



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

الاختلافات السريرية بين الهجمة الحادة للداء الرئوي الاسدادى المزمن عندما تكون حمضات الدم طبيعية أو مرتفعة

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في أمراض الجهاز التنفسي

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. منال أحمد السعدو

بإشراف
الأستاذ الدكتور
عمار الزين

2023 م

قرارُ الحُكم مع توقيع اللّجنةِ

تصريح خطي^{٢٨}

أنا الموقع أدناه أصرّح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني التزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوجد جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

الاختلافات السريرية بين الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن عندما تكون حمضات الدم طبيعية أو مرتفعة / د. منال السعدو ||

شكر وتقدير

فهرس المحتويات (Table of Contents)

V	قائمةُ الجداولِ
VI	قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانيّةِ
VII	قائمةُ الاختصاراتِ
VIII	الملخصُ
1	البابُ الأوّلُ: القسمُ التمهيدِيّ
12	البابُ الثاني: القسمُ النظريُّ
13	الفصلُ الأوّلُ: تعريفُ هجمة COPD الحادّةِ وعواملُ الخطرِ
13	1-1- تعريفُ الداءِ الرئوي الانسدادي المزمن (COPD)
14	1-2- تعريفُ هجمة COPD الحادّةِ (AECOPD)
16	1-3- عواملُ الخطرِ لهجمة COPD الحادّةِ
21	الفصلُ الثاني: أسبابُ هجمة COPD الحادّةِ والآليّةُ الإمراضيّةُ
21	2-1- أسبابُ هجمة COPD الحادّةِ
24	2-2- الآليّةُ الإمراضيّةُ
30	الفصلُ الثالثُ: التظاهر السريري، والتّقييم، والعلاج
30	3-1- التظاهرُ والتصنيفُ
30	3-2- التّقييمُ
33	3-3- التّشخيصُ التفريقي
34	3-4- علاجُ هجمة COPD الحادّةِ
39	الفصلُ الرابعُ: الحمضات وعلاقتها مع هجمة COPD
39	4-1- الحمضات
40	4-2- مقدّمة عن الحمضات في COPD
41	4-3- التهابُ الطرقِ الهوائيّةِ بالحمضات في COPD
42	4-4- حمضات الدّم المحيطي في COPD
45	4-5- حمضات الدّم المحيطي في هجمة COPD الحادّةِ

48	الباب الثالث: القسم العملي
49	الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه
49	1-1-هدف البحث
49	1-2-خلفية البحث وأهميته
50	1-3-مناهج البحث وأدواته
55	الفصل الثاني: نتائج البحث
55	2-1-نسبة الحمضات في الدم المحيطي
56	2-2-الخصائص القاعدية لمرضى AECOPD وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي
63	2-3-نتائج مرضى AECOPD وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي
67	الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية
71	الفصل الرابع: الخلاصة، والمحددات، والتوصيات
71	4-1-الخلاصة
71	4-2-المحددات
72	4-3-التوصيات
73	المراجع
79	الملاحق
81	Abstract

الجدول Tables

رقم الصفحة	محتوى الجدول	رقم الجدول
15	التعريفات والمعايير التشخيصية الأكثر استخداماً في هجمة COPD الحادة	1
17	شدة تحدّد الجريان الهوائي في COPD حسب FEV ₁ وفقاً لتوصيات GOLD	2
18	تصنيف شدة الزلّة التنفسية وفقاً لنظام mMRC	3
22	بعض الدراسات التي تظهر موسمية حدوث هجمة COPD الحادة	4
30	تحديد الشدة لدى مرضى AECOPD المقبولين في المستشفى	5
33	التشخيص التفريقي لـ AECOPD	6
55	توزع مرضى AECOPD في البحث وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي	7
56	مقارنة متوسط العمر وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي	8
57	توزع جنس مرضى AECOPD وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي	9
58	توزع حالة التدخين لمرضى البحث وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي	10
59	مقارنة متوسط BMI وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي	11
60	توزع الأمراض المرافقة وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي	12
61	السوابق العلاجية والدوائية قبل القبول وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي	13
62	متوسط التحاليل المخبرية لدى مرضى البحث وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي	14
63	مقارنة الإجراءات العلاجية وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي	15
64	الحاجة للتنهوية الآلية وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي	16
65	الوفاة في المستشفى وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي	17
66	مقارنة متوسط مدة الإقامة في المستشفى وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي	18
69	مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية	19

قائمة الأشكال والرسوم البيانية List of Figures

رقم الشكل	محتوى الشكل	رقم الصفحة
1	تصنيف GOLD المعتمد على التقويم المشترك لـ COPD	17
2	الفزيولوجيا المرضية لهجمة COPD الحادة	21
3	لطاخة دم محيطية بالتكبير العالي	39
4	دورة حياة الحمضات في نقي العظم والدم والطريق الهوائية والرئتين	42
5	توصيات GOLD بشأن التقويم عدد الحمضات في الدم لتوجيه العلاج باستخدام ICS	44
6	دخول المستشفى بسبب الهجمة في مرضى COPD الذين عولجوا لتحسين الأعراض فقط أو بالاشتراك مع تقليل عدد الحمضات في دراسة Siva وزملائه	46
7	توزع مرضى AECOPD في البحث وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي	55
8	توزع جنس مرضى AECOPD وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي	57
9	توزع حالة التدخين لمرضى البحث وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي	58
10	مقارنة الإجراءات العلاجية وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي	63
11	الحاجة للتنهوية الآلية وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي	64
12	الوفاة في المستشفى وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي	65

قائمة الاختصارات List of Abbreviations

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	الداء الرئوي الانسدادي المزمن
AECOPD	acute exacerbation of COPD	الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن
GOLD	the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	المبادرة العالمية للأمراض الرئوية الانسدادية المزمنة
BEC	blood eosinophil counts	عدد الحمضات في الدم المحيطي
BMI	body mass index	مشعر كتلة الجسم
CRP	C-reactive protein	البروتين التفاعلي C
ICU	intensive care unite	وحدة العناية المركزة
FEV ₁	forced expiratory volume in 1 second	حجم الزفير القسري في ثانية واحدة
FVC	forced expiratory capacity	السعة الحيوية القسرية
CAT	COPD Assessment Test	اختبار تقييم COPD
mMRC	modified Medical Research Council	مقياس الزلة التنفسية المعدل التابع لمجلس البحوث الطبية
GERD	gastro-esophageal reflux disease	القلع المعدي المريئي
CT	computed tomography	التصوير المقطعي المحوسب
OSAS	obstructive sleep apnea syndrome	متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم
PCR	polymerase chain reaction	تفاعل البلمرة المتسلسل
RSV	respiratory syncytial virus	الفيروس التنفسي المخلوي
BECs	blood vascular endothelial cells	الخلايا البطانية الوعائية
TNF- α	tumor necrosis factor – alpha	عامل نخر الورم-ألفا
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	العامل المحرض لمستعمرات المحببات
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1	بروتين الجذب الكيميائي -1 لوحيدات الخلية
FDA	Food and Drug Administration	إدارة الغذاء والدواء
CXR	chest X-ray	تصوير الصدر بالأشعة السينية
PEFR	peak expiratory flow rate	معدل الجريان الزفيري الأعظمي
ABGs	arterial blood gases	غازات الدم الشرياني
VBGs	venous blood gases	غازات الدم الوريدي
SABA	short-acting beta agonist	مقلدات بيتا الأدرينالية الإنشاقية قصيرة الأمد
MDI	metered dose inhaler	بخاخات مضبوطة الجرعة
SAMA	short-acting muscarinic-antagonist	مضاد الفعل الكولينرجي قصير الأمد
ERS	European Respiratory Society	الجمعية التنفسية الأوروبية
ATS	American thoracic Society	جمعية أمراض الصدر الأمريكية
NIV	non-invasive ventilation	التهوية غير الغازية
ICS	inhaled corticosteroids	الستيرويدات القشرية الإنشاقية
ILC2	type 2 innate lymphoid cells	النمط 2 من الخلايا اللمفاوية الفطرية
LABA	long acting beta agonists	مقلدات بيتا طويلة الأمد

المُلخَص

الخلفية: أصبح من المعروف أنَّ حمضات الدَّم المرتفعة في الدَّاء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) هي عاملٌ خطرٍ محتملٍ للهجمات، ولكنَّ الدَّورَ الإنذاريَّ للحمضات المرتفعة أثناء هجمة COPD الحادة غير واضح.

الهدف: تهدفُ هذه الدِّراسةُ إلى التَّحقيق في النَّاتج قصيرة المدى في المرضى الذين يعانون من هجمة COPD مع فرط حمضات، مقارنةً بالمرضى بدون فرط حمضات.

المواد والطرق: دراسةً مقطعيةً مستعرضةً، أجريت في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين، دمشق، سوريا خلال الفترة ما بين تشرين الأول 2021 وتشرين الأول 2022. شملت الدِّراسةُ المرضى المُشخصين سابقاً بـ COPD والذين تمَّ إدخالهم إلى المستشفى بسبب هجمة COPD حادة. استُبعدَ المرضى الذين لديهم دليلٌ شعاعيٌّ على ذات الرئة في وقت القبول، والذين يعانون من سرطان الرئة، والذين تمَّ قبولهم لعلاج مشاكلٍ طبيةٍ أخرى، والذين استخدموا الستيروئيدات الجهازية بشكلٍ مزمنٍ. وحللت البيانات الديموغرافية والسَّريرية والمخبرية والدوائية في وقت القبول، وحقَّق في النَّاتج السَّريرية المتعلقة بالحاجة للتهوية الآلية، وطول مدَّة الإقامة في المستشفى، والوفيات. صُنِّفَ المرضى وفقاً لمستويات الحمضات في الدم إلى مجموعتين: (مجموعة ارتفاع الحمضات: حمضات الدَّم المحيطي $\leq 3\%$) و (مجموعة عدم ارتفاع الحمضات: الحمضات $> 3\%$). قورنت البيانات المسجلة بين هاتين المجموعتين.

النتائج: في المجموع، قمنا بتحليل دم 60 مريضاً (19 مع ارتفاع حمضات و41 بدون ارتفاع حمضات). كان لدى مرضى هجمة COPD بدون ارتفاع الحمضات متوسطُ بروتين تفاعلي C (CRP)، وكريات دم بيضاء، وعدلات أعلى، ولكن متوسطُ لمفاويات أقل مقارنةً بالمرضى مع ارتفاع الحمضات. كانت مجموعة مرضى هجمة COPD مع ارتفاع الحمضات أقلَّ حاجةً للتهوية الآلية غير الغازية ($P = 0.037$)، ولديها متوسطُ مدَّة إقامة أقصر في المستشفى ($P = 0.024$)، وانخفاضٌ في معدَّل الوفيات في المستشفى ($P = 0.558$)، مقارنةً بمرضى هجمة COPD بدون ارتفاع الحمضات.

الاستنتاج: في حالات هجمة COPD الشديدة التي تتطلب دخول المستشفى، قد يكون تعداد الحمضات في الدَّم المحيطي مؤشراً مفيداً للترقي السَّريري أثناء الاستشفاء.

كلمات مفتاحية: الدَّاء الرئوي الانسدادي المزمن، الهجمة، حمضات الدَّم المحيطي، الوفيات، مدَّة الإقامة

الباب الأول: القسم التمهيدي

أولاً: المقدمة

الداء الرئوي الانسدادي المزمن (chronic obstructive pulmonary disease) (COPD) هو أكثر الأمراض الرئوية المزمنة شيوعاً. لوحظ أن انتشار المرض يزداد تدريجياً في العقود الأخيرة، وتُشير التقديرات إلى أن حوالي 3.2 مليون شخص ماتوا بسبب COPD في جميع أنحاء العالم في عام 2015، ويعد COPD السبب الرئيسي الثالث للوفاة في السنوات الأخيرة [1]. علاوة على ذلك، فإن COPD هو مرض غير متجانس بدرجة كبيرة مع استجابات ونتائج مختلفة. يتخلل السَّير الطبيعي للمرض هجمات حادة تترافق بوفيات هامة وكذلك بعبء صحي واجتماعي اقتصادي كبير. تعدُّ الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن (acute exacerbation of COPD) (AECOPD) المُسبب الرئيسي للنتائج السيئة لـ COPD، والذي يُصنّف كسبب رئيسي للوفاة والإعاقة عالمياً [2]. يُقدَّر سنوياً بأن ما بين 22 – 40% من جميع مرضى COPD يختبرون على الأقل هجمة واحدة متوسطة أو شديدة، بينما يختبر 9 – 16% أكثر من هجمة واحدة [3].

حظي التباين في أنماط الالتهاب في COPD مؤخراً باهتمام كبير. في إرشادات المبادرة العالمية للأمراض الرئوية الانسدادية المزمنة (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) (GOLD)، يعتمد التقسيم الطبقي للشدة بالإضافة إلى وظيفة الرئة الكلاسيكية، معايير أخرى مثل الأعراض وتواتر الهجمات [4]. اقترح التهاب الطريق الهوائي بالحمضات، وهو مظهر نموذجي للربو، كصفة قابلة للعلاج في بعض مرضى COPD. يمكن العثور على هذا النمط الالتهابي لدى 32-40% من مرضى COPD إما نتيجة لوجود ربو متزامن أو آليات غير مفهومة جيداً قد تؤدي إلى فرط الحمضات في الطريق الهوائي في مرضى COPD دون أي مظاهر ربوية [5]. مع ذلك، فإن تحليل القشع المحرّض غير متاح على نطاق واسع ويتطلب خبرة فنية نوعيّة. لذلك، تمّ تقويم عدد الحمضات في الدَّم المحيطي (blood eosinophil counts) (BEC) كواسم حيوي بديل لالتهاب الطريق الهوائي بالحمضات لأنه سهلُ الإجراء.

يرتبط عدد الحمضات في الدَّم المحيطي بعدد الحمضات في القشع المحرّض وقد استخدم كلا المقياسين كواسمات حيوية لالتهاب الطريق الهوائي بالحمضات [6]. نظراً لكون تعداد الحمضات في الدَّم المحيطي وسيلة غير غازية، وسهلة التطبيق، ومتاحة في الاستخدام الروتيني في جميع الأنظمة

الصحية، فإنه يملك أهمية خاصة في COPD بسبب التنفيذ التدريجي للعلاجات البيولوجية التي تركز على الآليات الفيزيولوجية المرضية حيث تُشارك هذه الخلايا [7].

استخدم تعداد الحمضات في الدم المحيطي في دراسات مختلفة لتقويم الاستجابة للعلاجات النوعية في COPD المستقر، وخاصةً الستيروئيدات القشرية الإنشائية والجهازية. ينص تقرير GOLD لعام 2022 على أنه لا توجد أدلة كافية للتوصية بتعداد الحمضات في الدم المحيطي في COPD المستقر كمؤشر حيوي للتنبؤ بخطر حدوث الهجمات [4].

ثانياً: المشكلة البحثية

في مرضى هجمة COPD الحادة، ما زالت القيمة السريرية للحمضات في الدم المحيطي في توجيه العلاج والتنبؤ بالإنذار أقل وضوحاً. أفادت بعض الدراسات أن مستوى حمضات الدم المرتفع يترافق بمدة إقامة أقصر في المستشفى بعد العلاج بالستيروئيدات القشرية الجهازية [8] [9]، لكن دراسات أخرى أشارت إلى مدة بقاء أطول في المستشفى [10]. توجد بيانات شحيحة فيما يتعلق بالارتباط بين حمضات الدم المحيطي والوفيات. بالنظر إلى التناقضات بين المنشورات المختلفة، صممت هذه الدراسة بهدف تحليل فائدة عدد الحمضات في الدم المحيطي كمؤشر إنذاري في هجمة COPD الحادة.

ثالثاً: التساؤلات

هل هناك علاقة بين حمضات الدم المحيطي وشدة هجمة COPD الحادة من حيث الحاجة للتنوية الآلية، والعلاجات، والوفيات في المستشفى، ومدة الإقامة في المستشفى؟

رابعاً: هدف البحث

تحديد العلاقة بين نسبة الحمضات في الدم المحيطي وشدة الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن من حيث: الحاجة للتنوية الآلية، والعلاجات التي احتاجها المرضى، والوفيات في المستشفى، ومدة البقاء في المستشفى.

خامساً: أهمية البحث

يرتبط الاهتمام المتزايد في تحديد أنماط التهاب الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) ارتباطاً وثيقاً بمفهوم السمات القابلة للعلاج، أي مظاهر المرض التي يمكن أن تكون هدفاً لتدخل علاجيّ مُخصّص. يمكن أن يساعد تحديد الأنماط الظاهرية بناءً على الواسمات الحيوية في إنشاء استراتيجيات علاجية أكثر دقة، وتحسين الفوائد وتقليل التأثيرات الثانوية. لذلك، فإنّ التحقيق في الدور الإنذاري لحمضات الدم المحيطي في هجمة COPD الحادة أمرٌ في غاية الأهمية.

سادساً: مناهج البحث وأدواته

تصميم البحث: دراسة مقطعيةً مُستعرضةً (Cross –sectional study) في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق ما بين شهري تشرين الأول 2021 وتشرين الأول 2022. أجريت الدراسة وفق المعايير الآتية:

معايير الاشتمال:

- المرضى من كلي الجنسين المُشخصين بهجمة حادةً للداء الرئوي الانسدادي المزمن الذين احتاجوا للقبول في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين.
- العمر أكبر من 40 سنة.
- موافقة المريض.

معايير الاستبعاد:

- المرضى المُشخصين مسبقاً بـ COPD المقبولين لسببٍ آخر غير الهجمة الحادة.
 - المرضى الذين تمّ نقلهم من أقسامٍ أخرى، أي لم يقبلوا في البداية لـ AECOPD.
 - عدم وجود قيمة لتعداد الحمضات في الدم المحيطي عند القبول.
 - المرضى مع تشخيصٍ أوليٍّ لأيٍّ مرضٍ، مثل ذات الرئة أو الصمة الرئوية.
 - المرضى الذين لديهم سوابق إصابةٍ بالربو، أو توسع القصبات، أو الصمة الرئوية، أو ارتفاع التوتر الرئوي، أو الداء الرئوي الخلالي، أو سرطان الرئة، أو أمراض الرئة المزمنة الأخرى، وكذلك المصابين بحديثة مرضية مرافقة يمكن أن تؤثر على عدد الحمضات في الدم (اضطراب تحسسي، أو أمراض المناعة الذاتية، أو الأمراض الطفيلية، أو أمراض الدم.
 - المرضى الذين تلقوا الستيروئيدات الجهازية قبل القبول.
 - المرضى غير الراغبين في المشاركة في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة).
- كانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 60 مريضاً مقبولين في المستشفى ومشخصين بهجمة حادةً لـ COPD وذلك اعتماداً على موقع Open Epi.

طريقة العمل:

أُجريت الدراسة على المرضى المقبولين في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في مدة الدراسة المذكورة، تم جمع البيانات بشكل استقبالي (prospective) وكان جميع المرضى في هذا البحث (وذويهم عند الضرورة) على دراية تامة بالدراسة وقد أخذت موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة بعد تلقي المعلومات الكافية (مدرجة ضمن ملاحق البحث).

❖ تشخيص AECOPD:

تم تعريف هجمة COPD الحادة في البحث بأنها تدهورٌ حادٌ ثابتٌ في واحدٍ على الأقلٍ من الأعراض الرئيسية الآتية: زيادة كمية القشع، أو تقبُّح القشع، أو الزلَّة التنفسية، بالإضافة إمَّا إلى عرضٍ رئيسيٍّ ثانٍ أو معيارٍ ثانويٍّ (سعال، أو وزيز، أو مفرزات أنفية، أو التهاب في الحلق، أو حمى) ^[11] في ظل غياب دليل شعاعي على وجود ذات رئة. لم يستخدم قياس التنفس (spirometry) لتأكيد تشخيص COPD خلال الهجمة الحادة في هذه الدراسة.

❖ تشخيص ارتفاع حمضات الدم المحيطي:

قسم المرضى إلى مجموعتين وفقاً لحمضات الدم المحيطي عند القبول لجميع المرضى باستخدام القيمة الحدية (3%) لنسبة الحمضات في الدم المحيطي ^[6]:

- المرضى مع ارتفاع حمضات الدم (نسبة الحمضات في الدم المحيطي $\leq 3\%$)
- المرضى بدون ارتفاع حمضات الدم (نسبة الحمضات في الدم المحيطي $> 3\%$)

سابقاً، أظهرت هذه القيمة الحدية أنها تتنبأ بفطر الحمضات في القشع (بحساسية 60%، ونوعية 76%) ^[6].

❖ جمع البيانات:

خضع جميع المرضى لتقويم سريري ومخبري وشعاعي وقد قمت في هذه الدراسة بتوثيق البيانات من خلال التواصل المباشر مع المريض أو ذويه والعودة إلى الأضابير:

التقويم السريري: شمل قصة مرضية كاملة وتوثيق البيانات الآتية:

- العمر
- الجنس

■ التدخين: تم تقسيم المرضى وفقاً لحالة التدخين إلى ثلاث مجموعات:

- المدخنين الحاليين
 - المدخنين السابقين: الذين أقلعوا عن التدخين منذ 12 شهراً على الأقل
 - غير المدخنين: الذين لم يدخنوا مطلقاً
- الأمراض المرافقة
- مراجعة العلاجات السابقة (الأكسجة المنزلية) والأدوية المستخدمة قبل القبول في المستشفى
- مؤشر كتلة الجسم (body mass index) (BMI): تم حساب BMI بتقسيم الوزن (كغ) على مربع الطول (متر) والتعبير عنه بوحدة كغ/م².

التقويم المخبري:

- تحليل غازات الدم الشريانية، وتعداد الدم الكامل، والبروتين التفاعلي C (C-reactive protein) (CRP) عند القبول.

التقويم الشعاعي:

- صورة شعاعية للصدر لتحديد معايير الاشتغال والاستبعاد.

❖ النتائج (Outcomes):

- الإجراءات العلاجية:

- الحاجة إلى علاج بالأكسجين
 - الصادات الحيوية
 - الستيرويديات الجهازية (القموية والوريدية)
- الحاجة للتنهوية الآلية: سواء الغازية أو غير الغازية
- الوفيات في المستشفى: حالات الوفاة التي حدثت بعد قبول المرضى في المستشفى وقبل التخرج

- **مدة الإقامة في المستشفى:** حُسِبَت بعدد الأيام من لحظة القبول في المستشفى وحتى التَّخريج من المستشفى أو الوفاة سواءً في جناح المرضى أو في وحدة العناية المركزة (intensive care unite) (ICU).

سابعاً: الدراسات المرجعية

1- دراسة Salturk [12]

عنوان الدراسة:

Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit?

وهي دراسة رقابيةً بأثرٍ راجعٍ أجراها Salturk وزملاؤه في تركيا ونُشرت عام 2015 في مجلة International Journal of COPD. شملت الدراسة 647 مريضاً شُخصت حالتهم سابقاً بـ COPD والذين أُدخلوا إلى وحدة العناية المركزة (intensive care unite) (ICU) بقصور تنفسيّ حادّ. قُسمَ المرضى وفقاً لنسبة الحمضات في الدَّم المحيطي إلى مجموعتين: المجموعة الأولى، مرضى COPD مع ارتفاع حمضات الدَّم المحيطي (نسبة الحمضات $< 2\%$). المجموعة الثانية، مرضى COPD بدون ارتفاع حمضات الدَّم المحيطي (نسبة الحمضات $\geq 2\%$).

وُجِدَ ارتفاع الحمضات في الدَّم المحيطي لدى 9.6% من مرضى هجمة COPD في الدراسة. لوحظَ عندَ القبول لدى المرضى مع نسبة حمضات في الدَّم المحيطي $\geq 2\%$ ارتفاع هامّ إحصائياً في متوسط كلٍّ من البروتين التفاعلي C (CRP)، والعدلات، ونسبة العدلات إلى اللمفاويات، والخضاب، وانخفاض هامّ إحصائياً في متوسط كلٍّ من اللمفاويات، والوحيدات، والصفائح.

من ناحية النتائج السريرية، وبالمقارنة مع مرضى COPD الذين كان لديهم نسبة حمضات في الدَّم المحيطي $\geq 2\%$ ، كان للمرضى مع ارتفاع حمضات الدَّم المحيطي متوسط مدة إقامة في وحدة العناية المركزة أقصرَ (4 مقابل 6 أيام، $P < 0.002$) ومعدّل وفيات في ICU أخفض (12.9% مقابل 24.9%، $P < 0.034$).

خلصنا الدراسة إلى أنّ نتائج هجمات COPD مع قصور تنفسيّ حادّ التي تتطلب دخول وحدة العناية المركزة (ICU) تكون أفضل مع مستوى حمضات في الدَّم المحيطي يزيد عن 2%. قد يكون فرط حمضات الدَّم المحيطي مؤشراً مفيداً للعلاج بالستيروئيدات والصادات الحيوية.

2- دراسة Kang [13]

عنوان الدراسة:

Comparison of the clinical characteristics and treatment outcomes of patients requiring hospital admission to treat eosinophilic and neutrophilic exacerbations of COPD

دراسة متعددة المراكز بأثر راجع أجراها Kang وزملاؤه في كوريا الجنوبية ونشرت عام 2016 في مجلة International Journal of COPD. تضمنت الدراسة 605 مرضى COPD ممن قبلوا في ست مستشفيات جامعية سواء من العيادات الخارجية أو من قسم الإسعاف بتشخيص هجمة حادة لـ COPD ما بين عامي 2010 و 2014. اعتبر المرضى مصابين بفرط حمضات الدم إذا كانت نسبة الحمضات في الدم المحيطي $< 2\%$ ، ومصابين بفرط العدلات إذا كانت نسبة العدلات في الدم المحيطي $< 65\%$. استبعد المرضى الذين لديهم دليل شعاعي على ذات الرئة في وقت القبول، والذين يعانون من سرطان الرئة، والذين قبلوا للعلاج من مشاكل طبية أخرى، والذين استخدموا الستيرويدات بشكل مزمن.

كانت وظائف الرئة، بما في ذلك حجم الزفير القسري في ثانية واحدة (forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) والسعة الحيوية القسرية (forced expiratory capacity (FVC) أفضل في المرضى الذين عانوا من فرط حمضات الدم.

من ناحية النتائج السريرية، وبالمقارنة مع مرضى COPD الذين عانوا من فرط عدلات الدم، كان للمرضى مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي ($< 2\%$) معدل قبول أقل في وحدة العناية المركزة (12.4% مقابل 4.5%، $P=0.004$) ومعدل وفيات أخفض (4.5% مقابل 1.1%، $P=0.043$). كان قصور القلب الاحتقاني وفرط عدلات الدم عوامل خطر مستقلة للقبول في وحدة العناية المركزة (نسب أرجحية 3.4 و 2.81 على الترتيب).

خلصت الدراسة إلى أن مرضى COPD مع فرط عدلات الدم عانوا من نتائج سريرية أسوأ من مرضى COPD مع فرط حمضات الدم المحيطي. قد يكون عدد حمضات الدم المحيطي مؤشراً مفيداً للترقي السريري أثناء الاستشفاء بسبب هجمة حادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن.

3- دراسة Serafino-Argusa [14]

عنوان الدراسة:

Blood eosinophils and treatment response in hospitalized exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A case control study

وهي دراسة حالة-شاهد رقابية بأثر رجعي أجرتها Laura Serafino-Argusa وزملاؤها في إيطاليا ونشرت عام 2016 في مجلة Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. قام الباحثون بتحليل السجلات الطبية بأثر رجعي لمرضى COPD الذين قبلوا في المستشفى بسبب هجمة شديدة، على مدار عامين من المراقبة. بعد تقويم معايير الاشتغال والاستبعاد، واختير 132 مريضاً وقسموا إلى مجموعتين:

▪ مجموعة الحالات: المرضى مع فرط حمضات الدم المحيطي عند القبول (الحمضات $\leq 2\%$)

▪ مجموعة الشاهد: المرضى بدون ارتفاع حمضات الدم المحيطي (الحمضات $> 2\%$).

من ناحية النتائج السريرية، وبالمقارنة مع مرضى COPD الذين كان لديهم نسبة حمضات في الدم المحيطي $> 2\%$ ، كان للمرضى مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي ($\leq 2\%$) متوسط مدة إقامة في المستشفى أقصر (11.3 ± 1.5 مقابل 8.9 ± 1.5 أيام، $P=0.028$) ومعدل استهلاك أقل بكثير من الستيروئيدات القشرية الجهازية (35.7 ± 2.5 مقابل 19.2 ± 4 مغ/يوم، $P=0.012$).

خلصت الدراسة إلى أنه في حالة هجمة COPD الشديدة التي تتطلب دخول المستشفى، يحدث فرط حمضات الدم المحيطي مجموعة فرعية من المرضى تتميز بالاستجابة السريعة للعلاج مع مدة إقامة أقصر في المستشفى.

4- دراسة Russell [15]

عنوان الدراسة:

The acute wheezy adult with airways disease in the emergency department: a retrospective case-note review of exacerbations of COPD

وهي دراسة بأثر رجعي أجراها Russell وزملاؤه في المملكة المتحدة ونشرت عام 2019 في مجلة International Journal of COPD. شملت الدراسة 537/ مريضاً ممن راجعوا قسم الإسعاف بهجمة COPD حادة على مدى 18 شهراً. قبل 423 مريضاً في المستشفى (كان المرضى المقبولون في المستشفى أكبر سناً، وأبلغوا عن عددٍ متزايدٍ من الهجمات وكان لديهم مستويات أعلى من عدد الكريات البيض والعدلات). حللت البيانات الديموغرافية والسريرية والدوائية في وقت التظاهر، وحقق في النتائج السريرية المتعلقة بطول مدة الإقامة في المستشفى، والوفيات.

من ناحية النتائج السريرية، كانت مدة الإقامة في المستشفى أقصر لدى المرضى الذين عانوا من ارتفاع حمضات الدم المحيطي ($\leq 2\%$) مقارنةً بالمرضى بدون ارتفاع حمضات الدم المحيطي ($> 2\%$) (3 مقابل 4، $P < 0.05$). ارتبطت مدة الإقامة في المستشفى ارتباطاً إيجابياً بعدد العدلات في الدم المحيطي ($r = 0.12$ ، $p = 0.021$) ومستوى CRP ($r = 0.16$ ، $p = 0.027$) في حين ارتبطت ارتباطاً عكسياً مع العدد المطلق لحمضات الدم المحيطي ($r = -0.12$ ، $p = 0.024$) ونسبة حمضات الدم المحيطي ($r = -0.11$ ، $p = 0.035$). توافقت هجمة COPD الحادة بدون ارتفاع حمضات الدم المحيطي بزيادة خطر الوفاة أثناء الهجمة (نسبة أرجحية 3.08، $P = 0.015$).

خلصت الدراسة إلى أنه في حالة هجمة COPD الحادة، يترافق ارتفاع عدد الحمضات في الدم المحيطي بقصر مدة الإقامة في المستشفى وانخفاض معدل الوفيات.

5- دراسة Jabarkhil [16]

عنوان الدراسة:

Elevated blood eosinophils in acute COPD exacerbations: better short- and long-term prognosis

وهي دراسة وحيدة المركز بأثرٍ راجعٍ أجراها Jabarkhil وزملاؤه في الدانمارك ونُشرت عام 2020 في مجلة EUROPEAN CLINICAL RESPIRATORY JOURNAL. شملت الدراسة 811 مريضاً مقبولاً في المستشفى بتشخيصٍ هجمةٍ حادةٍ للداء الرئوي الانسدادي المزمن (AECOPD) ممن تمت توبعوا لمدة ثلاث سنواتٍ بعد التخرج. قسّم المرضى إلى مجموعتين وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي:

- مجموعة المرضى مع ارتفاع الحمضات (حمضات الدم المحيطي $\leq 0.3 \times 10^9$ خلية/لتر)
- مجموعة المرضى بدون ارتفاع الحمضات (حمضات الدم المحيطي $> 0.3 \times 10^9$ خلية/لتر)

وُجدَ ارتفاع الحمضات في الدم المحيطي لدى 13.2% من مرضى هجمة COPD في الدراسة. من ناحية النتائج السريرية، وبالمقارنة مع مرضى هجمة COPD بدون ارتفاع الحمضات، كان للمرضى مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي حاجةٌ أقلٌ للتنوية غير الغازية، ومدة إقامة في المستشفى أقصر، ومعدل وفيات في المستشفى أخفض. في المتابعة على المدى الطويل، أظهر المرضى مع ارتفاع الحمضات والمرض بدون ارتفاع الحمضات خطراً متشابهاً لإعادة القبول. كان معدل الوفيات خلال 3 سنواتٍ مرتفعاً في المجموعتين، رغم أنه كان أخفض في مجموعة ارتفاع الحمضات (40% مقابل 54%، $P=0.006$).

خلصت الدراسة إلى أن هجمات COPD في المرضى مع ارتفاع حمضات الدم تترافق مع إنذارٍ أفضل على المدى القصير دون خطرٍ مرتفعٍ لتكرّر الهجمات. كذلك تترافق هجمات COPD مرتفعة الحمضات بمعدلٍ أخفض للوفيات خلال 3 سنواتٍ.

ثامناً: مكونات البحث

يتكوّن البحث من ثلاثة أبواب:

الباب الأول: القسم التمهيدي.

الباب الثاني: القسم النظري، ونتحدث فيه عن الإطار النظري لموضوع الدراسة وعن التعريفات الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:

- الفصل الأول، تعريف هجمة COPD الحادة وعوامل الخطر: نتناول فيه التعريفات المختلفة لهجمة COPD بين مختلف المؤسسات الصحية، وعن مختلف عوامل الخطر لحدوث الهجمة.

- الفصل الثاني، أسباب هجمة COPD الحادة، والآلية المرضية: ذكرنا العوامل المتسببة في حدوث هجمة COPD كالفيروسات والجراثيم وتلوث الهواء. كذلك شرحنا بشيء من التفصيل الآلية المرضية في الهجمة كضعف المناعة المضادة للفيروسات، وتغيّر الميكروبيوم (microbiome) أثناء الهجمة، والخلايا الالتهابية في الهجمة كالحمضات والعدلات والبالعات، وأخيراً الواسمات الحيوية للهجمة الحادة.

- الفصل الثالث، التظاهر السريري، والتّقويم، والعلاج: تناولنا فيه الأعراض والعلامات السريرية في هجمة COPD الحادة وتصنيف شدتها، والإجراءات التقويمية في الهجمة والتشخيص التفريقي. يعرض هذا الفصل بشكل مختصر العلاجات المستخدمة في تدبير الهجمة في المنزل وفي المستشفى.

- الفصل الرابع، الحمضات وعلاقتها مع هجمة COPD: تحدثنا عن الحمضات والبيولوجيا الخاصة بها، عرجنا على العلاقة بين COPD والحمضات، وعلى التهاب الطريق الهوائي بالحمضات في COPD، وعن حمضات الدم المحيطي في COPD وتوصيات GOLD بشأن دورها في العلاج وإمكانية تنبؤها بالاستجابة للعلاج في COPD المستقر، وأخيراً نتحدث عن العلاقة بين عدد الحمضات في الدم المحيطي وهجمة COPD الحادة.

الباب الثالث: القسم العملي، وهو الإطار العملي للدراسة والخطط التي اتبعت خلال مدّة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:

- **الفصل الأول، هدف البحث وطريقة إجرائه:** ويحوي خلفية البحث وأهميته، وهدف البحث، ومواد وطرق البحث (تصميم الدراسة، وعينة البحث، ومعايير الاشتغال والاستبعاد، وطريقة العمل وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستتيرة والاستمارة التي استخدمت في البحث).
- **الفصل الثاني، نتائج البحث:** عرضنا فيه النتائج الإحصائية.
- **الفصل الثالث، المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:** عرضنا فيه مراجعة للنتائج التي توصلنا إليها ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.
- **الفصل الرابع، الاستنتاجات والتوصيات:** ويتضمن خلاصة نتائج البحث والمقترحات المستقبلية لإجراء دراسات حول هذا الموضوع لاحقاً.

الباب الثاني: القسم النظري

يتألف الباب الثاني من أربعة فصول:

1- الفصل الأول: تعريف هجمة COPD الحادة وعوامل الخطر

2- الفصل الثاني: أسباب هجمة COPD الحادة، والآلية المرضية

3- الفصل الثالث: التظاهر السريري، والتقويم، والعلاج

4- الفصل الرابع: الحمضات وعلاقتها مع هجمة COPD

الفصل الأول: تعريف هجمة COPD الحادة وعوامل الخطر

1-1- تعريف الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

يُعرَّف الداء الرئوي الانسدادي المزمن (Chronic obstructive pulmonary disease) (COPD) وفقاً للمبادرة العالمية للأمراض الرئوية الانسدادية المزمنة (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) (GOLD) بأنه^[4]: "مرض قابل للوقاية والعلاج، ويتميز بتأثيرات خارج رئوية هامة قد تزيد من حدة المرض عند بعض الأفراد وتأثيرات رئوية تتمثل في تحدّد التدفق (الجريان) الهوائي بشكل غير قابل للعكس بصورة كاملة. يكون تحدّد الجريان الهوائي مترقيًا ومتوافقًا مع استجابة التهابية غير طبيعية في الرئة تجاه بعض الجزيئات الضارة والغازات السامة وخاصة دخان التبغ".

يتخلل السير الطبيعي للداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) هجمات حادة تتوافق بوفيات هامة وكذلك بعبء صحي واجتماعي اقتصادي كبير. تعدّ الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن (Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease) (AECOPD) المسبب الرئيسي للنتائج السيئة لـ COPD، والذي يُصنّف كسبب رئيسي للوفاة والإعاقة عالميًا^[2].

يُقدّر سنوياً بأن ما بين 22 - 40% من جميع مرضى COPD يختبرون على الأقل هجمة واحدة متوسطة أو شديدة، بينما يختبر 9 - 16% أكثر من هجمة واحدة^[3]. إن الهجمات الحادة مسؤولة عن واحد من كل ثماني حالات قبول إسعافي إلى المستشفيات في المملكة المتحدة، مع الأخذ في الاعتبار أن معدل الوفيات خلال ثلاثة أشهر بسبب الهجمات الحادة يتجاوز 15%^[17].

يملك المرضى الذين يختبرون هجمات متكررة نوعية حياة أسوأ، وانخفاضاً متسارعاً في وظيفة الرئة، وهم معرضون لخطر مستقبلي أكبر لحدوث مزيد من الهجمات، واحتشاء العضلة القلبية، والأحداث الوعائية الدماغية، والوفيات^[17].

2-1- تعريف هجمة COPD الحادة (AECOPD):

إنَّ ما يعيقُ وضعَ تعريفٍ دقيقٍ ومعاييرٍ تشخيصيةٍ دقيقةٍ هو التعقيدُ وعدمُ التجانسِ الذي يميّزُ هجمةَ COPD الحادةَ (AECOPD) والرؤيةَ المحدودةَ حول آلياتها المُستبطنة. نتيجةً لذلك، تعتمدُ جميعُ التعريفاتِ المُتاحةِ على الأعراضِ السريريةِ فقط وتملكُ مُحدّداتٍ مُهمّةً [18].

عادةً ما توصفُ الهجمةُ بأنّها تفاقمٌ حادٌّ في الأعراضِ التنفسيةِ عندَ مرضى مصابينَ بـ COPD ينتجُ عنه علاجٌ إضافيٌّ. تشملُ الأعراضُ النموذجيةُ لـ AECOPD زيادةَ الزلّةِ التنفسيةِ، والسعالِ، وزيادةَ حجمِ القشعِ وتقيحِ القشعِ. تملكُ هذهُ التعريفاتُ المُستندةُ إلى الأعراضِ (الجدولُ 1) نوعيةً ضعيفةً، حيثُ قد تتظاهرُ العديدُ من الأمراضِ الأخرى سواءً التنفسيةِ أو غيرِ التنفسيةِ بأعراضٍ مُماثلةٍ [19]. كذلك فإنَّ حساسيةَ هذهِ التعريفاتِ ضعيفةٌ أيضاً، حيثُ لا يطلُبُ المرضى الذين يختبرونَ زيادةً في الأعراضِ في كثيرٍ من الأحيانِ المشورةَ الطّبيّةَ ولا يتلقونَ علاجاتٍ إضافيةً [20]. الأهمُّ من ذلك، تعتمدُ هذهِ التعريفاتُ على تصوّراتِ المرضى والأطباءِ عن أعراضِ التشخيصِ وتقويمِ الخطورةِ، دونَ تقديمِ إرشاداتٍ بشأنِ مقارنةٍ معياريةٍ مُوحّدة.

تُعرّفُ المبادئُ التوجيهيةُ البريطانية [21]، والأسترالية-النيوزيلندية [22] الهجمةَ على أساسِ الأعراضِ، ولكنَّ إعطاءَ مُعالجاتٍ إضافيةٍ ليسَ شرطاً مُسبقاً. قد تكونُ هذهِ المقارنةُ أكثرَ حساسيةً، ولكن على حسابِ نوعيةٍ أقلّ.

غالباً ما تُستخدمُ الدّراساتُ البحثيةُ السريريةُ معاييرَ تشخيصيةً أكثرَ صرامةً بهدفِ اختيارِ مجموعةٍ أكثرَ تجانساً من المرضى. في الثمانينيات، وصفَ Anthonisen وزملاؤه الهجمةَ بأنّها تدهورٌ حادٌّ ثابتٌ في اثنينٍ على الأقلٍ من الأعراضِ الرئيسيةِ التالية: زيادةُ كميةِ القشعِ، وتقيحُ القشعِ، والزلّةُ التنفسيةُ [23]. تعدّ هذهِ المعاييرُ أقلَّ حساسيةً للهجماتٍ غيرِ الخمجيةِ ولهذا السّببِ، اقترحنا نسخةً مُعدّلةً، تصفُ AECOPD بأنّها تدهورٌ حادٌّ في واحدٍ على الأقلٍ من المعاييرِ الرئيسيةِ سابقةِ الذكرِ بالإضافةِ إمّا إلى معيارٍ رئيسيٍّ ثانٍ أو معيارٍ ثانويٍّ (سعالٌ، أو وزيزٌ، أو مفرزاتٌ أنفيةٌ، أو التهابٌ في الحلق، أو حمّى) [11].

تختلفُ خصائصُ ونتائجُ الهجماتِ التي شخصت عندَ استخدامِ كلٍّ من هذهِ التعريفاتِ أو المعاييرِ التشخيصيةِ بشكلٍ كبيرٍ. على سبيلِ المثالِ، قادتُ معاييرُ Anthonisen المُعدّلةُ إلى مضاعفةِ عددِ الهجماتِ المُشخصّةِ مقارنةً مع المعاييرِ التي تدفعُ المرضى لطلبِ الرعايةِ الصحيّةِ [24].

لسوء الحظ، لا يزال من غير الواضح أي من هذه الهجمات مترافقاً مع زيادة خطر الموت، أو العجز، أو سوء نوعية الحياة، أو ترقى المرض، أو الأحداث القلبية الوعائية، أو تتطلب مزيداً من التدبير المكثف. وبالتالي، هناك حاجة ماسة لمؤشرات حيوية تشخيصية وإنذارية لتُضاف إلى الخصائص السريرية.

الجدول (1): التعريفات والمعايير التشخيصية الأكثر استخداماً في هجمة COPD الحادة [18]

المعيار	التعريف
تعريف GOLD (2022) [4]	الهجمة الحادة هي نوبة من تدهور حاد في الأعراض التنفسية لمرضى COPD ينتج عنه علاج إضافي.
تعريف مؤتمر التوافق عام 2002 [25]	الهجمة الحادة هي تدهور حاد ومستمر في الأعراض عن الحالة المستقرة والتي تتجاوز التغيرات المعتادة من يوم إلى يوم وتستلزم تغييراً في الأدوية العادية.
المعايير الأسترالية والنيوزيلندية [22]	تتميز AECOPD بتغير في أعراض المريض القاعدية (الزلة التنفسية، السعال، و/أو القشع) يتجاوز التغيرات المعتادة من يوم إلى يوم، وهي حادة في بدنها، وقد تتطلب تغييراً في الأدوية العادية أو قبولاً في المستشفى.
المعايير البريطانية [21]	الهجمة هي تدهور مستمر في أعراض المريض عن حالته المستقرة المعتادة التي تتجاوز التغيرات المعتادة من يوم إلى يوم وهي حادة في بدنها. الأكثر شيوعاً التي يبلغ عنها هي تفاقم الزلة التنفسية، والسعال، وزيادة إنتاج القشع، وتغير لون القشع. غالباً ما يستلزم التغير في هذه الأعراض تغييراً في الأدوية.
معايير Anthonisen [10]	الهجمة الحادة هي تدهور حاد ومستمر لاثنتين على الأقل من الأعراض التالية: زيادة كمية القشع، وزيادة تقيح القشع، والزلة التنفسية.
معايير Anthonisen المعدلة [23]	الهجمة الحادة هي تدهور حاد ومستمر في واحد على الأقل من المعايير الرئيسية (زيادة كمية القشع، أو زيادة تقيح القشع، أو الزلة التنفسية) بالإضافة إما إلى معيار رئيسي ثانٍ أو واحد من المعايير الثانوية الآتية: سعال، أو وزيز، أو مفرزات أنفية، أو التهاب في الحلق، أو حمى.

3-1- عوامل الخطر لهجمة COPD الحادة:

وفقاً للدراسات القائمة على الملاحظة، يرتبط خطر حدوث AECOPD بالعمر المتقدم، والسعال المنتج للشفع، ومدة الإصابة بالداء الرئوي الانسدادي المزمن، وقصة العلاج بالصادات الحيوية، والاستشفاء المرتبط بـ COPD خلال العام السابق، وفرط الإفراز المزمن للمخاط، وتعداد الحمضات في الدم المحيطي الذي يتجاوز 10×0.34 خلية/لتر، والعلاج بالتيوفيلين، ووجود واحد أو أكثر من الأمراض المرافقة (على سبيل المثال، الداء القلبي الإقفاري، أو قصور القلب المزمن، أو الداء السكري) [26]. بشكل عام، يترافق تحدُّد الجريان الهوائي، أي انخفاض حجم الزفير القسري في ثانية واحدة (forced expiratory volume in one second) (FEV_1) مع زيادة خطر حدوث AECOPD، بالرغم من أن تحدُّد الجريان الهوائي وحده لا يوفر تقويماً جيداً لخطر الهجمة. من بين العوامل الأخرى المحتملة التي تساهم في زيادة خطر حدوث AECOPD ما يلي:

3-1-1- شدة COPD وقصة نوبات سابقة:

في دراسة ECLIPSE، توبع 2138 مريضاً مصاباً بـ COPD متوسط إلى شديد (أي مراحل GOLD: 2، أو 3، أو 4 الموضحة في الجدول 2) لمدة ثلاث سنوات [27]. كان أفضل مؤشر منفرد منبئ بالهجمة الحادة هو وجود قصة لهجمة سابقة، بغض النظر عن شدة COPD.

تقترح إرشادات GOLD استخدام مشاركة بين FEV_1 وقصة الهجمات السابقة، وقصة الاستشفاء بسبب الهجمات، والأعراض لتقييم خطر الهجمات [4]. قسمنا عدد الهجمات الحادة في غضون الأشهر الاثني عشر السابقة إلى طبقات: يقترح عدم وجود أية هجمات أو هجمة واحدة انخفاض خطر الهجمات المستقبلية، بينما يشير وجود اثنتين أو أكثر من الهجمات السابقة إلى خطر مستقبلي مرتفع [4]. تُصنّف شدة ضعف وظائف الرئة على أساس FEV_1 بعد إعطاء الموسّع القشري، باستخدام تصنيف GOLD (الجدول 2).

الجدول (2): شدة تحدّد الجريان الهوائي في COPD حسب FEV₁ وفقاً لتوصيات GOLD [4]

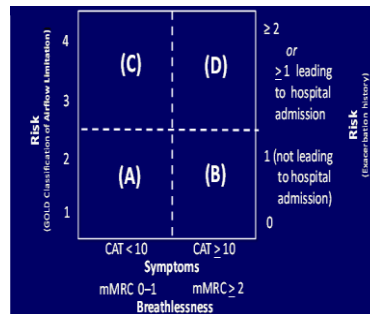
المرحلة (Stage)	شدة تحدّد الجريان الهوائي	FEV ₁ (النسبة المئوية من القيمة المتوقعة)
GOLD 1	خفيف (mild)	$\leq 80\%$
GOLD 2	متوسط (moderate)	50 – 79%
GOLD 3	شديد (severe)	30 – 49%
GOLD 4	شديد جداً (very severe)	$> 30\%$

الجمع بين المكونات السابقة (FEV₁)، وقصة الهجمات السابقة، وقصة الاستشفاء بسبب الهجمات لتقويم الخطر على النحو التالي:

- خطر منخفض: عادةً GOLD 1 أو GOLD 2 (تحدّد جريان هوائي خفيف أو متوسط) و/أو 0-1 هجمة سنوياً، ولا يوجد دخول إلى المستشفى بسبب الهجمة.
- خطر مرتفع: عادةً GOLD 3 أو GOLD 4 (تحدّد جريان هوائي شديد أو شديد جداً) و/أو ≤ 1 هجمتين/السنة أو دخول إلى المستشفى بسبب الهجمة.

يشتمل نظام تحديد المرحلة الكامل لـ COPD المستخدم في إرشادات GOLD (الشكل 1) على معلومات حول ما يلي:

- شدة الأعراض بناءً على أدوات مثل اختبار تقويم COPD (COPD Assessment Test) (CAT) ومقياس الزلة التنفسية المعدّل التابع لمجلس البحوث الطبية (modified Medical Research Council) (mMRC) (Research Council) (الجدول 3)
- درجة تحدّد الجريان الهوائي (بناءً على FEV₁)
- تواتر هجمات COPD في السنة السابقة



الشكل (1): تصنيف GOLD المعتمد على التقويم المشترك لـ COPD [4]

الجدول (3): تصنيفُ شدةِ الزَّلَّةِ التَّنَفْسِيَّةِ وفقاً لنظام mMRC [4]

توصيفُ المرحلةِ	تصنيفُ الزَّلَّةِ التَّنَفْسِيَّةِ
- زَلَّةٌ تنَفْسِيَّةٌ على الجهدِ الشَّدِيدِ	mMRC درجة 0
- زَلَّةٌ تنَفْسِيَّةٌ عندَ المشي السَّرِيعِ على طريقٍ مستوٍ، أو - زَلَّةٌ تنَفْسِيَّةٌ عندَ تسلُّقِ هضبةٍ خفيفةٍ	mMRC درجة 1
- زَلَّةٌ تنَفْسِيَّةٌ تدفعُ المريضَ للمشي أبطأً من أقرانه من نفسِ العمرِ على طريقٍ مستوٍ، أو - اضطرارُ المريضِ للتَّوقُّفِ والتقاطِ نفسِهِ عندَ سيرِهِ لوحدهِ على طريقٍ مستوٍ	mMRC درجة 2
- توقُّفُ المريضِ للتَّنَفُّسِ بعدَ مشي لمسافةٍ 100 متر أو بعدَ عدَّةِ دقائقٍ من السيرِ على طريقٍ مستوٍ	mMRC درجة 3
- زَلَّةٌ تنَفْسِيَّةٌ شديدةٌ تدفعُ المريضَ لعدمِ مغادرةِ منزلهِ، أو - زَلَّةٌ تنَفْسِيَّةٌ عندَ ارتداءِ الملابسِ وخلعها	mMRC درجة 4

3-1-2- القلسُ المعديُّ المريئيُّ:

قد يكونُ القلسُ المعديُّ المريئيُّ (gastro-esophageal reflux disease) (GERD) عاملَ خطرٍ إضافيٍّ لـ AECOPD. في دراسةٍ ECLIPSE ارتبطَ حدوثُ هجمتين أو أكثر في السنة بقصَّةِ GERD أو حرقَةٍ الفؤادِ [27]. أجريت ملاحظةٌ مُماثلة في دراسةٍ حالة - شاهد قيَّمت وجودَ أعراضِ GERD وتواترَ الهجماتِ في 80 مريضٍ COPD. ارتبطَ وجودُ أعراضِ GERD بزيادةِ خطرِ AECOPD (خطر نسبي 6.55) [28]. ومع ذلك، في دراسةٍ رقابيةٍ لـ 638 مريضٍ COPD مستقرٍّ، لم يُقلَّلِ العلاجُ بمثبِّطاتِ مضخةِ البروتون من خطرِ حدوثِ هجماتٍ شديدةٍ [29]. هنالك حاجةٌ لدراساتٍ إضافيةٍ لتحديدِ ما إذا كان GERD يساهمُ في تطوُّرِ AECOPD.

3-1-3- ارتفاعُ التَّوترِ الرِّئوي:

قد يكونُ ارتفاعُ التَّوترِ الرِّئوي الثَّانوي عاملَ خطرٍ إضافيٍّ لـ AECOPD. في متابعةٍ لدراسةٍ ECLIPSE، استُخدِمَ التَّصويرُ المقطعيُّ المُحوَسَّبُ (CT) (computed tomography) (CT) للصِّدْرِ

لحساب نسبة قطر الشريان الرئوي إلى قطر الشريان الأبهر^[27]. كانت النسبة التي تزيد عن 1 عامل خطر مستقل للهجمات الشديدة في المستقبل (نسبة أرجحية 3.44). من الجدير بالذكر أن النسبة التي تزيد عن 1 تشير إلى وجود ارتفاع توتر رئوي، على الرغم من أنها لا توضح سبب الارتفاع (كنقص الأكسجة الناتج عن COPD أو أمراض الرئة الأخرى، أو قصور القلب الأيسر، أو توقف التنفس أثناء النوم). ما زالت الفائدة السريرية لهذه الملاحظة من حيث قرارات العلاج غير واضحة.

3-1-4- الداء السكري:

يملك مرضى COPD خطراً متزايداً نسبياً لتطور الداء السكري. يبلغ انتشار المتلازمة الاستقلابية عند مرضى COPD وفقاً للدراسات حوالي 22.5%. يملك الداء السكري تأثيراً سلبياً على تطور COPD من خلال تقصير الزمن لحدوث أول AECOPD شديدة تتطلب دخول المستشفى، وكذلك من خلال زيادة وقت الاستشفاء وخطر الموت أثناء الهجمة. يترافق زرع القسط لمرضى COPD السكريين مع عزل جراحي أكثر عدوانية^[30].

3-1-5- متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم:

على عكس ما كان يُعتقد سابقاً، فإن انتشار متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم (Obstructive sleep apnea syndrome) (OSAS) بين مرضى COPD ليس أعلى من عامة السكان. ومع ذلك، تترافق هذه الحالة بزيادة خطر الوفاة بين مرضى COPD بسبب الهجمات المتكررة. علاوة على ذلك، تؤدي OSAS إلى زيادة خطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية مثل ارتفاع التوتر الرئوي أو قصور القلب الأيمن^[30].

3-1-6- ضعف العضلات الهيكلية:

يزداد انتشار ضعف العضلات الهيكلية بازدياد شدة المرض التنفسي. تتطور حلقة مفرغة، يؤدي ضعف العضلات الهيكلية إلى انخفاض القدرة على التحمل وسعة التمرين، والخمول، وانخفاض جودة الحياة. علاوة على ذلك، يرتبط ضعف العضلات الهيكلية بزيادة خطر حدوث هجمات أكثر حدة، وفترات أطول في المستشفى، وزيادة معدل إعادة الدخول إلى المستشفى بعد الهجمة^[31].

3-1-7 - عدم الالتزام بالعلاج:

تتأثر فعالية الأدوية الاستنشاقية بالالتزام المريض بالدواء. يقلل الالتزام الأفضل بالعلاج من خطر الاستشفاء والوفاة بسبب AECOPD. أظهرت الدراسات أن المرضى مع استخدام دون الأمثل، أو قلة استخدام أو إفراط في استخدام تيوتروبيوم يملكون زيادة في خطر الهجمة الشديدة، وذات الرئة، ومعدل وفیات أعلى مقارنة بالمرضى الذين يستخدمون الدواء بشكل أمثل [32]. قامت دراسة أخرى بتحليل معدل الهجمات لدى 13657 مريض COPD، خلال فترة 12 شهراً بعد تلقي بخاخات الستيروئيدات القشرية الإنشاقية/مقلدات بيتا طويلة المفعول. وجد الباحثون أن 13.9% فقط من الأشخاص كانوا ملتزمين أثناء المتابعة. كان للمرضى غير الملتزمين معدل هجمات أعلى وتكاليف رعاية صحية أكبر من المرضى الملتزمين [33].

3-1-8 - عمر المرضى ومشعر كتلة الجسم:

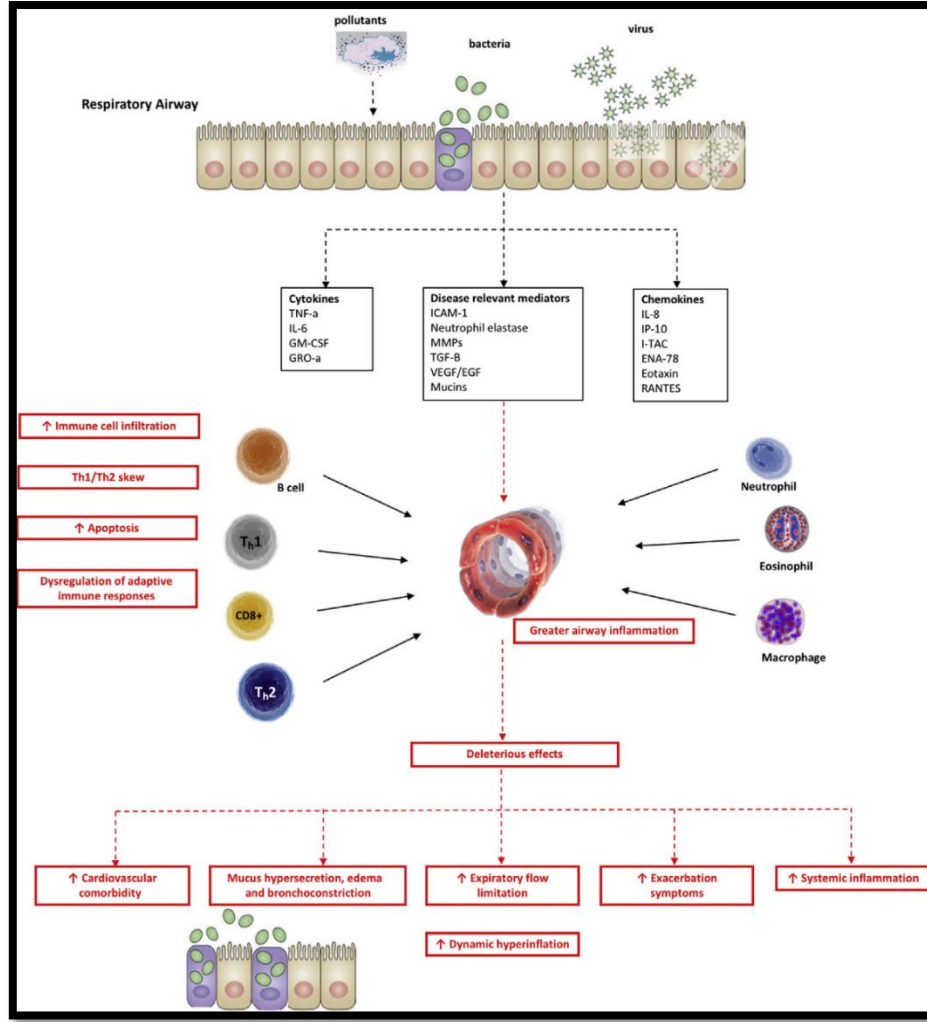
أظهرت العديد من الدراسات أن التقدم بالعمر وانخفاض مشعر كتلة الجسم (body mass index (BMI) تترافق مع معدلات مرتفعة للهجمات الحادة [34] [35]. علاوة على ذلك، لاحظت الدراسات أن ارتفاع BMI كان مرتبطاً بانخفاض خطر كل من قبول AECOPD الأول في المستشفى وإعادة القبول.

وجدت دراسة إسبانية شملت 2501 مريض على مدى 3 سنوات، أن المرضى الأكبر سناً لديهم هجمة واحدة على الأقل خلال فترة المتابعة. في دراستهم، كان العمر الأكبر من 68 عاماً هو العامل التنبؤي الثاني للمخاطر المستقبلية للهجمة [36]، امتلك المرضى مع BMI أقل من 18.5 كغ/م² زيادة في خطر الاستشفاء بمقدار 3.6 أضعاف من المرضى غير ناقصي الوزن.

الفصل الثاني: أسباب هجمة COPD الحادة، والآلية الإراضية

1-2- أسباب هجمة COPD الحادة:

الهجمات هي أحداث التهابية في الطريق الهوائي مُحرضة بالخمج في معظم الحالات. تُعدُّ الأُخماج التنفسية الفيروسية السبب الرئيسي، على الرغم من أنَّ الأُخماج الجرثومية والعوامل البيئية كتلوث الهواء ودرجة الحرارة المحيطة تُحرّض هذه الأحداث أو تفاقمها [37]. بالرغم من أنَّ الدراسات الباكرة ركزت على الجراثيم كمُسبب رئيسي للهجمات، فقد أبرزت التقنيات أهمية الفيروسات كمُحرّضات رئيسية [38]. يُلخص الشكل (2) الدور الأساسي لمُحرّضات الهجمة والجوانب المهمة لتفاعلها.



الشكل (2): الفزيولوجيا المرضية لهجمة COPD الحادة [37]

لوحظ منذ فترة طويلة أن تواتر AECOPD يتضاعف في أشهر الشتاء ويُسبق أكثر من 50% من الهجمات بأعراض نزلية (الجدول 4).

الجدول (4): بعض الدراسات التي تظهر موسمية حدوث هجمة COPD الحادة

اسم الدراسة	موجودات الدراسة
TORCH [39]	لاحظت الدراسة أن 9% من مرضى COPD يُطورون هجمات حادة في فصل الشتاء مقابل 5% في فصل الصيف في نصف الكرة الشمالي (وهذا يعني زيادة بمقدار 80% في فصل الشتاء).

حدثت 1052 هجمة حادة في فصل الشتاء مقابل 652 في فصل الصيف. استمرت هجمات الشتاء لفترة أطول وكانت أكثر شدة: احتاج 8.4% من المرضى لدخول المستشفى، مقارنة مع 4.6% من هجمات الفصول الدافئة.	Donaldson et al (2012) [40]
حدثت 6646 هجمة حادة في فصل الشتاء مقابل 3198 في فصل الصيف.	TIOSPIR [41]

1-2-1- الفيروسات:

قللت الدراسات السابقة التي استخدمت الطرق المعتمة على الزرع من تقدير انتشار فيروسات الجهاز التنفسي خلال هجمة COPD الحادة. مع ذلك، ومع ظهور طرق تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) (Polymerase chain reaction)، ازداد الكشف عن الفيروسات في هجمة COPD الحادة إلى 22-64% [42].

من المرجح أن تكون الاختلافات الواسعة في الكشف عن الفيروسات نتيجة لتوقيت أخذ العينات (ما إذا كانت العينات قد أخذت في البداية الحقيقية للأعراض أم كان ذلك متأخراً). يمكن أن تشمل العوامل الإضافية الاختلاف في طيف الفيروسات المختبرة، وحساسية المقاييسات، وفترة الدراسة (على سبيل المثال، الشتاء مقابل بقية الفصول، حيث هنالك اختلاف في الوبائية الفيروسية)، والمرضى (على سبيل المثال، المرضى المعالجون في المنزل مقابل المقبولين في المستشفى، وتلقي لقاح الأنفلونزا)، وطريقة أخذ العينات (على سبيل المثال، مسحات البلعوم الأنفي أو اللعاب). في الدراسات التي أبلغ فيها المرضى عن أعراض الهجمة عند بدايتها، كان هناك انتشار أكبر للحمج الفيروسي، لأن الحمل الفيروسي أعلى في بداية الهجمة [43]، قد تصبح الفيروسات غير قابلة للكشف بحلول الوقت الذي يحضر فيه المرضى إلى المستشفى [44].

تعد الفيروسات الأنفية (Rhinoviruses) هي الأكثر انتشاراً في معظم الدراسات، وتمثل ما يصل إلى 60% من جميع الهجمات [43]. والكشف أيضاً عن فيروسات الأنفلونزا والفيروس التنفسي المخلوي (respiratory syncytial virus) (RSV) بشكل شائع، ويتعرف عليها فيما يصل إلى 36% و 28% من هجمات COPD الحادة على التوالي. ويكشف عن فيروسات نظير الأنفلونزا

والفيروسات الرئوية (metapneumoviruses) البشرية، والفيروسات التاجية، والفيروسات الغدية (adenoviruses)، ولكن بشكل أقل تواتراً. الأهم من ذلك، تترافق هجمات COPD الفيروسيّة بأعراض أكثر شدةً، وتحدّد أكبر في الجريان الهوائي، وتأخر الشفاء بالمقارنة مع الهجمات التي لا تُكشف فيها الفيروسات [44].

على الرغم من أنّ الدّراسات قد أظهرت ارتباطاً بين الخمج الفيروسي التنفسي والهجمات، فهي لا تُثبت السببية لأنّ PCR يكتشف الحمض النووي الفيروسي ولكنه لا يثبت وجود فيروس حيّ قابل للتضاعف. ولا يمكن لا يمكن استبعاد الأسباب الثانوية. مع ذلك، في 2011، قدّمت دراسة Mallia وزملائه أدلةً جديدةً على العلاقة السببية بين الخمج الفيروسي التنفسي وهجمات COPD [45].

1-2-2- الجراثيم:

أكثر الجراثيم شيوعاً عن حدوث AECOPD هي العقديات الرئوية، والمستدمية النزلية، والموراكسيلا النزلية [46]. قد يرافق الخمج مُتعدّد الجراثيم ما يصل إلى 33% من حالات AECOPD. وأبلغ عن هذه النتائج بين مرضى العيادات الخارجية باستخدام طرق مختلفة للحصول على مفرزات الجهاز التنفسي للزرع الجرثومي. بالإضافة إلى ذلك، فإنّ الجراثيم المُمرضة مختلفة في المرضى المقبولين في المستشفى والذين عادةً ما تتأثّر لديهم وظائف الرئة بشكل أكثر شدةً. علاوةً على ذلك، هناك مجموعة كبيرة ومتنوعة من الأنواع الجرثومية التي لا يمكن استزاعها بالنقنيات التقليدية المتوفرة. أظهرت الدّراسات التي شملت ميكروبيوم الرئة وجود استعمار بالعوامل المُمرضة المُحتَملة في الشجرة الهوائية. كانت المستدمية النزلية هي النوع الجرثومي الأكثر شيوعاً المُشاهد في الطرق الهوائية البعيدة لمرضى COPD في حالة الاستقرار وفي الهجمة [47].

1-2-3- تلوث الهواء:

بعد التحقق من العلاقة بين التعرّض لتلوث الهواء وAECOPD في العديد من الدّراسات، لكنّ النتائج كانت غير قاطعة. أثبتت بعض الدّراسات الوبائية أنّ التعرّض لفترة قصيرة لتلوث الهواء يزيد بشكل كبير من خطر الهجمة، في حين لم تجد دراسات أخرى علاقة سببية أو ارتباطاً إلّا لمؤنات مختارة [48].

أهم الملوثات التي ثبت أنها تؤثر على الجهاز التنفسي هي: الأوزون، وأول أكسيد الكربون، (الجسيمات: PM2.5، PM10)، وثاني أكسيد الكبريت. يمكن لهذه الملوثات أن تسبب شدة تأكسدية والتهاباً، مما ينجم عنه أذية وسوء وظيفة في الطرق الهوائية [49].

2-2- الآلية الإمراضية:

2-2-1- ضعف المناعة المضادة للفيروسات في COPD:

ليس من المفهوم تماماً لماذا يُطوّر المرضى هجمة بعدَ الخمج الفيروسي التنفسي في حين لا يطوّر غير المدخنين في كثير من الأحيان أعراضاً تنفسية سفلية هامة. علاوة على ذلك، يبدو أن هناك مجموعة فرعية من COPD تكون أكثر عرضة للخمج، بغض النظر عن شدة المرض (النمط الظاهري متكرر الهجمات) [50]. يترافق COPD بتغيرات كبيرة في المناعة الفطرية التي من المحتمل أن تكون ذات صلة بالآلية الإمراضية للهجمة. يُضعف تدخين التبغ الكسب المخاطي الهدي. تكون البالعات السنخية، التي تُشكل خط الدفاع الأول في الجهاز التنفسي، مضطربة في COPD، مع ضعف في قدرتها على بلعمة الجراثيم وإزالة الخلايا الميتة والمحتضرة مقارنة مع البالعات السنخية لدى الشواهد الأصحاء سواء المدخنين أو غير المدخنين [51].

أكثر الخلايا وفرة في الطريق الهوائي هي الخلايا البطانية الوعائية (Blood vascular endothelial cells) (BECs) والبالعات السنخية. لوحظ وجود نقص في الإنترفيرون في هذه الخلايا المهمة، ومن ثم، اقترح كآلية محتملة لزيادة التأهب للخمج بالفيروس الأنفي (rhinovirus). تتضاعف الفيروسات التنفسية داخل ظهارة الجهاز التنفسي مما يؤدي إلى إنتاج الإنترفيرون الذي يحد من تكاثر الفيروس، واصطناع البروتين، ونقل البروتين. مع ذلك، لا يزال نقص الإنترفيرون مؤثراً للجدل في COPD. يؤدي الخمج الفيروسي في COPD أيضاً إلى إنتاج السيتوكينات المنشطة للالتهاب ذات الصلة بالمرض مثل إنترلوكين-8، وإنترلوكين-6، وعامل نخر الورم-ألفا (Tumor necrosis factor – alpha) (TNF-α)، والبروتين المحرض بالإنترفيرون-غاما عبر مسار العامل النووي κB ما يؤدي إلى تجنيد العدلات، والبالعات، والخلايا القاتلة الطبيعية، والخلايا النائية، والخلايا التغصنية في موقع الخمج لتعزيز التخلص من الفيروس. الأهم من ذلك، أن حجم هذه

الاستجابة يكون أكبر عند مرضى COPD مقارنة بالشواهد الأصحاء [52] ويمكن أن يشرح كيف يساهم الالتهاب المتزايد في الأعراض التنفسية السفلية في هجمة COPD.

بشكل عام، تصبح الهجمات أكثر تواتراً وشدة مع ازدياد شدة COPD المستبطن، على الرغم من أن سبب اختبار بعض مرضى COPD لهجمات أكثر تكراراً من غيرهم لا يزال غير واضح. هناك بعض الأدلة غير المباشرة على أن زيادة التأهب للخمج الفيروسي قد تكون سمة مميزة للهجمات المتكررة [43].

2-2-2- تغيير الميكروبيوم (microbiome) أثناء هجمة COPD الحادة:

فيما يصل إلى 50% من هجمات COPD التي تبدي سمات لمُسبب جرثومي، لا يمكن كشف العامل الممرض من عينات الجهاز التنفسي بطرق الزرع التقليدية. يؤدي تطبيق تقنيات الميكروبيوم إلى فهم جديد للتفاعل بين المضيف والملايين من الكائنات الحية الدقيقة الموجودة على أسطح الجسم. أظهرت دراسات الميكروبيوم أن رئتي الأشخاص الأصحاء ومرضى COPD مُستعمرة بمجتمعات جرثومية غنية ومعقدة [43]. في الآونة الأخيرة، بدأ الباحثون في تسليط الضوء على التحولات في المجتمعات الميكروبية خلال هجمة COPD.

وجدت واحدة من أولى الدراسات الطولية أجراها Huang وزملاؤه أن ميكروبيوم القشع لم يظهر أي تغييرات هامة في الخصائص الرئيسية. مع ذلك، فقد شوهد تباين كبير في التركيب التصنيفي خلال الهجمة الحادة، مع زيادة في الجراثيم البروتينية (Proteobacteria) ولكن انخفاض في الجراثيم الشعاعية (Actinobacteria) والمطثيات [53].

تشير نتائج الدراسات إلى أنه بالرغم من أن الجراثيم المستزرعة في الهجمة تقود الأحداث بما لا يدعو للشك، يمكن أن يساهم إثراء الأصناف التي ترتبط ارتباطاً وثيقاً بالعامل الممرض السائد أيضاً في الآلية المرضية. لذلك، يمكن عد الهجمات خمجاً متعدد الميكروبات.

أظهرت دراسة الميكروبيوم بعد الخمج التجريبي بالفيروس الأنفي انتباتاً (outgrowth) في المُستدمية النزلية والنيسرية والتي كانت موجودة بأعداد أقل قبل الخمج بالفيروس الأنفي [54]. ارتبطت هذه التغيرات مع زيادة تركيز العدلات ومستويات إيلاستاز العدلات، ولم تلاحظ في مجموعة الشاهد الأصحاء. تدعم هذه النتائج الفرضية القائلة بأن الجراثيم التي يتم تحديدها عند

الهجمة ليست مكتسبة حديثاً ولكنها ناتجة عن انتبات جراثيم موجودة مسبقاً اختبرت ظروفأ أكثر تفضيلاً [54].

2-2-3- التهاب الطريق الهوائي والخلايا الالتهابية:

يتميز COPD بالتهاب في الطريق الهوائي. تحدث زيادة إضافية في التهاب الطريق الهوائي في معظم الهجمات، لكن هذه الحديثة ليست موحدة ويعزى الالتهاب لسبب الهجمة. تظهر الهجمات المتكررة أيضاً التهاباً أكبر، وتترافق الهجمات الشديدة مع التهاب مستمر وبوقت أقصر يفصلها عن الهجمات التالية [55].

❖ الحمضات (Eosinophils):

تقليدياً، اعتبر فرط الحمضات (eosinophilia) والالتهاب بالخلايا اللمفاوية النائية المساعدة 2 (Th2) في الطريق الهوائي مرتبطة باضطرابات الطريق الهوائي التحسسية مثل الربو، واعتبر فرط العدلات في الطريق الهوائي مرتبطاً بالداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD). مع ذلك، أفادت الدراسات الحديثة أن 20 - 40% من مرضى COPD يُظهرون فرط حمضات في القشع في حالة الاستقرار [56].

وجدت دراسة SPIROMICS أن فرط الحمضات في القشع في حالة الاستقرار يترافق بمرض أكثر شدة وهجمات أكثر تواتراً [57]. تقترح الدراسات التداخلية أيضاً أن ارتفاع مستوى فرط الحمضات في الدم في الحالة المستقرة قد يتنبأ باستجابة علاجية أفضل للستيروئيدات القشرية الإنشائية ويمكن استخدام ذلك لتوجيه العلاج [58].

قد تترافق الهجمات الحادة مع تعزيز إضافي لالتهاب الطريق الهوائي مُفرط الحمضات، حيث يترافق ما يصل إلى 30% من هجمات COPD بفرط حمضات القشع [56]. على الرغم من وجود معقولة بيولوجية للحمج الفيروسي في إحداث فرط حمضات القشع، فإن نتائج دراسات الهجمات متضاربة حتى الآن. نتيجة لذلك، على الرغم من الاهتمام الكبير بدور فرط حمضات القشع والدم في الحالة المستقرة كواسمات حيوية لنتائج المرض والاستجابة للستيروئيدات، توجد حاجة لمزيد من

العمل لتقويم أهمية زيادة الالتهاب بالخلايا اللمفاوية الثانوية المساعدة 2 (Th2) أثناء هجمة COPD الحادة.

❖ العدلات (Neutrophils):

تُظهر هجمات COPD المترافقة بعاملٍ مُمرضٍ جرثوميّ التهاباً بالعدلات في الطريق الهوائي أكبر بكثيرٍ بالمقارنة مع الهجمات غير الجرثومية [59]. علاوةً على ذلك، تتعلّق شدة الهجمة ودرجة تركيز الجراثيم في الطريق الهوائي بدرجة الالتهاب بالعدلات [59].

تشمل الوسائط الالتهابية المهمة لفرط عدلات الطريق الهوائي في الهجمات الجرثومية إنترلوكين-8، ولوكتين B4، و $TNF-\alpha$. يمكن أن يُسبب تنخرٌ وتحبُّبُ العدلات ضرراً كبيراً يتعلّق بإطلاق إيلاستاز العدلات والبروتينات المعدنية للمطرَق [60]. يترافق الشفاء السريري لأعراض الهجمة بانخفاض متسّق في وسائط الالتهاب بالعدلات في الطريق الهوائي، في حين تُظهر الهجمات غير المتماثلة للشفاء مستوىً مستداماً من الالتهاب الشديد في الطريق الهوائي [59].

تشير دراسات الأبحاث التجريبية أيضاً إلى أنّ الخمج الفيروسيّ يستحثّ التهاباً بالعدلات في الطريق الهوائي وإطلاقاً للوسائط الالتهابية البدئية مثل إنترلوكين-1b، والعامل المُمرض لمستعمرات المُحبّبات (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) (GM-CSF)، وإنترلوكين-8، و $TNF-\alpha$ [60].

❖ البالعات (Macrophages):

تلعب البالعات السّخية دوراً رئيسياً في دفاع المضيف ضدّ العوامل المُمرضة الغازية من خلال إزالة الجراثيم من الرئة عبر البلعمة، وتوسط الاستجابات الالتهابية. هناك أدلة متزايدة عن وجود خللٍ في وظيفة البالعات في COPD [61]. تُبدي البالعات السّخية والبالعات المشتقة من الوحيدات اضطراباً في بلعمة المستدمية النزلية، والعقديات الرئوية، والإشريكية الكولونية مقارنة بالشواهد الأصحاء [62].

تُظهر البالعات السّخية لدى مرضى COPD المُعرّضين للهجمات أيضاً ضعفاً في إنتاج السيتوكينات الالتهابية (إنترلوكين-8 و $TNF-\alpha$) استجابةً للمستدمية النزلية مقارنة بالمرضى غير المُعرّضين للهجمات، ما يقترح تورط سوء وظيفة البالعات كآلية مُحتملة مسؤولة عن زيادة تواتر الهجمات في COPD [51].

أظهرت البالعات لدى مرضى COPD عند التعرض للفيروس التنفسي أنها تنتج إنترفيرون أقل مقارنةً بالأشخاص الأصحاء. مع ذلك، لم تدعم الدراسات في المختبر بالضرورة هذه النتيجة، حيث أظهرت العدلات المأخوذة من مرضى COPD أنها تطلق كميات من الإنترفيرون مماثلة أو حتى أكثر من الأشخاص الأصحاء [60]. في نموذج الفئران للداء الرئوي الانسدادي المزمن، كانت استجابات إنترفيرون-ألفا وإنترفيرون-بيتا كنتيجة للدمج الفيروسي ناقصة في دراسة واحدة وكانت النصفية الفيروسيّة ضعيفة [63]، على العكس من ذلك، ذكرت دراسة أخرى انخفاض إنترفيرون-غامما (ولكن ليس إنترفيرون-بيتا) وعدم وجود فرق في الحمل الفيروسي. لذلك، لا يزال من غير الواضح ما إذا كان إنتاج إنترفيرون استجابة للدمج الفيروسي ضعيفا في COPD.

2-2-4- الواسمات الحيوية لهجمة COPD الحادة:

يقدم وجود واسم حيوي موثوق وموضوعي لهجمة COPD الحادة مساعدة لا تُقدّر بثمن في التشخيص الموثوق وتوجيه العلاج المناسب. أكثر العيّنات المدروسة من المريض هي المصل أو البلازما، على الرغم من أن القشع، أو البول، أو هواء الزفير قد تحتوي أيضاً على واسمات حيوية مفيدة. أظهرت العديد من الدراسات أن مستويات العديد من الخلايا والجزيئات الالتهابية المناعية تزداد أثناء الهجمة في عيّنات الجهاز التنفسي، بما في ذلك هواء الزفير، والقشع، والغسالة القصبيّة السخية، والخزعة القصبيّة.

❖ الواسمات الحيوية لهجمة الحادة الفيروسيّة:

تُفترَح الهجمة الفيروسيّة من خلال قصّة الأعراض الزلّية ويمكن تأكيدها لاحقاً بتفاعل البلورة المتسلسل (PCR) من عيّنة من الجهاز التنفسي. مع ذلك، من شأن وجود واسم حيوي موثوق أن يكون ذا قيمة كبيرة لتوجيه العلاج. حتّى الآن، يبدو البروتين المحرّض بإنترفيرون-غامما (CXCL10) في المصل واعداء، وانتهت دراسة أنه يمكن لهذا الواسم الحيوي عند نقطة قطع تبلغ 56 بيكوغرام/مل التمييز بين الهجمة الفيروسيّة وغير الفيروسيّة، بنوعية 65% وحساسية 75% [64].

درست واسمات، حيوية، أخرى، أظهرت مستويات إنترلوكين-6، وبروتين الجذب الكيميائي-1 لوحيدات الخليّة (Monocyte chemoattractant protein-1) (MCP-1)، و α -TNF أنها تزداد في الهجمة الفيروسيّة مقارنةً بالهجمات غير الفيروسيّة والشواهد [65]. كما استخدم بروكالسيتونين (procalcitonin) لمحاولة كشف الهجمات الفيروسيّة، ولكن الأدلة حتّى الآن حياديّة.

❖ الواسمات الحيوية الجرثومية للهجمة الحادة:

اقتُرحت دراسة Bafadhel وزملائه أنَّ إنترلوكين-1 β في القشع هو واسم حيوي مفيد لتحديد هجمة COPD الجرثومية، وأظهرَ هذا الواسم الحيوي عند نقطة قطعٍ حديثةٍ 125 بيكوغرام/مل نوعيةً 80% وحساسيةً 90% [64]. كان الواسم الحيوي المصلي الأنسب لتمييز السبب الجرثومي في هذه الدراسة هو البروتين التفاعلي-C (CRP) والذي أظهرَ عند نقطة قطعٍ 10 مغ/لتر، نوعيةً 70% وحساسيةً 60%.

وجدت دراسة Dal Negro وزملائه [66] أيضاً أنَّ ارتفاع مستوى TNF- α في القشع كان مرتبطاً بالهجمات الناجمة عن الزوائف (pseudomonas). في المرضى بدون مستوى عالٍ من TNF- α ، استطاعت المستويات المرتفعة من إنترلوكين-8 وإنترلوكين-1 β في القشع تمييز الهجمات الجرثومية عن الهجمات الفيروسية أو غير الخمجية.

أشارت دراسة دانماركيةٌ بحثت في الواسمات الحيوية للهجمات المتكررة أنَّ الزيادة المتزامنة في الفيبرينوجين، CRP، وعدد كريات الدم البيضاء تشيرُ إلى زيادة خطرِ الهجمة المتكررة [67]. كذلك تمت الإشارة إلى ارتفاع مستوى فيبرينوجين المصل في المرضى المعرضين لخطرِ الهجمات المتكررة في دراساتٍ أخرى. واصلت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (Food and Drug Administration) (FDA) اعتبارَ الفيبرينوجين كنقطة نهايةٍ للهجمات ومعدل الوفيات. أظهرت المستويات العالية من بروتين D سورفكتانت المصلي أنَّها تتنبأ بالهجمات عندما تكون في أعلى مستوياتها [68].

مع ذلك، وجدتُ أشملُ دراسةٍ حتى الآن، والتي ضمت 2000 مريض وفحصت 90 واسماً، في حشدين منفصلين (Spiromics و COPDGene)، أنه لا يوجدُ واسم حيوي أظهرَ علاقةً ذات دلالةٍ لتواترِ الهجمات في أيٍّ من الحشدين (بعد تعديل عوامل الإرباك المعترف بها: العمر، والجنس، والنسبة المئوية المتوقعة لـ FEV₁، والتدخين، والحالة الصحية، والتقرير الذاتي للقلس المعدي المريئي) [69].

الفصل الثالث: التظاهر السريري، والتقييم، والعلاج

1-3- التظاهر والتصنيف:

غالباً ما يكون مرضى COPD بعمر ≤ 35 عاماً مع قصة لعوامل الخطر مثل التدخين أو التعرض المهني. تشمل المهن التي تحمل الخطر تلك التي تعرض الأفراد بانتظام للعادم أو الأبخرة، مثل الطهاة، وسائقي سيارات الأجرة والشحن، والمهن الصناعية، والمهن الزراعية، وعمال البناء. العلامات الرئيسية للهجمات الحادة هي الزلة التنفسية، والسعال، والوزن، مع زيادة إنتاج وتقيح القشع [70].

صنفت الهجمات على أنها خفيفة (قابلة للعلاج بالموسعات القصبية قصيرة الأمد)، أو متوسطة الشدة (يمكن السيطرة عليها بالموسعات القصبية قصيرة الأمد، أو بالصادات الحيوية، أو بالستيرويدات القشرية الفموية)، أو شديدة (تتطلب الاستشفاء أو مراجعة قسم الإسعاف) [71]. يوضح الجدول (5) مشعرات تصنيف AECOPD.

الجدول (5): تحديد الشدة لدى مرضى AECOPD المقبولين في المستشفى [71]

السياق السريري	معدل التنفس (مرة/د)	استخدام العضلات المساعدة	تغير في الحالة العقلية	الدعم بالأكسجين عبر القناع (FiO2)	PaCO2	PH
لا قصور تنفسي	30 – 20	لا	لا	35 – 28	طبيعي	طبيعي
قصور تنفسي حاد غير مهدد للحياة	30 <	نعم	لا	40 – 24	مرتفع (50 – 60 مم ز)	طبيعي
قصور تنفسي حاد مهدد للحياة	30 <	نعم	نعم	40 < أو لا يتحسن	مرتفع (< 60 مم ز)	≥ 7.25

2-3-التقويم:

2-3-1- التقويم المعياري:

بالإضافة إلى القصة المرضية والفحص السريري الدقيقين، ينبغي أن يُجرى لجميع المرضى المشتبه في إصابتهم بـ AECOPD تعداد دم كامل، وملف استقلابي شامل، وتصوير صدر بالأشعة السينية (CXR) (chest X-ray)، وتخطيط قلب كهربائي من أجل تحديد الآتي: فقر الدم، وشذوذات الشوارد، ودرجة فرط ثاني أكسيد الكربون، واضطرابات النظم، على الترتيب [72]. بالإضافة إلى ذلك، تُساعدُ CXR في تقويم اختلاطات COPD كالريخ الصدرية، وتقويم المُسببات الأخرى، كالتليف الرئوي، والتوسع القصبي، وذات الرئة، وذمة الرئة. على الرغم من أن CXR ضعيفة الحساسية في الكشف عن COPD، لكن تقترح بعض الموجدات الشعاعية وجود COPD مثل فرط انتفاخ الرئتين مع تسطح الحجاب الحاجز، واستدقاق السُرير الوعائي، وفرط الشفافية الشعاعية [73]. أظهرت دراسة بأثر راجع أهمية CXR في تدبير المرض، حيث تساهم 84% من صور الصدر الشعاعية في التقويم البدئي لـ COPD [74]. إن التصوير بالأمواج فوق الصوتية للرئة هو أداة مساعدة أخرى تُفيد في تحديد مُسببات الزلة التنفسية. قد يكشف هذا التصوير عن التكثف الرئوي، أو خطوط B التي تقترح وذمة الرئة.

2-3-2- اختبارات وظائف الرئة:

على وجه التحديد، قياس التنفس (spirometry) هو المعيار الذهبي لتشخيص COPD وتمييزه عن الأمراض الانسدادية الأخرى كالربو [75]. مع ذلك، فإن قياس التنفس غير متوفر وغير دقيق في مرضى الهجمات، ولا يوجد دور لـ spirometry في قسم الإسعاف. يجب إجراء spirometry في سياق الزيارات المُجدولة للعيادات الخارجية عندما يكون المرضى في حالتهم الوظيفية القاعدية [75].

2-3-3- التقويم الإضافي:

تشمل الاختبارات الإضافية التي قد تكون مفيدة في تقويم بعض مرضى AECOPD [76]:

• التروبونين

• BNP

- D-dimer
- الاختبارات الفيروسيّة
- معدل الجريان الزفيري الأعظمي (peak expiratory flow rate) (PEFR)
- فحص ثاني أكسيد الكربون (Capnography)
- غازات الدّم الشريانيّة (ABGs) (arterial blood gases)

بسبب شيوع الأمراض القلبية الوعائية لدى مرضى COPD، ينبغي أن يكون لدى الأطباء عتبة منخفضة للحصول على التروبونين لدى أي مريض يعاني من أعراض AECOPD. لا يُنصح بتقويم BNP روتينياً لجميع المرضى الذين يعانون من زلة تنفسية حادة^[76]. يجب على الأطباء استخدام حكمهم عند طلب BNP و D-dimer وتفسير النتائج. في المرضى الذين لديهم قصة معروفة لقصور القلب الاحتقاني أو في المرضى مع دليل على فرط حمل حبي حاد بالفحص السريري مثل انتفاخ الوريد الوداجي والخراج، قد يكون هناك ما يبرر إجراء تحليل BNP^[77].

بالمثل، فإن D-dimer المرتفع ليس نوعياً للصمة الرئوية، ويجب على الأطباء الاعتماد على درجتهم من الاشتباه السريري عند تحديد أي من المرضى سيستفيد من إجراء D-dimer وأيهم عليه الخضوع لتصوير الأوعية المقطعي المحوسب^[76].

إن PEFR هو معدل الجريان الأقصى وينشأ أثناء الزفير القسري، بدءاً من نفخ الرئة الكامل، وهو مفيد في تقويم AECOPD. يمكن استخدام PEFR كواسم بديل للتعرف على الهجمة. مع ذلك، تحدث اختلافات هامة سريرياً بين تقويمات FEV₁ و PEFR، ما قد يؤدي إلى اتخاذ قرارات غير دقيقة. قد يوفر PEFR معلومات إنذارية مستقلة عن COPD، ومع ذلك، عند استخدامه بمفرده، لا يمكن الاعتماد عليه كأداة تشخيصية بسبب ضعف نوعيته^[78].

يشمل التقويم الإضافي تحديد علامات القصور التنفسي من أجل الدّعم بالتنفّس الصناعي، كالحماض التنفسي، وزيادة العمل التنفسي، ونقص الأكسجة المستمر. يمكن أن يوفر تقويم PCO₂ بغازات الدّم الوريدية (VBGs) (venous blood gases) معلومات إضافية فيما يتعلق بحالة الجهاز التنفسي للمريض وقد يكون مفيداً في تقويم الاستجابة للعلاج. فيما يتعلق بغازات الدّم الشريانية (ABGs)، تشير الأدلة إلى علاقة جيدة بين ABGs وغازات الدّم الوريدية (VBGs) من أجل قيم PH، PCO₂، والبيكربونات. حيث تترافق قيمة PCO₂ التي تبلغ 45 مم زئبقي في VBGs مع فرط الكربون الشرياني بحساسية 100%^[79]. من الجدير بالذكر، أن أخذ العينات

الشريانية صعبٌ ومؤلمٌ للمريض، وبالنظر إلى التوافق بين مشعرات ABGs وVBGs، غالباً ما تكون VBGs كافيةً لدى معظم المرضى. مع ذلك، قد تُفضّل ABGs في حالات القصور التنفسي ناقص الأكسجة التي تتطلب التهوية الميكانيكية أو في المرضى الذين يعانون من متلازمة الكرب التنفسي الحاد. بالإضافة إلى ذلك، يجب قياس الأكسجة النبضية في جميع المرضى مع نقص أكسجة مُحتمل أثناء الهجمة. ينبغي التزويد بالأكسجين حسب الحاجة للحفاظ على مستويات الأكسجين بين 88% و92% [71].

3-3- التشخيص التفريقي:

بما أنّ الكثير من مرضى COPD يعانون من أمراضٍ مرافقةٍ مثل الأمراض القلبية الوعائية، والداء السكري، والتوسع القصبي، والسرطان، فإنّ صياغة تشخيصٍ تفريقيٍّ واسعٍ وإجراء تقويم مناسبٍ هو أمرٌ بالغ الأهمية في تمييز AECOPD عن الحالات والاختلاطات الأخرى [71]. على سبيل المثال، قد يعاني مريض COPD الذي يتظاهرُ بزلّة تنفسية من صمّة رئوية أو متلازمة إكليلية حادة، قد يؤدي الفشل في تحديد المسببات الصحيحة عبر عزو أعراض المريض بشكلٍ غير صحيحٍ إلى AECOPD إلى نتائج سيئة [64]. يوضّح الجدول (6) التشخيص التفريقي لـ AECOPD.

الجدول (6): التشخيص التفريقي لـ AECOPD [71]

الحالة	الأعراض، والعلامات، والاختبارات التشخيصية
COPD	- البدء في منتصف العمر - ترقيّ بطيء للأعراض - قصة لتدخين التبغ و/أو التعرّض المهني - فرط انفاخ، وسماكة قصبية، وزيادة في العلامات القاعدية على CXR FEV_1/FVC بعد الموسّع القصبي $> 70\%$ - مقدار العكوسية > 200 مل أو $> 12\%$ من FEV_1 القاعدية
الرّبو	- بداية مبكرة (غالباً منذ الطفولة) وقصة عائلية - تتغير الأعراض خلال اليوم وتساء في الليل - يتحرّض بالمُحسّسات FEV_1/FVC بعد الموسّع القصبي $\leq 70\%$ - مقدار العكوسية ≤ 200 مل أو $\leq 12\%$ من FEV_1 القاعدية

قصور القلب	■ قد تشمل العلامات السريرية صوت القلب الثالث، والوزيز، والنفخة ■ تُظهر CXR احتقاناً وريدياً، وضخامة قلبية، ووذمة خلالية ■ $BNP \leq 100$ بيكوغرام/مل
التهاب القصبات	■ يترافق بهجمات أطول ■ لا يترافق بانخفاض متسارع في وظيفة الرئة وتحدّد جريان الهواء ■ فرط مفرزات مخاطية مع سعال مُنتج مزمن ■ كميات كبيرة من القشع الفحي ويترافق مع خمج جرثومي ■ تُظهر CXR توسّع قصبات وتسمك الجدار القصي

4-3- علاج هجمة COPD الحادة:

إنّ أولى الخطوات المهمّة في التدبير هي تحديد ما إذا كان المريض بحاجة إلى دخول المستشفى أو يمكن علاجه بأمان في المنزل. إذا بدا أنّ الهجمة مهدّدة للحياة أو كانت هناك استطببات لدعم التهوية (كالقصور التنفسي ناقص الأكسجة أو مفرط الكربون)، يجب إدخال المريض إلى وحدة العناية المركّزة (intensive care unite) (ICU) في أسرع وقت ممكن. من ناحية أخرى، يمكن تدبير أكثر من 80% من حالات AECOPD كمرضى خارجيين، وأحياناً بعد العلاج الأوّلي في العيادة أو قسم الإسعاف. تمّ اقتراح معايير أخرى لإدخال المريض إلى المستشفى في إرشادات المبادرة العالمية للأمراض الرئوية الانسدادية المزمنة (GOLD) لعام 2022 [4] مثل:

- الاستجابة غير الكافية للتدبير كمرضى خارجيين أو في قسم الإسعاف.
- ظهور علامات جديدة (كالزرقعة، أو تغيير الحالة العقلية، أو الوذمة المحيطية).
- زيادة ملحوظة في شدة الأعراض فوق الخط القاعدي (مثل بداية جديدة لزلة تنفسية أثناء الراحة) مصحوبة بزيادة مُتطلّبات الأكسجين أو علامات الشدّة التنفسية.
- COPD المُستبطن الشديد ($FEV_1 \geq 50\%$ من المتوقّع).
- قصّة هجمات متكرّرة أو استشفاء سابق بسبب هجمة حادة.
- الأمراض المُرافقة الخطيرة بما في ذلك ذات الرئة، اللانظميات القلبية، أو قصور القلب، أو الداء السكري، أو القصور الكلوي أو القصور الكبدي.

4-3-1- علاج AECOPD في المنزل:

يشمل بشكل عام تكثيف العلاج بالموسعات القصبيّة وبدء دورة من الستيروئيدات القشريّة السكرية الفمويّة، تتم إضافة الصّادّات الحيويّة الفمويّة بناءً على الخصائص الفرديّة [80]:

مقلّدات بيتّا الأدريناليّة: إنّ مقلّدات بيتّا الأدريناليّة الإنشافيّة قصيرة الأمد (short-acting beta agonist) (SABA) (مثل ألْبوتيرول، ليفألْبوتيرول) هي حجر الأساس للعلاج لأنّ مفعولها سريع البدء وفعّالة في إحداث توسيع قصبيّ. بالنسبة إلى المرضى المُعالَجين في المنزل، عادةً ما تُعطى هذه الأدوية عبر بخاخات مضبوطة الجرعة (MDI) (Metered dose inhaler) مع حجرة إنشاق ويمكن مشاركتها بمضادّ كولينرجي قصير الأمد (short-acting muscarinic-antagonist) (SAMA) (مثل إبراتروبيوم). لم تجد معظم الدّراسات فرقاً هاماً في طريقة إعطاء مقلّدات بيتّا الأدريناليّة سواء عبر البخاخات أو أجهزة الإرداذ.

مضادّات الفعل الكولينرجي: مثل إبراتروبيوم، وهو مضادّ كولينرجي قصير الأمد، موسّع قصبيّ فعّال في AECOPD وغالباً ما يُستخدم مع SABA. إنّ الجرعة المعتادة من إبراتروبيوم في الهجمة الحادة هي بختان بواسطة MDI كلّ أربع إلى ستّ ساعات. الجرعات المعتادة من مشاركة ألْبوتيرول مع إبراتروبيوم هي بختان عبر MDI كلّ أربع إلى ستّ ساعات.

الستيروئيدات القشريّة السكرية الفمويّة: يبدو أنّ لها تأثيراً صغيراً ولكنّه مفيدٌ في مرضى AECOPD الخارجيين. تقترح الإرشادات الحاليّة استخدام جرعة تُعادل 40 مغ بريدينزون يوميّاً لمدة خمسة أيّام [60]. قد يستفيد بعض المرضى من جرعة أعلى أو دورة أطول اعتماداً على شدّة الهجمة والاستجابة للدّورات السّابقة من الستيروئيدات القشريّة.

الصّادّات الحيويّة: من أجل تعظيم الاستفادة من العلاج بالصّادّات الحيويّة، توصي العديد من إرشادات الممارسة السريريّة بالعلاج بالصّادّات الحيويّة فقط للمرضى الذين يُرجّح إصابتهم بخمج جرثوميّ أو مرض شديد. توصي إرشادات GOLD بالصّادّات الحيويّة لمرضى COPD الشّديد أو الشّديد جدّاً الذين يعانون من هجمة حادّة مع زيادة في السعال ونقيح القشع. يجب أن يستهدف نظام الصّادّات الحيويّة الأوليّ الجراثيم المُمرضة (المستدمية النزليّة، والموراكسيلا النزليّة، والعقدانيّات الرئويّة في معظم المرضى) وأن يأخذ في الاعتبار الأنماط المحليّة لمقاومة الصّادّات الحيويّة.

4-3-2- علاج AECOPD في المستشفى:

على غرار التدبير في المنزل، تشمل المكونات الرئيسية للتدبير داخل المستشفى لـ AECOPD معاكسة تحدّد الجريان الهوائي باستخدام الموسعات القصبيّة الإنشاقية قصيرة الأمد والستيروئيدات الجهازية، وعلاج الخمج، وضمان الأكسجة الكافية، وتجنّب التنبيب والتهوية الميكانيكية. تتمثّل الأهداف الأخرى للرعاية في منع اختلاطات قلة الحركة كالانصمام الخثري، وتحسين الحالة التغذوية، ومساعدة المرضى الذين يدخنون على الإقلاع عن التدخين [81]:

العلاج بالأكسجين: هو عنصر حاسم في العلاج الحادّ. بسبب خطر زيادة فرط CO2 في الدّم مع الأكسجين الإضافي، يجب أن يكون إشباع الأكسجين النبضي (SpO2) الهديّ بنسبة 88 إلى 92% أو الضّغط الجزئي للأكسجين الشّراني (PaO2) بحوالي 60 إلى 70 مم زئبق. هناك العديد من الأجهزة المتاحة لتوصيل الأكسجين الإضافي أثناء الهجمة:

- أفنعة فنطوري (Venturi) هي الوسيلة المفضّلة لتوصيل الأكسجين لأنها تسمح بتوصيل جزء الأكسجين في الهواء المُستنشق (FiO2) بنسبة 24%، أو 28%، أو 31%، أو 35%، أو 40%، أو 60%.
- يمكن أن تُوفّر القنيّة الأنفيّة معدّلات تدفق تصل إلى 6 لترات في الدقيّة مع FiO2 مرافق حوالي 40%. هي أكثر راحة وملاءمة للمريض، خاصّة أثناء التّغذية الفمويّة.
- عند الحاجة إلى FiO2 أعلى، يمكن أن تُوفّر أفنعة الوجه البسيطة FiO2 حتى 55% باستخدام معدّلات تدفق من 6 إلى 10 لترات في الدقيّة.
- يمكن للأفنعة غير القابلة لإعادة التنفّس المزوّدة بخزان، وصمّامات أحاديّة الاتجاه، وسداد محكم للوجه أن تُوفّر FiO2 يصل إلى 90%، ولكنها ليست ضروريّة بشكل عامّ في هذا السياق.

مُعدّلات بيتّا الأدرينالية: تعدّ SABA (مثل ألبوتيرول، ليفالبوتيرول) حجر الأساس للعلاج بسبب بدء مفعولها السريع وفعاليتها في إنتاج توسيع قصبيّ. يمكن تلقّي هذه الأدوية عن طريق أجهزة الإرداذ أو البخاخات (MDI) مع حجرة استنشاق دون فرق في الفعاليّة.

مضادّات الفعل الكولينرجي: إنّ الأدلّة متضاربة فيما يتعلّق باستخدام SAMA الإنشاقية (مثل إيراتروبيوم برومايد) بالاشتراك مع SABA الإنشاقية لعلاج هجمة COPD. مع ذلك، تُستخدّم هذه

الأدوية عادةً معاً للمرضى الذين يحتاجون إلى علاج في المستشفى لـ AECOPD. الجرعات النموذجية من إبراتروبوم في هذه الحالة هي 500 مكغ عبر جهاز إرذاذ كل أربع ساعات حسب الحاجة. بدلاً من ذلك، يمكن إعطاء من 2 إلى 4 بخات (18 مكغ لكل بخة) عبر MDI بحجرة استنشاق كل أربع ساعات حسب الحاجة.

الستيروئيدات القشرية السكرية الجهازية:

- **الفعالية:** عند إضافة الستيروئيدات الجهازية إلى الموسعات القصبيّة الموصوفة أعلاه، تعمل على تحسين الأعراض ووظيفة الرئة، وتقليل مدة الإقامة في المستشفى. في مراجعة منهجية وتحليل تلوي لتسع دراسات، قللت الستيروئيدات الجهازية من خطر فشل العلاج بأكثر من 50% مقارنة بالسواغ، ومن خطر النكس بعد شهر. أظهر FEV_1 تحسناً كبيراً في مجموعة الستيروئيدات بعد 72 ساعة من البدء، ولكن ليس بعد تلك النقطة الزمنية. كانت الإقامة في المستشفى أقصر بشكل ملحوظ مع العلاج بالستيروئيدات. حدثت زيادة خطر ارتفاع سكر الدم بشكل ملحوظ مع الستيروئيدات مقارنة بالسواغ.
- **طريق الإعطاء:** تمتص الستيروئيدات الفموية بسرعة (تصل إلى مستوياتها المصلية الأعظمية بعد ساعة واحدة من الابتلاع) مع توافر بيولوجي كامل تقريباً وتبدو فعالة بالقدر نفسه للستيروئيدات الوريدية لعلاج معظم هجمات COPD. مع ذلك، تُعطى الستيروئيدات الوريدية عادةً للمرضى الذين يتظاهرون بهجمة شديدة، أو الذين لم يستجيبوا للستيروئيدات الفموية في المنزل، أو الذين لا يستطيعون تناول الأدوية الفموية، أو الذين قد يعانون من ضعف الامتصاص بسبب انخفاض التروية الحشوية (كالصدمة).
- **الجرعة:** إن الجرعة المثلى من الستيروئيدات الجهازية لعلاج AECOPD غير معروفة. تنصح إرشادات GOLD باستخدام ما يعادل 40 مغ بريدنيزون مرة واحدة يومياً لمعظم حالات هجمة COPD. تتراوح الأنظمة العلاجية المستخدمة بكثرة من 30-60 مغ بريدنيزون مرة واحدة يومياً إلى 60-125 مغ ميثيل بريدنيزولون مرتين إلى أربع مرات يومياً، اعتماداً على شدة الهجمة.
- **المدة:** لم تحدد المدة المثلى للعلاج بالستيروئيدات الجهازية بشكل واضح وتعتمد غالباً على شدة الهجمة والاستجابة الملحوظة للعلاج. تقترح إرشادات GOLD إعطاء الستيروئيدات (مثل بريدنيزون 30 إلى 40 مغ/يوم) لمدة خمسة أيام، بينما تقترح إرشادات الجمعية التنفسية الأوروبية (European Respiratory Society) (ERS) /جمعية أمراض الصدر

الأمريكية (ATS) (American thoracic Society) دورة علاج لمدة 14 يوماً. وتبدو المدة من 5 إلى 14 يوماً معقولة.

الصادات الحيوية ومضادات الفيروسات: توصي معظم إرشادات الممارسة السريرية باستخدام الصادات الحيوية لمرضى الهجمة المتوسطة إلى الشديدة الذي يتطلبون دخول المستشفى. لم يحدد نظام الصادات الحيوية الأمثل لعلاج هجمة COPD. تستخدم معظم المؤسسات نهج "تصنيف الخطر" عند اختيار العلاج الأولي بالصادات الحيوية، وتقديم صادات حيوية واسعة الطيف للمرضى المعرضين لخطر الإصابة بالجراثيم المقاومة. يوصى بالعلاج المضاد للفيروسات للمرضى مع أدلة سريرية ومخبرية على خمج الأنفلونزا والذين يحتاجون إلى دخول المستشفى بسبب الهجمة.

الرعاية الداعمة: تشمل الرعاية الداعمة للمرضى المقبولين في المستشفى بسبب AECOPD واحداً أو أكثر من العلاجات التالية:

- الإقلاع عن تدخين السجائر: قد يوفر الاستشفاء فرصة للمرضى الذين يستمرون في التدخين للتحرك نحو الإقلاع عن التدخين.
- الوقاية من الانصمام الخثري: يزيد الاستشفاء بسبب AECOPD من خطر الإصابة بالخطر الوريدي العميق والصمة الرئوية.
- الدعم الغذائي: قد يكون للمكملات الغذائية الفموية بعض الفوائد في معدل التحسن في وظائف الرئة أثناء هجمة COPD الحادة.

التهوية الميكانيكية: قد تكون هناك حاجة لدعم التهوية لمرضى AECOPD الأكثر شدة، كالحالات التي تتميز بزلّة تنفسية شديدة مع علامات سريرية لتعب العضلات التنفسية، أو زيادة عمل التنفس، أو كليهما، وكذلك الحمض التنفسي ($PH \geq 7.35$ و $PaCO_2 \leq 45$ مم زئبق).

التهوية غير الغازية (NIV) (non-invasive ventilation): المعروفة أيضاً باسم التهوية بالضغط الإيجابي غير الغازية وهي التهوية الميكانيكية التي توفر من خلال واجهة غير غازية، مثل قناع الوجه أو قناع الأنف أو الشوكات الأنفية. تحسن NIV العديد من النتائج السريرية وهي الطريقة المفضلة لدعم التهوية في العديد من مرضى AECOPD. كثيراً ما يتم البدء بـ NIV في قسم الإسعاف، أو وحدة العناية المركزة، أو وحدة الجهاز التنفسي المتخصصة لتمكين المراقبة الدقيقة، على الرغم من أن ذلك لم تتم دراسته رسمياً ويختلف بين المستشفيات.

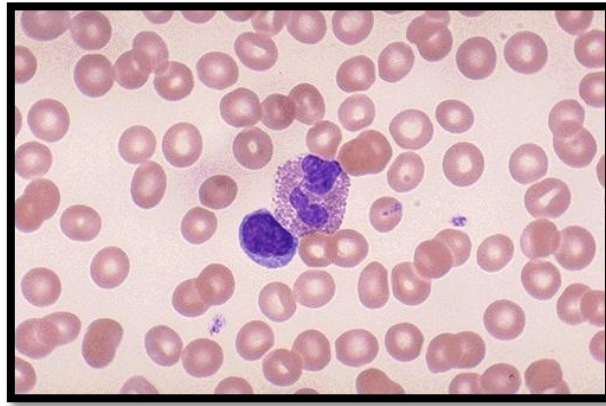
لم تحدّد الإعدادات الأولية المثلى لـ NIV . تتمثل الطريقة المعقولة في بدء NIV في وضع التشغيل المُحرّض عفويّاً مع معدّل تنفس احتياطيّ، وضغط شهيقيّ من 8 إلى 12 سم ماء، وضغط زفيريّ من 3 إلى 5 سم ماء. نزيد ضغط الشهيق تدريجيّاً حسب الحاجة للتخفيف من الزلّة التنفسية والتزامن الجيد بين المريض وجهاز التهوية.

التهوية الغازية: يجب إجراء التهوية الميكانيكية الغازية عندما تفشل NIV لدى المرضى، أو عند عدم تحمل المرضى لـ NIV، أو وجود مصاد استطباب لـ NIV.

الفصل الرابع: الحمضات وعلاقتها مع هجمة COPD

1-4- الحمضات (Eosinophils):

الحمضات هي خلايا مُحِبَّةٌ مُشْتَقَّةٌ من نقي العظم تؤدي دوراً مهماً في الفزيولوجيا المرضية لمجموعة واسعة من الحالات، بما في ذلك الربو، والأمراض المرتبطة بالحساسية، وأخماج الديدان الطفيلية. تعد الحمضات فريدة من نوعها بين كريات الدم البيضاء في الدوران الدموي في قدرتها الهائلة على إنتاج مجموعة متنوعة من الوسائط، بما في ذلك البروتينات الحبيبية، والسايتوكينات، والمنتجات المؤكسدة، والإنزيمات. يبلغ قطر الحمضات البشرية حوالي 8 ميكرومتر وتحدد من خلال نواتها ثنائية الفصوص، وتلوئها باللون الوردي بالأيزين والحبيبات السيتوبلازمية المميزة (الشكل 3) [82].



الشكل (3): لطاخة دم محيطية بالتكبير العالي. في منتصف الساحة، تظهر خلية من الحمضات ذات نواة ثنائية الفصوص والعديد من الحبيبات السيتوبلازمية وردية اللون. تحتها مباشرة، توجد خلية ليمفاوية صغيرة [82]

تم وصف الحمضات لأول مرة بواسطة Paul Ehrlich في عام 1879 بعد اكتشاف خلايا محتوية على حبيبات ولها ألفة للتلوين بالأيزين. تنشأ الحمضات من الخلايا الجذعية لنقي العظم استجابةً للتخفيز بواسطة عامل تحفيز مستعمرة الخلايا المحببة (GM-CSF)، وإنترلوكين-3، وإنترلوكين-5 [82]. تمثل الحمضات أقل من 5% من إجمالي كريات الدم البيضاء، وعادة ما تقضي أقل من 18 ساعة في الدوران الدموي قبل أن تستقر في الغالب في الأمعاء الدقيقة من السبيل

الهضمي ولُبَّ الغدّة التيموسية. يتحكم في انتشار الحمضات، وتنشيطها، وارتشاحها بالأنسجة، وبقائها عبر وسائط التهابية من النمط الثاني مثل إنترلوكين-4، وإنترلوكين-5، وإنترلوكين-13، و eotaxins [82].

تحتوي الحمضات البشرية على أربعة بروتينات أساسية مخزنة في حبيبات ثانوية (البروتين القاعدي الرئيسي، وبيروكسيداز الحمضات، وبروتين الحمضات الكاتيوني، والذيفان العصبي المشتق من الحمضات)، والتي توفر دفاعاً للمضيف ضدّ الإنتان الطفيلي [83]. تعمل هذه البروتينات أيضاً على تعزيز التصفية الجرثومية والفيروسية، على الرغم من أنّ مدى هذه الأدوار في البشر، على عكس النماذج الحيوانية، غير واضح [82] [83].

يمكن أن تتسبب بروتينات الحبيبات المشتقة من الحمضات في أذية الأنسجة وإعادة نمذجتها، حيث أنّ بيروكسيداز الحمضات يؤدي إلى تغيرات في الخصائص الفيزيائية والكيميائية للقشع الذي يكمن وراء الانسداد المخاطي للطريق الهوائي [84].

2-4- مقدمة عن الحمضات في COPD:

حظي التباين في أنماط الالتهاب في COPD مؤخراً باهتمام كبير. يرتبط الاهتمام المتزايد في تحديد أنماط الالتهاب ارتباطاً وثيقاً بمفهوم السمات القابلة للعلاج، أي مظاهر المرض التي يمكن أن تكون هدفاً لتدخل علاجي مخصص. يمكن أن تكون هذه الأهداف متشابهة في أمراض مختلفة، وسيسمح تحديدها بعلاج نوعي لأولئك المرضى الذين سيحصلون على أكبر فائدة.

اقترح التهاب الطريق الهوائي بالحمضات، وهو مظهر نموذجي للربو، كصفة قابلة للعلاج في بعض مرضى COPD. يمكن العثور على هذا النمط الالتهابي لدى 32-40% من مرضى COPD إما نتيجة لوجود ربو متزامن أو آليات غير مفهومة جيداً قد تؤدي إلى فرط الحمضات في الطريق الهوائي في مرضى COPD دون أي مظاهر ربوية [5]. على مدى العقد الماضي، بحثت العديد من الدراسات في التهاب الطريق الهوائي بالحمضات في COPD كهدف واعد للعلاج بالستيرويدات القشرية الإنشافية (inhaled corticosteroids) (ICS). وُجد أنّ معايير ICS لإعادة حمضات القشع إلى الطبيعي في COPD قد أدت إلى انخفاض معدل الهجمات الحادة [85]. ومع ذلك،

فإن تحليل القشع غير متاح على نطاق واسع ويتطلب خبرة فنية نوعية. لذلك، قومنا عدد الحمضات في الدم المحيطي كواسم حيوي بديل لالتهاب الطريق الهوائي بالحمضات لأنه سهل الإجراء.

3-4-4- التهاب الطريق الهوائي بالحمضات في COPD:

3-4-4-1- ارتباطات الحمضات بين عيئات الجهاز التنفسي المختلفة:

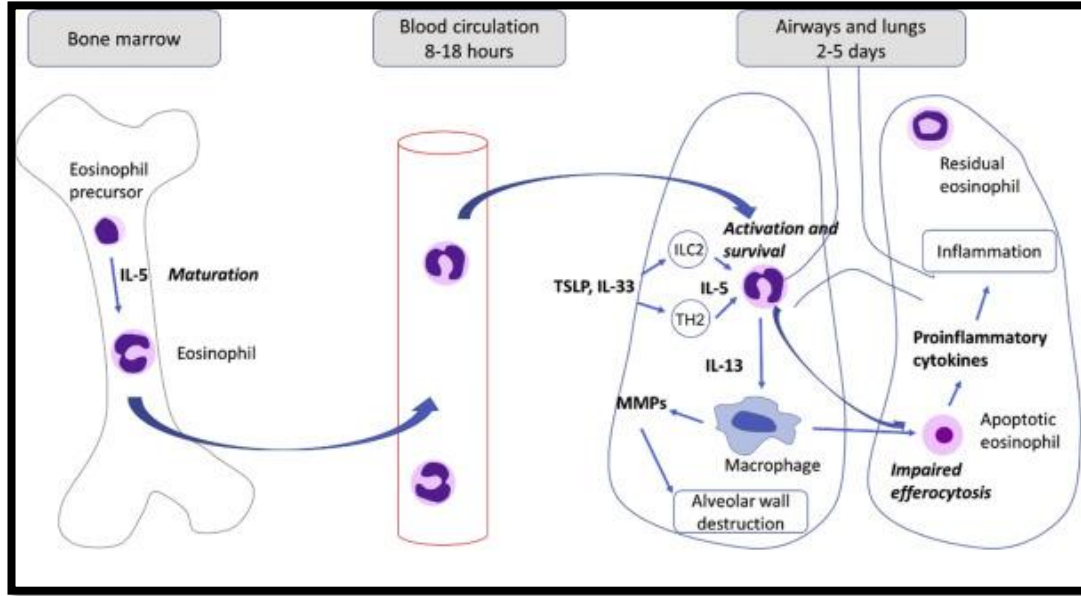
يمكن تحديد التهاب الطريق الهوائي بناءً على تقويم عيئات الطريق الهوائي المختلفة، مثل القشع المخرض، أو الخزعة المخاطية القصيبية أو الغسالة القصيبية السخية. يختلف عدد الحمضات ونسبتها بين الأجزاء التنفسية المختلفة، ومن ثم حددت عتبات مختلفة لمستويات الحمضات المرتفعة لكل نوع من العيئات. عادةً ما يُعرف فرط حمضات القشع بأنه نسبة حمضات $\leq 3\%$ من جميع الخلايا غير الظهارية في القشع، بينما يُعرف فرط الحمضات في الغسالة القصيبية السخية بأنه $< 1\%$ [86].

العلاقة بين تعداد الحمضات في الأجزاء المختلفة ضعيفة. أظهرت دراسة Hartjes وزملائه ارتباطاً ضعيفاً بين عدد الحمضات في القشع المخرض والخزعة القصيبية [86]. في المقابل، لا يبدو أن عدد الحمضات في الغسالة القصيبية السخية والخزعة القصيبية مترابط. نظراً لأن الحصول على عينات القشع المخرض الغسالة القصيبية السخية والخزعة القصيبية يتطلب خبرة وهو مضاد استنطاب في المرض الشديد أو غير المستقر، أصبح تقويم تعداد الحمضات في الدم المحيطي موضع اهتمام كبير.

3-4-4-2- الآليات البيولوجية في التهاب الطريق الهوائي بالحمضات في COPD:

يعد التهاب الطريق الهوائي بالحمضات في COPD أقل شيوعاً وأقل وضوحاً منه في الربو، وما زالت آليته غير مفهومة جيداً. وأبلغ عن أن ضعف وظيفة البالعات في إزالة الحمضات الميتة في COPD يقود إلى إطلاق السيتوكينات المنشطة للالتهاب داخل الخلايا ويرتبط بزيادة شدة وتواتر الهجمات. تشارك الخلايا الظهارية في تجنيد وتفعيلها الخلايا اللمفاوية Th2 والنمط 2 من الخلايا اللمفاوية الفطرية (type 2 innate lymphoid cells) (ILC2) من خلال إفراز إنترلوكين-33 (الشكل 4) [87]. وقد ثبت أن كلا من مرضى COPD والربو، لديهم تعبير متزايد عن إنترلوكين-33 في المخاطية القصيبية مقارنة بالشواهد. علاوة على ذلك، تم العثور على تركيزات أعلى من

إنترلوكين-33 في القشع أو الدم في مرضى COPD الذين يعانون من فرط حمضات القشع. تنتج خلايا Th2 و ILC2 العديد من السيتوكينات، وخاصة إنترلوكين-4، وإنترلوكين-5، وإنترلوكين-13. يحفز إنترلوكين-5 تجنيد وتنشيط الحمضات ويؤدي إلى فرط الحمضات في الأنسجة [87].



الشكل (4): دورة حياة الحمضات في نقي العظم والدم والطريق الهوائية والرئتين [87]

4-4-4 حمضات الدم المحيطي في COPD:

4-4-4-1 الارتباط بين حمضات الدم المحيطي وحمضات القشع:

تمت دراسة عدد الحمضات في الدم المحيطي بشكل واسع كواسم بديل لالتهاب الطريق الهوائي بالحمضات. وثق ارتباط، إيجابي، بين الحمضات في الدم وحمضات القشع في الربو في العديد من الدراسات [87]. في COPD، من ناحية أخرى، فإن البيانات الموجودة حول هذا الارتباط ملتبسة. يمكن تفسير ذلك جزئياً من خلال المشكلات التقنية، على سبيل المثال الاختلافات في الحصول على القشع وتحليله في الدراسات متعددة المراكز أو معايير الاشتمال المختلفة. وجد ارتباط إيجابي بين عدد حمضات الدم وعدد حمضات القشع في العديد من الدراسات [87]، ويبدو أن وجود وقوته هذا الارتباط تعتمد على شدة المرض. في COPD الخفيف إلى المتوسط المستقر، لم يلاحظ مثل هذا

الارتباط. في المقابل، وأبلغ عن ارتباطاتٍ قوِيَّةٍ بين عددِ حمضاتِ الدَّم وعددِ حمضاتِ القشع في هجمة COPD الحادَّة وتمكَّنت حمضاتُ الدَّم المحيطي من التنبُّؤ بشكلٍ موثوق بفُرط حمضاتِ القشع [88]. على الرَّغْم من هذه الارتباطاتِ الضَّعِيفَةِ إلى حدٍّ ما في COPD المستقر، فقد اقترح عددٌ من الحمضاتِ في الدَّم كواسمٍ لتوجيه العلاج بـ ICS.

4-4-2- عتبة تحديد ارتفاع أو انخفاض الحمضات في الدَّم المحيطي:

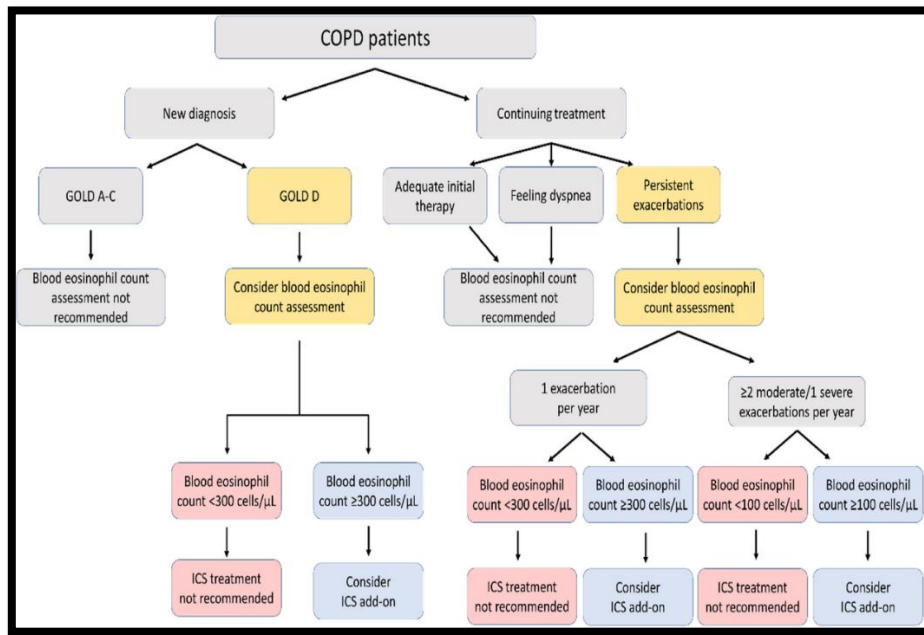
لا يوجد توافقٌ في الآراء بشأن العتبات المناسبة المستخدمة لتحديد الالتهاب بالحمضات في COPD. نظراً لأنَّ أعدادَ الحمضات تختلفُ أثناء المرضِ المُستقرِّ، والهجمة، وبعدَ العلاج، فقد تعتمدُ العتبةُ المُستخدمةُ على تصميمِ الدِّراسة ونتائجها. بالإضافة إلى ذلك، يتقلَّب عددُ الحمضاتِ في الدَّم لدى الأفراد خلال فترة 24 ساعة [89]. في القشع، استخدمت الدِّراساتُ عتبة 1%، أو 2%، أو 3% لتحديد فرط الحمضات في COPD، في حين استخدمت غالبيةُ الدِّراساتُ عتبة 2% لحمضات الدَّم المحيطي. ومع ذلك، فقد اعتمدت بعض هذه العتبات (على سبيل المثال، 2% و 3%) من تلك التي حددت في دراسات فرط الحمضات في الرُّبو، وقد لا تكون بالضرورة العتبة المثالية لـ COPD [89]. في تحليلٍ لاحقٍ من دراسة WISDOM، تمَّ تحليلُ تأثيرِ سحبِ ICS على معدَّلِ هجماتِ COPD وفقاً للعتباتِ المختلفةِ لحمضاتِ الدَّم المختلفةِ في مجالاتٍ تراوحت ما بين 150-400 خلية/ميكرو لتر و 2-6%. لوحظت أهمُّ الآثارِ الضَّارة لسحبِ ICS على خطرِ الهجمة عند عتبات 4% أو 300 خلية/ميكرو لتر [90].

4-4-3- توصيات GOLD بشأن دور حمضات الدَّم في علاج COPD:

يوصي تقريرُ GOLD لعام 2022 باستخدام عددِ الحمضاتِ في الدَّم المحيطي لتوجيه علاج مرضى COPD بتصنيف (GOLD-D) ولأولئك الذين يخبرونَ هجماتٍ مستمرةً بالرُّغم من العلاج بالموسَّعاتِ القصبِيَّة (الشكل 5) [4]:

اقترح أنه في مرضى COPD بتصنيف (GOLD-D)، يجب أن تُحدَّد القيمةُ الحديثة $300 \leq$ خلية/ميكرو لتر ($0.3 \leq 10^9$ خلية/لتر) المرضى الذين قد يستفيدون من مشاركة مقلِّدات بيتا طويلة الأمد (LABA) (long acting beta agonists) مع ICS [4].

في المرضى الذين لا يكون علاجهم بالموسعات القصبيّة مناسباً لمنع الهجمات، يجب التفكير في إضافة ICS اعتماداً على عدد الهجمات وعدد الحمضات. من بين المرضى الذين يعانون من هجمة واحدة فقط كل عام، فإن أولئك الذين يملكون حمضات ≤ 300 خلية/ميكرو لتر لديهم احتماليّة أكبر للاستفادة من نظام العلاج الذي يتضمّن ICS. في المقابل، عندما يكون هناك ما لا يقل عن هجتين متوسطتين أو هجمة شديدة واحدة كل عام، فقد تشير القيمة الحديثة ≤ 100 خلية/ميكرو لتر إلى فائدة من العلاج بال ICS. من ناحية أخرى، يمكن أن تؤدي القيمة الحديثة > 100 خلية/ميكرو لتر إلى اختيار المرضى الذين تقل احتماليّة استفادتهم من ICS ومن ثم يجب تعديل علاجهم، على سبيل المثال من خلال التفكير بإضافة roflumilast أو أزيثرومايسين [4]. الأهم من ذلك، أنّ القيمة الحديثة 100 خلية/ميكرو لتر تقع ضمن المجال الطبيعي لكل من مرضى COPD ومرضى الهجمات المتكررة. وهذا يعني أنّه وفقاً لتوصيات GOLD لعام 2022، يجب مراعاة استخدام ICS لمعظم المرضى الذين يعانون من الهجمات. في المقابل، قد يؤدي ذلك إلى وصف ICS للمرضى الذين قد لا يستفيدون من هذا العلاج. إنّ انتشار الهجمات المتكررة في المرضى مع حمضات الدم ≤ 100 خلية/ميكرو لتر غير معروف، ولكن يُقدّر أن حوالي 10% من مرضى COPD مع حمضات الدم ≤ 300 خلية/ميكرو لتر يختبرون هجتين على الأقل [87].



الشكل (5): توصيات GOLD بشأن تقويم عدد الحمضات في الدم لتوجيه العلاج باستخدام ICS [4]

4-4-4- العلاقة بين عدد حمضات الدم وتأثير ICS على حدوث هجمات COPD:

أظهرت ثلاث دراسات مستقبلية أن مرضى COPD الذين يعانون من ارتفاع قاعدي في عدد حمضات الدم المحيطي (≤ 300 خلية/ميكرو لتر) كانوا أكثر عرضة للهجمات الحادة^[87]. ومع ذلك، لا يبدو أن عدد حمضات الدم المحيطي القاعدي يؤثر على شدة الهجمة في المرضى المقبولين في المستشفى^[87]. والمثير للدهشة، أنه يبدو أن المرضى الذين يعانون من فرط حمضات الدم المحيطي المستمر معدل بقيا أفضل مقارنة بالمرضى الذين لا يعانون من فرط الحمضات. التفسير المنطقي للإنذار الأفضل في مرضى فرط الحمضات هو أن هؤلاء المرضى يستفيدون من ICS التي تقلل من معدل الهجمات^[87]. أدى التعرف على نمط الالتهاب بالحمضات لدى مرضى COPD إلى فرضية أن ICS يمكن أن تكون فعالة في قمع التهاب الطريق الهوائي لدى مرضى COPD المصابين بفرط حمضات الدم المحيطي. وقد، أجريت العديد من التحليلات اللاحقة لدراسات سابقة حول فعالية ICS في مرضى COPD. أظهر Pascoe وزملاؤه أن المرضى مع عدد حمضات قاعدي $\leq 2\%$ لديهم انخفاض كبير في المعدل السنوي لحدوث الهجمات المتوسطة-الشديدة عند العلاج باستخدام مشاركة ICS/LABA مقابل العلاج بـ LABA لوحدها^[91]. في تحليل لاحق لدراسة FORWARD بواسطة Siddiqui وزملائه، وجد انخفاض أكبر في معدل الهجمات في المرضى مع ارتفاع عدد حمضات الدم المحيطي^[92]. أكدت التحليلات الحديثة أن التأثير المفيد لمشاركة ICS/LABA مقارنة بـ LABA وحدها يزداد مع ارتفاع عدد الحمضات^[87].

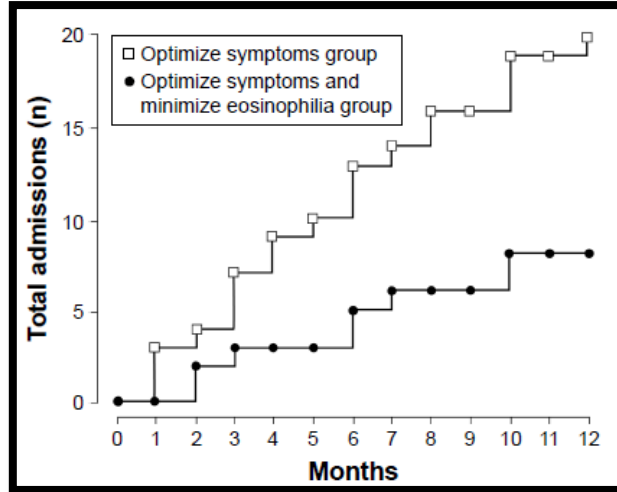
4-5- حمضات الدم المحيطي في هجمة COPD الحادة:

تدعم مجموعة متزايدة من الأدلة وجود ارتباط بين تركيزات الحمضات المرتفعة وهجمات COPD. لاحظت بعض الدراسات وجود عدد أكبر من الحمضات أثناء الهجمة مقارنة بفترات المرض المستقر، بينما أبلغت دراسات أخرى عن وجود ارتباط بين زيادة عدد الحمضات وزيادة خطر حدوث الهجمات^[89]. في دراسة رصدية لمدة عام، حيثُ اختبرَ 86 مريضاً 182 هجمة COPD حادة، حددت أربع مجموعات متميزة من أنماط الهجمات: الجرثومية، والفيروسية، والحمضية (eosinophilic)، وخفيفة الالتهاب. بشكل عام، كانت 55% من الهجمات جرثومية، و29% فيروسية، وكانت 28% مترافقة بفرط حمضات القشع^[64]. تهاجر الحمضات إلى الرئتين تحت تأثير السيُتوكينات (إنترلوكين-5 على وجه الخصوص) وعوامل الجذب الكيميائي (الشكل 4). بمجرد

دخول الرئتين، تعمل الوسائط المنشطة للالتهاب المشتقة من الحمضات، بما في ذلك البروتينات الأساسية، والسينوكينات، وعوامل النمو، على تعزيز الالتهاب المستمر مما يساهم في الهجمة. توجد الإنتانات الفيروسية و/أو الجرثومية في غالبية حالات الهجمة [89].

تختلف أعداد الحمضات بين حالات COPD المستقر والهجمات. في دراسة أجراها Fujimoto وزملاؤه، فحص القشع من غير المدخنين الأصحاء، ومن مرضى COPD المستقر (لا هجمات خلال فترة الدراسة من 2 إلى 3 سنوات)، ومن مرضى COPD غير المستقر (≤ 1 هجمة أثناء الدراسة). بين مرضى COPD غير المستقر، فحص القشع أثناء الاستقرار وأثناء الهجمة. وجدت زيادات كبيرة في تركيزات الحمضات في كل من مرضى COPD المستقر وغير المستقر مقارنةً بالأصحاء غير المدخنين. وجدت تركيزات أكبر من عوامل الجذب الكيميائية للحمضات في قشع مرضى COPD غير المستقر أثناء الهجمة مقارنةً بمرحلة الاستقرار ومقارنةً مع مرضى COPD المستقر وغير المدخنين [93]. في دراسة أخرى للمرضى الذين يعانون من هجمة COPD حادة، اختبر المرضى مع فرط الحمضات ($\leq 2\%$ أو ≤ 300 خلية/ميكرو لتر) مدة إقامة أقصر في المستشفى وانخفاضاً في معدل فشل العلاج المبكر مقارنةً مع المرضى بدون ارتفاع حمضات. ومع ذلك، كان النكس أكثر تواتراً بشكل ملحوظ في مجموعة ارتفاع الحمضات [94].

يدعم تقويم فعالية ICS لعلاج هجمة COPD المترافقة مع ارتفاع عدد الحمضات الارتباط بين الحمضات والهجمة، على الرغم من أن النتائج بين الدراسات متضاربة. وجد Cheng وزملاؤه في تحليل لاحق لـ 248 مريض COPD تم علاجهم بجرعة متوسطة أو عالية من ICS بالمشاركة مع LABA أن نسبة أعلى من المرضى مع ارتفاع الحمضات ($\leq 3\%$) لديهم سوابق هجمات مع ≤ 1 دخول للمستشفى في العام السابق (قبل بدء الدراسة) مقارنةً بالمرضى دون ارتفاع الحمضات (27.1% مقابل 7.4% ، على التوالي) [95]. في دراسة Siva وزملائه التي أجريت على 82 مريض COPD، كان هدف العلاج إما تقليل الأعراض مع تقليل التهاب الطريق الهوائي بالحمضات (بالاعتماد على عدد الحمضات في القشع المحرّض، أي تعديل العلاج بـ ICS بناءً على عتبات الحمضات المحددة مسبقاً) أو تحسين السيطرة على الأعراض فقط [85]. ترافق العلاج بهدف تقليل التهاب الطريق الهوائي بالحمضات بانخفاض أكبر في الهجمات الشديدة مقارنةً بالعلاج فقط بهدف تقليل الأعراض (الشكل 6).



الشكل (6): دخول المستشفى بسبب الهجمة في مرضى COPD الذين عولجوا لتحسين الأعراض فقط أو بالاشتراك مع تقليل عدد الحمضات في دراسة Siva وزملائه [85].

على العكس من ذلك، وجد Barnes وزملاؤه في دراسة ISOLDE على مرضى COPD المتوسط إلى الشديد الذين تلقوا العلاج بـ ICS، أن الانخفاض في النسبة المئوية لمعدل الهجمات لمجموعة ICS مقابل السواغ كان أعلى في المرضى مع مستوى حمضات في الدم $> 2\%$ مقارنةً بمستوى $\leq 2\%$ [96].

قد يُعزى الاختلاف بين نتائج هاتين الدراستين إلى اختلاف المنهجيات: في دراسة Siva وزملائه اعتمد العلاج الأمثل المضاد للالتهاب على مستوى الحمضات في القشع، في حين تم استخدام جرعة ثابتة من ICS بالإضافة إلى الموسعات القصبيّة قصيرة الأمد عند الحاجة في دراسة Barnes وزملائه.

الباب الثالث: القسم العملي

يتألف الباب الثالث من أربعة فصول:

5- الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

6- الفصل الثاني: نتائج البحث

7- الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات السابقة

8- الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-1- هدف البحث:

تحديد العلاقة بين نسبة الحمضات في الدم المحيطي وشدة الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن من حيث: الحاجة للتنهوية الآلية، والعلاجات التي احتاجها المرضى، والوفيات في المستشفى، ومدة البقاء في المستشفى.

1-2- خلفية البحث وأهميته:

يتخلل السير الطبيعي للمرض هجمات حادة تترافق بوفيات هامة وكذلك بعبء صحي واجتماعي اقتصادي كبير. تعد الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن (AECOPD) المسبب الرئيسي للنتائج السيئة لـ COPD [2]. يُقدَّر سنوياً بأن ما بين 22 - 40% من جميع مرضى COPD يختبرون على الأقل هجمة واحدة متوسطة أو شديدة، بينما يختبر 9 - 16% أكثر من هجمة واحدة [3]. حظي التباين في أنماط الالتهاب في COPD مؤخراً باهتمام كبير.

في إرشادات المبادرة العالمية للأمراض الرئوية الانسدادية المزمنة (GOLD)، يعتمد التقسيم الطبقي للشدة بالإضافة إلى وظيفة الرئة الكلاسيكية، معايير أخرى مثل الأعراض أو تواتر الهجمات [4]. اقترح التهاب الطريق الهوائي بالحمضات، وهو مظهر نموذجي للربو، كصفة قابلة للعلاج في بعض مرضى COPD. يمكن العثور على هذا النمط الالتهابي لدى 32-40% من مرضى COPD إما نتيجة لوجود ربو متزامن أو آليات غير مفهومة جيداً قد تؤدي إلى فرط الحمضات في الطريق الهوائي في مرضى COPD دون أي مظاهر ربوية [5]. مع ذلك، فإن تحليل القشع المحرّض غير متاح على نطاق واسع ويتطلب خبرة فنية نوعيّة. لذلك، قوم عدد الحمضات في الدم المحيطي (BEC) كواسم حيوي بديل لالتهاب الطريق الهوائي بالحمضات لأنه سهل الإجراء. يرتبط عدد الحمضات في الدم المحيطي بعدد الحمضات في القشع المحرّض وقد استخدم كلا المقياسين كواسمات حيوية لالتهاب الطريق الهوائي بالحمضات [6]. نظراً لكون تعداد الحمضات في الدم المحيطي وسيلة غير غازية، وسهلة التطبيق، ومتاحة في الاستخدام الروتيني في جميع الأنظمة الصحية، فإنه يملك أهمية خاصة في COPD بسبب التنفيذ التدريجي للعلاجات البيولوجية التي تركز على الآليات الفيزيولوجية المرضية حيث تُشارك هذه الخلايا [7].

استخدم تعداد الحمضات في الدم المحيطي في دراسات مختلفة لتقويم الاستجابة للعلاجات النوعية في COPD المستقر، وخاصةً الستيروئيدات القشرية الإنشائية والجهازية. ينص تقرير GOLD لعام 2022 على أنه لا توجد أدلة كافية للتوصية بتعداد الحمضات في الدم المحيطي في COPD المستقر كمؤشر حيوي للتنبؤ بخطر حدوث الهجمات [4]. في مرضى هجمة COPD الحادة، ما زالت القيمة السريرية للحمضات في الدم المحيطي في توجيه العلاج والتنبؤ بالإنذار أقل وضوحاً. أفادت بعض الدراسات أن مستوى حمضات الدم المرتفع يترافق بمدة إقامة أقصر في المستشفى بعد العلاج بالستيروئيدات القشرية الجهازية [8] [9]، لكن دراسات أخرى أشارت إلى مدة بقاء أطول في المستشفى [10]. توجد بيانات شحيحة فيما يتعلق بالارتباط بين حمضات الدم المحيطي والوفيات. بالنظر إلى التناقضات بين المنشورات المختلفة، صممت هذه الدراسة بهدف تحليل فائدة عدد الحمضات في الدم المحيطي كمؤشر إنذاري في هجمة COPD الحادة.

يرتبط الاهتمام المتزايد في تحديد أنماط التهاب الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) ارتباطاً وثيقاً بمفهوم السمات القابلة للعلاج، أي مظاهر المرض التي يمكن أن تكون هدفاً لتدخل علاجي مخصص. يمكن أن يساعد تحديد الأنماط الظاهرية بناءً على الواسمات الحيوية في إنشاء استراتيجيات علاجية أكثر دقة، وتحسين الفوائد وتقليل التأثيرات الثانوية. لذلك، فإن التحقيق في الدور الإنذاري لحمضات الدم المحيطي في هجمة COPD الحادة أمر في غاية الأهمية.

3-1-1- مناهج البحث وأدواته:

3-1-1- مكان الدراسة وزمنها:

المكان: مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق.

الزمن: في الفترة ما بين شهري تشرين الأول 2021 وتشرين الأول 2022.

3-1-2- تصميم البحث:

دراسة مقطعية مستعرضة (Cross-sectional study)

3-1-3- معايير الاشتمال والاستبعاد:

شملت الدراسة المرضى من كلا الجنسين المشتبهين بهجمة حادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن الذين احتاجوا للقبول في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين وحققوا الشروط الآتية:

- العمر أكبر من 40 سنة
- الموافقة على الدخول في الدراسة

معايير الاستبعاد من الدراسة:

استبعد المرضى عند وجود أحد المعايير الآتية:

- المرضى المُشخصين مسبقاً بـ COPD المقبولين لسبب آخر غير الهجمة الحادة.
- المرضى الذين نقلوا من أقسام أخرى، أي لم يتم قبولهم في البداية لـ AECOPD.
- عدم وجود قيمة لتعداد الحمضات في الدم المحيطي عند القبول.
- المرضى مع تشخيص أولي لأي مرض، مثل ذات الرئة أو الصمة الرئوية.
- المرضى الذين لديهم سوابق إصابة بالربو، أو توسع القصبات، أو الصمة الرئوية، أو ارتفاع التوتر الرئوي، أو الداء الرئوي الخلالي، أو سرطان الرئة، أو أمراض الرئة المزمنة الأخرى، وكذلك المصابين بحدثية مرضية مرافقة يمكن أن تؤثر على عدد الحمضات في الدم (اضطراب تحسسي، أو أمراض المناعة الذاتية، أو الأمراض الطفيلية، أو أمراض الدم).
- المرضى الذين تلقوا الستيرويدات الجهازية قبل القبول.
- المرضى غير الراغبين في المشاركة في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة).

كانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 60 مريضاً مقبولين في المستشفى ومشخصين بهجمة حادة لـ COPD وذلك اعتماداً على موقع Open Epi.

3-1-4- طريقة الدراسة:

أجريت الدراسة على المرضى المقبولين في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في مدة الدراسة المذكورة، جمعت البيانات بشكل استقبالي (prospective) وكان جميع المرضى في هذه البحث (وذويهم عند الضرورة) على دراية تامة بالدراسة وقد أخذت موافقتهم الخطية المستتيرة على المشاركة بعد تلقي المعلومات الكافية (مدرجة ضمن ملاحق البحث).

❖ تشخيص AECOPD:

عرفت هجمة COPD الحادة في البحث بأنها تدهور حاد ثابت في واحد على الأقل من الأعراض الرئيسية الآتية: زيادة كمية القشع، أو تقيح القشع، أو الزلة التنفسية، بالإضافة إما إلى عرض رئيسي ثانٍ أو معيار ثانوي (سعال، أو وزيز، أو مفرزات أنفية، أو التهاب في الحلق، أو حمى) ^[11] في ظل

غياب دليل شعاعي على وجود ذات رئة. لم يتم استخدام قياس التنفس (spirometry) لتأكيد تشخيص COPD خلال الهجمة الحادة في هذه الدراسة.

❖ تشخيص ارتفاع حمضات الدم المحيطي:

قسم المرضى إلى مجموعتين وفقاً لحمضات الدم المحيطي عند القبول لجميع المرضى باستخدام القيمة الحديثة (3%) لنسبة الحمضات في الدم المحيطي [6]:

- المرضى مع ارتفاع حمضات الدم (نسبة الحمضات في الدم المحيطي $\leq 3\%$)
- المرضى بدون ارتفاع حمضات الدم (نسبة الحمضات في الدم المحيطي $> 3\%$)

أظهرت هذه القيمة الحديثة سابقاً أنها تتنبأ بفرط الحمضات في القشع (بحساسية 60%، ونوعية 76%) [6].

❖ جمع البيانات:

خضع جميع المرضى لتقويم سريري ومخبري وشعاعي وقد قمت في هذه الدراسة بتوثيق البيانات من خلال التواصل المباشر مع المريض أو ذويه والعودة إلى الأضابير:

التقويم السريري: شمل قصة مرضية كاملة وتوثيق البيانات التالية:

- العمر
- الجنس
- التدخين: قسم المرضى وفقاً لحالة التدخين إلى ثلاث مجموعات:
 - المدخنين الحاليين
 - المدخنين السابقين: الذين أقلعوا عن التدخين منذ 12 شهراً على الأقل
 - غير المدخنين: الذين لم يدخنوا مطلقاً
- الأمراض المرافقة
- مراجعة العلاجات السابقة (الأكسجة المنزلية) والأدوية المستخدمة قبل القبول في المستشفى
- مؤشر كتلة الجسم (body mass index) (BMI): تم حساب BMI بتقسيم الوزن (كغ) على مربع الطول (متر) والتعبير عنه بوحدة كغ/م².

التقويم المخبري:

- تحليل غازات الدم الشريانية، وتعداد الدم الكامل، والبروتين التفاعلي C (C-reactive protein) (CRP) عند القبول.

التقويم الشعاعي:

- صورة شعاعية للصدر لتحديد معايير الاشتمال والاستبعاد.

❖ النتائج (Outcomes):

- الإجراءات العلاجية:

- الحاجة إلى علاج بالأكسجين
- الصادات الحيوية
- الستيروئيدات الجهازية (الفموية والوريدية)

- الحاجة للتنهوية الآلية: سواء الغازية أو غير الغازية
- الوفيات في المستشفى: حالات الوفاة التي حدثت بعد قبول المرضى في المستشفى وقبل التخرج
- مدة الإقامة في المستشفى: حسب عدد الأيام من لحظة القبول في المستشفى وحتى التخرج من المستشفى أو الوفاة سواء في جناح المرضى أو في وحدة العناية المركزة (ICU).

3-1-5 - الميزانية:

لم يكن هناك أي ميزانية أو كلف إضافية.

3-1-6 - المحددات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث، وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامةً قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وينبغي أن تكون هاتان القيمتان ركيزتي الاعتبار

الأخلاقية خلال عملية البحث. وفي بحثنا هذا، سنلتزم بالاعتبارات الأخلاقية من المصادقية، والنقاة، والالتزام بسريّة المعلومات من خلال العودة إلى سجلّات المرضى والحصول على النتائج دون إلحاق الأذى بهم.

3-1-7 - تحليل البيانات:

أُجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) (النسخة 20) وكذلك برنامج Excel 2010. اعتبرت القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) هامة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical): للمتغيرات الفئوية، قمنا بالاعتماد على التكرار، والنسب المئوية، والأشكال البيانية. للمتغيرات المتواصلة، استخدمت مقياس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، والمجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical): بالنسبة إلى العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- ❖ اختبار ت - ستودنت (t -test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات المرضية بين المجموعات (مقارنة بين متوسطين حسابيين).
- ❖ اختبار كاي مربع (X^2 -test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات الفئوية بين المجموعات.

3-1-8 - الاستبانة والموافقة المستنيرة:

أدرجا في الملاحق في نهاية البحث.

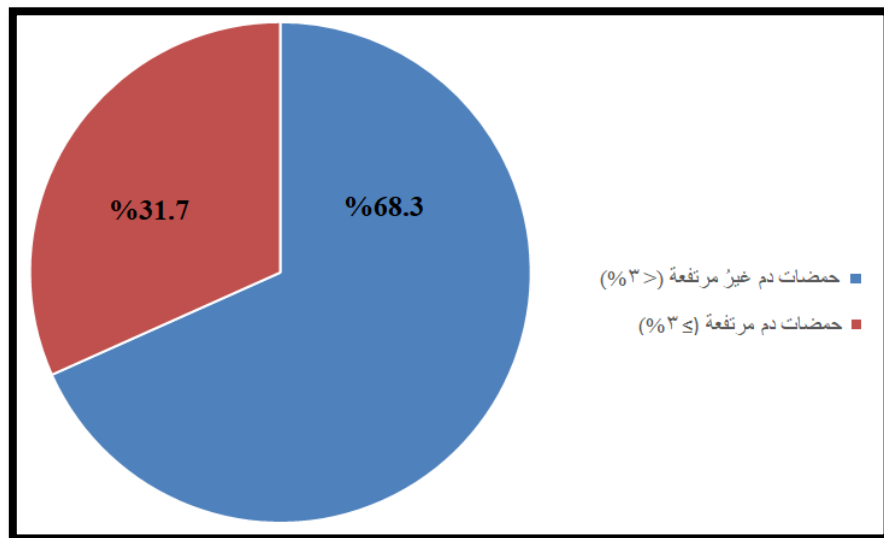
الفصل الثاني: نتائج البحث (Results)

1-2- نسبة الحمضات في الدم المحيطي:

وُجِدَ ارتفاع حمضات الدم المحيطي ($\leq 3\%$) لدى 19 مريضاً (31.7%) من مرضى AECOPD في البحث كما هو موضح في الجدول (7) والشكل (7).

الجدول (7): توزع مرضى AECOPD في البحث وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي

نسبة الحمضات في الدم المحيطي	العدد	النسبة المئوية
غير مرتفعة ($> 3\%$)	41	68.3%
مرتفعة ($\leq 3\%$)	19	31.7%
المجموع	60 مريض	100%



الشكل (7): توزع مرضى AECOPD في البحث وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي

2-2- الخصائص القاعدية لمرضى AECOPD وفقاً لنسبة الحمضات في الدم:

2-2-1- العمر:

بلغ متوسطُ عمرِ جميعِ مرضى AECOPD في البحث 68 ± 9.5 سنةً بمجالٍ تراوح بين 54 - 78 سنةً. بلغ متوسطُ عمرِ مرضى AECOPD مع ارتفاع حمضاتِ الدم المحيطي 69.2 ± 8.6 سنةً، ومتوسطُ عمرِ مرضى AECOPD بدون ارتفاع حمضاتِ الدم المحيطي 67 ± 9.4 سنةً. يوضِّح الجدولُ (8) مقارنةً لمتوسطِ العمرِ وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي.

الجدول (8): مقارنةً متوسطِ العمرِ وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي

المتغير	AECOPD مع ارتفاع حمضات (19 مريض)	AECOPD بدون ارتفاع حمضات (41 مريض)	t-test	P-value
العمر (سنة)				
متوسط $\pm$ انحراف معياري	8.6 ± 69.2	9.4 ± 67	0.865	0.39

لم يكن هنالك فرقٌ هامٌ إحصائياً في متوسطِ العمرِ بين مرضى AECOPD مع ارتفاع حمضاتِ الدم المحيطي ومرضى AECOPD بدون ارتفاع الحمضات ($P=0.39$).

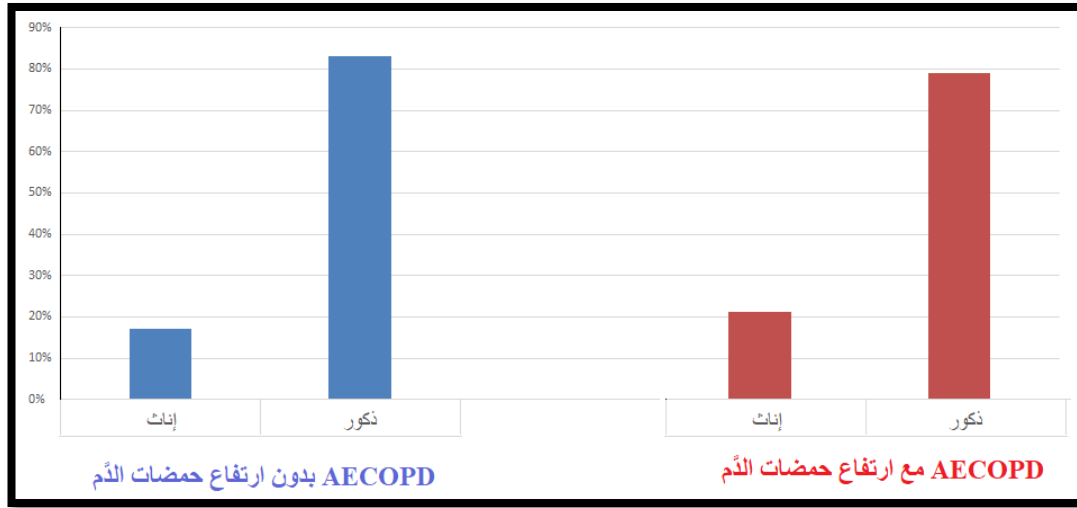
2-2-2- الجنس:

شكَّل الذكورُ نسبةً 78.9% من مرضى AECOPD مع ارتفاع حمضاتِ الدم المحيطي، ونسبةً 83% من مرضى AECOPD بدون ارتفاع حمضاتِ الدم المحيطي. يوضِّح الجدولُ (9) والشكلُ (8) توزُّعَ الذكورِ والإناثِ وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي.

الجدول (9): توزع جنس مرضى AECOPD وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي

الجنس	AECOPD مع ارتفاع حمضات (19 مريض)	AECOPD بدون ارتفاع حمضات (41 مريض)	X ² -test	P-value
الذكور	15 (78.9%)	34 (83%)		
الإناث	5 (21.1%)	7 (17%)	0.535	0.464

لم يكن هنالك فرق ذو أهمية إحصائية في توزع الذكور والإناث بين مرضى AECOPD مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي ومرضى AECOPD بدون ارتفاع الحمضات (P=0.464).



الشكل (8): توزع جنس مرضى AECOPD وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي

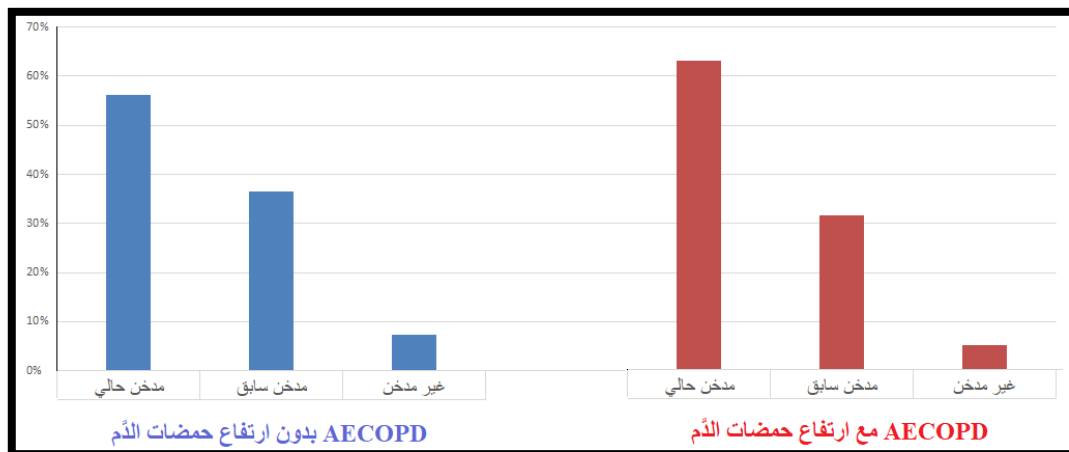
2-3-2- التدخين:

شكّل المدخنون الحاليون نسبة 63.2% من مرضى AECOPD مع ارتفاع حمضات الدم، ونسبة 56.1% من AECOPD بدون ارتفاع حمضات الدم. يوضّح الجدول (10) والشكل (9) توزّع حالة التدخين لدى مرضى البحث وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي.

الجدول (10): توزّع حالة التدخين لمرضى البحث وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي

التدخين	AECOPD مع ارتفاع حمضات (19 مريض)	AECOPD بدون ارتفاع حمضات (41 مريض)	X ² -test	P-value
مدخن حالي	12 (63.2%)	23 (56.1%)		
مدخن سابق	6 (31.6%)	15 (36.6%)	0.286	0.866
غير مدخن	1 (5.2%)	3 (7.3%)		

لم يكن هنالك فرق ذو أهمية إحصائية في توزّع حالة التدخين بين مرضى AECOPD مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي ومرضى AECOPD بدون ارتفاع الحمضات (P=0.866).



الشكل (9): توزّع حالة التدخين لمرضى البحث وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي

2-2-4- مشعر كتلة الجسم (BMI):

بلغ متوسط BMI لمرضى AECOPD مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي 31.1 ± 4 كغ/م²، ولمرضى AECOPD بدون ارتفاع حمضات الدم المحيطي 29.7 ± 3.6 كغ/م². يوضح الجدول (11) مقارنة لمتوسط BMI لدى مرضى البحث وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي.

الجدول (11): مقارنة متوسط BMI وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي

المتغير	AECOPD مع ارتفاع حمضات (19 مريض)	AECOPD بدون ارتفاع حمضات (41 مريض)	t-test	P-value
BMI (كغ/م ²)	31.1 ± 4	29.7 ± 3.6	1.352	0.181
متوسط $\pm$ انحراف معياري				

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسط BMI بين مرضى AECOPD مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي ومرضى AECOPD بدون ارتفاع الحمضات ($P=0.181$).

2-2-5 - الأمراض المرافقة:

كان ارتفاع التوتر الشرياني هو أكثر الأمراض المرافقة شيوعاً لمرضى AECOPD يليه قصور القلب الاحتقاني، والداء السكري، والقصور الكلوي المزمن. يوضح الجدول (12) مقارنة لتوزيع الأمراض المرافقة عند مرضى AECOPD وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي.

الجدول (12): توزيع الأمراض المرافقة وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي

الأمراض المرافقة	AECOPD مع ارتفاع حمضات	AECOPD بدون ارتفاع حمضات	X ² -test	P-value
	(19 مريض)	(41 مريض)		
ارتفاع التوتر الشرياني	6 (31.6%)	16 (39.1%)	0.31	0.577
قصور قلب احتقاني	6 (31.6%)	14 (34.1%)	0.039	0.843
الداء السكري	5 (26.3%)	8 (19.5%)	0.354	0.551
قصور كلوي مزمن	1 (5.3%)	4 (9.8%)	0.343	0.558

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزيع الأمراض المرافقة بين مرضى AECOPD مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي ومرضى AECOPD بدون ارتفاع الحمضات.

2-2-1- السوابق الدوائية والعلاجية قبل القبول:

يوضح الجدول (13) مقارنة للسوابق العلاجية والدوائية قبل القبول وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي.

الجدول (13): السوابق العلاجية والدوائية قبل القبول وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي

السوابق العلاجية والدوائية قبل القبول	AECOPD مع ارتفاع حمضات (19 مريض)	AECOPD بدون ارتفاع حمضات (41 مريض)	X ² -test	P-value
علاج طويل الأمد بالأكسجين في المنزل	2 (10.5%)	6 (14.6%)	0.19	0.662
LABA	7 (36.8%)	12 (29.3%)	0.344	0.557
LAMA	9 (47.4%)	13 (31.7%)	1.371	0.241
ICS	10 (52.6%)	18 (43.9%)	0.397	0.528
SABA/SAMA	11 (57.9%)	26 (63.4%)	0.167	0.682

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في السوابق العلاجية والدوائية بين مرضى AECOPD مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي ومرضى AECOPD بدون ارتفاع الحمضات.

2-2-2 التحاليل المخبرية عند القبول:

يوضح الجدول (14) مقارنةً لمتوسط التحاليل المخبرية لدى مرضى AECOPD في البحث وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي.

الجدول (14): متوسط التحاليل المخبرية لدى مرضى البحث وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي

التحاليل المخبرية عند القبول	AECOPD مع ارتفاع حمضات (19 مريض)	AECOPD بدون ارتفاع حمضات (41 مريض)	t-test	P-value
PH	0.04 ± 7.42	0.2 ± 7.4	0.43	0.668
PaCO ₂ (مم زئبقي)	9.1 ± 42.5	13.6 ± 43.6	0.32	0.75
PaO ₂ (مم زئبقي)	21.5 ± 78.9	28 ± 82.5	0.495	0.621
كريات الدم البيضاء ($10^3/\text{مم}^3$)	2.5 ± 6.8	4.03 ± 9	2.186	0.032
المعدلات ($10^3/\text{مم}^3$)	2.1 ± 4.9	3.4 ± 7.5	3.065	0.003
المفاويات ($10^3/\text{مم}^3$)	0.5 ± 1.7	0.9 ± 1.22	2.168	0.034
الخصاب (غ/لتر)	1.8 ± 13.4	1.7 ± 13.2	0.416	0.678
الصفائح ($10^3/\text{مم}^3$)	73 ± 201	76 ± 203	0.096	0.923
CRP (مغ/دل)	11 ± 17.4	12 ± 28.4	3.38	0.0013

كان لمرضى AECOPD بدون ارتفاع الحمضات متوسط كريات دم بيضاء أعلى ومتوسط عدلات أعلى ومتوسط لمفاويات أخفض مقارنةً بمرضى AECOPD مع ارتفاع الحمضات ($P < 0.05$).

امتلك مرضى AECOPD بدون ارتفاع الحمضات متوسط CRP أعلى مقارنة بمرضى AECOPD مع ارتفاع الحمضات ($P=0.0013$).

2-3- نتائج مرضى AECOPD وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي:

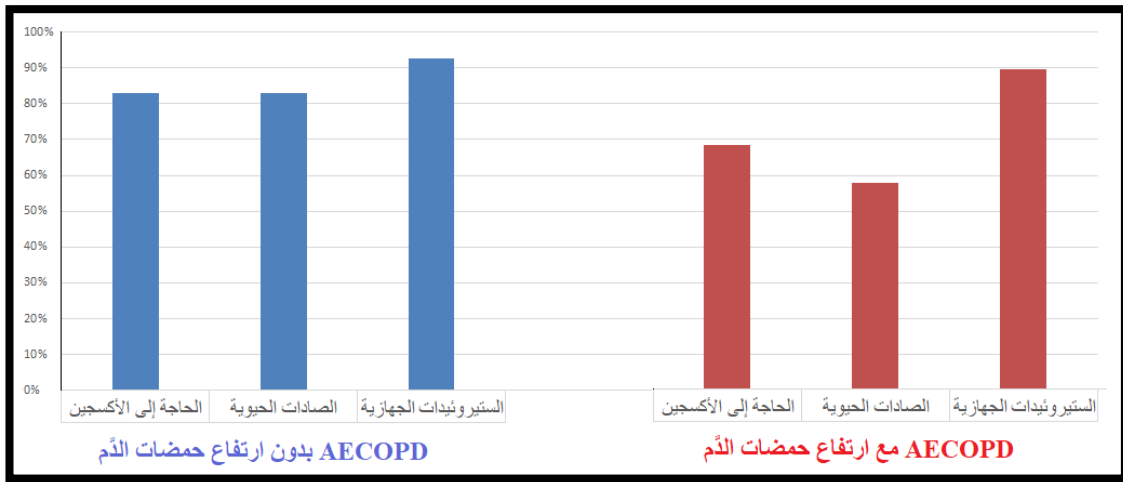
3-2-1- الإجراءات العلاجية:

يوضح الجدول (15) والشكل (10) مقارنة للإجراءات العلاجية وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي.

الجدول (15): مقارنة الإجراءات العلاجية وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي

الإجراءات العلاجية	AECOPD مع ارتفاع حمضات (19 مريض)	AECOPD بدون ارتفاع حمضات (41 مريض)	X ² -test	P-value
الحاجة إلى علاج بالأكسجين	13 (68.4%)	34 (83%)	1.61	0.204
الصادات الحيوية	11 (57.9%)	34 (83%)	4.339	0.037
الستيروئيدات الجهازية	17 (89.5%)	38 (92.7%)	0.175	0.675

احتاج مرضى AECOPD بدون ارتفاع الحمضات إلى العلاج بالصادات الحيوية بمعدل أعلى مقارنة بمرضى AECOPD مع ارتفاع الحمضات ($P=0.037$). بينما لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في معدلات الحاجة إلى الأكسجين أو الستيروئيدات الجهازية.



الشكل (10): مقارنة الإجراءات العلاجية وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي

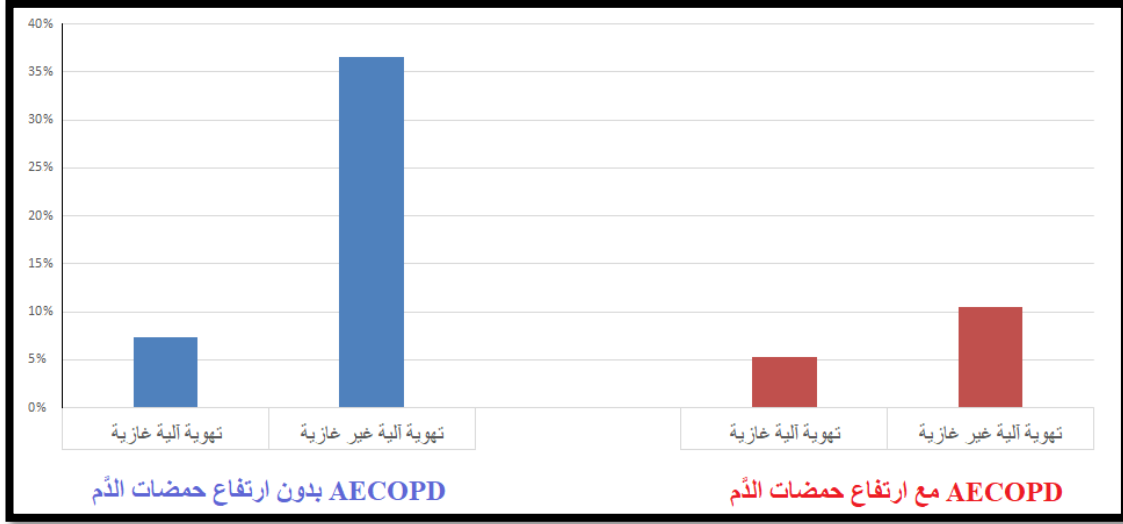
3-2-2- الحاجة للتهوية الآلية:

من بين مرضى AECOPD مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي، احتاج 10.5% إلى تهوية آلية غير غازية واحتاج 5.3% إلى تهوية آلية غازية. يوضح الجدول (16) والشكل (11) توزع الحاجة للتهوية الآلية وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي.

الجدول (16): الحاجة للتهوية الآلية وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي

التهوية الآلية	AECOPD مع ارتفاع حمضات	AECOPD بدون ارتفاع حمضات	X ² -test	P-value
	(19 مريض)	(41 مريض)		
تهوية آلية غير غازية	2 (10.5%)	15 (36.6%)	4.342	0.037
تهوية آلية غازية	1 (5.3%)	3 (7.3%)	0.088	0.766

احتاج مرضى AECOPD مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي بنسبة أقل للتهوية الآلية غير الغازية مقارنة بمرضى AECOPD بدون ارتفاع حمضات الدم المحيطي ($P=0.037$). لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في التهوية الآلية الغازية بين المجموعتين ($P=0.766$).



الشكل (11): الحاجة للتهوية الآلية وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي

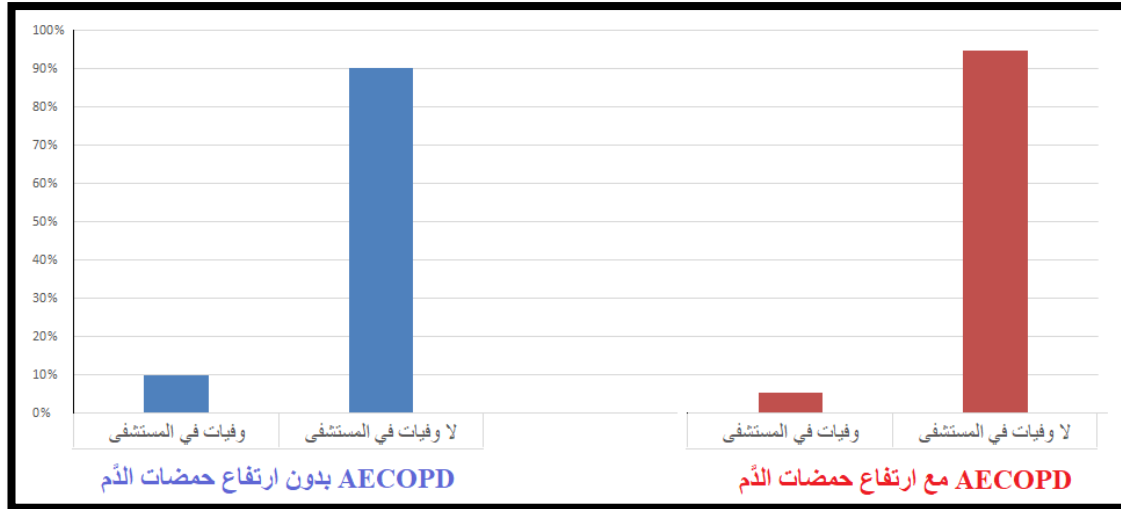
3-2-3 - الوفيات في المستشفى:

من بين مرضى AECOPD في البحث البالغ عددهم 200 مريضاً، حدثت الوفاة في المستشفى لدى 5 مرضى (8.3%). حدثت الوفاة في المستشفى لدى 5.3% من مرضى AECOPD مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي، ولدى 9.8% من مرضى AECOPD بدون ارتفاع حمضات الدم المحيطي. يوضح الجدول (17) والشكل (12) توزع الوفاة في المستشفى وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي.

الجدول (17): الوفاة في المستشفى وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي

الوفاة في المستشفى	AECOPD مع ارتفاع حمضات	AECOPD بدون ارتفاع حمضات	X ² -test	P-value
(19 مريض)	(41 مريض)			
وفاة في المستشفى	1 (5.3%)	4 (9.8%)		
لا وفاة في المستشفى	18 (94.7%)	37 (90.2%)	0.343	0.558

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في معدل الوفيات في المستشفى بين مرضى AECOPD مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي ومرضى AECOPD بدون ارتفاع الحمضات (P=0.558).



الشكل (12): الوفاة في المستشفى وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي

3-2-4- مدة الإقامة في المستشفى:

بلغ متوسط مدة الإقامة في المستشفى لمرضى AECOPD مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي 5.2 $\pm$ 3 يوم، ولمرضى AECOPD بدون ارتفاع حمضات الدم المحيطي 7.3 $\pm$ 3.4 يوم. يوضح الجدول (18) مقارنة لمتوسط مدة الإقامة في المستشفى لدى مرضى البحث وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي.

الجدول (18): مقارنة متوسط مدة الإقامة في المستشفى وفقاً لنسبة الحمضات في الدم المحيطي

المتغير	AECOPD مع ارتفاع حمضات	AECOPD بدون ارتفاع حمضات	t-test	P-value
مدة الإقامة في المستشفى (يوم)	3 $\pm$ 5.2	3.4 $\pm$ 7.3	2.306	0.024
متوسط $\pm$ انحراف معياري				

كان متوسط مدة الإقامة في المستشفى لمرضى AECOPD مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي
أخفض بفرق هام من الناحية الإحصائية مقارنة بمرضى AECOPD بدون ارتفاع حمضات الدم
المحيطي (P=0.024).

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية

قمنا في هذه الدراسة بمقارنة الخصائص السريرية ونتائج العلاج لمرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) الذين يعانون من فرط حمضات الدم المحيطي والمرضى بدون فرط حمضات بناءً على تعداد الدم الكامل. أظهرت نتائج الدراسة أن 31.7% من مرضى COPD المقبولين في المستشفى بسبب هجمة حادة لديهم نسبة حمضات في الدم المحيطي تبلغ $\leq 3\%$. تُظهر نتائج الدراسة الحالية أن مرضى الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن (AECOPD) مع ارتفاع الحمضات عند القبول لديهم إنذار أفضل للنتائج قصيرة المدى (في المستشفى) مقارنة بالمرضى بدون ارتفاع الحمضات.

كان انتشار ارتفاع الحمضات في الدم في مرضى الدراسة الحالية (نسبة الحمضات في الدم المحيطي $\leq 3\%$) مرتفعاً نسبياً وبلغ 31.7%. أبلغت دراسات سابقة عن نسب انتشار لفرط الحمضات مقارنة للدراسة الحالية، كما في دراسة Kang وزملائه^[13] في كوريا الجنوبية عام 2016 التي تضمنت 605 من مرضى هجمة COPD الحادة وبلغت نسبة المرضى المصابين بفرط حمضات الدم (الحمضات في الدم المحيطي $< 2\%$) عند القبول 29.3%. وكذلك أبلغت دراسة Russell وزملائه^[15] في المملكة المتحدة عام 2019، والتي تضمنت 423 من مرضى هجمة COPD الحادة، عن وجود فرط الحمضات (الحمضات في الدم المحيطي $\leq 2\%$) لدى 29.5% من المرضى.

بالمقابل، انتهت دراسات أخرى عن نسب انتشار أقل من دراستنا، مثل دراسة Salturk وزملائه^[12] في تركيا عام 2015 التي شملت 647 مريض COPD قبلوا في وحدة العناية المركزة بقصور تنفسي حاد. وجد ارتفاع الحمضات في الدم المحيطي (نسبة الحمضات $< 2\%$) لدى 9.6% من المرضى. في الدراسة بأثر راجع التي أجراها Jabarkhil وزملاؤه^[12] في الدانمارك عام 2020، شمل 811 مريضاً مقبولاً في المستشفى بتشخيص هجمة حادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن (AECOPD) ممن تمت متابعتهم لمدة ثلاث سنوات بعد التخرج. وجد ارتفاع الحمضات (حمضات الدم المحيطي $\leq 0.3 \times 10^9$ خلية/لتر) لدى 13.2% من المرضى.

يعتمد الاختلاف الواسع في نسب انتشار ارتفاع حمضات الدم لدى مرضى هجمة COPD الحادة على العديد من العوامل، مثل طرق قياس الحمضات وقيم العتبات المختلفة. على سبيل المثال، وانتهت بعض الدراسات عن تعداد الحمضات حسب الخلايا لكل ميكرو لتر كدراسة Jabarkhil وزملائه [16]، وبعضها بالنسب المئوية [12] [13] [14] [15] واستخدم البعض الآخر كليهما [94]. ومع ذلك، يمكن أن تؤدي القياسات المختلفة للحمضات إلى انتشار مختلف تماماً لارتفاع الحمضات في الدم لدى مرضى COPD. على سبيل المثال، في دراسة WISDOM [90] وجد فرط حمضات الدم المحيطي المعرف بأنه عدد حمضات $\leq 0.3 \times 10^9$ خلية/لتر لدى 20% من مرضى COPD، ولكن باختيار نسبة الحمضات $\leq 3\%$ لتعريف فرط الحمضات، كان الانتشار 32%، وهو مماثل تقريباً لمعدل الانتشار في دراستنا حيث تم استخدام نسبة الحمضات $\leq 3\%$ لتعريف فرط الحمضات.

من ناحية النتائج السريرية في دراستنا، احتاج مرضى AECOPD مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي بنسبة أقل للتهوية الآلية غير الغازية (10.5% مقابل 36.6%، $P=0.037$) دون فرق هام إحصائياً في الحاجة للتهوية الآلية الغازية (5.3% مقابل 7.3%، $P=0.766$). لم يكن هنالك فرق في معدل الوفيات في المستشفى بين مرضى AECOPD مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي ومرضى AECOPD بدون ارتفاع الحمضات (5.3% مقابل 9.8%، $P=0.558$). ومع ذلك، كان متوسط مدة الإقامة في المستشفى أخفض بفرق هام إحصائياً لدى مرضى AECOPD مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي (5.2 ± 3 يوم مقابل 7.3 ± 3.4 يوم، $P=0.024$).

أشارت معظم الدراسات المنشورة في الأدب الطبي إلى أن ارتفاع الحمضات في هجمة COPD الحادة يترافق مع نتائج أفضل. في مراجعة منهجية وتحليل تلوي أجراه Yajie You وزملاؤه [97] في الصين عام 2021 لدراسة العلاقة بين حمضات الدم المحيطي والنتائج السريرية لهجمة COPD الحادة، تم اشتغال 21 دراسة بما مجموعه 18041 مريض. كان لمرضى هجمة COPD الحادة مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي خطر أخفض للوفاة في المستشفى، ومدة إقامة أقصر في المستشفى، ونتيجة FEV_1 أفضل، وخطر أقل لاضطرابات النظم القلبية.

أظهرت كل من دراسة Salturk وزملائه [12] ودراسة Jabarkhil وزملائه [12] ترافق ارتفاع الحمضات في الدم المحيطي مع حاجة أقل للتهوية غير الغازية، ومدة إقامة أقصر في المستشفى، ومعدل وفيات أقل. أفادت دراسة Serafino-Argusa وزملائها [14] في إيطاليا عام 2016 بترافق

ارتفاع الحمضات في الدم المحيطي مع مدة إقامة أقصر في المستشفى لمرضى AECOPD. يلخص الجدول (19) مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية

الجدول (19): مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية

المتغير	الدراسة الحالية	دراسة Salturk [12]	دراسة Serafino-Argusa [14]	دراسة Russell [15]	دراسة Jabarkhil [16]
مكان الدراسة	سوريا	تركيا	إيطاليا	انكلترا	الدانيمارك
زمن الدراسة	2022	2015	2016	2019	2020
حجم العينة	60 مريض	147 مريض	132 مريض	537 مريض	811 مريض
معيّار فرط حمضات الدم المحيطي	$\leq 3\%$	$< 2\%$	$\leq 2\%$	$\leq 2\%$	$\leq 0.3 \times 10^9$ خلية/لتر
نسبة انتشار فرط الحمضات عند القبول	31.7%	9.6%	15.1%	29.5%	13.2%
العلاقة بين نسبة الحمضات والتهوية غير الغازية	أقل شيوعاً لدى مرضى فرط الحمضات	أقل شيوعاً لدى مرضى فرط الحمضات	لم تدرس	لم تدرس	أقل شيوعاً لدى مرضى فرط الحمضات
العلاقة بين نسبة الحمضات والتهوية الغازية	لا علاقة	لا علاقة	لم تدرس	لم تدرس	لا علاقة
العلاقة بين نسبة الحمضات ومدة البقاء في المستشفى	أقصر لدى مرضى فرط الحمضات	أقصر لدى مرضى فرط الحمضات	أقصر لدى مرضى فرط الحمضات	أقصر لدى مرضى فرط الحمضات	أقصر لدى مرضى فرط الحمضات
العلاقة بين نسبة الحمضات والوفاة في المستشفى	لا علاقة	مرضى فرط الحمضات	لم تدرس	مرضى فرط الحمضات	مرضى فرط الحمضات

ليس من الواضح تماماً ما هو سببُ ترافق المرضى الذين يعانون من ارتفاع تعداد الحمضات بحاجةً أقلَّ للتهوية الغازية ومدَّة أقصرَّ للبقاء في المستشفى في دراستنا. نظراً لأنَّ غالبية المرضى في هذه الدراسة قد عولجوا بالستيروئيدات القشريَّة الجهازية (91.7%) والصَّادَات الحيويَّة (75%)، فمن المتوقَّع أن تكون الاستجابة للعلاج أفضلَ لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع تعداد الحمضات ومن ثمَّ التعافي بشكلٍ أسرعٍ وحاجةً أقلَّ للتهوية الغازية ومدَّة أقصرَّ للبقاء في المستشفى.

أفادت بعضُ الدِّراسات أنَّ مرضى COPD المستقرَّ الذين يعانون من ارتفاع الحمضات في القشع والذَّم كان لديهم استجابةً أفضلَ للستيروئيدات القشريَّة الإنشافيَّة (ICS) للوقاية من الهجمات الحادة [91]. ومع ذلك، وجدت دراسةً أنَّ تأثيرَ (LAMA + LABA) مقابلَ (ICS + LABA) على تقليل معدَّل هجمات COPD كان مستقلاً عن عدد الحمضات القاعدي [98].

تتوفَّر معلوماتٌ أقلُّ فيما يتعلَّق بتأثير عدد الحمضات في الذَّم المحيطي على استجابة المرضى خلال AECOPD. وجدت دراسةٌ قيَّمت عدد الحمضات في الذَّم المحيطي لتوجيه علاج AECOPD بالستيروئيدات القشريَّة أنَّ عدد الحمضات في الذَّم $\leq 2\%$ قد ترافق بمعدَّل منخفضٍ بشكلٍ ملحوظٍ لفشل العلاج عند استخدام الستيروئيدات القشريَّة الجهازية مقارنةً مع المرضى الذين عولجوا بالسُّواغ [99].

تنشأ الحمضاتُ من الخلايا الجذعيَّة لنقي العظم استجابةً للتَّحفيز بواسطة عاملٍ تحفيزٍ مستعمرة الخلايا المحببة (GM-CSF)، وإنترلوكين-3، وإنترلوكين-5، وبعدَّ الأخير الأكثرَ نوعيَّةً لسلسلة الحمضات [82]. إنترلوكين-5 هو أيضاً معروفٌ بدوره المحوري في توجيه وتفعيل ومنع موت الخلايا المُبرمج للحمضات. لذلك، فإنَّ الأدوية المضادَّة لإنترلوكين-5 والحاصرة لمستقبلاته ذاتُ أهميَّةٍ للحدِّ من الالتهاب بالحمضات. في الآونة الأخيرة، فحص benraluzimab، وهو ضدُّ أحاديُّ النسيلة لمستقبلات إنترلوكين-5، في مرضى COPD المستقرَّ مع فرط حمضات القشع [100]. كان benraluzimab قادراً على تخفيض عدد الحمضات في القشع والذَّم بشكلٍ فعَّالٍ، ولكنَّه فشل في تقليل معدَّل الهجمات. في تحليل المجموعات الفرعية، اختبر المرضى الذين تجاوزَ عددُ حمضات الذَّم المحيطي لديهم 200 خلية لكل ميكرو لتر معدَّل هجماتٍ أقلَّ، وتحسَّناً في الحالة الصحيَّة والأعراض ووظائف الرئة [100].

الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات

1-4- الخلاصة:

أظهرت نتائج البحث أن 31.7% من مرضى COPD المقبولين في المستشفى بسبب هجمة حادة لديهم نسبة حمضات في الدم المحيطي تبلغ $\leq 3\%$ ، وكان للمرضى مع ارتفاع الحمضات عند القبول إنذار أفضل للنتائج قصيرة المدى (في المستشفى) مقارنة بالمرضى بدون ارتفاع الحمضات حيث سُجِّلَت النتائج الآتية:

- احتاج مرضى AECOPD مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي بنسبة أقل للتهوية الآلية غير الغازية (10.5% مقابل 36.6%، $P=0.037$) دون فرق هام إحصائياً في الحاجة للتهوية الآلية الغازية (5.3% مقابل 7.3%، $P=0.766$).
- لم يكن هنالك فرق في معدل الوفيات في المستشفى بين مرضى AECOPD مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي ومرضى AECOPD بدون ارتفاع الحمضات (5.3% مقابل 9.8%، $P=0.558$). ومع ذلك، كان متوسط مدة الإقامة في المستشفى أقل بفرق هام إحصائياً لدى مرضى AECOPD مع ارتفاع حمضات الدم المحيطي (5.2 ± 3 يوم مقابل 7.3 ± 3.4 يوم، $P=0.024$).

2-4- المحددات:

من نقاط القوة في هذا البحث أنها مقطعية مُستعرضة وجمعت فيها البيانات بطريقة استباقية. استبعد من الدراسة المرضى الذين تلقوا الستيروئيدات القشرية الجهازية قبل القبول، حيث أنها تؤثر على الحمضات وتحت على كثرة الكريات البيض. ومع ذلك، تملك بعض العيوب منها:

- العدد القليل نسبياً لعينة البحث.
- كانت النسبة المئوية للمرضى الذين تلقوا LABA أو LAMA قبل القبول منخفضة. يمكن أن يكون التفسير المحتمل هو أن المرضى الذين شكلوا عينات البحث لم يكن لديهم التزام جيد بالعلاج، و/أو أن هؤلاء المرضى لم يكونوا يتلقون العلاج الأمثل.

3-4-التوصيات:

- تقترح نتائج هذا البحث أو العمل أن فرط حمضات الدم المحيطي يشير إلى نمط ظاهريٍّ مُميّزٍ في COPD وسيكون من المهمّ التحقيق عبر إجراء دراساتٍ معشاةٍ (تتلافى عيوبَ هذه الدراسة المذكورة) ما إذا كان بدءُ العلاج بالستيروئيدات القشرية الجهازية واستمراره في مرضى AECOPD المقبولين في المستشفى يمكن أن يعتمدَ على فرط الحمضات في الدم المحيطي.
- نوصي بإجراء دراساتٍ للتحقق من العلاقة بين حمضات الدم المحيطي وحدوث هجماتٍ في المستقبل.
- نوصي بضرورة إجراء دراساتٍ حول العلاقة بين حمضات الدم المحيطي والإنذار على المدى الطويل لمرضى COPD.

المراجع

1. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators, "Global, regional, and national deaths, prevalence, disability adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015," *The Lancet Respiratory Medicine* 2017; 5(9): 691–706.
2. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2019 report: gold executive summary. *Eur Respir J* 2019; 49:1700214.
3. Gayle A, Dickinson S, Morris K, et al. What is the impact of GOLD 2017 recommendations in primary care? - a descriptive study of patient classifications, treatment burden and costs. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3485–92.
4. Venkatesan P. GOLD report: 2022 update. *Lancet Respir Med*. 2022;10(2):e20
5. Kim VL, Coombs NA, Staples KJ, Ostridge KK, Williams NP, Wootton SA, et al. Impact and associations of eosinophilic inflammation in COPD: analysis of the AERIS cohort. *Eur. Respir. J.* 2017;50:1700853.
6. Negewo NA, McDonald VM, Baines KJ, Wark PA, Simpson JL, Jones PW, et al. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 1495–504.
7. Gea J. The future of biological therapies in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:185- 186.
8. Ko FWS, Chan KP, Ngai J, Ng SS, YipWH, Ip A, et al. Blood eosinophil count as a predictor of hospital length of stay in COPD exacerbations. *Respirology* 2020; 25:259–66.
9. AE Bafadhel M, Greening NJ, Harvey-Dunstan TC, Williams JE, Morgan MD, Brightling CE, et al. Blood eosinophils and outcomes in severe hospitalized exacerbations of COPD. *Chest* 2016; 150:320–8.
10. Holland M, Alkhalil M, Chandromouli S, Janjua A, Babores M. Eosinopenia as a marker of mortality and length of stay in patients admitted with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2010; 15:165–7.
11. Trappenburg JCA, van Deventer AC, Troosters T, et al. The impact of using different symptom-based exacerbation algorithms in patients with COPD. *Eur Respir J* 2011;37:1260–8.
12. Saltürk C, Karakurt Z, Adiguzel N, et al. Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit?. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1837-1846.
13. Kang HS, Rhee CK, Kim SK, et al. Comparison of the clinical characteristics and treatment outcomes of patients requiring hospital admission to treat eosinophilic and neutrophilic exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2467-2473.
14. Serafino-Agrusa L, Scichilone N, Spatafora M, Battaglia S. Blood eosinophils and treatment response in hospitalized exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A case-control study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016;37:89-94.
15. Russell R, Beer S, Pavord ID, Pullinger R, Bafadhel M. The acute wheezy adult with airways disease in the emergency department: a retrospective case-note review of exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:971-977.

16. Jabarkhil A, Moberg M, Janner J, et al. Elevated blood eosinophils in acute COPD exacerbations: better short- and long-term prognosis. *Eur Clin Respir J*. 2020;7(1):1757274.
17. Wedzicha JA, Seemungal TAR. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370:786–96.
18. Mathioudakis AG, Janssens W, Sivapalan P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: in search of diagnostic biomarkers and treatable traits. *Thorax*. 2020;75(6):520-527.
19. Beghé B, Verduri A, Roca M, et al. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2013;41:993–5.
20. Xu W, Collet J-P, Shapiro S, et al. Negative impacts of unreported COPD exacerbations on health-related quality of life at 1 year. *Eur Respir J* 2010;35:1022–30.
21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline [NG115]; 2018.
22. Yang IA, Brown JL, George J, et al. COPD-X Australian and New Zealand guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: 2017 update. *Med J Aust* 2017;207:436–42.
23. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196–204.
24. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel ARC, et al. Detection and severity grading of COPD exacerbations using the exacerbations of chronic pulmonary disease tool (exact). *Eur Respir J* 2014;43:735–44.
25. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117:398S–401.
26. Niewoehner DE, Lokhnygina Y, Rice K, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 2007; 131:20.
27. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1128.
28. Terada K, Muro S, Sato S, et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax* 2008; 63:951.
29. Baumeler L, Papakonstantinou E, Milenkovic B, et al. Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD. *Respirology* 2016; 21:883.
30. Halpin DMG, Miravittles M, Metzendorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2891-2908.
31. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:95-109.
32. Koehorst-ter Huurne K, Groothuis-Oudshoorn CGM, Vandervalk PDLPM, Movig KLL, van der Palen J, Brusse-Keizer M. Association between poor therapy adherence to inhaled corticosteroids and tiotropium and morbidity and mortality in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1683-1690.
33. Davis JR, Wu B, Kern DM, et al. Impact of nonadherence to inhaled corticosteroid/LABA therapy on COPD exacerbation rates and healthcare costs in a commercially insured US population. *Am Heal Drug Benefits*. 2017;10(2):92-100.
34. Hunter LC, Lee RJ, Butcher I, et al. Patient characteristics associated with risk of first hospital admission and readmission for acute exacerbation of chronic

- obstructive pulmonary disease (COPD) following primary care COPD diagnosis: a cohort study using linked electronic patient records. *BMJ Open*. 2016;6(1):1-9.
35. Schembri S, Anderson W, Morant S, et al. A predictive model of hospitalisation and death from chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2009;103(10):1461-1467.
36. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Barbe F, Galvan L. Risk of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a primary care retrospective cohort study epidemiology and research methodology in primary care. *BMC Fam Pract*. 2015;16(1):1-7.
37. Li J, Sun S, Tang R, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:3079–91.
38. Ritchie AI, Farne HA, Singanayagam A, et al. Pathogenesis of viral infection in exacerbations of airway disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(Suppl 2):S115–32.
39. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J* 2012;39(1):38–45.
40. Donaldson GC, Goldring JJ, Wedzicha JA. Influence of season on exacerbation characteristics in patients with COPD. *Chest* 2012;141(1): 94–100.
41. Wise RA, Calverley PM, Carter K, et al. Seasonal variations in exacerbations and deaths in patients with COPD during the TIOSPIR((R)) trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:605–16.
42. Perotin JM, Dury S, Renois F, et al. Detection of multiple viral and bacterial infections in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot prospective study. *J Med Virol* 2013;85(5): 866–73.
43. George SN, Garcha DS, Mackay AJ, et al. Human rhinovirus infection during naturally occurring COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2014;44(1): 87–96.
44. Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, et al. Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(3):269–78.
45. Mallia P, Message SD, Gielen V, et al. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(6):734–42.
46. Soriano JB. An Epidemiological overview of chronic obstructive pulmonary disease: What can real-life data tell us about disease management? *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2017;14(S1):S3-S7.
47. Finney LJ, Ritchie A, Pollard E, Johnston SL, Mallia P. Lower airway colonization and inflammatory response in COPD: a focus on. *Int J Chron Obstr Pulmon Dis*. 2014;9:1119-1132
48. Santurtun A, Rasilla DF, Riancho-Zarrabeitia L, Zarrabeitia MT. Relationship between chronic obstructive pulmonary disease and air pollutants depending on the origin and trajectory of air masses in the north of Spai. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(11):616-621.
49. Li J, Tang R, Qiu H, Huang Q, Mason TG, Tian L. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11(1):11-3079.
50. Chhabra SK, Dash DJ. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: causes and impacts. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2014;56(2):93-104. Berenson CS, Kruzel RL, Eberhardt E, et al. Phagocytic dysfunction of human alveolar macrophages and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect Dis* 2013;208(12):2036–45.

51. Rohde G, Borg I, Wiethage A, et al. Inflammatory response in acute viral exacerbations of COPD. *Infection* 2008;36(5):427–33.
52. Huang YJ, Sethi S, Murphy T, et al. Airway Microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2014;52(8):2813–23.
53. Molyneaux PL, Mallia P, Cox MJ, et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(10): 1224–31.
54. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007;29(3): 527–34.
55. Eltboli O, Bafadhel M, Hollins F, et al. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm Med* 2014;14(1):112.
56. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017;5(12):956–67.
57. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting b-2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016;71(2): 118–25.
58. Murphy TF, Brauer AL, Grant BJB, et al. *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2): 195–9.
59. Schneider D, Ganesan S, Comstock AT, et al. Increased cytokine response of rhinovirus infected airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(3):332–40.
60. Footitt J, Mallia P, Durham AL, et al. Oxidative and nitrosative stress and histone deacetylase-2 activity in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2016;149(1):62–73.
61. Hiemstra PS. Altered macrophage function in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10(Suppl):S180–5.
62. Berenson CS, Wrona CT, Grove LJ, et al. Impaired alveolar macrophage response to *Haemophilus* antigens in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(1):31–40.
63. Sajjan U, Ganesan S, Comstock AT, et al. Elastase and LPS-exposed mice display altered responses to rhinovirus infection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;297(5):L931–44.
64. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(6):662–71.
65. Zheng J, Shi Y, Xiong L, et al. The expression of IL- 6, TNF-a, and MCP-1 in respiratory viral infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol Res* 2017;2017:8539294.
66. Dal Negro RW, Micheletto C, Tognella S, et al. A two-stage logistic model based on the measurement of pro-inflammatory cytokines in bronchial secretions for assessing bacterial, viral, and noninfectious origin of COPD exacerbations. *COPD* 2005;2(1):7–16.
67. Pais R. Biomarkers for predicting COPD exacerbations. *Thorax* 2014;69(8):767.
68. Leung JM, Sin DD. Biomarkers in airway diseases. *Can Respir J* 2013;20(3):180–2.
69. Keene JD, Jacobson S, Kechris K, et al. Biomarkers predictive of exacerbations in the SPIROMICS and COPD Gene cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(4):473–81.

70. Evensen AE. Management of COPD exacerbations. *Am Fam Physician* 2010;81:607–13
71. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). GOLD 2020 guidelines. Available at: <https://goldcopd.org/>. Accessed May 16, 2020.
72. McKeever TM, Hearson G, Housley G, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 2016;71:210–5.
73. Washko GR. Diagnostic imaging in COPD. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:276–85.
74. Wallace GM, Winter JH, Winter JE, Taylor A, Taylor TW, Cameron RC. Chest x-rays in COPD screening: are they worthwhile? *Respir Med* 2009;103:1862–5.
75. Bailey KL. The importance of the assessment of pulmonary function in COPD. *Med Clin North Am* 2012;96:745–52.
76. Coccia CB, Palkowski GH, Schweitzer B, Motsohi T, Ntusi NA. Dyspnoea: pathophysiology and a clinical approach. *S Afr Med J* 2016;106:32–6.
77. Kakouros NS, Kakouros SN. Clinical assessment in acute heart failure. *Hellenic J Cardiol* 2015;56:285–301.
78. Hansen EF, Vestbo J, Phanareth K, Kok-Jensen A, Dirksen A. Peak flow as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:690–3.
79. Bingheng L, Jianxin C, Yu C, Yijuan Y. Comparison of peripheral venous and arterial blood gas in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD): a meta-analysis. *Notf Rett Med* 2019;22:620–7.
80. Jeppesen E, Brurberg KG, Vist GE, et al. Hospital at home for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD003573.
81. Brown SA, Braman S. Recent advances in the management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Clinics*. 2020 Jul 1;104(4):615–30.
82. Wechsler ME, Munitz A, Ackerman SJ, Drake MG, Jackson DJ, Wardlaw AJ, et al. Eosinophils in health and disease: a state-of-the-art review. *Mayo Clin Proc* 2021;96:2694–2707.
83. Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil granule proteins: form and function. *J Biol Chem* 2014;289:17406–17415.
84. Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, Nagle SK, Schiebler ML, Newell JD, et al.; National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) Severe Asthma Research Program (SARP). Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest* 2018;128: 997–1009.
85. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2007;29:906–13.
86. Hartjes F, Vonk JM, Faiz A, Hiemstra PS, Lapperre TS, Kerstjens HAM, et al. Predictive value of eosinophils and neutrophils on clinical effects of ICS in COPD. *Respirology* 2018;23:1023–31.
87. Mycroft K, Krenke R, Górska K. Eosinophils in COPD-Current Concepts and Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(8):2565–2574.
88. Kolsum U, Donaldson GC, Singh R, Barker BL, Gupta V, George L, et al. Blood and sputum eosinophils in COPD; relationship with bacterial load. *Respir. Res.* 2017;18:88.
89. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:335–349.

90. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(5):390–398.
91. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2015;3:435–42.
92. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;192:523–5.
93. Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, Hanaoka M, Koizumi T, Kubo K. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2005;25(4):640–646.
94. Prins HJ, Duijkers R, Lutter R, et al. Blood eosinophilia as a marker of early and late treatment failure in severe acute exacerbations of COPD. *Respir Med.* 2017;131:118–124.
95. Cheng SL, Lin CH. Effectiveness using higher inhaled corticosteroid dosage in patients with COPD by different blood eosinophilic counts. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2341–2348.
96. Barnes N, Sharma R, Lettis S, Calverley P. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J.* 2016;47:1299–1303.
97. You Y, Shi GC. Blood Eosinophils and Clinical Outcome of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration.* 2021;100(3):228–237.
98. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, Thach C, Fogel R, Patalano F, Vogelmeier CF. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 2222–34.
99. Bafadhel M, Davies L, Calverley PM, Aaron SD, Brightling CE, Pavord ID. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 789–91.
100. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA, Jr., Bafadhel M, She D, Ward CK et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med* 2014; 2(11):891–901.

الملاحق

الملحق رقم (1): الموافقة المستنيرة:

نحنُ بصدد إجراء بحثٍ علميٍّ عن الاختلاف السريري بين الهجمة الحادة في الداء الرئوي الانسدادي المزمن عندما تكون الحمضات مرتفعةً وضمن الطبيعي، وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولكم مُطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات الآتية:

- يطلع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي.
- أخيراً، يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة، لن يؤثر على تدبير مرضك.
- في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع في نهاية هذه الورقة.

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

اسم المشرف: الأستاذ الدكتور عمار الزين
التوقيع:

اسم الباحث: د. منال أحمد السعدو
التوقيع:

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

الملحق رقم (2): استمارة البحث:

الاختلاف السريري بين الهجمة الحادة في الداء الرئوي الانسدادي المزمن عندما تكون الحمضات مرتفعة وضمن الطبيعي

د. منال السعدو

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:
التدخين:		
السوابق المرضية والأمراض المرافقة:		
السوابق الدوائية والعلاجية:		
الطول:	الوزن:	BMI:
التحاليل المخبرية عند القبول:		
كريات الدم البيضاء:	PH:	
العدلات:	PaCO2:	
اللمفاويات:	PaO2:	
الحمضات:	CRP:	
الصفائح:		
الخضاب:		
النتائج		
العلاجات المستخدمة:		
- الحاجة إلى علاج بالأكسجين: - الصادات الحيوية: - الستيروئيدات الجهازية (الفموية والوريدية):		
التهوية الآلية:		
- غير الغازية: - الغازية:		
الوفاة في المستشفى:		
مدة الإقامة في المستشفى:		

Abstract

Background: Elevated eosinophils in COPD is recognized as a potential risk factor for exacerbations, but the prognostic role of elevated eosinophils during exacerbations of COPD is unclear.

Aim: This study aims to investigate short-term outcomes in patients with exacerbations of eosinophilic phenotype, compared with patients with low blood eosinophils.

Materials and methods: A cross-sectional study, conducted at Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals, Damascus, Syria during the period between October 2021 and October 2022. Subjects previously diagnosed with COPD who were admitted to the hospital for a COPD exacerbation were included. Patients with radiographic evidence of pneumonia at the time of admission, those with lung cancer, those admitted for treatment of other medical problems, and those who chronically used steroids were excluded. Demographic, clinical and pharmacological data were analyzed at the time of presentation, and clinical outcomes relating to mechanical ventilation, length of hospital stay and mortality were investigated. Patients were grouped according to blood eosinophil levels into two groups: (group 1, eosinophilic: eosinophil $\geq 3\%$) and (group 2, non-eosinophilic: eosinophil $< 3\%$). These groups were compared with the recorded data.

Results: In total, 60 patients were analyzed, (19 eosinophilic and 41 non-eosinophilic). Non-eosinophilic patients had significantly higher C-reactive protein, white blood cells, and neutrophils, but a lower lymphocyte count than eosinophilic patients.

The eosinophilic group had less need for non-invasive ventilation ($P=0.037$), shorter in-hospital stay ($P=0.024$), and lower in-hospital mortality ($P=0.558$), compared to the non-eosinophilic group.

Conclusion: In severe acute exacerbations of COPD requiring hospitalization, peripheral blood eosinophil count may be a useful predictor of clinical progress during hospitalization.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, peripheral eosinophils, mortality, Length of stay

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific
Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department



Clinical Differences between Eosinophilic and Noneosinophilic Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

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

Graduate student preparation

Manal Al-Saado

Supervisor

Prof. Dr. Ammar Al-Zain

2023