المفاصل قليل المفاصل، التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى، التهاب المفاصل الصدافي، التهاب المفاصل المتعلق بالتهاب المرتكزات والتهاب المفاصل غير المصنف.

يُعرف التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى اعتماداً على ILAR على أنه التهاب في المفاصل مترافق مع ترفع حروري موثق ومستمر لفترة زمنية لا تقل عن أسبوعين إضافة إلى إحدى الموجودات التالية كالطفح الجلدي أو ضخامة العقد اللمفية المعممة أو الضخامة الكبدية الطحالية أو التهاب المصلية. يستثنى من هذا التصنيف إيجابية HLA-B27 لدى الذكور الأكبر من ستة سنوات وإيجابية أضداد العامل الروماتويدي من النمط IgM لمرتين متتاليتين على الأقل بفاصل ٣ أشهر إضافة للقصة العائلية الإيجابية لدى أقرباء من الدرجة الأولى مصابين بكل من التهاب الجلد الصدافي والتهاب الفقار المقسط والتهاب المفاصل المتعلق بالتهاب أغماد أوتار العضلات والتهاب المفصل العجزي الحرقفي المرافق لأمراض الأمعاء الالتهابية والتهاب المفاصل الارتكاسي والتهاب العنابية الأمامي الحاد^(١).

٢ - الوبائيات

يشكل التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى حوالي ٥ إلى ١٥% من مجمل حالات التهاب المفاصل الأساسي الشبابي في أمريكا الشمالية وأوروبا، يقدر معدل الوقوع من ٠,٣ إلى ٠,٨ حالة لكل ١٠٠ ألف طفل أصغر من ١٦ سنة. يتظاهر التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى في أي عمر مع معدل إصابة أعلى في الأعمار بين سنة و ٥ سنوات وبنسبة متساوية بين الذكور والإناث^(٢).

٣ - الآلية المرضية

تبقى الآلية المرضية لالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى غير معروفة حتى الآن، على الرغم من التشابه الكبير في التظاهرات السريرية بين التهاب المفاصل الأساسي الشبابي و الأمراض الانتانية الجرثومية والفيروسية إلا أنه لم يتم إثبات علاقة بينهما.

كما أن العوامل الجينية المرتبطة بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى غير واضحة إذ نادرًا ما يتبع وراثة عائلية على عكس أمراض المناعة الذاتية الأخرى المرتبطة بالجين المسؤول عن HLA^(٣). تشير الدراسات إلى ارتباط التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى مع الاستجابة البدئية المرتبطة بالسيتوكينات والانتروكينات خاصة IL-6 و IL-1 إذ تعتمد هذه الدراسات على الاستجابة الجيدة للعلاج بمثبطات IL-6 و IL-1 بينما تغيب الأضداد الذاتية والأضداد الارتكاسية ضد الخلايا التائية. كل مما سبق يدعم تصنيف التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى كمرض التهابى مناعى ذاتى^(٤).

٤ - التظاهرات السريرية

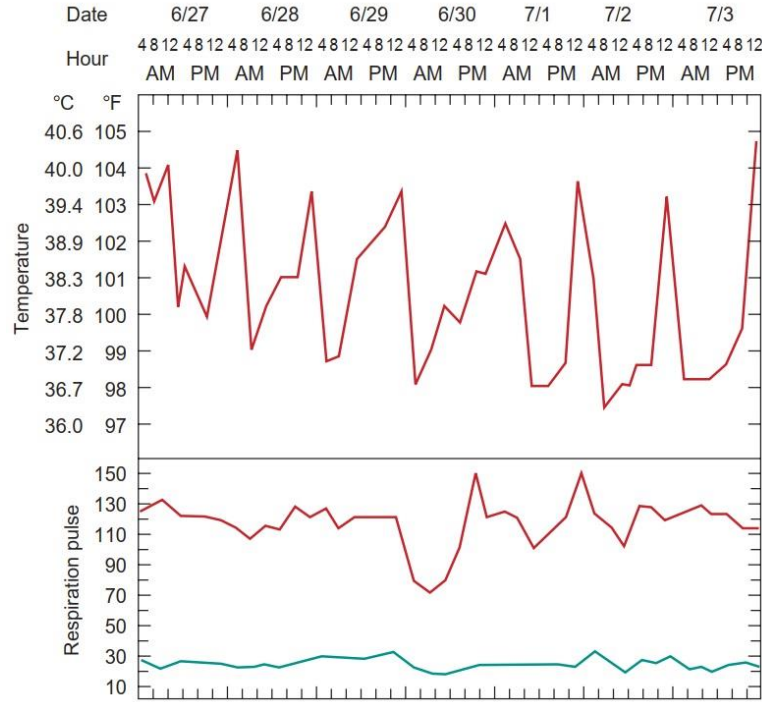
يتظاهر الأطفال المصابون بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى عند التشخيص بالدفن الشديد والتعب العام وخسارة الوزن والارتفاع الحرورى والألم العضلى والمفصلى والألم الصدرى والبطنى إذ تسيطر هذه الأعراض فى بداية السير السريرى للمرض وتحجب أعراض التهاب المفاصل. تشير إحدى الدراسات التى تشمل العديد من المراكز المتخصصة بالأمراض الروماتويدية لدى الأطفال إلى أن أشيع التظاهرات السريرية البدئية لدى ١٣٦ طفلًا مصابًا بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابى الجهازى هي الحرارة بنسبة ٩٨% ، التهاب المفاصل بنسبة ٨٨% ، الطفح الجلدى بنسبة ٨١% ، ضخامة العقد اللمفية المعممة بنسبة ٣٩% والتهاب التامور بنسبة ١٠%، إذ تجدر الإشارة إلى أن العديد من الأطفال لم يحققوا معايير ILAR فى تصنيف التهاب المفاصل الأساسي الشبابى الجهازى بسبب عدم تحقيق المعايير الأساسية فى التشخيص كالارتفاع الحرورى والتهاب المفاصل^(٥).

٤-١ - الارتفاع الحرورى

يصل الارتفاع الحرورى إلى ٣٩ درجة أو أعلى مرة إلى مرتين خلال اليوم الواحد ثم يعود سريعًا إلى خط السواء، يحدث الارتفاع الحرورى بشكل نموذجى فى فترة بعد الظهر والمساء ويعود إلى السواء فى الصباح كما يوضح الشكل (١-١).

تحدث العرواءات بشكل شائع لكن الاختلاج الحرورى نادر الحدوث كما يكون الطفل منهكًا أثناء الارتفاع الحرورى بينما يعود إلى نشاطه الطبيعى بعد زوال الارتفاع الحرورى.

يوجه هذا النمط من الارتفاع الحرورى بشدة إلى التهاب المفاصل الأساسي الشبابى الجهازى على الرغم من عدم وضوح هذا النمط من الارتفاع الحرورى فى بداية المرض إذ يصعب تمييزها عن الارتفاع الحرورى الناتج عن الانتان حيث يظهر النمط النموذجى للارتفاع الحرورى بعد البدء بالعلاج باستخدام مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية. قد يستمر الارتفاع الحرورى لعدة أشهر وأحيانًا لسنوات وقد يعاود الظهور فى حال إعادة تفعيل المرض^(٦).



الشكل (١-١): يوضح النمط النموذجي للترفع الحروري لدى طفلة عمرها ٣ سنوات مصابة بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهاز. تحدث ذرى الترفع الحروري يوميًا في المساء وحتى النهار الباكر إذ تعود إلى الطبيعي.

٤-٢- الإصابة المفصالية والعضلية الهيكلية

٤-٢-١- التهاب المفاصل

يمكن أن يصاب أي مفصل أثناء السير المرضي لالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهاز لكن الإصابة المفصالية الوحيدة غير شائعة. يعتبر مفصل الركبة والرسغ والكاحل من أشيع المفاصل المصابة إضافة لإصابة مفاصل العمود الرقبي والورك والسلاميات والمفصل الفكي الصدغي. تختلف شدة التهاب المفاصل بين المرضي حيث قد يكون غائبًا أو في حدوده الدنيا لدى بعض المرضي وقد تزداد شدة الالتهاب لدى بعض المرضي مع مرور الأسابيع والأشهر إذ يحدث ضياع في الحيز المفصلي وتمزقات والتصاقات في المفصل مما ينتج عنها تخرب في المفصل وعجز حركي لدى هؤلاء الأطفال.

يصاب ثلث المرضي المصابون بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهاز بالتهاب المفاصل المتعدد المخرب خلال الخمس سنوات الأولى بعد التشخيص وذلك في الفترة الزمنية السابقة لبدء تطبيق العلاج البيولوجي للمرضي^(٧).

٤-٢-٢- التهاب الأوتار والغشاء الزليل والكيسات الزليلية

يحدث التهاب الأوتار والغشاء الزليل لدى الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل المتعدد. تعتبر إصابة أغماد الأوتار الباسطة لظهر اليد وأغماد الأوتار العاطفة للأصابع وأغماد الأوتار الباسطة لظهر القدم وغمد الأوتار خلف الظنوب والعضلة الظنبوبية الطويلة والقصيرة حول الكاحل هي الأشيع. يصاب بعض الأطفال بالكيسات الزليلية في مفصل الكتف والمرفق والرسغ والركبة حيث ينتج عنها ألم وتورم في الطرف^(٨).

٤-٢-٣- الألم العضلي والتهاب العضلات

يعتبر الألم العضلي شائع في بداية المرض وأثناء الهجمات الحادة ويكون شديداً ومؤلماً بشدة أكبر من التهاب المفاصل، بينما يعتبر التهاب العضلات وارتفاع خمائر العضلات نادر الحدوث^(٩).

٤-٣- الطفح الجلدي

يترافق الترفع الحروري مع الطفح الجلدي النموذجي لالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية الذي يُعرف بالطفح السلموني والذي يتميز بحطاطات حمامية صغيرة تقيس من ٢ ملم إلى ٥ ملم بشكل شريطي أو حلقي وتأخذ لون الزهري السلموني قد تكون حمامية في بداية المرض لكن لا تكون فرقية أبداً، يحيط بالحطاطات غالباً منطقة من الشحوب وتمتلك الحطاطات الكبيرة مركز فاتح اللون كما تميل هذه الحطاطات لأن تكون متنقلة وسريعة الزوال خلال ساعات دون أن تترك أي أثر وقد تستمر لدى الأطفال الذين يتظاهر لديهم المرض بالأعراض الجهازية الشديدة كما يوضح الشكل (٢-١)^(١٠).

تتوضع بشكل شائع على الجذع والقسم القريب من الأطراف والوجه وراحة اليد وأخمص القدم. قد يكون الطفح الجلدي حاكاً بشكل بسيط يشبه الطفح الشروي لدى الأطفال الأكبر في العمر ويمكن تحريض ظهور الطفح من خلال الاحتكاك الجلدي أو الاستحمام بماء دافئ أو الشدة النفسية (ظاهرة كوبنر إيجابية).



الشكل (٢-١): يوضح الطفح الجلدي النموذجي لدى طفل عمره ٣ سنوات مصاب بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهاز. يتميز الطفح الجلدي بحطاطات سلمونية اللون وغير حاككة على الجذع والأطراف تتبع التوزع الخطي المميز لظاهرة كوبنر التالي للرض البسيط كالحكة.

٤-٤-٤ - الإصابة القلبية

٤-٤-١ - التهاب التامور

يعتبر التهاب التامور شائع لدى الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهاز. بينما السطام التاموري نادر الحدوث لكن قد يحتاج بعض الأطفال إلى سحب القليل من السائل حول القلب كما أن التهاب التامور الحاصر المزمن نادر الحدوث. أثبتت إحدى الدراسات وجود تسمك هام وانصباب تامور لدى ٣٦% من الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهاز كما وجد تغيرات في موجودات التصوير بالأمواج فوق الصوتية لدى ٨١% من مرضى أثناء الهجمات الحادة^(١١).

يكون أغلب المرضى المصابين بالتهاب التامور غير عرضيين وقد يحدث لدى البعض ألم صدري مع أو دون عسرة تنفسية خاصة في وضعية الاستلقاء الظهر

يمكن أن يسبق التهاب التامور ظهور التهاب المفاصل وقد يحدث في أي وقت من بداية التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهاز. لا يوجد اختلاف في معدل حدوث التهاب التامور بين الذكور والإناث كما لا توجد علاقة لشدة الإصابة المفصالية أو العمر عند التشخيص على الرغم من شيوع التهاب التامور لدى الأطفال الأصغر من ١٨ شهراً، كما لا يعبر التهاب التامور عن سوء الإنذار^(١٢).

٤-٤-٢ - التهاب العضلة القلبية

يعتبر التهاب العضلة القلبية أقل شيوعاً من التهاب التامور لدى الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى وقد يؤدي إلى ضخامة العضلة القلبية وقصور القلب الاحتقاني. تشير إحدى التقارير الحديثة إلى حدوث الوفاة بالتهاب العضلة القلبية لدى طفل مصاب بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى الشديد والمعالج بـ anakinra⁽¹³⁾.

٤-٤-٣ - التهاب الشغاف

قد يحدث التهاب شغاف القلب في سياق التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى لكن يجب تفريقها عن إصابة الشرايين الإكليلية الناتجة عن الأمراض المناعية الالتهابية الأخرى كالحمى الرئوية وأمراض الصمامات^(١٤).

٤-٤-٤ - إصابة الشرايين الإكليلية

قد تحدث إصابة الشرايين الإكليلية في سياق التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى لكن يجب تفريقها عن إصابة الشرايين الإكليلية الناتجة عن الأمراض المناعية الالتهابية الأخرى^(١٥).

٤-٥ - الإصابة الجنبية والرئوية

يعتبر انصباب الجنب أشيع تظاهر صدري لدى الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى وقد يترافق مع التهاب التامور ويكون غير عرضي حيث يكتشف صدفة على الصورة البسيطة للصدر، بينما الإصابة الرئوية البرانشيمية نادرة الحدوث على الرغم من إصابة بعض الأطفال بالتليف الرئوي الخلالي المنتشر، كما سُجّلت حالات الإصابة بالداء الرئوي الخلالي والتليف الرئوي وارتفاع التوتر الرئوي والداء البروتيني السنخي الرئوي^(١٦).

أشارت إحدى الدراسات الحديثة التي ضمت ٢٥ طفلاً مصاباً بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى إلى حدوث ارتفاع التوتر الرئوي لدى ٣٥ طفلاً والداء الرئوي الخلالي لدى ٧ طفلاً والداء البروتيني السنخي الرئوي لدى ٥ طفلاً. جميع هؤلاء المرضى لديهم تظاهرات جهازية شديدة عند حدوث الإصابة الرئوية إذ حدث التهاب المصلية لدى ٤٤% ومتلازمة تفعيل البالعات لدى ٦٠% كما ترافقت الإصابة الرئوية مع سوء الإنذار حيث حدثت الوفاة لدى ٦٦% من المرضى خلال السنة الأولى بعد التشخيص^(١٧).

٤-٦ - ضخامة العقد اللمفاوية والضخامة الطحالية

تعتبر ضخامة العقد اللمفاوية والضخامة الطحالية من التظاهرات النموذجية لالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى التي قد تحدث معاً أو بشكل معزول.

تتوضع ضخامة العقد اللمفاوية المتناظرة في الناحية الأمامية من العنق وتحت الإبط والناحية الإربية مما قد يوجه إلى التفكير باللمفوما. تتميز ضخامة العقد اللمفاوية بأنها غير مؤلمة وقاسية ومتحركة. توجه ضخامة العقد اللمفاوية المؤلمة إلى التهاب العقد اللمفاوية المتخثرة في سياق داء كيكوتشي. تشاهد الضخامة الطحالية لدى ١٠% من الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى وتكون أكثر وضوحاً خلال السنوات الأولى من ظهور الأعراض وقد تكون عرطلة كما يوضح الشكل (١-٣) (١٨).



الشكل (١-٣): يوضح ضخامة العقد اللمفاوية والضخامة الكبدية الطحالية العرطلة لدى طفل عمره ٨ سنوات مصاب بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى بعمر ٤ سنوات.

٤-٧- الإصابة الكبدية

تعتبر الضخامة الكبدية أقل شيوعاً من الضخامة الطحالية لدى الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى كما يعتبر المرض الكبدى المزمن نادراً. تترافق الضخامة الكبدية المتوسطة للشديدة مع اضطراب خفيف في الوظيفة الكبدية إذ ترتفع خمائر الكبد لدى ٣٥% من المرضى عند التشخيص ويمكن أن ترتفع مع العلاج بمضادات الالتهاب الستيروئيدية والأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض والأدوية البيولوجية كـ anakinra و canakinumab و tocilizumab.

تشير الضخامة الكبدية المتزايدة إلى الأميلوز الثانوي كما يشير الارتفاع السريع في خمائر الكبد إلى حدوث متلازمة تفعيل البالعات^(١٩).

٤-٨- إصابة الجهاز العصبي المركزي

تعتبر إصابة الجهاز العصبي المركزي نادرة لدى الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي لكن تترافق مع معدل وفيات مرتفع. يعتبر اعتلال الدماغ والاختلاجات والنزف داخل القحف أهم التظاهرات العصبية في سياق متلازمة تفعيل البالعات. سُجلت حالات وفاة ناتجة عن الإصابة بالتهاب السحايا العقيم المترافق مع ارتفاع المعتدلات في السائل الدماغي الشوكي إضافة للوذمة الدماغية وحدثت متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار^(٢٠).

٤-٩- التظاهرات النادرة لالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية

وجد انتقاب في الحاجز الأنفي لدى ٣ طفلاً مصاباً بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الشديد والناكس^(٢١).

يعتبر الساد أشيع تظاهر عيني لدى الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية الناتج عن الاستخدام طويل الأمد للستيروئيدات كما يحدث التهاب العنبية لدى ١% من المرضى^(٢٢).

تعتبر الإصابة الكلوية نادرة الحدوث لدى الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية لكن تذكر بعض التقارير حدوث التهاب الكبد والكلية إيجابية ANCA كما ترتبط البيلة البروتينية المستمرة مع حدوث الداء النشواني^(٢٣).

٥- الاختلاطات

٥-١- متلازمة تفعيل البالعات

تعتبر متلازمة تفعيل البالعات أكثر اختلاطات التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية خطورة وتشبه إلى حد كبير متلازمة HLH وتترافق مع معدل وفيات مرتفع يصل حتى ٨% كما تحدث لدى ٧% من الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية^(٢٤).

تحدث متلازمة تفعيل البالعات لدى الأطفال الحاملين لطفرات PRF1 و MUNC13-14 و LYST و STXBP2 وتحرض بالانتانات خاصة الفيروسية كالإصابة بفيروس الحلا Epstein-Barr وتغيير العلاج الدوائي خاصة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية و Methotrexate و Etanercept^(٢٥).

تحدث متلازمة تفعيل البالعات خلال فترات المرض الفعال خاصة في بداية التظاهرات السريرية لدى ٢٠% من المرضى بينما نادرًا ما تحدث خلال فترات الهجوع.

تتميز متلازمة تفعيل البالعات سريريًا بالترفع الحروري الشديد والمستمر والضخامة الكبدية الطحالية وضخامة العقد اللمفاوية واضطراب الوظيفة الكبدية والاعتلال الدماغي والفرغريات والكدمات والنزف من المخاطيات كما يحدث قصور الأعضاء المتعدد في الحالات الشديدة.

تتميز متلازمة تفعيل البالعات مخبريًا بتنشط تعداد الكريات البيضاء مع ارتفاع نسبة المعتدلات إضافة لفقر الدم وتنشط الصفيحات الدموية وانخفاض البومين المصل ومعدل ESR بينما ترتفع خمائر الكبد و LDH و D-Dimer و CRP والشحوم ثلاثية الحلقات والفريتين الذي قد يصل في بعض الأحيان إلى أكثر من ١٠,٠٠٠ ميكروغرام/ل كما يحدث تطاول في زمن PT و PTT. يتميز بزل السائل الدماغي الشوكي بارتفاع الخلوية والبروتين مع الأخذ بعين الاعتبار خطورة حدوث النزف أثناء البزل، كما يتميز بزل النقي بوجود علامات البلعمة لكن قد تغيب هذه العلامات في ٤٠% من الحالات.

يعتمد تشخيص متلازمة تفعيل البالعات على التظاهرات السريرية كالاختلال الدماغي والنزف والضخامة الكبدية إضافة للموجودات المخبرية أهمها انخفاض تعداد الصفيحات إلى أقل من ٢٦٢ ألف/ملم^٣ وانخفاض تعداد الكريات البيضاء إلى أقل من ٤٠٠٠ كرية/ملم^٣ وانخفاض الفبرينوجين لأقل من ٥ غ/ل وارتفاع AST لأكثر من ٥٩ وحدة/ل^(٢٦).

تعالج متلازمة تفعيل البالعات بشكل هجومي وسريع بسبب الأمراض المرتفعة ومعدل الوفيات المرتفع إذ يتم البدء بالميتيل پردنزون عن طريق الوريد بجرعة ٣٠ ملغ/كغ/يوم والجرعة القصوى ١ غ/يوم يوميًا على مدى ٣ أيام، ثم يتبع بالبريدلون الفموي بجرعة ١ إلى ٢ ملغ/كغ/يوم والجرعة القصوى ٦٠ ملغ/يوم حتى تراجع الاضطرابات التخثرية إلى الطبيعي ثم يتم التخفيض التدريجي^(٢٧).

يستخدم Cyclosporine بجرعة ٣ إلى ٧ ملغ/كغ/يوم عن طريق الفم في علاج المرضى المقاومين للستيروئيدات^(٢٨).

تقترح التقارير الحديثة تطبيق العلاج البيولوجي Anakinra مع أو دون الستيروئيدات في علاج متلازمة تفعيل البالعات نظرًا لحدوثها في المراحل الباكرة في التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى ونظرًا لاستخدام مثبطات IL-1 في العلاج الباكر للمرض الفعال كما سيمر معنا لاحقًا^(٢٩).

توصي الجمعية العالمية للهيستوسيتوز بمشاركة الستيروئيدات و Cyclosporine و Etoposide معًا في علاج متلازمة تفعيل البالعات الشديدة والمتراكمة مع قصور أعضاء متعدد^(٣٠).

٥-٢- الداء النشواني

يعتبر الداء النشواني الثانوي الناتج عن التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى نادر الحدوث في أمريكا الشمالية لكن يتراوح معدل الحدوث من ٥ إلى ٧% من الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل المزمن في أوروبا الشمالية^(٣١).

قد ينتج عن إيجابية طفرات حمى بحر الأبيض المتوسط لدى مجموعات معينة من البشر إلى ارتفاع معدل خطورة الإصابة الداء النشواني لدى الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى.

تذكر التقارير عن الدراسات المجراة في المملكة المتحدة أنه على الرغم من ندرة الإصابة بالداء النشواني إلا أنه قد يحدث باكراً خلال السنة الأولى من ظهور الأعراض أو متأخراً حتى ٢٣ سنة من ظهور الأعراض وبترافق مع معدل وفيات مرتفع^(٣٢).

كما تشير دراسة Finnish إلى ارتفاع معدل الوفيات الناتج عن الإصابة بالداء النشواني في سياق التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى إذ بلغ معدل الوفاة ٤٢% ومعدل القصور الكلوي والحاجة لزراعة الكلى ٢٥%^(٣٣).

يجب مراقبة المستويات المصلية من العامل النشواني α بشكل دوري باعتباره مؤشر خطر وعامل منبئ في ترقى الإصابة الكلوية. يعالج الداء النشواني بالـ Chlorambucil الذي يزيد معدل البقاء كما أثبت العلاج الحديث بمثبطات $\text{TNF-}\alpha$ وأضداد مستقبلات IL-6 في تراجع الداء النشواني.

٦- التشخيص

٦-١- سريريا

يعتمد تشخيص التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى على وجود العلامات السريرية الكبرى كالتهاب المفاصل والارتفاع الحروري المستمر إضافة لإحدى العلامات السريرية الصغرى كالطفح الجلدي السلموني وضخامة العقد اللمفاوية والضمخة الكبدية الطحالية والتهاب المصلية بشكل خاص التامور والجنب.

٦-٢- مخبريا

يوجه التقييم المخبري إلى التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى دون القدرة على تأكيد التشخيص إذ تتماشى الموجودات المخبرية مع الحالات الانتانية والالتهابية.

يحدث ارتفاع المشعرات الالتهابية إذ يرتفع تعداد الكريات البيضاء لأكثر ٣٠ ألف كرية/ملم^٣ مع سيطرة المعتدلات كما يرتفع يرتفع تعداد الصفيحات ليصل في بعض الأحيان لأكثر من مليون/ملم^٣ ونادراً ما ينخفض تعداد الصفيحات في بداية المرض بينما تنخفض قيم الخضاب إلى ٧ إلى ١٠ غ/دل وتكون

الكريات الحمراء ناقصة الصباغ وصغيرة أو طبيعية الحجم وقد يحدث في بعض الأحيان تثبيط في قدرة نقي العظم على انتاج الكريات الحمراء.

يرتفع ESR بشدة بينما ينخفض أو يبقى طبيعي في متلازمة تفعيل البالعات، كما يرتفع CRP والفريتين والفبرينوجين و D-Dimer كما ترتفع قيم المتممة كاستجابة للمرحلة الحادة بينما لا يرتفع العامل الروماتويدي أو ANA.

يرتفع تعداد الكريات الالتهابية ضمن السائل المفصلي من ١٠ آلاف إلى ٤٠ ألف كرية/ملم^٣ مع سيطرة المعتدلات وقد يصل تعداد ١٠٠ ألف كرية/ملم^٣.

تشير بعض الدراسات إلى ارتفاع S100A12 بينما تشير دراسات أخرى إلى ارتفاعه في أمراض مناعية ذاتية أخرى، بينما تفيد نسبة MRP8 إلى MRP14 في التشخيص التفريقي بين التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى والأمراض الالتهابية الأخرى^(٣٤).

٦-٣- شعاعياً

تبدي الدراسة الشعاعية تبدلات في العظم والنسيج الرخو وتأخر معمم في نمو العظام إضافة إلى تداخل العظام بشكل شائع لدى الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى. تشير دراسة أون وزملاؤه التي ضمت ٣٠ طفلاً مصاباً بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى إلى أن التغيرات الشعاعية الباكزة خلال أول سنتين من التشخيص شملت انقراض المسافة المفصليّة لدى ٣٠% من الأطفال والتآكلات لدى ٣٥% واضطرابات النمو ١٠%، شوهدت التغيرات الشعاعية الباكزة في مفصل الرسغ والورك والكتف لدى الأطفال المصابين بارتفاع شديد في عدد الصفيحات والمرض الشديد خلال ستة أشهر الأولى من التشخيص، بينما شملت التغيرات الشعاعية المتأخرة بعد ٦ سنوات من التشخيص انقراض المسافة المفصليّة لدى ٣٩% من الأطفال والتآكلات لدى ٦٣% واضطرابات النمو لدى ٢٥%. شوهدت التغيرات الشعاعية المتأخرة في مفاصل العمود الرقبي لدى الأطفال المصابين بالمرض الشديد الناكس^(٣٥).

٦-٤- التشريح المرضي

يتميز الطفح الجلدي في التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى بارتشاح الخلايا الالتهابية وحيدة النوى حول الشعيرات الدموية تحت الجلد بينما يتميز الطفح الجلدي الشديد بارتشاح الخلايا المعتدلة كما يلاحظ إيجابية مستقبلات الخلايا الظهارية والبروتينات الالتهابية S-100 و MRP8 و MRP14^(٣٦). تشاهد خلايا التهابية ليفية غير نوعية في الطبقة المبطنة للجانب والتامور والبريتوان. تحدث ضخامة العقد اللمفاوية بسبب الضخامة الجريبية غير النوعية، بينما تتميز الضخامة الكبدية بموجودات التهابية غير نوعية حول المسافات البابية إضافة لتكاثر خلايا كوففر.

٧-التشخيص التفريقي

يصعب تشخيص التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى في بدايات المرض عند سيطرة الترفع الحرورى وإرتفاع المشعرات الالتهابية دون وجود التهاب مفاصل صريح لذا يجب نفي التفكير بالعديد من الأمراض وخاصة الخباثات والانتانات كما يوضح الجدول (١-١).

الجدول (١-١): التشخيص التفريقي لالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى.

التهاب شغاف القلب الجرثومى	-	الانتان
الحمى الرئوية	-	
داء خرمنشة القطة (Bartonella)	-	
داء لايم (Borrelia burgdorferi)	-	
الحمى المالطية	-	
المايكوبلازما	-	
الإبيضاض اللمفاوى الحاد	-	الخباثات
الذئبة الحمامية الجهازية	-	الأمراض الرئوية والتهابية
التهاب الجلد والعضلات	-	
التهاب الأوعية كداء كاوازاكي	-	
التهاب الشرايين العقدي المتعدد	-	
الساركويد	-	
داء كاستلمان	-	
داء كرون	-	أمراض الأمعاء الالتهابية
التهاب الكولون القرعى	-	
حمى بحر الأبيض المتوسط	-	المتلازمات التهابية الذاتية
عوز ميفالونات كيناز	-	
متلازمة الحمى الدورية المرتبطة بمستقبلات TNF	-	
متلازمة ميكل ويلز	-	
المتلازمة العصبية الجلدية المفصلية الطفلية المزمنة	-	
الداء الالتهابى الوليدى المتعدد الجهازى	-	

٨- العلاج

يحتاج الأطفال المصابون بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى للاستشفاء من أجل التشخيص وتقديم العلاج الأولي الذي يتضمن علاج ومراقبة التهاب المفاصل والمراقبة الوثيقة للتظاهرات السريرية خارج المفصلية كالإصابة القلبية والرئوية وفقر الدم وإمكانية حدوث متلازمة تفعيل البالعات. حدث تقدم كبير في علاج التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى خلال الأعوام السابقة نتيجة الدراسات في مجال العوامل المثبطة IL-1 و IL-6 حيث أثبتت هذه الدراسات نتائج جيدة في كفاءة العلاج البيولوجي في علاج التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى إلا أنها لم تشمل المرضى خلال الفترات

الأولى من المعالجة مما لم يقدم معلومات كافية حول الخطة العلاجية المثالية لالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى حديث التشخيص.

٨-١- مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

تعتبر مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الخط الأول فى علاج الأطفال الذين لا يعانون من التظاهرات الشديدة مما يساعد فى السيطرة على الأعراض السريرية الجهازية كالترفع الحرورى والتخفيف من الألم المفصلى والتهاب المفاصل.

تستطيع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وحدها السيطرة على الأعراض الجهازية والتهاب المفاصل إذ يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار الخيارات العلاجية الأخرى وفقاً لشدة التظاهرات الجهازية وشدة التهاب المفاصل وإمكانية حدوث متلازمة تفعيل البالعات.

٨-٢- الستيروئيدات

توصى الجمعية الأمريكية للأمراض الروماتويدية بالبدء بالستيروئيدات إما الوريدية أو الفموية وفقاً لتحمل المريض وتوافر الدواء والتكلفة المادية لعلاج الأطفال الذين لديهم تظاهرات سريرية شديدة والتهاب شغاف القلب ومتلازمة تفعيل البالعات.

يُعطى الميثيل پردنيزولون عن طريق الوريد بجرعة ٣٠ ملغ/كغ/يوم والجرعة القصوى ١ غ/يوم يومياً على مدى ٣ أيام، لكن نظراً للتأثير قصير الأمد للميثيل پردنيزولون يجب أن يستمر العلاج بالبريدلون الفموي بجرعة ١ إلى ٢ ملغ/كغ/يوم والجرعة القصوى ٦٠ ملغ/يوم، كما يمكن البدء بالبريدلون الفموي وفقاً لشدة المرض.

٨-٣- العلاج البيولوجي

٨-٣-١- مثبطات IL-1 و IL-6

تقترح الجمعية الأمريكية للأمراض الروماتويدية البدء المبكر بالعلاج البيولوجي وخاصة Anakinra مع أو دون المشاركة مع الستيروئيدات مما يقلل الحاجة لاستخدام الستيروئيدات أو استخدامها بالجرعات القليلة، لكن تبقى الستيروئيدات الخط الأول لعلاج الأطفال الذين لديهم تظاهرات سريرية شديدة ومتلازمة تفعيل البالعات، كما أكدت على ضرورة إيقاف العلاج البيولوجي خلال ٦ أشهر فى حال حدوث الهجوم تجنباً للتأثيرات الجانبية^(٣٧). يوضح الجدول (٢-١) الأدوية البيولوجية المستخدمة فى علاج التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى

الجدول (٢-١): الأدوية البيولوجية المستخدمة في علاج التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية.

الاسم التجاري	التأثير الجزيئي	آلية التأثير	العمر النصفى	الجرعة
Anakinra	أضداد مستقبلات IL-1	يعدل تأثير IL-1 α و IL-1 β	٣-٦ ساعات	أكثر من ٥٠ كغ: ١٠٠ ملغ/يوم أقل من ٥٠ كغ وأكثر من ١٠ كغ: ٢ ملغ/كغ/يوم أقل من ١٠ كغ: ٤ ملغ/كغ/يوم
Canakinumab	أضداد مستقبلات IL-1 β	يعدل تأثير IL-1 β	٢٥ يوم	٤ ملغ/كغ كل ٤ أسابيع
Rilonacept	أضداد البروتين الرابط لمستقبل IL-1 Fc/IgG1	يعدل تأثير IL-1 α و IL-1 β	٦ أيام	جرعة التحميل ٤,٤ ملغ/كغ ثم ٢,٢ ملغ/كغ/الأسبوع
Tocilizumab	أضداد مستقبلات IL-6	يعدل تأثير IL-6	٦ أيام	أقل من ٣٠ كغ: ١٢ ملغ/كغ كل ١٤ يوم أكثر من ٣٠ كغ: ٨ ملغ/كغ كل ١٤ يوم

تستخدم أغلب الدراسات Anakinra باكرًا في العلاج بينما استخدام مثبطات IL-6 قيد الدراسة. تهدف الدراسات من تطبيق العلاج البيولوجي إلى تثبيط IL-1 و IL-6 وبالتالي منع حدوث التهاب المفاصل المزمن والمخرب لكن أثبت تقرير عن مجموعة دراسات ضمت ٤٦ طفلًا ممن تلقوا العلاج بـ Anakinra في بداية المرض حدوث الهجوع التام لدى ٦٠% منهم بينما استمرت الأعراض الجهازية والمفصلية لدى ٤٠% بينما أثبتت دراسة لمركز واحد حدوث استجابة جيدة لدى ٢٠ طفلًا مصابًا بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية من الأطفال الخاضعين للعلاج البيولوجي بـ Anakinra بالإضافة للعلاجات الأخرى، لكن على الرغم من النتائج الواعدة لهذه الدراسات إلى أنه يوجد انحياز كبير نظرًا أن هذه الدراسات تضم الأطفال الذين يحدث لديهم هجوع دائم بعد عدة أشهر من الإصابة بما يعرف بدورة مرض أحادية الحلقة^(٣٨).

يقدم اتحاد الأبحاث في الأمراض الروماتويدية والتهاب المفاصل لدى الأطفال توصيات جديدة حول بروتوكول علاج التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية التي تدعم البدء المبكر بالعلاج البيولوجي بـ Anakinra مع الجرعات المخفضة من الستيروئيدات أو دونها وإمكانية البدء بالعلاج بـ Tocilizumab في حال عدم حدوث الاستجابة الأولية المرغوبة وذلك بعد ٢٤ إلى ٤٨ ساعة من إيقاف Anakinra أما في حال عدم توفر Tocilizumab يجب انتظار ٥ دورات من العمر النصفى للعلاج المطبق سابقًا قبل البدء بالعلاج البيولوجي طويل الأمد بـ Canakinumab^(٣٩).

تشمل التأثيرات الجانبية الارتكاس الموضعي والألم مكان الحقن لدى المرضى المعالجين بـ Anakinra بينما تعتبر هذه التأثيرات نادرة الحدوث لدى الأطفال المعالجين بـ Canakinumab إضافة لانتان الجهازى ونقص المعتدلات وارتفاع خمائر الكبد.

٨-٣-١-١ Anakinra (Kineret)

يعتبر Anakinra من أضداد مستقبلات IL-1 ويعمل على تعديل تأثير IL-1 α و IL-1 β ويعطى تحت الجلد بجرعة ١ إلى ٢ ملغ/كغ/يوم مع ضرورة رفع الجرعة لدى علاج الأطفال ناقصي الوزن إذ يمكن أن تصل إلى ٥ ملغ/كغ/يوم في حال عدم الحصول على النتائج الجيدة باستخدام الجرعات القليلة كما يوضح الجدول (١-٢).

يستخدم Anakinra كخط أول في علاج الأعراض الجهازية الشديدة والمستمرة خاصة الترفع الحروري. أثبتت دراسة تجريبية عشوائية أن استخدام Anakinra أعطى نتائج إيجابية مقارنة مع placebo أذ بلغ متوسط عدد المفاصل المصابة ١٦ مفصل وبقاء الأعراض الجهازية لدى ٣٧% من المرضى، كما أشار تقرير لمجموعة دراسات فعالية Anakinra في تحسن الأعراض الجهازية والمشعرات الالتهابية لدى ٥٠ إلى ٩٠% من المرضى.

يؤثر Anakinra بشكل أقل فعالية على التهاب المفاصل مقارنة مع الأعراض الجهازية إذ أثبت تقرير لمجموعة من الدراسات تراجع الأعراض المفصلية لدى ٢٥% فقط من المرضى المعالجين بـ Anakinra.

بشكل عام يحقق نصف الأطفال المعالجين بـ Anakinra استجابة جيدة وهجوع تام^(٤٠).

٨-٣-١-٢ Canakinumab

يعتبر Canakinumab مضاد وحيد النسيلة لمستقبلات IL-1 β ويعمل على تعديل تأثير IL-1 β ويعطى بجرعة ١ إلى ٤ ملغ/كغ كل ٤ أسابيع. أثبتت المرحلة الثانية والثالثة من دراسة تجريبية عشوائية شملت ١٩٠ طفلاً خلال متوسط فترة متابعة ٢ سنة أن استخدام Canakinumab أعطى نتائج إيجابية مقارنة مع placebo إذ بلغ متوسط عدد المفاصل المصابة ١٠ مفصل وبقاء الأعراض الجهازية لدى ٢٤% من المرضى بالإضافة لإيقاف العلاج بالستيروئيدات لدى ٣٣% من المرضى^(٤١).

٨-٣-١-٣ Riloncept

يعتبر Riloncept مضاد للبروتين الرابط لمستقبل IL-1 Fc/IgG1 ويعمل على تعديل تأثير IL-1 α و IL-1 β ويعطى بجرعة تحميل ٤,٤ ملغ/كغ ثم ٢,٢ ملغ/كغ/الأسبوع.

أثبتت دراسة تجريبية عشوائية شملت ٧١ طفلاً خلال متوسط فترة متابعة ٢,٥ سنة أن استخدام Rilonacept أعطى نتائج إيجابية مقارنة مع placebo إذ بلغ متوسط عدد المفاصل المصابة ١١ مفصل وبقاء الأعراض الجهازية لدى ٢٠% من المرضى بالإضافة لإيقاف العلاج بالستيروئيدات لدى ٣٣% من المرضى^(٤٢).

٨-٣-١-٤ - Actemra) Tocilizumab

يعتبر Tocilizumab مضاد وحيد النسيلة لمستقبلات IL-6 ويعمل على تعديل تأثير IL-6 ويعطى بجرعة ٨ ملغ/كغ كل ١٤ يوم لعلاج الأطفال الأكثر من ٣٠ كغ وجرعة ١٢ ملغ/كغ كل ١٤ يوم لعلاج الأطفال الأقل من ٣٠ كغ.

يستخدم Tocilizumab في علاج الأطفال بعمر أكبر من سنتين والذين يحققون المعايير السريرية التالية:

- الأعراض الجهازية المستمرة وعدم الاستجابة على العلاج بالستيروئيدات الجهازية لمدة ستة أسابيع على الأقل بجرعة ١ إلى ٢ ملغ/كغ/يوم أو على العلاج بالميتيل پردنيزولون بجرعة ٣٠ ملغ/كغ/يوم.
- الإصابة المفصالية الفعالة في خمسة مفاصل محيطية أو الإصابة المفصالية الفعالة في مفصلين مع استمرار الترفع الحروري.
- استمرار المرض الفعال على الرغم من العلاج بالستيروئيدات الجهازية والميتوتركسات لمدة ثلاثة أشهر على الأقل.

أثبتت المرحلة الأولى من مجموعة من الدراسة التجريبية العشوائية في اليابان شملت ٦٧ طفلاً أن استخدام Tocilizumab بجرعة ٨ ملغ/كغ كل ١٤ يوم أعطى نتائج إيجابية خلال فترة متابعة ٤٨ أسبوع حيث تراجعت التظاهرات الجهازية والمشعرات الالتهابية لدى ٩٠% من المرضى كما أثبتت المرحلة الثالثة من الدراسة خلال متوسط فترة متابعة ٣,٥ سنة استمرار العلاج بـ Tocilizumab لدى ٥٨ طفلاً واستجابة جيدة لدى ٦١% من المرضى بالإضافة لإيقاف العلاج بالستيروئيدات لدى ٣٣% من المرضى^(٤٣).

أثبتت الدراسات في أوروبا وأمريكا الشمالية وأستراليا أن استخدام Tocilizumab بجرعات مرتفعة تصل إلى ١٢ ملغ/كغ كل ١٤ يوم أعطى نتائج إيجابية لدى الأطفال الأقل من ٣٠ كغ خلال فترة متابعة ٥ سنوات إذ بلغ متوسط عدد المفاصل المصابة ٢٠ مفصل وبقاء الأعراض الجهازية لدى ٧٢% من المرضى بالإضافة لإيقاف العلاج بالستيروئيدات لدى ٦٠% من المرضى^(٤٤).

٨-٣-٢ - الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض

استخدمت الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض Methotrexates في علاج المرضى المصابين بالالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية دون إثبات فعاليتها مقارنة مع العلاج البيولوجي.

٨-٣-١-٢-١ Methotrexate

تشير الدراسات إلى انخفاض معدل الاستجابة على العلاج بـ Methotrexate لدى الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي مقارنة مع التهاب المفاصل الأساسي الشبابي قليل ومتعدد المفاصل.

أثبتت دراسة تجريبية عشوائية عدم وجود استجابة سريرية ومخبرية لدى استخدام Methotrexate مقارنة مع placebo بالإضافة لعدم وجود أفضلية للعلاج بـ Methotrexate مقارنة مع Tocilizumab^(٤٥).

٨-٣-٣-٣ TNF- α مثبطات العامل المنخر للورم

لا يوصي اتحاد الأبحاث في الأمراض الروماتويدية والتهاب المفاصل لدى الأطفال باستخدام مثبطات TNF كخط العلاج الأول لدى الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى الفعال والمستمر.

يشير التقرير لمجموعة من الدراسات عدم فعالية Etanercept في علاج الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى مقارنة مع الأنماط الأخرى من التهاب المفاصل الأساسي الشبابي بينما أشار تقرير لمجموعة من الدراسات التي شملت ٨٢ طفلاً حدوث استجابة جيدة لدى ٣٣% من المرضى المعالجين بـ Etanercept، كما أثبتت الدراسات فعالية كل من Infliximab و Adalimumab^(٤٦).

٨-٣-٣-١ (Remicade) Infliximab

يعتبر Infliximab مضاد TNF- α فعال في علاج معظم أشكال التهاب المفاصل الأساسي الشبابي بينما تتراوح معدل الاستجابة لدى علاج الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى ٢٤ إلى ٤٠%^(٤٧).

٨-٤-٤- الحقن ضمن المفصل

على الرغم من أن حقن الستيروئيدات كـ triamcinolone hexatonide ضمن المفصل يعتبر فعال في علاج التهاب المفاصل لكن بشكل أقل فعالية من أنماط التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الأخرى.

٩- السير المرضي والإنذار

تختلف المدة الزمنية للتظاهرات السريرية لالتهاب المفاصل الشبابي الأساسي الجهازي إذ تتراوح المدة الزمنية للترفع الحروري والطفح الجلدي والتهاب التامور من عدة أشهر وحتى سنوات. يوجد العديد من الأنظمة التي تهتم بتصنيف الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي وفقاً لشدة التظاهرات السريرية والإنذار منها:

• JADAS

يعتمد تصنيف JADAS على تقويم الطبيب لشدة الإصابة بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي وتقويم الحالة العامة للطفل من قبل الأهل وعدد المفاصل المصابة بالالتهاب وقيم CRP وقيم ESR.

• الجمعية الأمريكية للأمراض الروماتويدية

يعتمد تصنيف الجمعية الأمريكية للأمراض الروماتويدية على تقويم JADAS ويصنف الأطفال وفقاً لنسبة الاستجابة على العلاج إلى ٣٠% و ٥٠% و ٧٠% و ٩٠% بالإضافة إلى وجود عجز حركي وعدد المفاصل المصابة بتحدد في الحركة وذلك اعتماداً على استبيان CHAQ.

يقسم الأطفال المصابون بالتهاب المفاصل الشبابي الأساسي الجهازي إلى ٣ مجموعات: **دورة المرض أحادية الحلقة** وتضم المرضى الذين يدخلون في هجوع دائم بعد عدة أشهر من الإصابة وهؤلاء يشكلون أكثر من ٤٠% و**دورة المرض متعددة الحلقات** وتضم المرضى الذين يعانون من مرض فعال مع فترات من الهجوع الحقيقي وهؤلاء عددهم قليل نسبياً والمرضى الذين يعانون من **المرض الشديد والدائم** وهؤلاء يشكلون حوالي ٥٠%.

يبلغ معدل الوفيات ٠,٥% ويصل حتى ٨% لدى الإصابة بمتلازمة تفعيل البالعات بينما تعتبر الوفاة بسبب الانتانات أو الإصابة العصبية أو القلبية أو الرئوية نادرة الحدوث. يتأثر العجز الحركي لدى الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازي بشدة التهاب المفاصل أكثر من شدة الأعراض الجهازية، إذ تشمل **العوامل البدئية المنبئة بحدوث التهاب المفاصل المخرب كل من** (٤٨):

- التهاب المفاصل المتعدد
- ارتفاع الصفيحات الشديد
- الترفع الحروري المستمر
- الحاجة لاستخدام الستيروئيدات خلال الستة أشهر الأولى من العلاج.
- العمر الأصغر من ١٨ شهر عند بدء التظاهرات السريرية.
- التهاب مفصل الورك
- طفرات الجين MIF-173*C التي تؤثر على ارتفاع قيم MIF في المصل والسائل المفصلي الذي بدوره يؤدي إلى ضعف الاستجابة على الستيروئيدات واستمرار التظاهرات الجهازية.

• الارتفاع المستمر في قيم D-Dimer

١٠- العوامل المنبئة بالاستجابة الجيدة على العلاج البيولوجي

١٠-١- التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى

دفعت الرغبة في تقليل اختلاطات التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى والحد من التأثيرات الجانبية للعلاجات الدوائية كالمستيرويدات إلى دراسة العوامل المنبئة بالاستجابة الجيدة على العلاج البيولوجي لدى الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى كما يوضح الجدول (١-٣).

شملت العوامل المنبئة بالاستجابة الجيدة على العلاج البيولوجي بـ Anakinra كل مما يلي:

- البدء الباكر بالعلاج البيولوجي مما يزيد من أرجحية هجوع المرض.
- ارتفاع تعداد العدلات عند تشخيص التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى.
- بينما شملت العوامل المنبئة بالاستجابة الضعيفة على العلاج البيولوجي بـ Anakinra كل مما يلي:
- العدد المرتفع من المفاصل المصابة بالالتهاب عند تشخيص التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى

تعتبر البروتينات الالتهابية MRP8/14 و S100A12 من العوامل الهامة في تشخيص التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى والاستجابة على العلاج البيولوجي حيث يعبر MRP8/14 عن فعالية وشدة المرض بينما يستخدم S100A12 في التمييز بين التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى والأمراض الجهازية الأخرى.

تنخفض قيم MRP8/14 و S100A12 بشدة لدى الأطفال الذين حققوا استجابة جيدة على العلاج البيولوجي وتحسن في الأعراض السريرية كما تفيد مراقبة قيم MRP8/14 و S100A12 في البدء بالتخفيض التدريجي وإيقاف العلاج البيولوجي بـ Anakinra.

الجدول (١-٣): العوامل المنبئة بالاستجابة على العلاج البيولوجي لدى الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى.

الدراسة	العلاج البيولوجي	تصميم الدراسة	عدد المرضى	النتائج
Gattorno et al. (٢٠٠٨) (٤٩)	Anakinra	مستقبلية	٢٢	ارتبطت الاستجابة الجيدة على العلاج البيولوجي مع عدد المفاصل المصابة القليل بمتوسط ٣,٥ مفصل بالإضافة لارتفاع تعداد العدلات بمتوسط ١٩,٣ /ملم ^٣
Nigrovic et al. (٢٠١١) (٥٠)	Anakinra	راجعة متعددة المراكز	٤٦	ارتبطت الاستجابة الجيدة على العلاج البيولوجي مع العمر الكبير بمتوسط ١٠,٢ سنة مقارنة مع متوسط ٥,٢ سنة عمر الأطفال الذين لم تحدث لديهم استجابة على العلاج البيولوجي

يلجأ الأطباء إلى تغيير العلاج البيولوجي في العديد من الحالات إما لعدم وجود استجابة جيدة أو عدم توافر العلاج البيولوجي أو التأثيرات الجانبية غير المرغوبة، حيث أشارت دراسة بريطانية أن ٢٣% من الأطفال تلقوا العلاج بنوعين على الأقل و٥% من الأطفال تلقوا العلاج بثلاثة أنواع على الأقل و١%

من الأطفال تلقوا العلاج بأربعة أنواع على الأقل من الأدوية البيولوجية خلال متوسط فترة متابعة ٢,٢ سنة. مما يدعو إلى تحديد العوامل التي تسهم في البدء ومراقبة الاستجابة وإيقاف العلاج البيولوجي كالمشعرات البيولوجية والعلاجية.

تُعرف المشعرات البيولوجية على أنها موجودات سريرية ومخبرية وجينية وشعاعية التي تساهم في تشخيص وتصنيف شدة الإصابة بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي. ذكرت العديد من الدراسات أهمية المشعرات البيولوجية في تقويم الاستجابة على العلاج البيولوجي بـ Etanercept كما يوضح الجدول (٣-١).

أكدت الدراسات أن العوامل المنبئة بالاستجابة الجيدة على العلاج البيولوجي بـ Etanercept تضمنت النتيجة المنخفضة لاستبيان CHAQ وعدم الحاجة للعلاج بالستيروئيدات والعمر الصغير عند التشخيص وتطبيق العلاج البيولوجي لفترة زمنية قصيرة على العكس من استخدام الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض بينما أكدت الدراسات أن إصابة الأطفال بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازي لديهم استجابة أقل مقارنة بالأنماط الأخرى من التهاب المفاصل الأساسي الشبابي على العلاج البيولوجي بـ Etanercept، في حين أظهرت الدراسات أعلى نسبة استجابة على العلاج البيولوجي بـ Etanercept لدى الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي عديد المفاصل.

كل مما سبق يدعم بدء العلاج البيولوجي الباكر بـ Etanercept لدى الأطفال المصابين بجميع أنماط التهاب المفاصل الأساسي الشبابي ما عدا النمط الجهازي.

الجدول (٤-١): العوامل السريرية والمخبرية والعلاجية البدئية المنبئة بالاستجابة على العلاج بـ Etanercept .

الدراسة	تصميم الدراسة	عدد المرضى	النتائج
Geikowski et al. (٢٠١٤) (٥٩)	رقابية حشدية مستقبلية متعددة المراكز	٨٦٣	تضمنت العوامل المنبئة بتحقيق استجابة ٧٠% وفقاً لـ ACR بعد ٦ أشهر من العلاج البيولوجي: - ارتفاع قيم ESR نسبة الأرجحية ١,٠٢ - نتيجة منخفضة لاستبيان CHAQ نسبة الأرجحية ٠,٧ - العمر الصغير عند البدء بالعلاج البيولوجي نسبة الأرجحية ٠,٩٤ - عدم الحاجة للعلاج بالستيروئيدات نسبة الأرجحية ٠,٦٨ - الإصابة بجميع أنماط التهاب المفاصل الأساسي الشبابي ما عدا النمط الجهازي
Kearsley-Fleet et al. (٢٠١٦) (٥٥)	رقابية حشدية مستقبلية متعددة المراكز	٤٩٦	تضمنت العوامل المنبئة بتحقيق استجابة ٩٠% وفقاً لـ ACR بعد سنة من العلاج البيولوجي: - المدة الزمنية القصيرة من المرض نسبة الأرجحية ٠,٩١

- عدم الحاجة للعلاج بالستيروئيدات نسبة الأرجحية ٠,٥٧ - قصة مرضية لالتهاب عنبية العين الأمامي المزمن نسبة الأرجحية ٢,٢٦			
تضمنت العوامل المنبئة بتحقيق استجابة الممتازة مقارنة مع لاستجابة المتوسطة أو الضعيفة بعد ١٥ شهر من العلاج البيولوجي: - نتيجة منخفضة لاستبيان CHAQ نسبة الأرجحية ٠,٤٩ - تطبيق العلاج بالأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض لفترة قصيرة نسبة الأرجحية ٠,٦٤ - العمر الصغير عند بدء المرض نسبة الأرجحية ٠,٩٢	٢٦٢	رقابية حشدية مستقبلية متعددة المراكز	Otten et al. (2011a) ^(٦٠)
العوامل المنبئة وفقاً لخوارزمية الذكاء الصناعي: - عدد المفاصل المصابة بالتهاب - المدة الزمنية من بدء التظاهر السريري وحتى بدء العلاج - تعداد اللبافويات - الوزن	٨٧	راجعة وحيدة المركز	Mo et al. (2020) ^(٦١)
العوامل التي تدل على هجوع المرض: - العمر عند بدء المرض أصغر من ٣,٦ سنوات نسبة الأرجحية ١,٦١ - غياب إصابة مفصل الرسغ نسبة الأرجحية ٢,١٩	١٧٣	راجعة وحيدة المركز	Solari et al. (2013) ^(٦٢)
الأنماط السريرية المنبئة بالاستجابة للعلاج البيولوجي: - حصلت الاستجابة الجيدة على العلاج البيولوجي لدى ٦٥,٥% من الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي وحيد المفصل المستمر و ٢٣,٤% من الأطفال بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي متعدد المفاصل وسليبي العامل الرثياني و ٣٨,٥% من الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل المتعلق بالتهاب المراكز	١٩٧	مستقبلية	Alexeeva et al. (2017) ^(٦٣)
لم تتمكن العوامل التالية من التنبؤ بهجوع المرض سريرياً بعد ٦ أشهر من العلاج البيولوجي: - العمر عند التشخيص - الجنس - نمط التهاب المفاصل الأساسي الشبابي (وحيد المفصل، عديد المفاصل، الجهاز)	٥٨	راجعة وحيدة المركز	Su et al. (2017) ^(٦٤)

- عدد المفاصل المصابة بالالتهاب عند بدء المرض - الفترة الزمنية من التشخيص وحتى البدء بالعلاج - قيم CRP و ESR واستبيان CHAQ لم يوجد اختلاف في IL-12p70 و TNF α و IL-10 و IL-6 و IL-1 β قبل وبعد بدء العلاج البيولوجي Etanercept ، وبين الأطفال الذين حدث لديهم هجوع سريري والذين استمرت لديهم الأعراض.			
---	--	--	--

أشارت دراسة ضمت ٦٢ طفلاً مريضاً بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي عديد المفاصل والذين أنهوا العلاج التجريبي طويل الأمد بـ adalimumab ، إلى إمكانية الوصول إلى استجابة جيدة في ٢٧ مفصلاً JADAS 27 واستجابة ٥٠% وفقاً لـ ACR في الأسابيع ٤ و ٨ و ١٢ و ١٦ بعد البدء بالعلاج البيولوجي. (٦٥)

كما أشارت دراسة أخرى إلى أن الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل المتعلق بالتهاب المراكز والذين لديهم ارتفاع في مؤشر كتلة الجسم تحدث لديهم استجابة قليلة على العلاج البيولوجي بعد سنة من العلاج. (٦٦)

١١ - الدراسات المرجعية

١١-١ - الدراسة التايلاندية (٢٠١٨)

النتائج طويلة الأمد والعوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي في التهاب المفاصل الشبابي الجهازى: تقرير من مركز واحد في تايلاند؛ دراسة سريرية وصفية تحليلية. (٦٧)

للباحثين سيريوسوشا سبونكانابورن، سوفانيوان جافيزيدا، سومارات فيلايوك.

قسم الأمراض الروماتويدية لدى الأطفال، مشفى راماتيبودي، جامعة ماهيدول، تايلاند.

هدفت هذه الدراسة إلى تقييم النتائج طويلة الأمد والعوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي لدى المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى. اختير ٦٤ طفلاً مصاباً بالتهاب المفاصل الشبابي الجهازى في الفترة الزمنية الممتدة من نيسان ١٩٩٧ إلى كانون الثاني ٢٠١٥. شملت متغيرات الدراسة الجنس والعمر عند التشخيص، الفترة الزمنية الممتدة من التشخيص حتى البدء بالعلاج البيولوجي، الإصابة العظمية، الطفح الجلدي، إصابة المصلية، الضخامة الكبدية الطحالية، العلاج الدوائي ومعدل الوفيات وسبب الوفاة إضافة للمضاعفات كمتلازمة تفعيل البالعات والتهاب المشيمية والالتهاب اللاوعائي والداء الخلالي الرئوي والداء النشواني وتشوهات المفاصل، كما أجريت التحاليل المخبرية لجميع مرضى الدراسة وشملت تعداد الكريات البيضاء والخضاب والصفائح الدموية و ESR و CRP ووظائف الكبد والعامل الروماتويدي و ANA. عُرضت خصائص الدراسة في الجدول (١-٥) والجدول (١-٦).

الجدول (٥-١): الخصائص العامة للدراسة التايلاندية.

النسبة المئوية	العدد		
%٤٧	٣٠	ذكور	الجنس
%٥٣	٣٤	إناث	
%١٠٠	٦٤	الترفع الحروري	التظاهرات السريرية
%٩٨,٤	٦٢	التهاب المفاصل	
%٤٨	٣١	التهاب المفاصل المتعدد	
%٤٣	٢٧	التهاب مفصل الرسغ	
%٤٣	٢٧	التهاب مفصل الركبة	
%٣٧	٢٤	التهاب مفصل الكاحل	
%٩	٦	التهاب مفصل الورك	
%٨٠	٥١	الطفح الجلدي	
%٢٦,٦	١٦	الضخامة الكبدية الطحالية	
%١١	٧	التهاب مصليات	
%٨٧,٥	٥٥	الستروئيدات	العلاج
%٨٢	٥٢	ميتوتريكسات	
%٥٣,١	٣٤	البيولوجي	
%٨٩,٧	٢٦	Tocilizumab	العلاج البيولوجي
%١٠,٣	٣	Etanercept	
١٤,٧	٥	Tocilizumab & Etanercept	

الجدول (٦-١): النتائج المخبرية للدراسة التايلاندية.

المتوسط	
١٤,٧٠٠	WBC
%١٠	المعدلات
٥١٦,٥٠٠	الصفائح
٢٩	الهيماتوكريت
٩١	ESR
٨٢	CRP
٧٧	IL-6
%٠	RF
%١١	ANA

كانت النتيجة الأولية للدراسة أن تراوح عمر التشخيص من ٢ إلى ٨ سنوات بمتوسط ٤,٤ سنة كما تراوح زمن المتابعة من ٢ إلى ٦ سنوات بمتوسط ٤,٢ سنة. تحقق الشفاء التام والهجوع لدى ٩ طفلاً بنسبة ١٤% بينما وجد استمرار للأعراض السريري لدى ١٢ طفلاً بنسبة ١٨,٨% وحدثت الوفاة لدى ٣ طفلاً بنسبة ٤,٦% بسبب الإصابة بمتلازمة تفعيل البالعات إضافة للعدوى الانتانية الشديدة بينما مازال ٣٥ طفلاً بنسبة ٥٤,٦% قيد المتابعة. ارتبط العجز الحركي المتوسط إلى الشديد مع إصابة مفصل الورك. تم تطبيق العلاج البيولوجي لدى ٣٤ طفلاً بنسبة ٥٣,١% احتاج منهم ٢٦ طفلاً للعلاج بـ Tocilizumab بنسبة ٨٩% و٣ طفلاً للعلاج بـ Etanercept بنسبة ١١% و ٥ طفلاً للعلاج البيولوجي الثنائي Tocilizumab و Etanercept بنسبة ١٤,٥%.

أثبتت الدراسة أن العوامل البدنية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي هي الجنس خاصة الإناث بنسبة الأرجحية ٥,٩ والعمر عند التشخيص بنسبة أرجحية ٤,٧ والضمامة الكبدية الطحالية بنسبة أرجحية ٥,٩ وإيجابية ANA بنسبة أرجحية ٦,٣ كما يوضح الجدول (١-٧).

الجدول (١-٧): العوامل البدنية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي في الدراسة التايوانية.

P-Value Multivariate Logistic Regression	OR	
٠,٠٠٥	٦,٤	الإناث
٠,٠١٨	٤,٧	العمر عند التشخيص أصغر من ٥ سنوات
٠,٠٢٢	٥,٩	الضمامة الكبدية الطحالية
٠,٠٣١	٦,٣	أيجابية ANA

١١-٢- الدراسة اليونانية (٢٠١٨)

دراسة التهاب المفاصل الشبابي في عصر العلاج البيولوجي: العوامل المنبئة بتقدم المرض والحاجة لتطبيق العلاج البيولوجي؛ دراسة سريرية وصفية تحليلية. (٦٨)

للباحثين بانياتا الابانتي، فلورينتينا تسكاليدو، ماريا تراشانا، وزملاؤهم.

قسم الأمراض المناعية والروماتويدية لدى الأطفال، مشفى ايوكراتسيون، جامعة تسالونيكى، اليونان.

هدفت هذه الدراسة إلى تقويم النتائج طويلة الأمد والحاجة لتطبيق العلاج البيولوجي لدى المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الشبابي في عصر العلاج البيولوجي. اختير ١٢٠ طفلاً مصاباً بالتهاب المفاصل الشبابي في الفترة الزمنية الممتدة من ٢٠٠١ إلى ٢٠١٠.

شملت متغيرات الدراسة العمر والجنس وشدة المرض السريري و JADAS71 ونمط التهاب المفاصل الأساسي الشبابي والإصابة المفصلية والمشعرات المخبرية والعلاج، عُرضت خصائص الدراسة في الجدول (٨-١).

الجدول (٨-١): الخصائص العامة للدراسة اليونانية

الجنس	ذكور	١٧	١٤%
	إناث	١٠٣	٨٦%
متوسط العمر عند التشخيص		٣,٥ سنة	
متوسط الفترة الزمنية من ظهور الأعراض والتشخيص		٢ شهر	
JADAS 71 عند التشخيص		٩,٥	
JADAS 71 عند آخر فحص سريري		٠	
معايير ILAR	التهاب المفاصل قليل المفاصل المستمر	٤٢	٣٥%
	التهاب المفاصل قليل المفاصل الممتد	٢٧	٢٢,٥%
	التهاب المفاصل عديد المفاصل إيجابي العامل الرثياني	٠	٠%
	التهاب المفاصل عديد المفاصل سلبي العامل الرثياني	٣٣	٢٧,٥%
	التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهاز	٨	٦,٦٧%
	التهاب المفاصل المتعلق بالتهاب الممرات	٤	٣,٣٣%
	التهاب المفاصل الصدفي	٦	٥%
	متوسط عدد الزيارات	٢٧	
متوسط سنوات المتابعة		٨ سنوات	
التهاب عنيفة العين المرتبط بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي		٢٦	٢٢%
ANA إيجابي		٦٨	٥٦,٧%
العلاج	الستيرويدات داخل المفصل	٩٤	٧٨%
	الستيرويدات الجهازية	٩٢	٧٦,٧%
	DMARDs	١١٦	٩٦,٧%
	العلاج البيولوجي	٤٩	٤٠,٨%

كانت النتيجة الأولية للدراسة أن المشعرات البدئية المنبئة بالحاجة لتطبيق العلاج البيولوجي كل من القياس JADAS71 أكبر من ٩ عند التشخيص وإصابة الأطراف العلوية والكاحل خلال أول ٦ أشهر من التشخيص. أكدت الدراسة تراجع القياس JADAS71 ومشعر العجز الحركي وتحققت الاستجابة الجيدة والهجوم لدى ٢٥% من المرضى.

الجزء العملي
الخبره العملي

الفصل الأول

أهداف البحث والتصميم والمواد والطرائق

١-١ - سؤال البحث:

- ما هي التظاهرات السريرية والمخبرية البدئية لدى مرضى التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى؟
- هل توجد علاقة بين التظاهرات السريرية والمخبرية البدئية مع الحاجة لتطبيق العلاج البيولوجي؟
- ما هي العوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي في التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى؟

١-٢ - هدف البحث:

- تحديد التظاهرات السريرية والمخبرية البدئية لدى مرضى التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى.
- تحديد العلاقة بين التظاهرات السريرية والمخبرية البدئية مع الحاجة لتطبيق العلاج البيولوجي.
- تحديد العوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي في التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى.

١-٣ - منهج البحث وأدواته:

- ١-٣-١ - تصميم الدراسة: دراسة رقابية تحليلية حالة شاهد.
- ١-٣-٢ - عينة الدراسة: بلغ عدد المشاركين فيها ٨٢ طفلاً من شعبة الأمراض العامة قسم الأمراض الروماتويدية لدى الأطفال والعيادات الخاصة بها في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق وهم المحققون لمعايير القبول في الدراسة وذلك في الفترة الممتدة بين ١/١/٢٠١٥ و ٣١/١٢/٢٠٢١ بعد الموافقة الخطية من ذويهم على إدخالهم في الدراسة وكانت معايير القبول والاستبعاد كما يأتي:

معايير القبول

١. الأطفال الذين شُخص لديهم التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى وفقاً لتصنيف ILAR.
٢. الأطفال الذين تتراوح أعمارهم من شهر وحتى ١٤ سنة.
٣. الالتزام بالخطة العلاجية والمتابعة.

معايير الاستبعاد

١. الأطفال الذين أعمارهم أصغر من شهر وأكبر من ١٤ سنة.
٢. الأطفال غير الملتزمين بالمتابعة الدورية.

١-٣-٣- متغيرات الدراسة:

- العمر عند التشخيص (مقدراً بالسنوات، أصغر من ٦ سنوات، أكبر من ٥ سنوات)
- الجنس (ذكر، أنثى)
- الفترة الزمنية بين بدء التظاهرات الجهازية والبدء بالعلاج (عدد الأيام)
- التهاب المفاصل (عدد المفاصل، المفصل المصاب)
- الارتفاع الحروري (عدد الأيام)
- الطفح الجلدي
- ضخامة العقد اللمفاوية (توضع ضخامة العقد اللمفاوية)
- الضخامة الطحالية (القياس)
- الضخامة الكبدية (القياس)
- التهاب المصلیات (التهاب التامور، التهاب الجنب)
- الاختلاطات (متلازمة تفعيل البالعات)
- تعداد الكريات البيضاء (كرية/ملم^٣، طبيعي، منخفض، مرتفع)
- خضاب الدم (غ/دل، طبيعي، منخفض)
- تعداد الصفيحات (/ملم^٣، طبيعي، منخفض، مرتفع)
- CRP (ملغ/دل، طبيعي، مرتفع)
- ESR (ملم/ساعة، طبيعي، مرتفع)
- الفيريتين (نانوغرام/مل، طبيعي، مرتفع)
- الفبرينوجين (ملغ/دل، طبيعي، مرتفع)
- D-Dimer (نانوغرام/مل، طبيعي، مرتفع)
- العامل الرثياني (وحدة دولية/مل، طبيعي، مرتفع)
- ANA (إيجابي، سلبي)
- العلاج بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (عدد الأيام)
- العلاج بالبريدلون الفموي (عدد الأيام، الجرعة العلاجية)
- العلاج بالمتيل بردنزولون الوريدي (عدد الأيام، الجرعة العلاجية)
- العلاج بـMethotrexate (عدد الأيام، الجرعة العلاجية)
- العلاج البيولوجي (Actemra، Remicade)

١-٤ - الطرائق والمواد:

أُجريت دراسة رقابية تحليلية حالة شاهد شملت 82 طفلاً مصاباً بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى ممن حققوا معايير القبول ومن الأطفال المقبولين في شعبة الأمراض العامة قسم الأمراض الروماتويدية لدى الأطفال في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق. وضع تشخيص التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى اعتماداً على تصنيف ILAR الذي يعتمد على وجود معيارين كبيرين هما التهاب المفاصل والارتفاع الحروري المستمر لفترة زمنية لا تقل عن الأسبوعين إضافة إلى وجود إحدى المعايير الصغرى كالطفح الجلدي أو ضخامة العقد اللمفاوية المعممة أو الضخامة الكبدية الطحالية أو التهاب المصلية كالتهاب التامور أو الجنب.

سُجل العمر عند التشخيص وصُنّف إلى أصغر وأكبر من ٦ سنوات وفقاً لمتوسط العمر في الدراسة كما سجلت التظاهرات السريرية البدئية عند التشخيص كالارتفاع الحروري وعدد أيامه والتهاب المفاصل وعدد المفاصل المصابة والطفح الجلدي وضخامة العقد اللمفاوية ومكانها والضخامة الكبدية الطحالية والتهاب المصلية كالتهاب التامور والجنب والبريتوان والاختلاطات كمتلازمة تفعيل البالعات.

كما سجلت الموجودات المخبرية البدئية عند التشخيص كتعداد الكريات البيضاء وخضاب الدم وتعداد الصفيحات الدموية و CRP و ESR والفريتين والفبرينوجين و D-Dimer والعامل الروماتويدي و ANA.

خضع الأطفال للخطة العلاجية المتبعة في مشفى الأطفال الجامعي التي تعتمد على بدء العلاج بمضادات الالتهاب اللاستيرويدية لدى الأطفال الذين لا يعانون من تظاهرات سريرية شديدة ثم بدء العلاج بالبريدلون الفموي أو الجهازى بجرعة ١ إلى ٢ ملغ/كغ/يوم والجرعة القصوى ٦٠ ملغ/يوم لدى الأطفال غير المستجيبين على مضادات الالتهاب اللاستيرويدية كما يمكن بدء العلاج بميتيل بريدلون عن طريق الوريد بجرعة ٣٠ ملغ/كغ/يوم والجرعة القصوى ١ غ/يوم يومياً على مدى ٣ أيام لدى الأطفال الذين لديهم تظاهرات سريرية شديدة كمتلازمة تفعيل البالعات. كما خضع الأطفال الذين لديهم التهاب مفاصل شديد إلى للعلاج بـ Methotrexate بجرعة ١٠ ملغ/م^٢ أسبوعياً.

اعتمد تطبيق العلاج البيولوجي على المعايير التالية:

- الأعراض الجهازية المستمرة وعدم الاستجابة على العلاج بالستيروئيدات الجهازية .
- استمرار المرض الفعال على الرغم من العلاج بالستيروئيدات الجهازية لمدة ثلاثة أشهر على الأقل.
- النكس السريري والمخبري أثناء العلاج بالستيروئيدات الجهازية.

اختير العلاج البيولوجي وفقاً لتوفره في مشفى الأطفال وتضمن كل من Tocilizumab (Actemra) وهو مضاد وحيد النسيلة لمستقبلات IL-6 أُعطي بجرعة ٨ ملغ/كغ كل ١٤ يوم الجرعة لدى علاج الأطفال الأكثر من ٣٠ كغ وبجرعة ١٢ ملغ/كغ كل ١٤ يوم لعلاج الأطفال الأقل من ٣٠ كغ

بالإضافة إلى Infiximab (Remicade) وهو مضاد $TNF-\alpha$ أُعطي بجرعة ٥-١٠ ملغ/كغ كل ٤ أسابيع.

صُنِفَ الأطفال اعتمادًا على تطبيق العلاج البيولوجي إلى مجموعتي الحالة والشاهد إذ ضمت مجموعة الحالة الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى والذين طبقوا العلاج البيولوجي بينما ضمت مجموعة الشاهد الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى والذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي إذ اعتبرت مجموعة الشاهد كشاهد داخلي ثم دُرست الفروق الإحصائية في التظاهرات السريرية والمخبرية بين المجموعتين كما دُرست العوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي.

١-٥ - التحليل الإحصائي:

وصلنا إلى التحليل الإحصائي المطلوب على مرحلتين:

- **أولاهما جمع البيانات:** حيث أدرجت استمارات ورقية في سجلات المرضى ثم تعبئة المتغيرات ثم إدخال البيانات إلى الحاسوب على شكل جدول إلكتروني spreadsheet excel.
- **وثانيتهما مرحلة المعالجة الإحصائية:** لُخصت الخصائص العامة ومخرجات الدراسة باستخدام الأعداد الإجمالية والنسب المئوية للمتغيرات الاسمية والفئوية إضافة إلى المتوسط والانحراف المعياري للمتغيرات العددية. تم التوصل إلى التحليل الإحصائي المطلوب باستخدام برنامج SPSS v.25 لتطبيق جميع الاختبارات الإحصائية عند مستوى ثقة $P=0.05$. تم تطبيق عدة اختبارات فروق إحصائية لاختبار فرضيات البحث وفقا لنوع المتغير المدروس ونوع المقارنة المطلوبة منها اختبار Shapiro-Wilk لتقويم طبيعية التوزع واختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بين التظاهرات السريرية والمخبرية وتطبيق العلاج البيولوجي واختبار Mann-Whitney لتقويم وجود اختلاف احصائي في متوسط القيم المخبرية وفقًا لتطبيق العلاج البيولوجي واختبار Binary Logistic Regression Analysis لتقويم العوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي في التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى.

الفصل الثاني

النتائج

Results

٢-١-١ الخصائص العامة للمشاركين

بلغ عدد الأطفال المشاركين في البحث ٨٢ طفلاً خلال فترة متابعة ستة سنوات لم يتغيب فيها أي طفل عن المتابعة. تم توزيع الأطفال وفقاً لتطبيق العلاج البيولوجي إلى مجموعتي الحالة والشاهد إذ ضمت المجموعة الحالة الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وعددهم ٣١ طفلاً بنسبة ٣٨% بينما ضمت مجموعة الشاهد الأطفال الذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي وعددهم ٥١ طفلاً بنسبة ٦٢%.

٢-١-٢ العمر عند التشخيص

تراوح العمر عند التشخيص من ١١ شهر إلى ١٣ سنة بمتوسط 3 ± 6 سنوات. لا يوجد اختلاف احصائي بين متوسط العمر عند التشخيص وتطبيق العلاج البيولوجي بدلالة $P\text{-Value} > 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-١).

الجدول (٢-١): مقارنة متوسط العمر وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		العمر
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
+0.1	٦,٣	٣,١	٥,٣	٢,٩	٦	٣	

+Mann-Whitney Test.

بلغ عدد الأطفال الذين أعمارهم أصغر من ٦ سنوات ٤٣ طفلاً بنسبة ٥٢% بينما بلغ عدد الأطفال الذين أعمارهم أكبر من ٦ سنوات ٣٩ طفلاً بنسبة ٤٨%. لا يوجد اختلاف احصائي بين المجموعات العمرية وتطبيق العلاج البيولوجي بدلالة $P\text{-Value} > 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٢).

الجدول (٢-٢): مقارنة المجموعات العمرية وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		العمر
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*, ٢	%٤٧	٢٤	%٦١	١٩	%٥٢	٤٣	أصغر من ٦ سنوات
	%٥٣	٢٧	%٣٩	١٢	%٤٨	٣٩	أكبر من ٦ سنوات

*Chi-Square Test.

٢-١-٢- الجنس

بلغ عدد الأطفال الذكور ٣٦ طفلاً بنسبة ٤٤% وعدد الأطفال الإناث ٤٦ طفلةً بنسبة ٥٦% مع أرجحية أعلى لإصابة الإناث بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى بمعدل ١,٢. بلغ عدد الإناث اللواتي طبّقن العلاج البيولوجي ٢٢ طفلة بنسبة ٧١% من مجمل الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي بقيمة أعلى من الإناث اللواتي لم يطبقن العلاج البيولوجي إذ بلغ عددهن ٢٤ طفلة بنسبة ٤٧% من مجمل الأطفال الذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٣).

الجدول (٢-٣): مقارنة الجنس وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		الجنس
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.03	٥٣%	٢٧	٢٩%	٩	٤٤%	٣٦	الذكور
	٤٧%	٢٤	٧١%	٢٢	٥٦%	٤٦	الإناث

*Chi-Square Test.

٢-٢- التظاهرات السريرية

٢-٢-١- الترفع الحروري

تظاهر التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى بالترفع الحروري لدى جميع المرضى إذ تراوح عدد أيام الترفع الحروري من ١٥ يوم إلى ٣٦٥ يوم بما يعادل سنة بمتوسط 10 ± 77 يوم. بلغ متوسط أيام الترفع الحروري لدى الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي 12 ± 88 يوماً بقيمة أكبر من الأطفال الذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي

لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٤).

الجدول (٢-٤): مقارنة متوسط عدد أيام الترفع الحروري وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+0.03	٩	٧١	١٢	١١١	١٠	٧٧	أيام الترفع الحروري

+Mann-Whitney Test.

٢-٢-٢ - التهاب المفاصل

تظاهر التهاب المفاصل الأساسي الشبابي بالتهاب مفاصل لدى جميع المرضى إذ تراوح عدد المفاصل المصابة من ٢ إلى ١٢ مفاصل بمتوسط $2,8 \pm 6,2$ مفصل.

بلغ متوسط عدد المفاصل المصابة لدى الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي $2,9 \pm 7,1$ مفصلاً بقيمة أكبر من الأطفال الذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي.

لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٥).

الجدول (٢-٥): مقارنة متوسط عدد المفاصل المصابة وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		عدد المفاصل المصابة
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
$+0.03$	٢,٦	٥,٧	٢,٩	٧,١	٢,٨	٦,٢	

+Mann-Whitney Test.

بيّنت الدراسة أن أشيع المفاصل المصابة هي مفصل الركبة إذ بلغ عدد الأطفال المصابين بالتهاب مفصل الركبة ٧٨ طفلاً بنسبة ٩٥%. لا يوجد اختلاف إحصائي بين مكان المفصل المصاب وتطبيق العلاج البيولوجي بدلالة $P\text{-Value} > 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٦).

الجدول (٢-٦): مقارنة مكان المفصل المصاب وتطبيق العلاج البيولوجي.

P- Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		مكان المفصل	
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	المصاب	
*0.1	٨%	٤	٠%	٠	٥%	٤	لا	الركبة
	٩٢%	٤٧	١٠٠%	٣١	٩٥%	٧٨	نعم	
*0.9	٤٣%	٢٢	٤٢%	١٣	٤٣%	٣٥	لا	الرسغ
	٥٧%	٢٩	٥٨%	١٨	٥٧%	٤٧	نعم	
*0.09	٥١%	٢٦	٣٢%	١٠	٤٤%	٣٦	لا	الكاحل
	٤٩%	٢٥	٦٨%	٢١	٥٦%	٤٦	نعم	
*0.1	٥٣%	٢٧	٣٥%	١١	٤٦%	٣٨	لا	المرفق
	٤٧%	٢٤	٦٥%	٢٠	٥٤%	٤٤	نعم	
*0.6	٧٨%	٤٠	٧٤%	٢٣	٧٧%	٦٣	لا	السلاميات
	٢٢%	١١	٢٦%	٨	٢٣%	١٩	نعم	
*0.2	٨٤%	٤٣	٧٤%	٢٣	٨٠%	٦٦	لا	الورك
	١٦%	٨	٢٦%	٨	٢٠%	١٦	نعم	
*0.1	٩٢%	٤٧	٨١%	٢٥	٨٨%	٧٢	لا	العمود الرقبي
	٨%	٤	١٩%	٦	١٢%	١٠	نعم	

*0.6	%٩٤	٤٨	%٩٧	٣٠	%٩٥	٧٨	لا	الكتف
	%٦	٣	%٣	١	%٥	٤	نعم	
*0.6	%٩٤	٤٨	%٩٧	٣٠	%٩٥	٧٨	لا	الفكي الصدغي
	%٦	٣	%٣	١	%٥	٤	نعم	

*Chi-Square Test.

٢-٢-٣- الطفح الجلدي

تظاهر التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازي بالطفح الجلدي لدى ٣٠ طفلاً بنسبة ٣٧% بينما لم يحدث الطفح الجلدي لدى ٥٢ طفلاً بنسبة ٦٣%.
بلغ عدد الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وتظاهر لديهم الطفح الجلدي ٩ طفلاً بنسبة ٢٩%، بقيمة أقل من الأطفال الذين تظاهر لديهم الطفح الجلدي ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، لم يكن لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} > 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٧).

الجدول (٢-٧): مقارنة التظاهر السريري البدني بالطفح الجلدي وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		الطفح الجلدي
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.2	%٥٩	٣٠	%٧١	٢٢	%٦٣	٥٢	لا
	%٤١	٢١	%٢٩	٩	%٣٧	٣٠	نعم

*Chi-Square Test.

٢-٢-٤- ضخامة العقد اللمفاوية

تظاهر التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازي بضخامة العقد اللمفاوية لدى ٤٧ طفلاً بنسبة ٥٧% بينما لم تحدث ضخامة العقد اللمفاوية لدى ٣٥ طفلاً بنسبة ٤٣%.
بلغ عدد الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وتظاهرت لديهم ضخامة العقد اللمفاوية ١٢ طفلاً بنسبة ٣٩%، بقيمة أقل من الأطفال الذين تظاهرت لديهم ضخامة العقد اللمفاوية ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٨).

الجدول (٢-٨): مقارنة التظاهر السريري البدني بضخامة العقد اللمفاوية وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		ضخامة العقد اللمفاوية
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.008	%٣١	١٦	%٦١	١٩	%٤٣	٣٥	لا
	%٦٩	٣٥	%٣٩	١٢	%٥٧	٤٧	نعم

*Chi-Square Test.

بيّنت الدراسة أن أشيع العقد للمفاوية المتضخمة هي العقد للمفاوية الرقبية إذ بلغ عدد الأطفال المصابين بضخامة العقد للمفاوية الرقبية ٤٠ طفلاً بنسبة ٤٩% يليها العقد للمفاوية الإبطية لدى ٣٢ طفلاً بنسبة ٣٩% ثم العقد للمفاوية المغبئية لدى ٣٠ طفلاً بنسبة ٣٧%.

بلغ عدد الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وتظاهرت لديهم ضخامة العقد للمفاوية الرقبية ٩ طفلاً بنسبة ٢٩%، بقيمة أقل من الأطفال الذين تظاهرت لديهم ضخامة العقد للمفاوية الرقبية ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، كما بلغ عدد الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وتظاهرت لديهم ضخامة العقد للمفاوية المغبئية ٦ طفلاً بنسبة ١٩%، بقيمة أقل من الأطفال الذين تظاهرت لديهم ضخامة العقد للمفاوية المغبئية ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٩).

بينما بلغ عدد الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وتظاهرت لديهم ضخامة العقد للمفاوية الإبطية ١٠ طفلاً بنسبة ٣٢%، بقيمة أقل من الأطفال الذين تظاهرت لديهم ضخامة العقد للمفاوية الإبطية ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، لم يكن لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} > 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٩).

الجدول (٢-٩): مقارنة التظاهر السريري البدني بمكان ضخامة العقد للمفاوية وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		مكان ضخامة العقد للمفاوية	
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد		
*0.005	٣٩%	٢٠	٧١%	٢٢	٥١%	٤٢	لا	الرقبية
	٥١%	٣١	٢٩%	٩	٤٩%	٤٠	نعم	
*0.3	٥٧%	٢٩	٦٨%	٢١	٦١%	٥٠	لا	الإبطية
	٤٣%	٢٢	٣٢%	١٠	٣٩%	٣٢	نعم	
*0.01	٣٩%	٢٠	٨١%	٢٥	٥٣%	٥٢	لا	المغبئية
	٥١%	٣١	١٩%	٦	٣٧%	٣٠	نعم	

*Chi-Square Test.

٢-٢-٥ - الضخامة الطحالية

تظاهر التهاب المفاصل الأساسي الشبابي بالجهاز بالاضخامة الطحالية لدى ١٠ طفلاً بنسبة ١٢% بينما لم تحدث الضخامة الطحالية لدى ٧٢ طفلاً بنسبة ٨٨%.

بلغ عدد الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وتظاهرت لديهم الضخامة الطحالية ٤ طفلاً بنسبة ١٣%، بقيمة أكبر من الأطفال الذين تظاهرت لديهم الضخامة الطحالية ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، لم يكن لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} > 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-١٠).

الجدول (٢-١٠): مقارنة التظاهر السريري البدني بالاضخامة الطحالية وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		الضخامة الطحالية
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.9	%٨٨	٤٥	%٨٧	٢٧	%٨٨	٧٢	لا
	%١٢	٦	%١٣	٤	%١٢	١٠	نعم

*Chi-Square Test.

تراوحت الضخامة الطحالية من ٢ سم إلى ٤ سم بمتوسط $٠,٧ \pm ٣$ سم تحت الحافة الضلعية اليسرى.

لا يوجد اختلاف احصائي بين متوسط الضخامة الطحالية وتطبيق العلاج البيولوجي بدلالة P-Value > 0.05 كما يوضح الجدول (٢-١١).

الجدول (٢-١١): مقارنة متوسط الضخامة الطحالية وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		الضخامة الطحالية
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+ 0.7	٠,٨	٣	٠,٥	٣,٢	٠,٧	٣	الضخامة الطحالية

+Mann-Whitney Test.

٢-٢-٦ - الضخامة الكبدية

تظاهر التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية بالضخامة الكبدية لدى ٢٧ طفلاً بنسبة ٣٣% بينما لم تحدث الضخامة الكبدية لدى ٥٥ طفلاً بنسبة ٦٧%.

بلغ عدد الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وتظاهرت لديهم الضخامة الكبدية ١٠ طفلاً بنسبة ٣٢%، بقيمة أقل من الأطفال الذين تظاهرت لديهم الضخامة الكبدية ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، لم يكن لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة P-Value > 0.05 كما يوضح الجدول (٢-١٢).

الجدول (٢-١٢): مقارنة التظاهر السريري البدني بالضخامة الكبدية وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		الضخامة الكبدية
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.9	%٦٧	٣٤	%٦٨	٢١	%٦٧	٥٥	لا
	%٣٣	١٧	%٣٢	١٠	%٣٣	٢٧	نعم

*Chi-Square Test.

تراوحت الضخامة الكبدية من ٢ سم إلى ٨ سم بمتوسط 3.5 ± 1.6 سم تحت الحافة الضلعية اليمنى. لا يوجد اختلاف احصائي بين متوسط الضخامة الكبدية عند التشخيص مع تطبيق العلاج البيولوجي بدلالة $P\text{-Value} > 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-١٣).

الجدول (٢-١٣): مقارنة متوسط الضخامة الكبدية وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		الضخامة الكبدية
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+0.2	١,٧	3.8	1.2	٣	١,٦	٣,٥	

+Mann-Whitney Test.

٢-٢-٧- التهاب التامور

تظاهر التهاب المفاصل الأساسي الشبابي بالتهاب التامور لدى ٧ طفلاً بنسبة ٨% بينما لم يحدث التهاب التامور لدى ٧٥ طفلاً بنسبة ٩٢%.

لم يتظاهر أي طفل ممن طبقوا العلاج البيولوجي بالتهاب التامور بينما بلغ عدد الأطفال الذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي وتظاهر لديهم التهاب التامور ٧ طفلاً بنسبة ١٤%.

لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-١٤).

الجدول (٢-١٤): مقارنة التظاهر السريري البدئي بالتهاب التامور وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		التهاب التامور
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.03	٨٦%	٤٤	١٠٠%	٣١	٩٢%	٧٥	لا
	١٤%	٧	٠%	٠	٨%	٧	نعم

*Chi-Square Test.

٢-٢-٨- التهاب الجنب

تظاهر التهاب المفاصل الأساسي الشبابي بالتهاب الجنب لدى ٥ طفلاً بنسبة ٦% بينما لم يحدث التهاب الجنب لدى ٧٧ طفلاً بنسبة ٩٤%.

لم يتظاهر أي طفل ممن طبقوا العلاج البيولوجي بالتهاب الجنب بينما بلغ عدد الأطفال الذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي وتظاهر لديهم التهاب الجنب ٥ طفلاً بنسبة ١٠%.

لم يكن لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} > 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-١٥).

الجدول (٢-١٥): مقارنة التظاهر السريري البدني بالتهاب الجنب وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		التهاب الجنب
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.07	٩٠%	٤٦	١٠٠%	٣١	٩٤%	٧٧	لا
	١٠%	٥	٠%	٠	٦%	٥	نعم

*Chi-Square Test.

٢-٢-٩ - متلازمة تفعيل البالعات

تظاهر التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية بمتلازمة تفعيل البالعات لدى ٧ طفلاً بنسبة ٨% بينما لم تحدث متلازمة تفعيل البالعات لدى ٧٥ طفلاً بنسبة ٩٢%.

بلغ عدد الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وتظاهرت لديهم متلازمة تفعيل البالعات طفلاً واحداً فقط بنسبة ٣%، بقيمة أقل من الأطفال الذين تظاهرت لديهم متلازمة تفعيل البالعات ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، لم يكن لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} > 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-١٦).

الجدول (٢-١٦): مقارنة التظاهر السريري البدني بمتلازمة تفعيل البالعات وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		متلازمة تفعيل البالعات
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.2	٨٨%	٤٥	٩٧%	٣٠	٩٢%	٧٥	لا
	١٢%	٦	٣%	١	٨%	٧	نعم

*Chi-Square Test.

٢-٣-٢ - التظاهرات المخبرية

٢-٣-١ - تعداد الكريات البيضاء

كان تعداد الكريات البيضاء مرتفعاً لدى ٤٧ طفلاً بنسبة ٥٧% بينما كان تعداد الكريات البيضاء طبيعي لدى ٣٣ طفلاً بنسبة ٤٠% ومنخفض لدى طفلان بنسبة ٢%.

بلغ عدد الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وتظاهر لديهم ارتفاع تعداد الكريات البيضاء ١٢ طفلاً بنسبة ٣٩%، بقيمة أقل من الأطفال الذين تظاهر لديهم ارتفاع تعداد الكريات البيضاء ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-١٧).

ثن

الجدول (٢-١٧): مقارنة القيم المخبرية البدنية لتعداد الكريات البيضاء وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		تعداد الكريات البيضاء
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.008	٢٧%	١٤	٦١%	١٩	٤٠%	٣٣	طبيعي
	٤%	٢	٠%	٠	٢%	٢	منخفض
	٦٩%	٣٥	٣٩%	١٢	٥٧%	٤٧	مرتفع

*Chi-Square Test.

تراوح تعداد الكريات البيضاء من ٢٧٠٠ كرية/ملم^٣ إلى ٢٥٦٠٠ كرية/ملم^٣ بمتوسط ١٨,٢٧٠ ± ٢,٧٩١ كرية/ملم^٣.

بلغ متوسط تعداد الكريات البيضاء لدى الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي ١١,٤٩٠ كرية/ملم^٣ بقيمة أقل من الأطفال الذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي.

لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-١٨).

الجدول (٢-١٨): مقارنة متوسط تعداد الكريات البيضاء وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		تعداد الكريات البيضاء
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+0.001	٣,٤٥٣	٢٢,٣٩١	٦,٢٢٨	١١,٤٩٠	٢,٧٩١	١٨,٢٧٠	

+Mann-Whitney Test.

٢-٣-٢ - خضاب الدم

كان خضاب الدم منخفضاً لدى ٧٠ طفلاً بنسبة ٨٥% بينما كان خضاب الدم طبيعي لدى ١٢ طفلاً بنسبة ١٥%.

بلغ عدد الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وتظاهر لديهم انخفاض خضاب الدم ٢٠ طفلاً بنسبة ٦٥%، بقيمة أقل من الأطفال الذين تظاهر لديهم انخفاض خضاب الدم ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-١٩).

الجدول (٢-١٩): مقارنة القيم المخبرية البدئية لخضاب الدم وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		خضاب الدم
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.001	٢%	١	٣٥%	١١	١٥%	١٢	طبيعي
	٩٨%	٥٠	٦٥%	٢٠	٨٥%	٧٠	منخفض

*Chi-Square Test.

تراوحت قيم خضاب الدم من ٦,٣ غ/دل إلى ١٢ غ/دل بمتوسط $9,3 \pm 1,3$ غ/دل. بلغ متوسط خضاب الدم لدى الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي ١٠ غ/دل بقيمة أعلى من الأطفال الذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي، لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢٠-٢).

الجدول (٢٠-٢): مقارنة متوسط خضاب الدم وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		خضاب الدم
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+ 0.001	١,١	٨,٨	١,٢	١٠	١,٣	٩,٣	

+Mann-Whitney Test.

٢-٣-٣- تعداد الصفائح

كان تعداد الصفائح مرتفعاً لدى ٤٠ طفلاً بنسبة ٤٩% بينما كان تعداد الصفائح طبيعي لدى ٤٠ طفلاً بنسبة ٤٩% ومنخفض لدى ٢ طفلاً بنسبة ٢%. بلغ عدد الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وتظاهر لديهم ارتفاع تعداد الصفائح ٨ طفلاً بنسبة ٢٦%، بقيمة أقل من الأطفال الذين تظاهر لديهم ارتفاع تعداد الصفائح ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢١-٢).

الجدول (٢١-٢): مقارنة القيم المخبرية البدنية لتعداد الصفائح وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		تعداد الصفائح
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.001	٣٣%	١٧	٧٤%	٢٣	٤٩%	40	طبيعي
	٤%	٢	٠%	٠	٢%	2	منخفض
	٦٣%	٣٢	٢٦%	٨	٤٩%	٤٠	مرتفع

*Chi-Square Test.

تراوح تعداد الصفحات من ٤٢ ألف/ملم^٣ إلى مليون/ملم^٣ بمتوسط ٤٦٨ ألف±٢٠٦ ألف/ملم^٣. بلغ متوسط تعداد الصفحات لدى الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي ٣٨٩ ألف/ملم^٣ بقيمة أقل من الأطفال الذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي، لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٢٢).

الجدول (٢-٢٢): مقارنة متوسط تعداد الصفحات وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		تعداد الصفحات
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+ 0.002	٢١٠,٠٠٠	٥١٦,٠٠٠	١٧٤,٠٠٠	٣٨٩,٠٠٠	٢٠٥,٠٠٠	٤٦٨,٠٠٠	

+Mann-Whitney Test.

CRP -4-٣-٢

كانت قيم CRP مرتفعة لدى ٧٥ طفلاً بنسبة ٩٢% بينما كانت قيم CRP طبيعية لدى ٧ طفلاً بنسبة ٨%.

بلغ عدد الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وكان لديهم ارتفاع CRP ٢٧ طفلاً بنسبة ٨٧% بقيمة أقل من الأطفال الذين كان لديهم ارتفاع CRP ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، لم يكن لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} > 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٢٣).

الجدول (٢-٢٣): مقارنة القيم المخبرية البدنية لـ CRP وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		CRP
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.2	٦%	٣	١٣%	٤	٨%	٧	طبيعي
	٩٤%	٤٨	٨٧%	٢٧	٩٢%	٧٥	مرتفع

*Chi-Square Test.

تراوحت قيم CRP من ٠,٠٢ ملغ/دل إلى ٢٧١ ملغ/دل بمتوسط ٥٥±٦٤ ملغ/دل. بلغ متوسط قيم CRP لدى الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي ٤٠ ملغ/دل بقيمة أقل من الأطفال الذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي، لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٢٤).

الجدول (٢٤-٢): مقارنة متوسط قيم CRP وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		CRP
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+ 0.006	٧١	٨٠	٣٢	٤٠	٥٥	٦٤	

+Mann-Whitney Test.

ESR -5-3-2

كانت قيم ESR مرتفعة لدى ٧٥ طفلاً بنسبة ٩٢% بينما كانت قيم ESR طبيعية لدى ٧ طفلاً بنسبة ٨%.

بلغ عدد الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وكان لديهم ارتفاع ESR ٢٧ طفلاً بنسبة ٨٧% بقيمة أقل من الأطفال الذين كان لديهم ارتفاع ESR ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، لم يكن لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} > 0.05$ كما يوضح الجدول (٢٥-٢).

الجدول (٢٥-٢): مقارنة القيم المخبرية البدنية لـ ESR وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		ESR
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.3	٦%	٣	١٣%	٤	٨%	7	طبيعي
	٩٤%	٤٨	٨٧%	٢٧	٩٢%	٧٥	مرتفع

*Chi-Square Test.

تراوحت قيم ESR من 5 ملم/ساعة إلى ١٥٠ ملم/ساعة بمتوسط 40 ± 80 ملم/ساعة. بلغ متوسط قيم ESR لدى الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي ٦١ ملم/دل بقيمة أقل من الأطفال الذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي، لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢٦-٢).

الجدول (٢٦-٢): مقارنة متوسط قيم ESR وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		ESR
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+ 0.001	٣٦	٩٢	٣٩	٦١	٤٠	٨٠	

+Mann-Whitney Test.

٢-٣-٢- الفيريتين

كانت قيم الفيريتين مرتفعة لدى ٣١ طفلاً بنسبة ٣٨% بينما كانت قيم الفيريتين طبيعية لدى ١٩ طفلاً بنسبة ٢٣% ولم تُجر لدى ٣٢ طفلاً بنسبة ٣٩%.

بلغ عدد الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وكان لديهم ارتفاع الفيريتين ٤ طفلاً بنسبة ١٣% بقيمة أقل من الأطفال الذين كان لديهم ارتفاع الفيريتين ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٢٧).

الجدول (٢-٢٧): مقارنة القيم المخبرية البدئية للفيريتين وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		الفيريتين
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.001	٢٣,٥%	١٢	٦٤%	٢١	٣٩%	٣٢	غير مجرى
	٢٣,٥%	١٢	٢٣%	٧	٢٣%	١٩	طبيعي
	٥٣%	٢٧	١٣%	٤	٣٨%	٣١	مرتفع

*Chi-Square Test.

تراوحت قيم الفيريتين من ٣٠ نانوغرام/مل إلى ٢٨,٥٢٨ نانوغرام/مل بمتوسط $٥,١٥ \pm ٢,٩٧٤$ نانوغرام/مل. لا يوجد اختلاف إحصائي بين متوسط القيم المخبرية البدئية للفيريتين وتطبيق العلاج البيولوجي بدلالة $P\text{-Value} > 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٢٨).

الجدول (٢-٢٨): مقارنة متوسط قيم الفيريتين وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		الفيريتين
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+ 0.3	٥٦٥	٣,٥٤٢	١٦٠	٩٦٠	٥١٥	٢,٩٧٤	الفيريتين

+Mann-Whitney Test.

٢-٣-٢- الفبرينوجين

كانت قيم الفبرينوجين مرتفعة لدى ٤٧ طفلاً بنسبة ٥٨% بينما كانت قيم الفبرينوجين طبيعية لدى ٧ طفلاً بنسبة ٨% ولم تُجر لدى ٢٨ طفلاً بنسبة ٣٤%.

بلغ عدد الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وكان لديهم ارتفاع الفبرينوجين ٩ طفلاً بنسبة ٢٩% بقيمة أقل من الأطفال الذين كتن لديهم ارتفاع الفيريتين ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٢٩).

الجدول (٢٩-٢): مقارنة القيم المخبرية البدئية للفبرينوجين وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		الفبرينوجين
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.001	٢١%	١١	٥٥%	١٧	٣٤%	٢٨	غير مجرى
	٤%	٢	١٦%	٥	٨%	٧	طبيعي
	٧٤%	٣٨	٢٩%	٩	٥٨%	٤٧	مرتفع

*Chi-Square Test.

تراوحت قيم الفبرينوجين من ٥٢ ملغ/دل إلى ١,١٦٠ ملغ/دل بمتوسط 256 ± 681 ملغ/دل. بلغ متوسط قيم الفبرينوجين لدى الأطفال الذين طبّقوا العلاج البيولوجي ٥٣٩ ملغ/دل بقيمة أقل من الأطفال الذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي، لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٣٠-٢).

الجدول (٣٠-٢): مقارنة متوسط قيم للفبرينوجين وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		الفبرينوجين
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+ 0.02	٢٤٢	٧٣١	٢٤٩	٥٣٩	٢٥٦	٦٨١	الفبرينوجين

+Mann-Whitney Test.

D-Dimer - ٢-٣-٨

كانت قيم D-Dimer مرتفعة لدى ٤٠ طفلاً بنسبة ٤٩% بينما كانت قيم D-Dimer طبيعية لدى ١١ طفلاً بنسبة ١٣% ولم تُجرى لدى ٣١ طفلاً بنسبة ٣٨%. بلغ عدد الأطفال الذين طبّقوا العلاج البيولوجي وكان لديهم ارتفاع D-Dimer ٦ طفلاً بنسبة ١٩% بقيمة أقل من الأطفال الذين كان لديهم ارتفاع D-Dimer ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٣١-٢).

الجدول (٣١-٢): مقارنة القيم المخبرية البدئية D-Dimer وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		D-Dimer
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.001	٢١%	١١	٦٥%	٢٠	٣٨%	٣١	غير مجرى
	١٢%	٦	١٦%	٥	١٣%	١١	طبيعي
	٦٧%	٣٤	١٩%	٦	٤٩%	٤٠	مرتفع

*Chi-Square Test.

تراوحت قيم D-Dimer من ٢ نانوغرام/مل إلى ١٠,٠٠٠ نانوغرام/مل بمتوسط 30.8 ± 2.932 نانوغرام/مل.

بلغ متوسط قيم D-Dimer لدى الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي ١,٠١٢ نانوغرام/مل بقيمة أقل من الأطفال الذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي.

لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٣٢).

الجدول (٢-٣٢): مقارنة متوسط قيم D-Dimer وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		D-Dimer
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
$+ 0.007$	٣٢٢	٣,٤٦٠	١٣٤	١,٠١٢	٣٠.٨	٢,٩٣٢	

+Mann-Whitney Test.

٢-٣-٩- العامل الروماتويدي

كانت قيمة العامل الروماتويدي مرتفعة لدى ٥ طفلاً بنسبة ٦% بينما كانت قيم العامل الروماتويدي طبيعية لدى ٣٧ طفلاً بنسبة ٤٥% ولم تُجر لدى ٤٠ طفلاً بنسبة ٤٩%.

بلغ عدد الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وكان لديهم ارتفاع العامل الروماتويدي ٢ طفلاً بنسبة ٧% ، بقيمة متقاربة مع الأطفال الذين كان لديهم ارتفاع العامل الروماتويدي ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، لم يكن لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} > 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٣٣).

الجدول (٢-٣٣): مقارنة القيم المخبرية البدئية للعامل الرثياني وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		العامل الرثياني
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.9	٤٩%	٢٥	٤٨%	١٥	٤٩%	٤٠	غير مجرى
	٤٥%	٢٣	٤٥%	١٤	٤٥%	٣٧	طبيعي
	٦%	٣	٧%	٢	٦%	٥	مرتفع

*Chi-Square Test.

تراوحت قيم العامل الروماتويدي من 1 وحدة دولية/مل إلى 45 وحدة دولية/مل بمتوسط 9 ± 11.8 وحدة دولية/مل. لا يوجد اختلاف احصائي بين متوسط القيم المخبرية البدئية للعامل الروماتويدي وتطبيق العلاج البيولوجي بدلالة $P\text{-Value} > 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٣٤).

الجدول (٢-٣٤): مقارنة متوسط قيم العامل الرثياني وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		العامل الرثياني
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+0.7	٧	١٠,٥	١١	١٢,٥	٩	١١,٨	

+Mann-Whitney Test.

ANA - ١٠-٣-٢

كانت قيم ANA إيجابية لدى ٧ أطفال بنسبة ٩% بينما كانت قيم ANA سلبية لدى ٣٧ طفلاً بنسبة ٤٥% ولم تُجر لدى ٣٨ طفلاً بنسبة ٤٦%.

بلغ عدد الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وكان لديهم قيم ANA إيجابية طفلاً واحداً بنسبة ٣%، بقيمة أقل من الأطفال الذين كان لديهم قيم ANA إيجابية ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، لم يكن لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} > 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٣٥).

الجدول (٢-٣٥): مقارنة القيم المخبرية البدنية لـ ANA وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		ANA
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.3	%٤١	٢١	%٥٥	١٧	%٤٦	٣٨	غير مجرى
	%٤٧	٢٤	%٤٢	١٣	%٤٥	٣٧	سلبي
	%١٢	٦	%٣	١	%٩	٧	إيجابي

*Chi-Square Test.

٢-٤- العلاج

٢-٤-١- مضادات الالتهاب الستيروئيدية

بلغ عدد الأطفال الذين خضعوا للعلاج بمضادات الالتهاب الستيروئيدية وحدها ١٥ طفلاً بنسبة ١٨%.

لم يخضع أي طفل ممن طبقوا العلاج البيولوجي للعلاج بمضادات الالتهاب الستيروئيدية وحدها بينما بلغ عدد الأطفال الذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي وخضعوا للعلاج بمضادات الالتهاب الستيروئيدية وحدها ١٥ طفلاً بنسبة ٣٠%، لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٣٦).

الجدول (٢-٣٦): مقارنة العلاج بمضادات الالتهاب الستيروئيدية وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		العلاج بمضادات الالتهاب الاستيروئيدية
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.001	%٧٠	٣٦	%١٠٠	٣١	%٨٢	٦٧	لا
	%٣٠	١٥	%٠	٠	%١٨	١٥	نعم

*Chi-Square Test.

٢-٤-٢ - الستيروئيدات

٢-٤-٢-١ - ميتيل بردنزولون

بلغ عدد الأطفال الذين خضعوا للعلاج بميتيل بردنزولون ٢٣ طفلاً بنسبة ٢٨%.

بلغ عدد الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وخضعوا للعلاج بميتيل بردنزولون ٣ طفلاً بنسبة ١٠% بقيمة أقل من الأطفال الذين خضعوا للعلاج بميتيل بردنزولون ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٣٧).

الجدول (٢-٣٧): مقارنة العلاج بميتيل بردنزولون وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		العلاج بميتيل بردنزولون
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.004	%٦٠	٣١	%٩٠	٢٨	%٧٢	٥٩	لا
	%٤٠	٢٠	%١٠	٣	%٢٨	٢٣	نعم

*Chi-Square Test.

٢-٤-٢-٢ - البريدلون

بلغ عدد الأطفال الذين خضعوا للعلاج بالبريدلون ٦٣ طفلاً بنسبة ٧٧%.

خضع جميع الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي للعلاج بالبريدلون بينما بلغ عدد الأطفال الذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي وخضعوا للعلاج بالبريدلون ٣٢ طفلاً بنسبة ٦٣%، لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٣٨).

الجدول (٢-٣٨): مقارنة العلاج بالبريدلون وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		العلاج بالبريدلون
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.001	%٣٧	١٩	%٠	٠	%٢٣	١٩	لا
	%٦٣	٣٢	%١٠٠	٣١	%٧٧	٦٣	نعم

*Chi-Square Test.

تراوحت جرعة البريدلون من ١ إلى ٢ ملغ/كغ/يوم بمتوسط 1.1 ± 0.3 ملغ/كغ/يوم. بلغ متوسط جرعة البريدلون لدى الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي 1.09 ملغ/كغ/يوم بقيمة مقاربة من الأطفال الذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي، لم يكن لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P-Value > 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٣٩).

الجدول (٢-٣٩): مقارنة متوسط جرعة البريدلون وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		جرعة البريدلون
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
+0.7	١,١	٠,٣	١,٠٩	٠,٣	١,١	٠,٣	جرعة البريدلون

+Mann-Whitney Test.

٢-٤-٣ - Methotrexate

بلغ عدد الأطفال الذين خضعوا للعلاج بـ Methotrexate ٧ طفلاً بنسبة ٩%. بلغ عدد الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي وخضعوا للعلاج بـ Methotrexate ٤ طفلاً بنسبة ١٣% بقيمة أكبر من الأطفال الذين خضعوا للعلاج بـ Methotrexate ولم يطبقوا العلاج البيولوجي، لم يكن لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P-Value > 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٤٠).

الجدول (٢-٤٠): مقارنة العلاج بـ Methotrexate وتطبيق العلاج البيولوجي.

P-Value	عدم تطبيق العلاج البيولوجي n°=51		تطبيق العلاج البيولوجي n°=31		مجموعة الدراسة n°=82		العلاج بـ Methotrexate
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.3	٩٤%	٤٨	٨٧%	٢٧	٩١%	٧٥	لا
	٦%	٣	١٣%	٤	٩%	٧	نعم

*Chi-Square Test.

٢-٤-٤ - العلاج البيولوجي

تراوحت الفترة الزمنية بين التظاهرات السريرية والمخبرية وتطبيق العلاج البيولوجي من ٦٠ يوم إلى ٣٦٥ يوم بمتوسط 142 ± 110 يوم. كما تراوحت الفترة الزمنية من بدء العلاج بالستيروئيدات وتطبيق العلاج البيولوجي من ٣٠ يوم إلى ٣٦٥ يوم بمتوسط 161 ± 150 يوم. خضع ٣١ طفلاً للعلاج البيولوجي بنسبة ٣٨%، خضع للعلاج بـ Actemra ٢٤ طفل بنسبة ٧٧% بينما خضع للعلاج بـ Remicade ٧ أطفال بنسبة ٢٣%.

٢-٥-٥- العوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي

٢-٥-١- الخصائص العامة

تأثر تطبيق العلاج البيولوجي بالجنس حيث زادت إصابة الإناث بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازي من تطبيق العلاج البيولوجي بنسبة ٣٥% بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٤١).

الجدول (٢-٤١): الخصائص العامة المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي

P-Value	OR	
$\beta_{0.2}$	-	العمر
$\beta_{0.003}$	٣٥	الجنس

^β Binary Logistic Regression.

٢-٥-٢- التظاهرات السريرية

تأثر تطبيق العلاج البيولوجي بوجود المعايير الكبرى لالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازي عند التشخيص فكلما زاد عدد أيام الترفع الحروري زاد تطبيق العلاج البيولوجي بنسبة ٦٠% وكلما زاد عدد المفاصل المصابة زاد تطبيق العلاج البيولوجي بنسبة ٤٠%.
كما تأثر تطبيق العلاج البيولوجي بإحدى المعايير الصغرى لالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازي عند التشخيص فكلما زاد عدد العقد للمفاوية المتضخمة زاد تطبيق العلاج البيولوجي بنسبة ٤٥% كما زادت ضخامة العقد للمفاوية الرقبية والمغبنية من تطبيق العلاج البيولوجي بنسبة ٦٠% و ٥٠% على التوالي بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٤٢).

الجدول (٢-٤٢): التظاهرات السريرية البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي

P-Value	OR	
$\beta_{0.03}$	٦٠	أيام الترفع الحروري
$\beta_{0.03}$	٤٠	عدد المفاصل المصابة
$\beta_{0.9}$	-	الركبة
$\beta_{0.9}$	-	الرسغ
$\beta_{0.1}$	-	الكاحل
$\beta_{0.1}$	-	المرفق
$\beta_{0.6}$	-	السلاميات
$\beta_{0.3}$	-	الورك
$\beta_{0.1}$	-	العمود الرقبي
$\beta_{0.6}$	-	الكتف
$\beta_{0.6}$	-	الفكي الصدغي
$\beta_{0.3}$		الطفح الجلدي
$\beta_{0.009}$	٤٥	ضخامة العقد للمفاوية

$\beta_{٠,٠٠٦}$	٦٠	الرقبية	مكان ضخامة العقد اللمفاوية
$\beta_{٠,٣}$	—	الإبطية	
$\beta_{٠,٠١}$	٥٠	المغبنية	
$\beta_{٠,٩}$	—	الضخامة الطحالية	
$\beta_{٠,٥}$	—	قياس الضخامة الطحالية	
$\beta_{٠,٩}$	—	الضخامة الكبدية	
$\beta_{٠,٢}$	—	قياس الضخامة الكبدية	
$\beta_{٠,٩}$	—	التهاب التامور	
$\beta_{٠,٩}$	—	التهاب الجنب	
$\beta_{٠,٢}$	—	ملازمة تفعيل البالعات	

‡ Binary Logistic Regression.

٢-٥-٣- الموجودات المخبرية

تأثر تطبيق العلاج البيولوجي بالموجودات المخبرية عند تشخيص التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية حيث زاد ارتفاع تعداد الكريات البيضاء من تطبيق العلاج البيولوجي بنسبة ٣٥% بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٤٣).

الجدول (٢-٤٣): الموجودات البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي

P-Value	OR	
β ٠,٠٠٣	٣٥	تعداد الكريات البيضاء
β ٠,١	—	خضاب الدم
β ٠,٩	—	تعداد الصفائح
β ٠,٣	—	CRP
β ٠,٣	—	ESR
β ٠,٠٨	—	الفريتين
β ٠,٦	—	الفيرينوجين
β ٠,٣	—	D-Dimer
β ٠,٩	—	العامل الرثياني
β ٠,٣	—	ANA

‡ Binary Logistic Regression.

٢-٥-٤- العلاج

تأثر تطبيق العلاج البيولوجي بالعلاج البدئي لالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازية حيث زاد تطبيق المتييل پردنزونولون من تطبيق العلاج البيولوجي بنسبة ٣٠% بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٤٤).

الجدول (٤٤-٢): العلاج البدئي المنبئ بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي

P-Value	OR		
$\beta_{٠,٩}$	—	مضادات الالتهاب الالاستيروئيدية	
$\beta_{٠,٠٠٨}$	٣٠	ميتيل بردنزون	الستيرونيدات
$\beta_{٠,٩}$	—	البريدلون	
$\beta_{٠,٣}$	—	Methotrexate	
لا يمكن حسابها		الفترة الزمنية بين التظاهرات السريرية والمخبرية وتطبيق العلاج البيولوجي	
لا يمكن حسابها		الفترة الزمنية من بدء العلاج بالستيرونيدات وتطبيق العلاج البيولوجي	

^β Binary Logistic Regression.

الفصل الثالث

المناقشة

شُخص التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى لدى ٨٢ طفلاً في الفترة الممتدة من ٢٠١٥/١/١ إلى ٢٠٢١/١٢/٣١ في شعبة الأمراض العامة قسم الأمراض الروماتويدية لدى الأطفال والعيادات الخاصة بها في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

تشابهت الخصائص العامة لدراستنا مع الدراسات العالمية حيث بلغ متوسط العمر في دراستنا 6 سنوات بما يقارب متوسط العمر في الدراسة التايلاندية ٤,٤ سنوات والدراسة اليونانية ٣,٥ سنة، بالإضافة لشيوع إصابة الإناث مقارنة مع الذكور في دراستنا ٤٦ طفلة بنسبة ٥٦% والدراسة التايلاندية ٣٤ طفلة بنسبة ٥٣% والدراسة اليونانية ١٠٣ طفلة بنسبة ٨٦%.

كما تشابهت التظاهرات السريرية كالترفع الحروري بين دراستنا والدراسة التايلاندية حيث حدث الترفع الحروري لدى جميع المرضى في كلتي الدراستين بينما حدث التهاب المفاصل لدى جميع أطفال دراستنا بقيمة أعلى من الدراسة التايلاندية التي غاب فيها التهاب المفاصل لدى ثلث المرضى فسرنا ذلك بتأخر حدوث التهاب المفاصل لمدة قد تصل إلى شهرين من بداية ظهور الأعراض بينما في دراستنا اعتمدنا على وجود التهاب المفاصل كتظاهر سريري بدئي بالإضافة للاختلاف في التظاهرات السريرية المختلفة لالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى بين المجموعات العرقية المختلفة.

تتجه التوصيات الحديثة للجمعية الأمريكية للأمراض الروماتويدية إلى البدء المبكر بالعلاج البيولوجي وخاصة Anakinra وهو مضاد مستقبلات IL-1 مع أو دون المشاركة مع الستيروئيدات مما يقلل من الحاجة من استخدام الستيروئيدات أو استخدامها بالجرعات القليلة، لكن نظراً لعدم توافر Anakinra لدينا تم تطبيق كل من Tocilizumab (Actemra) و Infliximab (Remicade) وهو ما يشابه الدراسة التايلاندية التي استخدمت العلاج البيولوجي بـ Tocilizumab و Etanercept. بينما لم تذكر الدراسة اليونانية نوع العلاج البيولوجي المستخدم.

تم تطبيق العلاج البيولوجي في دراستنا لدى ٣١ طفلاً بنسبة ٣٨% بنسبة أقل من الدراسة التايلاندية ٣٤ طفلاً بنسبة ٥٣,١% والدراسة اليونانية ٤٩ طفلاً بنسبة ٤٠,٨%، فسرنا ذلك بعدم توافر العلاج البيولوجي لدينا لذلك يتم بدء العلاج بمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية والستيروئيدات الجهازية ثم العلاج البيولوجي.

ركزنا في دراستنا على المقارنة بين الخصائص السريرية والمشعرات المخبرية بين الأطفال الذين طبقوا العلاج البيولوجي والأطفال الذين لم يطبقوا العلاج البيولوجي من أجل تحديد العوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي، إذ تأثر تطبيق العلاج البيولوجي في دراستنا بإصابة الإناث (نسبة الأرجحية ٣٥) والترفع الحروري لفترة زمنية أطول من ٨٨ يوماً (نسبة الأرجحية ٩٠) وعدد المفاصل

المصابة لأكثر من ٧ مفاصل دون تواضع محدد (نسبة الأرجحية ٤٠) وضخامة العقد المفصالية الرقبية (نسبة الأرجحية ٦٠) والمغبنية (نسبة الأرجحية ٥٠) دون العقد المفصالية الإبطية بالإضافة لارتفاع تعداد الكريات البيضاء عند التشخيص (نسبة الأرجحية ٣٥) دون التأثير بالمشعرات المخبرية الالتهابية الأخرى كارتفاع خضاب الدم وارتفاع تعداد الصفيحات وارتفاع CRP وارتفاع ESR وارتفاع الفريتين وارتفاع الفبرينوجين وارتفاع D-Dimer وارتفاع RF وإيجابية ANA.

كما تأثر تطبيق العلاج البيولوجي في دراستنا بالعلاج بالمتيل البردنزولون (نسبة الأرجحية ٣٠) دون التأثير بالعلاجات الدوائية الأخرى كالبريدلون أو مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية و Methotrexate، بينما أثبتت الدراسة التايلايدية أن العوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي هي الجنس خاصة الإناث (نسبة الأرجحية ٥,٩) والعمر عند التشخيص (نسبة أرجحية ٤,٧) والضمامة الكبدية الطحالية (نسبة أرجحية ٥,٩) وإيجابية ANA (نسبة أرجحية ٦,٣).

الفصل الرابع

الاستنتاجات والتوصيات

٤-١ - الاستنتاج:

شملت العوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجي في التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازي كل من الجنس الأنثوي وعدد أيام الترفع الحروري وعدد المفاصل المصابة وضخامة العقد اللمفاوية الرقبية والمغبنية وارتفاع تعداد الكريات البيضاء والعلاج بالمتيل بردنزولون.

٤-٢ - صعوبات البحث:

تتوعدت الصعوبات التي واجهت الدراسة منها عدم القدرة على اختيار العلاج البيولوجي والاكتفاء بالعلاج البيولوجي المتوفر في مشفى الأطفال الذي تضمن كل من Tocilizumab (Actemra) وهو مضاد وحيد النسيلة لمستقبلات IL-6 و Infiximab (Remicade) وهو مضاد $TNF-\alpha$ على الرغم من توصيات الجمعية الأمريكية للأمراض الرئوية للبدء المبكر بالعلاج البيولوجي وخاصة Anakinra وهو مضاد مستقبلات IL-1 لكن غير متوفر لدينا.

٤-٣ - التوصيات والمقترحات:

• على مستوى مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق:

١. التفصيل بالقصة المرضية مع التركيز على عدد أيام الترفع الحروري كذلك التفصيل بالفحص السريري والتركيز على عدد المفاصل المصابة وضخامة العقد اللمفاوية بالإضافة لتقصي المشعرات الالتهابية كتعداد الكريات البيضاء لدى جميع الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازي.
٢. إمكانية البدء الباكر بالعلاج البيولوجي لدى الأطفال الإناث واللواتي لديهن ترفع حروري والتهاب مفاصل في أكثر من ٧ مفاصل وضخامة في العقد اللمفاوية الرقبية والمغبنية وارتفاع تعداد الكريات البيضاء واللواتي احتجن للبدء بالعلاج بالمتيل بردنزولون.

• على مستوى المجتمع:

١. إقامة دورات توعية عن التهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازي والعلاج البيولوجي مما يساعد في التشخيص الباكر للمرض والبدء الباكر بالعلاج المناسب مما يقلل من اختلاطات ويحسن إنذار.

• على مستوى البحث العلمي:

١. إجراء دراسات تجريبية تشمل المقارنة بين أنواع العلاج البيولوجي المتوفر مما يساهم في وضع توصيات حول تطبيق العلاج البيولوجي لدى الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الأساسي الشبابي الجهازى
٢. إجراء دراسات متابعة تشمل الإنذار بعد تطبيق العلاج البيولوجى.

٤-٤-٤ موجز:

أَلَقَت هذه الدراسة الضوء على العوامل البدئية المنبئة بالتطبيق اللاحق للعلاج البيولوجى فى التهاب المفاصل الأساسي الشبابى الجهازى مما يساهم فى البدء الباكر بالعلاج البيولوجى وتقليل الاختلاطات وتحسين الإنذار وبالتالى تحسين نوعية الحياة.

الاختصارات

الاختصار	المصطلح الإنكليزي	المصطلح العربي
ACR	American College of Rheumatology	الجمعية الأمريكية للأمراض الرثوية
ANA	Antinuclear Antibody	الأجسام المضادة للنواة
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire	استبيان تقييم صحة الطفولة
CRP	C-Reactive Protein	البروتين الالتهابي C
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs	الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate	معدل
HLH	Hemophagocytic Lymphohistiocytosis	الهستوسايتوز اللمفاوي والمغفل للبالعات
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score	قياس فعالية التهاب المفاصل الشبابي
ILAR	International League of Associations for Rheumatology	الحلف العالمي لاتحاد جمعيات أمراض الغراء
IVIG	Intravenous immunoglobulin	الغلوبولين المناعي الوريدي

الجدول

القيم الطبيعية للمشعرات المخبرية

القيم الطبيعية	المشعرات المخبرية
١١,٠٠٠-٤,٥٠٠ كرية/ملم ^٣	تعداد الكريات البيضاء
١٠-١٤ غ/دل	خضاب الدم
٤٥٠-١٥٠ ألف/ملم ^٣	تعداد الصفائح
٠,٦ ملغ/دل	CRP
١٠-٠ ملم/ساعة	ESR
١٤٠-٧ نانوغرام/مل	الفريتين
٤٠٠-٢٠٠ ملغ/دل	الفبرينوجين
٥٦٠-٩٠ نانوغرام/مل	D-Dimer
أقل من ٢٠ وحدة دولية/مل	العامل الرثثاني

المراجع

1. R.E. Petty, T.R. Southwood, P. Manners, et al., International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001, *J. Rheumatol.* 31 (2) (2004) 390–392.
2. L. Berntson, B. Andersson Gäre, A. Fasth, et al., Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria, *J. Rheumatol.* 30 (10) (2003) 2275–2282.
3. E.M. Ogilvie, M.S. Fife, S.D. Thompson, et al., The -174G allele of the interleukin-6 gene confers susceptibility to systemic arthritis in children: a multicenter study using simplex and multiplex juvenile idiopathic arthritis families, *Arthritis Rheum.* 48 (11) (2003) 3202–3206.
4. D. Fishman, G. Faulds, R. Jeffery, et al., The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis, *J. Clin. Invest.* 102 (7) (1998) 1369–1376.
5. E.M. Behrens, T. Beukelman, L. Gallo, et al., Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR), *J. Rheumatol.* 35 (2) (2008) 343–348.
6. M. Yamaguchi, A. Ohta, T. Tsunematsu, et al., Preliminary criteria for classification of adult Still's disease, *J. Rheumatol.* 19 (3) (1992) 424–430.
7. R. Schneider, B.A. Lang, B.J. Reilly, et al., Prognostic indicators of joint destruction in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, *J. Pediatr.* 120 (2 Pt 1) (1992) 200–205.
8. B.J. Bloom, L.B. Tucker, L.C. Miller, et al., Bicipital synovial cysts in juvenile rheumatoid arthritis: clinical description and sonographic correlation, *J. Rheumatol.* 22 (10) (1995) 1953–1955.
9. M.L. Miller, L. Levinson, L.M. Pachman, et al., Abnormal muscle MRI in a patient with systemic juvenile arthritis, *Pediatr. Radiol.* 25 (Suppl. 1) (1995) S107–S108.
10. E.G. Bywaters, I.C. Isdale, The rash of rheumatoid arthritis and Still's disease, *Q. J. Med.* 25 (99) (1956) 377–387.
11. B. Bernstein, M. Takahashi, V. Hanson, Cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis, *J. Pediatr.* 85 (3) (1974) 313–317.
12. P.S. Lietman, E.G. Bywaters, Pericarditis in Juvenile Rheumatoid Arthritis, *Pediatrics* 32 (1963) 855–860.
13. A.S. Zeff, S.C. Menon, D. Miller, Fatal myocarditis in a child with systemic onset juvenile idiopathic arthritis during treatment with an interleukin 1 receptor antagonist, *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 10 (2012) 8.
14. P.H. Kramer, J.B. Imboden Jr., F.M. Waldman, et al., Severe aortic insufficiency in juvenile chronic arthritis, *Am. J. Med.* 74 (6) (1983) 1088–1091.
15. B.A. Binstadt, J.C. Levine, P.A. Nigrovic, et al., Coronary artery dilation among patients presenting with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, *Pediatrics* 116 (1) (2005) e89–e93.

16. G.L. Brinkman, L. Chaikof, Rheumatoid lung disease: report of a case which developed in childhood, *Am. Rev. Respir. Dis.* 80 (1959) 732–737.
17. Y. Kimura, J.E. Weiss, K.L. Haroldson, et al., Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 65 (5) (2013) 745–752.
18. A.V. Ramanan, R.F. Wynn, A. Kelsey, et al., Systemic juvenile idiopathic arthritis, Kikuchi's disease and haemophagocytic lymphohistiocytosis—is there a link? Case report and literature review, *Rheumatology (Oxford)* 42 (4) (2003) 596–598.
19. J.C. Jacobs, JRA and hyperphosphataemia, *J. Pediatr.* 107 (5) (1985) 828–829
20. D.E. Blockmans, D.C. Knockaert, H.J. Bobbaers, Still's disease can cause neutrophilic meningitis, *Neurology* 54 (5) (2000) 1203–1205
21. T. Avcin, E.D. Silverman, V. Forte, et al., Nasal septal perforation: a novel clinical manifestation of systemic juvenile idiopathic arthritis/adult onset Still's disease, *J. Rheumatol.* 32 (12) (2005) 2429–2431.
22. R.K. Saurenmann, A.V. Levin, B.M. Feldman, et al., Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a longterm followup study, *Arthritis Rheum.* 56 (2) (2007) 647–657.
23. A. Belot, B. Bader-Meunier, P. Niaudet, et al., ANCA-associated glomerulonephritis in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, *Am. J. Kidney Dis.* 59 (3) (2012) 439–443
24. F. Minoia, S. Davi, A. Horne, et al., Clinical features, treatment and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis A multinational, multicenter study of 362 patients, *Arthritis Rheumatol.* 66 (2014) 3160–3169.
25. S.J. Vastert, R. van Wijk, L.E. D'Urbano, et al., Mutations in the perforin gene can be linked to macrophage activation syndrome in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 49 (3) (2010) 441–449.
26. A. Ravelli, Macrophage activation syndrome, *Curr. Opin. Rheumatol.* 14 (5) (2002) 548–552.
27. J.L. Stephan, I. Koné-Paut, C. Galambrun, et al., Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients, *Rheumatology (Oxford)* 40 (11) (2001) 1285–1292.
28. A. Kelly, A.V. Ramanan, A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra, *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 4 (11) (2008) 615–620.
29. P.J. Kahn, R.Q. Cron, Higher-dose Anakinra is effective in a case of medically refractory macrophage activation syndrome, *J. Rheumatol.* 40 (5) (2013) 743–744.
30. J.I. Henter, A. Horne, M. Arico, et al., HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Pediatr. Blood Cancer* 48 (2) (2007) 124–131.
31. J.J. Calabro, Amyloidosis and juvenile rheumatoid arthritis, *J. Pediatr.* 75 (3) (1969) 521.
32. T.J. Schnitzer, B.M. Ansell, Amyloidosis in juvenile chronic polyarthritis, *Arthritis Rheum.* 20 (2 Suppl.) (1977) 245–252.
33. K. Immonen, A. Savolainen, H. Kautiainen, et al., Longterm outcome of amyloidosis associated with juvenile idiopathic arthritis, *J. Rheumatol.* 35 (5) (2008) 907–912.

34. H. Wittkowski, M. Frosch, N. Wulffraat, et al., S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin, *Arthritis Rheum.* 58 (12) (2008) 3924–3931.
35. K. Oen, M. Reed, P.N. Malleson, et al., Radiologic outcome and its relationship to functional disability in juvenile rheumatoid arthritis, *J. Rheumatol.* 30 (4) (2003) 832–840.
36. M. Frosch, D. Metze, D. Foell, et al., Early activation of cutaneous vessels and epithelial cells is characteristic of acute systemic onset juvenile idiopathic arthritis, *Exp. Dermatol.* 14 (4) (2005) 259–265.
37. S. Ringold, P.F. Weiss, T. Beukelman, et al., 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications, *Arthritis Rheum.* 65 (10) (2013) 2499–2512.
38. P.A. Nigrovic, Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis?, *Arthritis Rheumatol.* 66 (6) (2014) 1405–1413.
39. E.M. DeWitt, Y. Kimura, T. Beukelman, et al., Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 64 (7) (2012) 1001–1010.
40. S. Urien, C. Bardin, B. Bader-Meunier, et al., Anakinra pharmacokinetics in children and adolescents with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory syndromes, *BMC Pharmacol. Toxicol.* 14 (2013) 40.
41. N. Ruperto, P. Quartier, N. Wulffraat, et al., A phase II, multicenter, openlabel study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features, *Arthritis Rheum.* 64 (2) (2012) 557–567.
42. N.T. Ilowite, K. Prather, Y. Lokhnygina, et al., Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheumatol.* 66 (9) (2014) 2570–2579.
43. S. Yokota, T. Imagawa, M. Mori, et al., Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan, *J. Rheumatol.* 41 (4) (2014) 759–767.
44. F. De Benedetti, H.I. Brunner, N. Ruperto, et al., Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis, *N. Engl. J. Med.* 367 (25) (2012) 2385–2395.
45. P. Woo, T.R. Southwood, A.M. Prieur, et al., Randomized, placebocontrolled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis, *Arthritis Rheum.* 43 (8) (2000) 1849–1857.
46. D.J. Lovell, E.H. Giannini, A. Reiff, et al., Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, *N. Engl. J. Med.* 342 (11) (2000) 763–769.
47. Y. Kimura, P. Pinho, G. Walco, et al., Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis, *J. Rheumatol.* 32 (5) (2005) 935–942.
48. C. Modesto, P. Woo, J. García-Consuegra, et al., Systemic onset juvenile chronic arthritis, polyarticular pattern and hip involvement as markers for a bad prognosis, *Clin. Exp. Rheumatol.* 19 (2) (2001) 211–217.

49. Gattorno, M., Piccini, A., Lasigliè, D., Tassi, S., Brisca, G., Carta, S., et al. (2008). The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 58, 1505–1515. doi:10.1002/art.23437
50. PNigrovic, P. A., Mannion, M., Prince, F. H. M., Zeft, A., Rabinovich, C. E., van Rossum, M. A. J., et al. (2011). Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 63, 545–555. doi:10.1002/art. 30128
51. Holzinger, D., Frosch, M., Kastrup, A., Prince, F. H., Otten, M. H., Van SuijlekomSmit, L. W. A., et al. (2012). The Toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 71, 974–980. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200598
52. Vastert, S. J., de Jager, W., Noordman, B. J., Holzinger, D., Kuis, W., Prakken, B. J., et al. (2014). Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin- 1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 66, 1034–1043. doi:10.1002/art.38296
53. Pardeo, M., Pires Marafon, D., Insalaco, A., Bracaglia, C., Nicolai, R., Messina, V., et al. (2015). Anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis: a single-center experience. *J. Rheumatol.* 42, 1523–1527. doi:10.3899/jrheum.141567
54. Saccomanno, B., Tibaldi, J., Minoia, F., Bagnasco, F., Pistorio, A., Guariento, A., et al. (2019). Predictors of effectiveness of anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 46, 416–421. doi:10.3899/jrheum.180331
55. Kearsley-Fleet, L., Beresford, M. W., Davies, R., de Cock, D., Baildam, E., Foster, H. E., et al. (2019). Short-term outcomes in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with either tocilizumab or anakinra. *Rheumatology (Oxford)* 58, 94–102. doi:10.1093/rheumatology/key262
56. Ter Haar, N. M., van Dijkhuizen, E. H. P., Swart, J. F., van Royen-Kerkhof, A., El Idrissi, A., Leek, A. P., et al. (2019). Treatment to target using recombinant interleukin-1 receptor antagonist as first-line monotherapy in new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a five-year follow-up study. *Arthritis Rheumatol.* 71, 1163–1173. doi:10.1002/art.40865
57. Ruperto, N., Ravelli, A., Falcini, F., Lepore, L., de Sanctis, R., Zulian, F., et al. (1998). Performance of the preliminary definition of improvement in juvenile chronic arthritis patients treated with methotrexate. Italian Pediatric Rheumatology Study Group. *Ann. Rheum. Dis.* 57, 38–41. doi:10.1136/ard.57.1.38
58. Bielak, M., Husmann, E., Weyandt, N., Haas, J.-P., Hügler, B., Horneff, G., et al. (2018). IL-6 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis—achievement of inactive disease and remission (data from the German AID-registry). *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 16, 22. doi:10.1186/s12969-018-0236-y
59. Geikowski, T., Becker, I., Horneff, G., and German BIKER Registry Collaborative Study Group (2014). Predictors of response to etanercept in polyarticularcourse juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 53, 1245–1249. doi:10.1093/rheumatology/ket490
60. Otten, M. H., Prince, F. H., Armbrust, W., Ten Cate, R., Hoppenreijns, E. P., Twilt, M., et al. (2011a). Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *J. Am. Med. Assoc.* 306, 2340–2347. doi:10.1001/ jama.2011.1671

- 61.** Mo, X., Chen, X., Jeong, C., Zhang, S., Li, H., Li, J., et al. (2020). Early prediction of clinical response to etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis using machine learning. *Front. Pharmacol.* 11, 1164. doi:10.3389/fphar.2020.01164
- 62.** Solari, N., Palmisani, E., Consolaro, A., Pistorio, A., Viola, S., Buoncompagni, A., et al. (2013). Factors associated with achievement of inactive disease in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J. Rheumatol.* 40, 192–200. doi:10.3899/jrheum.120842
- 63.** Alexeeva, E. I., Namazova-Baranova, L. S., Bzarova, T. M., Valieva, S. I., Denisova, R. V., Sleptsova, T. V., et al. (2017). Predictors of the response to etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations within 12 months: results of an open-label, prospective study conducted at the National Scientific and Practical Center of Children's Health, Russia *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 15, 51. doi:10.1186/s12969-017-0178-9
- 64.** Su, Y., Yang, Y.-H., and Chiang, B. L. (2017). Treatment response to etanercept in methotrexate refractory juvenile idiopathic arthritis: an analysis of predictors and long-term outcomes. *Clin. Rheumatol.* 36, 1997–2004. doi:10.1007/s10067-017-3682-x
- 65.** Lovell, D. J., Johnson, A. L., Huang, B., Gottlieb, B. S., Morris, P. W., Kimura, Y., et al. (2018). Risk, timing, and predictors of disease flare after discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in children with polyarticular forms of juvenile idiopathic arthritis with clinically inactive disease. *Arthritis Rheumatol.* 70, 1508–1518. doi:10.1002/art.40509
- 66.** Makay, B., Gücenmez, Ö. A., and Ünsal, E. (2016). Inactive disease in enthesitis-related arthritis: association of increased body mass index. *J. Rheumatol.* 43, 937–943. doi:10.3899/jrheum.151208
- 67.** Soponkanaporn S, Jaovisidha S, Vilaiyuk S. Long-term outcomes and predictors of biologic treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis in a single-center experience in Thailand. *Indian J Rheumatol* 2018;13:26-32
- 68.** P. Nalbanti, F. Kanakoudi - Tsakalidou et al. Juvenile idiopathic arthritis in the biologic era: predictors of the disease progression and need for early introduction of biologic treatment. *Rheumatology International* (2018) 38:1241–1250

Abstract

Background: The treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis aims to control the active disease and decrease the clinical manifestations and prevent the complications thus biological treatment specially IL-1, IL-6 and TNF- α inhibitors was developed to reduce the need of corticosteroids taking in consideration the active disease and the predictors of poor prognosis such as macrophage activation syndrome.

Objective: This study aimed to determine the initial predictors of biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis.

Materials and Methods: A case-control study was conducted in the rheumatology department and clinic at The Children's Hospital of Damascus University between 01/01/2015 and 31/12/2021. Patients were divided according to receive the biological treatment. Risk factors included clinical manifestations, laboratory findings and treatment.

Results: Mean age at disease onset was 6 ± 3 years, female patients were affected more than male patients in average 1.2. 31 (38%) patients received biological treatment while 51 (62%) did not. Biological treated patients had mean fever presenting days (88 ± 22 days), mean number of affected joints (7.1 ± 2.9 joint), mean white blood count (11490 ± 6228 cell/ mm^3). Patients who did not receive biological treatment had lymphadenopathy in 35 (43%) patients, pericarditis in 7 (8%) patients and 20 (24%) patients received methylprednisolone.

The predictors of biologic treatment were female gender (OR 35), fever (OR 90), number of affected joints (OR 40), lymphadenopathy (OR 60), elevated white blood count (OR 35) and treatment with methylprednisolone (OR 30).

Conclusion: Female gender, fever, number of affected joints, lymphadenopathy, elevated white blood count and treatment with methylprednisolone were important predictors of biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis.

Key words: systemic juvenile idiopathic arthritis, biological treatment, actemra, remicade.

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



The Initial Predictors of Biological Treatment in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

**A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirements for the Specialized Higher Studies Certificate in
Pediatrics**

By: dr. Randa Atef AlSafadi

Supervisor
PhD. M.D. Basher Khalil
Faculty of Medicine
Damascus University

Head Department
PhD. M.D. Samir Bakle
Faculty of Medicine
Damascus University

Damascus 2023-2024