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

العلاقة بين تعداد الخلايا الحمضة في الدم مع فترة البقاء في المشفى عند مرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن أثناء الهجمة

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا
في الأمراض الباطنة

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. غزل ماجد النحاس الحمصي

بإشراف:
م.د. حسام البردان
مدرس دكتورفي قسم الأمراض الباطنة ـ كلية الطب البشري
جامعة دمشق

2024 م

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللَّجنةِ

تصريحٌ خطيٌّ

أنا المُوقّعُ أدناهُ أصرّحُ بعلمي الكامل وقبولي:

1- أنَّ كلَ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيَّةٌ فكريَّةٌ وماليَّةٌ بالتشـارك مع جامعةِ دمشـق، وأنَّني التزمُ بأخذِ موافقةِ الجامعةِ في حالِ رغبتي بنشـرِ البحثِ أو الأطروحةِ أو جزءٍ منها نصَّـاً أو مضـموناً خارجَ إطارِ الجامعةِ (من دورِ نشرٍ أو مكتباتٍ أو مواقع الكترونيَّةٍ وغيرها من وسائلِ النَّشرِ).

2- أنَّهُ لا يوجدُ جزءٌ من هذهِ الأطروحةِ تمَّ اقتباسهُ من عملٍ آخرَ أو أُنجِزَ للحصولِ على شهادةٍ أخرى في جامعةِ دمشق أو أيَّةِ جامعةٍ أو معهدٍ تعليميٍ داخلَ أو خارجَ الجمهوريَّةِ العربيَّةِ السُوريَّةِ.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

فهرسُ المحتوياتِ (Table of Contents)

قائمةُ الجداولِ	V
قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانيَّةِ	VI
قائمة الاختصاراتِ	VII
الملخَّص	VIII
الباب الأوَّل: القسمُ التَّمهيديُّ	1
الباب الثاني: القسمُ النظريُّ	**16**
الفصلُ الأوَّل: مقدِّمةٌ عن الهجمةِ الحادَّةِ لـ COPD	**17**
1-1-تعريفُ الدَّاءِ الرِّئوي الانسدادي المزمن	17
1-2-تعريفُ هجمةِ COPD الحادَّةِ (AECOPD)	18
1-3-عواملُ الخطرِ لهجمةِ COPD الحادَّةِ	18
1-4-محرِّضاتُ هجمةِ COPD الحادَّةِ	23
الفصلُ الثَّاني: الآليَّةُ الإمراضيَّةُ في هجمةِ COPD	**26**
2-1-ضعفُ المناعةِ المضادَّةِ للفيروساتِ في COPD	26
2-2-تغيُّرُ الميكروبيوم (microbiome) أثناءَ هجمةِ COPD الحادَّةِ	27
2-3-التهابُ الطَّريقِ الهوائي والخلايا الالتهابيَّةُ	28
2-4-الواسماتُ الحيويَّةُ لهجمةِ COPD الحادَّةِ	30
الفصلُ الثَّالثُ: المظاهرُ السَّريريَّةُ وتقويمُ هجمةِ COPD	**33**
3-1-التَّظاهراتُ السَّريريَّةُ	33
3-2-التَّقويمُ والتَّشخيصُ	35
3-3-التَّشخيصُ التَّفريقيُّ	39
الفصلُ الرَّابعُ: علاجُ هجمةِ COPD	**42**
4-1-تحديدُ مكانِ العلاجِ	42
4-2-علاجُ هجمةِ COPD في المنزلِ	43
4-3-علاجُ هجمةِ COPD في المستشفى	45
الفصلُ الخامسُ: الخلايا الحَمِضةُ في هجمةِ COPD	**52**
5-1-الخلايا الحَمِضةُ (Eosinophils)	52

2-5-الخلايا الحَمِضةُ في COPD	53
3-5-التهابُ الطَّريقِ الهوائيّ بالخلايا الحمضةِ في COPD	54
4-5-الخلايا الحمضةُ في الدَّمِ المحيطي في COPD	56
5-5-الخلايا الحمضةُ في الدَّمِ المحيطي في هجمةِ COPD	60
البابُ الثَّالثُ: القسمُ العملي	**63**
الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِهِ	**64**
1-1-هدفُ البحثِ	64
1-2-خلفيَّةُ البحثِ وأهميَّتهُ	64
1-3-مناهجُ البحثِ وأدواتهُ	66
الفصلُ الثَّاني: نتائجُ البحثِ	**72**
2-1-الخلايا الحمضةُ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبولِ	72
2-2-خصائصُ المرضى وفقاً للخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	73
2-3-المشعراتُ الالتهابيَّةُ	77
2-4-القبولُ في وحدةِ العنايةِ المركَّزة	80
2-5-الإجراءاتُ العلاجيَّةُ	81
2-6-الوفاةُ في المستشفى	84
2-7-مدَّةُ البقاء في المستشفى	85
2-8-الاستجابةُ للعلاج	87
الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ بنتائجِ الدِّراساتِ العالميَّةِ	**88**
الفصلُ الرَّابعُ: الخُلاصةُ، والمُحدِّداتُ، والتَّوصياتُ	**93**
4-1-الخُلاصةُ	93
4-2-المُحدِّداتُ	93
4-3-التَّوصياتُ	94
المراجعُ	95
الملاحقُ	102
Abstract	104

قائمةُ الجداولِ (List of Tables)

رقم الجدول	محـــــــتـوى الجـــــدول	رقم الصفحة
1	تصنيفُ شدَّةِ الزَّلَّةِ التَّنفسيَّةِ وفقاً لنظام mMRC	21
2	عواملُ الخطرِ للنَّتائجِ السَّيئةِ في هجماتِ COPD الحادَّةِ	37
3	عواملُ الخطرِ للإنتانِ بالزَّائفةِ الزنجاريَّةِ في مرضى هجمةِ COPD الحادَّةِ	37
4	استطباباتُ التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ الغازيةِ في هجمةِ COPD	51
5	توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً لنسبةِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبولِ	72
6	متوسِّطُ العمر وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	73
7	توزُّعُ جنسِ المرضى وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	74
8	توزُّعُ الأمراضِ المرافقةِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	74
9	توزُّعُ حالةِ التَّدخينِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	75
10	متوسِّطُ كميَّةِ التَّدخين وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	75
11	متوسِّطُ نتائجِ غازاتِ الدَّمِ الشَّريانيَّةِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	76
12	متوسِّطُ تعدادِ الكريَّاتِ البيضِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	77
13	متوسِّطُ نسبةِ المعتدلاتِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	78
14	متوسِّطُ CRP وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	79
15	توزُّعُ الحاجةِ إلى دخولِ ICU وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	80
16	توزُّعُ الحاجةِ للعلاجِ بالأكسجين وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	81
17	توزُّعُ الحاجةِ إلى دعمِ التَّهويةِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	82
18	متوسِّطُ مدَّةِ استخدامِ الستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ	83
19	مقارنةُ حدوثِ الوفاةِ في المستشفى وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	84
20	متوسِّطُ مدَّةِ البقاءِ في المستشفى وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	85
21	مقارنةُ تأثيرِ عددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي على الاستجابةِ للعلاجِ	87
22	مقارنةٌ بين نتائجِ الدِّراسةِ الحاليَّةِ ونتائجِ بعضِ الدِّراساتِ العالميَّةِ	92

قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانية (List of Figures)

رقم الشكل	محـــــــتـوى الشـــــكل	رقم الصفحة
1	تصنيفُ مرضى COPD وفقاً لسوابقِ الهجماتِ وشدَّةِ الأعراضِ في تقرير GOLD لعامِ 2023	20
2	التَّقويمُ الأوَّليُّ لشدَّةِ هجمةِ COPD والمُسبِّباتِ المرضيَّةِ	38
3	لطاخةُ دمٍ محيطيَّةٍ بالتَّكبيرِ العالي، ومنظرٌ ترسيميٌّ لمكوِّناتِ الخليَّةِ الحمضةِ	52
4	دورةُ حياةِ الخلايا الحَمِضةِ في نقي العظمِ والدَّمِ والطرق الهوائيَّةِ والرئتين	56
5	توصياتُ GOLD لعام 2023 بشأنِ تقويمِ عددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ لتوجيه العلاج بالستيروئيداتِ القشريَّةِ الإنشاقيَّةِ (ICS)	58
6	توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً لنسبةِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبولِ	72
7	متوسِّطُ تعدادِ الكريَّاتِ البيضِ (WBC) وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	77
8	متوسِّطُ نسبةِ المعتدلاتِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	78
9	متوسِّطُ البروتين التفاعلي-C (CRP) وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	79
10	توزُّعُ الحاجةِ إلى دخولِ ICU وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	80
11	توزُّعُ الحاجةِ إلى دعمِ التَّهويةِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	82
12	مقارنةُ حدوثِ الوفاةِ في المستشفى وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	84
13	مقارنةُ مدَّةِ البقاءِ في المستشفى وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي	85
14	اختطاط Kaplan-Meier لمدَّةِ البقاءِ في المستشفى وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ عندَ القبول	86

قائمةُ الاختصاراتِ (List of Abbreviations)

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
ABGs	arterial blood gases	غازاتُ الدَّمِ الشَّريانيَّةِ
ADHF	acute decompensated heart failure	قصورُ القلبِ مع انكسارٍ معاوضةٍ حادٍّ
AECOPD	acute exacerbation of COPD	هجمةُ COPD الحادَّةُ
ATS	American thoracic Society	جمعيَّةُ أمراضِ الصَّدرِ الأمريكيَّةُ
AUC	area under curve	المساحةُ تحتَ المنحنى
BECs	blood vascular endothelial cells	الخلايا البطانيَّةُ الوعائيَّةُ
BNP	brain natriuretic peptide	الببتيدُ الدِّماغيُّ المدرُّ للصوديوم
CAT	COPD Assessment Test	اختبارُ تقويمِ COPD
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	الدَّاءُ الرِّئويُّ الانسداديُّ المزمنُ
CRP	C-reactive protein	البروتين التفاعلي C
CT	computed tomography	التَّصويرُ المقطعيُّ المُحوسَبُ
CTPA	CT of the pulmonary arteries	التصويرُ المقطعي المحوسب للشرايين الرِّئويَّةِ
ERS	European Respiratory Society	الجمعيَّةُ التنفسيَّةُ الأوروبيَّةُ
FDA	Food and Drug Administration	إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second	حجمُ الزَّفيرِ القسريِ في ثانيةٍ واحدةٍ
FiO2	fraction of inspired oxygen	الجزء الكسري للأكسجين المستنشق
GERD	gastro-esophageal reflux disease	القلسُ المعديُّ المريئيُّ
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	العاملُ المُحرِّضُ لمُستعمراتِ المُحبَّباتِ
GOLD	the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	المبادرةُ العالميَّةُ لمرضِ الرِّئةِ الانسدادي المُزمن
ICS	inhaled corticosteroids	الستيروئيداتُ القشريَّةُ الإنشاقيَّةُ
ICU	intensive care unite	وحدةُ العنايةِ المركَّزةِ
ILC2	type 2 innate lymphoid cells	النَّمطُ 2 من الخلايا اللمفاويَّةِ الفطريَّةِ
LABA	long-acting beta agonist	مقلِّدُ بيتَّا طويلُ المفعول
LAMA	long-acting muscarinic-antagonist	مضاد موسكاريني طويلُ المفعول
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1	بروتين الجذب الكيميائي -1 لوحيداتِ الخليَّةِ
MDI	metered dose inhaler	بخَّاخ مضبوط الجرعةِ
mMRC	modified Medical Research Council	مقياسُ الزلَّةِ التَّنفسيَّةِ المُعدَّلِ التَّابعِ لمجلسِ البحوثِ الطبيَّةِ
NIV	non-invasive ventilation	التهويةُ غيرُ الغازيَّةِ
PaCO2	partial pressure of carbon dioxide in the arterial blood	الضَّغطِ الجزئي لثاني أكسيد الكربون في الدَّمِ الشَّرياني
PaO2	partial pressure of oxygen in the arterial blood	الضَّغطُ الجزئيُّ للأكسجينِ الشَّرياني
PCR	polymerase chain reaction	تفاعلُ البلمرةِ المُتسلسلِ
ROC	receiver operating characteristic	منحنى خاصيَّةِ تشغيلِ المُستقبِلِ
RSV	respiratory syncytial virus	الفيروسُ التَّنفسيُّ المخلويُّ
SABA	short-acting beta agonist	مقلِّدُ بيتَّا قصيرُ المفعول
SAMA	short-acting muscarinic-antagonist	مضاد موسكاريني قصيرُ المفعول
TNF-α	tumor necrosis factor – alpha	عاملُ نخرِ الورم-ألفا
WBC	white blood cells	كريَّاتُ الدَّمِ البيضاء
WHO	World Health Organization	مُنظَّمةِ الصِّحَّةِ العالميَّةِ

المُلخَّصُ

الخلفيَّة: لا تزالُ القيمةُ الإنذاريَّةُ للخلايا الحمضـةِ في الدَّمِ في المرضـى الذينَ يعانونَ من هجمةٍ حادَّةٍ للدَّاءِ الرئوي الانسدادي المزمن مثيرةً للجدلِ.

الهدف: تهدفُ هذهِ الدِّراسـةُ إلى التَّحقيقِ في النَّتائجِ قصـيرةِ المدى في المرضـى الذين يعانون من هجمة COPD مع فرطِ الخلايا الحمضةِ، مقارنةً بالمرضى بدونِ فرطِ الخلايا الحمضةِ.

الموادُ والطَّرائقُ: دراسةٌ مقطعيَّةٌ مستعرضةٌ، أجريت في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين، دمشق، سوريا خلال الفترة ما بين تشرين الأوَّل 2022 وتشرين الأوَّل 2023. شملت الدِّراسةُ المرضى المُشخصينَ سابقاً بـ COPD والذين تمَّ إدخالهم إلى المستشفى بسبب هجمةِ COPD حادَّة. استُبعدَ المرضـى الذين لديهم دليلٌ شعاعيٌّ على ذات الرئةِ في وقت القبول، والذين استخدموا الستيروئيدات الجهازيَّة بشكلٍ مزمنٍ. حُلِّلت البياناتُ الدِّيموغرافيَّةُ والسَّريريَّةُ والمخبريَّةُ والدَّوائيَّةُ في وقتِ القبول. تمَّ قياسُ عددُ الخلايا الحمضـةِ في الدَّمِ خلال 24 ساعةً بعدَ القبولِ. عُرِّفت هجمةُ COPD مفرطةُ الخلايا الحمضةِ بوجودِ نسبةِ خلايا حمضة ≤ 2% في الدَّمِ المحيطي. كانت نتائجُ الدِّراسةِ هي مدَّةُ البقاءِ في المستشفى، والوفيَّاتُ في المستشفى، وفشلُ العلاجِ.

النتائج: تمَّ اشـتمالُ ما مجموعهُ 105 مرضـى، كان لدى 34.3% منهم هجمةُ COPD مفرطةُ الخلايا الحمضةِ. لم تكن هناكَ فروقٌ ذاتُ دلالةٍ إحصائيَّةٍ في الخصائصِ القاعديَّةِ بين مرضى فرطِ الخلايا الحمضةِ ومرضـى الخلايا الحمضـةِ المنخفضـةِ. كان متوسِّطُ البروتين التَّفاعلي-C (CRP) والمعتدلات وكريَّاتُ الدَّمِ البيضاءِ أعلى في المرضى الذين يعانون من انخفاض الخلايا الحمضةِ مقارنة بمرضى فرطِ الخلايا الحمضة. كان لدى المرضـى الذين يعانونَ من انخفاضِ الخلايا الحمضـةِ متوسط مدَّةِ بقاءٍ في المستشفى أطول مقارنة بالمرضـى الذين يعانون من فرطِ الخلايا الحمضـةِ (3.6 ± 4 مقابل 7.5 ± 4.2 يوم، P <0.0001). حدَّدت تحليلاتُ Kaplan-Meier وجودَ فرقٍ مهمٍّ إحصـائيَّاً بين مجموعات الحمضـات في مدَّةِ البقاءِ في المسـتشـفى (P <0.05). كان لدى مرضـى فرطِ الخلايا الحمضـةِ حاجةٌ أقلُّ للتَّهويةِ غيرِ الغازيةِ (P=0.046)، وانخفاضٌ في معدَّلِ الوفيات في المستشفى (P=0.741)، وانخفاضٌ في معدَّلِ فشلِ العلاجِ (P=0.276) مقارنةً بالمرضى بدونِ فرطِ الخلايا الحمضة.

الاستنتاج: في حالاتِ هجمةِ COPD الشديدةِ التي تتطلَّبُ دخولَ المستشفى، قد يكونُ تعدادُ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي مؤشراً مفيداً للترقي السَّريري أثناء الاستشفاء.

كلمات مفتاحية: الدَّاءُ الرئوي الانسدادي المزمن، الهجمة، الخلايا الحمضـةِ في الدَّم المحيطي، الوفيَّات، مدَّة البقاء في المستشفى

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي

أولاً: المقدّمةُ

الدَّاءُ الرِّئويُّ الانسداديُّ المزمنُ (chronic obstructive pulmonary disease) (COPD) هو اضطِرابٌ شائعٌ يتميَّزُ بتحدُّدٍ مترقٍّ في الجريانِ الهوائي. وفقاً لتقديراتِ مُنظَّمةِ الصِّحَّةِ العالميَّةِ (World Health Organization) (WHO)، يُعدُّ COPD حالياً السَّببَ الرَّئيسيَّ الثَّالثَ للوفاةِ في جميعِ أنحاءِ العالمِ [1]. فضلاً عن ذلكَ، فإنَّ COPD هو مرضٌ غيرُ متجانسٍ بدرجةٍ كبيرةٍ مع استجاباتٍ مختلفةٍ للعلاجِ ونتائجٍ سريريَّةٍ متباينةٍ [2].

الهجمةُ الحادَّةُ للدَّاءِ الرِّئوي الانسدادي المزمنِ (acute exacerbation of COPD) (AECOPD) هي حدثٌ يتميَّزُ بزيادةِ الأعراضِ (بشكلٍ رئيسيٍّ الزلَّةِ التَّنفسيَّةِ والسُّعالِ والقشعِ)، والتي عادةً ما تكونُ مصحوبةً بتسرُّعٍ في التَّنفُّسِ وتسرُّعٍ في النبضِ وترتبطُ بزيادةِ الالتهابِ الرِّئوي والجهازي [3]. يُقدَّرُ سنويّاً بأنَّ ما بين 22 – 40% من جميعِ مرضى COPD يختبرونَ على الأقلِّ هجمةً واحدةً متوسِّطةً أو شديدةً، بينما يختبرُ 9 – 16% أكثرَ من هجمةٍ واحدةٍ [4]. قد تنجمُ هجمةُ COPD عن عواملٍ مُختلفةٍ، مثلَ الإنتاناتِ الجرثوميَّةِ أو الفيروسيَّةِ أو عن زيادةِ ملوِّثاتِ الهواءِ [3]. ومعَ ذلكَ، فإنَّ تحديدَ العاملِ النَّوعي الذي يُسبِّبُ الهجمةَ أمرٌ صعبٌ، وبالتالي يكونُ العلاجُ في معظمِ الحالاتِ تجريبيّاً وفقاً للتَّظاهرِ السَّريري للمريضِ والنَّتائجِ المخبريَّةِ [3].

ترتبطُ معدَّلاتُ المراضةِ والوفيَّاتِ النَّاجمةِ عن COPD ارتباطاً وثيقاً بالهجماتِ الشَّديدةِ [5]. في مرضى COPD الذين يعانونَ من هجمةٍ شديدةٍ، تختلفُ مساراتُ المرضِ اختلافاً كبيراً. من أجلِ فهمِ طبيعةِ ذلكَ، من الضَّروري التفكيرُ بالمجموعاتِ البيولوجيَّةِ المُختلفة لهجمةِ COPD، كما وصفتها Bafadhel وزملاؤُها في دراسةٍ حشديَّةٍ سريريَّةٍ مُستقبليَّةٍ عام 2011، حيثُ قدَّم الباحثونَ أربعةَ أنماطٍ

ظاهريَّةٍ مختلفةٍ لهجمةِ COPD الحادَّةِ (وهي الهجماتُ الجرثوميَّةُ، والفيروسيَّةُ، وذاتُ القشعِ الغنيّ بالخلايا الحمضةِ، وقليلةُ الالتهاب) [6].

يتباينُ التهابُ الطَّريقِ الهوائي المُرافقُ لهجماتِ COPD بين المرضى. تترافقُ معظمُ الهجماتِ بالتهابِ طرقٍ هوائيَّةٍ بالمعتدلاتِ (neutrophilic inflammation). ومع ذلكَ، يُعدُّ الالتهابُ بالخلايا الحمضةِ (eosinophilic inflammation) مجالاً جديداً للبحثِ [7]. أظهرت الدِّراساتُ أنَّ الالتهابَ بالخلايا الحمضةِ موجودٌ في كلٍّ من COPD المُستقرّ والهجماتِ، حيثُ يُشاهَدُ هذا النَّمطُ الالتهابيُّ لدى 32–40% من مرضى COPD إمَّا نتيجةً لوجودِ ربو متزامنٍ أو آليَّاتٍ غيرِ مفهومةٍ جيّداً قد تؤدّي إلى فرطِ الخلايا الحمضةِ في الطَّريقِ الهوائي في مرضى COPD دونَ أيِّ مظاهرِ ربويَّةٍ [6] [7] [8].

تُشيرُ الدَّلائلُ المُتزايدةُ إلى أنَّ مستوياتِ الخلايا الحمضةِ قد تكونُ مرتبطةً بالتأثيراتِ على العلاجِ والنَّتائجِ، حتَّى في حالةِ عدمِ وجودِ الرَّبو [9] [10]. عادةً ما تُستَخدَمُ الخلايا الحمضةُ في الدَّمِ كواسمٍ حيوي للاستجابةِ للعلاجِ بالستيروئيدات القشريَّةِ الإنشاقيَّةِ (inhaled corticosteroids) (ICS) وخطرِ الهجماتِ في COPD المستقرّ [11] [12]. توصي المبادرةُ العالميَّةُ لمرضِ الرِّئةِ الانسدادي المزمنِ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) (GOLD) بتعدادِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ كواسمٍ حيوي لتوجيهِ العلاجِ بالستيروئيدات القشريَّةِ الإنشاقيَّةِ (ICS) في الممارسةِ السَّريريَّةِ [3]. ومع ذلكَ، قد يكونُ تأثيرُ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ في الحالاتِ المُستقرّةِ والهجماتِ مختلفاً.

ثانياً: المشكلةُ البحثيَّةُ

في مرضى هجمةِ COPD الحادَّةِ، ما زالتِ القيمةُ السَّريريَّةِ لتعدادِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي في توجيهِ العلاجِ والتَّنبُّؤِ بالإنذارِ أقلَّ وضوحاً. وجدت الدِّراساتُ أنَّ مرضى هجمةِ COPD مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي لديهم حاجةٌ أقلُّ للتَّهويةِ الميكانيكيَّةِ، ومدَّةُ إقامةٍ أقصرَ في المستشفى، وانخفاضٌ في معدَّلِ الوفيَّاتِ مقارنةً بالمرضى بدونِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ [13] [14] [15].

الآليَّاتُ الأساسيَّةُ ليست مفهومةً تماماً. قد تمثِّلُ هجمةُ COPD مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي نمطاً ظاهريَّاً أكثرَ اعتدالاً لأنَّ مستوى الخلايا الحمضةِ يرتبطُ عكسيَّاً بالإنتانِ الجرثومي [16]. تفسيرٌ آخرٌ مُحتَمَلٌ هو أنَّ المرضى الذين لديهم مستوياتٌ أعلى من الخلايا الحمضةِ يميلونَ إلى الحصولِ على استجابةٍ أفضلَ للعلاجِ بالستيروئيداتِ القشريَّةِ [17]. ومعَ ذلكَ، وجدت دراساتٌ أخرى أنَّ تعدادَ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي لا يرتبطُ بمدَّةِ الإقامةِ في المستشفى والنتائجِ الإنذاريَّةِ الأخرى لهجمةِ COPD الحادَّةِ [18] [19]. بالنَّظرِ إلى التَّناقضاتِ بين المنشوراتِ المختلفةِ، صُمِّمت هذهِ الدِّراسةِ بهدفِ تحليلِ فائدةِ تعدادِ الخلايا الحمِضةِ في الدَّمِ المحيطي كمؤشِّرٍ إنذاريٍّ في هجمةِ COPD الحادَّةِ.

ثالثاً: التساؤلات

هل هناكَ علاقةٌ بينَ تعدادِ الخلايا الحمِضةِ في الدَّمِ المُحيطي وفترةِ البقاءِ في المستشفى والوفيَّاتِ في هجمةِ COPD الحادَّةِ؟

هل هناكَ علاقةٌ بينَ تعدادِ الخلايا الحمِضةِ في الدَّمِ المُحيطي والاستجابةِ على الستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ؟

هل هناكَ علاقةٌ بينَ تعدادِ الخلايا الحمِضةِ في الدَّمِ المُحيطي والمشعراتِ الالتهابيَّةِ في الدَّم؟

رابعاً: هدفُ البحث

الهدفُ الرَّئيسيُّ: دراسةُ العلاقةِ بين تعدادِ الخلايا الحمِضةِ في الدَّمِ المُحيطي وفترةِ البقاءِ في المستشفى.

الأهدافُ الثانويَّةُ:

دراسةُ العلاقةِ بين تعدادِ الخلايا الحمِضةِ في الدَّمِ المُحيطي وكلٍّ ممَّا يلي:

- الوفيَّاتِ في المستشفى
- الاستجابةِ للستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ

- تعدادِ كريَّاتِ الدَّمِ البيضـــاءِ (white blood cells) (WBC)، ونســـبةِ المعتدلات في الدَّمِ المحيطي، والبروتين التفاعلي-C (C-reactive protein) (CRP)

خامساً: أهميَّةُ البحث

تترافقُ هجمةُ COPD الحادَّةُ (AECOPD) بمعدَّلاتِ مراضـــةٍ ووفيَّاتٍ كبيرةٍ، وســـوءِ نوعيَّةِ الحياةِ في جميعِ أنحاءِ العالمِ [5]. يُعدُّ التَّحديدُ المُبكِّرُ للمرضـى ذوي الحالاتِ الشَّـديدةِ المُعرَّضـينَ لخطرٍ كبيرٍ للنَّتائجِ السَّيئةِ أمراً بالغَ الأهميَّةِ، لأنَّهُ يمكنُ أن يُساعِدَ الأطبَّاءَ على الاختيارِ المُناسبِ لاستراتيجيَّاتِ العلاجِ والحدِّ من الوفيَّاتِ داخلَ المســتشــفى. نظراً إلى كون تعدادِ الخلايا الحمِضــةِ في الدَّمِ المحيطي وسـيلةً غيرَ غازيةٍ، وسـهلةَ التَّطبيقِ، ومتاحةً في الاسـتخدام الروتيني في جميعِ الأنظمةِ الصَّـحيَّةِ، فإنَّ التَّحقيقَ في الدَّورِ الإنذاريِّ لتعدادِ الخلايا الحمِضـةِ في الدَّمِ المحيطي في هجمةِ COPD الحادَّةِ أمرٌ في غايةِ الأهميَّةِ.

سادساً: مناهجُ البحث وأدواتهُ

تصميمُ البَحثِ: دراسةٌ مقطعيَّةٌ مُستعرِضَـةٌ (cross -sectional study) في مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيَّين في دمشق ما بين شـهري تشرين الأوَّل 2021 وتشرين الأوَّل 2022. أجريت الدِّراسـةُ وفقَ المعايير التالية:

معاييرُ الاشتمالِ:

- المرضـى من كلا الجنسين بعمر 40 سنة فما فوق، المُشخَّصينَ مسبقاً بالدَّاءِ الرِّئوي الانسدادي المزمن وفقاً للمبادئِ التوجيهيَّةِ للمبادرةِ العالميَّةِ لمرضِ الرِّئةِ الانسـدادي المزمنِ (GOLD) [3]، والذينَ يعانونَ من هجمةٍ حادَّةٍ تطلَّبت القبولَ في مستشفيي الأسد والمواساةِ الجامعيين.
- موافقةُ المريض.

معايير الاستبعاد:

- المرضى المُشخَّصين مسبقاً بـ COPD المقبولينَ لسببٍ آخرَ غيرَ الهجمةِ الحادَّةِ.
- المرضى الذين نُقِلوا من أقسامٍ أخرى، أي لم يتمَّ قبولهم في البدايةِ لـ AECOPD.
- عدمُ وجودِ قيمةٍ لتعدادِ الخلايا الحمضَةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول.
- المرضى مع تشخيصٍ أوَّليّ لأيّ مرضٍ، مثلَ ذاتِ الرئةِ أو الصمَّةِ الرئويَّةِ.
- المرضى الذين لديهم سوابقُ إصابةٍ بالربو، أو توسُّعِ القصبات، أو الصمَّةِ الرئويَّةِ، أو ارتفاعِ التوتر الرئوي، أو الدَّاءِ الرئوي الخلالي، أو سرطان الرئة، أو أمراض الرئة المزمنة الأخرى، وكذلكَ المصابينَ بحدثيَّةٍ مرضيَّةٍ مرافقةٍ يمكنُ أن تؤثِّرَ على تعدادِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ.
- المرضى الذين تلقُّوا الستيروئيداتِ القشريَّةَ الجهازيَّةَ قبل القبولِ في المستشفى.
- المرضى غيرُ الراغبينَ في المشاركةِ في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة).

طريقةُ العمل:

أُجريَتِ الدِّراسةُ على المرضى المقبولينَ في مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيَّين في مدة الدِّراسةِ المذكورةِ، جُمعت البياناتُ بشكلٍ استقبالي (prospective) وكان جميعُ المرضى في هذه البحثِ (وذويهم عندَ الضرورةِ) على درايةٍ تامةٍ بالدِّراسةِ وقد أُخِذَت موافقتَهُم الخَطيَّةُ المُستنيرةُ على المشاركةِ بعدَ تلقِّي المعلوماتِ الكافيَةِ (مُدرجةٌ ضمن ملاحقِ البحثِ).

تعريفاتُ البحث:

- **هجمةُ COPD الحادَّةِ (AECOPD):** عُرِّفَت هجمةُ COPD الحادَّةِ في البحث بأنَّها تدهورٌ حادٌّ ثابتٌ في واحدٍ على الأقلِّ من الأعراضِ الرَّئيسيَّةِ التاليةِ: زيادةُ كميَّةِ القشعِ، أو تقيُّحُ القشعِ، أو الزلَّةُ التنفسيَّةُ، بالإضافة إمَّا إلى عرضٍ رئيسيٍّ ثانٍ أو معيارٍ ثانويٍّ (سعالٌ، أو وزيزٌ، أو

مفرزاتٌ أنفيَّةٌ، أو التهابٌ في الحلقِ، أو حمّى) [20] في ظلِّ غيابِ دليلٍ شـــعاعيٍّ على وجودِ ذاتِ رئةٍ. لم يُستَخدَم قياسُ التَّنفُّسِ (spirometry) لتقويمِ COPD أثناءَ الهجمةِ الحادَّةِ في هذهِ الدِّراسةِ.

- **ارتفاعُ تعدادِ الخلايا الحمضَـةِ في الدَّمِ المحيطي:** قُسِّـمَ المرضـى إلى مجموعتين وفقاً للخلايا الحمضةِ عندَ القبولِ باستخدامِ العتبةِ (2%) لنسبةِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي. أظهرت هذهِ القيمةُ الحديَّةُ في دراسـاتٍ سـابقةٍ أنَّها تتنبَّأُ بفرطِ الخلايا الحمضـةِ في القشـعِ (بحساسـيَّةٍ 60%، ونوعيَّةٍ 76%) [21]:
  - ارتفاعُ الخلايا الحمضةِ (نسبةُ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي ≤ 2%)
  - عدمُ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (نسبةُ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي > 2%)

جمعُ البياناتِ:

قامَ الباحثونَ في هذهِ الدراسـةِ بتوثيقِ البياناتِ التَّاليةِ عن طريقِ التَّواصُـلِ المباشـرِ مع المريضِ أو ذويه والعودةِ إلى الأضابير:

- العمر والجنس
- التَّدخين
- الأمراضُ المرافقةُ
- غازاتُ الدَّمِ الشَّريانيَّةِ (arterial blood gases) (ABGs) عندَ القبول
- التَّحاليلُ الدَّمويَّةُ المخبريَّةُ عندَ القبول:
  - تعداد الكريات البيض (WBC)
  - نسبة المعتدلات في الدَّمِ المحيطي
  - البروتين التفاعلي-C (CRP)

- **الإجراءاتُ العلاجيَّةُ:**
  - الحاجةُ إلى علاجٍ بالأكسجين
  - مدَّةُ استخدامِ الستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّة
  - القبولُ في وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ (intensive care unit) (ICU)
  - الحاجةُ للتَّهوية الآليَّة: سواءَ الغازية أو غير الغازية

- **النَّتائجُ (outcome):**
  - **الوفيَّاتُ في المستشفى:** حالاتُ الوفاةِ التي حدثت بعد قبول المرضى في المستشفى وقبل التخريج
  - **مدَّةُ الإقامةِ في المستشفى:** تمَّ حسابها بعددِ الأيَّامِ من لحظةِ القبولِ في المستشفى وحتَّى التَّخريجِ من المستشفى أو الوفاةِ سواءً في جناحِ المرضى أو في وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ (ICU).
  - **فشلُ العلاجِ بالستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ:** عُرِّفَ فشلُ العلاجِ على أنَّهُ تدهورُ هجمةِ COPD الحادَّةِ الذي أدَّى إلى نتائجٍ سريريَّةٍ سلبيَّةٍ أو تطلَّبَ مزيداً من العلاج أو الإقامةِ الطويلة في المستشفى (النَّقلُ من جناحِ المرضى إلى ICU، أو الحاجةُ إلى التهويةِ الميكانيكية، أو الوفاةُ في المستشفى، أو مدَّةُ الإقامةِ في المستشفى التي تجاوزت 14 يوماً) [22].

سابعاً: الدِّراساتُ المرجعيَّةُ

1- دراسةُ Greulich وزملائِهِ [23]

عنوانُ الدِّراسةِ:

High eosinophil blood counts are associated with a shorter length of hospital stay in exacerbated COPD patients – a retrospective analysis

وهي دراسةٌ راجعةٌ أجراها Timm Greulich وزملاؤهُ في ألمانيا ونُشرَت عام 2020 في مجلَّةِ Respiratory Research. قامَ الباحثونَ بتحليلِ السجِّلاتِ الطبيَّةِ بأثرٍ راجعٍ لـــ 417 من مرضى COPD الذين قُبِلوا للعلاجِ في المستشفى بسببِ هجمةٍ حادَّةٍ ممَّن توافرت لديهم بياناتُ تعدادِ الدَّمِ الكاملِ في يومِ القبولِ. قارنَ الباحثونَ مدَّةَ البقاءِ في المستشفى والنَّتائجَ الأخرى باستخدامِ عتبةِ 2% للخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي.

في النَّتائجِ، كان متوسِّطُ عمرِ المرضى 74 سنة، وشكَّلَ الذكورُ نسبةَ 63.3%، وكانَ متوسِّطُ حجمِ الزَّفيرِ القسري في ثانيةٍ واحدةٍ (forced expiratory volume in 1 second) (FEV_1) 42.6%. كان لدى المرضى مع خلايا حمضةٍ غيرِ مرتفعةٍ (أي < 2%) متوسِّطُ مدَّةِ بقاءٍ أطول في المستشفى مقارنةً بالمرضى الذين يعانون من ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (≤2%). كان متوسِّطُ CRP أعلى في المرضى مع انخفاضِ الخلايا الحمضةِ مقارنةً بالمجموعاتِ الأخرى. لم يختلف الوقتُ لإعادةِ القبولِ في المستشفى أو الوقتُ للوفاةِ بين مجموعاتِ الخلايا الحمضةِ.

خَلُصت الدِّراسةُ إلى أنَّ النَّتائجَ تدعمُ الفرضيَّةَ القائلةَ بأنَّ مرضى هجمةِ COPD الحادَّةِ الشَّديدةِ وارتفاعِ عددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ يستجيبونَ بشكلٍ أفضلَ للعلاجِ بالستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ من المرضى الذين يعانونَ من ارتفاعِ الحمضاتِ.

2- دراسةُ Gürlevik وزملائهِ [18]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Role of Eosinophil Count and Percentage in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Retrospective Observational Study

وهي دراسةٌ رقابيَّةٌ راجعةٌ أجراها Ercan Gürlevik وزملاؤه في تركيا ونُشرَت عام 2022 في مجلَّةِ Medical Journal of Western Black Sea. هدفتِ الدِّراسةُ إلى استكشافِ دورِ النِّسبةِ المئويَّةِ للخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبولِ لدى المرضى المقبولينَ في المستشفى بسببِ هجمةِ COPD حادَّةٍ (AECOPD).

شملتِ الدِّراسةُ 156 مريضاً ممَّن قبلوا في المستشفى بسببِ هجمةِ COPD حادَّةٍ (140 مريضاً في جناحِ المرضى، و16 مريضاً في وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ). اعتُبِرَت نسبةُ الخلايا الحمضةِ $\geq 2\%$ ارتفاعاً في الخلايا الحمضةِ. دُرِسَت العلاقةُ بين النِّسبةِ المئويَّةِ للخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي ومدَّةِ الإقامةِ في المستشفى والحاجةِ إلى دخولِ وحدةِ العنايةِ المُركَّزةِ.

في النَّتائج، من بين 156 مريضاً كانَ 39.7% إناثاً و60.3% ذكوراً. تراوحت أعمار المشاركين من 25 إلى 94 عاماً، بمتوسِّط 76 عاماً. لم يكن هناكَ ارتباطٌ مهمٌّ إحصائيّاً بين مدَّةِ الإقامةِ في جناحِ المستشفى والنِّسبةِ المئويَّةِ للخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي ($r=-0.148$، $P=0.066$) (اختبار ارتباط سبيرمان). كان لدى المرضى الذينَ تمَّ إدخالهم إلى وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ ارتفاعٌ في الخلايا الحمضةِ أكثرَ من المرضى الذينَ لم يحتاجوا دخولَ وحدةِ العنايةِ المُركَّزةِ.

خلصتِ الدِّراسةُ إلى عدمِ وجودِ ارتباطٍ بينَ بين ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبولِ ومدَّةِ الإقامةِ في المستشفى. ومعَ ذلكَ، كان ارتفاعُ الخلايا الحمضةِ أشيعَ بين المرضى الذين يحتاجونَ إلى القبولِ في وحدةِ العنايةِ المُركَّزةِ.

3- دراسةُ Li وزملائهِ [22]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Association of blood eosinophils with corticosteroid treatment failure stratified by smoking status among inpatients with AECOPD

وهي دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ أجراها Jiachen Li وزملاؤهُ في الصِّين ونُشرَت عام 2024 في مجلَّةِ BMJ Open Respiratory Research. هدفت الدِّراسةُ إلى تقويمِ ما إذا كانَ الارتباطُ بين ارتفاعِ تعدادِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ وفشلِ العلاجِ بالستيروئيداتِ القشريَّةِ متعلِّقاً بالتَّدخين.

شملتِ الدِّراسةُ 3402 مريضاً مقبولاً في المستشفى بسببِ هجمةِ COPD حادَّةٍ (AECOPD) ممَّن عولجوا بالستيروئيداتِ القشريَّةِ. تمَّ قياسُ تعدادِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ في عضونِ 24 ساعةً من القبولِ. اعتُبِرَت نسبةُ الخلايا الحمضةِ $\geq 2\%$ ارتفاعاً في الخلايا الحمضةِ. عُرِّفَ فشلُ العلاجِ على أنَّهُ تدهورُ AECOPD الذي أدَّى إلى نتائجٍ سريريَّةٍ سلبيَّةٍ أو تطلَّبَ المزيدَ من العلاجِ أو الإقامةِ المُطوَّلةِ في المستشفى

في النَّتائجِ، حدثت 958 حالةِ فشلِ علاجٍ (28.2%). كان المرضى الذين يعانونَ من ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ أقلَّ عرضةً لفشلِ العلاجِ (نسبةُ الأرجحيَّةِ 0.74) مقارنةً بالمرضى مع انخفاضِ الخلايا الحمضةِ. بالمقارنةِ مع مجموعةِ عدمِ التَّدخينِ مطلقاً وانخفاضِ الخلايا الحمضةِ، كانت نسبُ الأرجحيَّةِ لفشلِ العلاجِ هي 0.7 لمجموعةِ عدمِ التَّدخينِ مطلقاً وارتفاعِ الخلايا الحمضةِ، و0.82 لمجموعةِ التَّدخينِ وانخفاضِ الخلايا الحمضةِ، و0.62 لمجموعةِ التَّدخينِ وارتفاعِ الخلايا الحمضةِ.

فضلاً عن ذلكَ، لم يكن هناكَ تفاعلٌ كبيرٌ بين الخلايا الحمضةِ وحالةِ التَّدخين فيما يتعلَّقُ بفشلِ العلاجِ (P=0.73).

خلصت الدِّراسةُ إلى ارتباطِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ بانخفاضِ معدَّلِ فشلِ العلاجِ بالستيروئيداتِ القشريَّةِ، بغضِّ النَّظرِ عن حالةِ التَّدخين. لا يغيِّرُ التَّدخينُ العلاقةَ بين تعدادِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي وفشلِ العلاجِ بالستيروئيداتِ القشريَّةِ بين المرضى المقبولينَ في المستشفى بسببِ هجمةِ COPD حادَّةٍ.

4- دراسةُ Russell وزملائهِ [24]

عنوانُ الدِّراسةِ:

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

وهي دراسةٌ راجعةٌ أجراها Russell وزملاؤهُ في المملكةِ المتَّحدةِ ونُشرَت عام 2019 في مجلَّةِ International Journal of COPD. شملتِ الدِّراسةُ 537 مريضاً ممَّن راجعوا قسمَ الإسعاف بهجمةِ COPD حادَّةٍ على مدى 18 شهراً. تمَّ قبولُ 423 مريضاً في المستشفى (كانَ المرضى المقبولون في المستشفى أكبرَ سنَّاً، وأبلغوا عن عددٍ متزايدٍ من الهجماتِ وكان لديهم مستوياتٌ أعلى من عدد الكريَّاتِ البيض والمعتدلاتِ). حُلِّلَت البياناتُ الدِّيموغرافيَّةُ والسَّريريَّةُ والدوائيَّةُ في وقتِ التَّظاهرِ، وتمَّ التَّحقيقُ في النَّتائجِ السَّريريَّةِ المتعلِّقةِ بطولِ مدَّةِ الإقامة في المستشفى، والوفيات.

من ناحيةِ النَّتائجِ السَّريريَّةِ، كانت مدَّةُ الإقامةِ في المستشفى أقصرَ لدى المرضى الذين عانوا من ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي (≤ 2%) مقارنةً بالمرضى بدونِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ الدَّمِ المحيطي (< 2%) (3 مقابل 4، P<0.05). ارتبطت مدَّةُ الإقامةِ في المستشفى ارتباطاً إيجابياً بعددِ

المعتدلاتِ في الدم المحيطي (r=0.12، p=0.021) ومستوى CRP (r=0.16، p=0.027) في حين ارتبطت ارتباطاً عكسياً مع نسبةِ الخلايا الحمضةِ الدَّمِ المحيطي (r=−0.11، p=0.035). ترافقت هجمةُ COPD الحادَّةِ بدونِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ الدَّمِ المحيطي بزيادةِ خطرِ الوفاةِ أثناءَ الهجمةِ (نسبةُ أرجحية 3.08، P=0.015).

خلصت الدِّراسةُ إلى أنَّهُ في حالةِ هجمةِ COPD الحادَّةِ، يترافقُ ارتفاعُ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي بقصرِ مدَّةِ الإقامةِ في المستشفى وانخفاضِ معدَّلِ الوفيَّاتِ.

5- دراسةُ Fanny KO وزملائِهِ [25]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Blood eosinophil count as a predictor of hospital length of stay in COPD exacerbations

وهي دراسةٌ رقابيَّةٌ مستقبليَّةٌ أجراها Fanny KO وزملاؤهُ في الصِّين ونُشرَت عام 2020 في مجلَّةِ Respirology. كان الهدفُ من الدِّراسةِ هو تقويمُ عتباتِ عددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي التي تحدِّدُ مرضى هجمةِ COPD الحادَّةِ الذين لديهم مدَّةُ بقاءٍ أطول في المستشفى.

شملتِ الدِّراسةُ 346 مريضاً ممَّن قُبِلوا في المستشفى بتشخيصِ هجمةِ COPD حادَّةٍ. وُثِّقت نتائجُ تعدادِ الدَّمِ والصِّيغةِ عندَ القبولِ. عولجَ المرضى بأشواطٍ قياسيَّةٍ من الستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ والصَّادَّاتِ الحيويَّةِ وتمَّ تقييمهم بعدَ ثمانيةِ أسابيعٍ من الهجمةِ لقياسِ وظائفِ الرِّئةِ واختبارِ المشي لمدَّةِ ستِّ دقائقٍ. وتمَّت متابعتهم لمدَّةِ عامٍ واحدٍ بحثاً عن أيِّ حالاتِ إعادةِ قبولٍ أو وفيَّاتٍ. حُسِبَت عتبةُ عددِ الخلايا الحمضةِ لتقويمِ مدَّةِ البقاءِ الأطولِ في المستشفى باستخدامِ تحليلِ منحنى خاصيَّةِ تشغيلِ المُستقبِل (receiver operating characteristic) (ROC).

في النتائجِ، كان متوسّـطُ عمرِ المرضـى 74.9 ± 7.8 سـنة، وشـكّلَ الذكورُ نسـبةَ 96.2%، وكانَ متوسّـطُ حجمِ الزَّفيرِ القسـري في ثانيةٍ واحدةٍ (FEV_1) 43.4 ± 16.3%. بلغَ متوسّـطُ العددِ المُطلقِ للخلايا الحمضـةِ في الدَّمِ المحيطي 0.11 ± 0.25 X 10^9 خلية/لتر. كان متوسّـطُ مدَّةِ البقاءِ في المستشفى 5 ± 7 يوم.

صُـنِّفَ المرضـى وفقاً لمتوسّطِ مُدَّةِ البقاءِ في المستشفى (وهي 5 أيَّامٍ). أظهرَ تحليلُ منحنى ROC أنَّ عتبةَ نسـبةِ عددِ الخلايا الحمضـةِ المُرتبطةِ بمدَّةِ البقاءِ الأطولِ في المسـتشـفى هي < 2% مع مسـاحةٍ تحتِ المنحنى (area under curve) (AUC) تبلغُ 0.666 (P<0.001). بينما كانت عتبةُ العددِ المُطلَقِ للخلايا الحمضـةِ المُرتبطةِ بمدَّةِ البقاءِ الأطولِ في المسـتشـفى هي < 0.144 X 10^9 خلية/لتر مع مساحةٍ تحتِ المنحنى (AUC) تبلغُ 0.645 (P<0.001). يمكنُ أن تتنبَّأ عتباتُ الخلايا الحمضـةِ هذهِ بمدَّةِ البقاءِ الأطولِ في المسـتشـفى بغضِّ النَّظرِ عن العمرِ، ووظيفةِ الرِّئةِ، وحالاتِ الدُّخولِ السَّـابقةِ إلى المسـتشـفى، ولكن لم يكن لها ارتباطٌ بإعادةِ القبولِ بسـببِ هجمةِ COPD حادَّةٍ والوفيَّاتِ عندَ 12 شهراً.

خَلُصَـت الدِّراسـةُ إلى أنَّ العددَ المُطلقَ للخلايا الحمضـةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول الذي يقلُّ عن 0.144 X 10^9 خلية/لتر أو النسـبةَ المئويَّةَ التي تقلُّ عن 2% يترافقُ بمدَّةِ بقاءٍ أطول في المسـتشـفى في هجمةِ COPD الحادَّةِ.

ثامناً: مكوّناتُ البحث

يتكوَّنُ البحثُ من ثلاثةِ أبوابٍ:

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي.

البابُ الثاني: القسـمُ النظريُّ، ويتحدَّثُ عن الإطارِ النَّظري لموضـوعِ الدراسـةِ وعن التعريفات الأساسيَّةِ ليكون لدى القارئ الإلمامُ الكامل، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من خمسةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ، مقدِّمةٌ عن الهجمةِ الحادَّةِ لـ COPD:** ويتحدَّثُ عن تعريفِ COPD وتعريفِ الهجمةِ الحادَّةِ لـ COPD. يستعرضُ الفصلُ عواملَ الخطرِ المختلفةِ لحدوثِ الهجمةِ والمحرِّضاتِ المُحتملةَ مثلَ الإنتاناتِ الفيروسيَّةِ والجرثوميَّةِ، وتلوُّثِ الهواءِ، والصَّمَّةِ الرِّئويَّةِ.
- **الفصلُ الثاني، الآليَّةُ الإمراضيَّةُ في هجمةِ COPD الحادَّةِ:** ويتحدَّثُ الفصلُ بشيءٍ من التفصيلِ الآليَّةَ الإمراضيَّةَ في الهجمةِ كضعفِ المناعةِ المضادَّةِ للفيروساتِ، وتغيُّرِ الميكروبيوم (microbiome) أثناءَ الهجمةِ، والخلايا الالتهابيَّةِ في الهجمةِ مثلَ الخلايا الحمضةِ والمعتدلاتِ والبالعاتِ، وأخيراً الواسماتِ الحيويَّةِ للهجمةِ الحادَّةِ.
- **الفصلُ الثالثُ، المظاهرُ السَّريريَّةُ وتقويمُ هجمةِ COPD:** ويتحدَّثُ عن التَّظاهرِ السَّريري من ناحيةِ القصَّةِ المرضيَّةِ وموجوداتِ الفحصِ السَّريري في هجمةِ COPD الحادَّةِ. يشرحُ الفصلُ مكوِّناتِ التَّقويمِ الأوَّلي والاختباراتِ الإضافيَّةِ ويعرضُ في جدولٍ عواملَ الخطر للنَّتائجِ السَّيئةِ في هجمةِ COPD ويعرضُ في جدولٍ آخر عواملَ الخطرِ للإنتانِ بالزَّائفةِ الزنجاريَّةِ في الهجمة. يشرحُ الفصلُ أيضاً تصنيفَ شدَّةِ الهجمةِ وفقاً لتقرير GOLD والتَّشخيصَ التَّفريقيَّ.
- **الفصلُ الرَّابعُ، علاجُ هجمةِ COPD:** يعرضُ الفصلُ في البدايةِ المعاييرَ التي نصَّ عليها تقريرُ GOLD لعام 2023 لتحديدِ حاجةِ المريضِ إلى القبولِ في المستشفى. ثمَّ يعرضُ الفصلُ بشيءٍ من التفصيلِ علاجاتِ هجمةِ COPD في المنزلِ وفي المستشفى.
- **الفصلُ الخامسُ، الخلايا الحمضةُ في هجمةِ COPD:** يتحدَّثُ عن الخلايا الحمضةِ والبيولوجيا الخاصَّةِ بها، ثمَّ يشرحُ الفصلُ العلاقةَ بينَ COPD والخلايا الحمضةِ، فيتحدَّثُ عن التهابِ الطَّريقِ الهوائي بالخلايا الحمضةِ في COPD، وعن الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي وتوصياتِ GOLD بشأنِ دورها في العلاجِ وإمكانيَّةِ تنبُّؤِها بالاستجابةِ للعلاجِ في COPD المستقرِّ، وأخيراً يتحدَّثُ عن العلاقةِ بين عددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي وهجمةِ COPD الحادَّةِ.

البابُ الثالث: القســمُ العمليُ، وهو الإطارُ العمليُ للدراســةِ والخططُ التي اتُّبِعَت خلال مدَّةِ الدراسة للوصولِ إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصــلُ الأوَّلُ، هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِهِ:** ويحوي خلفيَّةَ البحثِ وأهميَّتَهُ، وهدفَ البحث، وموادَّ وطرق البحث (تصــميم الدراســة، وعيّنة البحث، ومعايير الاشــتمال والاســتبعاد، وطريقة العمل وكذلك الدراســة الإحصــائيَّة المتَّبعة ونموذجَ الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استُخدِمت في البحث).
- **الفصلُ الثاني، نتائجُ البحثِ:** ويحوي عرضاً للنتائجِ الإحصائيَّةِ.
- **الفصــلُ الثالثُ، المناقشــة والمقارنة مع الدراســات العالميَّةِ:** ويحوي مراجعةً للنتائجِ التي تمَّ التوصُّلُ إليها ومقارنتها مع نتائج الدراساتِ العالميَّةِ المشابهةِ.
- **الفصــلُ الرابعُ، الاســتنتاجاتُ والتوصــياتُ:** ويحوي خلاصــةَ نتائج البحث والمقترحات المستقبليَّةِ لإجراءِ دراساتٍ حول هذا الموضوع لاحقاً.

البابُ الثَّاني: القسمُ النَّظريُّ

يتألَّف البابُ الثَّاني من خمسةِ فصولٍ:

1. **الفصلُ الأوَّلُ**: مقدِّمةٌ عن الهجمةِ الحادَّةِ لـ COPD
2. **الفصلُ الثَّاني**: الآليَّةُ الإمراضيَّةُ في هجمةِ COPD
3. **الفصلُ الثالثُ**: المظاهرُ السَّريريَّةُ وتقويمُ هجمةِ COPD
4. **الفصلُ الرَّابعُ**: علاجُ هجمةِ COPD
5. **الفصلُ الخامسُ**: الخلايا الحمضةُ في هجمةِ COPD

الفصلُ الأوَّلُ: مقدِّمةٌ عن الهجمةِ الحادَّةِ لـ COPD

1-1-تعريفُ الدَّاءِ الرِّئويِّ الانسدادي المزمن:

يُعرَّفُ الدَّاءُ الرِّئويُّ الانسداديُّ المزمنُ (COPD) وفقاً للمبادرةِ العالميَّةِ لمرضِ الرِّئةِ الانسدادي المُزمنِ (GOLD) لعام 2023 بأنَّهُ [3]: "حالةٌ رئويَّةٌ غيرُ متجانسةٍ تتميَّزُ بأعراضٍ تنفسيَّةٍ مُزمنةٍ (الزلَّةُ التَّنفسيَّةُ، السُّعالُ، إنتاجُ القشعِ، الهجماتُ) بسببِ شذوذاتٍ في الطُّرقِ الهوائيَّة (التهابُ القصباتِ، التهابُ القُصيباتِ) و/أو الأسناخ (النُّفاخُ) التي تُسبِّبُ انسداداً مُستمرَّاً، ومترقيَّاً في كثيرٍ من الأحيانِ للجريان الهوائي".

قُدِّمَ هذا التَّعريفُ لأوَّلِ مرَّةٍ في تقريرِ GOLD لعامِ 2023. تغيَّرَ التَّعريفُ عدَّةَ مرَّاتٍ على مرِّ السِّنينِ، ولكنَّ المُكوِّناتِ الرَّئيسيَّةِ لتحدُّدِ الجريانِ الهوائي، والتهاب القصباتِ المزمنِ، والنُّفاخِ -التي تمَّ التَّعرُّفُ عليها في السِّتينيَّاتِ -كانت دائماً جزءاً من التَّعريفِ [26].

يُعدُّ الدَّاءُ الرِّئويُّ الانسداديُّ المزمنُ (COPD) السَّببَ الرَّئيسيَّ الثَّالثَ للوفاةِ في جميعِ أنحاءِ العالمِ، وهو ما يمثِّلُ حوالي ثلاثةِ ملايينِ حالةِ وفاةٍ على مستوى العالم في عام 2019 [1]. يحدثُ 90% من الوفيَّاتِ في البلدانِ ذاتِ الدَّخلِ المتوسِّطِ والمنخفضِ [3]. ومن المتوقَّعِ أن يزدادَ العبءُ العالميُّ للدَّاءِ الرِّئوي الانسدادي المزمنِ خلالَ العُقودِ المُقبلةِ، بسببِ تقدُّمِ السُّكَّانِ في العمرِ واستمرارِ التَّعرُّضِ لعواملِ الخطرِ المتعلِّقةِ بـ COPD [27]. على الرُّغمِ من ذلكَ، لا يزالُ الدَّاءُ الرِّئويُّ الانسداديُّ المزمنُ يدبَّرُ بشكلٍ غيرِ كافٍ، مع حدوثِ نقصٍ في التَّشخيصِ، وتشخيصٍ خاطئٍ، ونقصٍ في العلاجِ في بعضِ المناطقِ، وإفراطٍ في العلاجِ، عادةً باستخدامِ الستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ، في مناطقٍ أخرى [28].

يتخلّلُ السَّـيرَ الطَّبيعيَّ للدَّاءِ الرَّئوي الانسـداديّ المُزمِنِ (COPD) هجماتٌ حادّةٌ تترافقُ بوفيَّاتٍ هامَّةٍ وكذلك بعبءٍ صحيٍّ واجتماعيٍّ اقتصاديٍّ كبيرٍ. تعدُّ الهجمةُ الحادَّةُ للدَّاءِ الرَّئوي الانسدادي المزمن (AECOPD) المُسبّبَ الرئيسيَّ للنتائجِ السَّيئةِ لــ COPD، والذي يُصنَّف كسببٍ رئيسيٍّ للوفاة والإعاقة عالميًّاً [5].

1-2- تعريفُ هجمةِ COPD الحادَّة (AECOPD):

تعرَّفُ هجمةُ COPD الحادَّةُ (AECOPD) في تقريرِ GOLD لعامِ 2023 [3] بأنَّها: "حدثٌ يتميَّزُ بالزِّلَّةِ التنفسيَّة و/أو السُّعالِ والقشعِ والتي تتدهورُ في غضونِ أقلَّ من 14 يوماً. عادةً ما تترافقُ هجماتُ COPD مع زيادةٍ في الالتهابِ الجهازيِّ والموضـــعيِّ النَّاجمِ خمج الطُّرقِ الهوائيَّةِ، أو التلوُّثِ، أو أذيَّاتٍ أخرى للرئةِ".

يُقدَّرُ سنويًّاً بأنَّ ما بين 22 – 40% من جميعِ مرضـى COPD يختبرونَ على الأقلِّ هجمةً واحدةً متوسِّـطةً أو شـديدةً، بينما يختبرُ 9 – 16% أكثرَ من هجمةٍ واحدةٍ [4]. يختبرُ المرضـى الذين يعانونَ من هجماتٍ متكرّرةٍ نوعيَّةَ حياةٍ أسوأَ، وانخفاضاً مُتسارعاً في وظيفةِ الرِّئةِ، وهم معرَّضون لخطرٍ مستقبليٍّ أكبرَ لحدوثِ مزيدٍ من الهجماتِ، واحتشاءِ العضلةِ القلبيَّةِ، والأحداثِ الوعائيَّةِ الدِّماغيَّةِ، والوفيَّاتِ [29].

1-3- عواملُ الخطرِ لهجمةِ COPD الحادَّةِ:

وفقاً للدِّراساتِ القائمةِ على الملاحظةِ، يرتبطُ خطرُ حدوثِ هجمةِ COPD الحادَّةِ بما يلي [30] [31]:

- العمرُ المُتقدِّمُ
- السُّعالُ المُنتجُ للقشعِ
- المُدَّةُ الأطولُ للإصابةِ بالدَّاءِ الرِّئويِّ الانسداديِّ المزمنِ
- سوابقُ العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ

- الاستشفاءُ المُرتبطُ بـ COPD خلالَ العامِ السَّابقِ
- فرطُ الإفرازِ المُزمنِ للمُخاطِ
- تعدادُ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المُحيطيّ الذي يتجاوزُ 0.34×10^9 خلية/لتر
- العلاجُ بالثيوفيللين
- استخدامُ الأدويةِ التي تؤدّي إلى التَّخديرِ أو تثبيطِ الجهازِ التَّنفسي (بما في ذلك الموادُّ الأفيونيَّةُ والبنزوديازيبينات والمنومات غير البنزوديازيبينية والغابابنتينويدات)
- وجودُ واحدٍ أو أكثرَ من الأمراضِ المُرافقةِ (على سبيلِ المثالِ، الدَّاءِ القلبيّ الإقفاريّ، أو قصورِ القلبِ المُزمنِ، أو الدَّاءِ السُّكريّ)

النِّساءُ أكثرُ عرضةً قليلاً للإصابةِ بهجمةِ COPD من الرِّجالِ [30]. في العمومِ، يترافقُ تدهورُ التَّحدُّدِ في الجريانِ الهَوائيّ، أي انخفاضُ حجمِ الزَّفيرِ القسريّ في ثَانيةٍ واحدةٍ (FEV_1) بزيادةِ خطرِ حدوثِ هجمةِ COPD، بالرُّغمِ من أنَّ تحدُّدَ الجريانِ الهوائيّ وحدَهُ لا يوفِّرُ تقويماً جيّداً لخطرِ الهجمةِ [3]. من بينِ العواملِ الأخرى المُحتَمَلةِ التي تُسهمُ في زيادةِ خطرِ حدوثِ هجمةِ COPD ما يلي:

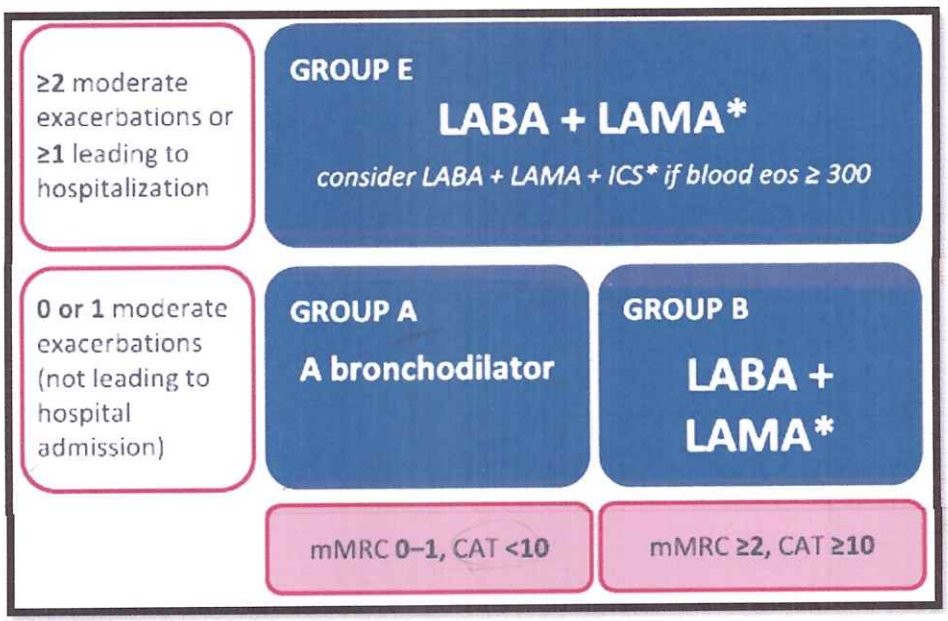
3-1-1- شِدَّةُ COPD وقصَّةُ هجماتٍ سابقةٍ:

تقترحُ إرشاداتُ المبادرةِ العالميَّةِ لمرضِ الرِّئةِ الانسدادي المُزمنِ (GOLD) الاعتمادَ على سوابقِ الهجماتِ في المقامِ الأوَّلِ، وسوابقِ القبولِ في المستشفى بسببِ الهجمةِ، والأعراضِ لتقويمِ خطرِ الهجمةِ. يُقسَّمُ عددُ الهجماتِ في الأشهرِ الـ 12 السَّابقةِ إلى طبقاتٍ [3]:

- لا سوابقُ هجماتٍ أو سوابقُ هجمةٍ واحدةٍ: تقترحُ خطراً منخفضاً للهجماتِ في المستقبل
- سوابقُ هجمتانِ أو أكثر: تقترحُ خطراً مرتفعاً للهجماتِ في المستقبل

تُقيَّمُ الأعراضُ، استناداً إلى أدواتٍ مثلَ اختبارِ تقويمِ الدَّاءِ الرِّئوي الانسدادي المزمنِ (COPD Assessment Test) (CAT) ومقياسِ الزلَّةِ التَّنفسيَّةِ المُعدَّلِ التَّابعِ لمجلسِ البحوثِ الطبيَّةِ

(modified Medical Research Council) (mMRC) (الجدول 1)، أيضاً المرضى ذوي المخاطرِ المُنخفضةِ إلى فئاتٍ منفصلةٍ من أجلِ تدبيرٍ دوائيٍّ أكثرَ فرديَّةً (الشكل 1).



الشكل (1): تصنيفُ مرضى COPD وفقاً لسوابقِ الهجماتِ وشدَّةِ الأعراضِ في تقريرِ GOLD لعامِ 2023 [3]

في دراسةِ ECLIPSE، تمَّت متابعةُ 2138 مريضٍ مصابٍ بـ COPD مع تحدُّدٍ متوسِّطٍ إلى شديدٍ في الجريانِ الهوائي (FEV_1 < 80%) لمدَّةِ ثلاثِ سنواتٍ. كانَ أفضلُ مُؤشِّرٍ مُنفردٍ للتَّنبُّؤِ بالهجمةِ الحادَّةِ هو وجودُ قصَّةٍ لهجمةٍ سابقةٍ، بغضِّ النَّظرِ عن شدَّةِ تحدُّدِ الجريانِ الهوائي [32]. في دراسةٍ حشديَّةٍ كبيرةٍ مُنفصلةٍ، تضمَّنت أفضلُ العواملِ التنبؤيَّةِ للهجماتِ في المستقبلِ لدى المرضى الذين لا يعانونَ من هجمةٍ حديثةٍ ما يلي: شدَّةُ الأعراضِ (mMRC، CAT)، ووجودُ التهابِ القصباتِ المزمنِ، وشدَّةُ تحدُّدِ الجريانِ الهوائي (نسبةُ FEV_1 من القيمةِ المُتوقَّعةِ)، ومرضُ القلسِ المعدي المريئي (GERD) (gastroesophageal reflux disease) [33].

الجدول (1): تصنيفُ شدَّةِ الزَّلَّةِ التَّنفسيَّةِ وفقاً لنظام mMRC [3]

التَّصنيفُ	توصيفُ المرحلةِ
mMRC درجة 0	زلةٌ تنفسيَّةٌ على الجهدِ الشَّديدِ
mMRC درجة 1	زلةٌ تنفسيَّةٌ عندَ المشي السَّريع على طريقٍ مستوٍ، أو زلةٌ تنفسيَّةٌ عندَ تسلُّقِ هضبةٍ خفيفةٍ
mMRC درجة 2	زلةٌ تنفسيَّةٌ تدفعُ المريضَ للمشي أبطأَ من أقرانهِ من نفسِ العمرِ على طريقٍ مستوٍ، أو اضطِّرارُ المريضِ للتَّوقُّفِ والتقاطِ نفَسهِ عند سيرهِ لوحدهِ على طريقٍ مستوٍ
mMRC درجة 3	توقُّفُ المريضِ للتَّنفُّسِ بعد مشي لمسافةِ 100 متر أو بعدَ عدَّةِ دقائقٍ من السَّيرِ على طريقٍ مستوٍ
mMRC درجة 4	زلةٌ تنفسيَّةٌ شديدةٌ تدفعُ المريضَ لعدمِ مغادرةِ منزلهِ، أو زلةٌ تنفسيَّةٌ عندَ ارتداءِ الملابسِ وخلعها

يظلُّ تدهورُ التَّحدُّدِ في الجريانِ الهوائي مرتبطاً بزيادةِ انتشارِ الهجماتِ، والاستشفاءِ، والوفاة [34]. يُستَخدمُ كأحدِ مُكوِّناتِ مشعرِ BODE، وهو أداةٌ إنذاريَّةٌ يمكنُ استخدامُها أيضاً لتقويمِ الاستجابةِ العلاجيَّةِ للأدويةِ وإعادةِ التَّأهيلِ الرِّئوي والتَّدخُّلاتِ الأخرى [35].

3-1-2- القلسُ المعديُّ المريئيُّ:

قد يكونُ القلسُ المعديُّ المريئيُّ (GERD) عاملَ خطرٍ إضافيٍّ لهجمةِ COPD [33]. في دراسةِ ECLIPSE ارتبطَ حدوثُ هجمتين أو أكثر في السنة بقصَّةِ GERD أو حرقةِ الفؤادِ [32]. لوحظت نتيجةٌ مُماثلةٌ في دراسةِ حالة – شاهد قوَّمت وجودَ أعراضِ GERD وتواترَ الهجماتِ في 80 مريضِ COPD. ارتبطَ وجودُ أعراضِ GERD بزيادةِ خطرِ هجمةِ COPD (خطر نسبي 6.55) [36]. ومعَ ذلكَ، في دراسةٍ رقابيَّةٍ لـ 638 مريض COPD مستقرٍ، لم يُقلِّل العلاجُ بمثبِّطاتِ مضخَّةِ البروتون من خطرِ حدوثِ هجماتٍ شديدةٍ [37]. هنالك حاجةٌ إلى دراساتٍ إضافيَّةٍ لتحديدِ ما إذا كان GERD يسهمُ في تطوُّرِ هجماتِ COPD.

3-1-3- سوءُ الوظيفةِ الانبساطيَّةِ للبطينِ الأيسرِ:

يرتبطُ سوءُ الوظيفةِ الانبساطيَّةِ للبطين الأيسر عندَ خطِّ الأساسِ بتواترٍ أعلى للاستشفاءِ بسببِ هجمةِ COPD [38]. يعدُّ سوءُ الوظيفةِ الانبساطيَّةِ شائعاً في مرضى COPD، ويرجعُ ذلكَ على الأرجحِ إلى كلٍّ من الآليَّاتِ الوعائيَّةِ المرضيَّةِ (مثلَ ارتفاعِ ضغطِ الدَّمِ، ومرضِ الشَّريانِ الإكليلي، والالتهابِ الجهازي) إضافةً إلى العواقبِ الاستقلابيَّةِ والهيكلية للدَّاءِ الرِّئوي الانسدادي المزمنِ (مثلَ فرطِ انتفاخِ الرِّئةِ، ونقصِ الأكسجةِ المزمنِ، وفرطِ ثاني أكسيد الكربون في الدَّمِ). يتدهورُ عددٌ من هذهِ العواملِ أثناءَ الهجمةِ وقد تؤدِّي إلى معاوضةٍ انبساطيَّةٍ، يليها احتقانٌ رئويٌّ وفرطِ ارتكاسٍ قصبي [39]. يزيدُ تسرُّعُ القلبِ، سواءً كان ذلكَ بسببِ الزلَّةِ التَّنفسيَّةِ أو القلقِ أو اضطِّراباتِ النَّظمِ الأذينيَّةِ، من تفاقمِ هذهِ الفيزيولوجيا المرضيَّةِ.

3-1-4- ارتفاعُ التَّوتُّرِ الرِّئوي:

قد يكونُ ارتفاعُ التَّوتُّرِ الرِّئوي الثَّانويُّ عاملَ خطرٍ إضافيٍّ لهجمةِ COPD. في متابعةٍ لدراسةِ ECLIPSE، استُخدِمَ التَّصويرُ المقطعيُّ المُحوسَبُ (computed tomography) (CT) للصَّدرِ لحسابِ نسبةِ قطرِ الشَّريانِ الرِّئوي إلى قطرِ الشَّريانِ الأبهرِ [40]. كانت النِّسبةُ التي تزيدُ عن 1 عاملَ خطرٍ مُستقلٍّ للهجماتِ الشَّديدةِ في المُستقبلِ (نسبة أرجحية 3.44). من الجديرِ بالذِّكرِ أنَّ النِّسبةَ التي تزيدُ عن 1 تشيرُ إلى وجودِ ارتفاعِ توتُّرٍ رئويٍّ، على الرُّغمِ من أنَّها لا توضِّحُ سببَ الارتفاعِ (كنقصِ الأكسجةِ النَّاتجِ عن COPD أو أمراضِ الرِّئةِ الأخرى، أو قصورِ القلبِ الأيسرِ، أو توقُّفِ التَّنفُّسِ أثناءَ النَّومِ). ما زالتِ الفائدةُ السَّريريَّةُ لهذهِ المُلاحظةِ من حيثِ قراراتِ العلاجِ غيرَ واضحةٍ.

4-1-محرّضاتُ هجمةِ COPD الحادَّةِ:

تُشيرُ التَّقديراتُ إلى أنَّ الإنتاناتِ التَّنفسيَّةَ الفيروسيَّةَ (وهي الأشيعُ) والجرثوميَّةَ تؤدّي إلى ما يقربُ من 70% من حالاتِ هجماتِ COPD. أمَّا نسبةُ الـ 30% المُتبقيَّةُ فهي بسببِ التَّلوُّثِ البيئي أو الصمَّةِ الرِّئويَّةِ أو أسبابُها غيرُ معروفةٍ [3] [41].

4-1-1- الفيروساتُ:

قلّلتِ الدّراساتُ السَّابقةُ التي استخدمَت الطَّرائقَ المُعتمدَةَ على الزَّرعِ من تقديرِ انتشارِ فيروسات الجهازِ التنفسيّ خلالَ هجمةِ COPD الحادَّةِ. معَ ذلكَ، ومع ظهورِ طرائقِ تفاعلِ البلمرةِ المُتسلسلِ (Polymerase chain reaction) (PCR)، ازدادَ الكشفُ عن الفيروساتِ في هجمةِ COPD الحادَّةِ إلى 22-64% [42].

من المُرجَّحِ أن تكونَ الاختلافاتُ الواسعةُ في الكشفِ عن الفيروساتِ نتيجةً لتوقيتِ أخذِ العيّناتِ (ما إذا كانت العيّناتُ قد أُخِذَت في البدايةِ الحقيقيَّةِ للأعراضِ أم كان ذلك متأخِّراً). يمكنُ أن تشملَ العواملُ الإضافيَّةُ الاختلافَ في طيفِ الفيروساتِ المُختبَرَة، وحساسيَّةِ المُقاياساتِ، وفترةِ الدّراسةِ (على سبيلِ المثالِ، الشِّتاء مقابلَ بقيَّةِ الفصولِ، حيث هنالكَ اختلافٌ في الوبائيَّةِ الفيروسيَّةِ)، والمرضى (على سبيلِ المثالِ، المرضى المُعالَجين في المنزلِ مقابلَ المقبولين في المستشفى، وتلقّي لقاحِ الأنفلونزا)، وطريقةِ أخذِ العيّناتِ (على سبيلِ المثالِ، مَسحاتُ البلعومِ الأنفي أو اللُّعاب). في الدّراساتِ التي أَبلغَ فيها المرضى عن أعراضِ الهجمةِ عندَ بدايتِها، كان هناكَ انتشارٌ أكبرُ للحمضِ الفيروسيّ، لأنَّ الحِمْلَ الفيروسيَّ أعلى في بدايةِ الهجمةِ [43]، وبالتّالي قد تصبحُ الفيروساتُ غيرَ قابلةٍ للكشفِ بحلولِ الوقتِ الذي يحضرُ فيه المرضى الى المستشفى [44].

تعدُّ الفيروساتُ الأنفيَّةُ (Rhinoviruses) هي الأكثرُ انتشاراً في معظمِ الدّراساتِ، وتمثِّلُ ما يصلُ إلى 60% من جميعِ الهجماتِ [43]. يتمُّ الكشفُ أيضاً عن فيروساتِ الأنفلونزا والفيروسِ التَّنفسي

المخلويّ (respiratory syncytial virus) (RSV) بشكلٍ شائعٍ، ويتمُّ التعرُّفُ عليها فيما يصلُ إلى 36% و28% من هجماتِ COPD الحادَّةِ على التوالي. يتمُّ الكشفُ عن فيروساتِ نظيرِ الأنفلونزا والفيروسات الرّئويَّةِ (metapneumoviruses) البشريَّةِ، والفيروسات التَّاجيَّةِ، والفيروسات الغديَّةِ (adenoviruses)، ولكن بشكلٍ أقلَّ تواتراً. الأهمُّ من ذلكَ، تترافقُ هجماتُ COPD الفيروسيَّةُ بأعراضٍ أكثرَ شدَّةً، وتحدُّدٍ أكبرَ في الجريانِ الهوائيّ، وتأخُّرِ الشفاءِ بالمقارنةِ مع الهجماتِ التي لا تُكشَفُ فيها الفيروساتُ [44].

على الرُّغمِ من أنَّ الدَّراساتِ قد أظهرت ارتباطاً بينَ الخمجِ الفيروسي التَّنفسي والهجماتِ، فهي لا تُثبتُ السَّببيَّة لأنَّ PCR يكتشفُ الحمضَ النوويَّ الفيروسيَّ ولكنَّه لا يثبتُ وجودَ فيروسٍ حيٍّ قابلٍ للتَّضاعفِ. وبالتَّالي، لا يمكنُ استبعادُ الأسبابِ الثانويَّةِ. معَ ذلكَ، في 2011، قدَّمت دراسةُ Mallia وزملائهِ أدلَّةً جديدةً على العلاقةِ السَّببيَّةِ بين الخمجِ الفيروسيِّ التنفسيِّ وهجماتِ COPD [45].

4-1-2- الجراثيمُ:

أشيعُ الجراثيمِ المسؤولةِ عن حدوثِ هجمةِ COPD هي العقديَّاتُ الرّئويَّةُ، والمستدميَةُ النَّزليَّة، والموراكسيلا النزليَّة [46]. قد يرافقُ الخمجُ مُتعدّدُ الجراثيمِ ما يصلُ إلى 33% من هجماتِ COPD. أُبلِغَ عن هذهِ النَّتائجِ بين مرضى العياداتِ الخارجيَّةِ باستخدام طرائقٍ مُختلفةٍ للحصولِ على مفرزاتِ الجهازِ التَّنفسيِّ للزَّرعِ الجرثومي. إضافةً إلى ذلكَ، فإنَّ الجراثيمَ المُمرِضَةَ مختلفةٌ في المرضى المقبولين في المستشفى والذين عادةً ما تتأثَّرُ لديهم وظائفُ الرِّئةِ بشكلٍ أكثرَ شدّةً. فضلاً عن ذلكَ، هناكَ مجموعةٌ كبيرةٌ ومتنوّعةٌ من الأنواعِ الجرثوميَّةِ التي لا يمكنُ استزراعُها بالتقنيَّاتِ التقليديَّةِ المتوفِّرةِ. أظهرت الدِّراساتُ التي شملت ميكروبيوم الرِّئةِ وجودَ استعمارٍ بالعواملِ المُمرِضَةِ المُحتَملةِ في الشَّجرةِ الهوائيَّةِ. كانت المستدميَةُ النَّزليَّةُ هي النَّوعُ الجرثوميُّ الأكثرُ شيوعاً المُشاهَدُ في الطُّرقِ الهوائيَّةِ البعيدةِ لمرضى COPD في حالةِ الاستقرارِ وفي الهجمةِ [47].

4-1-3- تلوُّثُ الهواءِ:

ارتبطت هجماتُ COPD بالتَّعرُّضِ لنوعيَّةِ الهواءِ الخارجي الرَّديئةِ، مثلَ المستوياتِ الأعلى من الأوزون وأوَّلِ أكسيد الكربون والجُسيماتِ (حتَّى 10 ميكرون) وثاني أكسيد النيتروجين [48]. ترتبطُ زيادةُ مستوياتِ الجُسيماتِ الدَّقيقةِ (≤ 2.5 ميكرون، والمعروفةِ أيضاً باسمِ $PM_{2.5}$) بزيادةِ الاستشفاءِ والوفيَّاتِ في COPD [49].

4-1-4- الصَّمَّةُ الرِّئويَّةُ:

نظراً إلى أنَّ الزلَّةَ التَّنفسيَّةَ والسُّعالَ أعراضٌ غيرُ نوعيَّةٍ، فإنَّ هجماتِ COPD المُحرَّضةَ بسببٍ غيرِ معروفٍ قد تكونُ ناجمةً أو مُحرَّضةً بحالاتٍ طبيَّةٍ أخرى، مثلَ الإقفارِ القلبي، أو قصور القلب، أو الاستنشاقِ، أو الصمَّةِ الرِّئويَّةِ [3].

توضَّحتِ العلاقةُ بين هجمةِ COPD والصُّمَّةِ الرِّئويَّةِ في دراسةٍ مُستقبليَّةٍ مُتعدِّدةِ المراكز أُجريَت على 1580 مريضَ COPD ممَّن قبلوا في المستشفى بسببِ تدهورٍ حادٍّ في الأعراضِ التَّنفسيَّةِ في عام 2023 [50]. شُخِّصَت الصمَّةُ الرِّئويَّةُ في 17% من المرضى. قلَّلَ وجودُ القشعِ القيحي الحديثِ من احتماليَّةِ الإصابةِ بالصمَّةِ الرِّئويَّةِ [50]. على الرُّغمِ من أنَّ تواتُرَ الصَّمَّةِ الرِّئويَّةِ بين المرضى الذين يدخلونَ المستشفى بسببِ هجمةِ COPD يختلفُ عبرَ الدِّراساتِ، أظهرت مراجعةٌ منهجيَّةٌ قبلَ هذهِ الدِّراسةِ مُتعدِّدةِ المراكزِ انتشاراً بنسبةِ 23% عندما تمَّ تقويمُ جميعِ المرضى بالتصويرِ المقطعي المحوسبِ للشرايينِ الرِّئويَّةِ (CT of the pulmonary arteries) (CTPA) في غضونِ 48 ساعةً من دخولِ المستشفى [51]. أحدُ القيودِ المُهمَّةِ على هذهِ الدِّراساتِ هو عدمُ قدرتِها على تحديدِ ما إذا كانتِ الصمَّةُ الرِّئويَّةُ هي سببٌ لهجمةِ COPD، أو نتيجةٌ لها، أو مُجرَّدُ مرافقٍ لها.

الفصلُ الثَّاني: الآليَّةُ الإمراضيَّةُ في هجمةِ COPD

1-2-ضعفُ المناعةِ المُضادَّةِ للفيروسات في COPD:

ليسَ من المفهومِ تماماً لماذا يُطوِّرُ المرضى هجمةً بعدَ الخمجِ الفيروسي التَّنفسي في حين لا يُطوِّرُ غيرُ المُدخِّنين في كثيرٍ من الأحيانِ أعراضاً تنفسيَّةً سفليَّةً هامَّةً. فضلاً عنى ذلكَ، يبدو أنَّ هناكَ مجموعةً فرعيَّةً من COPD تكونُ أكثرَ عُرضةً للخمجِ، بغضِّ النَّظرِ عن شدَّة المرضِ (النَّمطُ الظَّاهريُّ متكرِّرُ الهجماتِ) [52]. يترافقُ COPD بتغيُّراتٍ كبيرةٍ في المناعةِ الفطريَّةِ التي من المُحتمَلِ أن تكونَ ذاتَ صلةٍ بالآليَّةِ الإمراضيَّةِ للهجمةِ. يُضعِفُ تدخينُ التَّبغِ الكنسَ المخاطيَّ الهدبيَّ. تكونُ البالعاتُ السنخيَّةُ، التي تُشكِّلُ خطَّ الدِّفاعِ الأوَّلِ في الجهازِ التنفسيِّ، مضطربةً في COPD، مع ضعفٍ في قُدرتِها على بلعمةِ الجراثيمِ وإزالةِ الخلايا الميِّتةِ والمحتضرةِ مقارنةً مع البالعاتِ السَّنخيَّةِ لدى الشَّواهدِ الأصحَّاءِ سواءً المُدخِّنين وغيرِ المُدخِّنين [53].

أكثرُ الخلايا وفرةً في الطَّريقِ الهوائيِّ هي الخلايا البطانيَّةُ الوعائيَّةُ (Blood vascular endothelial cells) (BECs) والبالعاتُ السِّنخيَّةُ. لوحِظَ وجودُ نقصٍ في الإنترفيرون في هذهِ الخلايا المُهمَّةِ، وبالتَّالي، اقتُرِحَ كآليَّةٍ محتمَلةٍ لزيادةِ التأهُّبِ للخمجِ بالفيروس الأنفي (rhinovirus). تتضاعفُ الفيروساتُ التَّنفسيَّةُ داخلَ ظهارةِ الجهازِ التنفسيِّ ممَّا يؤدِّي إلى إنتاجِ الإنترفيرون الذي يحدُّ من تكاثرِ الفيروسِ، واصطناعِ البروتين، ونقلِ البروتين. معَ ذلكَ، لا يزالُ نقصُ الإنترفيرون مُثيراً للجدلِ في COPD. يؤدِّي الخمجُ الفيروسيُّ في COPD أيضاً إلى إنتاجِ السِّيتوكيناتِ المُقويّةِ للالتهاب ذاتِ الصِّلَةِ بالمرض مثل إنترلوكين-8، وإنترلوكين-6، وعامل نخرِ الورم-ألفا (Tumor necrosis factor – alpha) (TNF-α)، والبروتين المُحرِّضِ بالإنترفيرون-غاما عبرَ مسارِ العامل النووي κB ما يؤدِّي إلى تجنيدِ المعتدلاتِ، والبالعاتِ، والخلايا القاتلةِ الطَّبيعيَّةِ، والخلايا التائيَّةِ، والخلايا الجذعيَّةِ في موقعِ

الخمجِ لتعزيز التخلُّصِ من الفيروس. الأهمُّ من ذلكَ، أنَّ حجمَ هذه الاستجابةِ يكونُ أكبرَ عند مرضى COPD مقارنةً بالشَّواهدِ الأصحَّاء [54] ويمكنُ أن يشرحَ كيفَ يُسهمُ الالتهابُ المتزايدُ في الأعراضِ التَّنفسيَّةِ السفليَّةِ في هجمةِ COPD.

عموماً، تصبحُ الهجماتُ أكثرَ تواتراً وشدَّةً مع ازديادِ شدَّةِ COPD المُستبطِنِ، على الرُّغمِ من أنَّ سببَ اختبارِ بعضِ مرضى COPD لهجماتٍ أكثرَ تكرُّراً من غيرهم لا يزالُ غيرَ واضحٍ. هناكَ بعضُ الأدلَّةِ غيرُ المباشرةِ على أنَّ زيادةَ التأهُّبِ للخمجِ الفيروسي قد تكونُ سمَةً مُميِّزةً للهجماتِ المُتكرِّرةِ [43].

2-2-تغيُّرُ الميكروبيوم (microbiome) أثناءَ هجمةِ COPD الحادَّةِ:

فيما يصلُ إلى 50% من هجماتِ COPD التي تُبدي سماتٍ لمُسبِّبٍ جرثوميّ، لا يمكنُ كشفُ العاملِ المُمرِضِ من عيّناتِ الجهازِ التنفسيّ بطرائقِ الزَّرعِ التقليديَّةِ. يؤدّي تطبيقُ تقنيَّاتِ الميكروبيوم إلى فهمٍ جديدٍ للتَّفاعلِ بين المُضيفِ والملايين من الكائناتِ الحيَّةِ الدَّقيقةِ الموجودةِ على أسطحِ الجسمِ. أظهرت دراساتُ الميكروبيوم أنّ رئتي الأشخاصِ الأصحَّاءِ ومرضى COPD مُستعمَرةٌ بمجتمعاتٍ جرثوميَّةٍ غنيَّةٍ ومعقَّدةٍ [43]. في الآونةِ الأخيرةِ، بدأ الباحثونَ في تسليطِ الضَّوءِ على التحوُّلاتِ في المجتمعاتِ الميكروبيَّةِ أثناءَ هجمةِ COPD.

وجدَت واحدةٌ من أولى الدِّراساتِ الطُّوليَّةِ أجراها Huang وزملاؤه أنَّ ميكروبيوم القشَع لم يُظهِر أيَّ تغيُّراتٍ مُهمَّةٍ في الخصائصِ الرَّئيسيَّةِ. معَ ذلكَ، فقد شُوهدَ تباينٌ كبيرٌ في التَّركيبِ التَّصنيفيِّ أثناءَ الهجمةِ الحادَّة، مع زيادةٍ في الجراثيمِ البروتينيَّةِ (Proteobacteria) ولكن انخفاضٍ في الجراثيمِ الشُّعاعيَّةِ (Actinobacteria) والمطثيَّات [55].

تُشيرُ نتائجُ الدّراساتِ إلى أنّه بالرغمِ من أنَّ الجراثيمَ المُستزرعةَ في الهجمةِ تقودُ الأحداثَ بما لا يدعو للشكِّ، يمكنُ أن يُسهِمَ إثراءُ الأصنافِ التي ترتبطُ ارتباطاً وثيقاً بالعاملِ المُمرضِ السّائدِ أيضاً في الآليّةِ الإمراضيّةِ. لذلكَ، يمكنُ اعتبارُ الهجماتِ خمجاً متعدّدَ الميكروبات [55].

3-2-التهابُ الطَّريقِ الهوائي والخلايا الالتهابيَّةُ:

يتميَّزُ COPD بالتهابٍ في الطريقِ الهوائيّ. تحدثُ زيادةٌ إضـــافيَّةٌ في التهابِ الطَّريق الهوائي في معظم الهجماتِ، لكنَّ هذهِ الحدثيَّةَ ليست موحَّدةً ويُعزى الالتهابُ لسببِ الهجمةِ. تُظهِرُ الهجماتُ المُتكرّرةُ أيضـاً التهاباً أكبرَ، وتترافقُ الهجماتُ الشَّديدةُ مع التهابٍ مُستمرٍّ وبوقتٍ أقصـرَ يفصُـلها عن الهجماتِ التَّاليةِ [56].

3-2-1- الخلايا الحمضةُ (Eosinophils):

تقليديَّاً، اعتُبِرَ فرطُ الخلايا الحمضـةِ (eosinophilia) والالتهابُ بالخلايا اللَّمفاويَّةِ التائيَّةِ المُساعِدة 2 (Th2) في الطَّريقِ الهوائيّ مرتبطاً باضـطِّراباتِ الطَّريقِ الهوائي التَّحســسـيَّةِ مثلَ الرَّبو، واعتُبِرَ فرطُ المعتدلاتِ في الطَّريق الهوائي مرتبطاً بالدَّاءِ الرَّئوي الانســـدادي المزمن (COPD). مع ذلكَ، أفادتِ الدّراساتُ الحديثةُ أنَّ 20 – 40% من مرضـى COPD يُظهرونَ فرطَ الخلايا الحمضـةِ في القشـعِ في حالةِ الاستقرار [57].

وجدت دراسـةُ SPIROMICS أنَّ فرطَ الخلايا الحمضـةِ في القشـعِ في حالةِ الاسـتقرارِ يترافقُ بمرضٍ أكثرَ شـدَّةً وهجماتٍ أكثرَ تواتراً [58]. تقترحُ الدِّراســاتُ التَّداخليَّةُ أيضــاً أنَّ ارتفاعَ مســتوى فرطِ الخلايا الحمضـةِ في الدَّمِ في الحالةِ المستقرَّةِ قد يتنبَّأُ باستجابةٍ علاجيَّةٍ أفضـلَ للستيروئيداتِ القشـريَّةِ الإنشاقيَّةِ وبالتَّالي يمكنُ استخدامُ ذلكَ لتوجيهِ العلاجِ [11].

قد تترافقُ الهجماتُ الحادَّةُ مع تعزيزٍ إضـافيٍّ لالتهابِ الطَّريقِ الهوائي مُفرِطِ الخلايا الحمضـةِ، حيثُ يترافقُ ما يصـلُ إلى 30% من هجماتِ COPD بفرطِ الخلايا الحمضـةِ في القشـعِ [57]. على الرُّغمِ من

وجودِ معقوليَّةٍ بيولوجيَّةٍ للخمجِ الفيروسي في إحداثِ فرطِ الخلايا الحمضةِ في القشعِ، فإنَّ نتائجَ دراساتِ الهجماتِ متضاربةٌ حتَّى الآن. نتيجةً لذلكَ، على الرُغمِ من الاهتمامِ الكبيرِ بدورِ فرطِ الخلايا الحمضةِ في القشعِ والدَّمِ في الحالةِ المستقرَّةِ كواسماتٍ حيويَّةٍ لنتائجِ المرضِ والاستجابةِ للستيروئيداتِ، توجدُ حاجةٌ لمزيدٍ من العمل لتقويمِ أهميَّةِ زيادةِ الالتهابِ بالخلايا اللَّمفاويَّةِ التائيَّةِ المساعدة 2 (Th2) أثناءَ هجمةِ COPD الحادَّةِ.

3-2-2- المُعتدلاتُ (Neutrophils):

تُظهِرُ هجماتُ COPD المترافقةُ بعاملٍ مُمرضٍ جرثوميّ التهاباً بالمعتدلاتِ في الطَّريقِ الهوائيّ أكبرَ بكثيرٍ بالمقارنةِ مع الهجماتِ غيرِ الجرثوميَّةِ [59]. فضلاً عن ذلكَ، تتعلَّقُ شدَّةُ الهجمةِ ودرجةُ تركيزِ الجراثيمِ في الطَّريقِ الهوائيّ بدرجةِ الالتهابِ بالمعتدلاتِ [59].

تشملُ الوسائطُ الالتهابيَّةُ المُهمَّةُ لفرطِ معتدلاتِ الطَّريقِ الهوائيّ في الهجماتِ الجرثوميَّةِ إنترلوكين-8، ولوكترين B4، وعاملَ نخرِ الورم-ألفا (TNF-α). يمكنُ أن يُسبِّبَ تنخُّرُ وتحبُّبُ المعتدلاتِ ضرراً كبيراً يتعلَّقُ بإطلاقِ إيلاستازِ المعتدلاتِ والبروتيناتِ المعدنيَّةِ للمطرَقِ [60]. يترافقُ الشِّفاءُ السَّريريُّ لأعراضِ الهجمةِ بانخفاضٍ متَّسقٍ في وسائطِ الالتهابِ بالمعتدلاتِ في الطَّريقِ الهوائي، في حينِ تُظهِرُ الهجماتُ غيرُ المتماثلةِ للشِّفاءِ مستوىً مستداماً من الالتهابِ الشَّديدِ في الطَّريقِ الهوائي [59].

تشيرُ دراساتُ الأخماجِ التَّجريبيَّةُ أيضاً إلى أنَّ الخمجَ الفيروسيَّ يَستحِثُّ التهاباً بالمعتدلاتِ في الطريقِ الهوائي وإطلاقاً للوسائطِ الالتهابيَّةِ البدئيَّةِ مثل إنترلوكين-b1، والعاملِ المُحرِّضِ لمُستعمراتِ المُحبَّباتِ (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) (GM-CSF)، وإنترلوكين-8، وعاملِ نخرِ الورم-ألفا (TNF-α) [60].

3-2-3- البالعاتُ (Macrophages):

تلعبُ البالعاتُ السِّنخيَّةُ دوراً رئيسيّاً في دفاعِ المُضيفِ ضدَّ العواملِ المُمرضةِ الغازيَةِ من خلالِ إزالةِ الجراثيمِ من الرَّئةِ عبرَ البلعمةِ، وتوسُّطِ الاستجاباتِ الالتهابيَّةِ. هناكَ أدلَّةٌ متزايدةٌ عن وجودِ خللٍ في وظيفةِ البالعاتِ في COPD [61]. تُبدي البالعاتُ السنخيَّةُ والبالعاتُ المشتقَّةُ من الوحيداتِ اضطراباً في بلعمةِ المستدميَةِ النزليَّةِ، والعقديَّاتِ الرئويَّةِ، والإشريكيَّةِ الكولونيَّةِ مقارنةً بالشَّواهدِ الأصحَّاء [62].

تُظهِرُ البالعاتُ السِّنخيَّةُ لدى مرضى COPD المُعرَّضين للهجماتِ أيضاً ضُعفاً في إنتاجِ السِّيتوكيناتِ الالتهابيَّةِ (إنترلوكين-8 وTNF-α) استجابةً للمُستدميَةِ النَّزليَّةِ مقارنةً بالمرضى غير المعرَّضين للهجماتِ، ما يقترحُ تورُّطَ سوءِ وظيفةِ البالعاتِ كآليَّةٍ مُحتَملةٍ مسؤولةٍ عن زيادةِ تواترِ الهجماتِ في COPD [53].

أظهرتِ البالعاتُ لدى مرضى COPD عندَ التعرُّضِ للفيروسِ التَّنفسيّ أنَّها تنتجُ إنترفيرون أقلَّ مقارنةً بالأشخاصِ الأصحَّاءِ. مع ذلكَ، لم تدعم الدِّراساتُ في المختبَرِ بالضَّرورةِ هذه النتيجةَ، حيث أظهرت المعتدلاتُ المأخوذةُ من مرضى COPD أنّها تُطلِقُ كميَّاتٍ من الإنترفيرون مماثلةً أو حتى أكثرَ من الأشخاصِ الأصحَّاءِ [60]. في نموذجِ الفئرانِ للدَّاءِ الرئويّ الانسداديّ المزمن، كانت استجاباتُ إنترفيرون-ألفا وإنترفيرون-بيتا كنتيجةٍ للخمجِ الفيروسيّ ناقصةً في دراسةٍ واحدةٍ وكانتِ التَّصفيةُ الفيروسيَّةُ ضعيفةً [63]، على العكسِ من ذلكَ، ذكرت دراسةٌ أخرى انخفاضَ إنترفيرون-غامَا (ولكن ليس إنترفيرون-بيتا) وعدمَ وجودِ فرقٍ في الحِمْلِ الفيروسيّ. لذلكَ، لا يزالُ من غيرِ الواضحِ ما إذا كان إنتاجُ إنترفيرون استجابةً للخمجِ الفيروسيّ ضعيفاً في COPD.

4-2- الواسماتُ الحيويَّةُ لهجمةِ COPD الحادَّةِ:

يقدِّمُ وجودُ واسمٍ حيويّ موثوقٍ وموضوعيّ لهجمةِ COPD الحادَّةِ مُساعدةً لا تُقدَّرُ بثمنٍ في التَّشخيصِ الموثوقِ وتوجيهِ العلاجِ المناسبِ. أكثرُ العيّناتِ المدروسةِ من المريضِ هي المصلُ أو

البلازما، على الرُغمِ من أنَّ القشعَ، أو البولَ، أو هواءَ الزفيرِ قد تحتوي أيضاً على واسماتٍ حيويَّةٍ مفيدةٍ. أظهرَ عددٌ من الدِّراساتِ أنَّ مستوياتِ العديدِ من الخلايا والجزيئاتِ الالتهابيَّةِ المناعيَّةِ تزدادُ أثناءَ الهجمةِ في عيّناتِ الجهازِ التَّنفسيّ، بما في ذلكَ هواءُ الزَّفيرِ، والقشعُ، والغسالةُ القصبيَّةُ السنخيَّةُ، والخزعةُ القصبيَّةُ.

4-2-1- الواسماتُ الحيويَّةُ للهجمةِ الحادَّةِ الفيروسيَّةِ:

تُقتَرَحُ الهجمةُ الفيروسيَّةُ من خلالِ قصَّةِ الأعراضِ النَّزليَّةِ ويمكنُ تأكيدُها لاحقاً بتفاعُلِ البلمرةِ المُتسلسِلِ (PCR) من عيّنةٍ من الجهازِ التَّنفسيّ. مع ذلكَ، من شأنِ وجودِ واسمٍ حيويٍّ موثوقٍ أن يكونَ ذا قيمةٍ كبيرةٍ لتوجيهِ العلاجِ. حتَّى الآن، يبدو البروتينُ المُحرَّضُ بإنترفيرون-غامَّا (CXCL10) في المصلِ واعداً، وأبلغت دراسةٌ أنَّه يمكنُ لهذا الواسمِ الحيوي عندَ نقطةِ قطعٍ تبلغُ 56 بيكوغرام/مل التَّمييزَ بينَ الهجمةِ الفيروسيَّةِ وغيرِ الفيروسيَّةِ، بنوعيَّةٍ 65% وحساسيَّةٍ 75% [64].

دُرِسَت واسماتٌ حيويَّةٌ أخرى، أظهرت مستوياتُ إنترلوكين-6، وبروتين الجذب الكيميائي 1- لوحيداتِ الخليَّةِ (Monocyte chemoattractant protein-1) (MCP-1)، و TNF-α أنَّها تزدادُ في الهجمةِ الفيروسيَّةِ مقارنةً بالهجماتِ غيرِ الفيروسيَّةِ والشَّواهدِ [65]. كما استُخدِمَ بروكالسيتونين (procalcitonin) لمحاولةِ كشفِ الهجماتِ الفيروسيَّةِ، ولكنّ الأدلَّةَ حتَّى الآن حياديَّةٌ.

4-2-2- الواسماتُ الحيويَّةُ الجرثوميَّة للهجمةِ الحادَّةِ:

اقترحَت دراسةُ Bafadhel وزملائِها أنَّ إنترلوكين-β1 في القشعِ هو واسمٌ حيويٌّ مفيدٌ لتحديدِ هجمةِ COPD الجرثوميَّةِ، وأظهرَ هذا الواسمُ الحيويُّ عندَ العتبةِ 125 بيكوغرام/مل نوعيةً 80% وحساسيةً 90% [6]. كان الواسمُ الحيويُّ المصليُّ الأنسبُ لتمييزِ السَّببِ الجرثوميّ في هذه الدراسةِ هو البروتين التفاعلي-C (CRP) والذي أظهرَ عندَ العتبةِ 10 مغ/لتر، نوعيةً70% وحساسيةً 60% [6].

وجدت دراسة Dal Negro وزملاؤهُ أيضاً أنّ ارتفاع مستوى TNF-α في القشعِ كانَ مرتبطاً بالهجماتِ النَّاجمةِ عن الزَّوائفِ (pseudomonas). في المرضى بدون مستوى عالٍ من TNF-α، استطاعت المستوياتُ المرتفعةُ من إنترلوكين-8 وإنترلوكين-β1 في القشعِ تمييزَ الهجماتِ الجرثوميَّةِ عن الهجماتِ الفيروسيَّةِ أو غيرِ الخمجيَّةِ [66].

أشارت دراسةٌ دانماركيَّةٌ بحثت في الواسماتِ الحيويَّةِ للهجماتِ المُتكرِّرةِ أنَّ الزيادةَ المتزامنةَ في الفيبرينوجين، وCRP، وعددِ كريَّاتِ الدَّمِ البيضاءِ تشيرُ إلى زيادةِ خطرِ الهجمةِ المُتكرِّرةِ [67]. كذلكَ تمَّتِ الإشارةُ إلى ارتفاعِ مستوى فيبرينوجين المصل في المرضى المُعرَّضينَ لخطرِ الهجماتِ المُتكرِّرةِ في دراساتٍ أخرى. واصلت إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةُ (Food and Drug Administration) (FDA) اعتبارَ الفيبرينوجين كنقطةِ نهايةٍ للهجماتِ ومعدَّلِ الوفيَّاتِ. أظهرت المستوياتُ العاليةُ من بروتين D سورفكتانت المصلي أنَّها تتنبَّأُ بالهجماتِ عندما تكونُ في أعلى مستوياتها [68].

مع ذلك، وجدت أشملُ دراسةٍ حتَّى الآن، والتي ضمَّت 2000 مريض وفحصت 90 واسماً، في حشدين منفصلين (Spiromics وCOPDGene)، أنه لا يوجدُ واسمٌ حيويٌ أظهرَ علاقةً ذاتَ دلالةٍ لتواترِ الهجماتِ في أيٍّ من الحشدين (بعد تعديلِ عواملِ الإرباك المعترف بها: العمرُ، والجنسُ، والنسبةُ المئويَّةُ المتوقَّعةُ لـ FEV_1، والتَّدخينُ، والحالةُ الصحيَّة، والتَّقريرُ الذَّاتيُّ للقلسِ المعدي المريئي) [69].

الفصلُ الثَّالثُ: المظاهرُ السَّريريَّةُ وتقويمُ هجمةِ COPD

1-3-التَّظاهراتُ السَّريريَّةُ:

تتراوحُ التَّظاهراتُ السَّريريَّةُ لهجمةِ COPD من زيادةٍ خفيفةٍ في الزلَّةِ التَّنفسيَّةِ، والسُّعالِ المُنتِجِ أو غيرِ المنتجِ وصولاً إلى القصورِ التَّنفسي مع الحُماضِ التَّنفسي الحادِّ و/أو نقصِ أكسجةِ الدَّمِ.

1-3-1- القصَّةُ المرضيَّة:

غالباً ما يكونُ مرضى COPD بعمر ≤ 35 عاماً مع قصَّةٍ لعواملِ الخطرِ مثلَ التَّدخينِ أو التَّعرُّضِ المهنيّ. تشملُ المهنُ التي تحملُ الخطرَ تلكَ التي تُعرِّضُ الأفرادَ بانتظامٍ للعادمِ أو الأبخرةِ، مثلَ الطُّهاةِ، وسائقي سياراتِ الأجرةِ والشَّحنِ، والمهنِ الصِّناعيَّةِ، والمهنِ الزِّراعيَّةِ، وعُمَّالِ البناءِ. وفقاً للتَّعريفِ، يعاني المرضى من بدايةِ حادَّةٍ أو تدهورٍ في الأعراضِ التَّنفسيَّةِ، مثلَ الزلَّةِ التَّنفسيَّةِ، والسُّعالِ، و/أو إنتاجِ القشعِ، على مدى عدَّةِ ساعاتٍ إلى أيَّامٍ [3]. ينبغي توصيفُ هذهِ الأعراضِ بشكلٍ أكبرَ من حيثِ المَيِّزاتِ التَّاليةِ [70]:

- المسارُ الزَّمنيُّ للأعراضِ
- المقارنةُ بالمستوى القاعدي للأعراضِ
- شدَّةُ الصُّعوبةِ التَّنفسيَّةِ
- تحديدُ خصائصِ القشعِ (على سبيلِ المثالِ، الكميَّةُ، واللَّون، والتَّقيُّحُ، والدَّمُ)
- الاستخدامُ الحاليُّ أو السَّابقُ للأكسجين المنزلي

تشملُ المَيِّزاتُ المرافقةُ التي قد تقترحُ تشخيصاً بديلاً أو مرضاً مرافقاً ما يلي [70]:

- الأعراضُ البنيويَّةُ (مثلَ الحُمَّى، والعرواتِ، والتَّعرُّقِ اللَّيلي)

- الألمُ الصَّدري، أو الضَّغطُ على الصَّدرِ، أو الوذمةُ المُحيطيَّةُ، أو الخفقانُ
- عواملُ الخطرِ للدَّاءِ الإكليلي
- عواملُ الخطرِ للدَّاءِ الخثري الصُّمي (thromboembolic)
- الأعراضُ التَّنفسيَّةُ العلويَّةُ التي قد تقترحُ الإنتانَ التنفسيَّ الفيروسيَّ أو التَّعرُّضَ لأيِّ شخصٍ مُصابٍ بالأنفلونزا

يجبُ سؤالُ المرضى عمَّا إذا كانوا يُدخِّنونَ السَّجائرَ حاليَّاً أو يستخدمونَ السَّجائرَ الالكترونيَّةَ. ينبغي التَّأكُّدُ من القصَّةِ السَّابقةِ للهجماتِ: عددُ الهجماتِ في السَّابقِ، وأشواطُ العلاجِ بالقشرانيَّاتِ السُّكريَّةِ الجهازيَّةِ، والعلاجُ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ في الأشهرِ الثَّلاثةِ السَّابقةِ، والهجماتُ السَّابقةُ التي تطلَّبت دخولَ المستشفى أو دعماً للتَّهويةِ، والاستجابةُ للعلاجِ في الهجماتِ السَّابقةِ [70].

1-3-2- الفحصُ السَّريريُّ:

غالباً ما تشتملُ الموجوداتُ الجسديَّةُ المُرتبطةُ بهجمةِ COPD الحادَّةِ على الوزيزِ وتسرُّعِ التَّنفُّسِ وقد تتضمَّنُ مظاهراً للضَّعفِ التَّنفسي مثلَ صعوبةِ الكلامِ بسببِ الجهدِ التَّنفسي، واستخدامِ العضلاتِ التَّنفسيَّةِ الإضافيَّةِ، وحركاتِ جدارِ الصَّدرِ/البطنِ العجائبيَّةِ (عدمُ التَّزامنِ بينَ حركةِ الصَّدرِ والبطنِ مع التَّنفُّسِ). يعدُّ تسرُّعُ القلبِ من الموجوداتِ المتكرِّرةِ أيضاً [70].

في حالِ وجودهِ، فإنَّ انخفاضَ الحالةِ العقليَّةِ يمكنُ أن يعكُسَ فرطَ ثاني أكسيد الكربون في الدَّمِ أو نقصَ أكسجةِ الدَّمِ وقد يشيرُ الارتعاشُ الخافقُ (asterixis) إلى فرطِ ثاني أكسيد الكربون في الدَّمِ [70].

يجبُ أيضاً الانتباهُ إلى الموجوداتِ الجسديَّةِ الأخرى، مثلَ الحُمَّى، وانخفاضِ ضغطِ الدَّمِ، والخراخرِ القاعديَّةِ النَّاعمةِ والوذمةِ المُحيطيَّةِ، والتي قد تشيرُ إلى وجودِ مراضةٍ مرافقةٍ أو تشخيصٍ بديلٍ.

2-3-التَّقويمُ والتَّشخيصُ:

تتمثَّلُ أهدافُ تقويمِ هجمةِ COPD المُشتبَهِ بها في تأكيدِ التَّشخيصِ، وتحديدِ السَّببِ (عندما يكونُ ذلكَ مُمكناً)، وتقويمِ شدَّةِ الاضطِّرابِ التَّنفسي ومساهمةِ الأمراضِ المرافقةِ، واستبعادِ التَّشخيصاتِ البديلةِ المُحتَملةِ [3].

2-3-1- التَّقويمُ الأوَّليُّ:

يُوَجَّهُ اختيارُ الفحوصِ النَّوعيَّةِ بناءً على شـــدَّةِ الهجمةِ والموجوداتِ السَّـــريريَّةِ المُرتبطةِ بها. بالنِّسبةِ للمرضى الذين يعانونَ من هجمةٍ خفيفةٍ (غيابِ الزلَّةِ التَّنفسيَّةِ أو الشَّدَّةِ التنفسيَّةِ أثناءَ الرَّاحةِ، مع الحفاظِ على القدرةِ على أداءِ أنشطةِ الحياةِ اليوميَّةِ)، والذين لا يحتاجونَ إلى علاجٍ في قسمِ الإسعافِ، قد يقتصرُ التَّقويمُ الأوَّليُّ على التَّقويمِ السَّريري وقياسِ إشباعِ الأكسجةِ النَّبضي. بالنِّسبةِ للمرضى الذين يحتاجونَ إلى رعايةٍ في قسمِ الإسعافِ، يجبُ أن يتضمَّنُ التَّقويمُ عموماً ما يلي [71]:

- تقويمَ إشباعِ الأكسجةِ النَّبضي
- التَّصويرَ الشُّعاعيَّ للصَّدرِ لاستبعادِ ذاتِ الرِّئةِ، أو الرِّيحِ الصَّدريَّةِ، أو وذمةِ الرِّئةِ، أو انصبابِ الجنبِ، يتبعهُ تصـــويرُ الأوعيةِ المقطعيُّ المُحوسَـــبُ للصَّـــدرِ لاســـتبعادِ الصَـــمَّةِ الرِّئويَّةِ لدى المرضى الذينَ لا تكشفُ صورةُ الصَّدرِ الشُّعاعيَّةُ عن وجودِ حدثيَّةٍ حادَّةٍ
- الدِّراساتِ المخبريَّةَ (على سبيلِ المثالِ، تعدادُ الدَّمِ الكاملِ والصِّيغةِ، والشَّواردُ، والغلوكوز)
- يجرى تحليلُ غازاتِ الدَّمِ الشَّريانيَّةِ (ABGs) عندَ الاشـتباهِ في حدوثِ حُماضٍ تَنفســيٍّ حادٍّ أو مُزمنٍ أو في حالةِ تَوقُّعِ الحاجةِ للتَّهويةِ الآليَّةِ. قد يكونُ القلقُ بشـــأنِ فرطِ ثاني أكســـيد الكربون الحادِّ على المزمنِ ناتجاً عن قصَّةٍ سابقةٍ لارتفاعِ الضَّغطِ الجزئي لثاني أكسيد الكربون في الدَّمِ الشَّرياني (partial pressure of carbon dioxide in the arterial blood) (PaCO2)، أو ارتفاعِ بيكربوناتِ المصلِ (ربَّما يعكسُ معاوضةً لفرطِ ثاني أكسيد الكربون المزمن)، أو وجودِ تحدُّدٍ شديدٍ في الجريانِ الهوائي (FEV_1 < 50% من القيمةِ المُتوقَّعةِ)

2-3-2- الاختباراتُ الإضافيَّةُ:

تُستَخدمُ الاختباراتُ الإضافيَّةُ إلى حدٍّ كبيرٍ لاستبعادِ الحدثيَّاتِ في التَّشخيصِ التَّفريقي وتُجرَى اعتماداً على درجةِ عدمِ اليَقينِ التَّشخيصي بعدَ التَّقويمِ السَّريري والاختباراتِ الأوَّليَّةِ [71].

- **تخطيطُ القلبِ الكهربائي والتروبونين القلبي:** تُجرَى لتقويمِ تسرُّعِ القلبِ و/أو الإقفارِ القلبي المُحتَمَلِ.
- **الببتيدُ الدِّماغيُّ المدرُّ للصوديوم في البلازما (brain natriuretic peptide) (BNP) أو NT-proBNP:** يمكنُ أن يُساعدَ في استبعادِ قصورِ القلبِ، كما هو موضَّحٌ من خلالِ مظاهرٍ مثلَ الخراخرِ عندَ إصغاءِ الصَّدرِ، والوذمةِ المُحيطيَّةِ، وموجوداتِ التَّصويرِ الشُّعاعي للصدر (مثلَ احتقانِ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ، وانصبابِ الجنبِ). إذا كانت الصُّورةُ السَّريريَّةُ غيرَ واضحةٍ، فيجبُ إجراءُ إيكو القلب.
- **تصويرُ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ الرِّئويَّةِ المقطعيُّ المُحوسبُ (CTPA):** يمكنُ أن يُساعِدَ في استبعادِ الصمَّةِ الرِّئويَّةِ كمُسبِّبٍ أو تشخيصٍ بديلٍ للأعراضِ التَّنفسيَّةِ.
- **زرعُ القشعِ وتلوينُ غرام:** لا يُجرَى في معظمِ هجماتِ COPD. ومعَ ذلكَ، يمكنُ أن يكونَ تلوينُ غرام وزرعُ القشعِ مفيدين في المرضى المُعرَّضينِ لخطرِ النَّتائجِ السَّيئة (الجدول 2) أو زيادةِ خطرِ الإصابةِ بالزَّائفةِ الزنجاريَّةِ (الجدول 3). قد يكونُ زرعُ القشعِ مفيداً للمرضى الذين يُشتبَهُ بشدَّةٍ في إصابتهم بإنتانٍ جرثومي ولكنَّهم يفشلونَ في الاستجابةِ للعلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الأوَّليَّةِ.

الجدول (2): عواملُ الخطرِ للنَّتائجِ السَّيئةِ في هجماتِ COPD الحادَّةِ [72]

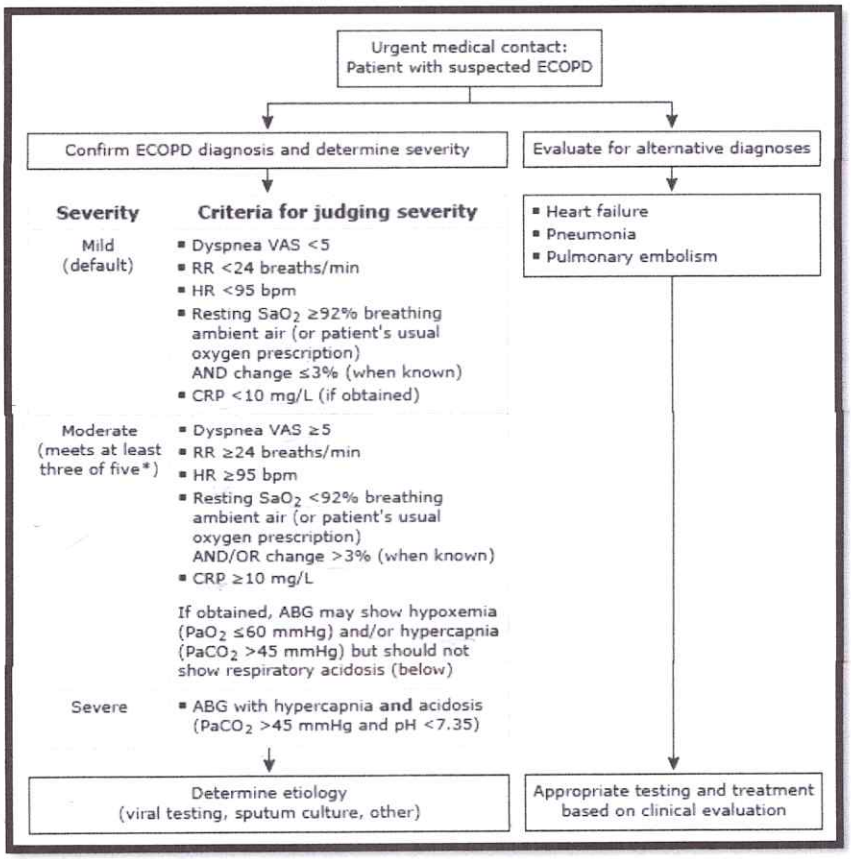
الحالاتُ المرضيَّةُ المرافقةُ (خاصَّةً قصورُ القلبِ أو أمراضُ القلبِ الإقفاريَّةُ)
COPD المُستبطنُ الشَّديدُ (على سبيلِ المثالِ، FEV_1 < 50% من القيمةِ الموقَّعةِ)
هجماتُ COPD المُتكرِّرةُ (أي هجمتانِ أو أكثر في السَّنةِ)
الاستشفاءُ بسببِ هجمةِ COPD خلالَ الأشهرِ الثَّلاثةِ الماضيةِ
العلاجُ الدَّائمُ بالأكسجين
العمر ≥ 65 سنة

الجدول (3): عواملُ الخطرِ للإنتانِ بالزَّائفةِ الزنجاريَّةِ في مرضى هجمةِ COPD الحادَّةِ [73]

الاستعمارُ المزمنُ أو العزلُ السَّابقُ للزَّائفةِ الزنجاريَّةِ من القشعِ (خاصَّةً في الـ 12 شهراً الماضيةِ)
COPD المُستبطنُ الشَّديدُ جدًّا (FEV_1 < 30% من القيمةِ الموقَّعةِ)
توسُّعُ القصباتِ على تصويرِ الصَّدرِ
استخدامُ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ واسعةِ الطَّيفِ خلالَ الأشهرِ الثَّلاثةِ الماضيةِ
الاستخدامُ المزمنُ للقشرانيَّاتِ السُّكريَّةِ الجهازيَّةِ

2-3-3- شدَّةُ الهجمةِ:

يعتمدُ تصنيفُ شدَّةِ الهجمةِ الذي اعتمدتهُ المبادرةُ العالميَّةُ لمرضِ الرِّئةِ الانسدادي المزمنِ (GOLD) على الأعراضِ والعلاماتِ الحيويَّةِ وغازاتِ الدَّمِ الشَّريانيَّةِ (ABGs) وقيم CRP (إذا تمَّ الحصولُ عليها) (الشكل 2) [3] [29].



الشكل (2): التَّقويمُ الأوَّليُّ لشدَّةِ هجمةِ COPD والمُسبِّباتِ المرضيَّةِ [29]

- **هجمةُ COPD الخفيفةُ:** زلَّةٌ تنفسيَّةٌ < 5 على مقياسٍ تناظري بصري (من 1 إلى 10) (visual analog [1–10] scale) (VAS)، معدَّلُ التَّنفُّسِ < 24/الدقيقة، معدَّلُ القلب < 95/ الدَّقيقةِ، إشباعُ الأكسجين أثناءَ الرَّاحةِ > 92% بهواءِ الغرفةِ أو على الأكسجين الموصوفِ مسبقاً وتغيُّرٌ في الإشباعِ ≥ 3% من القيمةِ القاعديَّةِ (إذا كانت معروفةً)، CRP < 10 مع/لتر (إذا تمَّ الحصولُ عليهِ). غالباً ما يكونُ العلاجُ باستخدامِ المُوسِّعاتِ القصبيَّةِ قصيرةِ المفعولِ كافياً للهجماتِ الخفيفةِ [29].
- **هجمةُ COPD متوسِّطةُ الشِّدَّةِ:** ثلاثةٌ من أصلِ خمسةٍ ممَّا يلي: زلَّةٌ تنفسيَّةٌ < 5 على VAS، معدَّلُ التَّنفُّسِ ≤ 24/الدقيقة، معدَّلُ القلب ≤ 95/ الدَّقيقةِ، إشباعُ الأكسجين أثناءَ الرَّاحةِ > 92% بهواءِ الغرفةِ أو على الأكسجين الموصوفِ مسبقاً وتغيُّرٌ في الإشباعِ > 3% من

القيمةِ القاعديَّةِ (إذا كانت معروفةً)، CRP ≤ 10 مع/لتر (إذا تمَّ الحصـــولُ عليهِ). يشـــملُ علاجُ الهجماتِ متوسِّـطةِ الشِّـدَّةِ عموماً الموسِّـعاتِ القصـبيَّةَ قصـيرةَ المفعولِ بالإضـافةِ إلى الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ و/أو القشرانيَّاتِ السكريَّةِ الفمويَّةِ [29].

- **هجمةُ COPD الشَّـديدةُ:** تسـتوفي معاييرَ الهجمةِ متوسِّـطةِ الشِّـدَّةِ مقترنةً بفرطِ ثاني أكسـيد الكربون في الدَّمِ والحماض في غازاتِ الدَّمِ الشَّـــريانيَّةِ (PaCO2 > 45 مم زئبق و PH < 7.35). يشملُ علاجُ الهجماتِ الشَّديدِ الموسِّعاتِ القصبيَّةَ قصيرةَ المفعولِ، والصَّادَّاتِ الحيويَّةَ، والقشـرانيَّاتِ السـكريَّةَ الفمويَّةَ أو الوريديَّةَ. قد تترافقُ الهجماتُ الشَّـديدةُ مع القصـور التنفسـي وتتطلَّبُ تهويةً غازيةً أو غيرَ غازيةٍ [29].

3-3-التَّشخيصُ التَّفريقي:

يجب تقويمُ مرضى COPD الذين يراجعونَ المستشفى بقصَّةِ تدهورٍ حادٍّ في الزلَّةِ التَّنفسيَّةِ من أجلِ التَّشـخيصـاتِ البديلةِ المُحتَمَلةِ، مثلَ قصـورِ القلبِ، واضـطِّراباتِ النَّظمِ، وذاتِ الرِّئةِ، والصـمَّةِ الرِّئويَّةِ، والرِّيحِ الصَّـدريَّةِ [3] [74]. تفرِّقُ الصُّـورةُ الشُّـعاعيَّةُ للصَّـدرِ بينَ عددٍ من هذهِ الاحتمالاتِ (مثلَ قصـورِ القلبِ، وذاتِ الرِّئةِ، والرِّيحِ الصَّدريَّةِ). قد تكونُ الصُّـورةُ الشُّـعاعيَّةُ الواضـحةُ للصَّـدرِ دليلاً على الصـمَّةِ الرِّئويَّةِ، خاصَّـةً عندما تكونُ الزلَّةُ التَّنفسيَّةُ ونقصُ الأكسجةِ أكثرَ بروزاً من السُّعالِ أو إنتاجِ القشعِ.

توضَّحت أهميَّةُ التفكيرِ في هذهِ التَّشخيصاتِ البديلةِ في دراسةِ تشريحِ الجثثِ لـــ 43 مريضاً يعانونَ من COPD الذينَ توفُّوا في غضـونِ 24 ساعةً من القبولِ بسببِ هجمةِ COPD [74]. كانتِ الأسبابُ الرَّئيسـيَّةُ للوفاةِ هي قصـورُ القلبِ (37%)، وذاتُ الرِّئةِ (28%)، والانصـمام الخثري الرِّئوي (21%)، وCOPD (14%).

3-3-1- قصورُ القلبِ:

يتميَّزُ قصــورُ القلبِ مع انكســارِ معاوضــةٍ حادٍّ (acute decompensated heart failure) (ADHF) بتطوُّرِ زلَّةٍ تنفسيَّةٍ حادَّةٍ مترافقةٍ بارتفاعِ ضغطِ الامتلاءِ داخلَ القلبِ مع أو بدونِ وذمةٍ رئويَّةٍ. قد يكونُ قصورُ القلبِ حديثاً أو تفاقماً لمرضٍ مزمنٍ. تشخيصُ ADHF هو تشخيصٌ سريريٌّ يعتمدُ على وجودِ مجموعةٍ من أعراضٍ وعلاماتِ قصــورِ القلبِ. في حين أنَّ نتائجَ الاســتقصــاءاتِ (مثلَ BNB، والتَّصـويرِ الشُّـعاعي للصَّـدرِ، وإيكو القلب) غالباً ما تكونُ داعمةً، إلَّا أنَّهُ لا يمكنُ الاعتمادُ على اختبارٍ واحدٍ من أجلِ التَّشخيصِ [3].

3-3-2- اضطِّراباتُ النَّظمِ:

تعدُّ اضـطراباتُ النَّظمِ، مثلَ الرَّجفانِ الأذيني، شـائعةً في مرضــى COPD، وقد تكونُ محرِّضـاً أو نتيجةً لهجمةِ COPD [3]. يمكنُ أن يكونَ تخطيطُ القلبِ الكهربائي بجانبِ السَّريرِ مشخِّصاً.

3-3-3- ذاتُ الرِّئةِ:

يمكنُ أن تتظاهرَ ذاتُ الرِّئةِ بضــيقٍ حادٍّ في التَّنفسِ، ونقصٍ في أكســجةِ الدَّمِ، وفحصٍ رئويٍّ غيرِ حاسمٍ. قد تختلفُ موجوداتُ التَّصويرِ الشُّعاعي للصَّدرِ، لكن قد تكونُ بعضُ حالاتِ ذاتِ الرِّئةِ القاعديَّةِ ثنائيَّةِ الجانبِ مشــابهةً لقصــورِ القلبِ، على الرُّغمِ من عدمِ وجودِ دليلٍ على إعادةِ توزيعِ المنطقةِ العلويَّةِ في ذاتِ الرِّئةِ. قد تشيرُ الحمَّى وزيادةُ عددِ الكريَّاتِ البيضاءِ إلى وجودِ حدثيَّةٍ خمجيَّةٍ [3].

3-3-4- الرِّيحُ الصَّدريَّةُ:

يُعدُّ COPD أحدَ عواملِ الخطرِ لحدوثِ الرِّيحِ الصَّدريَّةِ. يمكنُ أن تكونَ الزلَّةُ التَّنفسيَّةُ المتفاقمةُ إمَّا بسببِ هجمةِ COPD أو بسببِ ريحٍ صَّدريَّةٍ، ولكنَّ ألمَ الصَّدرِ الجنبيَّ الحادَّ قد يكونُ موجِّهاً نحوَ الرِّيحِ الصَّــدريَّةِ في حين أنَّ زيادةَ حجمِ القشــعِ وتقيُّحَهُ قد تشــيرُ إلى هجمةِ COPD. عادةً ما تظهرُ الرِّيحُ الصَّـدريَّةُ في الصُّـورةِ الشُّـعاعيَّةِ التَّقليديَّةِ للصَّـدرِ أو الأمواجِ فوقِ الصَّـوتيَّةِ للصَّـدرِ، على الرُّغمِ من أنَّ

النُّفاخَ الفقاعيَّ يمكنُ أن يحاكي الرِّيحَ الصَّدريَّةَ ويتطلَّبُ إجراءَ تصويرٍ مقطعيٍّ مُحوسَبٍ للصَّدرِ للتَّفريقِ [3].

3-3-5- الصمَّةُ الرِّئويَّةُ:

قد يكونُ الظُّهورُ المُفاجئُ للأعراضِ مثلَ الزلَّةِ التَّنفسيَّةِ، وألمِ الصَّدرِ الجنبي، وتسرُّعِ التَّنفُّسِ، والسُّعالِ بسببِ الصمَّةِ الرِّئويَّةِ. يرتفعُ الشَّكُّ في حدوثِ الصمَّةِ الرِّئويَّةِ في غيابِ إنتاجِ القشعِ القيحي، أو قصَّةِ إنتانٍ تنفسيٍّ علويٍّ، أو الريحِ الصَّدريَّةِ [50]. تشملُ الاستقصاءاتُ اختبارَ D-dimer، والتَّصويرَ بالأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ للطرفين السُّفليين باستخدامِ الدُّوبلر، والتصويرِ المقطعي المحوسبِ للشرايينِ الرِّئويَّةِ (CTPA).

الفصلُ الرَّابعُ: علاجُ هجمةِ COPD

4-1- تحديدُ مكانِ العلاجِ:

إنَّ أولى الخطواتِ المُهمَّةِ في التَّدبيرِ هي تحديدُ ما إذا كان المريضُ بحاجةٍ إلى دخولِ المستشفى أو يمكنُ علاجهُ بأمانٍ في المنزلِ. إذا بدا أنَّ الهجمةَ مهدِّدةٌ للحياةِ أو كانت هناكَ استطباباتٌ لدعمِ التَّهويةِ (كالقصورِ التَّنفسيّ ناقصِ الأكسجةِ أو مُفرطِ الكربون)، يجبُ إدخالُ المريضِ إلى وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ (ICU) في أسرعِ وقتٍ مُمكنٍ. من ناحيةٍ أخرى، يمكنُ تدبيرُ أكثرِ من 80% من هجماتِ COPD في المنزلِ، وأحياناً بعدَ العلاجِ الأوَّليّ في العيادةِ أو قسمِ الإسعافِ. اقتُرِحَت معاييرٌ أخرى لإدخال المريض إلى المستشفى في إرشادات المبادرة العالمية لمرضِ الرِّئةِ الانسدادي المزمنِ (GOLD) مثلَ [3]:

- الاستجابةِ غيرِ الكافيَةِ للتَّدبيرِ كمرضى خارجيّين أو في قسمِ الإسعافِ.
- ظهورِ علاماتٍ جديدةٍ (كالزُّرقةِ، أو تغيّرُ الحالةِ العقليَّةِ، أو الوذمةِ المحيطيَّةِ).
- زيادةٍ ملحوظةٍ في شدَّةِ الأعراضِ فوقَ الخطِّ القاعديّ (مثل بدايةٍ جديدةٍ لزلَّةٍ تنفسيَّةٍ أثناءَ الرَّاحةِ) مصحوبةٍ بزيادةِ مُتطلَّباتِ الأكسجينِ.
- علاماتِ الشِّدَّةِ التَّنفسيَّةِ (مثلَ استخدامِ العضلاتِ التَّنفسيَّةِ الإضافيَّةِ أو حركاتِ جدارِ الصَّدرِ العجائبيَّةِ أو كليهما)
- الأمراضِ المُرافقةِ الخطيرةِ بما في ذلك ذاتُ الرِّئةِ، اللانظميَّاتُ القلبيَّةُ، أو قصورُ القلبِ، أو الدَّاءُ السُّكريُّ، أو القصورُ الكلويُّ أو القصورُ الكبديُّ.
- عدمِ الاستقرارِ الهيموديناميكي
- الرِّعايةِ غيرِ الكافيةِ في المنزلِ

تضمَّنتِ الإرشاداتُ السَّابقةُ أيضاً التَّحدُّدَ الشَّديدَ في الجريانِ الهوائي، وسوابقَ الهجماتِ المتكرِّرةِ أو الشَّـــديدةِ كعواملٍ مُرتبطةٍ بزيادةِ خطرِ الهجماتِ الشَّـــديدةِ. يمكنُ أيضـــاً أخذُ هذهِ العواملِ في الاعتبارِ عندَ فرزِ مرضى COPD لدخولِ المُستشفى.

2-4- علاجُ هجمةِ COPD في المنزلِ:

يشملُ العلاجُ في المنزلِ عموماً تكثيفَ العلاجِ بالمُوسِّعاتِ القصـبيَّةِ وبدءَ دورةٍ من القشرانيَّاتِ السُكريَّةِ الفمويَّةِ، تُضَافُ الصَّادَّاتُ الحيويَّةُ الفمويَّةُ بناءً على الخصائصِ الفرديَّةِ [75].

2-4-1- الموسِّعاتُ القصبيَّةُ قصيرةُ المفعولِ:

وهي تشملُ مُقلِّداتِ بيتَّا الأدرينالينيَّةِ والمضادَّاتِ الموسكارينيَّةِ.

- **مُقلِّداتُ بيتَّا الأدرينالينيَّةِ:**

تُعدُّ مقلِّداتُ بيتَّا قصـــيرةُ المفعولِ (short-acting beta agonists) (SABA) الإنشـــاقيَّةُ (مثلَ ألبوتيرول، ليفألبوتيرول) حجرَ الأســاسِ للعلاجِ بســببِ ســرعةِ بدءِ تأثيرها وفعاليَّتِها في إحداثِ توســيعٍ قصبيّ. عادةً ما تُعطى SABA عبرَ بخَّاخاتٍ مضبوطةِ الجرعةِ (Metered dose inhaler) (MDI) ويمكن مشـاركتها بمضـادٍّ موسـكاريني قصـيرِ المفعولِ (short-acting muscarinic-antagonist) (SAMA) (مثلَ إبراتروبيوم) عبرَ بخَّاخةِ الرَّذاذِ الدَّقيقِ (soft mist inhaler) (SMI) [3].

في بعض الأحيانِ، يمكنُ لمرضـى COPD الذين يعانونَ من مرضٍ أكثرِ شـدَّةً أو الذينَ لديهم صـعوبةٌ في استخدامِ البخَّاخاتِ تلقِّي ألبوتيرول أو ليفألبوتيرول عن طريقِ الإرذاذِ في المنزلِ. الجرعةُ المُعتادةُ من ألبوتيرول للإرذاذِ هي 2.5 مغ (تُمدَّدُ إلى 3 مل بمحلول ملحي عادي معقَّم). بالنِّسبةِ لهجماتِ COPD، يمكنُ تكرارُ هذهِ الجرعةِ كلَّ 20 إلى 60 دقيقة لمرَّتين أو ثلاثِ مرَّاتٍ ثمَّ كلَّ سـاعتين إلى أربع سـاعاتٍ حسبَ الحاجة بناءً على استجابةِ المريضِ. تتراوح جرعات ليفألبوتيرول للإرذاذِ من 0.63 إلى 1.25 مغ

(ممدَّدة إلى 3 مل) وتُعطَى على نفسِ الفتراتِ الزمنيَّةِ المذكورةِ في ألبوتيرول. لم تجِد معظمُ الدِّراساتِ فرقاً مهمَّاً في طريقةِ إعطاءِ مقلِّداتِ بيتَّا الأدرينالِيَّةِ سواءً عبرَ البخَّاخاتِ أو أجهزة الإرذاذِ. يمكنُ مشاركةُ إرذاذِ ألبوتيرول مع إبراتروبيوم [76].

- **المضادَّاتُ الموسكارينيَّةُ:**

مثلَ إبراتروبيوم، وهو مضادٌّ موسكارينيٌّ قصيرُ المفعولِ (SAMA)، وغالباً ما يُستخدَم بالمشاركةِ مع SABA. عموماً، لا يُستَخدَمُ إبراتروبيوم كعلاجٍ وحيدٍ نظراً إلى لوقتِ الأطولِ الذي يحتاجهُ لبدءِ التَّأثيرِ مقارنةً بـــ SABA. الجرعةُ المُعتادَةُ من إبراتروبيوم في الهجمةِ الحادَّةِ هي بخَّتانِ عبرَ بخَّاخةِ MDI كلَّ أربعِ إلى ستِّ ساعاتٍ. الجرعاتُ المُعتادةُ من مشاركةِ ألبوتيرول مع إبراتروبيوم عبرَ بخَّاخةِ SMI هي بخَّتانِ كلَّ أربعِ إلى ستِّ ساعاتٍ. عند إعطائه عن طريقِ الإرذاذِ، تكونُ جرعةُ إبراتروبيوم 0.5 مغ/2.5 مل كلَّ 6 إلى 8 ساعات. وبدلاً من ذلك، يمكنُ دمجُ إبراتروبيوم 0.5 مغ/2.5 مل مع ألبوتيرول 2.5 مغ/0.5 مل (إجمالي 3 مل). يأتي الدَّليلُ على إضافةِ SAMA إلى SABA من عددٍ قليلٍ من الدِّراساتِ التي أدَّى فيها العلاجُ المُركَّبُ إلى إحداثِ توسيعٍ قصبيٍّ يزيدُ عن ذلكَ الذي حقَّقهُ أيٌّ من الدَّواءين لوحدهِ في مرضى هجمةِ COPD أو COPD المُستقرِّ. ومعَ ذلك، فإنَّ هذهِ النَّتيجةَ لم تكن موحَّدةً، ولم تجد دراساتٌ أخرى تأثيراً إضافيَّاً في هجمةِ COPD [77].

2-4-2- متابعةُ استخدامِ الموسِّعاتِ القصبيَّةِ طويلةِ المفعولِ أثناءَ الهجمةِ:

في حين أنَّ متابعةَ العلاجِ المُستمرِّ باستخدامِ مقلِّداتِ بيتا طويلةِ المفعولِ (long-acting beta agonists) (LABA) أو المضادَّاتِ الموسكارينيَّةِ طويلةِ المفعولِ (long-acting muscarinic-antagonist) (LAMA) لم تُدرَس بشكلٍ مُحدَّدٍ، فإنَّ استراتيجيَّةَ المُبادرةِ العالميَّةِ لمرضِ الرِّئةِ الانسدادي المزمن (GOLD) توصي بمواصلتها [3].

2-4-3- القشرانيَّاتُ السُّكريَّةُ الفمويَّةُ:

بالنِّسبة للمرضى المُعالَجين في المنزلِ الذين يعانونَ من هجمةِ COPD مترافقةٍ بزلَّةٍ تنفسيَّةٍ تعيقُ الأنشطةَ اليوميَّةَ، يبدو أنَّ العلاجَ بالقشرانيَّاتِ السُّكريَّةِ الجهازيَّةِ لهُ تأثيرٌ صغيرٌ ولكنَّهُ مفيدٌ مع تقليلٍ في معدَّلِ النَّكسِ. من المرجَّحِ أن يستفيدَ المرضى الذين يعانونَ من ارتفاعِ عددِ الخلايا الحمضةِ في وقتِ الهجمةِ [78]. تقترحُ المبادئُ التَّوجيهيَّةُ الحاليَّةُ استخدامَ جرعةٍ تعادلُ بريدنيزون 40 مغ يوميَّاً لمدَّةِ 5 إلى 14 يوماً [3]. قد يستفيدُ المرضى في بعضِ الأحيانِ من جرعةٍ أعلى أو شوطٍ علاجيٍّ أطول اعتماداً على شدَّةِ الهجمةِ والاستجابةِ لأشواطٍ سابقةٍ من القشرانيَّاتِ السُّكريَّةِ.

2-4-4- الصَّادَّاتُ الحيويَّةُ:

من أجلِ تعظيمِ الاستفادةِ من العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ، يوصي عددٌ ا من إرشاداتِ الممارسةِ السَّريريَّةِ بالعلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ فقط للمرضى الذين يُرجَّحُ إصابتهم بخمجٍ جرثوميٍّ أو مرضٍ شديدٍ. توصي إرشادات GOLD بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ لمرضى COPD الشَّديدِ أو الشَّديدِ جدَّاً الذين يعانون من هجمةٍ حادَّةٍ مع زيادةٍ في السُّعالِ وتقيُّحِ القشعِ [3]. يجبُ أن يستهدفَ نظامُ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الأوليُّ الجراثيمَ المُمرضةَ (المستدميَةَ النزليَّةَ، والموراكسيلا النزليَّةِ، والعقديَّاتِ الرِّئويَّةِ في معظم المرضى) وأن يأخُذَ في الاعتبارِ الأنماطَ المحليَّةَ لمقاومةِ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ [77].

3-4-علاجُ هجمةِ COPD في المستشفى:

على غرارِ التَّدبيرِ في المنزلِ، تشملُ المكوِّناتُ الرئيسيَّةُ للتَّدبيرِ داخلَ المستشفى لهجمةِ COPD معاكسةَ تَحدُّدِ الجريانِ الهوائيِّ باستخدامِ المُوسِّعاتِ القصبيَّةِ قصيرةِ المفعولِ الإنشاقيَّةِ والقشرانيَّاتِ السُّكريَّةِ الجهازيَّةِ، وعلاجَ الإنتانِ، وضمانَ الأكسجةِ الكافيَةِ، وتجنُّبَ التَّنبيبِ والتَّهويَةِ الميكانيكيَّةِ. تتمثَّلُ الأهدافُ الأخرى للرِّعايَةِ في منعِ اختلاطاتِ قلَّةِ الحركةِ كالانصمامِ الخثري، وتحسينِ الحالةِ التَّغذويَّةِ، ومساعدةِ المرضى الذين يدخِّنونَ على الإقلاعِ عن التَّدخينِ [77].

بالنِّسبةِ للمرضى الذين يُقبَلونَ في المستشفى، تُصنَّفُ شدَّةُ الهجمةِ بناءً على العلاماتِ السَّريريَّةِ [3]:

- **لا قصورٌ تنفسيٌّ**: معدَّلُ التَّنفُّسِ ≥ 24/ الدَّقيقة، معدَّلُ القلب < 95/الدقيقة، عدمُ استخدامِ العضلاتِ التَّنفسيَّةِ الإضافيَّةِ، لا تغيُّرَ في الحالةِ العقليَّةِ، إشباعُ الأكسجين النَّبضي 88-92% مع قناع فنتوري 24 إلى 35% أكسجين مستنشق (أو ما يعادله)، لا فرط ثاني أكسيد الكربون في الدَّم.
- **قصورٌ تنفسيٌّ غيرُ مُهدِّدٍ للحياةِ**: معدَّلُ التَّنفُّسِ > 24/ الدَّقيقة، استخدامُ العضلاتِ التَّنفسيَّةِ الإضافيَّةِ، لا تغيُّرَ في الحالةِ العقليَّةِ، إشباعُ الأكسجين النَّبضي 88-92% مع قناع فنتوري 24 إلى 35% أكسجين مستنشق (أو ما يعادله)، الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون في الدَّمِ الشَّرياني 50 – 60 مم زئبق أو مرتفعٌ عن القيمةِ القاعديَّةِ.
- **قصورٌ تنفسيٌّ مُهدِّدٌ للحياةِ**: معدَّلُ التَّنفُّسِ > 24/ الدَّقيقة، استخدامُ العضلاتِ التَّنفسيَّةِ الإضافيَّةِ، تغيُّرٌ حادٌّ في الحالةِ العقليَّةِ، الحاجةُ إلى جزءٍ كسري للأكسجين المستنشق (fraction of inspired oxygen) (FiO2) ≤ 40% للحفاظِ على إشباعِ الأكسجين النَّبضي 88-92%، الضغطُ الجزئيُّ لثاني أكسيد الكربون في الدَّمِ الشَّرياني > 60 مم زئبق أو مرتفعٌ عن القيمةِ القاعديَّةِ أو مترافقٌ مع حماض (PH ≤ 7.25).

3-4-1- العلاجُ بالموسِّعاتِ القصبيَّةِ:

يوصى بأن يتلقَّى جميعُ مرضى هجمةِ COPD علاجاً سريعاً باستخدامِ مقلِّداتِ بيتا قصيرةِ المفعول (SABA) مثل ألبوتيرول أو ليفألبوتيرول [3]. يُقتَرَحُ أيضاً استخدامُ مشاركةٍ بين SABA والمضَّادَّاتِ الموسكارينيَّةِ قصيرةِ المفعول (SAMA) مثلَ إبراتروبيوم، استناداً إلى فائدةِ العلاجِ المُزدوجِ في COPD المستقرِّ [3].

- **مشاركةُ SABA مع SAMA:** عندَ دمجهِ مع ألبوتيرول للإرذاذ، يتمُّ خلطُ إبراتروبيوم 0.5 مغ مع ألبوتيرول 2.5 مغ في 3 مل ويُعطى كلَّ ساعةٍ لمرَّتين أو ثلاثِ مرَّاتٍ ثمَّ كلَّ ساعتين إلى أربع ساعات حسبَ الحاجةِ. بدلاً من الإرذاذِ، يمكنُ استخدامُ بخَّاخاتِ الرَّذاذِ الدَّقيقِ (SMI) التي تحوي مشاركةَ إبراتروبيوم-ألبوتيرول بمعدَّلِ بخَّةٍ واحدةٍ كلَّ 20 إلى 60 دقيقة تقريباً لمرَّتين إلى ثلاثِ مرَّاتٍ ثم كلَّ ساعتين إلى أربع ساعات حسبَ الحاجةِ، وفقاً للاستجابةِ للعلاجِ [79]. من الواضحِ أنَّ مشاركةَ إبراتروبيوم-ألبوتيرول تتفوَّقُ على ألبوتيرول وحده في COPD المُستقرِّ، ولكنَّ الدِّراساتِ في الهجماتِ الحادَّةِ محدودةٌ [77].
- **العلاجُ بـــــ SABA وحده:** الجرعاتُ النَّموذجيَّةُ من ألبوتيرول في هذهِ الحالة هي 2.5 مغ (ممدَّدةٌ إلى 3 مل بمحلول ملحي عادي مُعقَّم) عن طريقِ جهازِ الإرذاذِ أو بخَّةٌ واحدةٌ أو اثنتين (في أغلب الأحيانِ اثنتين، وأحياناً أربعة، 90 مكغ لكلِّ بخَّة) بواسطةِ البخَّاخاتِ MDI بفاصلِ 20 إلى 60 دقيقة لمرَّتين إلى ثلاثِ مرَّاتٍ، ثمَّ كل ساعتين إلى أربعِ ساعاتٍ حسبَ الحاجةِ، وفقاً للاستجابةِ للعلاجِ [3]. يُعطَى ليفألبوتيرول بجرعاتٍ متكافئةٍ (أي 1.25 مغ في 3 مل من محلول ملحي معقَّمٍ للإرذاذ و45 مكغ لكلِّ بخَّةٍ عبرَ البخاخات MDI). على الرُّغمِ من الأدلَّةِ التي تُشيرُ إلى أنَّ البخاخات MDI لها فعاليَّةٌ مساويةٌ للإرذاذِ أثناء هجمةِ COPD، يُفضِّلُ عددٌ من الأطباءِ العلاجَ بالإرذاذِ على افتراضِ أنَّه يوصلُ الدَّواءَ بشكلٍ أكثرَ موثوقيَّةً إلى الطَّريقِ الهوائي [3].

3-4-2- متابعةُ استخدامِ الموسِّعاتِ القصبيَّةِ طويلةِ المفعولِ:

في حين أنَّ متابعةَ العلاجِ المُستمرِّ باستخدامِ مقلِّداتِ بيتا طويلةِ المفعولِ (LABA) أو المضادَّاتِ الموسكارينيَّةِ طويلةِ المفعولِ (LAMA) لم تُدرَس بشكلٍ مُحدَّدٍ، فإنَّ استراتيجيَّةَ المُبادرةِ العالميَّةِ لمرضِ الرِّئةِ الانسدادي المزمن (GOLD) توصي بمواصلتها [3].

3-4-3- القشرانيَّاتُ السُّكريَّةُ الجهازيَّةُ:

- **طريقُ الإعطاءِ:** تُمتَصُّ القشرانيَّاتُ السُّكريَّةُ الفمويَّةُ بسرعةٍ (تصلُ إلى مستوياتها المصليَّةِ الأعظميَّةِ بعد ساعةٍ واحدةٍ من الابتلاع) مع توافرٍ بيولوجيٍّ كاملٍ تقريباً وتبدو فعّالةً بنفسِ قدرِ القشرانيَّاتِ السُّكريَّةِ الوريديَّةِ لعلاجِ معظمِ هجماتِ COPD. مع ذلكَ، تُعطى القشرانيَّاتِ السُّكريَّةِ الوريديَّةُ عادةً للمرضى الذين يتظاهرون بهجمةٍ شديدةٍ، أو الذين لم يستجيبوا للقشرانيَّاتِ السُّكريَّةِ الفمويَّةِ في المنزل، أو الذين لا يستطيعونَ تناولَ الأدويَةِ الفمويَّةِ، أو الذين قد يعانونَ من ضعفِ الامتصاصِ بسبب انخفاضِ التَّرويَةِ الحشويَّةِ (كالصَّدمةِ) [80].
- **الجرعةُ:** لم تُحدَّد الجرعةُ المُثلى من القشرانيَّاتِ السُّكريَّةِ الجهازيَّةِ لعلاجِ هجمةِ. تنصحُ إرشاداتُ GOLD باستخدامِ ما يعادلُ 40 مغ بريدنيزون مرَّةً واحدةً يوميَّاً لمعظمِ حالاتِ هجمةِ COPD. تتراوحُ الأنظمةُ العلاجيَّةُ المُستخدمةُ بكثرةٍ من 30-60 مغ بريدنيزون مرةً واحدةً يوميَّاً إلى 60-125 مغ ميثيل بريدنيزولون مرَّتين إلى أربعِ مرَّاتٍ يوميَّاً، اعتماداً على شدَّةِ الهجمةِ [3].
- **المُدَّةُ:** لم تُحدَّد المدَّةُ المُثلى للعلاجِ بالقشرانيَّاتِ السُّكريَّةِ الجهازيَّةِ بشكلٍ واضحٍ وتعتمدُ غالباً على شدَّةِ الهجمةِ والاستجابةِ الملحوظةِ للعلاج. تقترحُ إرشاداتُ GOLD إعطاءَ القشرانيَّاتِ السُّكريَّةِ (مثل بريدنيزون 30 إلى 40 مغ/يوم) لمدَّةِ خمسةِ أيَّامٍ [3]، بينما تقترح إرشاداتُ الجمعيَّةِ التنفسيَّةِ الأوروبيَّةِ (European Respiratory Society) (ERS)/جمعيَّةِ أمراضِ الصَّدرِ الأمريكيَّةِ (American thoracic Society) (ATS) دورةَ علاجٍ لمدَّةِ 14 يوماً [76]. بالتَّالي، تبدو المدَّةُ من 5 إلى 14 يوماً معقولةً.
- **الفعاليَّةُ:** عندَ إضافةِ القشرانيَّاتِ السُّكريَّةِ الجهازيَّةِ إلى المُوسّعاتِ القصبيَّةِ الموصوفةِ أعلاه، تعملُ على تحسينِ الأعراضِ ووظيفةِ الرِّئةِ، وتقليلِ مدَّةِ الإقامةِ في المستشفى. في مراجعةٍ منهجيَّةٍ وتحليلٍ تلويٍّ لتسعِ دراساتٍ، قلّلت القشرانيَّاتُ السُّكريَّةُ الجهازيَّةُ من خطرِ فشلِ العلاجِ بأكثرَ من 50% مقارنةً بالسواغ، ومن خطرِ النَّكسِ بعدَ شهرٍ. أظهرَ FEV_1 تحسُّناً كبيراً في

مجموعةِ القشرانيَّاتِ السُكريَّةِ بعد 72 ساعةٍ من البدءِ، ولكن ليسَ بعد تلكَ النقطةِ الزَّمنيَّةِ. كانت الإقامةُ في المستشفى أقصرَ بشكلٍ ملحوظٍ مع العلاجِ بالقشرانيَّاتِ السُكريَّةِ. حدثت زيادةُ خطرِ ارتفاعِ سكر الدَّمِ بشكلٍ ملحوظٍ مع القشرانيَّاتِ السُكريَّةِ مقارنةً بالسُواغِ [80].

3-4-4- الصَّاداتُ الحيويَّةُ ومضادَّاتُ الفيروسات:

توصي معظمُ إرشاداتِ المُمارسةِ السريريَّةِ باستخدامِ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ لمرضى الهجمةِ المتوسِّطةِ إلى الشَّديدةِ الذي يتطلَّبون دخولَ المستشفى. لم يحدَّد نظامُ الصَّاداتِ الحيويَّةِ الأمثلِ لعلاجِ هجمةِ COPD. تَستخدِمُ معظمُ المؤسَّساتُ نهجَ "تصنيفِ الخطرِ" عندَ اختيارِ العلاجِ الأوَّلي بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ، وتقديمِ صادَّاتٍ حيويَّةٍ واسعةِ الطَّيفِ للمرضى المعرَّضينَ لخطرِ الإصابةِ بالجراثيمِ المُقاوِمَةِ. يوصى بالعلاجِ المضَّادِ للفيروساتِ للمرضى مع أدلَّةٍ سريريَّةٍ ومخبريَّةٍ على خمجِ الأنفلونزا والذين يحتاجون إلى دخولِ المستشفى بسببِ الهجمةِ [3].

3-4-5- الرِّعايَةُ الدَّاعمةُ:

تشملُ الرِّعايَةُ الدَّاعمةُ للمرضى المقبولين في المستشفى بسببِ هجمةِ COPD واحداً أو أكثرَ من العلاجاتِ التَّاليةِ [3] [77]:

- **الإقلاعُ عن تدخينِ السَّجائرِ**: قد يوفِّرُ الاستشفاءُ فرصةً للمرضى الذين يستمرُّون في التَّدخين للتَّحرُّكِ نحوَ الإقلاع عن التَّدخين.
- **الوقايةُ من الانصمامِ الخثري**: يزيدُ الاستشفاءُ بسببِ هجمةِ COPD من خطرِ الإصابةِ بالخثارِ الوريديّ العميقِ والصَّمَّةِ الرئويَّةِ.
- **الدَّعمُ الغذائيُ**: قد يكونُ للمُكمِّلاتِ الغذائيَّةِ الفمويَّةِ بعضُ الفوائدِ في معدَّلِ التَّحسُّنِ في وظائفِ الرئةِ أثناءَ هجمةِ COPD الحادَّةِ.

3-4-6- العلاجُ بالأكسجين:

هو عنصـرٌ حاسـمٌ في العلاجِ الحادِّ. بسـببِ خطرِ زيادةِ فرطِ ثاني أكسـيد الكربون في الدَّمِ مع الأكسـجين الإضـافي، يجب أن يكونَ إشـباعُ الأكسـجين النَّبضـي الهدفيُّ 88 إلى 92% أو الضَّـغطُ الجزئيُّ للأكسـجينِ الشَّرياني (PaO2) (partial pressure of oxygen in the arterial blood) 60 إلى 70 مم زئبق. هناكَ عددٌ من الأجهزةِ المُتاحةِ لتوصيلِ الأكسجين الإضافيِّ أثناءَ الهجمةِ [77]:

- أقنعةُ فنتوري (Venturi) هي الوسيلةُ المُفضَّلةُ لتوصيلِ الأكسجين لأنَّها تسمحُ بتوصيلِ جزءِ الأكسـجين في الهواءِ المُستنشَق (FiO2) بنسبة 24%، أو 28%، أو 31%، أو 35%، أو 40%، أو 60%.
- يمكنُ أن تُوفِّرَ القُنيَّةُ الأنفيَّةُ معدَّلاتِ تدفُّقٍ تصـلُ إلى ستَّةِ ليتراتٍ في الدَّقيقةِ مع FiO2 مرافقٍ حوالي 40%. هي أكثرُ راحةً وملاءمةً للمريض، خاصَّةً أثناءَ التَّغذيَةِ الفمويَّةِ.
- عندَ الحاجةِ إلى FiO2 أعلى، يمكن أن توفِّرَ أقنعةُ الوجهِ البسـيطةُ FiO2 حتى 55% باستخدام معدَّلاتِ تدفُّقٍ من 6 إلى 10 لتراتٍ في الدَّقيقةِ.
- يمكنُ للأقنعةِ غيرِ القابلةِ لإعادةِ التنفُّسِ المزوَّدةِ بخزَّانٍ، وصـمَّاماتٍ أحاديَّةَ الاتجاهِ، وسُـدادٍ محكمٍ للوجه أن توفِّرَ FiO2 يصـلُ إلى 90%، ولكنَّها ليسـت ضـروريَّةً بشـكلٍ عامٍّ في هذا السياقِ.

3-4-7- التَّهويةُ الميكانيكيَّةُ:

قد تكونُ هناكَ حاجةٌ لدَعمِ التَّهويَةِ لمرضـى هجمةِ COPD الأكثرِ شـدَّةً، كالحالاتِ التي تتميَّز بزلَّةٍ تنفسيَّةٍ شـديدةٍ مع علاماتٍ سريريَّةٍ لتعبِ العضـلاتِ التنفسيَّةِ، أو زيادةِ عملِ التَّنفُّسِ، أو كليهما، وكذلكَ الحُماضِ التَّنفسـيِّ (PH ≤ 7.35 والضَّـغطِ الجزئي لثاني أكسـيد الكربون في الدَّمِ الشَّـرياني ≤ 45 مم زئبق).

التهويةُ غيرُ الغازيَةِ (non-invasive ventilation) (NIV): المعروفةُ أيضاً باسمِ التَّهويةِ بالضَّغطِ الإيجابيّ غيرِ الغازيةِ وهي التَّهويةُ الميكانيكيَّةُ التي يتمُّ توفيرها من خلالِ واجهةٍ غيرِ غازيةٍ، مثل قناعِ الوجهِ أو قناعِ الأنفِ أو الشَّوكاتِ الأنفيَّةِ. تُحسِّنُ NIV العديدَ من النَّتائجِ السَّريريَّةِ وهي الطَّريقةُ المُفضَّلةُ لدعمِ التَّهويةِ في العديدِ من مرضـــى هجمةِ COPD.لم تُحدَّد الإعداداتُ الأوليَّةُ المُثلى للتَّهويةِ غيرِ الغازيةِ. تتمثَّلُ الطَّريقةُ المعقولةُ في بدءِ NIV في وضـــعِ التَّشـــغيلِ المُحرَّضِ عفويَّاً مع معدَّلِ تنفسٍ احتياطيّ، وضـــغطِ شـــهيقيّ من 8 إلى 12 سـم ماء، وضـــغطِ زفيريّ من 3 إلى 5 سـم ماء. يتمُّ زيادةُ ضـــغطِ الشَّـــهيقِ تدريجيَّاً حســـبَ الحاجةِ للتَّخفيفِ من الزلَّةِ التَّنفســـيَّةِ والتَّزامنِ الجيِّد بين المريضِ وجهازِ التَّهويةِ [77].

التَّهويةُ الغازيةُ: تتطلَّبُ الوصولَ إلى الرُّغامى، عادةً عبر أنبوبٍ رغاميّ. على الرُّغمِ من أنَّ هذهِ الطَّريقةَ مرتبطةٌ بعددٍ من الاختلاطاتِ، إلَّا أنَّ استطباباها صارمٌ للغايةِ (الجدول 4) [77].

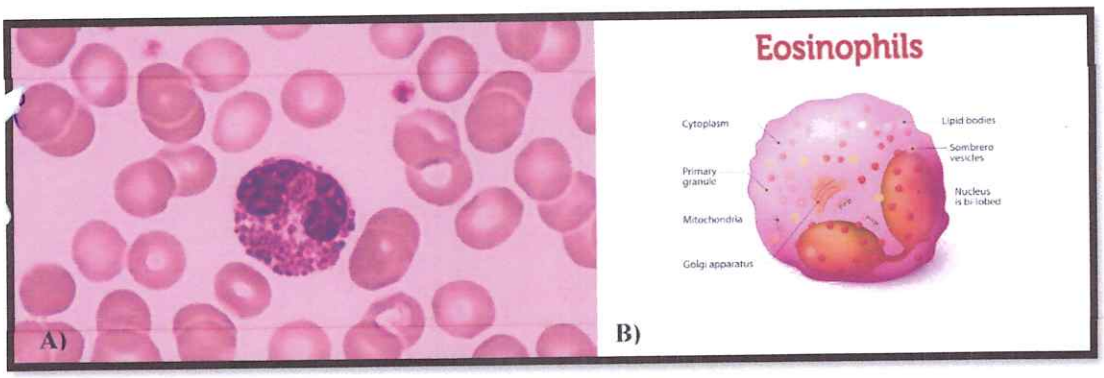
الجدول (4): استطباباتُ التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ الغازيةِ في هجمةِ COPD [77]

عدمُ القدرةِ على تحمُّلِ التَّهويةِ غيرِ الغازيةِ (NIV) أو فشلُ NIV
توقُّفُ القلبِ أو التَّنفسِ
توقُّفُ التَّنفسِ مع فقدانِ الوعي أو اللُّهاثُ للحصولِ على الهواء
انخفاضُ الوعي، والتَّهيُّجُ النَّفسي الذي لا يمكنُ السَّيطرةُ عليه سيطرةً كافيةً عن طريقِ التَّخديرِ
الاستنشاقُ الكبيرُ
عدمُ القدرةِ على إخراجِ المفرزاتِ التَّنفسيَّةِ
معدَّلُ ضرباتِ القلبِ < 50/الدقيقة مع فقدانِ اليقظة
عدمُ الاستقرارِ الهيموديناميكي الشَّديدُ دونَ الاستجابةِ للسَّوائلِ والأدويةِ الفعَّالةِ وعائيَّاً
اضطراباتُ النَّظمِ البطينيَّةُ الشَّديدةُ
نقصُ أكسجةِ الدَّمِ الذي يُهدِّدُ الحياةَ لدى المرضى غيرِ القادرين على تحمُّلِ التَّهويةِ غيرِ الغازيةِ

الفصلُ الخامسُ: الخلايا الحَمِضةُ في هجمةِ COPD

5-1- الخلايا الحَمِضةُ (Eosinophils):

الخلايا الحَمِضـــةُ هي خلايا مُحبَّبةٌ مُشـــتقَّةٌ من نقي العظم تلعبُ دوراً مُهمَّاً في الفزيولوجيا المرضـيَّةِ لمجموعةٍ واسـعةٍ من الحالاتِ، بما في ذلك الرَّبو، والأمراضُ المرتبطةُ بالحسـاسـيَّةِ، وأخماجُ الدِّيدانِ الطُّفيليَّةِ. تُعدُّ الخلايا الحَمِضـةُ فريدةً من نوعها بينَ كريَّاتِ الدَّمِ البيضـاءِ في الدَّورانِ الدَّموي في قدرتها الهائلةِ على إنتاجِ مجموعةٍ متنوِّعةٍ من الوسائطِ، بما في ذلك البروتيناتُ الحبيبيَّةُ، والسيتوكيناتُ، والمُنتجاتُ المُؤكسِـدةُ، والإنزيماتُ. يبلغُ قطرُ الخلايا الحَمِضـةِ البشـريَّةِ حوالي 8 ميكرومتر وتُحدَّدُ منَ خلال نواتها ثنائيَّةِ الفصـوصِ، وتلوُّنها باللَّونِ الوردي بالأيوزين والحُبيباتِ السـيتوبلازميَّةِ المُميَّزةِ (الشـكل 3) [81].



الشكل (3): لطاخةُ دمٍ محيطيَّةٍ بالتَّكبيرِ العالي (A)، في منتصفِ السَّاحةِ، تَظهرُ واحدةٌ من الخلايا الحَمِضةِ ذاتُ نواةٍ ثنائيَّةِ الفصوصِ وعددٍ من الحُبيباتِ السيتوبلازميَّةِ ورديَّةِ اللون. منظرٌ ترسيميٌّ لمكوِّناتِ الخليَّةِ الحمضةِ (B) [81]

وُصِفَت الخلايا الحَمِضةُ لأوَّلِ مرَّةٍ من قِبَلِ Paul Ehrlich في عام 1879 بعدَ اكتشافِ خلايا محتويَةٍ على حُبيباتٍ ولها ألفةٌ للتَّلوينِ بالأيوزين. تنشأُ الخلايا الحَمِضـةُ من الخلايا الجذعيَّةِ لنقي العظمِ

استجابةً للتَّحفيزِ بواسطةِ عاملِ تحفيز مستعمرة الخلايا المحببة (GM-CSF)، وإنترلوكين-3، وإنترلوكين-5 [81]. تمثِّلُ الخلايا الحَمِضةُ أقلَّ من 5% من إجمالي كريَّاتِ الدَّمِ البيضاءِ، وعادةً ما تقضي أقلَّ من 18 ساعةً في الدَّورانِ الدَّموي قبل أن تستقرَّ في الغالبِ في الأمعاءِ الدَّقيقةِ من السَّبيلِ الهضمي ولُبِّ الغدَّةِ التيموسيَّةِ. يتمُّ التَّحكُّمُ في انتشارِ الخلايا الحَمِضةِ، وتنشيطِها، وارتشاحِها بالأنسجةِ، وبقائها عبرَ وسائطِ التهابيَّةٍ من النمط الثاني مثل إنترلوكين-4، وإنترلوكين-5، وإنترلوكين-13، و eotaxins [81].

تحتوي الخلايا الحَمِضةُ البشريَّةُ على أربعةِ بروتيناتٍ أساسيَّةٍ مُخزَّنةٍ في حُبيباتٍ ثانويَّةٍ (البروتينُ القاعديُّ الرَّئيسيُّ، وبيروكسيداز الخلايا الحَمِضةِ، وبروتين الخلايا الحَمِضةِ الكاتيوني، والذِّيفانُ العصبيُّ المُشتقُّ من الخلايا الحَمِضةِ)، والتي توفِّرُ دفاعاً للمُضيف ضدَّ الإنتانِ الطُّفيلي [82]. تعملُ هذهِ البروتيناتُ أيضاً على تعزيزِ التَّصفيَةِ الجرثوميَّةِ والفيروسيَّةِ، على الرُّغمِ من أنَّ مدى هذه الأدوارِ في البشرِ، على عكسِ النَّماذجِ الحيوانيَّةِ، غيرُ واضحٍ [81] [82].

يمكنُ أن تتسبَّبَ بروتيناتُ الحبيباتِ المُشتقَّةُ من الخلايا الحَمِضةِ في أذيَّةِ الأنسجةِ وإعادةِ نمذجتها، حيثُ أنَّ بيروكسيداز الخلايا الحَمِضةِ يؤدِّي إلى تغيُّراتٍ في الخصائصِ الفيزيائيَّةِ والكيميائيَّةِ للقشع الذي يكمنُ وراءَ الانسدادِ المخاطي للطَّريق الهوائي [83].

2-5- الخلايا الحَمِضَةُ في COPD:

حظيَ التَّباينُ في أنماطِ الالتهابِ في COPD مؤخَّراً باهتمامٍ كبيرٍ. يرتبطُ الاهتمامُ المتزايدُ في تحديدِ أنماطِ الالتهابِ ارتباطاً وثيقاً بمفهومِ السِّماتِ القابلةِ للعلاجِ، أي مظاهرُ المرضِ التي يمكنُ أن تكونَ هدفاً لتدخُّلٍ علاجيٍّ مُخصَّصٍ. يمكنُ أن تكونَ هذهِ الأهدافُ متشابهةً في أمراضٍ مختلفةٍ، وسيسمحُ تحديدها بعلاجٍ نوعيٍّ لأولئكَ المرضى الذين سيحصلونَ على أكبرِ فائدةٍ.

اقتُرِحَ التهابُ الطرقِ الهوائيّة بالخلايا الحَمِضةِ، وهو مظهرٌ نموذجيٌّ للربو، كصفةٍ قابلةٍ للعلاجِ في بعض مرضى COPD. تُلاحَظُ هذا النَّمطُ الالتهابيُّ لدى 32-40% من مرضى COPD إمَّا نتيجةً لوجودِ ربو متزامن أو آليَّات غير مفهومةٍ جيّداً قد تؤدّي إلى فرطِ الخلايا الحَمِضةِ في الطريقِ الهوائي في مرضى COPD دونَ أيّ مظاهرٍ ربويَّةٍ [6] [7] [8] في العقدين الماضيين، بحثَ عددٌ من الدِّراساتِ في التهابِ الطريقِ الهوائيّ بالخلايا الحَمِضةِ في COPD كهدفٍ واعدٍ للعلاج بالستيروئيداتِ القشريَّةِ الإنشافيهِ (ICS). وُجِدَ أنَّ معايرةَ العلاجِ بالستيروئيداتِ القشريَّةِ الإنشاقيَّةِ بحيثِ يكونُ الهدفُ هو إعادةُ الخلايا الحَمِضةِ في القشعِ إلى الطَّبيعي في COPD قد أدَّت إلى انخفاضِ معدَّلِ الهجماتِ الحادَّةِ [84]. ومعَ ذلكَ، فإنَّ تحليلَ القشعِ غيرُ متاحٍ على نطاقٍ واسعٍ ويتطلَّبُ خبرةً فنيَّةً نوعيَّةً. لذلكَ، قُوِّمَ عددُ الخلايا الحَمِضةِ في الدَّمِ المحيطي كواسمٍ حيويٍّ بديلٍ لالتهابِ الطريقِ الهوائيّ بالخلايا الحَمِضةِ لأنَّهُ سهلُ الإجراءِ.

3-5-التهابُ الطَّريقِ الهوائيّ بالخلايا الحمضةِ في COPD:

3-5-1- ارتباطاتُ الخلايا الحمضةِ بينَ عيّناتِ الجهازِ التَّنفسيّ المُختلفةِ:

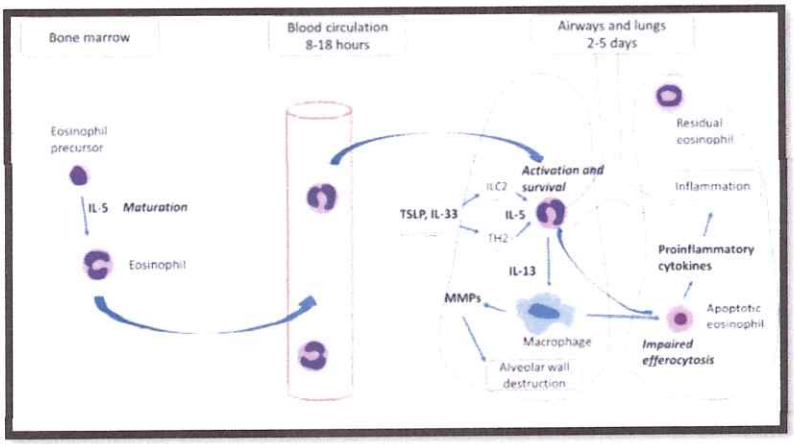
يمكنُ تحديدُ التهابِ الطَّريقِ الهوائي بناءً على تقويمِ عيّناتِ الطَّريقِ الهوائي المُختلفةِ، مثلَ القشعِ المُحرَّضِ، أو الخزعةِ المخاطيَّةِ القصبيَّةِ أو الغسالةِ القصبيَّةِ السنخيَّةِ. يختلفُ عددُ الخلايا الحَمِضةِ ونسبتُها بين الأجزاءِ التَّنفسيَّةِ المختلفةِ، وبالتَّالي، حُدِّدَت عتباتٌ مختلفةٌ لمستوياتِ الخلايا الحَمِضةِ المرتفعةِ لكلِّ نوعٍ من العيّناتِ. عادةً ما يُعرَّفُ فرطُ الخلايا الحَمِضةِ في القشعِ بأنَّهُ نسبةُ الخلايا الحَمِضةِ ≥ 3% من جميع الخلايا غيرِ الظَّهاريَّةِ في القشع، بينما يُعرَّفُ فرطُ الخلايا الحَمِضةِ في الغسالةِ القصبيَّةِ السنخيَّةِ بأنَّهُ > 1% [85].

العلاقةُ بين تعدادِ الخلايا الحَمِضةِ في الأجزاءِ المختلفةِ ضعيفةٌ. أظهرت دراسةُ Hartjes وزملائهِ ارتباطاً ضعيفاً بين عددِ الخلايا الحَمِضةِ في القشعِ المُحرَّضِ والخزعةِ القصبيَّةِ [85]. في المقابلِ، لا

يبدو أنَّ عددَ الخلايا الحَمِضـةِ في الغسـالةِ القصـبيَّةِ السـنخيَّةِ والخزعةِ القصـبيَّةِ مترابطٌ. نظراً إلى أنَّ الحصـولَ على عيناتِ القشـعِ المُحرَّضِ والغسـالةِ القصـبيَّةِ السـنخيَّةِ والخزعةِ القصـبيَّةِ يتطلَّبُ خبرةً وهو مضـادُّ اسـتطبابٍ في المرضِ الشَّـديدِ أو غيرِ المسـتقرِّ، أصـبحَ تقويمُ تعدادِ الخلايا الحَمِضـةِ في الدَّمِ المحيطي موضعَ اهتمامٍ كبيرٍ.

3-5-2- الآليَّاتُ البيولوجيَّةُ في التهابِ الطَّريقِ الهوائيِّ بالخلايا الحمضةِ في COPD:

يُعدُّ التهابُ الطَّريقِ الهوائي بالخلايا الحَمِضـةِ في COPD أقلَّ شـيوعاً وأقلَّ وضـوحاً منهُ في الرَّبو، وما زالت آليَّتهُ غيرَ مفهومةٍ جيّداً. أُبلِغَ عن أنَّ ضـعفَ وظيفةِ البالعاتِ في إزالةِ الخلايا الحَمِضـةِ الميّتةِ في COPD يقودُ إلى إطلاقِ السّـيتوكيناتِ المقويَّةِ للالتهاب داخلَ الخلايا ويرتبطُ بزيادة شـدَّةِ وتواترِ الهجماتِ. تشـاركُ الخلايا الظَّهاريَّةُ في تجنيدِ وتفعيلِ الخلايا اللَّمفاويَّةِ Th2 والنَّمطِ 2 من الخلايا اللمفـاويَّـةِ الفطريَّـةِ (type 2 innate lymphoid cells) (ILC2) من خلالِ إفرازِ إنترلوكين-33 (الشـكل 4) [86]. وقد ثبت أنَّ كلًّا من مرضـى COPD والربو، لديهم تعبيرٌ متزايدٌ عن إنترلوكين-33 في المخاطيَّةِ القصـبيَّةِ مقارنةً بالشـواهدِ. فضـلاً عن ذلكَ، وُجِدَت تركيزاتٍ أعلى من إنترلوكين-33 في القشعِ أو الدَّمِ في مرضـى COPD الذين يعانون من فرطِ الخلايا الحَمِضـةِ في القشـعِ. تنتجُ خلايا Th2 وILC2 عدداً من السّيتوكينات، وخاصَّةً إنترلوكين-4، وإنترلوكين-5، وإنترلوكين-13. يحفِّزُ إنترلوكين-5 تجنيدَ وتنشيطَ الخلايا الحَمِضـةِ ويؤدّي إلى فرطِ الخلايا الحَمِضـةِ في الأنسجةِ [86].



الشكل (4): دورةُ حياةِ الخلايا الحَمِضةِ في نقي العظمِ والدَّمِ والطرق الهوائيَّةِ والرئتين [86]

4-5-الخلايا الحَمِضةُ في الدَّمِ المحيطي في COPD:

4-5-1- الارتباطُ بينَ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي والخلايا الحمضةِ في القشعِ:

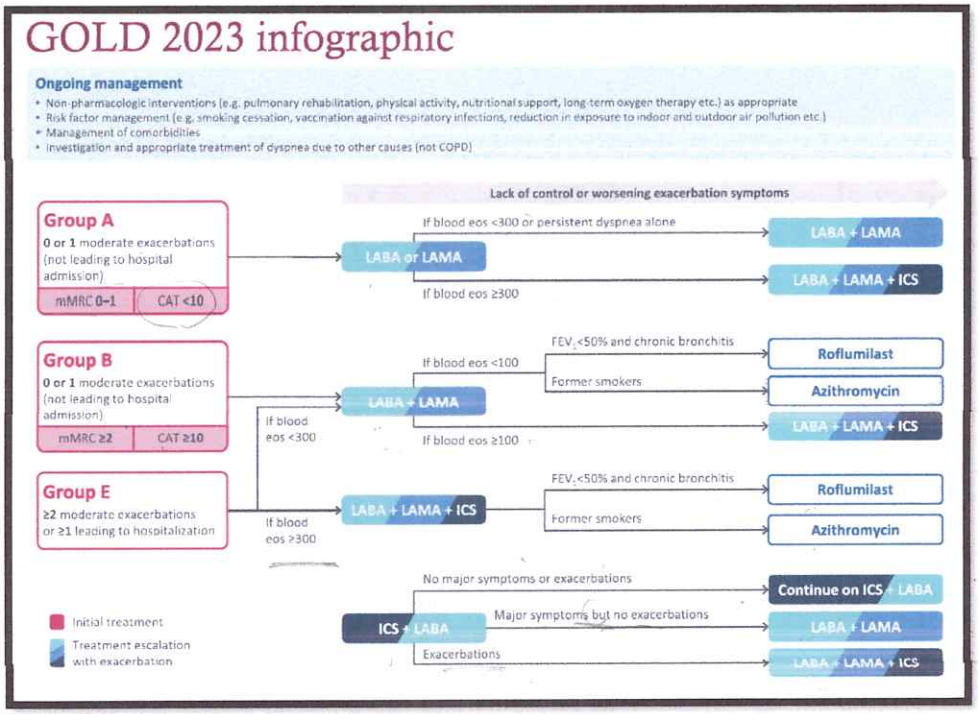
دُرِسَ تعدادُ الخلايا الحَمِضـةِ في الدَّمِ المحيطي بشكلٍ واسعٍ كواسمٍ بديلٍ لالتهابِ الطَّريقِ الهوائيِّ بالخلايا الحَمِضـةِ. وُثِّقَ ارتباطٌ إيجابيٌّ بين الخلايا الحَمِضـةِ في الدَّمِ والخلايا الحَمِضـةِ في القشـعِ في الرَّبو في عددٍ من الدراســات [86]. في COPD، من ناحيةٍ أخرى، فإنَّ البياناتِ الموجودةَ حولَ هذا الارتباطِ ملتبسةٌ. يمكن تفسيرُ ذلكَ جزئيّاً من خلالِ المشكلاتِ التقنيَّةِ، على سبيل المثال الاختلافاتِ في الحصـولِ على القشـعِ وتحليلهِ في الدِّراسـاتِ متعدِّدةِ المراكزِ أو معاييرِ الاشـتمالِ المختلفةِ. وُجِدَ ارتباطٌ إيجابيٌّ بين عددِ الخلايا الحَمِضـةِ في الدَّمِ وعددِ الخلايا الحَمِضـةِ في القشعِ في عددٍ من الدِّراسات [86]، ويبدو أنَّ وجودَ وقوَّةَ هذا الارتباطِ تعتمدُ على شدَّةِ المرض. في COPD الخفيف إلى المتوسِّطِ المستقر، لم يُلاحَظ مثلُ هذا الارتباط. في المقابلِ، أُبلِغَ عن ارتباطاتٍ قويَّةٍ بين عددِ الخلايا الحَمِضــــةِ في الدَّمِ وعددِ الخلايا الحَمِضـةِ في القشعِ في هجمةِ COPD الحادَّةِ وتمكنَّت الخلايا الحَمِضـةُ في الدَّمِ المحيطي من التنبُّؤِ بشكلٍ موثوقٍ بفرطِ الخلايا الحَمِضـةِ في القشعِ [87]. على الرُّغمِ من هذه الارتباطاتِ الضَّعيفةِ إلى حدٍّ ما في COPD المستقر، فقد اقتُرِحَ عددُ الخلايا الحَمِضـةِ في الدَّمِ كواسمٍ لتوجيهِ العلاجِ بـ ICS.

4-5-2- عتبةُ تحديدِ ارتفاعِ أو انخفاضِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي:

لا يوجدُ توافقٌ في الآراءِ بشأنِ العتباتِ المناسبةِ المُستخدمةِ لتحديدِ الالتهاب بالخلايا الحَمِضةِ في COPD. نظراً إلى أنَّ أعدادَ الخلايا الحَمِضةِ تختلفُ أثناءَ المرضِ المُستقرِّ، والهجمةِ، وبعدَ العلاج، فقد تعتمدُ العتبةُ المُستخدَمةُ على تصميمِ الدِّراسةِ ونتائجها. إضافةً إلى ذلكَ، يتقلَّبُ عددُ الخلايا الحَمِضةِ في الدَّمِ لدى الأفراد خلالَ فترةِ 24 ساعةً [88]. في القشعِ، استخدمت الدِّراساتُ عتبة 1%، أو2%، أو 3% لتحديدِ فرطِ الخلايا الحَمِضةِ في COPD، في حين استخدمت غالبيَّةُ الدِّراساتِ عتبةَ 2% للخلايا الحَمِضةِ في الدَّمِ المحيطي. ومعَ ذلكَ، فقد اعتُمِدَت بعضُ هذه العتباتِ (على سبيل المثال، 2% و3%) من تلكَ التي تمَّ تحديدُها في دراساتِ فرطِ الخلايا الحَمِضةِ في الرَّبو، وبالتَّالي قد لا تكونُ بالضَّرورةِ العتبةَ المثاليَّةَ لـــ COPD [88]. في تحليلٍ لاحقٍ من دراسةِ WISDOM، تمَّ تحليلُ تأثيرِ سحبِ ICS على معدَّلِ هجماتِ COPD وفقاً للعتباتِ المختلفةِ للخلايا الحَمِضةِ في الدَّمِ في مجالاتٍ تراوحت ما بين 150-400 خلية/ميكرولتر و2 -6%. لوحظت أهمُّ الآثارِ الضَّارةِ لسحبِ ICS على خطرِ الهجمةِ عند عتبات 4% أو 300 خلية/ميكرولتر [89].

4-5-3- توصياتُ GOLD بشأن دور الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ في علاجِ COPD:

في تقريرِ المبادرةِ العالميَّةِ لمرضِ الرِّئةِ الانسدادي المزمنِ (GOLD) لعامِ 2023، تمَّ تحديثُ خوارزميَّاتِ العلاجِ وتبسيطُها للمرضى الذين يبدأون العلاجَ الدَّوائيَّ ولأولئك الذين يعانون من استمرارِ الأعراضِ أو الهجماتِ على الرُّغمِ من العلاجِ الأوَّلي المناسبِ. يتضمَّنُ التَّحديثُ الرَّئيسيُّ استبدالَ أداةَ التَّقويمِ الأولي ABCD، والتي ظلَّت دونَ تغييرٍ منذُ طرحها في عام 2011، بنموذجِ ABE جديدٍ. يوصي تقريرُ GOLD لعام 2023 باستخدامِ عددِ الخلايا الحَمِضةِ في الدَّمِ المحيطي لتوجيهِ علاجِ مرضى COPD (الشكل 5) [3].



الشكل (5): توصياتُ GOLD لعام 2023 بشأنِ تقويم عددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ لتوجيه العلاج بالستيروئيداتِ القشريَّةِ الإنشاقيَّةِ (ICS) [3]

تضمُّ المجموعةُ E، التي تدمجُ المجموعةَ C والمجموعةَ D في التصنيفِ السَّابقِ، المرضى الذين لديهم سوابقُ هجمتين على الأقلِّ متوسطتي الشِّدةِ أو سوابقُ أيِّ هجمةٍ شديدةٍ (استدعت دخولَ المستشفى) في العامِ السَّابقِ، بغضِّ النَّظرِ عن عبءِ الأعراض. العلاجُ الأوَّليُّ الموصى به للمرضى في المجموعة E هو العلاجُ المزدوجُ بالموسِّعاتِ القصبيَّةِ طويلةِ المفعولِ (LAMA + LABA)، بغضِّ النَّظرِ عن شدَّةِ الزلَّةِ التنفسيَّةِ أو جودةِ الحياةِ. بالنِّسبةِ للمرضى في المجموعة E الذين هم أكثرُ عرضةً لخطرِ الهجماتِ على أساسِ تعدادِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ التي تزيدُ عن 300 خلية/ميكرولتر، يوصى بالعلاجِ الأوَّلي الثُّلاثي (LAMA + LABA + ICS) [3]. يجبُ أن يظلَّ الأطبَّاءُ أيضاً على درايةٍ بأنَّ مرضى COPD والذين لديهم أيضاً تشخيصٌ للرَّبو يجب أن يعالجوا وفقاً للمبادئِ التَّوجيهيَّةِ الخاصَّةِ بالرَّبو، مع الاستخدامِ الإلزامي لـ ICS [70].

يوصـــى أيضـــاً بالعلاجِ الثُّلاثي كعلاجٍ متابعةٍ في المرضـــى مع تعدادِ الخلايا الحمضـــةِ في الدَّمِ المحيطي ≤ 100 خلية/ميكرولتر والذين يستمرُّونَ في اختبارِ الهجماتِ أثناءَ تلقِّي LAMA + LABA وفي المرضى مع تعدادِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي ≤ 300 خلية/ميكرولتر والذين يستمرُّونَ في اختبارِ الهجماتِ أثناءَ تلقِّي العلاجِ الأحادي. يُوصـى أيضـاً بتصـعيدِ العلاجِ لدى المرضـى الذين يتلقَّونَ ICS + LABA والذين لا يزالونَ يعانونَ من الهجماتِ إلى العلاجِ الثُّلاثي (LAMA + LABA + ICS) [3].

أخيراً، تمَّت إزالةُ ICS + LABA من خوارزميَّةِ العلاجِ الأولي وخوارزميَّاتِ علاجِ المتابعةِ لكلٍّ من الزلَّةِ التنفسيَّةِ والهجماتِ. ومعَ ذلكَ، فمنَ المُستحسنِ أن تكونَ مشاركةُ ICS + LABA خياراً للمرضـى الذين يعانونَ من مرضٍ مستقرٍ والذين يتلقَّونَ حالياً هذهِ المجموعةَ العلاجيَّةَ [70].

4-5-4- العلاقةُ بينَ عدد الخلايا الحمضـــةِ في الدَّمِ وتأثيرِ ICS على حدوثِ هجماتِ COPD:

أظهرت ثلاثُ دراســاتٍ مســتقبليَّةٍ أنَّ مرضـــى COPD الذين يعانونَ من ارتفاعٍ قاعديٍّ في عددِ الخلايا الحمضـةِ في الدَّمِ المحيطي (≤ 300 خلية/ميكرولتر) كانوا أكثرَ عرضـةً للهجماتِ الحادَّةِ. ومع ذلكَ، لا يبدو أنَّ العددَ القاعديَّ للخلايا الحمضـةِ في الدَّمِ المحيطي يؤثِّرُ على شدَّةِ الهجمةِ في المرضـى المقبولينَ في المســتشــفى [86]. والمثيرُ للدَّهشــةِ، أنَّه يبدو أنَّ المرضـــى الذين يعانونَ من فرطِ الخلايا الحمضـةِ في الدَّمِ المحيطي المُستمرِّ معدَّلُ بقيا أفضل مقارنةً بالمرضى الذين لا يعانون من فرط الخلايا الحمضـةِ. التفسيرُ المنطقيُّ للإنذارِ الأفضـلِ في مرضـى فرطِ الخلايا الحمضـةِ هو أنَّ هؤلاء المرضـى يســتفيدون من ICS التي تقلل من معدَّل الهجمات [86]. أدَّى التَّعرُّفُ على نمطِ الالتهابِ بالخلايا الحمضـــةِ لدى مرضـــى COPD إلى فرضـــيَّةِ أنَّ ICS يمكن أن تكونَ فعَّالةً في قمعِ التهابِ الطَّريقِ الهوائي لدى مرضـــى COPD المصـــابين بفرط الخلايا الحمضـــة في الدَّمِ المحيطي. وبالتَّالي، أجريت

العديدُ من التَّحليلاتِ اللَّاحقةِ لدراساتٍ سابقةٍ حول فعاليَّةِ ICS في مرضى COPD. أظهرَ Pascoe وزملاؤهُ ان المرضى مع عدد الخلايا الحمضةِ ≤ 2% لديهم انخفاضٌ كبيرٌ في المعدَّلِ السنوي لحدوثِ الهجماتِ المتوسطةِ–الشَّديدةِ عند العلاج باستخدام مشاركة ICS + LABA مقارنة العلاج LABA لوحدها [90]. في تحليلٍ لاحقٍ لدراسةِ FORWARD بواسطة Siddiqui وزملائهِ، وُجِدَ انخفاضٌ أكبر في معدَّلِ الهجماتِ في المرضى مع ارتفاعِ عدد حمضات الدم المحيطي [91]. أكَّدتِ التَّحليلاتُ الحديثة أنَّ التَّأثيرَ المُفيدَ لمشاركةِ ICS + LABA مقارنةً بـــ LABA وحدها يزدادُ مع ارتفاعِ عددِ الحمضات [86].

5-5-الخلايا الحمضةُ في الدَّمِ المحيطي في هجمةِ COPD الحادَّةِ:

تدعمُ مجموعةٌ متزايدةٌ من الأدلَّةِ وجودَ ارتباطٍ بين تركيزاتِ الخلايا الحَمِضـــةِ المرتفعةِ وهجماتِ COPD. لاحظت بعضُ الدِّراســاتِ وجودَ عددٍ أكبرَ من الخلايا الحَمِضـــةِ أثناءَ الهجمةِ مقارنةً بفتراتِ المرضِ المُستقرِّ، بينما أبلغت دراسـاتٌ أخرى عن وجودِ ارتباطٍ بين زيادةِ عددِ الخلايا الحَمِضـــةِ وزيادةِ خطرِ حدوثِ الهجماتِ [88]. في دراسةٍ رصديَّةٍ لمدَّةِ عامٍ، حيثُ اختبرَ 86 مريضاً 182 هجمة COPD حادَّةٍ، حُدِّدت أربعُ مجموعاتٍ متميِّزةٍ من أنماطِ الهجماتِ: الجرثوميَّةُ، والفيروســيَّةُ، والغنيَّةُ بالخلايا الحمضـــةِ، وقليلةُ الالتهاب. عموماً، كانت 55% من الهجماتِ جرثوميَّةً، و29% فيروســيَّةً، وكانت 28% مترافقةً بفرطِ الخلايا الحَمِضـــةِ القشـــعِ [6]. تهاجرُ الخلايا الحَمِضـــةُ إلى الرِّئتين تحتَ تأثيرِ السِّيتوكينات (إنترلوكين–5 على وجهِ الخصوصِ) وعواملِ الجذبِ الكيميائيِّ. بمجرَّدِ دخولِ الرِّئتين، تعمل الوسائطُ المقويَّةُ للالتهابِ المُشتقَّةُ من الخلايا الحَمِضةِ، بما في ذلك البروتيناتُ الأساسيَّةُ، والسيتوكيناتُ، وعواملُ النُّمو، على تعزيزِ الالتهابِ المســتمرِّ ممَّا يســهمُ في الهجمةِ. توجدُ الإنتاناتُ الفيروســية و/أو الجرثوميَّةُ في غالبيَّةِ حالاتِ الهجمةِ [88].

تختلفُ أعدادُ الخلايا الحَمِضـــةِ بينَ حالاتِ COPD المســتقرّ والهجماتِ. في دراســة أجراها Fujimoto وزملاؤهُ، تمَّ فحصُ القشعِ من غيرِ المُدخنين الأصحَّاء، ومن مرضى COPD المستقرّ (لا هجمات خلال فترة الدراسة من 2 إلى 3 سنوات)، ومن مرضى COPD غيرِ المُستقرّ (≤ 1 هجمةٍ أثناءَ الدِّراسةِ). بين مرضى COPD غيرِ المستقرّ، تم فحصُ القشع أثناءَ الاستقرارِ وأثناءَ الهجمةِ. وُجِدَت زياداتٌ كبيرةٌ في تركيزاتِ الخلايا الحَمِضةِ في كلٍّ من مرضى COPD المستقرّ وغيرِ المُستقرّ مقارنةً بالأصحَّاءِ غيرِ المُدخنين. وُجِدَت تركيزاتٌ أكبر من عواملِ الجذبِ الكيميائيَّةِ للخلايا الحَمِضةِ في قشعِ مرضى COPD غيرِ المستقرّ أثناءَ الهجمةِ مقارنةً بمرحلةِ الاستقرار ومقارنةً مع مرضى COPD المستقرّ وغير المدخنين [92]. في دراسةٍ أخرى للمرضى الذين يعانونَ من هجمةِ COPD حادَّةٍ، اختبرَ المرضى مع فرط الخلايا الحَمِضةِ (≤ 2% أو ≤ 300 خلية/ميكرولتر) مدَّةَ إقامةٍ أقصرَ في المستشفى وانخفاضاً في معدَّلِ فشلِ العلاجِ المبكرِ مقارنةً مع المرضى بدونِ ارتفاعِ الخلايا الحَمِضةِ. ومع ذلكَ، كانَ النكسُ أكثرَ تواتراً بشكلٍ ملحوظٍ في مجموعةِ ارتفاعِ الخلايا الحَمِضةِ [93].

يدعَمُ تقويمُ فعاليَّةِ ICS لعلاج هجمةِ COPD المترافقةِ مع ارتفاعِ عددِ الخلايا الحَمِضـــةِ الارتباطَ بين الخلايا الحَمِضةِ والهجمةِ، على الرُّغمِ من أنَّ النَّتائجَ بين الدِّراساتِ متضاربةٌ. وجدَ Cheng وزملاؤهُ في تحليلٍ لاحقٍ لـــ 248 مريض COPD تمَّ علاجهم بجرعةٍ متوسـطَّةٍ أو عاليةٍ من ICS بالمشاركةِ مع LABA أنَّ نسبةً أعلى من المرضى مع ارتفاعِ الخلايا الحَمِضةِ (≤ 3%) لديهم سوابقُ هجماتٍ مع ≤ 1 دخولٍ للمستشفى في العامِ السَّابقِ (قبلَ بدءِ الدِّراسةِ) مقارنةً بالمرضى دونَ ارتفاعِ الخلايا الحَمِضـــةِ (27.1% مقابل 7.4٪، على التوالي) [94]. في دراســةِ Siva وزملائهِ التي أجريت على 82 مريض COPD، كان هدفُ العلاجِ إمَّا تقليلُ الأعراضِ مع تقليلِ التهابِ الطريقِ الهوائيِّ بالخلايا الحَمِضةِ (بالاعتمادِ على عددِ الخلايا الحَمِضةِ في القَشعِ المحرَّضِ، أي تعديلِ العلاجِ بـــ ICS بناءً على عتباتِ الخلايا الحَمِضـةِ المُحدَّدةِ مسبقاً) أو تحسينُ السَّيطرةِ على الأعراضِ فقط [84]. ترافقَ

العلاجُ بهدفِ تقليلِ التهابِ الطريقِ الهوائيّ بالخلايا الحَمِضـــةِ بانخفاضٍ أكبرَ في الهجماتِ الشَّـــديدةِ مقارنةً بالعلاجِ فقطِ بهدفِ تقليلِ الأعراضِ.

على العكسِ من ذلكَ، وجدَ Barnes وزملاؤهُ في دراســةِ ISOLDE على مرضـــى COPD المتوسّـطِ إلى الشَّـديدِ الذين تلقُّوا العلاجَ بـــ ICS، أنَّ الانخفاضَ في النِّسـبةِ المئويَّةِ لمعدَّلِ الهجماتِ لمجموعةِ ICS مقابلَ السواغِ كان أعلى في المرضى مع مستوى الخلايا الحَمِضةِ في الدم < 2% مقارنةً بمستوى ≤ 2% [95].

قد يُعزى الاختلافُ بين نتائجِ هاتينِ الدِّراســتين إلى اختلافِ المنهجيَّاتِ: في دراســةِ Siva وزملائهِ اعتمدَ العلاجُ الأمثلُ المضــادُّ للالتهاب على مســتوى الخلايا الحَمِضــةِ في القشـعِ، في حين تمَّ استخدامُ جرعةٍ ثابتةٍ من ICS بالإضـافة إلى الموسّعاتِ القصـبيَّةِ قصـيرةِ المفعولِ عندَ الحاجةِ في دراسـةِ Barnes وزملائهِ.

البابُ الثَّالثُ: القسمُ العمليُّ

يتألَّف البابُ الثَّالثُ من أربعةِ فصولٍ:

6. **الفصلُ الأوَّلُ:** هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِهِ
7. **الفصلُ الثَّاني:** نتائجُ البحثِ
8. **الفصلُ الثالثُ:** المناقشةُ والمقارنةُ مع الدِّراساتِ السَّابقةِ
9. **الفصلُ الرَّابعُ:** الخلاصةُ، المُحدِّداتُ، والتَّوصياتُ

الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ

1-1-هدفُ البحثِ:

الهدفُ الرَّئيسيُّ: دراسةُ العلاقةِ بين تعدادِ الخلايا الحمِضةِ في الدَّمِ المُحيطي وفترةِ البقاءِ في المستشفى.

الأهدافُ الثانويَّةُ:

دراسةُ العلاقةِ بين تعدادِ الخلايا الحمِضةِ في الدَّمِ المُحيطي وكلٍّ ممَّا يلي:

- الوفيَّاتِ في المستشفى
- الاستجابةِ للستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ
- تعدادِ الكريَّاتِ البيضِ (WBC)، ونسبةِ المعتدلات في الدَّمِ المحيطي، والبروتين التفاعلي-C (CRP)

1-2- خلفيَّةُ البحثِ وأهميَّتهُ

ترتبطُ معدَّلاتُ المراضةِ والوفيَّاتِ النَّاجمةِ عن COPD ارتباطاً وثيقاً بالهجماتِ الشَّديدةِ [5]. في مرضى COPD الذين يعانونَ من هجمةٍ شديدةٍ، تختلفُ مساراتُ المرضِ اختلافاً كبيراً. من أجلِ فهمِ طبيعةِ ذلكَ، من الضَّروري التفكيرُ بالمجموعاتِ البيولوجيَّةِ المُختلفة لهجمةِ COPD، كما وصفتها Bafadhel وزملاؤُها في دراسةٍ حشديَّةٍ سريريَّةٍ مُستقبليَّةٍ عام 2011، حيثُ قدَّم الباحثونَ أربعةَ أنماطٍ ظاهريَّةٍ مختلفةٍ لهجمةِ COPD الحادَّةِ (وهي الهجماتُ الجرثوميَّةُ، والفيروسيَّةُ، وذاتُ القشعِ الغنيّ بالخلايا الحمضةِ، وقليلةُ الالتهاب) [6].

يتباينُ التهابُ الطَّريقِ الهوائي المُرافقُ لهجماتِ COPD بين المرضى. تترافقُ معظمُ الهجماتِ بالتهابِ طرقٍ هوائيَّةٍ بالمعتدلاتِ (neutrophilic inflammation). ومع ذلكَ، يُعدُّ الالتهابُ بالخلايا

الحمضـةِ (eosinophilic inflammation) مجالاً جديداً للبحثِ [7]. أظهرت الدِّراسـاتُ أنَّ الالتهابَ بالخلايا الحمضةِ موجودٌ في كلٍّ من COPD المُستقرِّ والهجماتِ، حيثُ يُشاهَدُ هذا النَّمطُ الالتهابيُّ لدى 32–40% من مرضـى COPD إمَّا نتيجةً لوجودِ ربو متزامنٍ أو آليَّاتٍ غيرِ مفهومةٍ جيّداً قد تؤدّي إلى فرطِ الخلايا الحمضـةِ في الطَّريقِ الهوائي في مرضـى COPD دونَ أيِّ مظاهرٍ ربويَّةٍ [7] [6] [8]. تُشيرُ الدَّلائلُ المُتزايدةُ إلى أنَّ مسـتوياتِ الخلايا الحمضـةِ قد تكونُ مرتبطةً بالتأثيراتِ على العلاجِ والنَّتائجِ، حتَّى في حالةِ عدمِ وجودِ الرَّبو [9] [10]. عادةً ما تُسـتَخدَمُ الخلايا الحمضـةُ في الدَّمِ كواسـمٍ حيوي للاسـتجابةِ للعلاجِ بالسـتيروئيدات القشـريَّةِ الإنشـاقيَّةِ وخطرِ الهجماتِ في COPD المسـتقرِّ [11] [12]. توصـي المبادرةُ العالميَّةُ لمرضِ الرِّئةِ الانسـدادي المزمنِ (GOLD) بتعدادِ الخلايا الحمضـةِ في الدَّمِ كواسمٍ حيوي لتوجيهِ العلاجِ بالستيروئيدات القشريَّةِ الإنشاقيَّةِ في الممارسةِ السَّريريَّةِ [3]. ومع ذلكَ، قد يكونُ تأثيرُ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ في الحالاتِ المُستقرّةِ والهجماتِ مختلفاً.

في مرضـى هجمةِ COPD الحادَّةِ، ما زالتِ القيمةُ السَّـريريَّةِ لتعدادِ الخلايا الحمِضـةِ في الدَّمِ المحيطي في توجيهِ العلاجِ والتَّنبُّؤِ بالإنذارِ أقلَّ وضـوحاً. وجدت الدِّراسـاتُ أنَّ مرضـى هجمةِ COPD مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي لديهم حاجةٌ أقلُّ للتَّهويةِ الميكانيكيَّةِ، ومدَّةُ إقامةٍ أقصرَ في المستشفى، وانخفاضٌ في معدَّلِ الوفيَّاتِ مقارنةً بالمرضـى بدونِ ارتفاعِ الخلايا الحمضـةِ [13] [14] [15]. ومعَ ذلكَ، وجدت دراسـاتٌ أخرى أنَّ تعدادَ الخلايا الحمضـةِ في الدَّمِ المحيطي لا يرتبطُ بمدَّةِ الإقامةِ في المستشفى والنتائجِ الإنذاريَّةِ الأخرى لهجمةِ COPD الحادَّةِ [18] [19].

تترافقُ هجمةُ COPD الحادَّةُ بمعدَّلاتِ مراضـةٍ ووفيَّاتٍ كبيرةٍ، وسـوءِ نوعيَّةِ الحياةِ في جميعِ أنحاءِ العالمِ [5]. يُعدُّ التَّحديدُ المُبكِّرُ للمرضـى ذوي الحالاتِ الشَّـديدةِ المُعرَّضـينَ لخطرٍ كبيرٍ للنَّتائجِ السَّـيئةِ أمراً بالغَ الأهميَّةِ، لأنَّهُ يمكنُ أن يُسـاعِدَ الأطبَّاءَ على الاختيارِ المُناسـبِ لاسـتراتيجيَّاتِ العلاجِ والحدِّ من الوفيَّاتِ داخلَ المستشفى. نظراً إلى كون تعدادِ الخلايا الحمِضةِ في الدَّمِ المحيطي وسيلةً غيرَ غازيةٍ، وسـهلةَ التَّطبيقِ، ومتاحةً في الاسـتخدام الروتيني في جميعِ الأنظمةِ الصَّـحيَّةِ، فإنَّ التَّحقيقَ في

الدَّورِ الإنذاريّ لتعدادِ الخلايا الحمِضـــةِ في الدَّمِ المحيطي في هجمةِ COPD الحادَّةِ أمرٌ في غايةِ الأهميَّةِ. بالنَّظرِ إلى التَّناقضاتِ بين المنشوراتِ المختلفةِ، صُمِّمت هذهِ الدِّراسةِ بهدفِ تحليلِ فائدةِ تعدادِ الخلايا الحمِضةِ في الدَّمِ المحيطي كمؤشِّرٍ إنذاريٍّ في هجمةِ COPD الحادَّةِ.

3-1-مناهجُ البحثِ وأدواتهُ:

3-1-1- مكانُ الدِّراسةِ وزمنُها:

المكانُ: مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيَّين بدمشق.

الزَّمن: في الفترةِ ما بين شهري تشرين الأوَّل 2022 وتشرين الأوَّل 2023.

3-1-2- تصميمُ البحثِ:

دراسةٌ مقطعيَّةٌ مُستعرِضَةٌ (cross -sectional study)

3-1-3- معاييرُ الاشتمالِ والاستبعادِ:

شملتِ الدِّراسةُ المرضى من كلا الجنسين المُشخَّصينَ مُسبقاً بـــ COPD وفقاً للمبادئِ التوجيهيَّةِ للمبادرةِ العالميَّةِ لمرضِ الرِّئةِ الانسدادي المزمنِ (GOLD) [3]، والذينَ يعانونَ من هجمةٍ حادَّةٍ تطلَّبت القبولَ في مستشفيي الأسد والمواساةِ الجامعيين، وحقَّقوا الشُّروط التالية:

- العمر ≤ 40 سنة.
- الموافقةُ على الدُّخولِ في الدراسةِ.

استُبعِدَ المرضى عندَ وجودِ أحدِ المعاييرِ التَّاليةِ:

- المرضى المُشخَّصين مسبقاً بـــ COPD المقبولينَ لسببٍ آخرَ غيرَ الهجمةِ الحادَّةِ (بما في ذلكَ الأسبابُ القلبيَّةُ الإقفاريَّةُ والوظيفيَّةُ).
- المرضى الذين نُقِلوا من أقسامٍ أخرى، أي لم يتمَّ قبولهم في البدايةِ لـ AECOPD.

- عدمُ وجودِ قيمةٍ لتعدادِ الخلايا الحمضَةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول.
- المرضى مع تشخيصٍ أوَّليّ لأيّ مرضٍ، مثلَ ذاتِ الرئةِ أو الصمَّةِ الرئويَّةِ.
- المرضى الذين لديهم سوابقُ إصابةٍ بالربو، أو توسُّعِ القصبات، أو الصمَّةِ الرئويَّةِ، أو ارتفاعِ التوتر الرئوي، أو الدَّاءِ الرئوي الخلالي، أو سرطان الرئة، أو أمراض الرئة المزمنة الأخرى، وكذلكَ المصابينَ بحدثيَّةٍ مرضيَّةٍ مرافقةٍ يمكنُ أن تؤثِّرَ على تعدادِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ (اضطرابٌ تحسسيٌّ، أو أمراضُ المناعةِ الذاتيَّةِ، أو الأمراضُ الطُّفيليَّةُ، أو أمراض الدم).
- المرضى الذين تلقُّوا الستيروئيداتِ القشريَّةَ الجهازيَّةَ قبل القبولِ في المستشفى (≤ خمسِ وصفاتٍ من بريدنيزون بجرعة ≥ 10 مغ/يوم في العامِ السَّابقِ للقبول).
- المرضى غيرُ الراغبينَ في المشاركةِ في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة).

3-1-4- حجمُ العَّينةِ:

حُسِبَ حجمُ العيّنةِ باستخدامِ حاسبةٍ الكترونيَّةٍ موجودةٍ على الموقع: www.raosoft.com/samplesize.html. فكانَ حجمُ الجمهرةِ الكلي 146 مريض (المرضى المقبولون في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بهجمةِ COPD حادَّةٍ خلالَ سنةٍ)، وحجمُ العيّنةِ المطلوبةِ 105 مرضى بفاصل ثقة 95% (طُبِّقت علاقةُ هيربرت أركين للتأكد من حجمِ العينةِ).

Confidence level	95
Confidence interval	5
Population	146
Sample size needed	105

3-1-5- طريقةُ الدِّراسةِ:

جُمِعت البياناتُ في هذهِ الدِّراسةِ بشكلٍ استقبالي (prospective) وكان جميعُ المرضى (أو ذويهم عندَ الضرورةِ) على درايةٍ تامةٍ بالدِّراسةِ وقد أُخِذَت موافقتَهُم الخَطيَّةُ المُستنيرةُ على المشاركةِ بعدَ تلقِّي المعلوماتِ الكافيَةِ (مُدرجةٌ ضمن ملاحقِ البحثِ).

❖ **جمعُ البياناتِ:**

قامَ الباحثونَ في هذهِ الدِّراسةِ بتوثيقِ البياناتِ التَّاليةِ من خلالِ التَّواصُلِ المباشرِ مع المريضِ أو ذويه والعودةِ إلى الأضابير:

- العمر
- الجنس
- التَّدخين: قُسِّمَ المرضى وفقاً لحالةِ التَّدخينِ إلى ثلاثِ مجموعاتٍ:
  - مدخِّن حالي
  - مدخن سابق: الذي أقلع عن التدخين منذ 12 شهراً على الأقل
  - غيرُ المدخن: الذي لم يدخن مطلقاً
- كميَّةُ التَّدخين (باكيت/سنة)
- الأمراضُ المرافقةُ
- غازاتُ الدَّمِ الشَّريانيَّةِ (ABGs) عندَ القبول:
  - PH
  - PaO2: (الضغطُ الجزئيُّ للأكسجين في الدَّمِ الشرياني)
  - PaCO2: (الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون في الدَّمِ الشَّرياني)
- التَّحاليلُ الدَّمويَّةُ المخبريَّةُ عندَ القبول:
  - تعداد الكريات البيض (WBC)

- نسبة المعتدلات في الدَّمِ المحيطي
- البروتين التفاعلي-C (CRP)

- **الإجراءاتُ العلاجيَّةُ:**
  - الحاجةُ إلى علاجٍ بالأكسجين
  - مدَّةُ العلاجِ بالستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ
  - القبولُ في وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ (ICU)
  - الحاجةُ للتَّهوية الآليَّة: سواءَ الغازية أو غير الغازية

❖ تعريفاتُ البحثِ:

هجمةُ COPD الحادَّةِ (AECOPD): عُرِّفَت هجمةُ COPD الحادَّةِ في البحث بأنَّها تدهورٌ حادٌّ ثابتٌ في واحدٍ على الأقلِّ من الأعراضِ الرَّئيسيَّةِ التاليةِ: زيادةُ كميَّةِ القشعِ، أو تقيُّحُ القشعِ، أو الزلَّةُ التنفسيَّةُ، بالإضافة إمَّا إلى عرضٍ رئيسيٍّ ثانٍ أو معيارٍ ثانويٍّ (سعالٌ، أو وزيزٌ، أو مفرزاتٌ أنفيَّةٌ، أو التهابٌ في الحلقِ، أو حمّى) [20] في ظلِّ غيابِ دليلٍ شعاعيٍّ على وجودِ ذاتِ رئةٍ. لم يُستَخدَم قياسُ التَّنفُّسِ (spirometry) لتقويمِ COPD أثناءَ الهجمةِ الحادَّةِ في هذهِ الدِّراسةِ. استندَ قرارُ قبولِ المريضِ في المستشفى على الانطباع السَّريري للمرضى، والذي ينعكس في الحالةِ الاستقلابيَّةِ (التي يتمُّ تقويمها من خلال تحليلِ غازات الدم)، وتواتر التنفس، وإشباعِ الأكسجين، بالإضافةِ إلى معاييرِ تقريرِ GOLD لعام 2023 [3].

ارتفاعُ تعدادِ الخلايا الحمضَةِ في الدَّمِ المحيطي: قُسِّمَ المرضى إلى مجموعتين وفقاً للخلايا الحمضةِ عندَ القبولِ باستخدامِ العتبةِ (2%) لنسبةِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي. أظهرت هذهِ القيمةُ الحديَّةُ في دراساتٍ سابقةٍ أنَّها تتنبَّأُ بفرطِ الخلايا الحمضةِ في القشعِ (بحساسيَّةٍ 60%، ونوعيَّةٍ 76%) [21]:

- ارتفاعُ الخلايا الحمضةِ (نسبةُ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي ≤ 2%)
- عدمُ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (نسبةُ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي > 2%)

❖ **النتائجُ (Outcome):**

الوفيَّاتُ في المستشفى: حالاتُ الوفاةِ التي حدثت بعد قبول المرضى في المستشفى وقبل التخريج.

مدَّةُ الإقامةِ في المستشفى: تمَّ حسابها بعددِ الأيَّامِ من لحظةِ القبولِ في المستشفى وحتَّى التَّخريجِ من المستشفى أو الوفاةِ سواءً في جناحِ المرضى أو في وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ (ICU).

فشلُ العلاجِ بالستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ: عُرِّفَ فشلُ العلاجِ على أنَّهُ تدهورُ هجمةِ COPD الحادَّةِ الذي أدَّى إلى نتائجٍ سريريَّةٍ سلبيَّةٍ أو تطلَّبَ مزيداً من العلاج أو الإقامةِ الطويلة في المستشفى (النَّقلُ من جناحِ المرضى إلى ICU، أو الحاجةُ إلى التهويةِ الميكانيكية، أو الوفاة في المستشفى، أو مدَّة الإقامةِ في المستشفى التي تجاوزت 14 يوماً) [22].

3-1-6- الميزانيَّة:

لم يكن هناكَ أيُّ ميزانيَّةٍ أو كلفٍ إضافيَّةٍ.

3-1-7- المُحدِّداتُ الأخلاقيَّةُ:

تقتضي أخلاقيَّاتُ البحثِ العلميّ احترامَ حقوقِ الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواءً كانوا من الزُّملاءِ الباحثين أو المشاركين في البحثِ أو المُستهدفين في البحثِ، وتتبنَّى مبادئُ أخلاقيَّاتِ البحثِ العلميّ عامَّةً قيمتي العملِ الإيجابيّ وتجنُّبِ الضَّررِ، وينبغي أن تكونَ هاتان القيمتان ركيزتيّ الاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ خلالَ عمليَّةِ البحثِ. وفي بحثنا هذا، سيتمُّ الالتزامُ بالاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ من المصداقيَّةِ، والثِّقةِ، والالتزامِ بِسريَّةِ المعلوماتِ من خلالِ العودةِ إلى سجلَّاتِ المرضى والحصولِ على النتائجِ دونَ إلحاقِ الأذى بهم.

3-1-8- تحليلُ البيانات:

جُمِعَت البياناتُ على استبانةٍ خاصَّةٍ لكلِّ مشاركٍ، وأُدخِلت على برنامج Microsoft Excel 365، ومن ثمَّ صُـدِّرت لإجراءِ التَّحليلِ الإحصـائي إلى برنامج IBM SPSS النَّسـخةِ 26. اعتُبِرَت القيمةُ التنبؤيَّةُ التي تقلُّ عن 0.05 (P value < 0.05) مهمَّةً إحصائيّاً.

الإحصـاءُ الوصـفيُّ (Description Statistical): للمتغيّراتِ الفئويَّةِ، قمنا بالاعتمادِ على التَّكرارِ، والنِّسبِ المئويَّةِ، والأشكالِ البيانيَّةِ. للمتغيّراتِ المتواصلةِ، استُخدِمَت مقاييسُ النَّزعةِ المركزيَّةِ (المتوسِّطُ الحسابي والانحراف المعياري، والمجالُ).

الإحصـاءُ الاسـتدلاليُّ (Inferential Statistical): بالنسـبةِ لاختبارِ العلاقاتِ الإحصـائيَّةِ بينَ الخصائصِ القاعديةِ قمنا باستخدامِ الأساليبِ الإحصائيَّةِ التاليةِ:

- ❖ اختبار ت – سـتودنت (t-test): لاختبارِ الفروقِ القاعديَّةِ في المتغيّراتِ المرضـيَّةِ بين المجموعاتِ (مقارنة بين متوسّطين حسابيَّين).
- ❖ اختبار كاي مربع (X^2-test): لاختبارِ الفروقِ القاعديَّةِ في المتغيّراتِ الفئويَّةِ بين المجموعات.
- ❖ اختطاطُ كابلان ماير (Kaplan-Meier) لتصـويرِ نتائجِ الارتباطِ بين عدد الخلايا الحمضـةِ ومدَّةِ البقاءِ في المستشفى واختبارُ Log Rank لمقارنةِ البياناتِ.
- ❖ نسبةُ الأرجحيَّةِ (odds ratio) بفاصل ثقة 95% لتأثيرِ عددِ الخلايا الحمضـةِ على الاستجابةِ للعلاجِ.

3-1-9- الاستبيانُ والموافقةُ المستنيرةُ:

أُدرِجا في الملاحقِ في نهايةِ البحثِ.

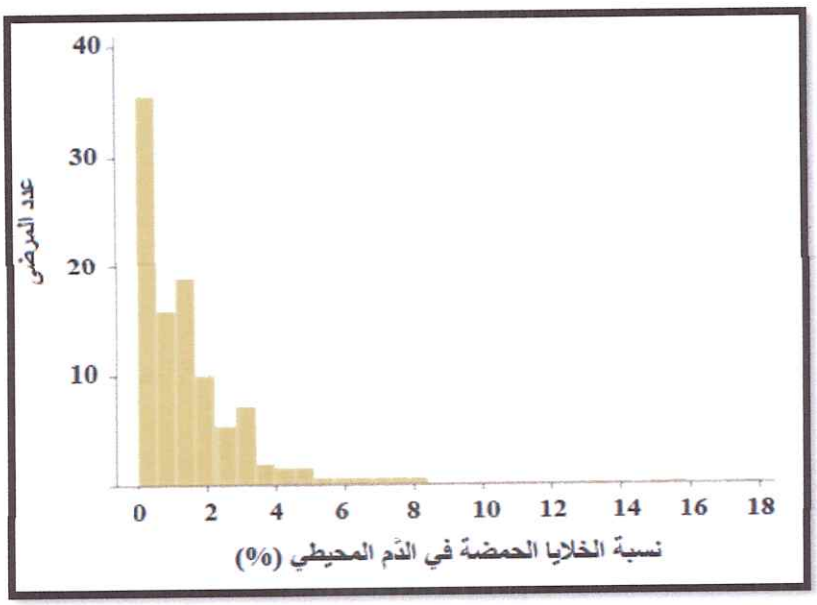
الفصلُ الثَّاني: نتائجُ البحثِ (Results)

1-2-الخلايا الحمضةُ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبولِ:

وُجِدَ ارتفاعُ الخلايا الحمضـــةِ في الدَّمِ المحيطي (نســبةُ الخلايا الحمضـــةِ ≤ 2%) لدى 36 مريضـــاً (34.3%) من مرضى هجمةِ COPD الحادَّةِ في البحث كما هو موضَّحٌ في الجدولِ (5) والشَّكلِ (6).

الجدول (5): توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً لنسبةِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبولِ

الخلايا الحمضةُ في الدَّمِ المحيطي	العدد	النسبة المئوية
ارتفاعُ الخلايا الحمضةِ (≤ 2%)	36	%34.3
عدمُ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (< 2%)	69	%65.7
المجموع	**105 مرضى**	**%100**



الشكل (6): توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً لنسبةِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبولِ

2-2- خصائصُ المرضى وفقاً للخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي:

2-2-1- العمر:

تراوحت أعمارُ المرضى في البحثِ بين 52-86 سنةً. بلغَ متوسّطُ عمرِ المرضى مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ 71.6 ± 10.3 سنة، والمرضى مع عدمِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ 73.03 ± 10.22 سنة. يوضّحُ الجدولُ (6) مقارنةً لمتوسّطِ العمرِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول.

الجدول (6): متوسّطُ العمر وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

المتغيّر	ارتفاعُ الخلايا الحمضة (36 مريض)	عدمُ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (69 مريض)	t-test	P-value
العمر (سنة)	10.3 ± 71.6	10.22 ± 73.03	0.678	0.498

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌ إحصائيّاً في متوسّطِ العمرِ بين مجموعات عددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول (P=0.498).

2-2-2- الجنس:

شكّلَ الذكورُ نسبةَ 83.3% من مرضى هجمةِ COPD مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ، ونسبةَ 76.8% من المرضى بدونِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ. لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌ إحصائيّاً في توزُّعِ الذكورِ والإناثِ بينَ مجموعات عددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول (P=0.435)، كما هو موضّحٌ في الجدولِ (7).

الجدول (7): توزُّعُ جنسِ المرضى وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

الجنس	ارتفاعُ الخلايا الحمضة (36 مريض)	عدمُ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (69 مريض)	X^2-test	P-value
ذكور	(%83.3) 30	(%76.8) 53	0.608	0.435
إناث	(%16.7) 6	(%23.2) 16		

2-2-3- الأمراضُ المرافقةُ:

شكَّلَ ارتفاعُ التوتر الشَّرياني أكثرَ الأمراضِ المرافقةِ شيوعاً لدى مرضى البحث. يقارنُ الجدولُ (8) توزُّعَ الأمراضِ المرافقةِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول.

الجدول (8): توزُّعُ الأمراضِ المرافقةِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

الأمراضُ المرافقةُ	ارتفاعُ الخلايا الحمضة (36 مريض)	عدمُ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (69 مريض)	X^2-test	P-value
ارتفاع التوتر الشرياني	(%55.5) 20	(%50.7) 35	0.221	0.638
داء قلبي إقفاري	(%36.1) 13	(%26.1) 18	1.142	0.285
الدَّاء السُّكري	(%30.5) 11	(%23.2) 16	0.672	0.412
قصور القلب	(%19.4) 7	(%26.1) 18	0.575	0.448
قصور كلية مزمن	(%13.8) 5	(%20.3) 14	0.654	0.418
حادث وعائي دماغي	(%8.3) 3	(%10.1) 7	0.09	0.764

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌ إحصـــائيّاً في توزُّعِ الأمراضِ المرافقةِ بينَ مجموعات عددِ الخلايا الحمضـــةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول.

2-2-4- حالةُ التَّدخينِ:

شكَّلَ المدخنون الحاليون نسبةَ 47.2% من مرضى هجمةِ COPD مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ، ونسبةَ 46.4% من المرضى بدونِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ. لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌ إحصائيَّاً في توزُّعِ حالةِ التَّدخين بينَ مجموعات عددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول (P=0.191) (الجدول 9). يوضِّحُ الجدولُ (10) مقارنةً لمتوسِّطِ كميَّةِ التَّدخينِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول.

الجدول (9): توزُّعُ حالةِ التَّدخينِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

حالةُ التَّدخينِ	ارتفاعُ الخلايا الحمضة (36 مريض)	عدمُ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (69 مريض)	X^2-test	P-value
غير مدخن	4 (11.1%)	17 (24.6%)		
مدخن حالي	17 (47.2%)	32 (46.4%)	3.309	0.191
مدخن سابق	15 (41.7%)	20 (29%)		

الجدول (10): متوسِّطُ كميَّةِ التَّدخين وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

المتغيِّر	ارتفاعُ الخلايا الحمضة (36 مريض)	عدمُ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (69 مريض)	t-test	P-value
كمية التدخين (باكيت/سنة)	40 ± 23.3	45 ± 25	0.995	0.322

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌ إحصائيَّاً في متوسِّطِ كميَّةِ التدخينِ بين مجموعات عددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول (P=0.322).

2-2-5- غازاتُ الدَّمِ الشَّريانيَّةُ عندَ القبول:

يوضِّـحُ الجدولُ (11) مقارنةً لمتوسِّـطِ نتائجِ غازاتِ الدَّمِ الشَّـريانيَّةِ بينَ مجموعات عددِ الخلايا الحمضـةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول.

الجدول (11): متوسِّطُ نتائج غازاتِ الدَّمِ الشَّريانيَّةِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

ABGs	ارتفاعُ الخلايا الحمضة (36 مريض)	عدمُ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (69 مريض)	t-test	P-value
PH	0.04 ± 7.42	0.28 ± 7.4	0.425	0.671
PaO2 (مم زئبقي)	21 ± 79.2	28 ± 82	0.527	0.599
PaCO2 (مم زئبقي)	9.1 ± 41.5	13.7 ± 43.6	0.828	0.409

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصـــائيّاً في متوسِّـــطِ نتائجِ تحليلِ غازاتِ الدَّمِ الشَّـــريانيَّةِ بين مجموعات عددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول ($P<0.05$).

3-2- المشعراتُ الالتهابيَّةُ:

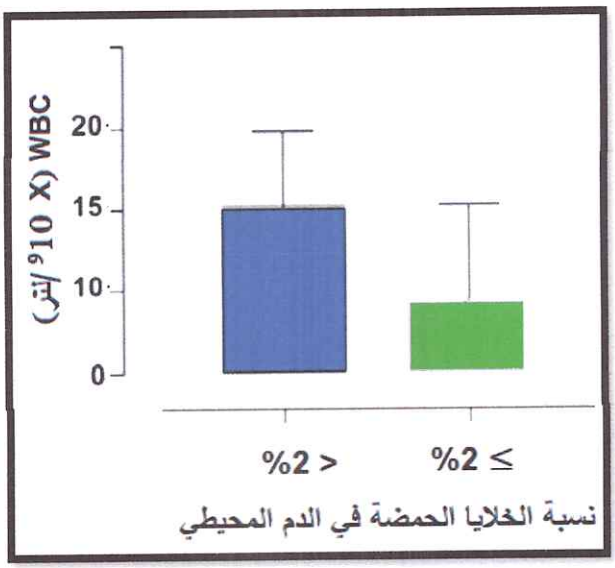
3-2-1- تعدادُ الكريَّاتِ البيض (WBC):

يوضِّـحُ الجدولُ (12) والشَّـكلُ (7) مقارنةً لمتوسِّـطِ تعدادِ الكريَّاتِ البيضِ (WBC) وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول.

الجدول (12): متوسِّطُ تعدادِ الكريَّاتِ البيضِ (WBC) وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

التَّحليل	ارتفاعُ الخلايا الحمضة (36 مريض)	عدمُ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (69 مريض)	t-test	P-value
WBC (X 10^9/لتر)	4 ± 9.38	4.4 ± 12.5	3.55	0.0006

كان متوسِّطُ WBC لدى مرضى هجمةِ COPD مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ عندَ القبولِ أصغرَ بفرقٍ مهمٍّ إحصائيًّاً مقارنةً بالمرضى مع عدمِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (P=0.0006).



الشكل (7): متوسِّطُ تعدادِ الكريَّاتِ البيضِ (WBC) وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

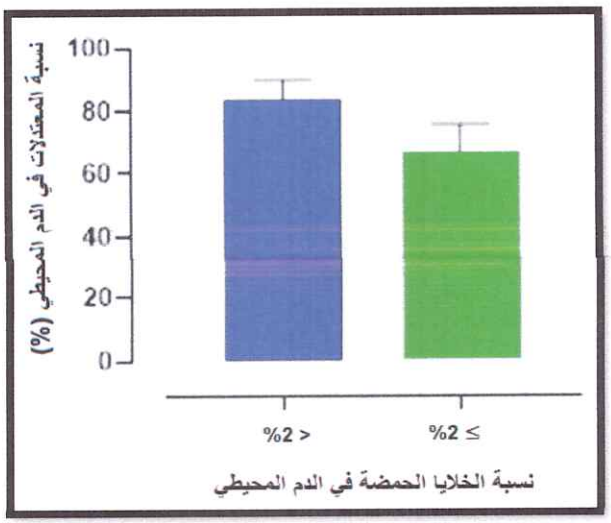
3-2-2- نسبةُ المعتدلاتِ في الدَّمِ المحيطي:

يوضِّحُ الجدولُ (13) والشَّكلُ (8) مقارنةً لمتوسِّطِ نسبةِ المعتدلاتِ في الدَّمِ المحيطي وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول.

الجدول (13): متوسِّطُ نسبةِ المعتدلاتِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

التَّحليل	ارتفاعُ الخلايا الحمضة (36 مريض)	عدمُ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (69 مريض)	t-test	P-value
نسبةُ المعتدلاتِ (%)	10 ± 67	12.4 ± 83.6	6.936	0.0001 >

كان متوسِّطُ نسبةِ المعتدلاتِ في الدَّمِ المحيطي لدى مرضى هجمةِ COPD مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ عندَ القبولِ أصغرَ بفرقٍ مهمٍّ إحصائيّاً مقارنةً بالمرضى مع عدمِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (P<0.0001).



الشكل (8): متوسِّطُ نسبةِ المعتدلاتِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

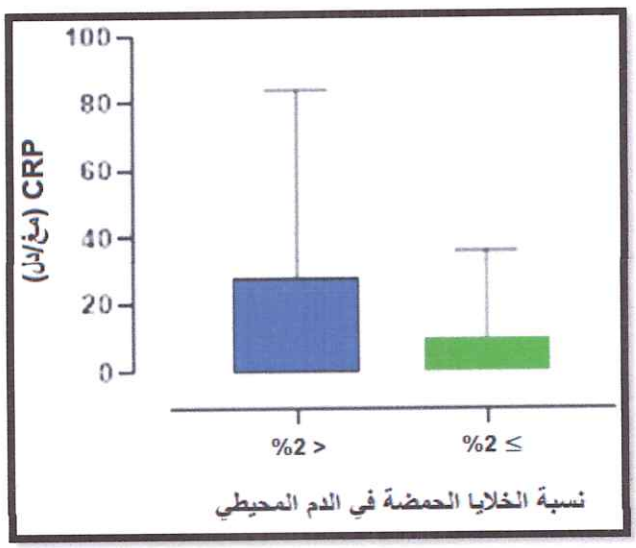
3-2-3- البروتين التفاعلي-C (CRP):

يوضِّـحُ الجدولُ (14) والشَّـكلُ (9) مقارنةً لمتوسِّـطِ البروتين التفاعلي-C (CRP) وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول.

الجدول (14): متوسِّطُ البروتين التفاعلي-C (CRP) وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

التَّحليل	ارتفاعُ الخلايا الحمضة (36 مريض)	عدمُ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (69 مريض)	t-test	P-value
CRP (مغ/دل)	3.3 ± 10	19 ± 28	5.627	0.0001 >

كان متوسِّـطُ CRP لدى مرضـى هجمةِ COPD مع ارتفاعِ الخلايا الحمضـةِ عندَ القبولِ أصـغرَ بفرقٍ مهمٍّ إحصائيّاً مقارنةً بالمرضى مع عدمِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (P<0.0001).



الشكل (9): متوسِّطُ البروتين التفاعلي-C (CRP) وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

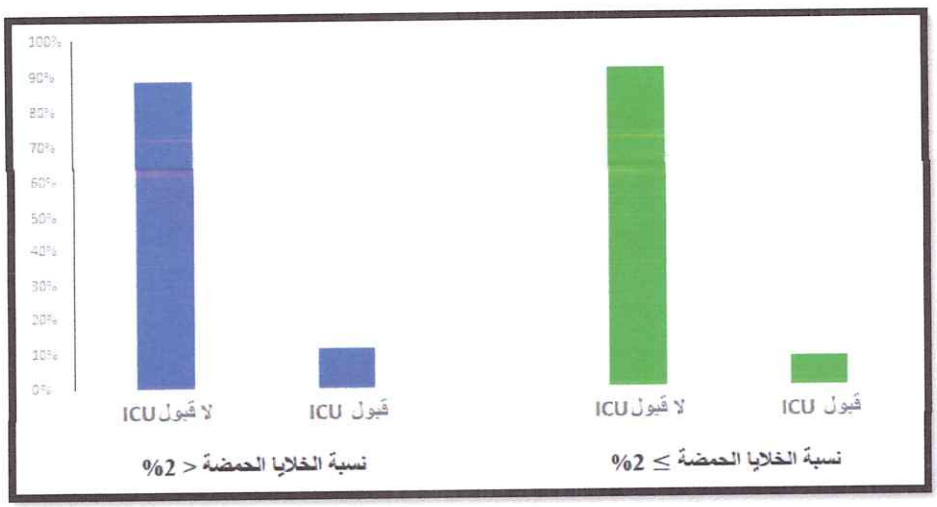
4-2-القبولُ في وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ:

احتاجَ 8.3% من مرضى هجمةِ COPD مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ إلى دخولِ وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ، مقابلَ 11.6% من المرضى بدونِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ. يوضِّحُ الجدولُ (15) والشَّكلُ (10) مقارنةً للحاجةِ إلى دخولِ وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ بين مجموعاتِ عددِ الخلايا الحمضةِ عندَ القبولِ.

الجدول (15): توزُّعُ الحاجةِ إلى دخولِ ICU وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

دخول ICU	ارتفاعُ الخلايا الحمضة (36 مريض)	عدمُ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (69 مريض)	X^2-test	P-value
نعم	3 (8.3%)	8 (11.6%)	0.268	0.604
لا	33 (91.7%)	61 (88.4%)		

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصـــائيّاً في معدَّلِ القبولِ في وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ بينَ المرضـــى مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ والمرضى بدونِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ عندَ القبول (P=0.604).



الشكل (10): توزُّعُ الحاجةِ إلى دخولِ ICU وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

5-2-الإجراءاتُ العلاجيَّةُ:

5-2-1- العلاجُ بالأكسجين:

احتاجَ 69.4% من مرضى هجمةِ COPD مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ إلى العلاجِ بالأكسجين، مقابلَ 78.3% من المرضى بدونِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ ولم يكنِ الفرقُ مهمّاً من النّاحيةِ الإحصائيّةِ كما هو موضّحٌ في الجدولِ (16).

الجدول (16): توزُّعُ الحاجةِ إلى العلاجِ بالأكسجين وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

الحاجةُ للعلاجِ بالأكسجين	ارتفاعُ الخلايا الحمضة (36 مريض)	عدمُ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (69 مريض)	X^2-test	P-value
نعم	25 (69.4%)	54 (78.3%)	0.987	0.32
لا	11 (30.6%)	15 (21.7%)		

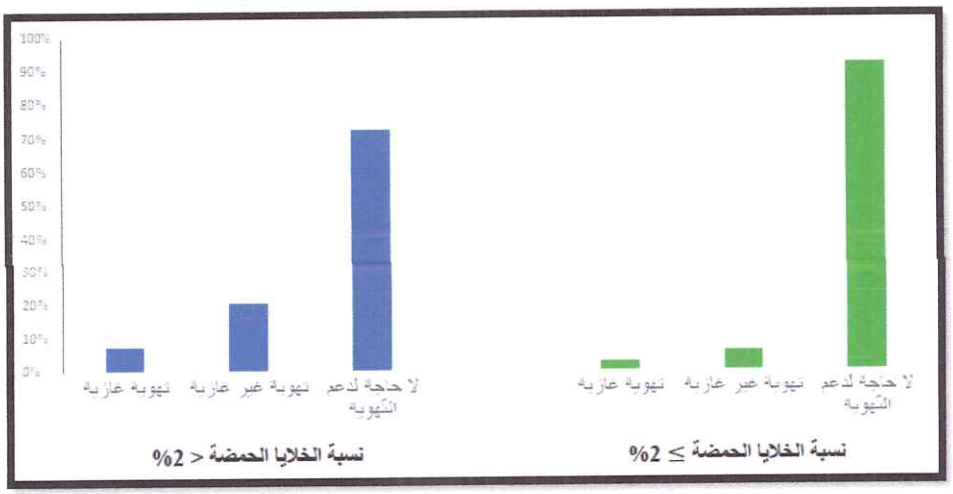
5-2-2- دعمُ التَّهويةِ:

في مرضى هجمةِ COPD المترافقةِ مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي، احتاجَ 5.6% إلى التَّهويةِ غيرِ الغازيةِ و2.7% إلى التَّهويةِ الغازيةِ، في حين لم تكن هنالكَ حاجةٌ لدعمِ التَّهويةِ لدى 91.7%. في المقابلِ، في مرضى هجمةِ COPD بدونِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي، احتاجَ 20.3% إلى التَّهويةِ غيرِ الغازيةِ و7.2% إلى التَّهويةِ الغازيةِ، في حين لم تكن هنالكَ حاجةٌ لدعمِ التَّهويةِ لدى 72.5%. يوضّحُ الجدولُ (17) والشكل (11) مقارنةً للحاجةِ إلى دعمِ التَّهويةِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي.

الجدول (17): توزُّعُ الحاجةِ إلى دعمِ التَّهويةِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

دعمُ التَّهويةِ	ارتفاعُ الخلايا الحمضة (36 مريض)	عدمُ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (69 مريض)	X^2-test	P-value
لا حاجة لدعمِ التَّهوية	33 (%91.7)	50 (%72.5)	5.267	0.021
تهوية غيرُ غازية	2 (%5.6)	14 (%20.3)	3.976	0.046
تهوية غازية	1 (%2.7)	5 (%7.2)	0.877	0.349

أظهرَ التَّحليلُ الإحصـــائيُّ أنَّ نســـبةً أكبرَ من مرضـــى هجمةِ COPD غيرِ المترافقةِ بارتفاعِ الخلايا الحمضـــةِ قد احتاجوا إلى دعمِ التَّهويةِ (P=0.021)، وكان الفرقُ مهمّاً إحصـــائيّاً بالنســـبةِ للتهويةِ غيرِ الغازيةِ (P=0.046).



الشكل (11): توزُّعُ الحاجةِ إلى دعمِ التَّهويةِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

5-2-3- مدَّةُ استخدامِ الستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ:

تلقَّى جميعُ المرضى في البحث الستيروئيداتِ القشريَّةَ الجهازيَّةَ. بلغَ متوسِّطُ مدَّةِ استخدامِ الستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ للمرضى مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ 4 ± 3.6 يوم، وللمرضى مع عدمِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ 6 ± 4.9 يوم. يوضِّحُ الجدولُ (18) مقارنةً لمتوسِّطِ مدَّةِ استخدامِ الستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول.

الجدول (18): متوسِّطُ مدَّةِ استخدامِ الستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

المتغيِّر	ارتفاعُ الخلايا الحمضة (36 مريض)	عدمُ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (69 مريض)	t-test	P-value
مدَّة استخدامِ الستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ (يوم)	3.6 ± 4	4.9 ± 6	2.161	0.033

كان متوسِّطُ مدَّةِ استخدامِ الستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ لمرضى هجمةِ COPD مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ عندَ القبولِ أقصرَ بفرقٍ مهمٍّ إحصائيّاً مقارنةً بالمرضى مع عدمِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (P=0.033).

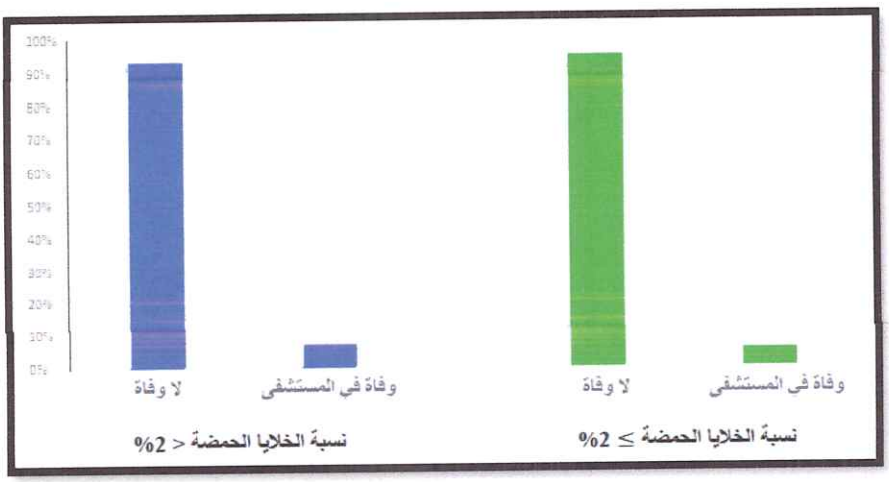
6-2-الوفاةُ في المستشفى:

حدثت الوفاةُ في المستشفى لدى 5.6% من المرضى مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ، ولدى 7.2% من المرضى مع عدمِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ. يوضِّحُ الجدولُ (19) والشَّكل (12) مقارنةً لحدوثِ الوفاةِ في المستشفى وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول.

الجدول (19): مقارنةُ حدوثِ الوفاةِ في المستشفى وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

وفاة في المستشفى	ارتفاعُ الخلايا الحمضة (36 مريض)	عدمُ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (69 مريض)	X^2-test	P-value
نعم	(%5.6) 2	(%7.2) 5	0.109	0.741
لا	(%94.4) 34	(%92.8) 64		

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصائيّاً في معدَّلِ حدوثِ الوفاةِ في المستشفى بينَ المرضى مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ والمرضى بدونِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ عندَ القبول (P=0.741).



الشكل (12): مقارنةُ حدوثِ الوفاةِ في المستشفى وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

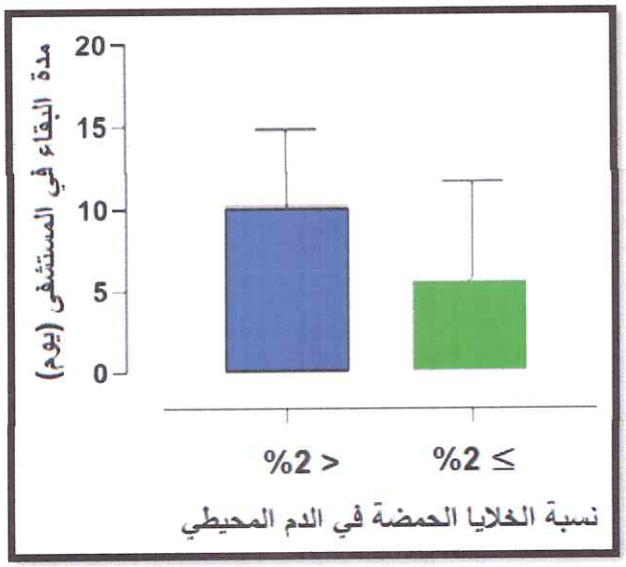
7-2-مدَّةُ البقاءِ في المستشفى:

تراوحت مدَّةُ البقاء في المستشفى في البحثِ بين 1-15 يوماً. بلغَ متوسِّطُ مدَّةِ البقاء في المستشفى للمرضى مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ 3.6 ± 4 يوم بمجالٍ تراوحَ من 1-12 يوم، وللمرضى مع عدمِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ 7.5 ± 4.2 يوم بمجالٍ تراوحَ من 3-15 يوم. يوضِّحُ الجدولُ (20) والشَّكلُ (13) مقارنةً لمتوسِّطِ مدَّةِ البقاء في المستشفى وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول.

الجدول (20): متوسِّطُ مدَّةِ البقاءِ في المستشفى وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

المتغيِّر	ارتفاعُ الخلايا الحمضة (مريض)	عدمُ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (مريض)	t-test	P-value
مدَّة البقاء في المستشفى (يوم)	4 ± 3.6	4.2 ± 7.5	4.589	0.0001 >

كان متوسِّطُ مدَّةِ البقاءِ في المستشفى لمرضى هجمةِ COPD مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ عندَ القبولِ أقصرَ بفرقٍ مهمٍّ إحصائيّاً مقارنةً بالمرضى مع عدمِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (P<0.0001).

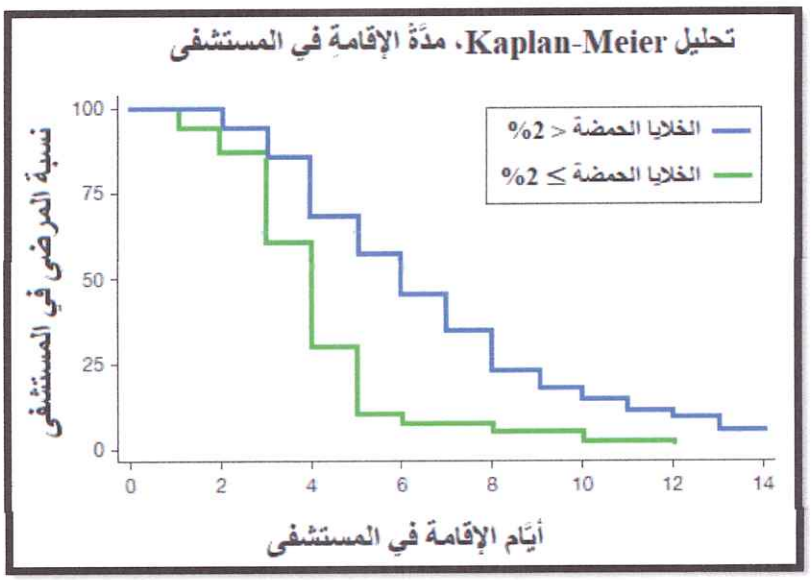


الشكل (13): مقارنةُ مدَّةِ البقاءِ في المستشفى وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي

أظهرَ التَّحليلُ الإحصـائيُ وجودَ فرقٍ مهمٍ إحصـائيَاً في مدَّةِ البقاءِ في المسـتشـفى بين مجموعتي البحث (الجدول 21). يوضِّحُ الشَّكلُ (14) اختطاطَ Kaplan–Meier للعلاقةِ بين تعدادِ الخلايا الحمضةِ ومدَّةِ البقاءِ في المستشفى.

الجدول (21): مقارنةُ مدَّةِ البقاءِ في المستشفى وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ عندَ القبول

الاختبار	X^2–test	الفرق	P–value
Log Rank	9.542	2	0.023



الشكل (14): اختطاط Kaplan–Meier لمدَّةِ البقاءِ في المستشفى وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ عندَ القبول

8-2-الاستجابةُ للعلاجِ:

في مجموعةِ مرضى هجمةِ COPD المترافقةِ مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي، حدثَ فشلُ العلاجُ لدى 3 مرضى (جميعهم قبلوا في ICU، توفِّي اثنان منهم). في مجموعةِ مرضى هجمةِ COPD بدونِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ، حدثَ فشلُ العلاجُ لدى 12 مريضٍ (8 دخلوا ICU، توفي مريضانِ في الجناحِ، وبقي مريضانِ في المستشفى لأكثرَ من 14 يوماً). يوضِّحُ الجدولُ (22) مقارنةً للاستجابةِ للعلاجِ وفقاً لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي.

الجدول (22): مقارنةُ تأثيرِ عددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي على الاستجابةِ للعلاجِ

الخلايا الحمضة في الدَّمِ	استجابة للعلاج	لا استجابة للعلاج	نسبة الأرجحية	فاصل ثقة %95	P-value
%2 >	(%82.6) 57	(%17.4) 12	-	-	-
%2 ≤	(%91.7) 33	(%8.3) 3	0.43	1.6-0.11	0.217

كان مرضى هجمةِ COPD المرافقةِ بارتفاعِ تعدادِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ أقلَّ عرضةً لفشلِ العلاجِ (نسبةُ الأرجحيَّةِ 0.43، فاصل ثقة 95%: 1.6-0.11، P=0.217) مقارنةً بهجمةِ COPD بدونِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ.

الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ بالدِّراساتِ العالميَّةِ

أظهرت نتائجُ الدِّراسةِ الحاليَّةِ أنَّ 34.3% من مرضى COPD المقبولينَ في المستشفى بسببِ هجمةٍ حادَّةٍ لديهم نسبةُ خلايا حمضةٍ في الدَّمِ المحيطي ≤ 2%. كان لدى هؤلاءِ المرضى إنذارٌ أفضلُ للنَّتائجِ قصيرةِ المدى (في المستشفى) مقارنةً بالمرضى بدونِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ.

أبلغت دراساتٌ سابقةٌ عن نسبِ انتشارٍ متفاوتةٍ لارتفاعِ الخلايا الحمضةِ. في دراسةِ Kang وزملائهِ في كوريا الجنوبيَّةِ عام 2016 التي تضمَّنت 605 من مرضى هجمةِ COPD الحادَّة، بلغت نسبةُ المرضى المصابينَ بارتفاعِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ (≤ 2%) عند القبولِ 29.3% [96]. وكذلكَ أبلغت دراسةُ Russell وزملائهِ في المملكةِ المتَّحدةِ عام 2019، والتي تضمَّنت 423 من مرضى هجمةِ COPD الحادَّة، عن وجودِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ (≤ 2%) لدى 29.5% من المرضى [24]. بالمقابلِ، أبلغت دراساتٌ أخرى عن نسبِ انتشارٍ أقلَّ من دراستنا، مثلَ دراسةِ Salturk وزملائهِ في تركيا عام 2015 التي شملت 647 مريض COPD تمَّ قبولهم في وحدةِ العنايَةِ المُركَّزةِ بقصورٍ تنفسيٍّ حادٍّ. وُجِدَ ارتفاعُ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي (≤ 2%) لدى 9.6% من المرضى [97]. في الدِّراسةِ التي أجراها Jabarkhil وزملاؤهُ في الدانمارك عام 2020 التي شملت 811 مريضاً مقبولاً في المستشفى بتشخيصِ هجمةِ COPD حادَّةٍ وُجِدَ ارتفاعُ الحمضاتِ (حمضاتُ الدَّمِ المحيطي ≤ 300 خليَّة/ميكرولتر) لدى 13.2% من المرضى [14].

يعتمدُ الاختلافُ الواسعُ في نسبِ انتشارِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ لدى مرضى هجمةِ COPD الحادَّةِ على عددٍ من العواملِ، مثلَ طرائقِ قياسِ الخلايا الحمضةِ وقيمِ العتباتِ المختلفةِ. على سبيلِ المثالِ، أبلغت بعضُ الدِّراساتِ عن العددِ المُطلَقِ للخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي، وعبَّرَ بعضُها عن الخلايا الحمضةِ بنسبتها في الدَّمِ المحيطي. ومعَ ذلكَ، يمكنُ أن تؤدِّي القياساتُ المُختلفةُ

للخلايا الحمضةِ إلى انتشارٍ مُختلفٍ تماماً لارتفاعِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ لدى مرضى COPD. على سبيلِ المثالِ، في دراسةِ Greulich وزملائهِ في ألمانيا عام 2020 وُجِدَ ارتفاعُ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي المعرَّفُ بالعددِ المُطلَقِ ≤ 300 خلية/ميكرولتر لدى 16.5% من مرضى هجمةِ COPD، ولكن باختيارِ النِّسبةِ ≤ 2% لتعريفِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ، كان الانتشارُ 33.8% [23]، وهو مماثلٌ تقريباً لمعدَّلِ الانتشارِ في دراستنا حيث استُخدِمَت النِّسبةُ ≤ 2% لتعريفِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ.

من ناحيةِ النَّتيجةِ السَّريريَّةِ الرَّئيسيَّةِ في دراستنا، كانَ متوسِّطُ مدَّةِ البقاءِ في المستشفى لدى المرضى مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ عندَ القبولِ أصغرَ بفرقٍ مهمٍ إحصائيَّاً وتأكَّدَت هذهِ النتيجةُ بتحليلِ Kaplan–Meier. أجمعت الغالبيَّةُ العظمى من الدِّراساتِ العالميَّةِ على أنَّ مدَّةَ البقاءِ في المستشفى أقصرُ بفرقٍ مهمٍ إحصائيَّاً في مرضى هجمةِ COPD مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ مقارنةً بالمرضى مع عدمِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ، على الرُّغم من تقويمِ مدَّةِ البقاءِ في المستشفى بطرائقٍ مختلفةٍ مثلَ مقارنةِ قيمِ المتوسِّطِ (كما في دراسةِ Jabarkhil وزملائهِ [14])، أو مقارنةِ قيمَ الوسيطِ (كما في دراسةِ Greulich وزملائهِ [23])، أو تحليلِ Kaplan–Meier (كما في دراسةِ MacDonald وزملائهِ في أستراليا عام 2019 [98]). هدفت دراسةُ KO وزملائهِ في الصِّين عام 2020 إلى تقويمِ عتباتِ عددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي التي تحدِّدُ مرضى هجمةِ COPD الحادَّةِ الذين لديهم مدَّةُ بقاءٍ أطول في المستشفى. خَلُصَت الدِّراسةُ إلى أنَّ النِّسبةَ المئويَّةَ لعددِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي التي تقلُّ عن 2% يمكنُ أن تتنبَّأَ بمدَّةِ البقاءِ الأطولِ في المستشفى بغضِّ النَّظرِ عن العمرِ، ووظيفةِ الرِّئةِ، وحالاتِ الدُّخولِ السَّابقةِ إلى المستشفى [25]. ومعَ ذلكَ، وجدت دراساتٌ أخرى أنَّ تعدادَ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي لا يرتبطُ بمدَّةِ الإقامةِ في المستشفى في هجمةِ COPD الحادَّةِ مثلَ دراسةِ Gürlevik وزملائهِ في تركيا عام 2022 [18]، ودراسةِ Yu وزملائهِ في الصين عام 2021 [19].

ليس من الواضحِ تماماً ما هو سببُ ترافقِ المرضى الذين يعانون من ارتفاعِ تعدادِ الخلايا الحمضةِ بمدَّةٍ أقصرَ للبقاءِ في المستشفى في الدِّراسةِ الحاليَّةِ. نظراً إلى أنَّ جميعَ المرضى في هذه

الدراسة قد عولجوا بالستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ والصَّادَّاتِ الحيويَّةِ، فمن المتوقَّعِ أن يكونَ العبءُ الالتهابيُّ أقلَّ لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع تعدادِ الخلايا الحمضةِ وأن تكونَ الاستجابةُ للعلاجِ أسرعَ وبالتَّالي التَّعافي بشكلٍ أسرعَ وحاجةٍ أقلَّ للتهويةِ ومدَّةٍ أقصرَ للبقاء في المستشفى اعتماداً على النتائجِ التَّاليةِ:

- في الدِّراسةِ الحاليَّةِ، كان متوسِّطُ مدَّةِ استخدامِ الستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ لمرضى هجمةِ COPD مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ أقصرَ ما يعكسُ استجابةً أسرعَ للعلاجِ لدى هذهِ المجموعةِ من المرضى، وهي نتيجةٌ خلصُت إليها أيضاً دراسةُ Li وزملائهِ في الصِّين عام 2024 [22].
- في الدِّراسةِ الحاليَّةِ، كانت متطلَّباتُ دعمِ التَّهويةِ (خاصَّةً التهوية غير الغازية) أقلَّ مقارنةً بالمرضى مع عدمِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ. أُبلغت عدَّةُ دراساتٍ عن ترافقَ ارتفاعُ الحمضاتِ في الدَّمِ المحيطي مع حاجةٍ أقلَّ للتهوية الغازيةِ وغيرِ الغازيةِ مثلَ دراسةِ Salturk وزملائهِ [97] ودراسةِ Jabarkhil وزملائه [14].
- على الرُّغمِ من استبعادِ حالاتِ هجمةِ COPD المترافقةِ بذاتِ الرِّئةِ في معاييرِ الاشتمالِ، فقد كانت إحدى النَّتائجِ البارزةِ التي لوحظت في الدِّراسةِ الحاليَّةِ هي ارتفاعُ متوسِّطِ المشعراتِ الالتهابيَّةِ (مثلَ تعدادِ الكريَّاتِ البيضِ، ونسبةِ المعتدلاتِ في الدَّمِ المحيطي، وCRP) في مرضى هجمةِ COPD غيرِ المترافقةِ بارتفاعِ الخلايا الحمضةِ مقارنةً بالمرضى مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ. قد يُشيرُ ذلكَ إلى أنَّ الأفرادَ منخفضي الخلايا الحمضةِ هم أكثرُ عرضةً للإصابةِ بالإنتانِ. أظهرت الدِّراساتُ السَّابقةُ وجودَ صلةٍ قويَّةٍ بين انخفاضِ الخلايا الحمضةِ والإنتانِ في مختلف البيئاتِ والأمراضِ السَّريريَّةِ. على سبيلِ المثالِ، اكتشفت الدِّراساتُ التي أجراها Abidi وزملاؤهُ [99] وAl Duhailib وزملاؤهُ [100] أنَّ قلَّةَ الخلايا الحمضةِ هي واسمٌ موثوقٌ للإنتانِ. وجدت دراسةٌ أخرى أنَّ تعداد الخلايا الحمضةِ الذي يقلُّ عن 2% هو واسمٌ محتملٌ للخمجِ الجرثومي الشَّديدِ في هجمةِ COPD [100]. لذلك، فإنَّ عبءَ الهجمةِ الكبيرِ

الذي لوحظَ في المرضى مع انخفاضِ الخلايا الحمضةِ قد يكونُ في الواقعِ مجرَّدَ انعكاسٍ لعبءِ المرضِ المرتبطِ بالإنتانِ الشَّديدِ.

بحثت بعضُ الدِّراساتِ العلاقةَ بين الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ والوفيَّاتِ في مرضى هجمةِ COPD. ومعَ ذلكَ، فإنَّ نتائجَ تلكَ الدِّراساتِ غيرُ متناسقةٍ. وجدَت دراسةُ Salturk وزملاؤهُ أنَّ انخفاضَ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ ارتبطَ بزيادةِ الوفيَّاتِ في المستشفى لدى مرضى هجمةِ COPD المقبولينَ في وحدةِ العنايةِ المُركَّزةِ [97]. كشفت بعضُ الدِّراساتِ التي أجريت على مرضى هجمةِ COPD غيرِ المُختارين أيضاً أن المرضى الذين يعانون من انخفاضِ الخلايا الحمضةِ لديهم خطرٌ أعلى للوفيَّاتِ في المستشفى مثلَ دراسةِ Russell وزملائهِ [24] ودراسةِ Pu وزملائهِ في الصِّين عام 2023 [102]. في المقابلِ، وجدَ عددٌ من الباحثين، بما يتوافقُ مع نتائجِ دراستنا، أنَّ تعدادَ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي لم يرتبط بالوفيَّاتِ في المستشفى لدى مرضى هجمةِ COPD غيرِ المختارين مثلَ دراسةِ Greulich وزملائهِ [23].

تتوفَّرُ معلوماتٌ أقلُ فيما يتعلَّقُ بتأثيرِ عدد الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي على استجابةِ المرضى خلالَ هجمةِ COPD. في الدِّراسةِ الحاليَّةِ، كان مرضى هجمةِ COPD المرافقةِ بارتفاعِ تعدادِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ أقلَّ عرضةً لفشلِ العلاجِ (نسبةُ الأرجحيَّةِ 0.43، فاصل ثقة 95%: 0.11-1.6، P=0.217) مقارنةً بهجمةِ COPD بدونِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ. هدفت دراسةُ Li وزملائهِ إلى تقويمِ ما إذا كانَ الارتباطُ بين ارتفاعِ تعدادِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ وفشلِ العلاجِ بالستيروئيداتِ القشريَّةِ في هجمةِ COPD متعلِّقاً بالتَّدخين. حدثَ فشلُ العلاجِ (المعرَّفُ بأنَّهُ تدهورُ هجمةِ COPD الذي أدَّى إلى نتائجٍ سريريَّةٍ سلبيَّةٍ أو تطلَّبَ المزيدَ من العلاجِ أو بقاءً أطولَ في المستشفى) لدى 28.2% من المرضى، وكان المرضى الذين يعانونَ من ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ أقلَّ عرضةً لفشلِ العلاجِ (نسبةُ الأرجحيَّةِ 0.74). خلصت الدِّراسةُ إلى ارتباطِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ بانخفاضِ معدَّلِ فشلِ العلاجِ بالستيروئيداتِ القشريَّةِ بغضِّ النَّظرِ عن حالةِ التَّدخين [22]. وجدت دراسةٌ قوَّمت عددَ

الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي لتوجيه علاجِ هجمةِ COPD بالستيروئيداتِ القشريَّةِ أنَّ عدد الخلايا الحمضـــةِ في الدَّمِ ≤ 2% قد ترافقَ بمعدَّلٍ منخفضٍ بشـــكلٍ ملحوظٍ لفشـــلِ العلاجِ عند اســـتخدامِ الستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ مقارنةً مع المرضى الذين عولجوا بالسُّواغ [103].

الجدول (22): مقارنةٌ بين نتائجِ دراستنا ونتائجِ بعضِ الدراساتِ العالميَّةِ

المتغيّر	الدراسة الحالية	دراسةُ Li [22]	دراسةُ Greulich [23]	دراسةُ Jabarkhil [14]
مكان الدراسة	سوريا	الصين	ألمانيا	الدانيمارك
زمن الدراسة	2024	2024	2020	2020
حجم العينة	105 مرضى	3402 مريض	417 مريض	811 مريض
معيار فرط الخلايا الحمضة في الدَّم	≤ 2%	≤ 2%	≤ 2%	≤ 300 خلية/ميكرولتر
نسبة انتشار فرط الخلايا الحمضة في الدَّم عند القبول	34.3%	44.2%	33.8%	13.2%
العلاقةُ بين الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي عندَ القبول مع النتائجِ السَّريريَّةِ التَّاليةِ:				
الحاجةُ للتهوية	أقلُّ احتمالاً مع فرطِ الخلايا الحمضةِ	أقلُّ احتمالاً مع فرطِ الخلايا الحمضةِ		أقلُّ احتمالاً مع فرطِ الخلايا الحمضةِ
مدَّةُ البقاءِ في المستشفى	أقصرُ مع فرطِ الخلايا الحمضةِ	أقصرُ مع فرطِ الخلايا الحمضةِ	أقصرُ مع فرطِ الخلايا الحمضةِ	أقصرُ مع فرطِ الخلايا الحمضةِ
الوفاةُ في المستشفى	لا علاقة	أقلُّ احتمالاً مع فرطِ الخلايا الحمضةِ	لا علاقة	أقلُّ احتمالاً مع فرطِ الخلايا الحمضةِ
فشلُ العلاجِ بالستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ	أقلُّ احتمالاً مع فرطِ الخلايا الحمضةِ	أقلُّ احتمالاً مع فرطِ الخلايا الحمضةِ		

الفصلُ الرابعُ: الخلاصةُ، المحدِّداتُ، والتَّوصياتُ

4-1-الخُلاصةُ:

أظهرت الدِّراسةُ الحاليَّةُ أنَّ 34.3% من مرضى COPD المقبولينَ في المستشفى بسببِ هجمةٍ حادَّةٍ لديهم نسبةُ خلايا حمضةٍ في الدَّمِ المحيطي ≤ 2%.

كان مرضى هجمةِ COPD المرافقةِ بارتفاعِ تعدادِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ أقلَّ عرضةً لفشلِ العلاجِ (نسبةُ الأرجحيَّةِ 0.43) مقارنةً بهجمةِ COPD بدونِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ، واختبرَ المرضى مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ عندَ القبولِ مدَّةَ بقاءٍ أقصرَ في المستشفى. يمكنُ ربطُ ذلكَ بترافقِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ باستجابةٍ أسرعَ للعلاجِ بالستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ، ومتطلَّباتٍ أقلَّ لدعمِ التَّهويةِ (خاصَّةً التهوية غير الغازية)، وانخفاضٍ في المشعراتِ الالتهابيَّةِ (CRP، والمعتدلات، والكريَّاتِ البيضِ) في هذهِ الدِّراسةِ.

على الرَّغمِ من أنَّ كلًّا من معدَّلِ القبولِ في وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ ومعدَّلِ الوفيَّاتِ في المستشفى كان أخفضَ في المرضى مع ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ، إلَّا أنَّ الفرقَ لم يكن ذي دلالةٍ إحصائيَّةٍ.

4-2- المُحدِّداتُ:

تملكُ بعضَ العيوبِ منها:

- أوَّلاً، قُوِّمَ عددُ الخلايا الحمضةِ فقط عندَ القبول، ولكنَّ عددَ الخلايا الحمضةِ قد يتغيَّرُ مع مرورِ الوقتِ.

- ثانيًا، لم تُحدَّد شـدَّةُ COPD لعدمِ إجراءِ قياسِ التَّنفُّس (spirometry). ترتبطُ شـدَّةُ COPD بإنذارِ الهجمةِ الحادَّةِ. ومع ذلك، فقد أظهرت الدِّراساتُ السَّابقةُ عدمَ وجودِ اختلافٍ في مستوياتِ الخلايا الحمضةِ بينَ مراحلِ تصنيفِ GOLD [104]، ممَّا يُشيرُ إلى أنَّ شدَّةَ COPD من غيرِ المُرجَّحِ أن تكونَ عاملاً مُربكاً في تحليلِ الدِّراسةِ الحاليَّةِ.
- ثالثاً، لم يُصنَّفِ المرضى وفقاً لاستخدامِ أدويةِ COPD قبلَ بدايةِ الهجمةِ. سيكونُ الارتباطُ بين الخلايا الحمضةِ والنتائجِ متحيّزاً بسببِ سوءِ التَّصنيفِ المحتملِ لمرضى ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ الذينَ استخدموا الستيروئيداتِ القشريَّةِ الإنشاقيَّةِ (ICS) قبلَ القبولِ في مجموعةِ عدمِ ارتفاعِ الخلايا الحمضةِ، ممَّا قد يُقلِّلُ من المخاطرِ في المجموعةِ الأخيرةِ.

3-4-التَّوصيات:

تقترحُ نتائجُ هذهِ الدِّراسةِ أنَّ فرطَ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المُحيطي يشيرُ إلى نمطٍ ظاهريٍّ مُميَّزٍ في COPD وسيكونُ من المهمِّ التَّحقيقُ عبرَ إجراءِ دراساتٍ معشَّاةٍ (تتلافى عيوبَ هذهِ الدِّراسةِ المذكورة) ما إذا كانَ بدءُ العلاجِ بالستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ واستمرارهِ في مرضى هجمةِ COPD المقبولينَ في المستشفى يمكن أن يعتمدَ على فرطِ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المُحيطي.

هناكَ حاجةٌ إلى مزيدٍ من الدِّراساتِ مع قياساتٍ متكرِّرةٍ لتعدادِ الخلايا الحمضةِ للتَّحقيقِ في تأثيرِ الالتهابِ المستمرِّ بالخلايا الحمضةِ أثناءَ الهجمةِ والفتراتِ المُستقرَّةِ.

نوصي بضرورةِ إجراءِ دراساتٍ حولَ العلاقةِ بينَ الخلايا الحمضةِ في الدَّمِ المحيطي والإنذارِ على المدى الطَّويلِ لمرضى هجمةِ COPD (مثلَ إعادةِ القبولِ في المستشفى، وتكرُّرِ الهجماتِ، والوفاةِ).

المراجع

1. World Health Organization. The 10 leading causes of death in the world in 2019. 2019.
2. Dai G, Ran Y, Wang J, et al. Clinical Differences between Eosinophilic and Noneosinophilic Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Multicenter Cross-Sectional Study. Mediators Inflamm. 2020; 2020: 1059079.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023. 2023. Available online: http://www.goldcopd.org (accessed on 21 January 2023).
4. 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.
5. Hillas G, Perlikos F, Tzanakis N. Acute exacerbation of COPD: Is it the "stroke of the lungs"? Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2016, 11, 1579–1586.
6. Bafadhel M, McKenna 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): 662-671.
7. 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.
8. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. Eur Respir J. 2014; 44:1697–1700.
9. Kerkhof M, Chaudhry I, Pavord ID, Miravitlles M, Kook Rhee C, Alacqua M, Morris T, Kaplan A, Price DB. Blood eosinophil count predicts treatment failure and hospital readmission for COPD. ERJ Open Res. 2020; 6(4): 00188-2020.
10. Bartziokas K, Papathanasiou E, Loukides S, Kostikas K. Eosinopenia as a Prognostic Biomarker for Noninvasive Ventilation Use in COPD Exacerbations. J Pers Med. 2023; 13(4):686.
11. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β-2 agonist efficacy in COPD. Thorax. 2016; 71:118–125.
12. BafadhelM, Peterson S, De BlasMA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patientswith chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. Lancet Respir Med. 2018; 6(2):117–126.
13. Cui Y, Zhan Z, Zeng Z, et al. Blood Eosinophils and Clinical Outcomes in Patients With Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Propensity Score Matching Analysis of Real-World Data in China. Frontiers in Medicine. 2021; 8:653777.
14. 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.
15. Ko FW, Chan KP, Ngai J, et al. Blood eosinophil count as a predictor of hospital length of stay in COPD exacerbations. Respirology. 2020;25(3):259–266.

16. Choi J, Oh JY, Lee YS, et al. The association between blood eosinophil percent and bacterial infection in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019; 14:953–959.
17. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, 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(4):523–525.
18. Gürlevik E et al. Role of eosinophil count and percentage in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: A retrospective observational study. Med J West Black Sea. 2022;6(3):352-357.
19. Yu S, Zhang J, Fang Q, et al. Blood Eosinophil levels and prognosis of hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med Sci. 2021;362(1):56–62.
20. 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.
21. 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.
22. Li J, Zuo Y, Feng L, et al. Association of blood eosinophils with corticosteroid treatment failure stratified by smoking status among inpatients with AECOPD. BMJ Open Respir Res 2024;11:e001634.
23. Greulich T, Tüffers J, Mager S, Eder A, Maxheim M, Alter P, Schmeck B, Vogelmeier CF. High eosinophil blood counts are associated with a shorter length of hospital stay in exacerbated COPD patients - a retrospective analysis. Respir Res. 2020; 21(1): 106. doi: 10.1186/s12931-020-01365-5
24. 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.
25. Ko FWS, Chan KP, Ngai J, Ng SS, Yip WH, Ip A, Chan TO, Hui DSC. Blood eosinophil count as a predictor of hospital length of stay in COPD exacerbations. Respirology. 2020; 25(3): 259-266.
26. Ellingsen Jens. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Exacerbations and Mortality : Prognostic Value of Biomarkers and Comorbidities. Acta Universitatis Upsaliensis. 2024.
27. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006; 3(11): e442.
28. Casas A, Montes de Oca M, Menezes AM, et al. Respiratory medication used in COPD patients from seven Latin American countries: the LASSYC study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13:1545–1556.
29. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Wedzicha JA. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. Am J Respir Crit Care Med. 2021; 204 (11): 1251-1258.
30. Oshagbemi OA, Keene SJ, Driessen JHM, et al. Trends in moderate and severe exacerbations among COPD patients in the UK from 2005 to 2013. Respir Med 2018; 144:1.
31. Rahman AA, Dell'Aniello S, Moodie EEM, et al. Gabapentinoids and Risk for Severe Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease : A Population-Based Cohort Study. Ann Intern Med 2024; 177:144.

32. Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, Quint JK. Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in a General Practice-based Population with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198:464.
33. Ferrera MC, Lopez CL, Murray S, et al. Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations among Individuals without a History of Recent Exacerbations: A COPDGene Analysis. Ann Am Thorac Soc 2024; 21:421.
34. Soriano JB, Lamprecht B, Ramírez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. Lancet Respir Med 2015; 3:443.
35. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350:1005.
36. Terada K, Muro S, Sato S, et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. Thorax 2008; 63:951.
37. 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.
38. Bhatt SP, Agusti A, Bafadhel M, et al. Phenotypes, Etiotypes, and Endotypes of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2023; 208:1026.
39. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. Transl Res 2013; 162:237.
40. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. N Engl J Med 2012; 367:913.
41. Sapey E, Bafadhel M, Bolton CE, et al. Building toolkits for COPD exacerbations: lessons from the past and present. Thorax 2019; 74:898.
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 Obs Pulmon Dis*. 2014;9:1119-1132.
48. Ross BA, Doiron D, Benedetti A, et al. Short-term air pollution exposure and exacerbation events in mild to moderate COPD: a case-crossover study within the CanCOLD cohort. Thorax 2023; 78:974.

49. Li MH, Fan LC, Mao B, et al. Short-term Exposure to Ambient Fine Particulate Matter Increases Hospitalizations and Mortality in COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. Chest 2016; 149:447.
50. Liu X, Jiao X, Gong X, et al. Prevalence, Risk Factor and Clinical Characteristics of Venous Thrombus Embolism in Patients with Acute Exacerbation of COPD: A Prospective Multicenter Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2023; 18:907.
51. Sato R, Hasegawa D, Nishida K, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with acute exacerbations of COPD: A systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med 2021; 50:606.
52. 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.
53. 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.
54. Rohde G, Borg I, Wiethege A, et al. Inflammatory response in acute viral exacerbations of COPD. Infection 2008;36(5):427–33.
55. 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.
56. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. Eur Respir J 2007;29(3): 527–34.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Hiemstra PS. Altered macrophage function in chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc 2013;10(Suppl):S180–5.
63. 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.
64. Sajjan U, Ganesan S, Comstock AT, et al. Elastaseand LPS-exposed mice display altered responses to rhinovirus infection. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009;297(5):L931–44.
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 COPDGene cohorts. Am J Respir Crit Care Med 2017;195(4):473–81.
70. Tamondong-Lachica DR, Skolnik N, Hurst JR, Marchetti N, Rabe APJ, Montes de Oca M, Celli BR. GOLD 2023 Update: Implications for Clinical Practice. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023;18: 745-754.
71. Alobaidi NY, Stockley JA, Stockley RA, Sapey E. An overview of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Can tests of small airways' function guide diagnosis and management? Ann Thorac Med 2020;15:54-63.
72. Wilson R, Jones P, Schaberg T, et al. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. Thorax 2006; 61:337.
73. Boixeda R, Almagro P, Díez-Manglano J, et al. Bacterial flora in the sputum and comorbidity in patients with acute exacerbations of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015; 10:2581
74. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. Chest 2009; 136:376.
75. 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; 22:620–627.
76. Wedzicha JA Ers Co-Chair, Miravitlles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J 2017; 49.
77. Khan K S, Jawaid S, Memon U, et al. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbations in Hospitalized Patients From Admission to Discharge: A Comprehensive Review of Therapeutic Interventions. Cureus. 2023; 15(8): e43694.
78. Ramakrishnan S, Jeffers H, Langford-Wiley B, et al. Blood eosinophil-guided oral prednisolone for COPD exacerbations in primary care in the UK (STARR2): a non-inferiority, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2024; 12:67.
79. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. Cochrane Database Syst Rev 2016; 2016:CD011826.
80. Walters JA, Tan DJ, White CJ, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2014; :CD001288.
81. 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.
82. Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil granule proteins: form and function. J Biol Chem 2014;289:17406–17415.
83. 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.
84. 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.

85. 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.
86. Mycroft K, Krenke R, Górska K. Eosinophils in COPD-Current Concepts and Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2565-2574.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Barnes N, Sharma R, Lettis S, Calvarley P. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J*. 2016;47:1299–1303.
96. 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.
97. 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.
98. MacDonald, M.I.; Osadnik, C.R.; Bulfin, L.; Hamza, K.; Leong, P.; Wong, A.; King, P.T.; Bardin, P.G. Low and High Blood Eosinophil Counts as Biomarkers in Hospitalized Acute Exacerbations of COPD. Chest 2019, 156, 92–100.
99. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. Crit Care. 2008;12 (2):1–10.
100. Al Duhailib Z, Farooqi M, Piticaru J, et al. The role of eosinophils in sepsis and acute respiratory distress syndrome: a scoping review. Can J Anesth. 2021;68 (5):715–726.

101. Mao Y, Qian Y, Sun X, et al. Eosinopenia predicting long-term mortality in hospitalized acute exacerbation of COPD patients with community-acquired pneumonia-a retrospective analysis. Int J Chronic Obstr. 2021;16:3551–3559.

102. Pu J, Yi Q, Luo Y, Wei H, Ge H, Liu H, Li X, Zhang J, Pan P, Peng L, Aili A, Liu Y, Zhou H; MAGNET AECOPD Registry Investigators. Blood Eosinophils and Clinical Outcomes in Inpatients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Prospective Cohort Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023;18: 169-179.

103. 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.

104. Song JH, Lee CH, Kim JW, et al. Clinical implications of blood eosinophil count in patients with non-asthma-COPD overlap syndrome COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:2455–2464.

الملاحق

المُلحق رقم (1): الموافقةُ المُستنيرةُ:

نحنُ بصدَدِ إجراءِ بحثٍ علميٍ عن العلاقةِ بينَ تعدادِ الخلايا الحَمِضَةِ في الدَّمِ مع فترةِ البقاءِ في المشفى عندَ مرضى الدَّاءِ الرِّئوي الانسدادي المُزمنِ أثناءَ الهجمةِ، وندعوكَ للمشاركةِ في هذا البحثِ ولكَ مُطلَقُ الحريَّةِ في قبولِ أو رفضِ ذلكَ، لكن قبلَ أن تتَّخِذَ قرارَكَ نرجو منكَ أن تقرأ بعنايةٍ المعلوماتِ التالية:

- سيتمَ الاطِّلاعُ على المعلوماتِ من ملفِّكَ الطِّبيِّ من قبلِ الباحثين المشاركين في هذهِ الدِّراسةِ وذلكَ بعلمِ إدارةِ المُستشفى.
- لن يتمَّ نشرُ أيَّةِ معلوماتٍ متعلِّقةٍ بكَ ذاتِ طابَعٍ شخصيٍ.
- أخيراً، يجبُ أن تعلَمَ أنَّ عدمَ موافقتكَ على الاشتراكِ في هذه الدِّراسةِ، لن يؤثِّرَ على تدبيرِ مرضِكَ.
- في حالِ موافقتكَ على الاشتراكِ يُرجى التوقيعُ أدنَى هذهِ الورقةِ.

لقد قرأتُ المعلوماتِ الواردةَ أعلاهُ وكانَ لديَّ الفرصةُ لأطرَحَ الأسئلةَ وحصلتُ على إجاباتٍ مُقنِعَةٍ لذا أعلنُ موافقتي على الاشتراكِ في الدِّراسةِ.

اسم المشرف: المُدرِّس الدكتور حسام البردان

التوقيع: .....

اسم الباحث: د. غزل ماجد النحاس الحمصي

التوقيع: .....

اسم المشارك أو من ينوب عنه: .....

توقيع المشارك أو من ينوب عنه: .....

الملحق رقم (2): استمارةُ البحث:

العلاقةُ بينَ تعدادِ الخلايا الحَمِضَةِ في الدَّمِ مع فترةِ البقاءِ في المشفى عندَ مرضى الدَّاءِ الرِّئوي الانسدادي المُزمنِ أثناءَ الهجمةِ

د. غزل الحمصي

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:
التدخين:		
السَّوابقُ المرضيَّةُ والأمراضُ المرافقةُ:		
التحاليل المخبريَّةُ عندَ القبول:		
كريات الدَّم البيضاء (WBC):	PH:	
نسبةُ المعتدلات:	PaCO2:	
نسبةُ الخلايا الحمضة:	PaO2:	
CRP:		
علاجاتُ هجمةِ COPD في المستشفى:		
▪ الحاجةُ إلى علاجٍ بالأكسجين:		
▪ مدَّةُ العلاجِ بالستيروئيداتِ الجهازيَّةِ (الفمويَّة والوريديَّة):		
▪ الحاجةُ إلى القبول في وحدةِ العنايةِ المركَّزة:		
▪ الحاجةُ لدعمِ التَّهوية:		
○ تهوية غير غازية:		
○ تهوية غازية:		
النتائج		
▪ مدَّةُ البقاءِ في المستشفى:		
▪ الوفاةُ في المستشفى:		
▪ الاستجابةُ على العلاجِ:		

المُلخَّص باللُّغةِ الإنكليزيَّةِ (Abstract)

Background: The prognostic value of blood eosinophils in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) remains controversial.

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 2022 and October 2023. 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 and who chronically used oral steroids were excluded. Demographic, clinical, pharmacological, and laboratory data were analyzed at the time of presentation. The blood eosinophil count was measured within 24h after admission. Eosinophilic AECOPD was defined as having an eosinophil percentage $\geq 2\%$. The study outcomes were length of stay (LOS), in-hospital mortality, and treatment failure.

Results: A total of 105 patients were included, 34.3% had an eosinophilic exacerbation. There were no significant differences in baseline characteristics between patients with low or high blood eosinophils. The mean C-reactive protein, neutrophils, and leucocytes were higher in patients with low eosinophils as compared to patients with high eosinophils.

Patients with low eosinophils had a longer mean length of hospital stay (LOS) as compared to patients with high eosinophils (3.6 ± 4 vs. 7.5 ± 4.2 days, $P<0.0001$). Kaplan-Meier analyses identified a significant difference between eosinophil groups in length of hospital stay ($P<0.05$). The eosinophilic group had less need for non-invasive ventilation ($P=0.046$), lower in-hospital mortality ($P=0.741$), and lower rate for treatment failure ($P=0.276$) 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, hospital length of stay

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

The Relationship between Eosinophil Number in Blood and Stay in Hospital in Exacerbated COPD Patients

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Internal Medicine

By

Dr. Gazal Al-Homsi

Supervisor

Prof. Dr. Hussam Albardan

2024