الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

القيمةُ الإنذاريَّةُ لمستوى الألبومين عند مرضى داء فيروس كورونا (COVID-19) المُعالَجين داخلَ المشفى

بحثٌ علميٌّ أُعدَّ لنَيلِ درجةِ الدراسات العليا التَّخصصيةِ في أمراضِ الجهازِ التَّنفسي

إعدادُ طالبةِ الدِّراساتِ العُليا

د. عزيزة عمر العليان

بإشراف

المدرس الدكتور

عمار الزِّين

2023 م

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللَّجنةِ

تصريحٌ خطيٌّ

أنا المُوقِّعُ أدناهُ أصرّحُ بعلمي الكامل وقبولي:

1- أنَّ كلَ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيَّةٌ فكريَّةٌ وماليَّةٌ بالتشـاركِ 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 تعليميٍّ داخلَ أو خارجَ الجمهوريَّةِ العربيَّةِ السُّوريَّةِ.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

في البداية لابد من ذكر فضل الأستاذ والمعلم الذي ساعدني على إتمام هذا البحث حتى اكتماله بأفضل مايمكن...الأستاذ عمار الزين

للمعلم الأول في حياتي
لقدوتي الذي علمني أن الصبر طريق النجاح
للرفيق و الأب ، لمن هرم من أجلنا فغير الشيب شعره وزاده وقارا وهيبة...أبي

للقلب الطيب ، لمن أرخصت الغالي والنفيس لأجلي واخوتي
لمن تعلمت منها كل جميل...أمي

لمن لم يكتمل فرحي بسبب بعدهم...اخوتي

للذي دعمني وساندني وكان خير من أستشيره بنصيحة ...أخي أحمد

للفراشتين اللتين أهدتني اياهما الحياة دعما وعونا وسندا في كل صغيرة وكبيرة...سماح وعبير

للصديقة والمرشدة التي وجدتها بجانبي ومدت لي يد العون في كل لحظة احتجتها...الدكتورة عنان إسماعيل

لرفيق روحي وشريك دربي...أحمد
ولعائلته التي أنارت حياتي فوجدت فيها أما وأبا و اخوة

لكل من وقف بجانبي.. لكل من ساعدني وكان عونا لي على درب النجاح والحياة...أساتذتي وأصدقائي شكرا لكم من قلب يعترف بفضلكم

فهرس المحتويات (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	14
الفصلُ الأوَّل: مقدِّمةٌ عن COVID-19	15
1-1-مقدِّمة	15
1-2-العاملُ المُسبِّبُ	16
1-3-انتقالُ فيروس SARS-coV-2	18
1-4-الوبائيَّات	19
الفصلُ الثَّاني: المظاهرُ السَّريريَّةُ والتَّقويم	**21**
2-1-المظاهرُ السَّريريَّةُ لـ COVID-19	21
2-2-المظاهرُ خارجُ الرِّئةُ	23
2-3-التَّقويمُ واختباراتُ التَّشخيص	25
2-4-طرائقُ التَّصوير	27
الفصلُ الثَّالثُ: العلاجُ والتَّدبيرُ	**28**
3-1-العلاجاتُ الدَّوائيَّةُ في تدبيرِ البالغين المصابين بـ COVID-19	28
3-2-تدبيرُ الأكسجةِ والتهويةِ في COVID-19	30
3-3-تدبيرُ COVID-19 بناءً على شدَّةِ المرضِ	33
الفصلُ الرَّابعُ: ألبومين الدَّمِ وCOVID-19	**35**
4-1-مقدِّمةٌ عن الألبومين	35
4-2-الفزيولوجيا المرضيَّة لنقصِ ألبومين الدَّم	36
4-3-مسببات نقص ألبومين الدَّم	38
4-4-إنذار نقص ألبومين الدَّم	41
4-5-نقصُ ألبومين الدَّم في COVID-19	41

البابُ الثَّالثُ: القسمُ العملي	43
الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ	**44**
1-1-هدفُ البحثِ	44
1-2-خلفيَّةُ البحثِ وأهميَّتهُ	44
1-3-مناهجُ البحثِ وأدواتهُ	46
الفصلُ الثَّاني: نتائجُ البحثِ	**52**
2-1-الخصائصُ القاعديَّةُ لمرضى البحث	52
2-2-النتائجُ السَّريريَّةُ لمرضى البحث	56
2-3-العلاقةُ بين مستوى الألبومين، وCRP، وCRRB-65 عندَ القبولِ والوفيَّات	58
2-4-خصائصُ مرضى البحث وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول	62
2-5-العلاقةُ بين مستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول ونتائجِ COVID-19	68
الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ بنتائجِ الدِّراساتِ العالميَّةِ	**71**
الفصلُ الرَّابعُ: الخُلاصةُ، والمُحدِّداتُ، والتَّوصياتُ	**77**
4-1-الخُلاصةُ	77
4-2-المُحدِّداتُ	77
4-3-التَّوصياتُ	78
المراجعُ	79
الملاحقُ	85
Abstract	86

قائمةُ الجداول List of Tables

رقم الجدول	محـــــــتـوى الجـــــــدول	رقم الصفحة
1	توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ	52
2	توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للجنسِ	52
3	توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للأمراضِ المرافقةِ	53
4	توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً لحالةِ التَّدخين	53
5	متوسِّطُ نتائجِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ عندَ القبولِ لدى مرضى البحث	54
6	توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً لدرجاتِ مُشعرِ CURB-65	55
7	توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للحاجةِ إلى العلاجِ في وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ	56
8	توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للحاجةِ إلى التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ الغازيةِ	56
9	توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ في المستشفى	57
10	مقارنـةُ متوسِّـــطِ ألبومينِ الدَّمِ، وCRP، وCURB-65 عندَ القبولِ وفقاً لحدوثِ الوفيَّاتِ	58
11	العلاقةُ بين مستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول وحدوثِ الوفاةِ	60
12	العلاقةُ بين قيمةِ CRP عندَ القبول وحدوثِ الوفاةِ أثناءَ الاستشفاءِ	60
13	العلاقةُ بين مشعرِ CURB-65 عندَ القبول وحدوثِ الوفاةِ أثناءَ الاستشفاءِ	61
14	مقارنةُ متوسِّطِ عمرِ المرضى وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول	62
15	مقارنةُ توزُّعِ الفئاتِ العمريَّةِ وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول	62
16	مقارنةُ توزُّعِ جنسِ المرضى وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول	63
17	مقارنةُ توزُّعِ حالةِ التَّدخينِ وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول	64
18	مقارنةُ توزُّعِ الأمراضِ المرافقةِ وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول	65
19	مقارنةُ متوسِّطِ نتائجِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول	66
20	مقارنةُ متوسِّطِ مشعر CURB-65 وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول	67
21	تأثيرُ مستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ على الحاجةِ إلى دخولِ ICU	68
22	تأثيرُ مستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ على الحاجةِ إلى التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ الغازيةِ	69
23	مقارنةُ متوسِّطِ مدَّةِ البقاءِ في المستشفى وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول	70
24	مقارنةٌ بين نتائجِ دراستنا ونتائجِ بعضِ الدِّراساتِ العالميَّةِ	76

قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانية List of Figures

رقم الشكل	محـــــــتـوى الشـــــكل	رقم الصفحة
1	منحنى ROC من أجـلِ التنبُّؤِ بـالوفيـات (a) والحـاجـةِ إلى ICU (b) لمختلفِ المشعراتِ في ذاتِ الرئةِ النَّاجمةِ عن SARS–CoV–2 في دراسةِ Oliva وزملائها	11
2	مخططٌ يُظهرُ بنيةَ فيروس SARS–CoV–2	17
3	رسمٌ تصويريٌّ لبنيةِ الألبومين (مكوَّنةٍ من ثلاثةِ مجالاتٍ)	35
4	تمثيلٌ تخطيطيٌّ لتدفق الألبومين والاصطناعِ والتَّدرُّكِ	40
5	توزُّع مرضى البحث وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول	55
6	منحنى ROC لدور كلٍّ من ألبومينِ الدَّمِ، وCRP، وCURB–65 عندَ القبولِ في التَّنبُّؤِ بالوفاةِ في المستشفى	59

قائمةُ الاختصاراتِ List of Abbreviations

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
ACE-2	angiotensin converting enzyme 2	الإنزيمُ القالبُ للأنجيوتنسين-2
AKI	acute kidney injury	أذيَّةُ الكليةِ الحادَّةِ
ARDS	acute respiratory distress syndrome	متلازمةُ الكربِ التنفسي الحاد
AUC	area under curve	المساحةِ تحتَ المنحنى
CDC	Centers of Disease Control and Prevention	المراكزُ الأمريكيَّةُ لمُكافحةِ الأمراضِ والوقايةِ منها
CPAP	continuous positive airway pressure	ضغطُ الطرق الهوائيَّةِ الإيجابي المستمر
CRP	C-reactive protein	البروتين التفاعلي C
CT	computed tomography	التَّصويرُ المقطعي المُحوسبِ
ESR	erythrocytes sedimentation rate	معدَّلُ تثقُّلِ كريَّاتِ الدَّمِ الحمراءِ
FDA	US Food and Drug Administration	إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةُ
HFNC	High-Flow Nasal Cannula	قنيَّةُ الأنفِ عاليةُ الجريان
ICU	intensive care unite	وحدةُ العنايةِ المركَّزةِ
IDSA	Infectious Diseases Society of America	الجمعيَّةُ الأمريكيَّةُ للأمراضِ الإنتانيَّةِ
MERS	middle east respiratory syndrome	متلازمةُ الشَّرقِ الأوسطِ التنفسيَّةِ
NIH	National Institutes of Health	المعاهدُ الوطنيَّةُ للصَّحَّةِ
NIPPV	noninvasive positive-pressure ventilation	التَّهويةُ غيرُ الغازيةِ بالضَّغطِ الإيجابي
PEEP	positive end-expiratory pressure	الضَّغطُ الإيجابي بنهايةِ الزفيرِ
ROC	receiver operating characteristic	منحنى خاصيَّةِ تشغيلِ المُستقبلِ
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	تفاعل البلمرة المتسلسل بالنَّسخِ العكسي
SARS	severe acute respiratory syndrome	المتلازمةُ التنفسيَّةُ الحادَّةُ الشَّديدةُ
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2	الفيروسُ التَّاجيُّ 2 للمتلازمةِ التنفسيَّةِ الحادَّةِ الشَّديدةِ

المُلخَّصُ

الخلفيَّة: تمَّ الكشف عن نقص ألبومين الدَّمِ لدى مرضى COVID-19. قد يوفِّرُ استكشافُ العواملِ المؤثِّرةِ والعواقبِ الضَّارَّةِ المُحتملةِ لانخفاضِ الألبومين بعضَ الإرشاداتِ لعلاج مرضى COVID-19.

الهدف: كان الهدفُ من هذهِ الدِّراسةِ هو بيان قيمةِ نقصِ ألبومين الدَّمِ عند القبولِ كمؤشِّرٍ للوفيَّاتِ والأحداثِ السلبيَّةِ لدى مرضى COVID-19.

الموادُّ والطَّرائقُ: دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ أجريت بين شهري آذار 2022 وآذار 2023. جُمِعت الخصائصُ الدِّيموغرافيَّةُ، والأمراضُ المرافقةُ السَّابقةُ، والنَّتائجُ المخبريَّةُ عندَ القبولِ من 150 مريضاً مصاباً بـ COVID-19 المؤكَّدِ ممَّن قُبِلوا في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بين تموز 2020 وتموز 2021. حسبت درجةُ مُشعرِ CURB-65 بناءً على البياناتِ المُسجَّلةِ عندَ دخولِ المستشفى.

النَّتائجُ: كان لدى 53 مريضاً (35.3%) نقصُ ألبومين الدَّم (الألبومين < 3.5 غ/دل) عندَ القبولِ. كان المرضى الذين يعانون من نقصِ ألبومين الدَّمِ أكبرَ سنّاً، ولديهم نسبةٌ أعلى من الإصابةِ بالدَّاءِ السُّكري، ومستوياتٌ أعلى من البروتين التفاعلي-C (CRP)، وكريَّاتِ الدَّمِ البيضاءِ، والعدلاتِ، واليوريا، ومستوياتٌ أقلُّ من اللمفاويَّاتِ. كان المرضى الذين يعانونَ من نقصِ ألبومينِ الدَّمِ أكثرَ عرضةً لخطرِ القبولِ في وحدةِ العنايةِ المركزة (نسبة الأرجحية: 3.1، فاصل الثقة 95%: 4.5-6.6، P=0.009)، والحاجةِ إلى التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ (نسبة الأرجحية: 3.9، فاصل ثقة 95%: 1.7-8.7، P=0.0009)، وطولِ مدَّةِ الإقامةِ في المستشفى (P <0.0001). بلغت نسبةُ الوفيَّاتِ داخل المستشفى 22.7%. أظهرَ مشعرُ CURB-65 أعلى مساحةٍ تحت المنحنى (area under curve) (AUC) للتَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ (AUC=0.825) يليه نقصُ ألبومين الدم (AUC=0.728). كان لدى المرضى الذين يعانون من نقصِ ألبومين الدَّمِ زيادةٌ في خطرِ الوفاةِ داخلَ المستشفى (نسبة الأرجحية: 10.7، فاصل الثقة 95%: 4.3-26.4، p<0.0001).

الاستنتاج: كان نقصُ ألبومين الدَّمِ مؤشِّراً مبكِّراً للوفيَّاتِ داخل المستشفى في COVID-19. وارتبطَ ارتباطاً مهمّاً مع الأحداثِ السَّلبيَّةِ الشَّديدةِ. تُشيرُ نتائجنا إلى أنَّ تحديدَ ألبومينِ الدَّمِ عندَ القبولِ قد يساعدُ في التعرُّفِ على المرضى المصابين بعدوى SARS-CoV-2 المُعرَّضينَ لخطرٍ كبيرٍ للإصابةِ بحالاتٍ مُحتملةٍ تُهدِّدُ الحياةَ والوفاةِ.

الكلمات المفتاحيَّة: الألبومين، COVID-19، الوفيات داخل المستشفى، CURB-65، القبول في وحدة العناية المركزة

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي

أولاً: المقدِّمةُ

طغى وباءُ مرضِ فيروس كورونا 19 (COVID-19)، النَّاجمِ عن الإصـــابةِ بفيروسٍ تاجيٍّ مســـتجدٍّ يُدعى الفيروسَ التَّاجيَّ 2 للمتلازمةِ التنفســـيَّةِ الحادَّةِ الشَّـــديدةِ (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2) (SARS-CoV-2)، على العديدِ من النُّظُمِ الصِّحيَّةِ والاقتصادات في العديدِ من البلدانِ ويترافقُ بارتفاعِ معدَّلاتِ المراضـــةِ والوفيَّاتِ. حتَّى شـــهرِ تشـــرين الأوَّل 2022، تأكَّدت أكثرُ من 619 مليون حالةِ إصابةٍ بـ COVID-19 في جميعِ أنحاءِ العالمِ، بما في ذلكَ أكثرُ من 6.5 مليونِ حالةِ وفاةٍ [1].

تلعبُ السِّـــيتوكيناتُ (cytokines) والكيموكيناتُ (chemokine) دوراً مُهمَّاً في الاســـتجابةِ الالتهابيَّةِ أثناءَ العدوى الفيروسيَّةِ. ومع ذلكَ، يمكنُ لبعضِ الفيروساتِ التَّاجيَّةِ أن تُحفِّزَ استجابةً مُفرطةً للسـيتوكيناتِ/الكيموكيناتِ، والمعروفةِ باسـمِ "عاصـفةِ السِّـيتوكين"، والتي يمكنُ أن تؤدِّي إلى انخفاضِ استجابةِ الخلايا التَّائيَّةِ [2]. وقد وُصِفَت هذهِ الحالةُ أيضـاً في عدوى SARS-CoV-2 وهي تقودُ إلى استجابةٍ التهابيَّةٍ غيرِ مُنتظمةٍ مرتبطةٍ بارتفاعِ معدَّلاتِ المراضةِ والوفيَّاتِ [3].

الألبومين هو بروتينٌ يُصطَنعُ في الكبدِ ويتكوَّنُ من سلسلةٍ أحاديَّةِ الببتيدِ تحتوي على 585 من الأحماضِ الأمينيَّةِ و17 جســـراً لثاني كبريتيد و3 مجالاتٍ متماثلةً متَّصـــلةً في بنيَةٍ حلزونيَّةٍ [4]. يمثِّلُ الألبومين نحوَ 60% من إجمالي البروتينات في الدَّمِ، ويلعبُ دوراً أساسيَّاً في ضبطِ الضَّغطِ التَّناضُحي للبلازما، والنفوذيَّةِ الوعائيَّةِ، ونقلِ المُركَّباتِ المُختلفةِ (مثل الكوليسترول، والأصبغةِ الصَّفراويَّةِ، والمعادن، وأكسـيد النيتريك، وغيرها من الجزيئات) [5]. ألبومينُ المصـلِ من بروتيناتِ الطَّورِ الحادِّ السَّـلبيَّةِ، وهو واسمٌ كيميائيٌّ حيويٌّ يُجرَى كفحصٍ مخبريٍّ روتينيٍّ في المرضـى المقبولين في المستشفى ويعكسُ الحالةَ التَّغذويَّةَ للمرضى، ويرتبطُ بوظائفِ الكبدِ، والمراضةِ، والوفيَّاتِ [6].

في الواقع، يُســتَخدَمُ نقصُ ألبومينِ الدَّمِ (مســتوياتُ الألبومين في الدم < 3.5 غ/دل) كمؤشِّـرٍ على النَّتائجِ السَّـيئةِ والوفيَّاتِ المُرتفعةِ في المرضـى المُصـابينَ بأمراضٍ شـديدةٍ [7]. أظهرَ تحليلُ تلوي لـ 90 دراسـةٍ حشـديَّةٍ لمرضـى مُصـابينَ بأمراضٍ شـديدةٍ أنَّهُ مقابلَ كلِّ انخفاضٍ بمقدار 1 غ/دل في تركيزِ ألبومينِ الدَّمِ، كان هناكَ ارتفاعٌ كبيرٌ في احتمالاتِ الوفاةِ بنســبة 137%، والمراضـــةِ بنســبةِ 87%، والإقامةِ المُطوَّلةِ في المسـتشـفى بنسـبة 71% [7]. أظهرت الدِّراسـاتُ أيضـاً وجودَ علاقةٍ عكسـيَّةٍ بينَ مستوياتِ ألبومينِ الدَّمِ وخطرِ الإصابةِ بالانصمام الخثاري الوريدي [8].

وُجِدَ أنَّ مستوى ألبومين الدَّمِ ينخفضُ أثناءَ الحالةِ المرضيَّةِ الحادَّةِ في COVID-19 [9]. أظهرت دراسةٌ سابقةٌ شملت 663 مريضَ COVID-19 أنَّ 67% من المرضى لديهم مستوياتٌ منخفضةٌ من الألبومين، وأنَّ انخفاضَ الألبومين مرتبطٌ بتفاقمِ COVID-19 [10]. يملكُ المرضى الذين توفوا في المستشفى مستوياتٍ من ألبومين المصل أقلَّ من المرضى النَّاجين [11].

البروتين التَّفاعلي C (C-reactive protein) (CRP) هو أحدُ بروتيناتِ الطَّورِ الحادِّ والذي يَتغيَّرُ تركيزُهُ أكثر من 25% زيادةً أو نقصاناً في الحالاتِ الالتهابيَّةِ الحادَّةِ أو المزمنةِ. يتحرَّضُ بشكلٍ أساسيٍّ من خلالِ عملِ إنترلوكين-6 على الجينِ المسؤولِ عن نسخِ CRP خلالَ المرحلةِ الحادَّةِ من الحدثيَّةِ الالتهابيَّةِ/الخمجيَّةِ. يوجه الارتفاعُ الكبيرُ في CRP الى التهاب هام من النَّاحيةِ السَّريريَّةِ، وبالمقابلِ يساعدُ عدمُ وجودِ ارتفاعٍ كبيرٍ في CRP في استبعادِ الخمج/الالتهابِ [12]. أظهرَ تحليلُ تلوي لـ 16 دراسةً أنَّ تركيزات CRP كانت مرتفعةً في المرضى الذين ماتوا بسبب COVID-19 وأنَّهُ يمكنُ استخدامِ CRP لتقييم شدَّةِ المرضِ [13].

مقياسُ CURB-65 (التَّخليطُ، واليوريا، ومعدَّلُ التّنفُّسِ، وضغطُ الدَّمِ، والعمر) هو نظامُ نقاطٍ لشدَّةِ ذاتِ الرِّئة، طُوِّرَ لتقرير ما إذا كانَ يجبُ رعايةُ المرضى كمرضى خارجيين أو مرضى داخليين [14]، وقد أظهرت الدِّراساتُ أنه يمكنُ استخدامهُ أيضاً للتَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ [15]. في الدِّراساتِ الحديثةِ، لوحظت درجةٌ أعلى من CURB-65 بشكلٍ ملحوظٍ في مرضى COVID-19 الذين توفُّوا [16]. يمكنُ أن يساعدَ CURB-65 الأطبَّاءَ أيضاً خلالَ فترةِ جائحةِ COVID-19، حيثُ أنَّ معاييرَ التَّقييم فيهِ بسيطةٌ وسهلةٌ لاستخدامها في حالاتِ الإسعافِ.

ثانياً: المشكلةُ البحثيَّةُ

يعتمدُ إنذارُ COVID-19 إلى حدٍّ كبيرٍ على عدَّةِ عواملٍ، بما في ذلك عمرُ المريضِ، وشدَّةُ المرضِ وقتَ التَّشخيصِ، والحالاتِ المرضيَّةِ الموجودةِ مُسبقاً، وجودةِ نظامِ الرِّعايةِ الصِّحيَّةِ، والاستجابةِ للعلاجِ. أُجريَت العديدُ من الدِّراساتِ التي تبحثُ في دورِ المشعراتِ الدِّيموغرافيَّةِ، والمخبريَّةِ، والسَّريريَّةِ في التَّنبُّؤِ بالنَّتائجِ حتَّى الآن [17]. ومع ذلكَ، هنالكَ تباينٌ بين الدِّراساتِ ممَّا يجعلُ التَّوصُّلَ إلى نتيجةٍ محدَّدةٍ أمراً صعباً للغايةِ. تجدرُ الإشارةُ إلى أنَّهُ تمَّ تطويرُ مشعرِ CALL مؤخَّراً للتَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ (يشمل الأمراض المرافقة، والعمر > 60 سنة، وتركيز نازعةِ هيدروجين اللاكتات، وعدد اللمفاويَّات < 1×10^9/لتر) [18] بينما سلَّطت دراساتٌ أخرى على دورِ CRP > 41.3 مغ/دل عند القبول كمؤشِّرٍ على النتائج

السلبية في مرضى COVID-19 [19]. بناءً على هذه المعطياتِ، من الواضحِ أنَّ هناكَ حاجةٌ إلى مزيدٍ من المشـعراتِ المخبريَّةِ والسَّـريريَّةِ الموثوقةِ من أجلِ التَّقسـيمِ الطَّبقي لخطرِ الوفاةِ وقبولِ وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ في مرضـى COVID-19 المراجعين لقسمِ الإسـعاف. لذلكَ، هدفت هذهِ الدِّراسـةُ إلى تقييم دورِ الألبومين عندَ القبول للتنبؤ بإنذارِ مرضـى COVID-19، إضـافةً إلى تقييم دورِ كلٍّ من ومشـعرِ CURB-65، وقيمةِ CRP عندَ القبول.

ثالثاً: التَّساؤلات

هل لمستوياتِ الألبومين قيمةٌ انذاريَّةٌ لدى مرضى COVID-19 المقبولين في المستشفى؟

هل يرتبطُ انخفاضُ مستوياتِ الألبومين لدى مرضـى COVID-19 المقبولين في المستشفى مع ارتفاعِ CRP، ومعَ نظامِ نقاطِ CURB-65 (معيارِ قبولِ مرضى ذات الرِّئةِ في المستشفى)؟

رابعاً: هدفُ البحث

الهدفُ الرَّئيسـيُّ: دراسـةُ العلاقةِ بينَ مسـتوياتِ الألبومين لدى مرضـى COVID-19 المقبولين في المستشفى والنَّتائجِ التَّاليةِ: الوفيَّات في المستشفى، ومدَّةِ الاستشفاء، ونسبةِ القبولِ في العنايةِ المُشدَّدةِ.

الأهدافُ الثانويَّةُ: دراسـةُ العلاقةِ بينَ النَّتائجِ السَّـابقةِ وكلٍّ من نقاطِ CURB-65 ومسـتوياتِ CRP.

دراسةُ العلاقةِ بينَ مستوياتِ الألبومينِ وكلٍّ من نقاطِ CURB-65 ومستوياتِ CRP.

خامساً: أهميَّةُ البحث

أدَّت الزيادةُ السَّـريعةُ والمُسـتمرَّةُ في عددِ مرضـى COVID-19 إلى زيادةِ العبءِ على مرافقِ الرِّعايةِ الصـحيَّةِ والعاملين فيها. في أجزاءٍ عديدةٍ من العالمِ، شـهدت المُسـتشـفياتُ ووحداتُ العنايةِ المركَّزةِ زيادةً كبيرةً في معدَّلِ الإشغالِ، وأصبحت مثقلةً بالمرضى الذين يعانونَ من مرضٍ متوسِّطٍ أو شديدٍ. قد يتطلَّبُ هذا الوضـعُ المُسـتمرُّ من الأطبَّاءِ والعاملينَ في الرِّعايةِ الصـحيَّةِ تقييم الحالاتِ وتقديرَ المخاطرِ والإنذارِ على الفورِ بحيث يمكنُ تقديمُ العلاجاتِ والإجراءاتِ الكافيةِ والأسـاسـيَّةِ بشـكلٍ فعَّالٍ. قد يشـكِّلُ ألبومين المصـلِ عندَ القبولِ مشـعراً مقبولاً وموثوقاً من أجل التَّقسـيمِ الطبقي لخطر الوفاة وقبول وحدة العناية المركزة في مرضى COVID-19 المراجعين لقسمِ الإسعاف.

سادساً: مناهجُ البحث وأدواتهُ

تصميمُ البَحثِ: دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ (retrospective cohort study) في مستشفيي الأسد والمواساةِ الجامعيين في دمشق ما بين شهري آذار 2022 وآذار 2023. أجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

معايير الاشتمال:

- المرضى من كلا الجنسين المُشخَّصين بذاتِ رئةٍ في سياقِ COVID-19 بناءً على نتائجِ تفاعل البلمرة المتسلسل بالنسخ العكسي (RT-PCR)، المقبولين في جناحِ العزلِ أو وحدةِ العناية المركَّزةِ
- العمر أكبر من 18 سنة
- القبول في المستشفى بين تموز 2020 وتموز 2021
- توافرُ جميعِ البياناتِ المطلوبةِ للدِّراسةِ (قيمةُ الألبومين وCRP عندَ القبول)

معايير الاستبعاد:

- المرضى الذينَ تقلُّ أعمارهم عن 18 سنة
- المرضى المراجعين لقسمِ الإسعافِ دونَ القبولِ في المستشفى
- المريضاتُ الحوامل
- المرضى المُشخَّصين بناءً على المعطياتِ الشُّعاعيَّةِ أو المخبريَّةِ أو السَّريريَّةِ دونَ إجراءِ تفاعلِ البلمرة المتسلسل بالنسخ العكسي (RT-PCR)
- المرضى الذين لديهم سوابقٌ مرضيَّةٌ تؤثِّرُ على مستوى الألبومين كمرضى التَّشمُّعِ
- المرضى الذين لديهم سوابقٌ مرضيَّةٌ تؤثِّرُ على قيمةِ CRP كالأمراضِ المناعيَّةِ والخباثاتِ ومرضى القصور الكلوي المزمن، أو لديهم إصابةٌ إنتانيَّةٌ مرافقةٌ لـ COVID19 تؤثِّرُ على قيمةِ CRP
- المرضى الذين كان قبولهم المشفوي لسببٍ لا يتعلَّقُ بإصابتهم بداءِ فيروسِ كورونا 19.

جُمِعَت البياناتُ في هذهِ الدِّراسةِ بشكلٍ راجعٍ (retrospective) عن طريقِ العودةِ إلى سجِّلاتِ وأضابيرِ المرضى المقبولين في مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيين في الفترةِ ما بين تموز 2020 وحتَّى تموز 2021.

تشخيصُ COVID-19: شُخِّصَ المرضى بـــ COVID-19 عندَ إيجابيَّةِ اختبارِ RT-PCR من المسحاتِ الأنفيَّةِ البلعوميَّةِ في يومِ مراجعةِ الإسعافِ أو في غضونِ 14 يوماً قبلَ أو بعدَ مراجعةِ المستشفى بالاقترانِ مع الأعراضِ والعلاماتِ السَّريريَّةِ لـــ COVID-19 وكذلكَ مع موجوداتِ التَّصويرِ المَقطعي المُحوسَبِ النَّموذجيَّةِ والتي تشملُ كثافاتِ الزُّجاجِ المغشَّى (ground-glass)، لا سيَّما في الفصوصِ المُحيطيَّةِ والسُّفليَّةِ، ومناطقِ التكثُّفِ ثنائيَّةِ الجانبِ المتعدِّدة الفصيَّةِ وتحتِ القطعيَّةِ.

جُمِعت البياناتُ الدِّيموغرافيَّةُ والسَّريريَّةُ والمخبريَّةُ والشُّعاعيَّةُ عندَ القبولِ لكلِّ مريضٍ، ووُثِّقت الوفيَّاتُ داخلَ المستشفى. على وجهِ الخصوصِ، تمَّ حسابُ مشعرِ CURB-65 بناءً على البيانات المُسجَّلةِ عندَ دخولِ المستشفى.

البياناتُ الدِّيموغرافيَّةُ والشَّخصيَّةُ:

- العمر
- الجنس
- التَّدخين
- الأمراض المرافقة
- العلاماتُ الحيويَّةُ (الضَّغط الشَّرياني، ومعدَّلُ التنفُّسِ، ومستوى الوعي)

البياناتُ المخبريَّةُ:

- تعدادُ الدَّمِ الكاملِ
- البروتين التفاعلي C (CRP)
- اليوريا
- ألبومين الدَّم: صُنِّفَ المرضى المشمولين إلى مجموعتين بناءً على ألبومين الدَّمِ عند القبول:
  - مجموعة ألبومين الدَّمِ الطَّبيعي (≤ 3.5 غ/دل)
  - مجموعة ألبومين الدَّمِ المنخفض (< 3.5 غ/دل)

مشعرُ CURB-65:

هو مشعرُ شدَّةٍ لذاتِ الرِّئةِ المكتسبةِ في المجتمع، وتتألَّفُ من خمسةِ مُتغيِّراتٍ، تُعطى نقطةٌ واحدةٌ لكلِّ عنصرٍ [20]:

- التَّخليط الذهني (confusion) الحديث
- اليوريا > 20 مغ/دل
- معدَّلُ التَّنفُّسِ ≤ 30 / دقيقة
- ضغطُ الدَّمِ الانقباضي < 90 مم زئبق و/أو ضغطُ الدَّمِ الانبساطي ≤ 60 مم زئبق
- العمر ≤ 65 سنة.

تمَّ التَّحقُّقُ على نطاقٍ واسعٍ من فعاليَّةِ مشعرِ CURB-65 للتَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ خلالَ 30 يوماً في ذاتِ الرِّئةِ المكتسبةِ في المجتمعِ، ويُقسَّمُ المرضى إلى ثلاثِ مجموعاتٍ وفقاً لنقاطِ مشعرِ CURB-65 [20]:

- النقاط 0-1: خطرٌ منخفضٌ للوفيَّاتِ لمدَّةِ 30 يوماً (0.7-3.2٪)
- النقاط 2: خطرٌ متوسِّطٌ (13٪)
- النقاط 3-5: خطرٌ مرتفعٌ للوفاةِ لمدَّةِ 30 يوماً (17-57٪).

تقترحُ المبادئُ التَّوجيهيَّةُ للجمعيَّةِ الأمريكيَّةِ للأمراض المُعديةِ/الجمعية الأمريكية لأمراض الصدر والجمعية البريطانية لأمراض الصدر أنَّ المرضى مع درجةِ CURB-65 من 0-1 معرَّضونَ لخطرِ الموتِ المُنخفضِ وبالتَّالي يمكنُ تدبيرهم كمرضى خارجيين [21].

النتائج والمتابعة:

كانت نقطةُ النِّهايةِ في الدِّراسةِ هي التَّخريجُ من المستشفى أو الوفاةُ في المستشفى. وكانت النَّتائجُ السَّريريَّةُ التي جرى توثيقها هي:

- الوفاةُ في المستشفى: النَّاجمِ عن أيِّ سببٍ
- الحاجةُ إلى دخولِ وحدةِ العنايةِ المشدَّدةِ
- الحاجةُ إلى التَّهويَةِ الآليَّةِ الغازيةِ
- مدَّةُ الإقامةِ في المستشفى: من يومِ الدُّخولِ إلى يومِ التَّخريجِ أو الوفاةِ

سابعاً: الدِّراساتُ المرجعيَّةُ

1- دراسةُ M.C. Viana-Llamas وزملائها [22]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Hypoalbuminemia on admission in COVID-19 infection: An early predictor of mortality and adverse events. A retrospective observational study

وهي دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ أجرتها Maria C. Viana-Llamas وزملاؤُها في إسبانيا ونُشِرَت عام 2021 في مجلَّةِ Medicina Clínica (Barc). هدفت الدِّراسةُ إلى تحليلِ قيمةِ نقصِ ألبومينِ الدَّمِ عندَ القبولِ كمشعرٍ تنبؤي للوفيَّاتِ والنَّتائجِ السَّيئةِ في مرضى COVID-19. شملت الدَّراسةُ 609 مرضى متتاليين مع تشخيصٍ مؤكَّدٍ لـــ COVID-19. جُمِعَت الخصائصُ الدِّيموغرافيَّةُ، والأمراضُ المرافقةُ السَّابقةُ، والأعراضُ، والنَّتائجُ المخبريَّةُ عندَ القبولِ. قُوِّمت الأمراضُ المرافقةُ من خلالِ مشعرِ تشارلسون للأمراضِ المرافقةِ (Charlson-Age Comorbidity Index).

في النَّتائجِ: كانَ نقصُ ألبومينِ الدَّمِ عندَ القبول (< 3.4 غ/دل) أكثرَ شيوعاً لدى الذينَ تُوفُّوا في المستشفى مقارنةً بالنَّاجين (65.6% مقابل 38%، p<0.001) وكان مرتبطاً ارتباطاً مهمَّاً إحصائيَّاً بتطوُّرِ الخمجِ، ومتلازمةِ تنشيطِ البالعات، وقصورِ القلبِ الحادِّ، ومتلازمةِ الكرب التنفسي الحاد، وأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ، بشكلٍ مستقلٍّ عن مشعرِ تشارلسون للأمراضِ المرافقةِ. كان نقصُ ألبومينِ الدَّمِ مؤشِّراً للوفيَّاتِ في التَّحليلِ متعدِّدِ المُتغيِّراتِ (نسبة الخطر 1.537، فاصل ثقة 95% 1.05-2.25، p=0.027) بشكلٍ مستقلٍّ عن مشعرِ تشارلسون للأمراضِ المرافقةِ، والجنس، وعدد الخلايا اللمفاوية < 800/ميكرولتر، والكرياتينين، و CRP عالي الحساسية > 8 مغ/لتر، ونازعة هيدروجين اللاكتات > 250 وحدة دولية/لتر، ومشعرِ q-SOFA ≤ 2، والارتشاحاتِ ثنائيَّةِ الجانبِ على صورةِ الصَّدرِ البسيطةِ.

خلصت الدِّراسةُ إلى أنَّ نقص ألبومين الدَّمِ مؤشِّرٌ مبكِّرٌ للوفيَّاتِ في المستشفى في COVID-19، بغضِّ النَّظرِ عن العمر، والأمراضِ المرافقةِ، وواسماتِ الالتهاب. كما أنَّ لنقصِ ألبومينِ الدَّمِ ارتباطٌ مهمٌّ بالأحداثِ السلبيَّةِ الشَّديدةِ، بشكلٍ مستقلٍّ عن مشعرِ تشارلسون للأمراضِ المرافقةِ. تشيرُ نتائجُ الدِّراسةِ إلى أنَّ قياسَ ألبومينِ الدَّمِ عند القبول قد يساعدُ في تحديدِ مرضى COVID-19 المُعرَّضينَ لخطرٍ كبيرٍ لتطويرِ حالاتٍ يمكنُ أن تُهدِّدَ الحياةَ.

2- دراسةُ Chen وزملائهِ [9]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Hypoalbuminemia – An Indicator of the Severity and Prognosis of COVID-19 Patients: A Multicentre Retrospective Analysis

وهي دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ متعدِّدةُ المراكز أجراها Chaoyue Chen وزملاؤُهُ في الصِّين ونُشِرَت عام 2021 في مجلَّةِ Infection and Drug Resistance. شملتِ الدِّراسةُ 482 مريضاً مع تشخيصٍ مؤكَّدٍ لـ COVID-19 من ثلاثِ مستشفياتٍ في ووهان، الصين. جُمِعَت المعلوماتُ بما في ذلكَ الخصائصُ الدِّيموغرافيَّةُ، والأمراضُ المرافقةُ، والأعراضُ السَّريريَّةُ، والاختلاطاتُ، والتَّحاليلُ المخبريَّةُ، والعلاجُ، ونتائجُ المرضى. قارنَ الباحثونَ بين المرضى الذين يعانون من نقصِ ألبومينِ الدَّمِ والمرضى مع ألبومين دم طبيعي. استُخدِمَ نموذجُ الانحدارِ لتقويمِ العواملِ المُؤثِّرةِ على مرضى نقصِ ألبومينِ الدَّمِ وعلاقتها بالنَّتائجِ السَّريريَّةِ. قام الباحثونَ أيضاً بمقارنةِ التَّغيُّراتِ في الفحوصِ المخبريَّةِ في المرضى الذين يعانونَ من نقصِ ألبومينِ الدَّمِ قبلَ وبعدَ العلاجِ بالتَّغذيةِ المعويَّةِ.

في النَّتائجِ: كان لدى 53.7% من المرضى نقصُ ألبومين الدم عندَ القبولِ. كان المرضى الذين يعانون من نقص ألبومين الدَّمِ أكبرَ سنَّاً، وكان لديهم نسبةٌ أعلى من الدَّاءِ السُّكري، واشتكوا أكثرَ من الحمَّى، والزلَّةِ التَّنفسيَّةِ، وكان إنذارهم أسوأ نسبيَّاً من المرضى مع ألبومين طبيعي. كان لمرضى نقص ألبومين الدم مستويات أعلى من CRP، وكريات الدم البيضاء، وخمائرِ الكبدِ، والبيليروبين الكلي، والفوسفاتاز القلويَّةِ، وغاما غلوتاميل-ترانسفيراز، ونازعةِ هيدروجين اللاكتات، وD-Dimer، وكرياتين كيناز، والغلوبيولين، ومستويات أقل من الخلايا اللِّمفاويَّةِ والحمضات. كانت العواملُ المُنبئةُ المُستقلَّةُ لانخفاضِ الألبومين في مرضى COVID-19 هي المرضُ الشَّديدُ، والتقدُّمُ في العمرِ، وفقدانُ الشَّهيَّةِ، وارتفاعُ CRP، وانخفاضُ اللِّمفاويَّاتِ. إضافةً إلى ذلكَ، يرتبطُ انخفاضُ الألبومين بنتائجٍ سلبيَّةٍ. قد يؤدِّي العلاجُ بالدَّعمِ الغذائي لتصحيحِ ألبومينِ الدَّمِ إلى تحسينِ نتائجِ المرضى.

خلصت الدِّراسةُ إلى أنَّ مرضى COVID-19 المصابينَ بنقص ألبومين الدم يميلونَ إلى التَّظاهرِ بمظاهرٍ سريريَّةٍ أكثرَ شدَّةً وفحوصٍ مخبريَّةٍ أكثرَ اضطراباً، ممَّا قد يؤدِّي إلى نتائجٍ سريريَّةٍ سيِّئةٍ. قد يُحسِّنُ العلاجُ الدَّعمِ الغذائي النَّتيجةَ السَّريريَّة لهؤلاءِ المرضى.

3- دراسةُ Kheir وزملائِهِ [23]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Higher albumin levels on admission predict better prognosis in patients with confirmed COVID-19

وهي دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ أجراها Matthew Kheir وزملاؤهُ في الولاياتِ المتَّحدةِ الأمريكيَّةِ ونُشرَت عام 2021 في مجلَّةِ PLOS ONE. قامَ الباحثونَ بمراجعةِ 181 مريضاً مصاباً بذاتِ الرئةِ في سياقِ COVID-19 والمؤكَّدِ عن طريق اختبار PCR والتَّصوير الشُّعاعي من مستشفيين. وُثِّقت البياناتُ الديموغرافيَّةُ والفحوصُ المخبريَّةُ في يومِ القبولِ. تضمَّنتِ النَّتائجُ الموثَّقةُ ما يلي: الانصمامَ الخثاريَّ الوريديَّ، ومتلازمةَ الضَّائقةِ التَّنفسيَّةِ الحادّةِ (acute respiratory distress syndrome) (ARDS)، والقبولَ في وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ (intensive care unite) (ICU)، والتَّخريجَ إلى المنزل على أكسجين، وإعادةَ القبولِ في غضونِ 90 يوماً، والوفيَّاتِ داخلَ المستشفى، والأحداثَ السَّلبيَّةَ الإجماليَّةَ. أُجريَ بعدَ ذلكَ تحليلُ الانحدارِ مُتعدِّدُ المُتغيِّراتِ لتحديدِ المؤشِّراتِ المُهمَّةِ لزيادةِ الأحداث السَّلبيَّةِ في المرضى الذين يعانون من ذاتِ الرِّئةِ في سياقِ COVID-19.

في النَّتائجِ: وُجِدَ نقصُ ألبومين الدَّمِ (مستوى الألبومين < 3.3 غ/دل) لدى 60.2% من المرضى. كانَ للمرضى مع مستوياتِ ألبومين طبيعي عندَ القبولِ مخاطرٌ منخفضةٌ بنسبةِ 72% لتطوُّرِ الانصمامِ الخثاري الوريدي لكلِّ زيادةٍ بمقدار 1 غ/دل من الألبومين. فضلاً عن ذلكَ، ارتبطَ ارتفاعُ مستوياتِ الألبومين عند القبول بانخفاضِ خطرِ الإصابةِ بـ ARDS، والقبول في وحدة العناية المركزة، وكان احتمالُ إعادةِ القبولِ في غضون 90 يوماً أقلَّ. ارتبطت مستويات الألبومين المرتفعة بعددٍ أقلَّ من الأحداثِ السَّلبيَّةِ الإجماليَّةِ.

خلصت الدِّراسةُ إلى أنَّ مستوياتِ ألبومين الدَّمِ واسمٌ حيويٌّ تنبؤيٌّ للنَّتائجِ في مرضى COVID-19. وُجِدَ أنَّ ارتفاعَ مستويات الألبومين عند القبول كان مرتبطاً بنتائجٍ سلبيَّةٍ أقلَّ بشكلٍ ملحوظٍ، بما في ذلكَ عددٌ أقلُّ من أحداثِ الانصمامِ الخثاري الوريدي، وARDS، والقبول في وحدة العناية المركزة، وإعادةِ القبولِ في غضون 90 يوماً. قد يؤدّي مسحُ المرضى إلى التعرُّفِ المُبكِّرِ على المرضى المُعرَّضينَ لخطرِ الإصابةِ باختلاطاتٍ داخل المستشفى.

4- دراسةُ Oliva وزملائها [17]

عنوانُ الدِّراسةِ:

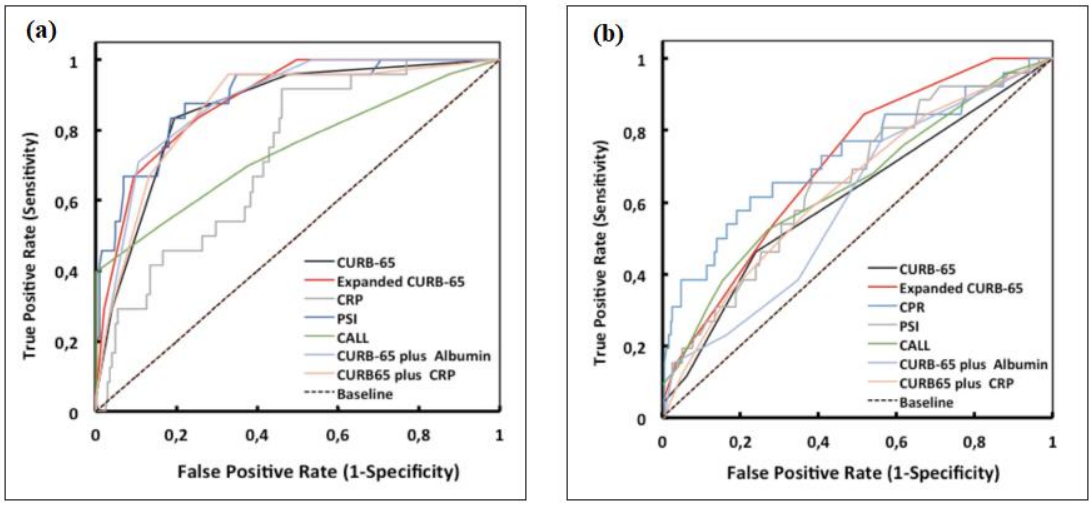
CURB-65 plus Hypoalbuminemia: a new score system for prediction of the in-hospital mortality risk in patients with SARS-CoV-2 pneumonia

وهي دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ وحيدةُ المركزِ أجرتها Alessandra Oliva وزملاؤُها في إيطاليا ونُشرَت عام 2021 في مجلَّةِ Le Infezioni in Medicina. كانَ الهدفُ من الدِّراسةِ تقويمُ قدرةِ المشعراتِ السَّريريَّةِ والمخبريَّةِ للتنبؤ بالوفيَّاتِ داخل المستشفى ودخولِ وحدةِ العنايةِ المُركَّزةِ (ICU) في المرضى الذين يعانون من ذاتِ الرِّئةِ في سياقِ COVID-19. استُخدِمَ منحنى خاصيَّةِ تشغيلِ المُستقبلِ (receiver operating characteristic) (ROC) لتحديدِ دقَّةِ المشعراتِ في التَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ ودخولِ ICU.

شملتِ الدِّراسةُ 224 مريضاً مشخصاً بذاتِ الرِّئةِ بـ SARS-CoV-2. جُمِعَت البياناتُ السَّريريَّةُ والمخبريَّةُ والشُّعاعيَّةُ بالإضافةِ إلى حسابِ نتائجِ كلٍّ من مشعرِ CURB-65، ومشعرِ CURB-65 الموسَّع، ومشعرِ PSI، ومشعرِ CALL، بناءً على البياناتِ المُسجَّلةِ عندَ دخولِ المستشفى.

في النَّتائجِ: حدثت الوفاةُ في المستشفى لدى 11% (224/24) من مرضى COVID-19، كان أداءُ مشعرِ PSI أفضلَ من جميعِ المشعراتِ المُختَبَرةِ الأخرى، والتي أظهرت قيماً أقلَّ في المساحةِ تحتَ المنحنى (area under curve) (AUC) (الشكل 1). وتجدرُ الإشارةُ إلى أنَّ إضافةَ نقصِ ألبومينِ الدَّمِ إلى مشعرِ CURB-65 زادَ من قيمةِ التَّنبُّؤِ للوفيَّاتِ داخلَ المستشفى. كانت جميعُ المشعراتِ التي اختُبِرَت أقلَّ تنبؤاً بالحاجةِ إلى النَّقلِ إلى وحدةِ العنايةِ المُركَّزةِ، وكانَ أفضلُها هو مشعرُ CURB-65 الموسَّع.

خلصت الدِّراسةُ إلى أنَّ إضافةَ مستوى الألبومين إلى مشعرِ CURB-65 سهلِ الحسابِ عندَ دخولِ المستشفى قادرةٌ على تحسينِ جودةِ التَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ داخل المستشفى لدى مرضى ذاتِ الرئةِ النَّاجمةِ عن SARS-CoV-2.



الشكل (1): منحنى ROC من أجلِ التنبُّؤِ بالوفيات (a) والحاجةِ إلى ICU (b) لمختلفِ المشعراتِ في ذاتِ الرئةِ النَّاجمةِ عن SARS–CoV–2 في دراسةِ Oliva وزملائها [17]

5– دراسةُ Acharya وزملائهِ [24]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Low Serum Albumin Predicts Severe Outcomes in COVID-19 Infection: A Single-Center Retrospective Case-Control Study

وهي دراسةُ حالةٍ–شاهد راجعةٌ وحيدةُ المركز أجراها Roshan Acharya وزملاؤهُ في الولاياتِ المتَّحدةِ الأمريكيَّةِ ونُشرَت عام 2021 في مجلَّةِ Journal of Clinical Medicine Research. أجريت الدِّراسةُ مع فرضيَّةِ أنَّ انخفاضَ ألبومينِ الدَّمِ عند التَّظاهرِ يمكن أن يتنبَّأَ بنتائجٍ خطيرةٍ في عدوى COVID–19.

شملت الدِّراسةُ 352 مريض COVID–19 مؤكَّدٍ بـ RT–PCR من المقبولين في مستشفى رعايةٍ ثالثيَّةٍ من آذار إلى تموز 2020. تمَّت متابعةُ المرضى لمدَّةِ 21 يوماً وكانت نقطةُ النِّهايةِ الأوَّليَّةِ هي النَّتيجةُ المُركَّبةُ التي تضمَّنت اعتلالَ الدِّماغِ الحادِّ، أو أذيَّةَ الكليةِ الحادَّةِ، أو الحاجةَ إلى العلاج الكلوي البديل، أو فرطَ التَّخثُّرِ الحادِّ، أو القصورَ الدَّورانيَّ الحادَّ، أو قصورَ القلبِ الحديثِ، أو الأذيَّةَ القلبيَّةَ الحادَّةَ، أو اضطرابَ النَّظمِ الحادَّ، أو متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS)، أو الدَّعم بالأكسجين عالي التدفق، أو القبولَ في وحدة العناية المركزة (ICU)، أو الحاجةَ إلى التهويةِ الميكانيكيَّةِ، أو الموت.

وكانت نقطة النهاية الثانوية هي الوفاة في المستشفى فقط. أجريت تحليلات الانحدار اللوجستي وحيد المتغير ومتعدد المتغيرات لدراسة تأثير مستوى الألبومين على النَّتائجِ.

في النَّتائجِ: كان متوسِّطُ العمر في مجموعةِ الألبومين الطبيعي 56.76 سنة مقابل 55.67 سنة في مجموعة الألبومين المنخفض (P = 0.68). لوحظَ وجودُ علاقةٍ عكسيَّةٍ بين ألبومين الدَّمِ عندَ التَّظاهرِ والنَّتائجِ الخطيرة. كان لمجموعة الألبومين المنخفض عندَ القبولِ نتيجة مركَّبةٌ أعلى (93.88% مقابل 6.12%، P<0.05) ومعدَّلُ وفيَّاتٍ أعلى (13.87% مقابل 2.38%، P<0.05) مقارنةً بمجموعة الألبومين الطبيعي. كشف تحليل الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات عن احتمالات أعلى لوجودِ نتائجٍ مركَّبةٍ مع مجموعة الألبومين المنخفض (نسبة الأرجحية 10.88). في تحليلِ المجموعةِ الفرعيَّةِ، كشفَ تحليلُ الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات عن احتمالات أعلى لوجود نتائجٍ مركَّبةٍ مع مجموعة الألبومين المنخفضِ جدًّا (< 2.25 غ/دل) (نسبة الأرجحية 7.94).

خلصت الدِّراسةُ إلى ارتباطِ انخفاضِ ألبومينِ الدَّمِ عندَ التَّظاهرِ في عدوى COVID-19 بنتائجٍ خطيرةٍ لا تقتصرُ على الوفيَّاتِ. يجبُ دراسةُ الخيارِ العلاجي لتسريبِ الألبومين.

ثامناً: مكوّناتُ البحث

يتكوَّنُ البحثُ من ثلاثةِ أبوابٍ:

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي.

البابُ الثاني: القسمُ النظريُّ، ويتحدَّثُ عن الإطارِ النَّظري لموضوعِ الدراسةِ وعنِ التَّعريفاتِ الأساسيَّةِ ليكونَ لدى القارئِ الإلمامُ الكاملُ، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ، مقدِّمةٌ عن COVID-19:** ويتحدَّثُ عن مرضِ COVID-19 والعاملِ المُسبِّبِ لهُ (SARS-coV-2) من حيثِ أصلِهِ، ومتغيراتِهِ، وبنيتِهِ. يشرحُ الفصلُ انتقالَ الفيروسِ والوبائيَّاتِ من حيثِ الانتشار ومعدَّل الوفيَّات وتأثيرِ العمرِ والجنسِ والأمراضِ المرافقةِ.
- **الفصلُ الثاني، المظاهرُ السَّريريَّةُ والتَّقييم:** ويتحدَّثُ عن التَّظاهراتِ السَّريريَّةَ للمرضِ وتصنيفِ شدَّتها. يتحدثُ الفصلُ أيضاً عن المظاهرِ السَّريريَّةِ خارجَ الرِّئةِ كالمظاهر الكلويَّةِ، والقلبيَّةِ، والدَّمويَّةِ، والهضميَّةِ، والكبديَّةِ الصَّفراويَّةِ، والصمَّاويَّةِ، والعصبيَّةِ. يشرحُ الفصلُ أيضاً عن اختباراتِ التَّشخيصِ المخبريَّةِ والشعاعيَّةِ.

- **الفصـــلُ الثَّالثُ، العلاجُ والتَّدبيرُ:** ويتحدَّثُ عن العلاجاتِ الدَّوائيَّةِ المســـتخدمةِ في تدبيرِ COVID-19 مثلَ مضـــادَّاتِ الفيروســـاتِ، ومنتجاتِ أضـــدَّادِ SARS-CoV-2، والعواملِ المعدِّلةِ للمناعةِ، ويتحدثُ عن تدبيرِ الأكسجةِ والتهويةِ في COVID-19. يقدِّمُ الفصلُ تصنيفاً للتَّدبيرِ وفقاً لشدَّةِ المرضِ.
- **الفصـــلُ الرَّابعُ، ألبومين الدَّمِ وCOVID-19:** يتحدَّثُ الفصـــلُ عن ألبومينِ الدَّمِ من حيثِ تركيبتِهِ الجزيئيَّةِ واصـــطناعهِ والفزيولوجيا المرضـــيَّةِ لنقصِ ألبومين الدَّم. يشـــرحُ الفصـــلُ عن مســـبباتِ نقصِ ألبومين الدَّمِ وإنذارِه. يتحدَّثُ كذلكَ عن نقصِ ألبومينِ الدَّمِ ودورِهِ الإنذاري في COVID-19.

البابُ الثَّالثُ: القســمُ العمليُّ، وهو الإطارُ العمليُّ للدِّراســةِ والخططُ التي اتُّبِعَت خلالَ مدَّةِ الدِّراســةِ للوصولِ إلى النَّتائجِ في هذا البحثِ، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصـــلُ الأوَّلُ، هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِهِ:** ويحوي خلفيَّةَ البحثِ وأهميَّتَهُ، وهدفَ البحث، وموادَّ وطُرُقَ البحثِ (تصـميمَ الدِّراسـةِ، وعيِّنةَ البحثِ، ومعاييرَ الاشـتمالِ والاسـتبعادِ، وطريقةَ العملِ وكذلكَ الدِّراسـةَ الإحصـائيَّةَ المُتَّبعَةَ ونموذجَ الموافقةِ المُستنيرةِ والاستمارةَ التي استُخدِمت في البحث).
- **الفصلُ الثَّاني، نتائجُ البحثِ:** ويحوي عرضاً للنَّتائجِ الإحصائيَّةِ.
- **الفصـلُ الثَّالثُ، المُناقشـةُ والمقارنةُ مع الدِّراسـاتِ العالميَّةِ:** ويحوي مراجعةً للنتائجِ التي تمَّ التوصُّلُ إليها ومقارنتُها مع نتائجِ الدِّراساتِ العالميَّةِ المُشابهةِ.
- **الفصلُ الرَّابعُ، الاستنتاجاتُ والمُحدِّداتُ والتَّوصياتُ:** ويحوي خلاصـةَ نتائجِ البحثِ والصُّعوباتِ أو العيوبِ في الدِّراسةِ والمُقترحاتِ المستقبليَّةَ لإجراءِ دراساتٍ حول هذا الموضوع لاحقاً.

البابُ الثَّاني: القسمُ النَّظري

يتكوَّن هذا البابُ من أربعةِ فصولٍ:

1- **الفصل الأوَّل:** مقدِّمةٌ عن COVID-19

2- **الفصلُ الثَّاني:** المظاهرُ السَّريريَّةُ والتَّقييم

3- **الفصلُ الثالثُ:** العلاجُ والتَّدبيرُ

4- **الفصلُ الرَّابعُ:** ألبومين الدَّمِ و COVID-19

الفصلُ الأوَّلُ: مقدِّمةٌ عن COVID-19

1-1-مُقدِّمة:

داء فيروس كورونا 2019 (COVID-19) هو مرضٌ فيروسيٌّ شديدُ العدوى يُسبِّبهُ فيروسٌ تاجيٌّ مستجدٌّ يُدعى الفيروسَ التَّاجيَّ 2 للمتلازمةِ التنفسيَّةِ الحادَّةِ الشَّديدةِ (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2) (SARS-CoV-2). لقد كانَ لهُ تأثيرٌ كارثيٌّ على العالم ممَّا أدَّى إلى وفاةِ أكثرِ من ستَّةِ ملايين في جميعِ أنحاءِ العالمِ [25]. بعدَ الإبلاغِ عن الحالاتِ الأولى لهذا المرضِ الفيروسي الذي يصيبُ الجهازَ التَّنفسيَّ في الغالبِ لأوَّلِ مرَّةٍ في ووهان، مقاطعة هوبي، الصين، في أواخر كانونِ الأوَّلِ 2019، انتشر SARS-CoV-2 بسرعةٍ في جميعِ أنحاءِ العالمِ في فترةٍ زمنيَّةٍ قصيرةٍ. أجبر ذلكَ منظَّمةَ الصَّحَّةِ العالميَّةِ على إعلانهِ جائحةً عالميَّةً في آذار 2020 [26].

على الرُّغمِ من أنَّ التَّقدُّمَ في الأبحاثِ السَّريريَّةِ أدَّى إلى فهمٍ أفضلَ لـ SARS-CoV-2، عانت العديدُ من البلدانِ من تفشّي هذا المرضِ الفيروسي الذي يُعزى إلى ظهور متغيّراتٍ طافرةٍ للفيروس. مثلَ غيرهِ من فيروساتِ الحمض النووي الريبي الأخرى، يكون SARS-CoV-2، أثناءَ التَّكيُّفِ مع مضيفيهِ البشريين الجددِ، عرضةً للتَّطوُّرِ الجيني مع تطوُّرِ الطَّفراتِ بمرورِ الوقتِ، ممَّا يؤدِّي إلى مُتغيّراتٍ متحوّلةٍ قد يكونُ لها خصائصٌ مختلفةٌ عن سلالاتِ أسلافها. وُصِفَ عددٌ من المُتغيّرات لـ SARS-CoV-2 خلالَ مسارِ هذا الوباء، من بينها عددٌ قليلٌ فقط يُعدُّ متغيّراتٍ مثيرةً للقلقِ من قِبَلِ مُنظَّمةِ الصَّحَّةِ العالميَّةِ، نظراً لتأثيرها على الصَّحَّةِ العامَّةِ العالميَّةِ [27]. بناءً على التَّحديثِ الوبائي لمنظَّمةِ الصَّحَّةِ العالميَّةِ، حُدِّدَ خمسةُ متغيّراتٍ لـ SARS-CoV-2 منذُ بدايةِ الوباءِ [27]:

- **المُتغيِّرُ ألفا (B.1.1.7)**: أوَّلُ متغيِّرٍ مثيرٍ للقلقِ، وُصِفَ في المملكةِ المتَّحدةِ في أواخرِ كانونِ الأوَّل 2020
- **المُتغيِّرُ بيتا (B.1.351)**: أُبلِغَ عنهُ لأوَّلِ مرَّةٍ في جنوب إفريقيا في كانونِ الأوَّل 2020
- **المُتغيِّرُ غاما (P.1)**: أُبلِغَ عنهُ لأوَّلِ مرَّةٍ في البرازيل في أوائل كانون الثاني 2021
- **المُتغيِّرُ دلتا (B.1.617.2)**: أُبلِغَ عنهُ لأوَّلِ مرَّةٍ الهند في كانون الأوَّل 2020
- **المتغيِّرُ أوميكرون (B.1.1.529)**: أُبلِغَ عنهُ لأوَّلِ مرَّةٍ جنوب إفريقيا في تشرين الثاني 2021

1-2-العاملُ المُسبّبُ:

1-1-2- أصلُ SARS-coV-2:

الفيروساتُ التَّاجيَّةُ هي فيروسات RNA موجبةُ الشَّريطةِ لها مظهرٌ يشبهُ التَّاجَ تحتَ المجهرِ الإلكتروني بسببِ وجودِ البروتيناتِ السُّكريَّةِ المُرتفعةِ على الغلافِ (الشكل 2). تُصنَّفُ الفصيلةُ الفرعيَّةُ Orthocoronavirinae من عائلة Coronaviridae (رتبة Nidovirales) إلى أربعةِ أجناسٍ من الفيروساتِ التَّاجيَّةِ [27]:

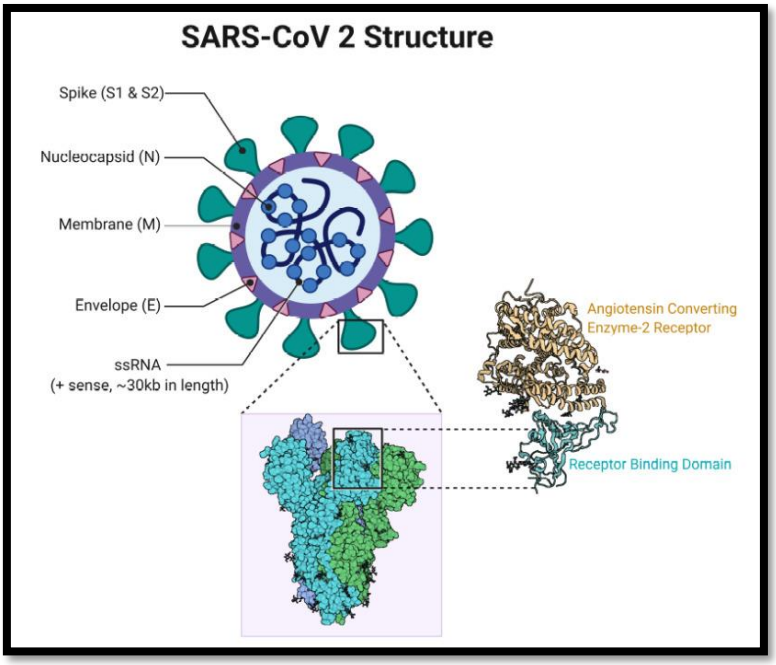
- الفيروسُ التَّاجي ألفا (**Alphacoronavirus**)
- الفيروسُ التَّاجي بيتَّا (**Betacoronavirus**)
- الفيروسُ التَّاجي دلتا (**Deltacoronavirus**)
- الفيروسُ التَّاجي غامَّا (**Gammacoronavirus**)

ينقسمُ جنسُ الفيروس التَّاجي بيتَّا كذلكَ إلى خمسةِ أجناسٍ فرعيَّةٍ أو سلالاتٍ [28]. أظهرَ التَّوصيفُ الجينومي أنَّ الخفافيشَ والقوارضَ هي المصادرُ الجينيَّةُ المُحتَمَلةُ للفيروسِ التَّاجي ألفا وبيتَّا. على العكسِ من ذلكَ، يبدو أنَّ أنواعَ الطُّيورِ تمثِّلُ المصادرَ الجينيَّةَ للفيروسِ التَّاجي دلتا والفيروسِ التَّاجي غامَّا. أصبحت الفيروساتُ التَّاجيَّةُ المُسبِّبَ المرضيَّ الرَّئيسيَّ لتفشّي للجائحاتِ التَّنفسيَّةِ المُستجدَّةِ. يمكنُ لأعضاءِ هذهِ العائلةِ الكبيرةِ من الفيروساتِ أن تُسبِّبَ أمراضاً تنفسيَّةً، ومعويَّةً، وكبديَّةً، وعصبيَّةً في أنواعٍ مختلفةٍ من الحيواناتِ، بما في ذلك الجمالُ، والماشيةُ، والقططُ، والخفافيشُ [28]. لأسبابٍ لم تتوضَّح بعد، يمكنُ لهذهِ الفيروساتِ أن تعبرَ حواجزَ الأنواعِ وأن تُسبِّبَ للبشرِ أمراضاً تتراوحُ من نزلاتِ البردِ إلى أمراضٍ أكثرَ خطورةً كمتلازمةِ الشَّرقِ الأوسطِ التنفسيَّةِ (middle east respiratory syndrome) (MERS) والمتلازمةِ التنفسيَّةِ الحادَّةِ الشَّديدةِ (severe acute respiratory syndrome) (SARS) [27].

حتَّى الآن، حُدِّدَ سبعةٌ من الفيروساتِ التَّاجيةِ القادرةِ على إصابةِ البشرِ. تمَّ التَّعرُّفُ على بعضٍ منها في منتصفِ السِّتينيَّاتِ، بينما اكتُشِفَ البعضُ الآخرُ فقط في الألفيَّةِ الجديدةِ. عموماً، تُشيرُ التَّقديراتُ إلى أنَّ 2% من السكان يحملونُ الفيروسَ التَّاجي بشكلٍ طبيعيٍّ وأنَّ هذهِ الفيروساتِ مسؤولةٌ عن حوالي 5 إلى 10% من الإنتاناتِ التنفسيَّةِ الحادَّةِ [29].

2-1-2- بنيةُ SARS-coV-2:

SARS-CoV-2 هو فيروسٌ تاجيٌّ بيتا مســـتجدٌّ ينتمي إلى نفس الجنس الفرعي مثل الفيروسِ التَّاجي للمتلازمةِ التَّنفسيَّةِ الحادَّةِ الشَّديدةِ والفيروسِ التَّاجي لمتلازمة الشرق الأوسط التنفسية [27]. عادةً ما يكونُ جُسيمُ الفيروسِ (virus particle) التَّاجي مُستديراً أو مُتعدِّدَ الأشكالِ، يبلغُ قطرهُ 120-160 نانومتر، يحتوي في وسَـــطِهِ على المادَّةِ الوراثيَّةِ وهي الحمضُ النووي الريبي (ribonucleic acid) (RNA) حلزونيُّ الشَّكلِ، أحاديُّ الشَّريط (single stranded) بتكوينٍ إيجابيٍّ (positive configuration) أي أنَّ بإمكانِ الفيروسِ أن ينســخَ نفســهُ داخلَ الخليَّةِ بعد دخولهِ إليها دونَ الحاجةِ إلى أن يكونَ معهُ إنزيمُ النَّســـخِ [30]. تُغلَّفُ المادَّةُ الوراثيَّةُ لحمايتها ببروتينٍ يُســـمَّي (N)، وكلاهما يكوّنانِ الغطاءَ النَّوويَّ أو المركزيَّ (nucleocapsid) الذي يقعُ في وسـطِ الجُسيمِ الفيروسـي. يُغطي الغطاءَ النوويَّ غشـاءٌ ثنائيُّ الطَّبقةِ من الدُّهونِ في غالبيَّتهِ مُشـتَقٌّ من الغشـاءِ الخلوي للخليَّةِ الموبوءةِ، ويدخلُ في هذا الغشـاءِ ثلاثةُ بروتيناتٍ تبرزُ إلى خارجِ الغشـاءِ بمسـافاتٍ مختلفةٍ، هي البروتيناتُ الهيكليَّةُ (structural) التي تُكوّنُ أجزاءَ الجُسيمِ الفيروسـي التي لا يُمكنُ رؤيتها إلَّا بالمجهرِ الإلكتروني كما هو موضَّـحٌ في الشَّكلِ (2): البروتين الشَّـــوكي (Spike protein) (البروتين S)، وبروتينُ الغشـــاءِ (Membrane protein) (البروتين M)، وبروتينُ الغلاف (Envelope protein) (البروتين E) [30].



الشكل (2): مخططٌ يُظهرُ بنيةَ فيروس SARS-CoV-2 [30]

1-3-انتقالُ فيروس SARS-CoV-2:

يَستخدِمُ SARS-coV-2 مُستقبِلَ الإنزيمِ القالبِ للأنجيوتنسين-2 (angiotensin converting enzyme 2) (ACE-2) وينتشرُ بشكلٍ أساسيٍّ عبرَ الجهازِ التَّنفسي. الانتقالُ بالرَّذاذِ من إنسانٍ إلى إنسانٍ هو بلا شَكٍّ المصدرُ الرَّئيسيُّ للعدوى، والتي تحدثُ بشكلٍ رئيسيٍّ من خلالِ القُطيراتِ أو اليدينِ أو الأسطحِ الملوَّثةِ. تصيبُ جُسيماتُ الفيروسِ، الموجودةُ في مفرزاتِ الجهازِ التَّنفسيِّ للشَّخصِ المُصابِ، الآخرينَ من خلالِ الاتِّصالِ المُباشرِ مع الأغشيَةِ المُخاطيَّةِ مع فترةِ حضانةٍ تتراوحُ بين يومين و12 يوماً (متوسِّط 5.1 يوم) [31]. من الجديرِ بالملاحظةِ أنَّهُ قد وُصِفَ انتقالُ الفيروسِ عن طريقِ الأفرادِ الذين لم تَظهر عليهم أعراضٌ أو المُصابينَ خلالَ فترةِ الحضانةِ بالتَّفصيلِ [32].

كشفَ تحليلٌ لـ 22 دراسةً أنَّ الفيروساتِ التَّاجيَّةَ البشريَّةَ يمكنُ أن تبقى على الأسطحِ كالمعدنِ أو الزُّجاجِ أو البلاستيك لمدَّةٍ تصلُ إلى 9 أيَّامٍ، ولكن يمكنُ أيضاً تعطيلُها بكفاءةٍ في غضونِ دقيقةٍ واحدةٍ من خلالِ تطهيرِ الأسطحِ باستخدامِ إيثانول 62-71%، أو بيروكسيد الهيدروجين 0.5%، أو هيبوكلوريت الصوديوم 0.1% [33]. فضلاً عن ذلكَ، تدعمُ معظمُ الأدلَّةِ المُتاحةِ النَّظريَّةَ القائلةَ بأنَّ التَّباعدَ الاجتماعيَّ البالغ 1.5 مترٍ كافٍ لمنعِ انتقالِ العدوى عبرَ الهواءِ.

يبدو أنَّ انتقالَ العدوى ممكنٌ لمدَّةِ ثمانيةِ أيَّامٍ تقريباً بعدَ ظهورِ الأعراضِ. قد يستمرُّ المرضى في إظهارِ مسحةٍ أنفيَّةٍ بلعوميَّةٍ إيجابيَّةٍ لعدَّةِ أسابيعٍ بعدَ زوالِ الأعراضِ، ومع ذلكَ، لا يمكنُ اكتشافُ الفيروسِ القابلِ للحياةِ بعد حوالي ثمانيةِ أيَّامٍ من المرضِ، ممَّا يُشيرُ إلى أنَّ إيجابيَّةَ اختبارِ RT-PCR لفتراتٍ طويلةٍ ربَّما لا يرتبطُ بالانتقالِ السَّريري [34].

لا تُحدِّدُ الإرشاداتُ الصَّادرةُ عن المراكزِ الأمريكيَّةِ لمُكافحةِ الأمراضِ والوقايةِ منها (Centers of Disease Control and Prevention) (CDC) بدقَّةٍ مدَّةَ عزلِ المرضى [35]. اقتُرِحَ أنَّ العزلَ لا يُعدُّ ضرورياً بعد اختبارين سلبيّين مُتتاليين من PCR بفاصلِ 24 ساعةً على الأقلِّ وفي غيابِ المعاييرِ السَّريريَّةِ أو الوبائيَّةِ ذاتِ الصِّلةِ. ومع ذلكَ، بالنَّظرِ إلى مُعدَّلِ النَّتائجِ السلبيَّةِ الكاذبةِ باستخدامِ مسحاتِ الحلقِ، ينبغي التفكيرُ في هذهِ التَّوصيةِ بحذرٍ شديدٍ [34].

1-4-الوبائيَّاتُ:

1-1-4- الانتشارُ ومعدَّلُ الوفيَّات:

وفقًا لمنظَّمَةِ الصَّحَّةِ العالميَّةِ، يمثِّلُ ظهورُ الأمراضِ الفيروسيَّةِ خطراً كبيراً على الصَّحَّةِ العامَّةِ. في العقدين الماضيين، ظهرت العديدُ من الأوبئة التي تُسبِّبها فيروساتٌ مثلَ الفيروسِ التَّاجي للمتلازمةِ التنفسيَّةِ الحادَّةِ الشَّديدةِ بين عامي 2002 و2003، والإنفلونزا H1N1 في عام 2009، والفيروسِ التَّاجي لمتلازمةِ الشَّرقِ الأوسطِ التَّنفسيَّةِ في عام 2012 والتي كانَ لها تأثيرٌ كبيرٌ على الصَّحَّةِ العالميَّةِ. منذ أن أعلنت منظَّمةُ الصَّحَّةِ العالميَّةِ أنَّ SARS-coV-2 هو جائحةٌ عالميَّةٌ، انتشرَ الفيروسُ المسؤولُ عن COVID-19 إلى 223 دولةً مع أكثرِ من 593 مليونِ حالةٍ، وأُبلِغَ عن أكثر من ستَّةِ ملايين حالة وفاةٍ على مستوى العالمِ [27]. أفادَ تحديثٌ وبائيٌّ من قِبَلِ منظَّمةِ الصَّحَّةِ العالميَّةِ أنَّ أكثرَ من 200 دولةٍ حولَ العالم قد أبلغت عن مُتغيّراتِ SARS-Co-V-2 المثيرةِ للقلقِ والتي كانَ المتغيّرُ أوميكرون أشيَعها [27]. شهدت الولاياتُ المُتَّحدةُ أكبرَ عددٍ من الإصاباتِ بـ SARS-CoV-2 والوفيَّاتِ المُرتبطةِ بـ COVID-19 تليها الهندُ والبرازيلُ. في الواقع، كان COVID-19 ثالثَ سببٍ رئيسيٍّ للوفاةِ في الولاياتِ المُتَّحدةِ في عام 2020 بعدَ أمراض القلبِ والسَّرطانِ، حيث تمَّ الكشفُ عمَّا يقربُ من 375000 حالةِ وفاةٍ [25]. تقديرُ منظَّمةِ الصَّحَّةِ العالميَّةِ الحالي لمعدَّلِ الوفيَّاتِ العالمي للحالاتِ المصابة بـ COVID-19 هو 2.2%. ومعَ ذلكَ، يتأثَّرُ معدَّلُ الوفيَّاتِ بعواملٍ تشملُ العمرَ، والأمراضَ الأساسيَّةَ المُوجودةَ مسبقاً، وشدَّةَ المرضِ وتختلفُ اختلافاً كبيراً بينَ البلدانِ.

2-1-4- العمرُ والجنسُ وتأثيرُ الأمراضِ المرافقةِ في COVID-19:

الأفرادُ من جميعِ الأعمارِ مُعرَّضونَ لخطرِ الإصابةِ بعدوى SARS-CoV-2 وتطويرِ مرضٍ شديدٍ. ومعَ ذلكَ، فإنَّ المرضى الذين تبلغُ أعمارهم 60 عاماً وما فوق والمرضى الذين يعانون من أمراضٍ مرافقةٍ كامنةٍ (مثلَ البدانةِ، والأمراضِ القلبيَّةِ الوعائيَّةِ، والمرضِ الكلوي المزمنِ، والدَّاءِ السُّكري، وأمراضِ الرِّئةِ المزمنةِ، والتَّدخينِ، والسَّرطانِ، ومرضى زرعِ الأعضاء الصلبة أو زرعِ الخلايا الجذعية المُكوِّنةِ للدَّمِ) لديهم مخاطرٌ متزايدةٌ للإصابةِ بـ COVID-19 الشَّديدِ [27]. كانت النِّسبةُ المئويَّةُ لمرضى COVID-19 الذين احتاجوا إلى دخولِ المستشفى أعلى بستِّ مرَّاتٍ في أولئك الذين يعانون من أمراضٍ سابقةٍ مقارنةً بمن لا يعانون من أمراضٍ (45.4% مقابل 7.6%) بناءً على تحليلٍ أجراه Stokes

وزملاؤهُ. أفادتِ الدِّراسةُ أيضاً بأنَّ نسبةَ الوفيَّاتِ في المرضى الذين يعانون من أمراضٍ سابقةٍ كانت أعلى 12 مرَّةً مقارنةً بمن لا يعانونَ من أمراضٍ سابقةٍ (19.5% مقابل 1.6%) [36].

تشـــيرُ البياناتُ المُتعلِّقةُ بالاختلافاتِ بين الجنســـين في COVID-19 إلى أنَّ المرضـــى الذُّكورَ معرَّضــونَ لخطرِ الإصــابةِ بمرضٍ شــديدٍ وزيادةِ معدَّلِ الوفيَّاتِ بســبب COVID-19 مقارنةً بالإناث. أبلغت دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ لتقويمِ معدَّلِ الوفيَّاتِ في 209 مستشفياتٍ للرِّعايةِ الحادَّةِ في الولاياتِ المُتَّحدةِ شملت 42604 مريضاً مصاباً بعدوى SARS-CoV-2، عن معدَّلِ وفيَّاتٍ أعلى لدى المرضى الذكور (12.5%) مقارنةً بالإناث (9.6%) [37].

الفصلُ الثَّاني: المظاهرُ السَّريريَّةُ والتَّقييم

2-1-المظاهرُ السَّريريَّةُ لـ COVID-19:

يُقدَّرُ متوسِّطُ فترةِ الحضانةِ لـ SARS-CoV-2 بـ 5.1 أيَّامٍ، وستظهرُ الأعراضُ لدى غالبيَّةِ المرضى في غضونِ 11.5 يوماً من الإصابةِ [31]. يختلفُ الطَّيفُ السَّريريُّ لـ COVID-19 من الأشكالِ غيرِ العرضيَّةِ أو قليلةِ الأعراضِ إلى المرضِ السَّريري الذي يتميَّزُ بقصورٍ تنفسيٍّ حادٍّ يتطلَّبُ تهويةً ميكانيكيَّةً وصدمةٍ إنتانيَّةٍ وقصورِ أعضاءٍ مُتعدِّدٍ. تُشيرُ التَّقديراتُ إلى أنَّ 17.9% إلى 33.3% من المرضى المصابين سيبقونَ بدونِ أعراضٍ [38].

بالمقابلِ، فإنَّ الغالبيَّة العُظمى من المرضى الذين تظهرُ عليهم الأعراضُ يعانونَ عادةً من الحمَّى، والسُّعالِ، وضيقِ التَّنفُّسِ، وبشكلٍ أقلَّ شيوعاً، يعانونَ من التهابِ الحلقِ، وفقدانِ الشَّهيَّةِ، وخللِ الشَّمِّ، واضطرابِ التَّذوُّقِ، عسرةِ الهضمِ، وفقدانِ الشَّهيَّةِ، والغثيانِ، والشُّعورِ بالضِّيقِ، والألم العضلي، والإسهال. ذكرَ Stokes وزملاؤهُ أنَّهُ من بين 373883 حالةٍ مؤكَّدةٍ من COVID-19 العرضي في الولاياتِ المتَّحدةِ الأمريكيَّةِ، أصيب 70% منهم بالحمَّى، والسُّعالِ، وضيقِ التَّنفُّسِ، وأبلغَ 36% عن ألمٍ عضليٍّ، وأبلغَ 34% عن صداعٍ [36].

أفادَ تحليلُ تلوي كبيرٍ لتقييم الخصائصِ السَّريريَّةِ المرضيَّةِ لـ 8697 مريضاً مُصاباً بـ COVID-19 في الصين عن وجودِ اضطراباتٍ مخبريَّةٍ تشملُ قلَّةَ اللَّمفاويَّاتِ (47.6%)، وارتفاعَ مستوياتِ البروتين التفاعلي-C (65.9%)، وارتفاعِ الإنزيماتِ القلبيَّةِ (49.4%)، واضطرابِ وظائفِ الكبدِ (26.4%). تضمَّنت الشُّذوذاتُ المخبريَّةُ الأخرى قلَّةَ الكريَّاتِ البيض (23.5%)، ارتفاعَ مستوى D-Dimer (20.4%)، وارتفاعَ معدَّلِ تثفُّلِ كريَّاتِ الدَّمِ الحمراء (20.4%)، وزيادةَ عددِ الكريَّاتِ البيضِ (9.9%)، ارتفاعَ بروكالسيتونين (16.7%)، واضطرابَ وظائفِ الكليةِ (10.9%) [39].

أفادَ تحليلُ تلوي لـ 212 دراسةٍ منشورةٍ تضمُّ 281461 فرداً مصاباً بـ COVID-19 من 11 دولةً/منطقةً أنَّ مسارَ المرضِ الشَّديدِ لوحظَ في حوالي 23% من المرضى مع معدَّلِ وفيَّاتٍ يبلغُ 6% [40]. بناءً على شدَّةِ المرضِ الذي يشملُ الأعراضَ السَّريريَّةَ، والشُّذوذاتِ المخبريَّةَ والشُّعاعيَّةَ، والحالةَ الهيموديناميكيَّةَ، ووظيفةَ الأعضاءِ، أصدرت المعاهدُ الوطنيَّةُ للصِّحَّةِ (National Institutes of Health) (NIH) إرشاداتٍ تُصنِّفُ COVID-19 إلى خمسةِ أنواعٍ متميِّزةٍ [27]:

- **المرضُ غيرُ العرضـيّ (ما قبلُ العرضـيّ) (Asymptomatic or Presymptomatic):** يشـملُ الأفرادَ الذين ثبتت إصـابتهم بفيروس SARS-CoV-2 باسـتخدامِ اختبارٍ فيروسـيٍّ (اختبار PCR أو اختبار المستضدِّ) ولكن ليس لديهم أعراضٌ تتوافقُ مع COVID-19.
- **المرضُ الخفيفُ (Mild):** يشـملُ الأفرادَ الذين لديهم أيٌّ من العلاماتِ والأعراضِ المختلفةِ لـ COVID-19 (مثلَ الحُمَّى، والسُّـعالِ، والتهابِ الحلقِ، والشُّـعورِ بالتَّعبِ، والصُّـداعِ، وآلامِ العضـلاتِ، والغثيانِ، والإقياءِ، والإسـهالِ، وفقدانِ التذوُّقِ والشَّـمِ) ولكنَّهم لا يعانونَ من زلَّةٍ تنفسيَّةٍ، أو صعوبةٍ في التَّنفُّسِ، أو تصويرٍ غيرِ طبيعيٍّ للصَّدرِ.
- **المرضُ المتوسِّطُ (Moderate):** يشملُ الأفرادَ الذين يُظهرونَ دليلاً على وجودِ مرضٍ تنفسـيٍّ سـفليٍّ أثناءَ التَّقييم السَّـريري أو التَّصـويري والذين لديهم إشـباع أكسـجين (SpO2) بنسـبة ≤ 94% في هواءِ الغرفةِ عندَ مستوى سطحِ البحرِ.
- **المرضُ الشَّـديدُ (Severe):** يشـملُ الأفرادَ الذينَ لديهم SpO2 < 94% في هواءِ الغرفةِ عندَ مسـتوى سـطحِ البحرِ، أو نسـبةُ توتُّرِ الأكسـجين الشـرياني إلى جزءِ الأكسـجين في الهواءِ المُسـتنشَـق (PaO2/FiO2) < 300، أو تواترُ التَّنفُّسِ > 30 مرَّة/دقيقة، أو ارتشـاحاتٍ رئويَّةٍ بنسبةِ > 50%.
- **المرضُ الحَرِجُ (Critical):** يشملُ الأفرادَ الذين يعانونَ من قصورٍ تنفسـيٍّ و/أو صدمةٍ إنتانيَّةٍ و/أو قصورِ أعضاءٍ متعدِّدٍ.

متلازمةُ الضَّـائقةِ التَّنفسـيَّةِ الحادَّةِ (ARDS) هي أذيَّةٌ رئويَّةٌ التهابيَّةٌ حادَّةٌ منتشرةٌ تؤدِّي إلى زيادةِ نفوذيَّةِ الأوعيَةِ الدَّمويَّةِ الرَّئويَّةِ، وزيادةِ وزنِ الرِّئةِ، وفقدانِ الأنسجةِ الهوائيَّةِ. الواسماتُ السَّريريَّةُ لـــ ARDS هي نقصُ الأكسـجةِ والكثافاتُ الشُّـعاعيَّةُ ثنائيَّةُ الجانبِ، في حين أنَّ الواسـمَ الباثولوجيَّ هو الأذيَّةُ السِّـنخيَّةُ المنتشرةُ (وذمةٌ سنخيَّةٌ مع أو بدونِ نزفٍ موضعيٍّ، والتهابٌ حادٌّ في الجدرانِ السِّنخيَّةِ، وأغشيةٌ زجاجيَّةٌ). وفقاً لتعريفِ برلين (Berlin) تتحدَّدُ شدَّةُ ARDS من خلالِ شدَّةِ نقصِ الأكسجةِ كما يلي [41]:

- **ARDS خفيفـةٍ:** 200 < PaO2/FiO2 مم زئبق، ولكن ≤ 300 مم زئبق، في إعـدادات جهازِ التَّنفُّسِ الصِّـناعي التي تتضـمَّن الضَّـغط الإيجابي بنهايةِ الزفيرِ (positive end-expiratory pressure) (PEEP) أو ضـغطَ الطرق الهوائيَّـةِ الإيجـابي المسـتمر (continuous positive airway pressure) (CPAP) ≤ 5 سم ماء.
- **ARDS متوسِّـطةٍ:** 100 < PaO2/FiO2مم زئبق، ولكن ≤ 200 مم زئبق، في إعداداتِ جهازِ التَّنفُّسِ الصِّناعي التي تتضمن PEEP ≤ 5 سم ماء.

- **ARDS شديدةٍ:** PaO2/FiO2 ≤ 100 مم زئبق، في إعداداتِ جهازِ التَّنفُّسِ الصِّناعي التي تتضمن PEEP ≤ 5 سم ماء.

خلصت دراسةٌ رصديَّةٌ استقباليةٌ متعدِّدةُ المراكزِ حلَّلت معدَّلَ الوفيَّاتِ لمدَّةِ 28 يوماً في المرضى الخاضعين للتَّهويةِ الميكانيكيَّةِ المُصابينَ بـ ARDS إلى أنَّ مرضى COVID-19 مع ARDS لديهم سماتٌ متشابهةٌ مع مرضى ARDS النَّاجمةِ عن أسبابٍ أخرى. يزدادُ خطرُ الوفاةِ لمدَّةِ 28 يوماً مع شدَّةِ ARDS [42].

2-2- المظاهرُ خارجُ الرِّئةِ:

على الرُّغمِ من أنَّ COVID-19 يؤثِّرُ في الغالبِ على الجهازِ التَّنفسي، يمكنُ اعتبارُ COVID-19 مرضاً فيروسيَّاً جهازيَّاً نظراً لخللِ الأعضاءِ المُتعدِّدةِ المُرتبطِ بهذا المرضِ.

2-2-1- المظاهرُ الكلويَّةُ:

مرضى COVID-19 المقبولون في المستشفى معرَّضونَ لخطرِ الإصابةِ بأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (acute kidney injury) (AKI)، والتي من المُحتمَلِ أن تكونَ مُتعدِّدةَ العواملِ في سياقِ فرطِ الحجمِ، والأذيَّةِ النَّاجمةِ عن الأدويةِ، والأذيَّةِ الوعائيَّةِ، وربَّما بسببِ السُّميَّةِ الخلويَّةِ المباشرةِ للفيروسِ نفسهِ. تعدُّ AKI أكثرَ المظاهرِ خارجِ الرِّئويَّةِ في COVID-19 وترتبطُ بزيادةِ خطرِ الوفاةِ. تشملُ المظاهرُ السَّريريَّةُ والمخبريَّةُ الأخرى البيلةَ البروتينيَّةَ، والبيلةَ الدَّمويَّةَ، والاضطراباتِ الشَّاردِيَّةَ مثلَ فرطِ بوتاسيومِ الدَّمِ، ونقصِ صوديومِ الدَّمِ، واضطِّرابِ التَّوازنِ الحمضي القلوي كالحماضِ الاستقلابي [43].

2-2-2- المظاهرُ القلبيَّةُ:

تعدُّ الأذيَّةُ القلبيَّةُ التي تتظاهرُ على شكلِ إقفارٍ/احتشاءٍ قلبيٍّ والتهابِ العضلةِ القلبيَّةِ من المظاهرِ القلبيَّةِ المعروفةِ لدى مرضى COVID-19. تشملُ المظاهرُ القلبيَّةُ الشَّائعةُ الأخرى المتلازمةَ الإكليليَّةَ الحادَّةَ، واضطراباتِ النَّظمِ، واعتلالَ العضلةِ القلبيَّةِ، والصَّدمةَ القلبيَّةَ. أفادَ تحليلُ تلوي لـ 198 دراسةٍ منشورةٍ شملت 159698 مريضَ COVID-19 أنَّ الأذيَّةَ القلبيَّةَ الحادَّةَ والعبءَ الكبيرَ للأمراضِ القلبيَّةِ الوعائيَّةِ الموجودةِ مُسبقاً كانا مرتبطين ارتباطاً كبيراً بارتفاعِ معدَّلِ الوفيَّاتِ والقبولِ في وحدةِ العنايةِ المُركَّزةِ (ICU) [44].

2-2-3- المظاهرُ الدَّمويَّةُ:

نقصُ اللمفاويَّاتِ هو شـذوذٌ مخبريٌّ شـائعٌ في الغالبيَّةِ العظمى من مرضـى COVID-19. تشـملُ الاضـطِّراباتُ المخبريَّةُ الأخرى قلَّةَ الصُّـفيحاتِ، ونقصَ الكريَّاتِ البيضِ، وارتفاعِ مسـتوياتِ معدَّل تثفُّلِ الكريَّـاتِ الحمراءِ (erythrocyte sedimentation rate) (ESR)، وCRP، ونـازعـةِ هيـدروجين اللاكتات، وكثرةِ الكريَّاتِ البيضـاءِ. يترافقُ COVID-19 أيضـاً بفرطِ تخثُّرِ الدَّمِ، ويتَّضـحُ ذلكَ من الانتشـارِ الكبيرِ للأحداثِ الانصـماميَّةِ الخثاريَّةِ مثلَ الصـمَّةِ الرِّئويَّةِ، والخثارِ الوريدي العميق، واحتشـاءِ العضـلةِ القلبيَّةِ، والسكتات الدماغية الإقفارية، وأحداثِ الخُثارِ الشـرياني التي تحدثُ لدى المرضـى على الرُّغمِ من وضـعهم على التَّمييعِ الوقائي أو حتى التَّمييعِ العلاجي [27]. من الجديرِ بالذِّكرِ أيضـاً أنَّ COVID-19 مرتبطٌ بـارتفـاعٍ ملحوظٍ في مسـتويـاتِ D-dimer، والفيبرينوجين، وتطـاولِ زمنِ البروثرومبين وزمن الثرومبوبلاستين الجزئي في المرضـى المعرَّضـين لخطرِ الخثارِ الشَّـرياني والوريدي [45].

2-2-4- المظاهرُ الهضميَّةُ:

تُشـاهَدُ الأعراضُ الهضـميَّةُ مثلَ الإسـهالِ، والغثيانِ و/أو الإقياءِ، وفقدانِ الشَّـهيَّةِ، وآلامِ البطنِ لدى ما يصلُ إلى واحدٍ من كلِّ خمسةِ مرضى مصابين بعدوى COVID-19 بناءً على نتائجِ تحليل تلوي أجراه Tariq وزملاؤهُ لـ 78 دراسةٍ شملت 12797 مريضاً. كان معدَّلُ انتشارِ الإسهالِ 12.4%، والغثيان و/أو الإقياءِ 9%، وفقدان الشهية 22.3%، وآلام البطن 6.2%. ذكرتِ الدِّراسةُ أيضاً أنَّ معدَّلَ الوفيَّاتِ بين المرضـى الذين يعانونَ من أعراضٍ هضـميَّةٍ كان مشـابهاً لمعدَّلِ الوفيَّاتِ الإجمالي [46]. كما وصفت حالاتٌ من الإقفار المساريقي الحاد وخثارِ الوريد البابي [45].

2-2-5- المظاهرُ الكبديَّةُ الصَّفراويَّةُ:

يُلاحَظُ ارتفاعٌ في اختباراتِ وظائفِ الكبدِ يتظاهرُ كارتفاعٍ حادٍّ في ناقلةِ أمين الأسـبارتاتِ وناقلةِ أمينِ الألانين بشكلٍ مُتكرِّرٍ في 14% إلى 53% من المرضـى المصـابين بعدوى COVID-19. يحدث سوءُ الوظيفةِ الكبديَّةِ بشكلٍ مُتكرِّرٍ في مرضـى COVID-19 الشَّديد [45].

2-2-6- المظاهرُ الصَّمَّاويَّةُ:

المرضى الذين يعانونَ من اضطِّراباتٍ صمَّاويَّةٍ مستبطنةٍ مثلَ الدَّاءِ السُّكري والذين يصابونَ بالعدوى هم أكثرُ عرضةً للاصابةِ بمرضٍ شديدٍ. لوحظت المظاهرُ السَّريريَّةُ مثلَ شذوذِ مستوياتِ سكَّرِ الدَّمِ، وتخلونِ الدَّمِ، والحماض الخلوني السكري في المرضى الذين يدخلون المستشفى بسببِ COVID-19 [45].

2-2-7- المظاهرُ العصبيَّةُ:

إلى جانبِ اضطراباتِ الشَّمِّ والتَّذوُّقِ، تشملُ الموجوداتُ العصبيَّةُ الأخرى الصُّداعَ، والسَّكتةَ الدِّماغيَّةَ، وضعفَ الوعي، والاختلاجات، واعتلالَ الدِّماغِ الاستقلابيَّ السَّامَّ. بناءً على تقريرِ سلسلةِ الحالات من شمال إيطاليا، أُصيب خمسة مرضى مصابين بـ COVID-19 متلازمةَ غيلان-باريه [47].

2-3-التَّقييم واختباراتُ التَّشخيصِ:

يجبُ الحصولُ على قصَّةٍ سريريَّةٍ مُفصَّلةٍ فيما يتعلَّقُ ببدءِ الأعراضِ ومدَّتها، وقصَّةِ السَّفرِ، والتَّعرُّضِ للأشخاصِ المصابين بعدوى COVID-19، والأمراضِ الأساسيَّةِ الموجودةِ مُسبقاً، والقصَّةِ الدَّوائيَّةِ. ينبغي أن يخضعَ المرضى الذين يعانونَ من علاماتٍ سريريَّةٍ نموذجيَّةٍ مشتبهةٍ لـــ COVID-19 على الفورِ لاختبارٍ بحثاً عن SARS-CoV-2. إلى جانبِ هؤلاءِ المرضى، يجبُ أيضاً اختبارُ المرضى الذين يعانون من أعراضٍ غيرِ نموذجيَّةٍ لـــ COVID-19 أو أيّ شخصٍ لديهِ تعرُّضٌ عالي الخطورةِ معروفٍ لـ SARS-CoV-2 حتَّى في حالِ عدمِ وجودِ أعراضٍ [27].

2-3-1- الاختباراتُ الجُزيئيَّةُ:

الاختبارُ التَّشخيصيُّ القياسيُّ هو اختبارُ مسحةِ البلعومِ الأنفي للحمضِ النَّووي لـــ SARS-CoV-2 باستخدامِ تفاعلِ البلمرةِ المُتسلسلِ بالنَّسخِ العكسي (RT-PCR). تمَّ التَّحقُّقُ من صحَّةِ فحوصاتِ PCR التِّجاريَّةِ من قِبَلِ إدارةِ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةِ (Food and Drug Administration) (FDA) مع تصاريحٍ للاستخدامِ الطَّارئِ للكشفِ النَّوعي عن الحمض النووي لـــ SARS-CoV-2 من العيّناتِ المأخوذةِ من المسحاتِ الأنفيَّةِ البلعوميَّةِ وكذلكَ مواقعٍ أخرى مثل مسحاتِ البلعومِ الفموي، والمسحاتِ الأنفيَّةِ الأماميَّةِ/الوسطيَّةِ، ورشافةِ البلعوم الأنفي، والغسالةِ القصبيَّةِ السَّنخيَّةِ، واللُّعابِ. تُؤخَذُ عيّناتُ

الغسالةِ القصبيَّةِ السَّنخيَّةِ فقط في المرضى الخاضعين للتَّهويةِ الميكانيكيَّةِ حيث يبدو أنَّ العيّناتِ التَّنفسيَّةَ السفليَّةَ تظلُّ إيجابيَّةً لفترةٍ أطولَ [27].

تعتمدُ حساسيَّةُ اختبارِ RT–PCR على عدَّةِ عواملٍ تشملُ كفايةَ العيّنةِ، وتقنيَّةَ جمعِ العيّنةِ، والوقتَ المُنقضي من التَّعرُّضِ، ومصدرَ العيّنةِ [48]. ومعَ ذلكَ، تقاربُ نوعيَّةُ معظمِ مقاييساتِ PCR التِّجاريَّةِ المُعتمدةِ من قِبَلِ FDA 100%، بشرطِ عدمِ وجودِ تلوُّثٍ متقاطعٍ أثناءَ مُعالجةِ العيّناتِ.

تُعدُّ اختباراتُ مستضدِّ SARS–CoV–2 أقلَّ حساسيَّةً ولكنَّها تستغرقُ وقتاً أسرعَ مقارنةً باختبارِ PCR الجزيئي [27]. ينبغي أيضاً التَّفكيرُ في إجراءِ اختبارٍ شاملٍ للعواملِ الممرضةِ الفيروسيَّةِ التنفسيَّةِ الأخرى للمرضى المناسبين.

2–2–3– الاختباراتُ المصليَّةُ:

يمكنُ لاختبارِ الأضدَّادِ أن يقيّمِ وجودِ الأضدَّادِ التي تحدثُ نتيجةً للعدوى. تلعبُ اختباراتُ الأضدَّادِ دوراً مُهمَّاً في المراقبةِ واسعةِ النِّطاقِ لـ COVID–19، وتتوفَّرُ العديدُ من مجموعاتِ اختبارِ الأضدَّادِ التِّجاريَّةِ لتقييمِ وجود أضدَّادِ SARS–CoV–2.

على الرُّغمِ من اختباراتِ الأضدَّادِ العديدةِ المُصمَّمةِ حتَّى الآن، فإنَّ الاختباراتِ المصليَّةَ لها حدودٌ في النوعيَّةِ والحساسيَّةِ، وتتباينُ نتائجُ الاختباراتِ المُختلفةِ. ومعَ ذلكَ، فقد طوَّرت مراكزُ السَّيطرةِ على الأمراضِ والوقايةِ منها (CDC) اختباراً للأضدَّادِ بنوعيَّةٍ 99% وحساسيَّةٍ 96%، والذي يمكنهُ تحديدُ عدوى SARS–CoV–2 السَّابقةِ [27].

2–2–3– الفحوصُ المخبريَّةُ الأخرى:

يجبُ إجراءُ تعدادُ الدَّمِ الكاملِ، وتحاليلِ استقلابيَّةٍ شاملةٍ تتضمَّنُ اختباراتِ وظائفِ الكليةِ والكبدِ، وتحاليلِ التَّخثُّرِ في جميعِ المرضى المقبولينَ في المستشفى. يمكنُ التَّفكيرُ باختباراتِ الواسماتِ الالتهابيَّةِ مثلَ ESR، وCRP، والفيريتين، ونازعة هيدروجين اللاكتات، وD–dimer، وبروكالسيتونين في المرضى المقبولينَ في المستشفى. ومع ذلكَ، فإنَّ أهميَّتها التنبؤيَّةَ في COVID–19 غيرُ واضحةٍ تماماً [27].

2-4- طرائقُ التَّصويرِ:

بالنَّظرِ إلى أنَّ هذا المرضَ الفيروسيَّ يتظاهرُ بذاتِ رئةٍ، فإنَّ التَّصويرَ الشُّعاعيَّ له دورٌ أساسيٌّ في التَّشخيصِ والتَّدبيرِ والمتابعةِ. قد تشملُ دراساتُ التَّصويرِ الأشعَّةَ السِّينيَّةَ للصَّدرِ أو الأمواجَ فوقَ الصَّوتيَّةِ للرِّئةِ أو التَّصويرَ المقطعيَّ المحوسَبَ (computed tomography) (CT) للصدر. لا توجدُ إرشاداتٌ مُتاحةٌ فيما يتعلَّقُ بتوقيتِ واختيارِ دراساتِ التَّصويرِ الرِّئوي في مرضى COVID-19، ويجبُ النَّظرُ في نوعِ التَّصويرِ بناءً على التَّقويمِ السَّريري.

1-2-4- الأشعَّةُ السِّينيَّةُ لِلصَّدرِ:

للتَّصويرِ الشُّعاعي القياسي (الأشعَّةِ السينيَّةِ) للصَّدرِ حساسيَّةٌ منخفضةٌ في تحديدِ التَّغيُّراتِ الرِّئويَّةِ المُبكِّرة، يمكنُ أن يكونَ طبيعيَّاً تماماً في المراحلِ الأولى من المرضِ. في المراحلِ الأكثرِ تقدُّماً من العدوى، يُظهرُ فحصُ الصَّدرِ بالأشعَّةِ السِّينيَّةِ كثافاتٍ سنخيَّةً متعدِّدةَ البؤرِ ثنائيَّةَ الجانبِ. يمكنُ أيضاً إظهارُ انصبابِ الجنبِ [27].

2-2-4- التَّصويرُ المقطعيُّ المحوسَبُ للصَّدرِ (CT):

توصي الكليَّةُ الأمريكيَّةُ للأشعَّةِ بعدمِ الاستخدامِ الرُّوتيني للأشعَّةِ المقطعيَّةِ للصَّدرِ كدراسةِ تصويرٍ أوَّليَّةٍ. نظراً إلى حساسيَّتِهِ العاليةِ، فإنَّ التَّصويرَ المقطعيَّ المُحوسبَ (CT) للصَّدر، وخاصَّة CT عالي الدِّقَّةِ، هو طريقةُ التَّشخيصِ المُفضَّلةُ في تقييمِ ذاتِ الرِّئةِ في COVID-19 [27].

أكثرُ موجوداتِ CT شيوعاً في COVID-19 هي مناطقٌ من "الزُّجاجِ المغشَّى" متعدِّدةُ البؤرِ ثنائيَّةُ الجانبِ مع مناطقٍ من التَّكثُّفاتِ بتوزُّعٍ بقعي، بشكلٍ أساسيٍّ محيطيَّةٍ/ تحتِ جنبيَّةٍ، وإصابةٍ أكبرَ للمنطقةِ الخلفيَّةِ من الفصوصِ السُّفليَّةِ. يمكن أيضاً ملاحظةُ نمطِ "crazy-paving". تتميَّزُ هذه النَّتيجةُ الأخيرةُ بمناطقِ "زجاجٍ مغشَّى" مع سماكةِ الحاجزِ بين الفصوصِ المتراكبة وسماكة الحاجز داخل الفصوص. وهو من الموجوداتِ غيرِ النَّوعيَّةِ ويمكنُ مشاهدتهُ في حالاتٍ مختلفةٍ. تشملُ الموجوداتُ البارزةُ الأخرى بالتصويرِ المقطعي المحوسبِ "علامةَ الهالةِ المعكوسةِ"، وهي منطقةٌ بؤريَّةٌ من "الزجاجِ المغشَّى" محدَّدةٍ بحلقةٍ مُحيطيَّةٍ من التكثُّفِ، وموجوداتِ الكهوفِ، والتكلساتِ، واعتلال العقد اللمفية، وانصباب الجنب [27].

الفصلُ الثَّالثُ: العلاجُ والتَّدبيرُ

في البدايةِ، في وقتٍ مُبكِّرٍ من الوباءِ، كانَ فهمُ COVID-19 وتدبيرهُ العلاجيُّ محدوداً، ممَّا خلقَ حاجةً مُلحَّةً للتَّخفيفِ من هذا المرضِ الفيروسي الجديد بالعلاجاتِ التَّجريبيَّةِ وإعادةِ استخدامِ الأدويةِ. منذُ ذلكَ الحين، وبسببِ الجهودِ المُكثَّفةِ للباحثين السَّريريين على مستوى العالمِ، أُحرِزَ تقدُّمٌ كبيرٌ، ممَّا أدَّى إلى فهمٍ أفضلَ ليس فقط لـ COVID-19 وتدبيرهِ، بل أدَّى أيضاً إلى تطويرِ علاجاتٍ جديدةٍ ولقاحاتٍ في سرعةٍ غيرِ مسبوقةٍ [27].

3-1-العلاجاتُ الدَّوائيَّةُ في تدبيرِ البالغين المصابين بـ COVID-19:

تتوفَّرُ حاليَّاً مجموعةٌ متنوِّعةٌ من الخياراتِ العلاجيَّةِ التي تشملُ الأدويةَ المُضادَّةَ للفيروساتِ، والأضدَّادَ أحاديَّةَ النَّسيلةِ المضادَّةَ لـ SARS-CoV-2، والأدويةَ المضادَّةَ للالتهابِ، والعواملَ المعدِّلةَ للمناعةِ بموجبِ ترخيصِ الاستخدامِ الطَّارئِ الصَّادرِ عن إدارةِ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةِ (FDA) [49].

الفائدةُ السَّريريَّةُ لهذهِ العلاجاتِ مُحدَّدةٌ وتعتمدُ على شدَّةِ المرضِ أو عواملِ خطرٍ مُعيَّنةٍ. يحدثُ المسارُ السَّريريُّ لمرضِ COVID-19 على مرحلتين، مرحلةٌ مُبكِّرةٌ عندما يكونُ استنساخُ (replication) SARS-CoV-2 في ذروتهِ قبلَ ظهورِ الأعراضِ أو بعدهُ بفترةٍ وجيزةٍ. من المُرجَّحِ أن تكونَ الأدويةُ المضادَّةُ للفيروساتِ والعلاجاتُ القائمةُ على الأضدَّادِ أكثرَ فعاليَّةً خلالَ هذهِ المرحلةِ من تكاثرِ الفيروس. تكونُ المرحلةُ المُتأخِّرةُ من المرضِ مدفوعةً بحالةِ فرطِ التهابٍ (hyperinflammatory state) ناتجةٍ عن إطلاقِ السَّيتوكيناتِ وتفعيلِ نظامِ التَّخثُّرِ الذي يسبِّبُ حالةً مؤهِّبةً للخثارِ. قد تساعدُ الأدويةُ المُضادَّةُ للالتهابِ مثلَ الستيروئيداتِ القشريَّةِ أو العلاجاتِ المعدِّلةِ للمناعةِ أو مزيجٍ من هذه العلاجاتِ في مكافحةِ حالةِ فرطِ الالتهابِ أكثرَ من العلاجاتِ المُضادَّةِ للفيروساتِ [50].

1-3-1- العلاجاتُ المضادَّةُ للفيروساتِ:

- **Molnupiravir**: عاملٌ مضادٌّ للفيروساتِ يؤخذُ عن طريقِ الفمِ واسعُ الطَّيفِ. أفادت نتائجُ المرحلةِ الثَّالثةِ من تجربةٍ عشوائيَّةٍ مزدوجةِ التَّعميةِ محكمةٍ بالدَّواءِ الغُفلِ أنَّ العلاجَ

المُبكِّرَ باستخدامِ molnupiravir قلَّلَ من خطرِ دخولِ المستشفى أو الوفاةِ لدى البالغين المعرَّضين للخطرِ غيرِ الملقَّحين لمصابين بـــ COVID-19 مؤكَّدٍ مخبريًّاً خفيفٍ إلى متوسِّطٍ [51].

- **Paxlovid:** هو عبارةٌ عن دواءٍ فمويٍّ مكوَّنٍ من عاملين مضادَّين للفيروسات (ritonavir بالاشتراك مع nirmatrelvir). في كانون الأوَّل 2021، سمحت إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةِ (FDA) باستخدام Paxlovid للمرضى الذين يعانون من COVID-19 الخفيف إلى المتوسِّطِ [27].
- **Remdesivir:** هو نظيرُ نيوكليوتيدٍ جديدٌ لهُ تأثيراتٌ ضدَّ SARS-CoV-2 في المُختبرِ والفيروسات التاجيَّةِ الأخرى في كلٍّ من الدِّراساتِ المختبريَّةِ والحيوانيَّةِ. أظهر remdesivir فعاليَّتهُ ضدَّ SARS-CoV-2 في المُختبَرِ. وافقت إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةُ (FDA) على remdesivir لعلاج مرضى COVID-19 في المستشفى الذين تبلغُ أعمارهم 12 عاماً وما فوق ويزنون 40 كغ على الأقل. يعطى remdesivir تسريباً في الوريد. تقترحُ الجمعيَّةُ الأمريكيَّةُ للأمراضِ الإنتانيَّةِ (Infectious Diseases Society of America) (IDSA) استخدام remdesivir للمرضى المقبولينَ في المستشفى المصابين بذاتِ رئةٍ شديدةٍ في سياقِ COVID-19 [52]. بالنسبة للمرضى الذين لا يخضعون للتَّهويةِ الميكانيكيَّةِ، تقترحُ إرشاداتُ IDSA استخدام remdesivir لمدَّةِ خمسةِ أيَّامٍ فقط. بالنِّسبةِ للمرضى الذين لا يحتاجون إلى أكسجين (إشباع الأكسجين أكثر من 94% في هواء الغرفة)، تقترحُ IDSA عدمَ استخدامِ remdesivir [52].

2-3-1- منتجاتُ أضدَّادِ SARS-CoV-2 المُعدِّلةِ:

يطوِّرُ الأفرادُ الذين يتعافونَ من COVID-19 أضدَّاداً معدِّلةً لـ SARS-CoV-2، ومدَّةُ استمرارِ هذه المناعةِ غيرُ واضحةٍ. ومعَ ذلكَ، يُتابَعُ دورُ هذهِ الأضدَّادِ كعوامل علاجيَّةٍ في تدبيرِ COVID-19 على نطاقٍ واسعٍ في التَّجارُبِ السَّريريَّةِ الجاريةِ.

- تمَّ تقييمُ العلاجِ بـــ "البلازما في فترةِ النَّقاهةِ" (convalescent plasma therapy) خلالَ الأوبئةِ السَّابقةِ، مثلَ SARS، وMERS، وإيبولا. ومعَ ذلكَ، فقد افتقرت إلى تجاربٍ معشَّاةٍ محكمةٍ لدعم فعاليتها. وافقت إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةِ (FDA) على العلاجِ بالبلازما في فترة النقاهة للمرضى الذين يعانون من COVID-19 المهدِّد للحياة [53].
- الأضدَّادُ وحيدةُ النَّسيلةِ: لا يوجدُ تصريحٌ لاستخدامِ الأضدَّادِ وحيدةِ النَّسيلةِ في علاجِ COVID-19 بسببِ التَّواترِ العالي لمُتغيِّراتِ SARS-CoV-2 المُنتشرةِ غيرِ الحسَّاسةِ [27].

3-3-1- العواملُ المُعدِّلةُ للمناعة:

- **الستيروئيداتُ القشريَّةُ:** يترافقُ COVID-19 الشَّديدُ بأذيَّةٍ رئويَّةٍ مرتبطةٍ بالالتهابِ ناتجةٍ عن إطلاقِ السِّيتوكيناتِ وتتميَّزُ بارتفاعِ واسماتِ الالتهاب. خلالَ المرحلةِ المبكرةِ للوباءِ، لم توصف فعاليَّةُ القشرانيَّاتِ السكريَّةِ في مرضى COVID-19 بشكلٍ جيِّدٍ. أظهرت دراسةُ RECOVERY، والتي شملت المرضى المقبولينَ في المستشفى المُشتبهِ بإصابتهم بـ SARS-CoV-2 سريريَّاً أو المؤكَّدين مخبريَّاً والذين اختيروا عشوائيًّا إمَّا لتلقي ديكساميثازون أو الرِّعايةِ المُعتادةِ، أنَّ استخدامَ ديكساميثازون أدَّى إلى انخفاضِ معدَّلِ الوفيَّاتِ لمدَّةِ 28 يوماً في المرضى الذين خضعوا للتَّهويةِ الميكانيكيَّةِ الغازيةِ أو الدَّعمِ بالأكسجين ولكن ليس في المرضى الذين لم يتلقُّوا أيَّ دعمٍ تنفسيٍّ [54]. بناءً على نتائجِ هذهِ التَّجربةِ التَّاريخيَّةِ، يُعدُّ ديكساميثازون حاليَّاً معيارَ الرِّعايةِ إمَّا بمفردهِ أو بالاشتراكِ مع remdesivir بناءً على شدَّةِ المرضِ في المرضى المقبولينَ في المستشفى الذين يحتاجون إلى أكسجينٍ إضافي أو تهويةٍ ميكانيكيَّةٍ غازيةٍ أو غيرِ غازيةٍ [27].

- **مُثبِّطاتُ مُستقبلِ إنترلوكين-6:** يُستخدَمُ Tocilizumab، وهو ضدٌّ وحيدُ النَّسيلةِ مؤتلفٌ ضدَّ مُستقبِل إنترلوكين-6، في علاجِ التهابِ المفاصل الروماتويدي. يُصابُ بعضُ مرضى COVID-19 بحالةٍ التهابيَّةٍ شديدةٍ قد تستجيبُ لتثبيطِ الالتهابِ المُعتمِدِ على إنترلوكين-6. أظهرت دراسةٌ حشديَّةٌ مُتعدِّدةُ المراكزِ شملت 3924 مريضاً بذاتِ الرئةِ في سياقِ COVID-19 احتاجوا إلى دخولِ وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ أنَّ المرضى الذين عولجوا بـ Tocilizumab في غضونِ يومين من دخولِ ICU كان لديهم معدَّلُ وفيَّاتٍ أقلَّ في المستشفى مقارنةً بالمرضى الذين لم يشمل علاجُهم الاستخدامَ المُبكِّرَ لـ Tocilizumab [55]. في تجربةٍ معشَّاةٍ ذاتِ شواهدٍ أجراها Hermine وزملاؤهُ على المرضى المقبولينَ في المستشفى المصابين بذاتِ رئةٍ متوسطةٍ-شديدةٍ في سياقِ COVID-19، أدى استخدام Tocilizumab إلى انقاصِ الحاجةِ إلى التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ وغيرِ الغازيةِ في اليوم 14. ومع ذلكَ، لم يكن هناك انخفاضٌ في معدَّلِ الوفيَّاتِ في اليوم 28 [56].

3-2- تدبيرُ الأكسجةِ والتَّهويةِ في COVID-19:

1-3-2- العلاجُ التَّقليديُّ بالأكسجين:

يجبُ مراقبةُ مرضى COVID-19 الذين يعانونَ من قصورٍ تنفسيٍّ عن كثبٍ مع قياسِ الأكسجةِ النَّبضيَّةِ المُستمرّ. يجبُ إعطاءُ الأكسجين الإضافي عن طريقِ قنيَّةٍ أنفيَّةٍ أو قناعِ Venturi للحفاظِ على إشباعِ الأكسجين (SpO2) بين 92% إلى 96%. إذا كانَ هناكَ تحسُّنٌ سريريٌّ وفي إشباعِ الأكسجين، فيجبُ مواصلةُ الأكسجين الإضافي مع إعادةِ التَّقويم الدَّوريَّةِ. إذا لم يكن هناكَ تحسُّنٌ سريريٌّ أو تفاقمتِ الأعراض و/أو إشباعُ الأكسجين، يوصى باستخدامِ العلاجاتِ غيرِ الغازيةِ مثلَ قنيَّةِ الأنفِ عاليةِ الجريان (High-Flow Nasal Cannula) (HFNC) أو التَّهويةِ غيرِ الغازيةِ بالضَّغطِ الإيجابي (Noninvasive Positive Pressure Ventilation) (NIPPV) [27].

2-3-2- تدبيرُ القصورِ التَّنفسي ناقصِ الأكسجةِ في COVID-19:

يعدُّ القصورُ التَّنفسيُّ الحادُّ ناقصُ الأكسجةِ أكثر الاختلاطاتِ شيوعاً لدى مرضى COVID-19 البالغين، ولا يساعدُ العلاجُ التقليديُّ بالأكسجين في تلبيةِ الطَّلبِ على الأكسجين لدى هؤلاء المرضى. يجبُ تدبيرُ هؤلاءِ المرضى من خلالِ طرائقِ دعمِ الجهاز التنفسي المُحسّنة مثل قنيَّةِ الأنف عاليةِ الجريانِ، والتَّهويةِ غيرِ الغازيةِ بالضَّغطِ الإيجابي (NIPPV)، والتَّنبيبِ الرُّغامي، والتَّهويةِ الميكانيكيَّةِ الغازيةِ.

3-3-2- قنيَّةُ الأنف عالية الجريان (HFNC) والتَّهويةُ غيرُ الغازيةِ بالضَّغطِ الإيجابي (NIPPV):

قنيَّةُ الأنفِ عاليةُ الجريانِ (HFNC) والتَّهويةُ غيرِ الغازيةِ بالضَّغطِ الإيجابي (NIPPV) هي طرائقُ دعمٍ تنفسيٍّ مُحسَّنةٍ غيرُ غازيةٍ مُتاحةٌ في تدبيرِ القصورِ التنفسي الحاد ناقصِ الأكسجةِ المرتبط بـ COVID-19 وهي مفيدةٌ في تجنُّبِ التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ الغازيةِ في المرضى المختارين بعنايةٍ. أفادَ تحليلُ تلوي قوَّمَ فعاليَّةَ HFNC مقارنةً بالعلاجِ التقليدي بالأكسجين و NIPPV قبلَ التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ بما يلي: يمكنُ لـ HFNC، عند استخدامِها قبلَ التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ، أن تُحسِّنَ إنذارَ المرضى مقارنةً بالعلاجِ التَّقليدي بالأكسجين و NIPPV [57]. ومعَ ذلكَ، فإنَّ طرائقَ العلاجِ هذه مترافقةٌ بخطرٍ أكبرَ لإطلاقِ الهباء الجوي ويجبُ استخدامُها في غرفِ الضَّغطِ السَّلبي [27].

التَّهويةُ غيرِ الغازيةِ بالضَّـغطِ الإيجابي (NIPPV) مفيدةٌ في تدبيرِ القصـورِ التنفسـي الحاد ناقصِ الأكسـجةِ المُرتبطِ بـــ COVID-19 وقد يسـاعدُ في تجنُّبِ التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ الغازيةِ في المرضـى المختارين بعنايةٍ. يجبُ أن تقتصرَ NIPPV على مرضى COVID-19 المقبولين في المستشفى والذين يعانون من قصورٍ تنفسي بسبب الدَّاءِ الرئوي الانسدادي المزمن، أو وذمةِ الرِّئةِ قلبيَّةِ المنشأ، أو متلازمةِ توقُّفِ التَّنفس أثناءَ النَّومِ بدلاً من متلازمةِ الضَّـائقةِ التَّنفسـيَّةِ الحادَّةِ (ARDS) [58]. عندَ اسـتخدامِ NIPPV مع أقنعةِ الوجهِ (قناعِ الوجهِ الكاملِ أو القناعِ الفموي الأنفي)، يوصـى باسـتخدام الأقنعةِ المُدمَجةِ مع صمَّامِ الزَّفيرِ المُزوَّدِ بفلترٍ مضادٍّ للميكروبات.

4-3-2- التَّنبيبُ الرُّغامي والتَّهويةُ الميكانيكيَّةُ الغازيةُ الواقيةُ للرِّئةِ:

يجبُ التَّعرُّفُ على القصـورِ التَّنفسـي الوشـيكِ في أقربِ وقتٍ ممكنٍ، وينبغي إجراءُ التَّنبيبِ الرُّغامي على الفورِ بيدٍ ماهرةٍ لتحقيقِ أقصـى قدرٍ من النَّجاحِ من أوَّلِ محاولةٍ. يجبُ على الأطبَّاءِ وموظفي الرِّعايةِ الصِّـحيَّةِ ارتداءُ معدَّاتِ الوقايةِ الشَّـخصـيَّةِ المُناسـبةِ التي تشـملُ الملاءات، والقفَّازاتِ، وأقنعة N95، وحماية العين عندَ إجراءِ التَّنبيبِ الرُّغامي والتَّهويةِ اليدويَّةِ قبلَ التَّنبيبِ، أو تغييرِ وضـعيَّةِ المريض، أو تقديمِ الرِّعايةِ الحرجةِ للمرضـى مثلَ شـفط الطرق الهوائيَّةِ العلويَّةِ، وفصـلِ المريضِ عن جهازِ التَّنفسِ الصناعي [59].

يجبُ إجراءُ الأكسـجةِ الأوَّليَّةِ (أكسـجين 100% لمدَّةِ خمسِ دقائقٍ) عبر HFNC. يجب أن تكونَ التَّهويةُ الميكانيكيَّةُ الغازيةُ لمرضـى COVID-19 في القصـورِ التنفسـي الحاد ناقصِ الأكسـجةِ وARDS بأحجامٍ جاريةٍ منخفضـةٍ (4 إلى 8 مل/كغ من وزن الجسم المُتوقَّع) وضـغوطٍ شـهيقيَّةٍ أخفض تصـلُ إلى ضـغطٍ هضـبةٍ (plateau pressure) < 30 سم ماء، وأن يكونَ الضَّـغطُ الإيجابيُّ بنهايةِ الزفيرِ (PEEP) مرتفعاً قدرَ الإمكانِ [27].

يجبُ اسـتخدامُ المرخياتِ العضـليَّةِ حسـب الحاجةِ لتسـهيلِ التَّهويةِ الواقيةِ للرِّئةِ. في المرضـى الذين يعانون من نقصِ أكسجةٍ معتدٍّ (PaO2/FiO2 < 150 مم زئبق)، يوصى بشدَّةٍ بالتَّهويةِ بوضعيَّةِ الكبِّ لمدَّةٍ تزيدُ عن 12 إلى 16 سـاعة يوميَّاً واسـتخدامِ اسـتراتيجيَّةِ تدبيرِ السَّـوائلِ التحفظيَّةِ لمرضـى ARDS دون نقصِ تروية الأنسجة [27].

توصـي لوحةُ إرشـاداتِ علاج COVID-19 التَّابعةُ للمعاهدِ الوطنيَّةِ للصـحَّةِ (NIH) بعدمِ اسـتخدامِ الموسِّـعاتِ الوعائيَّةِ الرئويَّةِ الإنشـاقيَّةِ مثلَ أكسـيد النيتريك. يمكنُ أن تقلِّلَ التَّهويةُ الواقيةُ للرِّئةِ

أيضـاً من خطرِ حدوثِ الأذيَّةِ الكلويَّةِ الحادَّةِ (AKI) أو تفاقمها عن طريقِ منعِ التَّأثيراتِ الهيموديناميكيَّةِ التي يُسبِّبُها جهازُ التَّنفسِ الصِّناعي [27].

3-3- تدبيرُ COVID-19 بناءً على شدَّةِ المرضِ:

3-3-1- العدوى غيرُ العرضيَّةِ:

يجبُ نصحُ الأفرادِ الذين لديهم اختبارٌ إيجابيٌّ لـ SARS-CoV-2 دونَ أيِّ أعراضٍ سريريَّةٍ تتوافقُ مع COVID-19 بعزلِ أنفسهم ومراقبةِ الأعراضِ السَّريريَّةِ [27].

3-3-2- المرضُ الخفيفُ:

استناداً إلى إرشاداتِ المعاهدِ الوطنيَّةِ للصَّحَّةِ (NIH)، يمكنُ علاجُ الأفرادِ المُصابينَ بمرضٍ خفيفٍ في الإسعافِ من خلالِ الرِّعايةِ الدَّاعمةِ والعزلِ. لا تُستَطبُّ التَّقييماتُ المخبريَّةُ والشُّعاعيَّةُ روتينيَّاً. يجبُ مراقبةُ المرضى المُسنِّين وذوي الأمراضِ الموجودةِ مُسبقاً عن كثبٍ إلى أن يتحقَّقَ الشِّفاءُ السَّريريُّ. توصي لوحة إرشادات علاج COVID-19 التَّابعةُ لـ NIH باستخدامِ Paxlovid أو Remdesivir كعلاجاتٍ مُفضَّلةٍ لمرضى العياداتِ الخارجيَّةِ المُعرَّضين لخطرٍ كبيرٍ لترقِّي المرضِ مع عتبةٍ منخفضةٍ للتفكيرِ في القبولِ في المستشفى من أجلِ المُراقبةِ عن كثبٍ. توصي الإرشاداتُ أيضاً بعدمِ استخدامِ ديكساميثازون في المرضِ الخفيفِ [27].

3-3-3- المرضُ المتوسِّطُ:

يجب إدخالُ المرضى الذين يعانون من مرض COVID-19 المتوسِّطِ إلى المستشفى للمراقبةِ الحثيثةِ. يجبُ على الأطبَّاءِ وموظفي الرِّعايةِ الصِّحيَّةِ ارتداءُ معدَّاتِ الوقايةِ الشَّخصيَّةِ المُناسبةِ أثناءَ التَّعاملِ أو الاعتناءِ بالمريض. يجب أن يتلقى جميعُ المرضى في المستشفى رعايةً داعمةً من خلالِ الإماهةِ بسائلٍ متساوي التَّوتُّرِ إذا كان الحجم مستنفداً، ويجبُ البدءُ في العلاج بالأكسجين الإضافي في حالِ نقصِ الأكسجةِ [27]. يجب بدءُ العلاجِ التَّجريبي المضادِّ للجراثيم فقط إذا كان هناكَ اشتباهٌ في وجودِ إنتانٍ جرثوميٍّ ويجب إيقافُهُ في أقربِ وقتٍ ممكن إذا لم يُحدَّد. مرضى COVID-19 معرَّضونَ لخطرِ الإصابةِ بالخثارِ الوريدي والأحداثِ الانصماميَّةِ الخثاريَّةِ وينبغي وضعُ المريضِ على تمييعٍ وقائيٍّ مناسبٍ [27]. يمكنُ التفكيرُ باستخدامِ ديكساميثازون وremdesivir للمرضى الذين يدخلون المستشفى ويحتاجون إلى أكسجين إضافي ولكنهم لا يتلقون HFNC أو NIPPV أو تهويةٍ ميكانيكيَّةٍ غازيةٍ [27].

4-3-3- المرضُ الشَّديدُ/الحرجُ:

يحتاجُ المرضى المصابون بـــ COVID-19 الشَّديدِ/الحرجِ إلى دخولِ المُستشفى. يجبُ وضعُ جميعِ المرضى على تمييعٍ وقائيٍّ، مع الأخذِ في الاعتبار أنَّ COVID-19 مرتبطٌ بحالةٍ مؤهِّبةٍ للخثار. يجبُ على الأطبَّاءِ وموظَّفي الرِّعايةِ الصِّحيَّةِ ارتداءُ معدَّاتِ الوقايةِ الشَّخصيَّةِ المُناسبةِ التي تشملُ الملاءاتِ، والقفازات، وأقنعة N95، وحماية العين عند تنفيذِ الإجراءات المولِّدةِ للهباءِ الجوي للمرضـــى في وحدة العناية المركزة، مثلَ التَّنبيبِ الرُّغامي، أو تنظيرِ القصـــباتِ، أو فغر الرغامى، أو التهوية اليدوية قبل التنبيب، أو وضــع المريضِ بوضــعيَّةِ الكبِّ، أو الإجراءاتِ مثلَ الإرذاذ، وشـفط الطرقِ الهوائيَّةِ العلويَّةِ، وفصلِ المريض عن جهاز التنفس الصناعي، والتهوية بـ NIPPV التي قد تؤدي إلى توليد الهباء الجوي [60].

ينبغي التَّفكيرُ بالعلاجِ الكلوي المُعيضِ في حالةِ القصــور الكلوي عند الضــرورة. يمكنُ التَّفكيرُ بقنيَّةِ الأنفِ عاليةِ الجريانِ (HFNC) والتَّهويةِ غيرِ الغازيةِ بالضَّـغطِ الإيجابي (NIPPV) في المرضــى الذين لا يحتاجونَ إلى التَّنبيبِ. يمكن أن يحسِّـنَ اسـتخدامُ HFNC والمريضُ صـاحٍ بوضـعيَّةِ الكبِّ من الأكســـجةِ إذا لم يكن هنالكَ تنبيبٌ رغامي. ومع ذلكَ، فإنَّ فعاليَّةَ إجراءِ هذهِ المناورةِ على المرضـــى اليقظين ليست واضحة وهناك حاجة إلى مزيد من البيانات من التجارب السريرية [59] [60].

توصـي لوحةُ إرشاداتِ NIH لعلاج COVID-19 بشدَّةٍ باستخدامِ ديكساميثازون في المرضـى المقبولينَ في المسـتشـفى الذين يحتاجون إلى الأكسـجين عن طريق التهوية الغازيةِ أو غير الغازية [59] [60].

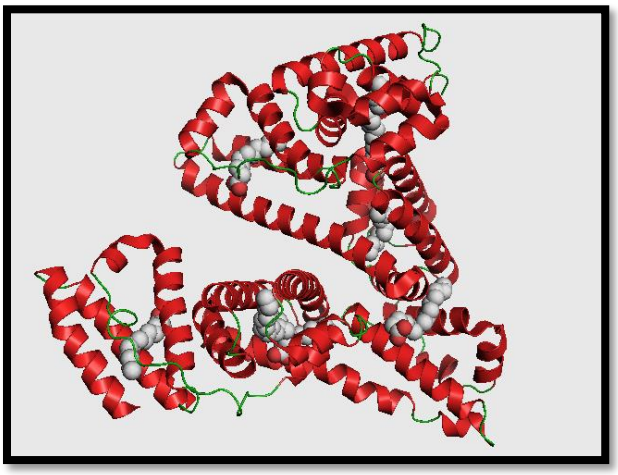
يجبُ التَّعرُّفُ على القصورِ التَّنفسي الوشيكِ في أقربِ وقتٍ ممكنٍ، ويجبُ بدءُ التَّنبيبِ الرُّغامي مع التهويةِ الميكانيكيَّةِ الغازيةِ كما هو موضَّـحٌ سـابقاً. يجبُ البدءُ برافعاتِ الضَّـغطِ للحفاظِ على ضـغطٍ شريانيٍّ وسطيٍّ بين 60 و65 مم زئبق. يعدُّ نورإبينيفرين رافعَ الضَّغطِ الأوَّلي المُفضَّل. يجبُ التَّفكيرُ في العلاجِ التَّجريبي المضـــادِّ للجراثيمِ إذا كانَ هناكَ قلقٌ من حدوثِ إنتانٍ جرثوميٍّ ثانويٍّ. يجبُ إعادةُ تقييمِ استخدامِ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ يوميَّاً من أجلِ التَّخفيضِ [59] [60].

يجبُ أن يكونَ تـدبيرُ مرضـــى COVID-19 الـذين يعـانون من ARDS مماثلاً للتَّدبيرِ الكلاسيكي لـ ARDS النَّاجمِ عن أسبابٍ أخرى [59] [60].

الفصلُ الرَّابعُ: ألبومين الدَّمِ و COVID-19

4-1- مقدِّمةٌ عن الألبومين:

الألبومين هو بروتينٌ يُصـطَنعُ فقط في الخلايا الكبديَّةِ بمعدَّل حوالي 15 غ/يوم في الشَّـخصِ السَّـليم، ولكن يمكن أن يختلفَ المُعدَّلُ بشـكلٍ كبيرٍ مع أنواعٍ مختلفةٍ من الشـدَّةِ الفزيولوجيَّةِ. يبلغُ العمرُ النِّصـفيُّ للألبومين حوالي 21 يوماً، بمعدَّلِ تحلُّلٍ يقارب 4% يوميَّاً. تتراوحُ قيمُ المصـلِ المرجعيَّةِ من 3.5-4.5 غ/دل، مع محتوى إجمالي للجسـمِ 300-500 غرام [61]. يتكوَّنُ جزيءُ الألبومين من سـلسـلةٍ أحاديَّةِ الببتيدِ تحتوي على 585 من الأحماضِ الأمينيَّةِ و17 جسـراً لثاني كبريتيد وثلاثةِ مجالاتٍ متماثلةً متَّصلةً في بنيَةٍ حلزونيَّةٍ [4] (الشكل 3). ألبومينُ المصلِ من بروتيناتِ الطَّورِ الحادِّ السَّلبيَّةِ، وهو واسمٌ كيميائيٌّ حيويٌّ يُجرَى كفحصٍ مخبريٍّ روتينيٍّ في المرضـى المقبولين في المسـتشـفى ويعكسُ الحالةَ التَّغذويَّةَ للمرضى، ويرتبطُ بوظائفِ الكبدِ، والمراضةِ، والوفيَّاتِ [6].



الشكل (3): رسمٌ تصويريٌّ لبنيةِ الألبومين (مكوَّنةٍ من ثلاثةِ مجالاتٍ) [61]

يمثِّلُ الألبومين نحوَ 60% من إجمالي البروتينات في الدَّمِ، ويلعبُ دوراً أسـاسـيَّاً في ضـبطِ الضَّـغطِ التَّناضُـحي للبلازما، والنفوذيَّةِ الوعائيَّةِ، ونقلِ المُركَّباتِ المُختلفةِ (مثل الكوليسـترول، والأصـبغةِ الصَّـفراويَّةِ، والمعادن، وأكسـيد النيتريك، وغيرها من الجزيئات) [5]. عندما يُصـبحُ الألبومين في المصـلِ غيرَ قادرٍ على توفيرِ ضغطٍ أسموزي غروانيٍّ كافٍ لموازنةِ الضَّغطِ السكوني، تتطوَّرُ الوذمةُ. على الرُّغمِ من وجودِ الألبومين في الحيِّزِ داخل الأوعيةِ بشـكلٍ أسـاسـيٍّ، إلا أنَّ له وظيفةُ نقلٍ رئيسـيَّةٍ في النسـيج الخلالي والأوعيـة اللَّمفاويَّـةِ [61]. ينقلُ الألبومين موادَّاً مختلفـةً، بمـا في ذلـك البيليروبينُ، والأحمـاضُ

الدُّهنيَّةُ، والمعادنُ، والشَّـــواردُ، والهرموناتُ، والأدويةُ الخارجيَّةُ. تتمثَّلُ إحدى نتائجِ نقصِ ألبومينِ الدَّمِ في أنَّ الأدوية التي ترتبطُ عادةً بالبروتين تكون حرّةً في البلازما، ممَّا يسـمحُ بمسـتوياتٍ أعلى من الأدويةِ، واستقلابٍ كبديٍّ أسرعَ، أو كليهما. تؤثِّرُ التَّغيُّراتُ في مستوى الألبومين على وظيفةِ الصفيحاتِ الدَّمويَّةِ [61].

يُعدُّ نقصُ ألبومين الدَّمِ مشكلةً شائعةً بين الأفرادِ الذين يعانونَ من حالاتٍ طبيَّةٍ حادَّةٍ ومزمنةٍ. في وقتِ دخولِ المستشفى، يعاني 20% من المرضى من نقصِ ألبومينِ الدَّمِ. يمكن أن يحدثَ نقصُ ألبومين الدَّمِ بسببِ حالاتٍ مُختلفةٍ، بما في ذلكَ المتلازمةُ الكلويَّةُ، والتَّشمُّعُ، وقصورُ القلب، وسوءُ التَّغذيةِ. ومعَ ذلكَ، فإنَّ مُعظمَ حالاتِ نقصِ ألبومينِ الدَّمِ ناتجةٌ عن الاستجاباتِ الالتهابيَّةِ الحادَّةِ والمزمنةِ [62].

مستوى الألبومين في الدَّمِ هو مؤشِّرُ إنذاريٌّ مُهمٌّ. بين المرضى في المستشفى، يرتبطُ انخفاضُ مستويات الألبومينِ في الدَّمِ بزيادةِ خطرِ المراضةِ والوفيَّاتِ. تعتمدُ أعراضُ نقصِ ألبومينِ الدَّمِ، وموجوداتُ الفحصِ السَّريري، والنَّتائجُ المخبريَّةُ على الحدثيَّةِ المرضيَّةِ الأساسيَّةِ [62].

4-2- الفيزيولوجيا المرضيَّةُ لنقصِ ألبومين الدَّم:

تعتمدُ مستوياتُ الألبومين في الدَّمِ على معدَّلِ الاصطناعِ، والكميَّةِ المُفرَزةِ من خلايا الكبدِ، والتَّوزُّعُ في سوائلِ الجسمِ، ومستوى التَّدرُّكِ (degradation). ينتجُ نقصُ ألبومينِ الدَّمِ عن اضطِّرابٍ في واحدةٍ أو أكثرَ من هذه الحدثيَّاتِ.

1-4-2- الاصطناعُ:

يبدأُ اصطناعُ الألبومين في النَّواةِ، حيث تُنسَخُ الجيناتُ إلى الحمضِ النووي الريبي المرسال. يُفرَزُ الحمضُ النَّوويُّ الريبي المرسال في السيتوبلازما، حيث يرتبطُ بالريبوسومات (ribosomes)، مكوّناً عديداتِ الريباساتِ (polysomes) التي تصنعُ سليفةَ طليعةِ الألبومين (preproalbumin)، وهي جزيءُ الألبومين مع امتدادِ 24 من الأحماضِ الأمينيَّةِ عند النهايةِ N. يعطي امتدادُ الأحماضِ الأمينيَّةِ الإشارةُ لإدخالِ سليفةِ الألبومين في غشاءِ الشَّبكةِ السيتوبلازميَّةِ الدَّاخليَّةِ. بمجرَّدِ دخولِ لمعةِ الشَّبكةِ السيتوبلازميَّةِ الدَّاخليَّةِ، يُشتَقُّ 18 من الأحماضِ الأمينيَّةِ الرَّائدةِ لهذا الامتداد، تاركاً طليعةَ الألبومين (proalbumin) (الألبومين مع الامتدادِ المتبقي من ستَّةِ أحماضٍ أمينيَّةٍ). طليعةُ الألبومين هي الشَّكلُ الرَّئيسيُّ للألبومين داخلَ الخلايا. تُصدَّرُ طليعةُ الألبومين إلى جهازِ غولجي، حيثُ يزالُ امتدادُ

الأحماض الأمينيَّةِ الستَّةِ قبلَ أن تقومَ الخليَّةُ الكبديَّةُ بإفرازِ الألبومين. بمجرَّدِ تصنيعهِ، يفرَزُ الألبومين على الفورِ، حيثُ لا يُخزَّنُ في الكبدِ [63].

2-4-2- التَّوزُّع:

تُظهِرُ دراساتُ تتبُّعِ الألبومين المُعالَجِ باليودِ أنَّ الألبومين داخلَ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ يتوزَّعُ في الأحيازِ خارجِ الوعائيَّةِ لجميعِ الأنسجةِ، مع توزُّعِ الغالبيَّةِ في الجلدِ. يوجدُ 30-40% من الألبومين (210 غرام) في الجسمِ داخلَ الأحيازِ الوعائيَّةِ للعضلاتِ، والجلد، والكبد، والأمعاءِ، وأنسجةٍ أخرى [63].

يدخلُ الألبومين إلى الحيّزِ داخلِ الوعائي عبرَ مسارين. أوّلاً، يدخلُ الألبومين هذا الحيّز عن طريقِ الدُّخولِ في الجهازِ اللَّمفاوي الكبدي والانتقالِ إلى القناة الصدرية. ثانيًا، يعبرُ الألبومينُ مباشرةً من الخلايا الكبديَّةِ إلى أشباهِ الجيوبِ بعدَ عبورِ مسافةِ ديس (Disse). بعدَ ساعتين، يبقى 90% من الألبومين المُفرَزِ في الحيّزِ داخلِ الوعائي. العمرُ النصفيُّ للألبومين داخلَ الأوعيةِ هو 16 ساعة. تبلغُ الخسائرُ اليوميَّةُ من الألبومين من الحيّزِ داخلِ الأوعيةِ قرابةَ 10%. يمكن أن تؤدّي بعضُ الحالاتِ المرضيَّةِ، مثلَ النفروزِ، والحبنِ، والوذمةِ اللَّمفيَّةِ، وتوسُّعِ الأوعيةِ اللَّمفيَّةِ المعويَّة، والوذمةَ إلى زيادةِ الفقدِ اليومي للألبومين من البلازما. يتوزَّعُ الألبومين في الحجمِ الخلالي الكبدي، ويُعتقَدُ أنَّ تركيزَ الغرويات في هذا الحجمِ الصَّغيرِ هو مُنظِّمٌ تناضحيٌّ لتصنيعِ الألبومين، وهو المُنظِّمُ الرَّئيسيُّ لتصنيعِ لألبومين خلالَ الفترات العاديَّةِ دونَ شدَّةٍ [63].

2-4-3- التخرُّب:

يحتوي الألبومين على أربعةِ مواقعِ ربطٍ، أحدها للكوبالت (معدني) والأخرى مخصَّصةٌ للارتباطِ بأنواعٍ جزيئيَّةٍ بيولوجيَّةٍ وأجنبيَّةٍ مختلفةٍ. يمكن أن يتأكسَدَ الألبومين بطريقةٍ قابلةٍ للعكسِ ويستعادَ عبرَ مسارِ الغلوتاتيون، ولكن في حالةِ التَّشمُّعِ الشَّديدِ في المرحلةِ النِّهائيَّةِ، فإنَّهُ يشكِّلُ شكلاً مؤكسَداً غيرَ عكوسٍ يقلّلُ بشكلٍ ملحوظٍ من قدراتِ الارتباطِ الجُزيئي [63].

2-4-4- التَّدرُّك:

تدرُّكُ الألبومينِ غيرُ مفهومٍ بشكلٍ جيّدٍ. بعدَ إفرازهِ في البلازما، يعبرُ جزيءُ الألبومين في فراغاتِ الأنسجةِ ويعودُ إلى البلازما عبرَ القناةِ الصَّدريَّةِ. تشيرُ دراساتُ الألبومينِ الموسومِ إلى أنَّ الألبومين قد يتدرَّكُ داخلَ بطانةِ الشُّعيراتِ الدَّمويَّةِ، ونقي العظام، والجيوب الكبديَّةِ. يبدو أنَّ جُزيئاتِ الألبومين تتدرَّكُ بشكلٍ عشوائيٍّ، مع عدمِ وجودِ تمايزٍ بين الجُزيئاتِ القديمةِ والحديثةِ [63].

4-3- مُسبّباتُ نقصِ ألبومين الدَّم:

يمكنُ أن ينتجَ نقصُ ألبومينِ الدَّمِ عن انخفاضِ إنتاجِ الألبومين، وسوءِ الاصطناعِ بسبب تخرُّبِ الخليَّةِ الكبديَّةِ، ونقصِ تناولِ الأحماضِ الأمينيَّةِ، وزيادةِ فقدانِ الألبومين عبر الحدثيَّاتِ الهضميَّةِ أو الكلويَّةِ، والأكثرُ شيوعاً، الالتهابُ الحادُّ أو المزمنُ.

1-4-3- سوءُ التَّغذيةِ بالبروتين:

يؤدّي نقصُ الواردِ من البروتين إلى الفقدِ السَّريعِ للحمضِ النووي الرّيبي الخلوي وتفكُّكِ ارتباطِ الشَّبكةِ السيتوبلازميَّةِ الدَّاخليَّةِ-عديداتِ الرياساتِ (polysomes)، وبالتَّالي انخفاضِ اصطناعِ الألبومين. يمكنُ أن ينخفضَ اصطناعُ الألبومين بأكثرَ من الثُّلثِ خلالَ 24 ساعةً من الصيام. قد يتحفَّزُ اصطناعُ الألبومين بواسطةِ الأحماضِ الأمينيَّةِ المُنتجةِ في دورة اليوريا، مثل الأورنيثين [64].

2-4-3- الاصطناعُ المَعيبُ:

في مرضى التَّشمُّعِ، ينخفضُ الاصطناعُ بسببِ فقدانِ كتلةِ الخلايا الكبديَّةِ. كذلكَ، غالباً ما ينخفضُ تدفُّقُ الدَّمِ البابي ويضعفُ توزيعهُ، ممَّا يؤدّي إلى سوءِ توزيعِ المُغذيَّاتِ والأكسجين. قد يؤثّرُ تدفُّقُ الرَّكيزةِ على وظائفِ معيَّنةٍ في الكبدِ، بما في ذلكَ اصطناعُ البروتين، والذي ينخفضُ عندَ مرضى التَّشمُّعِ بدونِ حبن. قد يزدادُ اصطناعُ الألبومين في الواقع في مرضى التَّشمُّعِ مع حبن، ربَّما بسببِ تغيُّرٍ في مستويات الغروانيَّةِ الخلاليَّةِ الكبديَّةِ، والتي قد تكون بمثابةِ محفّزٍ رئيسيٍّ لإنتاج الألبومين. على الرُّغمِ من زيادةِ الاصطناعِ، ينخفضُ تركيزُ الألبومين بسببِ التَّمديدِ (dilution) [64].

3-4-3- فقدانُ البروتينِ خارج الأوعية الدموية:

- **المتلازمةُ الكلويَّةُ:** يمكنُ أن ينتجَ عنها نقصُ ألبومين الدَّمِ عن طريقِ البيلةِ البروتينيَّةِ الضَّخمةِ، مع فقدانِ 3.5 غرام أو أكثر من البروتين في غضون 24 ساعة. يُرشَّحُ الألبومين بواسطة الكبيبات ويتقوَّضُ بواسطة الأنابيب الكلوية إلى أحماضٍ أمينيَّةٍ يعادُ تدويرها. في المرضى الذين يعانون من مرضٍ كلويٍّ مزمنٍ، حيث يوجد كلٌّ من مرضِ الكبيبات والأنابيب، قد يؤدّي التَّرشيحُ المُفرطُ للبروتين إلى زيادةِ فقدانِ البروتينِ وزيادةِ تدرُّكهِ. فقط عندَ معدَّلاتٍ عاليةٍ من بيلةِ الألبومين (> 100 مغ/كغ/يوم) وفقط عندما يكونُ النِّظامُ الغذائيُّ مناسباً، يزدادُ اصطناعُ الألبومين [64].

- **اعتلالُ الأمعاءِ المُضـــيعُ للبروتين:** في الظُّروفِ الطبيعيَّةِ، يُفقَدُ أقلُّ من 10% من إجمالي الألبومين عبرَ الأمعاءِ. تأكَّدت هذهِ الحقيقةُ من خلال مقارنةِ الألبومين الموســومِ بالكروم-51، والذي يســاعدُ في قياس الفقدِ المعوي، مع الألبومين الموســومِ باليود-125، والذي يســاعدُ في قيـاسِ التَّـدرُّكِ الكلوي. في حـالاتِ اعتلالِ الأمعـاءِ المضـــيعِ للبروتين المُرتبطِ بفرط النُّمو الجرثومي، يتفاقمُ نقصُ ألبومينِ الدَّمِ بســببِ عواملٍ محيطيَّةٍ تمنعُ اصـــطناعَ الألبومين بآليَّاتٍ مشابهةٍ لتلك التي لوحظت مع الحروق، والرضوضِ، والإنتانِ، والسَّرطانِ [64].
- **الحروقُ الشَّديدةُ:** الجلدُ هو الموقعُ الرَّئيسيُّ لتخزينِ الألبومين خارجَ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ وهو تجمُّعُ الألبومين الرَّئيسي القابلِ للتَّبديلِ اللَّازمِ للحفاظِ على مستوياتِ البلازما. ينتجُ نقصُ ألبومينِ الدَّمِ عن الفقد المباشـر للألبومين من تخرُّبِ الأنسـجة، ومن ضـعفِ الجريانِ الدَّموي الكبدي بسـببِ فقـدانِ الحجمِ، ومن عوامـلِ الأنســـجـةِ المُثبِّطـةِ (مثـلَ عـامـل نخر الورم، وإنترلوكين -1، وإنترلوكين-6) التي يتمُّ إطلاقها في مواقعِ الحروقِ [64].
- **الانسدادُ اللَّمفاويُّ أو مرضُ الغشاءِ المخاطي:** تنقسمُ الأمراضُ التي تؤدِّي إلى فقدانِ البروتين من الأمعاء إلى نوعين رئيسيين. الأوَّلُ هو الانسدادُ اللَّمفاوي، والذي يمكن أن يكون ناجماً عن التهاب التامور العاصرِ، ورنَحِ توسُّعِ الشُّعيراتِ، والانسداد المساريقي بسبب الورم. والثَّاني هو مرضُ الغشـــاء المخاطي مع خســارةٍ مباشــرةٍ في الأمعاء، ويلاحظُ مع الدَّاءِ المعوي الالتهابي والذرب وفرطِ نمو الجراثيم، كما هو الحال في متلازمة العروة العميـاءِ بعـدَ جراحـةِ المجـازةِ المعويَّةِ [64].

5-4-3- تخفيفُ الدَّمِ (Hemodilution):

في حالِ وجودِ حبنٍ من أيِّ سـببٍ، فإن مسـتوى الألبومين في الدم ليس مؤشِّـراً جيِّداً للقدرة التصـنيعيَّةِ الكبديَّةِ المتبقيَّةِ ما لم تُستخدَم قياسات النظائر المشعة الفعلية للإنتاج. مع الحبن، قد يكونُ الاصطناعُ طبيعيَّاً أو حتى مرتفعاً، لكنَّ المستوياتِ المصليَّةَ منخفضةٌ بسبب الحجم الأكبر للتَّوزيع. هذا صحيحٌ حتَّى بالنسبةِ للحبنِ النَّاجمِ عن التَّشمُّعِ [64].

6-4-3- قصورُ القلب الاحتقاني:

يعدُّ اصطناعُ الألبومين طبيعيَّاً في مرضى قصور القلب الاحتقاني. ينتجُ نقصُ ألبومين الدَّمِ عن زيادةِ حجمِ التَّوزيعِ.

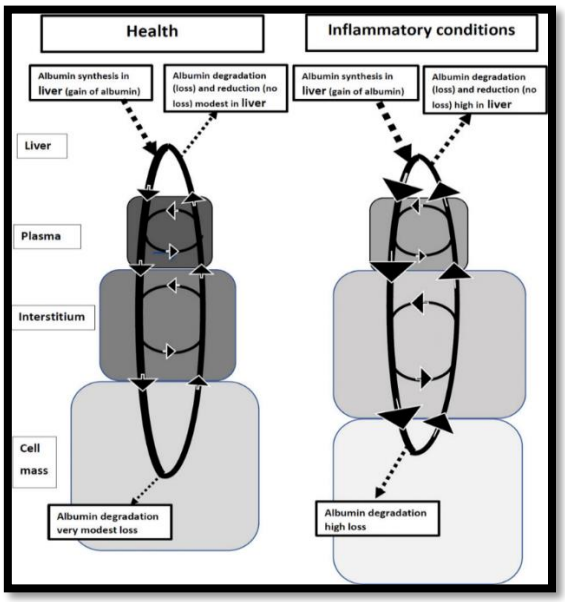
3-4-7- زيادةُ الضَّغطِ الغرواني:

يُنظِّمُ ضـغط الغرواني في الدَّمِ جزئيّاً اصـطناعَ الألبومين. قد يكونُ موقعُ التَّنظيمِ هو المحتوى الغرواني في الحجم الخلالي الكبدي لأنَّ اصـطناعَ الألبومين مرتبطٌ عكسـيّاً بمحتوى هذا الحجمِ. تميلُ الحالاتُ التي تزيدُ من الموادِّ الأخرى النَّشطةِ تناضـحيّاً في المصل إلى تقليلِ تركيزِ الألبومين في الدَّمِ عن طريقِ تقليلِ الاصـطناعِ. ومن الأمثلةِ على ذلكَ ارتفاعُ مسـتوياتِ الغلوبولين في الدَّمِ في التهاب الكبد وفرط غاماغلوبولين الدَّمِ [64].

3-4-8- الالتهاباتُ الحادَّةُ والمزمنةُ:

يجبُ أن تعودَ مسـتوياتُ الألبومين المنخفضـةُ بسـببِ الالتهابِ الحادِّ إلى وضـعها الطبيعي في غضـونِ أسـابيعٍ من زوالِ الالتهابِ. ينبغي أن يدفعَ نقصُ ألبومين الدَّمِ المُسـتمرُّ بعدَ هذهِ النِّقطةِ إلى إجراءِ بحثٍ عن حدثيَّةٍ التهابيَّةٍ مستمرَّةٍ. يمكنُ للسِّيتوكيناتِ (مثلَ عامل نخر الورم، وإنترلوكين -6) التي تُطلَقُ كجزءٍ من الاسـتجابةِ الالتهابيَّةِ للشـدَّةِ الفزيولوجيَّةِ (الإنتان، الجراحة، الرَّض) أن تُقلِّلَ من ألبومينِ المصـل من خلالِ الآليَّاتِ التَّاليةِ [62] [63] [64]:

- زيادةِ نفوذيَّةِ الأوعية الدَّمويَّةِ (السَّماحُ للألبومين بالانتشارِ في الحيّزِ خارج الأوعية الدموية)
- زيادةِ التَّدرُّكِ
- قلَّةِ الاصطناعِ (عن طريقِ تنشيطِ عاملِ نخرِ الورم، ممَّا يُقلِّلُ من نسخِ جينِ الألبومين)



الشكل (4): تمثيلٌ تخطيطيٌّ لتدفق الألبومين والاصطناعِ والتَّدرُّكِ [63]

4-4-إنذارُ نقصِ ألبومين الدَّم:

تُعَدُّ مستوياتُ الألبومينِ المنخفضةُ في الدَّمِ مؤشِّراً مهمَّاً على المراضةِ والوفيَّات. وجد تحليلُ تلوي للدِّراساتِ الحشديَّةِ أنَّهُ مع كلِّ انخفاضٍ بمقدارِ 1 غ/دل في ألبومين الدم، يزدادُ معدَّلُ الوفيَّاتِ بنسبةِ 137% ويزدادُ معدَّلُ المراضةِ بنسبة 89% [7]. المرضى الذين تقلُّ مستويات الألبومين في الدَّمِ لديهم عن 3.5 غ/دل بعدَ ثلاثةِ أشهرٍ من التَّخريجِ من المستشفى لديهم معدَّلُ وفيَّاتٍ خلالَ 5 سنوات أكبرَ بـ 2.6 مرَّة من أولئك الذين لديهم مستويات الألبومين في الدم أعلى من 4 غ/دل [7].

دُرِسَ نقصُ ألبومين الدم أيضاً كعاملٍ تنبؤيّ مُهمّ بينَ مجموعاتٍ فرعيَّةٍ من المرضى، مثل المرضى الذين يعانون من الخمجِ الشَّديدِ، والحروقِ، [65] وداءِ كرون وقد ارتبطَ مؤخَّراً بزيادةِ خطرِ إعادةِ التَّنبيبِ [66].

ليسَ من الواضحِ ما إذا كانَ نقصُ ألبومينِ الدَّمِ مجرَّدُ علامةٍ على سوءِ التَّغذيةِ الحادِّ بالبروتين، والذي هو في حدِّ ذاتهِ سببٌ لزيادةِ معدَّلاتِ المراضةِ والوفيَّاتِ، أو عاملُ خطرٍ مستقلٌ للوفاةِ. ومعَ ذلكَ، فإنَّ ارتباطهُ بسوءِ الإنذارِ لا يزالُ قويَّاً.

4-5-نقصُ ألبومين الدَّم في COVID-19:

أجريت دراساتٌ سابقةٌ للتَّحقيقِ في الارتباطِ بين مُشعراتِ المصلِ وشدَّةِ المرضِ ونتائجهِ. دُرِسَ مستوى الألبومين على نطاقٍ واسعٍ لارتباطهِ بالحدثيَّةِ الالتهابيَّةِ [67] [68]. ثبتَ أنَّ مستوى الألبومين في الدَّمِ له علاقةٌ عكسيَّةٌ مع شدَّةِ المرضِ في العديدِ من الأمراضِ المزمنةِ [69] [70]. إضافةً إلى ذلكَ، أظهرت دراسةٌ سابقةٌ أنَّ شدَّةَ COVID-19 والنَّتائجَ السلبيَّةَ كانت مرتبطةً ارتباطاً كبيراً مع انخفاضِ تركيزِ الألبومين في الدَّمِ [71].

أجرى Soetedjo وزملاؤهُ مراجعةً منهجيَّةً وتحليلَ تلوي لـ 19 دراسةً تضمُّ 6200 مريض COVID-19 لدراسةِ العلاقةِ بينَ مستوى الألبومين المنخفضِ ونتائجِ المرضِ مثلَ الوفيَّاتِ، وشدَّةِ المرض، ومتطلَّباتِ التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ أو دخولِ وحدةِ العنايةِ المُركَّزةِ [72]. من بينِ جميعِ الدِّراساتِ الـ 19 المشمولةِ، أظهرت معظم الدراسات وجودَ ارتباطٍ كبيرٍ بين مستوياتِ الألبومين المنخفض والنَّتائج السيئة. كانت هذه النتيجة متوافقةً مع تحليلِ تلوي سابقٍ حيثُ ارتبطَ انخفاضُ مستوى ألبومين الدَّمِ بنتائجٍ سلبيَّةٍ ومرضٍ أكثرَ شدَّةً بشكلٍ ملحوظٍ [71]. في دراسةٍ سابقةٍ أظهرَ Aziz وزملاؤهُ، بشكلٍ مشابهٍ، أنَّ نقصَ ألبومينِ الدَّمِ مرتبطٌ بنتائجٍ أكثرَ شدَّةً لـ COVID-19 (نسبة أرجحية 12.6) [73].

يرتبطُ انخفاضُ مستوى الألبومين في الدَّمِ بزيادةٍ قدرها ستَّةُ أضعافٍ في النَّتائجِ السّيئةِ لدى مرضى COVID-19 مقارنةً بالمرضى الذين لا يعانونَ من نقصِ ألبومين الدَّمِ. أظهرت الدّراساتُ السَّابقةُ أنَّ الأمراضَ المرافقةَ مثلَ ارتفاعِ ضغطِ الدَّمِ، والدَّاءِ السُّكري، وأمراضِ الكليةِ المزمنةِ، وأمراضِ الكبدِ، والأورامِ الخبيثةِ كانت مرتبطةً بانخفاضِ مستوياتِ الألبومين في الدَّمِ [72]. أيضاً، أظهرت دراساتٌ أخرى أنَّ العلاقةَ بين مستوياتِ ألبومينِ الدَّمِ ونتائجِ COVID-19 تختلفُ باختلافِ العمرِ والجنسِ [74]. في تحليلِ التَّلوي لـ Soetedjo وزملائهِ، لم يؤثِّرُ العمرُ، أو الجنسُ، أو ارتفاعُ ضغطِ الدَّمِ، أو الدَّاءُ السُّكريُّ، أو أمراض الكليةِ، أو أمراضُ الكبدِ، أو الأورام الخبيثة على الارتباط بين مستوى الألبومين المنخفض ونتائج COVID-19 [72]. لم يتمَّ تضمينُ عواملٍ مُهمَّةٍ أخرى مثلَ قصورِ القلبِ، والدَّاءِ الرئوي الانسدادي المزمنِ بسببِ عدمِ كفايةِ عددِ الدّراساتِ التي أبلغت عن تلكَ الخصائصِ.

لنقصِ ألبومينِ الدَّمِ نوعيَّةٌ 81% وحساسيَّةٌ 63% للتنبؤِ بسوءِ النَّتائجِ. نظراً إلى انخفاضِ الحساسيَّةِ (63%)، فمن الأفضل تطبيقُ نقصِ ألبومينِ الدَّمِ في COVID-19 للحكمِ على مخاطرِ النَّتائجِ السَّيئةِ بدلاً من استبعادها.

حقَّقت العديدُ من الدّراساتِ في نقصِ ألبومينِ الدَّمِ لدى مرضى COVID-19. على الرُّغمِ من أنَّ الآليَّةَ النوعيَّةَ التي تشرحُ العلاقةَ بين مستوى الألبومين وCOVID-19 لا تزالُ بعيدةَ المنالِ، إلَّا أنَّ الألبومين يلعبُ دوراً مُهمَّاً في الاستتبابِ. وهو يعملُ كوسيلةٍ للنقلِ الجزيئي والرَّبطِ، وكنسِ الجذورِ الحرَّةِ، وتثبيطِ وظيفةِ الصَّفيحاتِ الدَّمويَّةِ، والحفاظِ على الضغط الأسموزي الغرواني وتأثيراته على نفوذيَّةِ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ [68]. يُعتَقدُ أنَّ الآليَّاتِ الأساسيَّةَ لكيفيَّةِ ارتباطِ نقصِ ألبومينِ الدَّمِ بالحالاتِ الأكثرِ شدَّةً من COVID-19 مرتبطةٌ بالحالاتِ الالتهابيَّةِ. سيؤدّي ذلكَ إلى زيادةِ نفوذيَّةِ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ وتقصيرِ العمرِ النِّصفي للألبومين. يُحفِّزُ الإنتانُ الفيروسيُّ السّيتوكيناتِ الالتهابيَّةَ التي تؤدّي إلى زيادةِ نفوذيَّةِ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ. تُشيرُ الدّراساتُ الحديثةُ إلى أنَّ نقصَ ألبومينِ الدَّمِ النَّاتجَ قد يكون أيضاً بسبب متلازمةِ التَّسرُّبِ الشَّعري، والتي تحدثُ بسببِ أذيَّةِ الحاجز الظهاري-البطاني للظَّهارةِ السَّنخيَّةِ نتيجةً للتأثيراتِ الفيروسيَّةِ المُباشرةِ ونقص الأكسجةِ في الدَّمِ [75] [76]. قد يشيرُ هذا التَّحوُّلُ من السَّوائلِ داخلِ الأوعيةِ إلى الحيّزِ خارج الأوعية الدموية إلى الارتباطِ بين مستوى الألبومين وشدَّةِ COVID-19. إضافةً إلى ذلك، في حالةِ فرطِ الالتهابِ، تنخفضُ كتلةُ الألبومين بشكلٍ كبيرٍ نتيجةَ قصرِ العمرِ النصفي للألبومين بسببِ التَّدرُّكِ السَّريعِ داخلِ الخلوي للألبومين [63].

كلَّما كانَ المرضُ أكثرَ شدَّةً، زادت قوَّةُ التَّفاعلِ الالتهابي ممَّا يؤدّي إلى انخفاضٍ أكبرَ في مستوى ألبومينِ الدَّمِ والذي يرتبطُ بنتائجِ المرضِ السَّيئةِ.

البابُ الثَّالثُ: القسمُ العمليُّ

يتألَّف البابُ الثَّالثُ من أربعةِ فصولٍ:

1- **الفصلُ الأوَّلُ:** هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ

2- **الفصلُ الثَّاني:** نتائجُ البحثِ

3- **الفصلُ الثالثُ:** المناقشةُ والمقارنةُ مع الدِّراساتِ السَّابقةِ

4- **الفصلُ الرَّابعُ:** الخلاصةُ، المُحدِّداتُ، والتَّوصياتُ

الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ

1-1-هدفُ البحثِ:

الهدفُ الرَّئيسيُّ: دراسةُ العلاقةِ بينَ مستوياتِ الألبومين لدى مرضى COVID-19 المقبولين في المستشفى والنَّتائجِ التَّاليةِ: الوفيَّات في المستشفى، ومدَّةِ الاستشفاء، ونسبةِ القبولِ في العنايةِ المُشدَّدةِ.
الأهدافُ الثانويَّةُ: دراسةُ العلاقةِ بينَ النَّتائجِ السَّابقةِ وكلٍّ من نقاطِ CURB-65 ومستوياتِ CRP. دراسةُ العلاقةِ بينَ مستوياتِ الألبومينِ وكلٍّ من نقاطِ CURB-65 ومستوياتِ CRP.

1-2-خلفيَّةُ البحثِ وأهميَّتهُ:

تلعبُ السِّيتوكيناتُ (cytokines) والكيموكيناتُ (chemokine) دوراً مُهمَّاً في الاستجابةِ الالتهابيَّةِ أثناءَ العدوى الفيروسيَّةِ. ومع ذلكَ، يمكنُ لبعضِ الفيروساتِ التَّاجيَّةِ أن تُحفِّزَ استجابةً مُفرطةً للسيتوكيناتِ/الكيموكيناتِ، والمعروفةِ باسمِ "عاصفةِ السِّيتوكين"، والتي يمكنُ أن تؤدِّي إلى انخفاضِ استجابةِ الخلايا التَّائيَّةِ [2]. وقد وُصِفَت هذهِ الحالةُ أيضاً في عدوى SARS-CoV-2 وهي تقودُ إلى استجابةٍ التهابيَّةٍ غيرِ مُنتظمةٍ مرتبطةٍ بارتفاعِ معدَّلاتِ المراضةِ والوفيَّاتِ [3].

الألبومين هو بروتينٌ يُصطَنعُ في الكبدِ ويتكوَّنُ من سلسلةٍ أحاديَّةِ الببتيدِ تحتوي على 585 من الأحماضِ الأمينيَّةِ و17 جسراً لثاني كبريتيد و3 مجالاتٍ متماثلةً متَّصلةً في بنيَةٍ حلزونيَّةٍ [4]. يمثِّلُ الألبومين نحوَ 60% من إجمالي البروتينات في الدَّمِ، ويلعبُ دوراً أساسيَّاً في ضبطِ الضَّغطِ التَّناضُحي للبلازما، والنفوذيَّةِ الوعائيَّةِ، ونقلِ المُركَّباتِ المُختلفةِ (مثل الكوليسترول، والأصبغةِ الصَّفراويَّةِ، والمعادن، وأكسيد النيتريك، وغيرها من الجزيئات) [5]. ألبومينُ المصلِ من بروتيناتِ الطَّورِ الحادِّ السَّلبيَّةِ، وهو واسمٌ كيميائيٌّ حيويٌّ يُجرَى كفحصٍ مخبريٍّ روتينيٍّ في المرضى المقبولين في المستشفى ويعكسُ الحالةَ التَّغذويَّةَ للمرضى، ويرتبطُ بوظائفِ الكبدِ، والمراضةِ، والوفيَّاتِ [6]. في الواقع، يُستَخدَمُ نقصُ ألبومينِ الدَّمِ (مستوياتُ الألبومين في الدم < 3.5 غ/دل) كمؤشِّرٍ على النَّتائجِ السَّيئةِ والوفيَّاتِ المُرتفعةِ في المرضى المُصابينَ بأمراضٍ شديدةٍ [7]. أظهرَ تحليلُ تلوي لـ 90 دراسةٍ حشديَّةٍ لمرضى مُصابينَ بأمراضٍ شديدةٍ أنَّهُ مقابلَ كلِّ انخفاضٍ بمقدار 1 غ/دل في تركيزِ ألبومينِ الدَّمِ، كان هناكَ ارتفاعٌ كبيرٌ في احتمالاتِ الوفاةِ بنسبة 137%، والمراضةِ بنسبةِ 87%، والإقامةِ المُطوَّلةِ في المستشفى بنسبة 71% [7]. أظهرت الدِّراساتُ أيضاً وجودَ علاقةٍ عكسيَّةٍ بينَ مستوياتِ ألبومينِ الدَّمِ وخطرِ الإصابةِ

بالانصمام الخثاري الوريدي [8]. وُجِدَ أنَّ مستوى ألبومين الدَّمِ ينخفضُ أثناءَ الحالةِ المرضيَّةِ الحادَّةِ في COVID-19 [9]. أظهرت دراسةٌ سابقةٌ شملت 663 مريضَ COVID-19 أنَّ 67% من المرضى لديهم مستوياتٌ منخفضةٌ من الألبومين، وأنَّ انخفاضَ الألبومين مرتبطٌ بتفاقمِ COVID-19 [10]. يملكُ المرضى الذين توفوا في المستشفى مستوياتٍ من ألبومين المصل أقلَّ من المرضى النَّاجين [11].

البروتين التَّفاعلي C (CRP) هو أحدُ بروتيناتِ الطَّورِ الحادِّ والذي يَتغيَّرُ تركيزُهُ أكثر من 25% زيادةً أو نقصاناً في الحالاتِ الالتهابيَّةِ الحادَّةِ أو المزمنةِ. يتحرَّضُ بشكلٍ أساسيٍّ من خلالِ عملِ إنترلوكين-6 على الجينِ المسؤولِ عن نسخِ CRP خلالَ المرحلةِ الحادَّةِ من الحدثيَّةِ الالتهابيَّةِ/الخمجيَّةِ. يقترحُ الارتفاعُ الكبيرُ في CRP التهاباً هامَّاً من النَّاحيةِ السَّريريَّةِ، وبالمقابلِ يساعدُ عدمُ وجودِ ارتفاعٍ كبيرٍ في CRP في استبعادِ الخمج/الالتهابِ [12]. أظهرَ تحليلُ تلوي لـــ 16 دراسةً أنَّ تركيزات CRP كانت مرتفعةً في المرضى الذين ماتوا بسبب COVID-19 وأنَّهُ يمكنُ استخدامِ CRP لتقويمِ شدَّةِ المرضِ [13].

مقياسُ CURB-65 (التَّخليطُ، واليوريا، ومعدَّلُ التّنفُّسِ، وضغطُ الدَّمِ، والعمر) هو نظامُ نقاطٍ لشدَّةِ ذاتِ الرِّئة، طُوِّرَ لتقرير ما إذا كانَ يجبُ رعايةُ المرضى كمرضى خارجيين أو مرضى داخليين [14]، وقد أظهرت الدِّراساتُ أنه يمكنُ استخدامهُ أيضاً للتَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ [15]. في الدِّراساتِ الحديثةِ، لوحظت درجةٌ أعلى من CURB-65 بشكلٍ ملحوظٍ في مرضى COVID-19 الذين توفُّوا [16]. يمكنُ أن يساعدَ CURB-65 الأطبَّاءَ أيضاً خلالَ فترةِ جائحةِ COVID-19، حيثُ أنَّ معاييرَ التَّقييمِ فيهِ بسيطةٌ وسهلةٌ لاستخدامها في حالاتِ الإسعافِ.

يعتمدُ إنذارُ COVID-19 إلى حدٍّ كبيرٍ على عدَّةِ عواملٍ، بما في ذلك عمرُ المريضِ، وشدَّةُ المرضِ وقتَ التَّشخيصِ، والحالاتِ المرضيَّةِ الموجودةِ مُسبقاً، وجودةِ نظامِ الرِّعايةِ الصِّحيَّةِ، والاستجابةِ للعلاجِ. أُجريَت العديدُ من الدِّراساتِ التي تبحثُ في دورِ المشعراتِ الدِّيموغرافيَّةِ، والمخبريَّةِ، والسَّريريَّةِ في التَّنبُّؤِ بالنَّتائجِ حتَّى الآن [17]. ومع ذلكَ، هنالكَ تباينٌ بين الدِّراساتِ ممَّا يجعلُ التَّوصُّلَ إلى نتيجةٍ محدَّدةٍ أمراً صعباً للغايةِ. من الواضحِ أنَّ هناكَ حاجةٌ إلى مزيدٍ من المشعراتِ المخبريَّةِ والسَّريريَّةِ الموثوقةِ من أجلِ التَّقسيمِ الطَّبقي لخطرِ الوفاةِ وقبولِ وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ في مرضى COVID-19 المراجعين لقسمِ الإسعاف. لذلكَ، هدفت هذهِ الدِّراسةُ إلى تقويمِ دورِ الألبومين عندَ القبول للتنبؤ بإنذارِ مرضى COVID-19، إضافةً إلى تقويمِ دورِ كلٍّ من ومشعرِ CURB-65، وقيمةِ CRP عندَ القبول.

3-1- مناهجُ البحثِ وأدواتهُ:

3-1-1- مكانُ الدِّراسةِ وزمنُها:

المكانُ: مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيَّين بدمشق.

الزَّمن: في المدَّةِ ما بين شهري تموز 2020 وتموز 2021.

3-1-2- تصميمُ البحثِ:

دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ (retrospective cohort study).

3-1-3- معاييرُ الاشتمالِ:

- المرضى من كلا الجنسين المُشخَّصين بذاتِ رئةٍ في سياقِ COVID-19 بناءً على نتائجِ تفاعل البلمرة المتسلسل بالنسخ العكسي (RT-PCR)، المقبولين في جناحِ العزلِ أو وحدةِ العناية المركَّزةِ
- العمر أكبر من 18 سنة
- القبول في المستشفى بين تموز 2020 وتموز 2021
- توافرُ جميعِ البياناتِ المطلوبةِ للدِّراسةِ (قيمةُ الألبومين وCRP عندَ القبول)

3-1-4- معاييرُ الاستبعادِ:

استُبعِدَ المرضى عندَ وجودِ أحدِ المعاييرِ التَّاليةِ:

- المرضى الذينَ تقلُّ أعمارهم عن 18 سنة
- المرضى المراجعين لقسمِ الإسعافِ دونَ القبولِ في المستشفى
- المريضاتُ الحوامل
- المرضى المُشخَّصين بناءً على المعطياتِ الشُّعاعيَّةِ أو المخبريَّةِ أو السَّريريَّةِ دونَ إجراءِ تفاعلِ البلمرة المتسلسل بالنسخ العكسي (RT-PCR)
- المرضى الذين لديهم سوابقٌ مرضيَّةٌ تؤثِّرُ على مستوى الألبومين كمرضى التَّشمُّعِ
- المرضى الذين لديهم سوابقٌ مرضيَّةٌ تؤثِّرُ على قيمةِ CRP كالأمراضِ المناعيَّةِ والخباثاتِ ومرضى القصور الكلوي المزمن، أو لديهم إصابةٌ إنتانيَّةٌ مرافقةٌ لـ COVID19 تؤثِّرُ على قيمةِ CRP
- المرضى الذين كان قبولهم المشفوي لسببٍ لا يتعلَّقُ بإصابتهم بداءِ فيروسِ كورونا 19.

3-1-5- حجمُ عيّنةِ الدّراسةِ:

كانت عيّنةُ البحثِ النِّهائيَّةِ مؤلَّفةً من 150 مريضً استناداً إلى موقعِ www.powerandsamplesize.com ومن أجلِ قوَّةِ دراسة 95%، ومستوى دلالة 5%، واعتماداً على معادلة ريتشارد جيجر لحساب حجم العينة:

$$n = \frac{\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2}{1 + \frac{1}{N}\left[\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2 - 1\right]}$$

حيث:

n: حجمُ العيّنة

N: حجم المجتمع المستهدف

Z: الدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة 0.95

d: نسبة الخطأ

3-1-6- طريقةُ الدّراسةِ:

جُمِعَت البياناتُ في هذهِ الدّراسةِ بشكلٍ راجعٍ (retrospective) عن طريقِ العودةِ إلى سجّلاتِ وأضابيرِ المرضى المقبولين في مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيين في الفترةِ ما بين تموز 2020 وحتَّى تموز 2021.

تشخيصُ COVID-19: شُخِّصَ المرضى بـ COVID-19 عندَ إيجابيَّةِ اختبارِ RT-PCR من المسحاتِ الأنفيَّةِ البلعوميَّةِ في يومِ مراجعةِ الإسعافِ أو في غضونِ 14 يوماً قبلَ أو بعدَ مراجعةِ المستشفى بالاقترانِ مع الأعراضِ والعلاماتِ السَّريريَّةِ لـ COVID-19 وكذلكَ مع موجوداتِ التَّصويرِ المَقطعي المُحوسَبِ النَّموذجيَّةِ والتي تشملُ كثافاتِ الزُّجاجِ المغشَّى (ground-glass)، لا سيَّما في الفصوصِ المُحيطيَّةِ والسُّفليَّةِ، ومناطقِ التكثُّفِ ثنائيَّةِ الجانبِ المتعدِّدة الفصيَّةِ وتحتِ القطعيَّةِ.

جُمِعت البياناتُ الدِّيموغرافيَّةُ والسَّريريَّةُ والمخبريَّةُ والشُّعاعيَّةُ عندَ القبولِ لكلِّ مريضٍ، ووُثِّقت الوفيَّاتُ داخلَ المستشفى. على وجهِ الخصوصِ، تمَّ حسابُ مشعرِ CURB-65 بناءً على البيانات المُسجَّلةِ عندَ دخولِ المستشفى.

البياناتُ الدِّيموغرافيَّةُ والشَّخصيَّةُ:

- العمر
- الجنس
- التَّدخين
- الأمراض المرافقة
- العلاماتُ الحيويَّةُ (الضَّغط الشَّرياني، ومعدَّلُ التنفُّسِ، ومستوى الوعي)

البياناتُ المخبريَّةُ:

- تعدادُ الدَّمِ الكاملِ
- البروتين التفاعلي C (CRP)
- اليوريا
- ألبومين الدَّم: صُنِّفَ المرضى المشمولين إلى مجموعتين بناءً على ألبومين الدَّمِ عند القبول:
  - مجموعة ألبومين الدَّمِ الطَّبيعي (≤ 3.5 غ/دل)
  - مجموعة ألبومين الدَّمِ المنخفض (< 3.5 غ/دل)

مشعرُ CURB-65:

هو مشعرُ شدَّةٍ لذاتِ الرِّئةِ المكتسبةِ في المجتمع، وتتألَّفُ من خمسةِ مُتغيِّراتٍ، تُعطى نقطةٌ واحدةٌ لكلِّ عنصرٍ [20]:

- التَّخليط الذهني (confusion) الحديث
- اليوريا > 20 مغ/دل
- معدَّلُ التَّنفُّسِ ≤ 30 / دقيقة
- ضغطُ الدَّمِ الانقباضي < 90 مم زئبق و/أو ضغطُ الدَّمِ الانبساطي ≤ 60 مم زئبق
- العمر ≤ 65 سنة.

تمَّ التَّحقُّقُ على نطاقٍ واسعٍ من فعاليَّةِ مشعرِ CURB-65 للتَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ خلالَ 30 يوماً في ذاتِ الرِّئةِ المكتسبةِ في المجتمعِ، ويُقسَّمُ المرضى إلى ثلاثِ مجموعاتٍ وفقاً لنقاطِ مشعرِ CURB-65 [20]:

- النقاط 0-1: خطرٌ منخفضٌ للوفيَّاتِ لمدَّةِ 30 يوماً (0.7-3.2٪)
- النقاط 2: خطرٌ متوسِّطٌ (13٪)

- النقاط 3-5: خطرٌ مرتفعٌ للوفاةِ لمدَّةِ 30 يوماً (17-57٪).

تقترحُ المبادئُ التَّوجيهيَّةُ للجمعيَّةِ الأمريكيَّةِ للأمراض المُعديةِ/الجمعية الأمريكية لأمراض الصدر والجمعية البريطانية لأمراض الصدر أنَّ المرضى مع درجةِ CURB-65 من 0-1 معرَّضونَ لخطرِ الموتِ المُنخفضِ وبالتَّالي يمكنُ تدبيرهم كمرضى خارجيين [21].

النتائج والمتابعة:

كانت نقطةُ النِّهايةِ في الدِّراسةِ هي التَّخريجُ من المستشفى أو الوفاةُ في المستشفى. وكانت النَّتائجُ السَّريريَّةُ التي جرى توثيقها هي:

- الوفاةُ في المستشفى: النَّاجمِ عن أيِّ سببٍ
- الحاجةُ إلى دخولِ وحدةِ العنايةِ المشدَّدةِ
- الحاجةُ إلى التَّهويَةِ الآليَّةِ الغازيةِ
- مدَّةُ الإقامةِ في المستشفى: من يومِ الدُّخولِ إلى يومِ التَّخريجِ أو الوفاةِ

7-1-3- الميزانيَّة:

لم يكن هناكَ أيُّ ميزانيَّةٍ أو كلفٍ إضافيَّةٍ.

8-1-3- المُحدِّداتُ الأخلاقيَّةُ:

تقتضي أخلاقيَّاتُ البحثِ العلميِّ احترامَ حقوقِ الآخرين وآرائهِم وكرامتهِم سواءً كانوا من الزُّملاءِ الباحثين أو المشاركين في البحثِ أو المُستهدفِين في البحثِ، وتتبنَّى مبادئُ أخلاقيَّاتِ البحثِ العلميِّ عامَّةً قيمتي العملِ الإيجابيِّ وتجنُّبِ الضَّررِ، وينبغي أن تكونَ هاتان القيمتان ركيزتيِّ الاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ في أثناءِ عمليَّةِ البحثِ. وفي بحثنا هذا، سيتمُّ الالتزامُ بالاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ من المصداقيَّةِ، والثِّقةَ، والالتزامَ بِسريَّةِ المعلوماتِ من خلالِ العودةِ إلى سجلَّاتِ المرضى والحصولِ على النتائجِ دونَ إلحاق الأذَى بهم.

9-1-3- تحليلُ البيانات:

أُجريَ التَّحليلُ باستخدامِ برنامجِ الحِزمة الإحصائيَّةِ للعلومِ الاجتماعية (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) (النسخة 20) وكذلكَ برنامجَ Excel 2010. اعتُبِرَت القيمةُ التَّنبؤيَّةُ الأقلُّ من 0.05 (P value < 0.05) مهمَّةً إحصائيَّاً.

الإحصاءُ الوصفيُّ (Description Statistical): للمتغيِّراتِ الفئويَّةِ، اعتُمِدَ على التَّكرارِ، والنِّسبِ المئويَّةِ، والأشكالِ البيانيَّةِ. للمتغيِّراتِ المتواصلةِ، استُخدِمَت مقاييسُ النَّزعةِ المركزيَّةِ (المتوسِّطُ الحسابي والانحراف المعياري، والمجالُ).

الإحصاءُ الاستدلاليُّ (Inferential Statistical): بالنسبةِ لاختبارِ العلاقاتِ الإحصائيَّةِ بينَ الخصائصِ القاعديةِ استُخدِمَت الأساليبُ الإحصائيَّةُ التَّاليةُ:

- اختبار ت – ستودنت (t-test): لاختبارِ الفروقِ القاعديَّةِ في المتغيِّراتِ المرضيَّةِ بين المجموعاتِ (مقارنة بين متوسِّطين حسابيَّين).
- اختبار كاي مربع (X^2-test): لاختبارِ الفروقِ القاعديَّةِ في المتغيِّراتِ الفئويَّةِ بين المجموعات.
- تحليلُ مُنحنى خصائصِ تشغيلِ المُستَقبِل (ROC)، ولوحِظَت القدرةُ التَّنبؤيَّةُ لكلٍّ من ألبومين المصلِ، وتركيزِ CRP، ومشعرِ CURB-65 باستخدامِ المنطقةِ تحت المنحنى (AUC). استُخدِمَ مُشعِرُ Youden لتحديدِ أفضلِ عتبةٍ (cutoff-point) من أجل التنبؤِ بالوفيَّاتِ في المستشفى وعُبِّرَ عن الخطرِ بنسبةِ الأرجحيَّةِ (odds ratio).

تعرض منحنيات ROC (الحساسية) مقابل (1-النوعية) بحيث تتباين المنطقة تحت المنحنيات من 0.5 إلى 1، وكلما ارتفعت المنطقة تحت المنحني، أشار ذلك إلى قدرة تمييزية أعلى. حُسِبَت الحساسيَّةُ، والنوعيَّةُ، والقيمةُ التنبؤيَّةُ الإيجابيَّةُ، والقيمةُ التنبؤيَّةُ السلبيَّةُ، والدَّقةُ لنقصِ ألبومين الدَّم، وCRP، CURB-65 للتنبؤ بالوفيَّاتِ في المستشفى:

- الحساسيَّة (sensitivity): تُعرّف بأنها نسبةُ عدد الحالات التي أظهر الاختبار أنها إيجابية إلى عدد الحالات الإيجابية فعلاً، وهي تعبّرُ عن مدى قدرةِ الاختبار على كشف الحالات المرضية في العيّنةِ المدروسة.

- النوعيَّة (specificity): تُعرَّف بأنَّها نسبة عدد الحالات التي أظهر الاختبار أنها سلبيَّة إلى عدد الحالات السلبيَّةِ فعلاً، وهي تعبّرُ عن مدى قدرةِ الاختبارِ على استبعادِ الحالاتِ غيرِ المرضيَّةِ في العيّنةِ المدروسةِ.
- القيمة التنبؤيَّة السلبيَّة (negative predictive value): تُعبّرُ عن احتماليَّةِ أنَّ شخصاً خالٍ من المرض ونتيجة الاختبار عنده سلبيَّة.
- القيمة التنبؤيَّة الإيجابيَّة (positive predictive value): تُعبّرُ عن احتماليَّةِ أنَّ شخصاً مصاباً حقيقيّاً بالمرض ونتيجة الاختبار عنده إيجابيَّة.
- الدقة (Accuracy): مجموع الحالات الإيجابيّة الحقيقيّة والسلبيّة الحقيقيَّة نسبةً للمجموع.

1-1-3- الاستبيانُ:

أُدرِجَ في الملاحقِ في نهايةِ البحثِ.

الفصلُ الثَّاني: نتائجُ البحثِ (Results)

2-1- الخصائصُ القاعديَّةُ لمرضى البحثِ:

2-1-1- العمرُ:

بلغَ متوسِّطُ عمرِ مرضى COVID-19 في البحث 64.5 ± 10.9 سنة بمجالٍ تراوحَ ما بين 35 – 83 سنة. كان 24.7% من المرضى بعمر 65 سنة أو أكثر. يوضِّحُ الجدولُ (1) توزُّعَ المرضى وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ.

الجدول (1): توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ

الفئةُ العمريَّةُ	العدد	النسبة المئوية
35 – 44 سنة	15	%10
45 – 54 سنة	36	%24
55 – 64 سنة	62	%41.3
65 – 83 سنة	37	%24.7
المجموع	**150 مريض**	**%100**

2-2-1- الجنسُ:

كانتِ النِّسبةُ الأكبرُ من مرضى البحثِ من الذكور (56%)، فيما شكَّلت الإناث نسبةَ 44%. يوضِّحُ الجدولُ (2) توزُّعَ مرضى البحث وفقاً للجنسِ.

الجدول (2): توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للجنسِ

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	84	%56
إناث	66	%44
المجموع	**150 مريض**	**%100**

3-2-1- الأمراضُ المرافقةُ:

عانى 35.3% من أفرادِ عيّنةِ البحثِ (53 مريض) من مرضٍ مرافقٍ واحدٍ على الأقلّ. كانَ ارتفاعُ التَّوتُّرِ الشَّرياني هو أكثرُ الأمراضِ المرافقةِ شيوعاً لدى مرضى البحث (25.3%). يوضِّحُ الجدولُ (3) توزُّعَ مرضى البحث وفقاً للأمراضِ المرافقةِ.

الجدول (3): توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للأمراضِ المرافقةِ

الأمراضُ المرافقةُ	العدد	النسبة المئوية
ارتفاعُ التوتر الشرياني	38	%25.3
الدَّاء السُكري	20	%13.3
داء قلبي إكليلي	10	%6.7
مرض رئوي مزمن	6	%4

4-2-1- التَّدخين:

كانَ 31.3% من مرضى البحثِ من المدخنين (سواءً الحاليين أو السَّابقين). يوضِّحُ الجدولُ (4) توزُّعَ مرضى البحث وفقاً لحالةِ التَّدخين.

الجدول (4): توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً لحالةِ التَّدخين

حالةُ التَّدخين	العدد	النسبة المئوية
مدخن حالي	26	%17.3
مدخن سابق	21	%14
غير مدخن	103	%68.7
المجموع	**150 مريض**	**%100**

5-2-1- التَّحاليلُ المخبريَّةُ عندَ القبولِ:

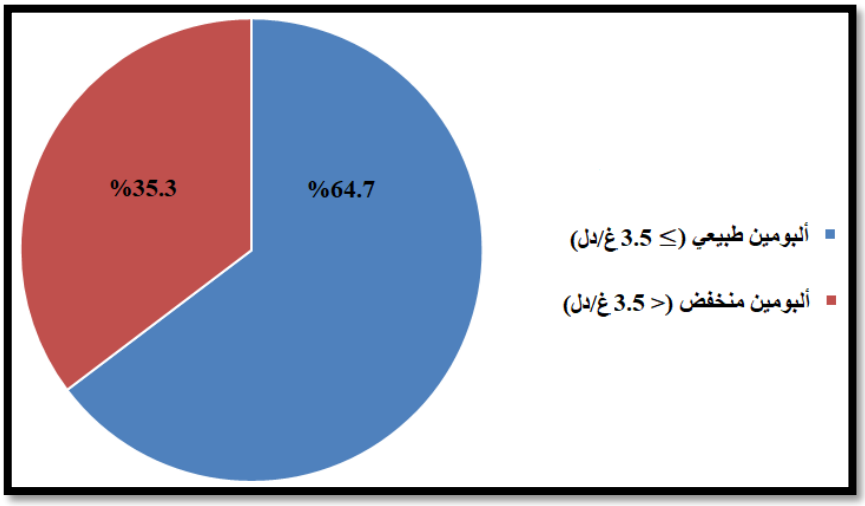
يوضِّحُ الجدولُ (5) متوسِّطَ نتائجِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ عندَ القبولِ لدى مرضى البحث.

الجدول (5): متوسِّطُ نتائجِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ عندَ القبولِ لدى مرضى البحث

التَّحاليلُ المخبريَّةُ	المتوسِّط	الانحراف المعياري
ألبومين (غ/دل)	3.6	1.5
تعدادُ الكريَّاتِ البيض (X 10^9/لتر)	4.9	2.4
عدلات (X 10^9/لتر)	3.3	2.1
لمفاويَّات (X 10^9/لتر)	1.2	0.5
خضاب (غ/دل)	12.9	1.4
صفيحات (X 10^9/لتر)	222.6	87
CRP (مغ/دل)	78	34.6
يوريا (مغ/دل)	19.6	2.4

6-2-1- مستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول:

كانَ لدى 53 مريضاً (35.3% من مرضى COVID-19 في البحثِ) مستوى ألبومين في الدَّمِ يقلُّ عن 3.5 غ/ل (نقص ألبومين الدَّم) عندَ القبولِ، في حينَ كانَ لدى 97 مريضـاً (64.7%) مسـتوى ألبومين طبيعي عندَ القبولِ كما هو موضَّحٌ في الشكل (5).



الشكل (5): توزُّع مرضى البحث وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول

6-2-1- مُشعرُ CURB-65 عندَ القبول:

بلغَ متوسِّـطُ مُشـعرِ CURB-65 لمرضـى البحث 2.9 ± 0.9 بمجالٍ تراوحَ ما بين 0-5. يوضِّـحُ الجدولُ (6) توزُّع مرضى البحثِ وفقاً لدرجاتِ مُشعرِ CURB-65.

الجدول (6): توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً لدرجاتِ مُشعرِ CURB-65

درجةُ CURB-65	العدد	النسبة المئوية
0	42	%28
1	15	%10
2	31	%207
≤ 3	62	%41.3
المجموع	**150 مريض**	**%100**

2-2-النَّتائجُ السَّريريَّةُ لمرضى البحثِ:

2-2-1- القبولُ في وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ:

احتاج 44 مريضاً (29.3%) للقبولِ في وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ، بينما عولجَ 106 مرضى (70.7%) في شُعبِ العزلِ. يوضِّحُ الجدولُ (7) توزُّعَ مرضى البحث وفقاً للحاجةِ إلى العلاجِ في وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ.

الجدول (7): توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للحاجةِ إلى العلاجِ في وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ

العلاجُ في ICU	العدد	النسبة المئوية
لا	106	%70.7
نعم	44	%29.3
المجموع	**150 مريض**	**%100**

2-2-2- الحاجةُ إلى التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ الغازيةِ:

احتاج 33 مريضاً (22%) إلى التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ الغازيةِ. يوضِّحُ الجدولُ (8) توزُّعَ مرضى البحث وفقاً للحاجةِ إلى التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ الغازيةِ.

الجدول (8): توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للحاجةِ إلى التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ الغازيةِ

الحاجةِ إلى التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ الغازيةِ	العدد	النسبة المئوية
لا حاجة	117	%78
حاجة	33	%22
المجموع	**150 مريض**	**%100**

3-2-2- الوفيَّات:

بلغَ متوسِّطُ مدَّةِ البقاءِ في المستشفى لدى مرضى البحث 7.2 ± 4.8 يوم بمجالٍ تراوحَ من 2 – 16 يوماً. حدثت الوفاةُ في المستشفى لدى 34 مريضاً (22.7%)، بينما تخرَّجَ 116 مريضاً (77.3%) إلى المنزلِ بعدَ الشِّفاءِ. يوضِّحُ الجدولُ (9) توزُّعَ مرضى البحث وفقاً لحدوثِ الوفاةِ في المستشفى.

الجدول (9): توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ في المستشفى

الوفاةُ في المستشفى	العدد	النسبة المئوية
لا وفاة	116	%77.3
وفاة	34	%22.7
المجموع	**150 مريض**	**%100**

2-3- العلاقةُ بين مستوى الألبومين، وCRP، وCURB-65 عندَ القبولِ والوفيَّات:

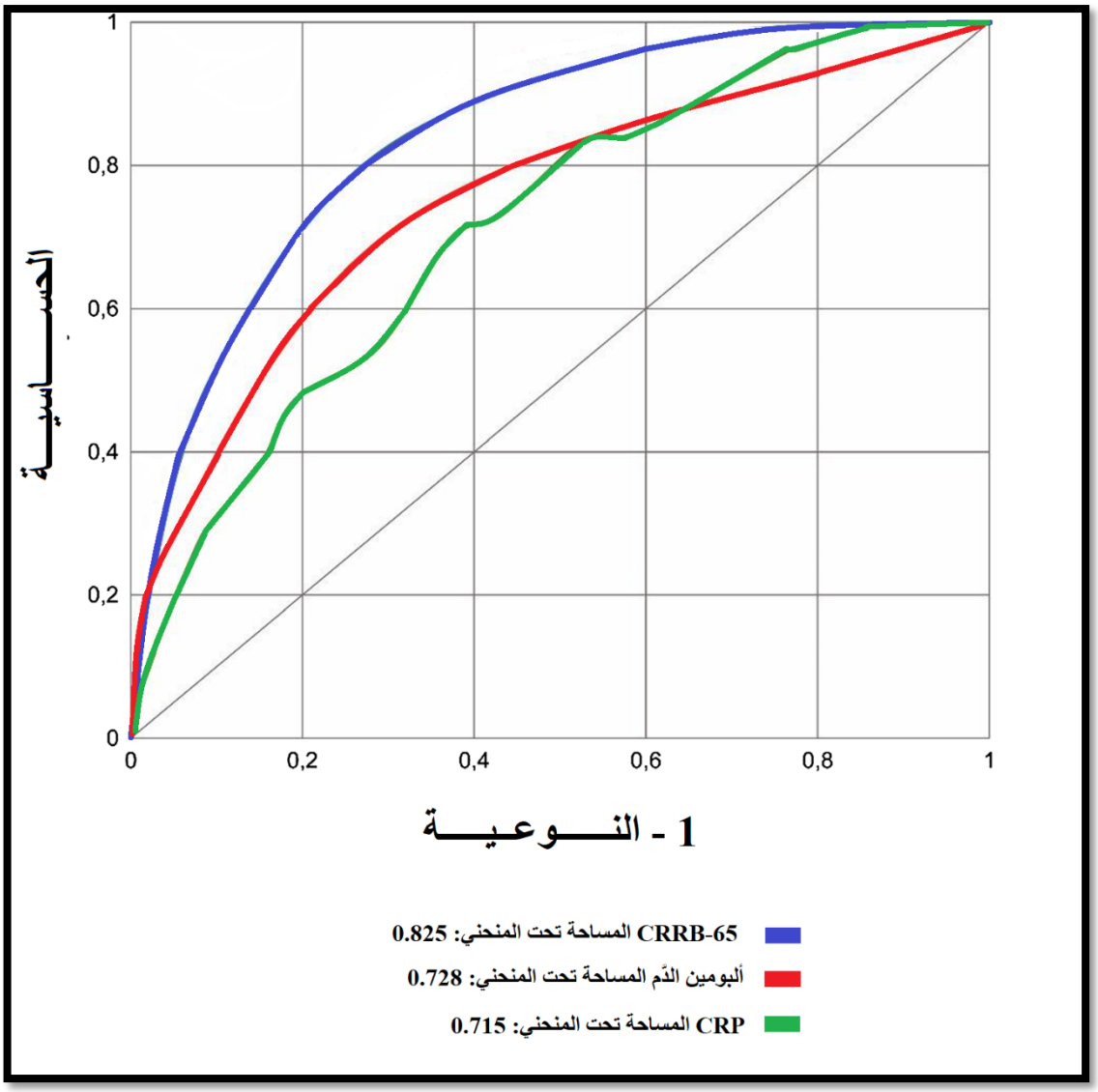
يوضِّـــحُ الجدولُ (10) مقارنةً لمتوسِّـــطِ ألبومينِ الدَّمِ، وCRP، وCURB-65 عندَ القبولِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ في المستشفى.

الجدول (10): مقارنةُ متوسِّطِ ألبومينِ الدَّمِ، وCRP، وCURB-65 عندَ القبولِ وفقاً لحدوثِ الوفيَّاتِ

المتغيّر	وفيَّات (34 مريض)	لا وفيَّات (116 مريض)	t-test	P-value
ألبومين الدَّم (غ/دل)	1.6 ± 2.8	0.8 ± 3.3	2.415	0.017
CRP (مغ/دل)	29.7 ± 93	36 ± 50.4	3.291	0.0013
مشعرِ CURB-65	1.2 ± 4	0.9 ± 1.6	12.6	0.0001 >

كان متوسِّطُ ألبومينِ الدَّمِ عندَ القبولِ لمرضى COVID-19 الذينَ ماتوا في المستشفى أخفضَ بفرقٍ مهمٍّ إحصـــائيَّاً مقارنةً بالمرضـــى النَّاجين (P=0.017). في حين كان متوسِّـــطُ كلٍّ من CRP ومشـــعرِ CURB-65 عندَ القبولِ لمرضـى COVID-19 الذينَ ماتوا في المسـتشـفى أعلى بفرقٍ مهمٍّ إحصـائيَّاً مقارنةً بالمرضى النَّاجين (P=0.0013)، (P<0.0001) على التوالي.

يوضِّـــحُ الشـكل (6) منحنى ROC لدور كلٍّ من ألبومينِ الدَّمِ، وCRP، وCURB-65 عندَ القبولِ في التَّنبُّؤِ بالوفاةِ في المستشفى.



الشكل (6): منحنى ROC لدور كلٍّ من ألبومينِ الدَّمِ، وCRP، وCURB-65 عندَ القبولِ في التَّنبُؤِ بالوفاةِ في المستشفى

1-2-3- ألبومين الدَّم:

حدثت الوفاةُ في المستشفى لدى 8.2% من المرضى مع ألبومين الدَّم الطبيعي عندَ القبولِ ولدى 49.1% من المرضى مع نقصِ ألبومين الدَّمِ. يوضِّحُ الجدولُ (11) تأثيرَ مستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول على الوفاةِ في المستشفى.

الجدول (11): العلاقةُ بين مستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول وحدوثِ الوفاةِ

ألبومين الدَّمِ (غ/دل)	وفيَّات (34 مريض)	لا وفيَّات (116 مريض)	نسبة أرجحية	فاصل ثقة 95%	P-value
3.5 ≤ (97 مريض)	8 (23.5%)	89 (76.7%)	–	–	–
3.5 > (53 مريض)	26 (76.5%)	27 (23.3%)	10.7	26.4 -4.3	0.0001 >

زادَ نقصُ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ من خطرِ الوفاةِ في المستشفى بنسبةٍ أرجحيَّةٍ 10.7 (فاصل ثقة 95%: 4.3 – 26.4) (P<0.0001). استطاعَ نقصُ ألبومين الدَّمِ (< 3.5 غ/دل) عندَ القبولِ التنبؤ بالوفاةِ بحساسيَّةٍ 76.5%، ونوعيَّةٍ 76.7%، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ إيجابيَّةٍ 49.1%، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ سلبيَّةٍ 91.7%، ودقَّةٍ 76.7%. بلغت المساحةُ تحت منحني ROC لدورِ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ في التَّنبُّؤِ بالوفاةِ في المستشفى (AUC = 0.728).

2-2-3- CRP:

بلغت المساحةُ تحت منحني ROC لدورِ CRP عندَ القبولِ في التنبؤ بالوفاةِ أثناءَ الاستشفاءِ (AUC = 0.715)، وكانت أفضلُ عتبةٍ (cutoff point) للتنُّبؤِ بالوفاةِ أثناءَ الاستشفاءِ هي عندَ CRP ≤ 67 مغ/دل، حيثُ ترافقت مع حساسيَّةٍ 73.5%، ونوعيَّةٍ 70.1%، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ إيجابيَّةٍ 42.3%، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ سلبيَّةٍ 90.1%، ودقَّةٍ 71.3%. يوضِّحُ الجدولُ (12) العلاقةَ بين CRP عندَ القبولِ والوفاةِ أثناءَ الاستشفاءِ.

الجدول (12): العلاقةُ بين قيمةِ CRP عندَ القبول وحدوثِ الوفاةِ أثناءَ الاستشفاءِ

CRP (مغ/دل)	وفيَّات (34 مريض)	لا وفيَّات (116 مريض)	نسبة أرجحية	فاصل ثقة 95%	P-value
67 >	9 (26.5%)	82 (70.1%)	–	–	–
67 ≤	25 (73.5%)	34 (29.9%)	6.7	15.8-2.8	0.0001 >

زادَ ارتفاعُ قيمةِ CRP عندَ القبولِ فوقَ العتبةِ (67 مغ/دل) من خطرِ الوفاةِ في المستشفى بنسبةِ أرجحيَّةٍ 6.7 (فاصل ثقة 95%: 2.8 – 15.8) (P<0.0001).

3-2-3- مُشعرُ CURB-65:

بلغت المساحةُ تحت منحني ROC لدورِ مشعرِ CURB-65 عندَ القبولِ في التنبؤ بالوفاةِ أثناءَ الاستشفاءِ (AUC = 0.825)، وكانت أفضلُ عتبةٍ (cutoff point) للتنبُّؤِ بالوفاةِ أثناءَ الاستشفاءِ هي عندَ CURB-65 ≤ 3، حيثُ ترافقت مع حساسيَّةٍ 82.3%، ونوعيَّةٍ 70.6%، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ إيجابيَّةٍ 45.2%، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ سلبيَّةٍ 95.3%، ودقَّةٍ 73.3%. يوضِّحُ الجدولُ (13) العلاقةَ بين CURB-65 عندَ القبولِ والوفاةِ أثناءَ الاستشفاءِ.

الجدول (13): العلاقةُ بين مشعرِ CURB-65 عندَ القبول وحدوثِ الوفاةِ أثناءَ الاستشفاءِ

CURB-65	وفيَّات (34 مريض)	لا وفيَّات (116 مريض)	نسبة أرجحية	فاصل ثقة 95%	P-value
3 >	6 (17.7%)	82 (70.6%)	–	–	–
3 ≤	28 (82.3%)	34 (29.4%)	11.3	29.6-4.3	0.0001 >

زادَ ارتفاعُ مشعرِ CURB-65 عندَ العتبةِ (CURB-65 ≤ 3) من خطرِ الوفاةِ في المستشفى بنسبةِ أرجحيَّةٍ 113 (فاصل ثقة 95%: 4.3-29.6) (P<0.0001).

2-4-خصائصُ مرضى البحثِ وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول:

1-2-4- العمرُ:

بلغَ متوسّطُ عمرِ المرضى مع نقصِ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ 68.5 ± 9.2 سنة ومتوسطُ عمر المرضى مع ألبومين الدَّم الطبيعي 59.6 ± 11.4 سنة. يوضِّحُ الجدولُ (14) مقارنةً لمتوسّطِ العمر وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول.

الجدول (14): مقارنةُ متوسّطِ عمرِ المرضى وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول

المتغير	نقص ألبومين الدَّم (< 3.5 غ/لتر) (53 مريض)	ألبومين الدَّم طبيعي (≤ 3.5 غ/لتر) (97 مريض)	t- test	P-value
متوسّط العمر (سنة)	9.2 ± 68.5	11.4 ± 59.6	4.87	< 0.0001

كان متوسّطُ عمرِ المرضى مع نقصِ ألبومينِ الدَّمِ عندَ القبولِ أكبرَ بفرقٍ مهمٍّ إحصائيّاً مقارنةً بالمرضى مع ألبومين دم طبيعي (P<0.0001). كانَ 37.7% من مرضى نقصِ الألبومين بعمر ≤ 65 سنة مقارنةً بـ 17.5% من مرضى ألبومين الدَّمِ الطبيعي. يوضّحُ الجدولُ (15) مقارنةً لتوزّعِ الفئاتِ العمريَّةِ لمرضى البحثِ وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول.

الجدول (15): مقارنةُ توزُّعِ الفئاتِ العمريَّةِ وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول

الفئةُ العمريَّةُ	نقص ألبومين الدَّم (< 3.5 غ/لتر) (53 مريض)	ألبومين الدَّم طبيعي (≤ 3.5 غ/لتر) (97 مريض)	t- test	P-value
< 65 سنة	(%62.3) 33	(%82.5) 80	7.53	0.006
≤ 65 سنة	(%37.7) 20	(%17.5) 17		

كانت نسبةُ المرضى بعمر ≤ 65 سنة لدى مرضى نقصِ ألبومين الدَّمِ أعلى بفرق مهمٍّ إحصائيّاً مقارنةً بالمرضى مع ألبومين الدَّمِ الطبيعي (P=0.006).

2-2-4- الجنس:

شـــكَّلَ الذكورُ نســـبةَ 50.9% من المرضـــى مع نقصِ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ ونســـبةَ 58.7% من المرضـــى مع ألبومين الدَّم الطبيعي. يوضِّـــحُ الجدولُ (16) مقارنةً لتوزُّعِ جنسِ المرضـــى وفقاً لمســـتوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول.

الجدول (16): مقارنةُ توزُّعِ جنسِ المرضى وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول

الجنس	نقص ألبومين الدَّم (< 3.5 غ/لتر) (53 مريض)	ألبومين الدَّم طبيعي (≤ 3.5 غ/لتر) (97 مريض)	t- test	P-value
الذكور	27 (50.9%)	57 (58.7%)	0.85	0.356
الإناث	26 (49.1%)	40 (41.3%)		

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصـــائيًّاً في توزُّعِ الذكورِ والإناثِ بينَ المرضـــى مع نقصِ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ والمرضى مع ألبومين الدَّم الطبيعي (P=0.356).

3-2-4- التدخين

شـــكَّلَ المدخنون الحاليُونَ 18.9% من المرضـــى مع نقصِ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ و16.5% من المرضـــى مع ألبومين الدَّم الطبيعي. يوضِّـــحُ الجدولُ (17) مقارنةً لتوزُّعِ حالةِ التَّدخينِ وفقاً لمســـتوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول.

الجدول (17): مقارنةُ توزُّعِ حالةِ التَّدخينِ وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول

حالةُ التَّدخين	نقص ألبومين الدَّم (< 3.5 غ/لتر) (53 مريض)	ألبومين الدَّم طبيعي (≤ 3.5 غ/لتر) (97 مريض)	X^2- test	P-value
مدخن حالي	(%18.9) 10	(%16.5) 16	0.547	0.76
مدخن سابق	(%11.3) 6	(%15.5) 15		
غير مدخن	(%69.8) 37	(%68) 66		

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصـــائيَّاً في حالةِ التَّدخينِ بينَ المرضـــى مع نقصِ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ والمرضى مع ألبومين الدَّم الطبيعي (P=0.76).

4-2-4- الأمراضُ المرافقةُ:

كانَ ارتفاعُ التوتر الشـرياني هو أشـيعُ الأمراضِ المرافقةِ لدى مجموعتي البحثِ. يوضِّـحُ الجدولُ (18) مقارنةً لتوزُّعِ الأمراضِ المرافقةِ وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول.

الجدول (18): مقارنةُ توزُّعِ الأمراضِ المرافقةِ وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول

الأمراضُ المرافقةُ	نقص ألبومين الدَّم (< 3.5 غ/لتر) (53 مريض)	ألبومين الدَّم طبيعي (≤ 3.5 غ/لتر) (97 مريض)	X^2- test	P-value
ارتفاعُ التوتر الشرياني	15 (%28.3)	23 (%23.7)	0.832	0.536
الدَّاء السُّكري	12 (%22.6)	8 (%8.2)	6.145	0.013
داء قلبي إكليلي	4 (%7.5)	6 (%6.2)	0.102	0.749
مرض رئوي مزمن	2 (%3.8)	2 (%2.1)	0.387	0.533

بالرُّغمِ من انتشـــارِ الأمراضِ المرافقةِ أكثرَ لدى المرضـــى مع نقصِ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ مقارنةً بالمرضـى مع ألبومين دم طبيعي، إلَّا أنَّ الفرقَ الوحيدَ المهمَّ من النَّاحيةِ الإحصـائيَّةِ كان لانتشـارِ الدَّاءِ السُّكري (P=0.013).

5-2-4- التَّحاليل المخبريَّة:

يوضِّـــحُ الجدولُ (19) مقارنةً لمتوسِّـــطِ نتائجِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ عندَ القبولِ لمســـتوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول.

الجدول (19): مقارنةُ متوسِّطِ نتائجِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول

التَّحليل المخبري	نقص ألبومين الدَّم (< 3.5 غ/لتر) (53 مريض)	ألبومين الدَّم طبيعي (≤ 3.5 غ/لتر) (97 مريض)	t- test	P-value
WBC ($10 X 9/لتر)	2.5 ± 5.4	2.1 ± 4.5	2.34	0.02
عدلات ($10 X 9/لتر)	2 ± 3.9	2.2 ± 3.1	2.19	0.029
لمفاويَّات ($10 X 9/لتر)	0.4 ± 1.1	0.5 ± 1.5	5.01	0.001 >
خضاب (غ/دل)	1.4 ± 12.8	1.2 ± 13	0.919	0.359
صفيحات ($10 X 9/لتر)	80 ± 218	86 ± 225	0.488	0.626
CRP (مغ/دل)	30 ± 86	35.1 ± 69	2.98	0.003
يوريا (مغ/دل)	2.3 ± 25.8	2.5 ± 17.6	19.7	0.001 >

كان لمرضـــى COVID-19 مع نقصِ ألبومين الدَّمِ عندَ القبول متوسِّـــطُ كريَّاتِ دمٍ بيضـــاءِ، وعدلاتٍ، وCRP، ويوريا أعلى، ومتوسِّطُ لمفاويَّاتٍ أقل مقارنةً بمرضى COVID-19 مع ألبومين دم طبيعي.

6-2-4- مشعرُ CURB-65:

بلغَ متوسِّطُ مشعر CURB-65 للمرضى مع نقصِ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ 3.9 ± 1 وللمرضى مع ألبومين الدَّم الطبيعي 2 ± 0.9. يوضِّحُ الجدولُ (20) مقارنةً لمتوسِّطِ مشعر CURB-65 وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول.

الجدول (20): مقارنةُ متوسِّطِ مشعر CURB-65 وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول

المتغير	نقص ألبومين الدَّم (< 3.5 غ/لتر) (53 مريض)	ألبومين الدَّم طبيعي (≤ 3.5 غ/لتر) (97 مريض)	t- test	P-value
مشعر CURB-65	1 ± 3.9	0.9 ± 2	11.8	0.001 >

كان متوسِّطُ مشعر CURB-65 للمرضى مع نقصِ ألبومينِ الدَّمِ عندَ القبولِ أكبرَ بفرقٍ مهمٍّ إحصائيًّاً مقارنةً بالمرضى مع ألبومين دم طبيعي (P<0.001).

2-5-العلاقةُ بين مستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ ونتائجِ COVID-19:

1-2-5- القبولُ في وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ:

احتاجَ 20.6% من المرضـــى مع ألبومين الدَّم الطبيعي عندَ القبولِ إلى دخولِ وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ، في حين احتاجَ 45.3% من المرضـــــى مع نقصِ ألبومين الدَّمِ إلى دخولِ وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ. يوضِّـــحُ الجدولُ (21) تأثيرَ مستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول على الحاجةِ إلى دخولِ ICU.

الجدول (21): تأثيرُ مستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ على الحاجةِ إلى دخولِ ICU

ألبومين الدَّمِ (غ/دل)	حاجة إلى ICU (44 مريض)	لا حاجة إلى ICU (106 مرضى)	نسبة أرجحية	فاصل ثقة 95%	P-value
3.5 ≤ (97 مريض)	(%20.6) 20	(%79.4) 77	-	-	-
3.5 > (53 مريض)	(%45.3) 24	(%54.7) 29	3.1	6.6-1.5	0.009

زادَ نقصُ ألبومين الدَّمِ (< 3.5 غ/دل) عندَ القبولِ من خطرِ الحاجةِ إلى دخولِ وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ بنسبةِ أرجحيَّةٍ 3.1 (فاصل ثقة 95%: 1.5 – 6.6) (P=0.009).

2-2-5- الحاجة إلى التَّهوية الميكانيكيَّةِ الغازية:

احتاجَ 13.4% من المرضـــى مع ألبومين الدَّم الطبيعي عندَ القبولِ إلى التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ الغازيةِ، في حين احتاجَ 37.7% من المرضى مع نقصِ ألبومين الدَّمِ إلى التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ الغازيةِ. يوضِّحُ الجدولُ (22) تأثيرَ مستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول على الحاجةِ إلى التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ الغازيةِ.

الجدول (22): تأثيرُ مستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ على الحاجةِ إلى التَّهويةِ الميكانيكيَّةِ الغازيةِ

ألبومين الدَّمِ (غ/دل)	تهوية ميكانيكيَّة (33 مريض)	لا تهوية ميكانيكيَّة (117 مريض)	نسبة أرجحية	فاصل ثقة %95	P-value
≤ 3.5 (97 مريض)	13 (13.4%)	84 (86.6%)	-	-	-
> 3.5 (53 مريض)	20 (37.7%)	33 (62.3%)	3.9	8.7-1.7	0.0009

زادَ نقصُ ألبومين الدَّمِ (< 3.5 غ/دل) عندَ القبولِ من خطرِ الحاجةِ إلى التَّهويةِ الميكانيكيّةِ بنســـبةِ أرجحيَّةٍ 3.9 (فاصل ثقة 95%: 1.7 – 8.7) (P=0.0009).

3-2-5- مدَّةُ البقاءِ في المستشفى:

بلغَ متوسِّـطُ مدَّةِ البقاءِ في المسـتشـفى للمرضـى مع نقصِ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ 9.2 ± 7 يوم وللمرضـى مع ألبومين الدَّم الطبيعي 4.3 ± 4 يوم. يوضِّـحُ الجدولُ (23) مقارنةً لمتوسِّطِ مدَّةِ البقاءِ في المستشفى وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول.

الجدول (23): مقارنةُ متوسِّطِ مدَّةِ البقاءِ في المستشفى وفقاً لمستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبول

المتغير	نقص ألبومين الدَّم (< 3.5 غ/لتر) (53 مريض)	ألبومين الدَّم طبيعي (≤ 3.5 غ/لتر) (97 مريض)	t- test	P-value
مدَّةِ البقاءِ في المستشفى (يوم)	9.2 ± 7	4.3 ± 4	5.46	0.0001 >

كان متوسِّـطُ مدَّةِ البقاءِ في المسـتشـفى للمرضـى مع نقصِ ألبومينِ الدَّمِ عندَ القبولِ أكبرَ بفرقٍ مهمٍّ إحصائيّاً مقارنةً بالمرضى مع ألبومين دم طبيعي (P<0.0001).

الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ بالدِّراساتِ العالميَّةِ

مع الزيادةِ الكبيرةِ في انتشارِ حالاتِ COVID-19 حولَ العالمِ، كانَ هنالكَ دافعٌ قويٌّ لتقسيم المرضى إلى طبقاتٍ حسبَ المخاطرِ في محاولةٍ لفرزِ أولئك الذين من المتوقَّعِ أن يكونَ الإنذارُ لديهم سيئاً. يمكنُ للواسماتِ الحيويَّةِ الموثوقةِ أن تُساعِدَ في التَّنبُّؤِ بالإنذارِ وتسمحَ ببذلِ جهودٍ وقائيَّةٍ في الوقتِ المناسبِ وتحسينِ المرضى المعرَّضينَ لمخاطرٍ عاليةٍ. لذلكَ، هدفت هذهِ الدِّراسةُ إلى تقويمِ دورِ الألبومين عندَ القبول للتنبؤ بإنذارِ مرضى COVID-19، إضافةً إلى تقويمِ دورِ كلٍّ من مشعرِ CURB-65 وقيمةِ CRP عندَ القبول في التنبُّؤِ بالوفيَّاتِ داخلَ المستشفى.

شملت هذهِ الدِّراسةُ الرَّاجعةُ 150 مريضاً بتشخيصٍ مؤكَّدٍ لـــ COVID-19. كان معدَّلُ الوفيَّاتِ الإجمالي 22.7%. تتوافقُ نتائجنا فيما يتعلَّقُ بالوفيَّاتِ داخل المستشفى مع العديدِ من الدِّراساتِ. في دراسةٍ من المملكةِ العربيَّةِ السُّعوديَّةِ شملت 564 مريضَ COVID-19 مقبولاً في المستشفى، بلغَ إجماليُّ الوفيَّاتِ داخل المستشفى 20% [77]. في دراسةٍ مصريَّةٍ شملت 175 مريضاً مقبولاً في المستشفى بتشخيصِ ذاتِ رئةٍ في سياقِ COVID-19، حدثت الوفيات داخل المستشفى في 19.4% من الحالات [78]. تراوحَ معدَّلُ الوفيَّاتِ داخل المستشفى بسبب COVID-19 من 17 إلى 38% في جميعِ أنحاءِ العالمِ [79].

في هذهِ الدِّراسةِ، كانَ لدى 53 مريضاً (35.3%) مستوى ألبومين في الدَّمِ يقلُّ عن 3.5 غ/ل (نقص ألبومين الدَّم) عندَ القبولِ، في حينَ كانَ لدى 64.7% مستوى ألبومين طبيعي. زادَ نقصُ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ من خطرِ الحاجةِ إلى دخولِ وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ بنسبةٍ أرجحيَّةٍ 3.1 (فاصل ثقة 95%: 1.5 – 6.6، P=0.009)، ومن خطرِ الحاجةِ إلى التَّهويةِ الميكانيكيّةِ بنسبةٍ أرجحيَّةٍ 3.9 (فاصل ثقة 95%: 1.7 – 8.7، P=0.0009)، وترافقَ مع متوسِّطِ مدَّةِ بقاءٍ في المستشفى أكبرَ (P<0.0001) مقارنةً بالمرضى مع ألبومين دم طبيعي.

كان متوسِّطُ ألبومينِ الدَّمِ عندَ القبولِ لمرضى COVID-19 الذينَ ماتوا في المستشفى أخفضَ بفرقٍ مهمٍّ إحصائيّاً مقارنةً بالمرضى النَّاجين (2.8 ± 1.6 مقابل 3.3 ± 0.8 غ/دل، P=0.017). حدثت الوفاةُ في المستشفى لدى 8.2% من المرضى مع ألبومين الدَّم الطبيعي عندَ القبولِ ولدى 49.1% من

المرضى مع نقصِ ألبومين الدَّمِ. زادَ نقصُ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ من خطرِ الوفاةِ في المستشفى بنسبةِ أرجحيَّةٍ 10.7 (فاصل ثقة 95%: 4.3 – 26.4) (P<0.0001). استطاعَ نقصُ ألبومين الدَّمِ (< 3.5 غ/دل) عندَ القبولِ التنبؤِ بالوفاةِ بحساسيَّةٍ 76.5%، ونوعيَّةٍ 76.7%، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ إيجابيَّةٍ 49.1%، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ سلبيَّةٍ 91.7%، ودقَّةٍ 76.7%. بلغت المساحةُ تحت منحني ROC لدورِ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ في التَّنبُّؤِ بالوفاةِ في المستشفى (AUC = 0.728).

يمكنُ أن ينخفضَ تركيزُ الألبومين في الدَّمِ بسببِ عددٍ كبيرٍ من العواملِ بما في ذلكَ سوءُ التَّغذيةِ، والالتهاب، وأذيَّةُ الخلايا الكبديَّةِ، والفقدُ الكلويُّ [62]. في أثناءِ المرضِ الحرجِ، يصطنعُ الألبومين بشكل أقل بالإضافة إلى تسرُّبِهِ إلى الفضاءِ الخلالي بسببِ زيادةِ نفوذيَّةِ الشُّعيراتِ الدَّمويَّةِ [62]. قد يكونُ هناكَ عدَّةُ تفسيراتٍ للعلاقةِ العكسيَّةِ بين نقصِ ألبومين الدَّمِ والمرضِ الشَّديدِ. باعتبارهِ بروتيناً مضاداً للالتهابِ ومضاداً للأكسدةِ، من المُحتَملِ أن يحمي الألبومين من عاصفةِ السّيتوكيناتِ ويمنعَ تلفَ الأعضاءِ المُتعدِّدةِ. إلى جانبِ ذلكَ، يحتوي الألبومين على خصائصٍ مضادَّةٍ للتخثُّرِ ويمنعُ تخثُّرَ الدَّمِ وتنشيطَ الصُّفيحاتِ الدَّمويَّةِ المرتبطةَ بالشدَّةِ التَّأكسديَّةِ [80]. يُصطَنعُ الألبومين في الكبد ويبلغ نصف عمره المصل حوالي 21 يوماً [4]. الألبومين هو بروتينُ البلازما الأكثرُ وفرةً ويلعبُ دوراً مهمَّاً في الحفاظِ على الأوزموليَّةِ الغروانيَّةِ في الدَّمِ، ونقلِ المُستقلَبَاتِ والمُغذِّيَاتِ في الجسم، ما يعكسُ الحالةَ التَّغذويَّةَ للمرضى وهو فحصٌ مخبريٌّ شائعٌ للمرضى المقبولينَ في المستشفى. ترتبطُ مستوياتُ الألبومين في الدَّمِ بإنذارِ ذاتِ الرِّئةِ والخمجِ الشَّديدِ وتجرثُمِ الدَّمِ [64] [81].

تتوافقُ نتائجُ دراستنا مع عددٍ كبيرٍ من الدِّراساتِ المنشورةِ مؤخَّراً في الأدبِ الطبي. في دراسةِ Viana-Llamas وزملائها [22] في إسبانيا التي شملت 609 مرضى بتشخيص COVID-19، كانَ نقصُ ألبومينِ الدَّمِ عندَ القبول (< 3.4 غ/دل) أكثرَ شيوعاً لدى الذينَ تُوفُّوا في المستشفى مقارنةً بالنَّاجين (65.6% مقابل 38%، p<0.001) وكان مرتبطاً ارتباطاً مهمَّاً إحصائيَّاً بتطوُّرِ الخمجِ، ومتلازمةِ تنشيطِ البالعات، وقصورِ القلبِ الحادِّ، ومتلازمةِ الكرب التنفسي الحاد، وأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ، بشكلٍ مستقلٍّ عن مشعرِ تشارلسون للأمراضِ المرافقةِ. كان نقصُ ألبومينِ الدَّمِ مؤشِّراً مستقلَّاً للوفيَّاتِ في التَّحليلِ متعدِّدِ المُتغيِّراتِ (نسبة الخطر 1.537، فاصل ثقة 95% 1.05–2.25، p=0.027).

في دراسةِ Kheir وزملائه [23] في الولاياتِ المتَّحدةِ الأمريكيَّةِ التي شملت 181 مريضاً مع تشخيصٍ مؤكَّدٍ لـ COVID-19، وُجِدَ نقصُ ألبومين الدَّمِ (مستوى الألبومين < 3.3 غ/دل) لدى 60.2% من المرضى عندَ القبولِ. كانَ للمرضى مع مستوياتِ ألبومين طبيعي مخاطرٌ منخفضةٌ بنسبةِ 72% لتطوُّرِ الانصمامِ الخثاري الوريدي لكلِّ زيادةٍ بمقدار 1 غ/دل من الألبومين. فضلاً عن ذلكَ، ارتبطَ ارتفاعُ

مستوياتِ الألبومين عند القبول بانخفاضِ خطرِ الإصابةِ بـــ ARDS، والقبول في وحدة العناية المركزة، وكان احتمالُ إعادةِ القبولِ في غضون 90 يوماً أقلَّ. ارتبطت مستويات الألبومين المرتفعة بعددٍ أقلَّ من الأحداثِ السَّلبيَّةِ الإجماليَّةِ.

خلصت دراسةُ Acharya وزملائه [24] في الولاياتِ المتَّحدةِ الأمريكيَّةِ إلى ارتباطِ انخفاضِ ألبومينِ الدَّمِ عندَ التَّظاهرِ في عدوى COVID-19 بنتائجٍ خطيرةٍ لا تقتصرُ على الوفيَّاتِ. شملت الدِّراسةُ 352 مريضاً مع تشخيصٍ مؤكَّدٍ لـ COVID-19، كان لمجموعة الألبومين المنخفض عندَ القبولِ نتيجة مركَّبةٌ أعلى (تضمَّنت النتيجةُ المركَّبةُ اعتلالَ الدِّماغِ الحادِّ، أو أذيَّةَ الكليةِ الحادَّةِ، أو الحاجةَ إلى العلاج الكلوي البديل، أو فرطَ التَّخثُّرِ الحادِّ، أو القصورَ الدَّورانيَّ الحادَّ، أو قصورَ القلبِ الحديثِ، أو الأذيَّةَ القلبيَّةَ الحادَّةَ، أو اضطرابَ النَّظمِ الحادَّ، أو ARDS، أو الدَّعم بالأكسجين عالي التدفق، أو القبولَ في وحدة العناية المركزة، أو الحاجةَ إلى التهويةِ الميكانيكيَّةِ، أو الموت) (93.88% مقابل 6.12%، P<0.05) ومعدَّلُ وفيَّاتٍ أعلى (13.87% مقابل 2.38%، P<0.05) مقارنةً بمجموعة الألبومين الطبيعي.

أظهرت دراستنا أنَّ متوسِّطَ عمرِ المرضى مع نقصِ ألبومينِ الدَّمِ عندَ القبولِ كان أكبرَ بفرقٍ مهمٍّ إحصائيَّاً مقارنةً بالمرضى مع ألبومين دم طبيعي، وكانَ 37.7% من مرضى نقصِ الألبومين بعمر ≤ 65 سنة مقارنةً بـ 17.5% من مرضى ألبومين الدَّمِ الطبيعي (P<0.05). أظهرت الدِّراساتُ السَّابقةُ أنَّ تركيزَ الألبومين في المصل ينخفضُ بمقدارِ 0.08-0.17 غ/لتر سنويَّاً [82] وبشكلٍ أكثرَ وضوحاً في وجودِ الخمجِ، وضعفِ وظائفِ الكبدِ، والمرضِ الشَّديدِ [83]. قد يكونُ انخفاضُ الألبومين لدى كبارِ السنِّ مرتبطاً بانخفاضِ الواردِ الغذائي بسببِ التَّغيُّراتِ في الطَّعمِ والرَّائحةِ، والتَّغيُّراتِ في الهرمونات التي تنظِّمُ حركيَّةَ الجهازِ الهضمي، والتَّغيُّراتِ في المزاجِ [84]. ثانياً، تتناقصُ قدرةُ الكبدِ على تصنيعِ الألبومين مع زيادةِ العمرِ. ومعَ ذلكَ، فقد أُبلِغَ أيضاً عن أنَّ تركيزَ الألبومين لا ينخفضُ مع تقدُّمِ العمرِ [85]، وقد تكونُ هذه التَّناقضاتُ مرتبطةً بحالةِ أو نمطِ حياةِ الفردِ عن طريقِ تغييرِ معدَّلِ الاصطناعِ، وإفراز خلايا الكبد، وتوزيع السَّوائلِ الخلطيَّةِ، ومعدَّلِ التَّدرُّكِ، ودرجةِ الفقدِ الخارجي [9].

في الدِّراسةِ الحاليَّةِ كانَ متوسِّطُ CRP أعلى لدى مرضى COVID-19 مع نقص الألبومين مقارنةً بالمرضى بدون نقص ألبومين. البروتين التفاعلي-C (CRP) مؤشِّرٌ مهمٌّ للاستجابةِ الالتهابيَّةِ الجهازيَّةِ في الممارسةِ السَّريريَّةِ. أظهرَ عددٌ من الدِّراساتِ أنَّ ارتفاع CRP عاملٌ تنبؤيٌّ مستقلٌّ لنقصِ ألبومين الدَّمِ في COVID-19، أظهرَ Zhang وزملاؤهُ أنَّ كلَّ زيادةٍ قدرها 1 مغ/لتر في CRP ترفعُ من خطرِ نقصِ ألبومين الدَّم لدى مرضى COVID-19 بنسبة 3.8% [70]. استجابةً لتلفِ الأنسجةِ والالتهابِ، ترتفعُ مستويات CRP في الدَّم بسرعةٍ وتنشِّطُ آليَّاتِ الدِّفاع في الجسم بسرعةٍ. تؤدِّي

الاســـتجابةُ الالتهابيَّةُ الجهازيَّةُ إلى زيادةِ نفوذيَّةِ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ وهجرةِ الألبومين خارجَ الخليَّةِ، ممَّا قد يكون مسؤولاً عن انخفاضِ الألبومين. لقد ثبتَ أنَّ مستويات CRP المرتفعة كانت مشعراً تنبؤيَّاً ضعيفاً لترقي ذاتِ الرئةِ والقصورِ التنفسي لدى مرضى MARS وأنَّ مستويات CRP عندَ القبولِ قد ارتبطت بالإنذار لدى مرضى SARS [86] [87]. في COVID-19، وُجِدَ أيضاً أنَّ مستويات CRP ترتبطُ بخطورةِ المرضِ [10].

في دراستنا، كان متوسِّطُ CRP عندَ القبولِ لمرضى COVID-19 الذينَ ماتوا في المستشفى أعلى بفرقٍ مهمٍّ إحصائيَّاً مقارنةً بالمرضى النَّاجين. بلغت المساحةُ تحت منحني ROC لدورِ CRP عندَ القبولِ في التنبؤ بالوفاةِ أثناءَ الاستشفاءِ (AUC = 0.715)، وكانت أفضلُ عتبةٍ للتنُّبؤِ بالوفاةِ أثناءَ الاستشفاءِ هي عندَ CRP ≤ 67 مغ/دل، حيثُ ترافقت مع حساسيَّةٍ 73.5%، ونوعيَّةٍ 70.1%، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ إيجابيَّةٍ 42.3%، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ سلبيَّةٍ 90.1%، ودقَّةٍ 71.3%. زادَ ارتفاعُ قيمةِ CRP عندَ القبولِ فوقَ هذهِ العتبةِ من خطرِ الوفاةِ في المستشفى بنسبةٍ أرجحيَّةٍ 6.7 (فاصل ثقة 95%: 2.8 – 15.8) (P<0.0001).

خلصت دراسةُ Chen وزملائه [22] في الصين إلى أنَّ مرضى COVID-19 المصابينَ بنقص ألبومين الدم يميلونَ إلى التَّظاهرِ بمظاهرٍ سريريَّةٍ أكثرَ شدَّةً وفحوصٍ مخبريَّةٍ أكثرَ اضطراباً، ممَّا قد يؤدِّي إلى نتائجٍ سريريَّةٍ سيِّئةٍ. شملت دراستهم 482 مريضاً، كان لدى 53.7% من المرضى نقصُ ألبومين الدم عندَ القبولِ. كان المرضى الذين يعانون من نقص ألبومين الدَّمِ أكبرَ سنَّاً، وكان لديهم نسبةٌ أعلى من الدَّاءِ السُّكري، واشتكوا أكثرَ من الحمَّى، والزلَّةِ التَّنفسيَّةِ، وكان إنذارهم أسوأ نسبيَّاً من المرضى مع ألبومين طبيعي. كان لمرضى نقص ألبومين الدم مستويات أعلى من CRP، وكريات الدم البيضاء، وخمائرِ الكبدِ، والبيليروبين الكلي، والفوسفاتاز القلويَّةِ، وغاما غلوتاميل-ترانسفيراز، ونازعةِ هيدروجين اللاكتات، وD-Dimer، وكرياتين كيناز، والغلوبيولين، ومستويات أقل من الخلايا اللِّمفاويَّةِ والحمضات.

دُرِسَت العديدُ من المشعراتِ مثل CURB-65، وAPACHE-II، ومشعرِ شدَّةِ ذاتِ الرِّئةِ (PSI) وهي صالحةٌ لتقويمِ شدَّةِ ذاتِ الرئةِ ونتائجها في الفترةِ التي سبقت COVID-19. طُوِّرَ مشعرُ CURB-65 لتقسيمِ المرضى في المستشفى الذين يعانون من ذاتِ الرئةِ المكتسبةِ في المجتمع إلى مجموعاتٍ معرَّضةٍ لخطرِ الوفاةِ، مع قياسِ النَّتائجِ الأوَّليَّةِ للوفيَّاتِ لمدَّةِ 30 يوماً [14]. وقد أظهرَ أداءً تشخيصيَّاً للوفيَّاتِ مُشابهاً لـ PSI في ذاتِ الرئةِ المكتسبةِ في المجتمع [15]. في دراستنا، كان متوسِّطُ مشعرِ CURB-65 عندَ القبولِ لمرضى COVID-19 الذينَ ماتوا في المستشفى أعلى بفرقٍ مهمٍّ إحصائيَّاً مقارنةً بالمرضى النَّاجين. بلغت المساحةُ تحت منحني ROC لدورِ مشعرِ CURB-65 عندَ القبولِ في التنبؤ بالوفاةِ

أثناءَ الاستشفاءِ (AUC = 0.825)، وكانت أفضلُ عتبةٍ للتنبُّؤِ بالوفاةِ أثناءَ الاستشفاءِ هي عندَ CURB-65 ≤ 3، حيثُ ترافقت مع حساسيَّةٍ 82.3%، ونوعيَّةٍ 70.6%، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ إيجابيَّةٍ 45.2%، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ سلبيَّةٍ 95.3%، ودقَّةٍ 73.3%. زادَ ارتفاعُ مشعرِ CURB-65 عندَ العتبةِ (CURB-65 ≤ 3) من خطرِ الوفاةِ في المستشفى بنسبةٍ أرجحيَّةٍ 113 (فاصل ثقة 95%: 4.3-29.6) (P<0.0001). تتوافقُ هذهِ النَّتائجُ مع العديدِ من الدِّراساتِ العالميَّةِ التي أفادت بأنَّ مشعرَ CURB-65 هو أداةٌ مفيدةٌ للتَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ لدى مرضى COVID-19. في دراسةِ Eldaboosy وزملائهِ [1] في السعوديَّة، كان مشعرُ CURB-65 عندَ العتبةِ > 2 مؤشِّراً جيّداً للوفيَّاتِ (الحساسية 70%، النوعيَّة 76%، والمساحة تحت المنحنى 0.8). في إحدى الدراسات، كانت درجة CURB-65 التي تبلغ ≤ 2 (المساحة تحت المنحنى 0.79) تتمتَّعُ بقوَّةٍ تمييزيَّةٍ للتنبؤ بالوفيات لمدة 30 يوماً. كان أداءُ PSI أفضل في التنبؤ بالوفيات من CURB-65 [16].

في دراسةِ Oliva وزملائها [17] في إيطاليا والتي شملتِ 224 مريضاً مشخصاً بذاتِ الرِّئةِ في سياقِ SARS-CoV-2، حدثتِ الوفاةُ في المستشفى لدى 11% من مرضى COVID-19، كان أداءُ مشعرِ PSI أفضلَ من جميعِ المشعراتِ المُختَبَرةِ الأخرى، والتي أظهرت قيماً أقلَّ في المساحةِ تحتَ المنحنى. وتجدرُ الإشارةُ إلى أنَّ إضافةَ نقصِ ألبومينِ الدَّمِ إلى مشعرِ CURB-65 زادَ من قيمةِ التَّنبُّؤِ للوفيَّاتِ داخلَ المستشفى. كانت جميعُ المشعراتِ التي اختُبِرَت أقلَّ تنبؤاً بالحاجةِ إلى النَّقلِ إلى وحدةِ العنايةِ المُركَّزةِ، وكانَ أفضلُها هو مشعرُ CURB-65 الموسَّع. خلصت الدِّراسةُ إلى أنَّ إضافةَ مستوى الألبومين إلى مشعرِ CURB-65 سهلِ الحسابِ عندَ دخولِ المستشفى قادرةٌ على تحسينِ جودةِ التَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ داخل المستشفى لدى مرضى ذاتِ الرئةِ النَّاجمةِ عن SARS-CoV-2.

الجدول (24): مقارنةٌ بين نتائجِ دراستنا ونتائجِ بعضِ الدِّراساتِ العالميَّةِ

	الدراسة الحالية	دراسةُ Viana– Llamas وزملائها [22]	دراسةُ Chen وزملائه [9]	دراسةُ Kheir وزملائه [23]
مكان الدراسة	سوريا	اسبانيا	الصين	الولايات المتحدة
عينة الدراسة	150 مريض	609 مرضى	482 مريض	181 مريض
نسبة نقص الألبومين عند القبول	%35.3	%43.8	%53.7	%60.2
معدَّل الوفيَّات	%22.7	%26.6	%13.3	%25.9
العلاقةُ بين مستوى الألبومين عند القبول والوفيَّات	زادَ نقصُ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ من خطرِ الوفاةِ في المستشفى بنسبةٍ أرجحيَّةٍ 10.7 المساحةُ تحت المنحني 0.728	زادَ نقصُ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ من خطرِ الوفاةِ في المستشفى بنسبةِ خطر 1.537	زادَ نقصُ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ من خطرِ الوفاةِ في المستشفى. (توفي 0.9% من مرضى ألبومين الدَّم الطبيعي مقابل 23.8% من مرضى نقص الألبومين)	زادَ نقصُ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ من خطرِ الوفاةِ في المستشفى.

الفصلُ الرابعُ: الخلاصةُ، المحدِّداتُ، والتَّوصياتُ

4-1-الخُلاصةُ:

- عانى 35.3% من مرضى COVID-19 المقبولينَ في المستشفى من نقصِ ألبومين الدَّمِ (ألبومين < 3.5 غ/دل) عندَ القبول.
- حدثت الوفاةُ لدى 22.7% من المرضى.
- ارتبطَ انخفاضُ مستوى الألبومين عندَ القبولِ مع خطرِ السَّيرِ الشَّديدِ للمرضِ كالحاجةِ إلى دخولِ وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ (نسبةُ أرجحيَّةٍ 3.1)، والحاجةِ إلى التَّهويةِ الميكانيكيّةِ (نسبةُ أرجحيَّةٍ 3.9)، وطولِ مدَّةِ البقاءِ في المستشفى.
- زادَ نقصُ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ من خطرِ الوفاةِ في المستشفى بنسبةِ أرجحيَّةٍ 10.7. استطاعَ نقصُ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ التنبؤِ بالوفاةِ بحساسيَّةٍ 76.5%، ونوعيَّةٍ 76.7%، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ إيجابيَّةٍ 49.1%، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ سلبيَّةٍ 91.7%، ودقَّةٍ 76.7%. بلغت المساحةُ تحت منحني ROC لدورِ ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ في التَّنبُّؤِ بالوفاةِ في المستشفى (AUC = 0.728).
- كان CRP عاملاً تنبؤيًّاً بالوفاةِ أثناءَ الاستشفاء (مساحة تحت المنحني 0.715)، استطاعَ عندَ العتبةِ ≤ 67 مغ/دل، التنبؤ بالوفاة بحساسيَّةٍ 73.5%، ونوعيَّةٍ 70.1%، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ إيجابيَّةٍ 42.3%، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ سلبيَّةٍ 90.1%، ودقَّةٍ 71.3%.
- كان مشعرُ CURB-65 عاملاً تنبؤيًّاً بالوفاةِ أثناءَ الاستشفاء (مساحة تحت المنحني 0.825)، استطاعَ عندَ العتبةِ ≤ 3، التنبؤ بالوفاة بحساسيَّةٍ 82.3%، ونوعيَّةٍ 70.6%، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ إيجابيَّةٍ 45.2%، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ سلبيَّةٍ 95.3%، ودقَّةٍ 73.3%.

4-2-المُحدِّداتُ:

كانت لدراستنا بعضُ العيوبِ مثلَ:

- الطَّبيعةُ الرَّاجعةُ للدِّراسةِ، إنَّ إجراءَ دراساتٍ استباقيَّةٍ متعدِّدةِ المراكز من شأنهِ أن يؤدِّي إلى أدلَّةٍ أكثر قوَّةً على العلاقةِ بين نقصِ ألبومين الدَّمِ والوفيَّاتِ.

- لم تكن لدينا معلومات بخصوصِ الحالةِ التَّغذويَّةِ للمرضى
- حُدِّدت مستوياتُ الألبومين فقط عند القبول. لم توثَّق مستويات الألبومين طوال فترة الإقامة في المستشفى لمرضى COVID-19 المؤكَّدين. ولذلك، لم يكن من الممكن تحليلُ ما إذا كانت التَّغيُّراتُ الدِّيناميكيَّةُ للألبومين يمكن أن تحسِّنَ قيمتهُ التَّنبؤيَّةَ.

3-4-التَّوصيات:

يجبُ إيلاءِ مستوى ألبومين الدَّمِ عندَ القبولِ لدى مرضى COVID-19 اهتماماً خاصَّاً.

يمكنُ استخدامُ قِيَمِ مستوى ألبومين الدَّمِ، وCRP، ومشعرِ CURB-65 عندَ القبولِ في الممارسةِ السَّريريَّةِ لتحديدِ مرضى COVID-19 المعرَّضين لخطرٍ كبيرٍ للنَّتائجِ السِّيئةِ والوفيَّاتِ الذين قد يستفيدون من المراقبة المُكثَّفةِ.

نوصي بإجراءَ مزيدٍ من الدراساتِ الاستباقيَّةِ متعدِّدةِ المراكزِ حولَ تأثيرِ العلاجِ بتسريبِ الألبومين على النتائجِ في مرضى COVID-19.

المراجع

1. Eldaboosy S, Almoosa Z, Saad M, et al. Comparison Between Physiological Scores SIPF, CURB-65, and APACHE II as Predictors of Prognosis and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter Study, Saudi Arabia. Infect Drug Resist. 2022;15:7619-7630. doi:10.2147/IDR.S395095
2. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol. 2017; 39:529–539. doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x
3. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. Autoimmun Rev. 2020;19:102537. doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537
4. Zekri-Nechar, K.; Zamorano-León, J.J.; Segura- Fragoso, A.; Alcaide, J.R.; Reche, C.; Andrés-Castillo, A.; Martínez- Martínez, C.H.; Giner, M.; Jiménez- García, R.; López-de-Andrés, A.; et al. Albumin Binds COVID-19 Spike 1 Subunit and Predicts In-Hospital Survival of Infected Patients— Possible Alteration by Glucose. J. Clin. Med. 2022, 11, 587. doi.org/10.3390/jcm11030587
5. Michelis R, Sela S, Zeitun T, Geron R, Kristal B. Unexpected normal colloid osmotic pressure in clinical states with low serum albumin. PLoS One. 2016;11(7):e0159839. doi:10.1371/journal.pone.0159839
6. Ishida, S.; Hashimoto, I.; Seike, T.; Abe, Y.; Nakaya, Y.; Nakanishi, H. Serum albumin levels correlate with inflammation rather than nutrition supply in burns patients: A retrospective study. J. Med. Investig. 2014; 61, 361–368.
7. Vincent, J.L.; Dubois, M.J.; Navickis, R.J.; Wilkes, M.M. Hypoalbuminemia in acute illness: Is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. Ann. Surg. 2003; 237, 319–334.
8. Chi G, Gibson CM, Liu Y, Hernandez AF, Hull RD, Cohen AT, et al. Inverse relationship of serum albumin to the risk of venous thromboembolism among acutely ill hospitalized patients: Analysis from the APEX trial. Am J Hematol. 2019; 94: 21–28. doi.org/10.1002/ajh.25296
9. Chaoyue Chen, Ying Zhang, Xi Zhao, Meihui Tao, Wei Yan & Yu Fu. Hypoalbuminemia – An Indicator of the Severity and Prognosis of COVID-19 Patients: A Multicentre Retrospective Analysis, Infection and Drug Resistance. 2021; 3699-3710. doi: 10.2147/ IDR.S327090
10. Zhang J, Wang X, Jia X, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. Clin Microbiol Infect. 2020; 26 (6):767–772. doi:10.1016/j. cmi.2020.04.0123
11. Abdeen Y, Kaako A, Ahmad Amin Z, et al. The prognostic effect of serum albumin level on outcomes of hospitalized COVID-19 patients. Crit Care Res Pract. 2021; 2021. doi:10.1155/2021/99632744
12. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. Clin Immunol 2005; 117:104

13. Sahu BR, Kampa RK, Padhi A, Panda AK. C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. Clin Chim Acta. 2020; 509:91-94.
14. Charles PG, Davis JS, Grayson ML. Rocket science and the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society (IDSA/ATS) guidelines for severe community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2009;48:1796-7.
15. Zhang ZX, Yong Y, Tan WC, Shen L, Ng HS, Fong KY. Prognostic factors for mortality due to pneumonia among adults from different age groups in Singapore and mortality predictions based on PSI and CURB-65. Singapore Med J. 2018; 59:190-198.
16. Satici C, Demirkol MA, Sargin AE, Gursoy B, Alkan M, Kamat S et al. Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19. Int J Infect Dis. 2020; 98:84-89.
17. Oliva A, Borrazzo C, Mascellino MT, et al. CURB-65 plus hypoalbuminemia: a new score system for prediction of the in-hospital mortality risk in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Infez Med. 2021; 29(3):408-441. doi:10.53854/liim-2903-12
18. Dong J, Dawei Z, Jing X, et al. Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score. Clin Infect Dis. 2020; Apr 9; ciaa414. doi: 10.1093/cid/ciaa414.
19. Luo X, Zhou W, Yan X, et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. Clin Infect Dis. 2020; May 23; ciaa641. doi: 10.1093/cid/ciaa641.
20. Chalmers James D., Aran Singanayagam, Akram Ahsan R., Pallavi Mandal, Short Philip M., Gourab Choudhury. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. Thorax. 2010;65(10):878–883.
21. Metlay Joshua P., Waterer Grant W., Long Ann C., Antonio Anzueto, Jan Brozek, Kristina Crothers. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(7):e45–e67.
22. Viana-Llamas MC, Arroyo-Espliguero R, Silva-Obregón JA, et al. Hypoalbuminemia on admission in COVID-19 infection: An early predictor of mortality and adverse events. A retrospective observational study. Med Clin (Barc). 2021;156(9):428-436. doi:10.1016/j.medcli.2020.12.018
23. Kheir M, Saleem F, Wang C, Mann A, Chua J. Higher albumin levels on admission predict better prognosis in patients with confirmed COVID-19. PLoS ONE. 2021; 16(3): e0248358. https://doi. org/10.1371/journal.pone.0248358
24. Acharya R, Poudel D, Bowers R, et al. Low Serum Albumin Predicts Severe Outcomes in COVID-19 Infection: A Single-Center Retrospective Case-Control Study. J Clin Med Res. 2021;13(5):258-267. doi:10.14740/jocmr4507
25. Ahmad FB, Cisewski JA, Miniño A, Anderson RN. Provisional Mortality Data - United States, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Apr 09;70(14):519-522
26. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center forDisease Control and Prevention. JAMA2020;323:1239-42.

27. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
28. Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. Trends Microbiol. 2013 Oct;21(10):544-55
29. Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. Antiviral Res. 2018 Jan;149:58-7
30. Yu SHI, Gang WANG, Xiao-peng CAI, Jing-wen DENG, Lin ZHENG. An overview of COVID-19. J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol) 2020 21(5):343-360
31. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann Int Med 2020; 172: 577.
32. Rothe C, Schunk M, Sothmann P et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. N Engl J Med 2020; 382: 970–1.
33. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect 2020; 104: 246–51.
34. Pascarella G, Strumia A, Piliego C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. J Intern Med. 2020;288(2):192-206.
35. Prevention CfDCa. Discontinuation of Home Isolation for Persons with COVID-19 (Interim Guidance). Atlanta, Georgia: Center for Disease Control and Prevention, 2020.
36. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, Tie Y, Fullerton KE. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jun 19;69(24):759-765
37. Finelli L, Gupta V, Petigara T, Yu K, Bauer KA, Puzniak LA. Mortality Among US Patients Hospitalized With SARS-CoV-2 Infection in 2020. JAMA Netw Open. 2021 Apr 01;4(4):e216556.
38. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung SM, Hayashi K, Kinoshita R, Yang Y, Yuan B, Akhmetzhanov AR, Linton NM. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). Int J Infect Dis. 2020 May;94:154-155.
39. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, Zhang J, Zhao C. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. Fam Med Community Health. 2020 Apr;8(2)
40. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, Yee NTS, Liu C, Nerurkar SN, Kai JCY, Teng MLP, Li X, Zeng H, Borghi JA, Henry L, Cheung R, Nguyen MH. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. J Med Virol. 2021 Mar;93(3):1449-1458.
41. ARDS Definition Task Force. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
42. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Martínez-Pallí G, Martínez-González MA, Slutsky AS, Villar J., COVID-19 Spanish ICU Network. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. Intensive Care Med. 2020 Dec;46(12):2200-2211

43. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? Am J Physiol Renal Physiol. 2020 Jun 01;318(6):F1454-F1462.
44. Hessami A, Shamshirian A, Heydari K, Pourali F, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M, Abrotan S, Shojaie L, Sedighi S, Shamshirian D, Rezaei N. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med. 2021 Aug;46:382-391.
45. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkind MSV, Stone GW, Schwartz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med. 2020 Jul;26(7):1017-1032
46. Tariq R, Saha S, Furqan F, Hassett L, Pardi D, Khanna S. Prevalence and Mortality of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2020 Aug;95(8):1632-1648.
47. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, Franciotta D, Baldanti F, Daturi R, Postorino P, Cavallini A, Micieli G. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med. 2020 Jun 25;382(26):2574-2576
48. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020 Aug 25;324(8):782-793.
49. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, Hellman J, Jog S, Kesecioglu J, Kissoon N, Martin-Loeches I, Nunnally ME, Prescott HC, Rhodes A, Talmor D, Tissieres P, De Backer D. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. Crit Care Med. 2021 Apr 01;49(4):598-622.
50. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020 Oct 29;383(18):1757-1766
51. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A, Butterton JR, Johnson MG, De Anda C., MOVe-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):509-520.
52. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 27.
53. Joyner MJ, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. Mayo Clin Proc. 2020 Sep;95(9):1888-1897.
54. RECOVERY Collaborative Group. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):693-704.
55. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10. 383 (24):2333-2344.
56. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 20

57. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med. 2018 Feb;36(2):226-233.
58. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Dec 17;383(25):2451-2460.
59. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. Anaesthesia. 2020 Jun;75(6):785-799.
60. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A, Du B, Aboodi M, Wunsch H, Cecconi M, Koh Y, Chertow DS, Maitland K, Alshamsi F, Belley-Cote E, Greco M, Laundy M, Morgan JS, Kesecioglu J, McGeer A, Mermel L, Mammen MJ, Alexander PE, Arrington A, Centofanti JE, Citerio G, Baw B, Memish ZA, Hammond N, Hayden FG, Evans L, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Crit Care Med. 2020 Jun;48(6):e440-e469.
61. Raoufinia R, Mota A, Keyhanvar N, Safari F, Shamekhi S, Abdolalizadeh J. Overview of Albumin and Its Purification Methods. Adv Pharm Bull. 2016;6(4):495-507. doi:10.15171/apb.2016.063
62. Levitt D, Levitt M. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. Int J Gen Med. 2016;9:229-255
63. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2019;43(2):181-193. doi:10.1002/jpen.1451
64. Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. Intern Emerg Med. 2012 Oct;7 Suppl 3:S193-9.
65. Eljaiek R, Dubois MJ. Hypoalbuminemia in the first 24h of admission is associated with organ dysfunction in burned patients. Burns. 2013 Feb. 39 (1):113-8.
66. Rujirojindakul P, Geater AF, McNeil EB, Vasinanukorn P, Prathep S, Asim W, et al. Risk factors for reintubation in the post-anaesthetic care unit: a case-control study. Br J Anaesth. 2012 Oct. 109 (4):636-42
67. Kaysen GA, Levin NW. Why measure serum albumin levels? J Ren Nutr 2002;12(3):148e50.
68. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. Semin Dial 2004;17(6):432e7.
69. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal liver tests in COVID-19: a retrospective observational cohort study of 1,827 patients in a major U.S. Hospital network. Hepatology 2020;72(4):1169e76.
70. Zhang Y, Zheng L, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. Liver Int 2020;40(9):2095e103.
71. Paliogiannis P, Mangoni AA, Cangemi M, Fois AG, Carru C, Zinellu A. Serum albumin concentrations are associated with disease severity and outcomes in coronavirus 19 disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Med 2021:1e12.
72. Soetedjo NNM, Iryaningrum MR, Damara FA, et al. Prognostic properties of hypoalbuminemia in COVID-19 patients: A systematic review and diagnostic

meta-analysis. Clin Nutr ESPEN. 2021;45:120-126. doi:10.1016/j.clnesp.2021.07.003
73. Aziz M, Fatima R, Lee-Smith W, Assaly R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2020;24(1):255.
74. Sikorska D, Olewicz-Gawlik A, Baum E, Pawlaczyk K, Oko A. The importance of hypoalbuminemia in peritoneal dialysis patients: impact of gender. Adv Clin Exp Med 2019;28(6):729e35.
75. Wu MA, Fossali T, Pandolfi L, Carsana L, Ottolina D, Frangipane V, et al. Hypoalbuminemia in COVID-19: assessing the hypothesis for underlying pulmonary capillary leakage. J Intern Med 2021.
76. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in covid-19. N Engl J Med 2020;383(2):120e8.
77. Aljuaid M, Alotair H, Alnajjar F, et al. Risk factors associated with in-hospital mortality patients with COVID-19 in Saudi Arabia. PLoS One. 2022; 17(6):e0270062.
78. Assal HH, Abdel-hamid HM, Magdy S, et al. Predictors of severity and mortality in COVID-19 patients. Egypt J Broncho. 2022; 16(1):18.
79. Kim L, Garg S, O'Halloran A, et al. Risk factors for intensive care unit admission and in-hospital mortality among hospitalized adults identified through the us coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated hospitalization surveillance network (COVID-NET). Clin Infect Dis. 2021; 72(9): e206–e14.
80. Basili S, Carnevale R, Nocella C, et al. Serum albumin is inversely associated with portal vein thrombosis in cirrhosis. Hepatol Commun. 2019;3(4):504–512.
81. Feldman C, Kallenbach JM, Levy H, et al. Community-acquired pneumonia of diverse aetiology: prognostic features in patients admitted to an intensive care unit and a "severity of illness" core. Intensive Care Med. 1989; 15(5):302–307.
82. Cabrerizo S, Cuadras D, Gomez-Busto F, Artaza-Artabe I, Marín-Ciancas F, Malafarina V. Serum albumin and health in older people: review and meta analysis. Maturitas. 2015;81(1):17–27.
83. Giovannini I, Chiarla C, Giuliante F, Vellone M, Ardito F, Nuzzo G. The relationship between albumin, other plasma proteins and variables, and age in the acute phase response after liver resection in man. Amino Acids. 2006;31(4):463–469.
84. Malafarina V, Uriz-Otano F, Gil-Guerrero L, Iniesta R. The anorexia of ageing: physiopathology, prevalence, associated comorbidity and mortality. A systematic review. Maturitas. 2013;74(4):293–302.
85. Fu A, Nair KS. Age effect on fibrinogen and albumin synthesis in humans. Am J Physiol. 1998;275(6):E1023–E1030.
86. Wang JT, Sheng WH, Fang CT, et al. Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. Emerg Infect Dis. 2004;10(5):818–824.
87. Ko JH, Park GE, Lee JY, et al. Predictive factors for pneumonia development and progression to respiratory failure in MERS-CoV infected patients. J Infect. 2016;73(5):468–475.

الملاحق

الملحق رقم (1): استمارةُ البحث:

القيمةُ الإنذاريَّةُ لمستوى الألبومين عند مرضى داء فيروس كورونا 19 (COVID-19) المُعالَجين داخلَ المشفى

د. عزيزة عليان

الاسم:	العمر:	الجنس:
مكان الإقامة:	رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:
حالة التدخين:		
السوابق المرضية:		
التَّحاليل المخبريَّة عندَ القبول		
WBC`:	صفيحات:	
عدلات:	ألبومين:	
لمفاويَّات	CRP:	
خضاب:	يوريا:	
الفحص السَّريري عند القبول		
مستوى الوعي: الضَّغط الشرياني: عدد مرَّات التنفس:		
مشعر CURB-65:		
النتائج السريرية		
مدَّةُ الإقامةِ في المستشفى: الوفاة في المستشفى: الحاجةُ إلى دخولِ وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ: الحادةُ إلى التَّهوية الميكانيكيَّةِ الغازيَة:		

المُلخَّص باللُّغةِ الإنكليزيَّةِ (Abstract)

Background: Hypoalbuminemia has been reported in COVID-19 patients. Exploring the influencing factors and possible adverse consequences of albumin reduction may provide some guidance for the treatment of COVID-19 patients.

Aim: The aim of this study was to analyze the value of hypoalbuminemia on admission as a predictor of mortality and adverse events in COVID-19 patients.

Materials and methods: A retrospective cohort study conducted between March 2022 and March 2023. Demographic characteristics, previous comorbidities and laboratory findings on admission were collected from 150 confirmed COVID-19 patients admitted to Al-Assad and Al- Mouassat University Hospitals between July 2020 and July 2021. CURB-65 score was calculated based on data recorded at hospital admission.

Results: A total of 53 patients (35.3%) had hypoalbuminemia (albumin level < 3.5 g/dL) at admission. Patients with hypoalbuminemia were older, had a higher proportion of combined diabetes mellitus, higher levels of CRP, leukocytes, neutrophils, urea, and lower levels of lymphocytes.
Patients with hypoalbuminemia had an increased risk of admission to the intensive care unit (ICU) (odds ratio: 3.1, 95% confidence interval: 4.5–6.6, p=0.009), need for mechanical ventilation (odds ratio: 3.9, 95% confidence interval: 1.7–8.7, p=0.0009), and longer length of stay (P<0.0001).
In-hospital mortality was 22.7%. CURB-65 score showed the highest area under curve (AUC) for predicting mortality (0.825) followed with hypoalbuminemia (AUC=0.728).
Patients with hypoalbuminemia had an increased risk of in-hospital mortality (odds ratio: 10.7, 95% confidence interval: 4.3–26.4, p<0.0001).

Conclusion: Hypoalbuminemia was an early predictor of in-hospital mortality in COVID-19. It also had significant association with severe adverse events. Our results suggest that serum albumin determination on admission may help to identify patients with SARS-CoV-2 infection at high risk of developing potential life-threatening conditions and death.

Keywords: albumin, COVID-19, in-hospital mortality, CURB-65, ICU admission

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

Prognostic Value of Albumin Level in Hospitalized COVID-19 Patients

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

Graduate student preparation

Aziza Al-Alian

Supervisor

Prof. Dr. Ammar AL-Zain

2023