

## دراسة اللمفاويات كمشعر إنذاري في قصور القلب الاحتقاني

Study of lymphocytes as a prognostic marker in congestive heart failure

اسم الباحث: د. فريد محمد رياض الباقوني.

اسم المشرف: أ.د. عبد الله شيخ إبراهيم.

### الملخص:

**الخلفية والهدف:** يوجد اهتمام متجدد في إيجاد مشعرات مخبرية للمساعدة في التنبؤ بالوفيات وعود الاستشفاء في قصور القلب، هدف هذا البحث لتحديد العلاقة بين تعداد اللمفاويات المطلق ALC والإنذار والنتائج السريرية عند مرضى قصور القلب الاحتقاني المستشفين.

**الطرائق و المواد:** تم إدخال 57 مريضاً ممن لديهم قصور قلب احتقاني في هذه الدراسة الحشدية التحليلية (المستقبلية) بين أيلول عام 2023 وتشرين الثاني عام 2024 ممن قُبِلوا للاستشفاء في مستشفى اللاذقية الجامعي. تم تقسيم المرضى لثلاث مجموعات تبعاً لتعداد اللمفاويات المطلق، ضمت المجموعة الأولى المرضى ذوي تعداد اللمفاويات المطلق الطبيعي (أكثر من 1500 خلية/ملم<sup>3</sup>)، وضمت المجموعة الثانية المرضى ذوي تعداد اللمفاويات المطلق المنخفض (بين 1000 و 1500 خلية/ملم<sup>3</sup>)، أما المجموعة الثالثة فضمت المرضى ذوي تعداد اللمفاويات المطلق المنخفض بشدة (أقل من 1000 خلية/ملم<sup>3</sup>).

**النتائج:** كان العمر الوسطي للمرضى  $61.5 \pm 17.6$  سنة، كان السير السريري للمرضى ذوي تعداد اللمفاويات المطلق المنخفض بشدة (المجموعة الثالثة) أسوأ أثناء الاستشفاء، كما كانت

فترة الاستشفاء لديهم أطول، وكانت وظيفة البطين الأيسر الانقباضية والانبساطية أسوأ، ومشعر نبضان وريد الباب أعلى، والاختلاطات أثناء الاستشفاء أكثر لديهم، كما كانت الزيادة في تعداد اللفاويات المطلق قبل التخريج أقل، وذلك مقارنة بمرضى المجموعتين الأولى والثانية. وجدنا أن القيمة الحدية cut-off لتعداد اللفاويات المطلق لحدوث لانظميات كانت 998.5 خلية/ملم<sup>3</sup>، والقيمة الحدية لحدوث الوفاة كانت 568 خلية/ملم<sup>3</sup>.

**الخلاصة:** يكون السير السريري وإنذار مرضى قصور القلب الاحتقاني ذوي تعداد اللفاويات المطلق الأقل من 1500 خلية/ملم<sup>3</sup> أسوأ، كما يكون هؤلاء المرضى بخطر وفاة أكبر.

#### كلمات مفتاحية:

قصور القلب الاحتقاني، تعداد اللفاويات المطلق، الالتهاب، الجهاز المناعي، الإنذار.

#### Abstract:

**Background:** There is renewed interest in finding readily available laboratory markers to predict mortality and readmission in heart failure. We aim to determine the relationship between absolute lymphocyte count (ALC) and prognosis and clinical outcomes in patients with heart failure hospitalization.

**Methods:** A total of 57 CHF patients admitted to Lattakia university hospital between September 2023 and November 2024 were enrolled in this analytical prospective cohort study. Patients were divided into three groups based on ALC, more than 1500 cells/mm<sup>3</sup>, between 1000 – 1500 cells/mm<sup>3</sup> and less than 1000 cells/mm<sup>3</sup>.

**Results:** Patients' mean age was 61.5 ± 17.6 years, patients with very low lymphocyte count on hospital admission (less than 1000 cells/mm<sup>3</sup>) had worse clinical course during hospitalization, longer length of stay, worse

diastolic and systolic functions, less increase in lymphocyte count at discharge, higher PVPI, and more complications during hospitalization. ALC cut-off for arrhythmias was 998.5 cells/mm<sup>3</sup>, ALC cut-off for death was 568 cells/mm<sup>3</sup>.

**Conclusions:** In patients with heart failure, ALC less than 1500 cells/mm<sup>3</sup> had a worse clinical course and a worse prognosis. Patients in lower groups of the ALC categories had a higher risk of mortality.

**Keywords:** Congestive Heart Failure, Absolute Lymphocyte Count, Inflammation, Immune System, Prognosis.

#### مقدمة:

قصور القلب هو متلازمة سريرية التهابية متطورة تنتهي بالموت، وتتصف باضطرابات هيموديناميكية، عصبية هرمونية واستقلابية. ينتج عن اضطراب بنوي وأو وظيفي في القلب يعيق امتلاء البطين أو قذفه للدم إلى الدوران الجهازى، أي هو فشل في تلبية المتطلبات الجهازية من الدوران. يشكّل المرحلة النهائية للعديد من الأمراض القلبية الوعائية، نسبة الوفيات فيه عالية وكذلك الحمل الاقتصادي عالٍ [1-2] حيث يُعتبر السبب الأساسي للوفيات والاستشفاء عالمياً لذلك يشغل قسماً هاماً من تكاليف الرعاية الصحية. ازداد معدل انتشاره خلال آخر ثلاثين سنة، وما يزال السبب الأشيع لعود الاستشفاء [1-2]. يمكن للعديد من الأمراض أن تسبب قصور قلب، وتعدّل إمرضية etiology قصور القلب خطة العلاج جزئياً، إلا أن معظم التوصيات العلاجية تعتمد على وجود قصور القلب بغض النظر عن سببه. يمكن أن ينقص قصور القلب السعة الوظيفية functional capacity للمريض بشدة، كما أنه

يزيد خطر الوفاة. من المهم جداً تشخيصه وعلاجه بشكل فعال وذلك لمنع الاستشفاءات المتكررة، تحسين نوعية الحياة، وتحسين إنذار المريض prognosis، لذا كان من الضروري استكشاف مشعرات سريرية ملائمة للمساعدة في تحديد المرضى ذوي الإنذار الأسوأ وعلاجهم بالشكل الأمثل.

#### هدف البحث:

إن الهدف الأساسي من البحث هو تسليط الضوء على دور الخلايا الالتهابية في قصور القلب الاحتقاني، وتحري دور تعداد المفاويات المطلق ALC في التنبؤ بالإنذار لدى هؤلاء المرضى، ما يمكننا من استخدام تحليل مخبري ذو تكلفة قليلة لمسح screen هؤلاء المرضى بحثاً عن المرضى عاليي الخطورة.

#### مواد وطرق البحث:

#### عينة الدراسة:

شملت عينة البحث 57 مريضاً من مرضى استشفاء قصور القلب الاحتقاني المقبولين ضمن الشعبة الداخلية القلبية أو ضمن العناية القلبية CCU في مستشفى اللاذقية الجامعي بين أيلول عام 2023 وتشرين الثاني عام 2024 والمحققين معايير الاشتمال في البحث.

#### تصميم الدراسة:

دراسة حشدية تحليلية مستقبلية (Analytical cohort Study (Prospective).

#### معايير الاشتمال:

المرضى الذين قُبلوا في مستشفى اللاذقية الجامعي يتفاحم قصور قلب احتقاني، وذلك سواءً في الشعبة القلبية أو في العناية القلبية.

#### معايير الاستبعاد:

- من لديهم آفة دموية.
- من لديهم سرطان فعّال أو سابق.
- من لديهم نقائل ورمية لنقي العظام.
- من لديهم إنتان فعّال.
- من لديهم داء التهابي مزمن.
- من لديهم قصور بطين أيمن بدئي.
- وجود حمل.
- من لديهم داء مناعي ذاتي.
- المعالجون بالقشرانيات السكرية خلال الثلاثة أشهر الأخيرة.

#### طريقة الدراسة:

تم استجواب المرضى المشاركين وفحصهم فحصاً سريرياً كاملاً، كما تم إجراء تعداد الدم الكامل CBC في المخبر المركزي لمستشفى اللاذقية الجامعي وذلك عند القبول وقبل التخريج من المستشفى. تم تسجيل جنس كل مريض وعمره وسوابقه المرضية (الداء السكري، ارتفاع التوتر الشرياني، والداء الشرياني الإكليلي)، كما تم تحديد الصف الوظيفي functional class لكل مريض قبل أسبوع من الاستشفاء، وذلك حسب جمعية نيويورك لأمراض القلب NYHA. تم كذلك تسجيل مدة الاستشفاء LOS لكل مريض، وتم اعتبارها مطوّلة إذا كانت أكثر من 5 أيام.

تم تسجيل الاختلاطات الحاصلة أثناء فترة الاستشفاء متمثلةً باللانظميات (وتم تصنيف اللانظميات لـ رجفان أذيني، نوب تسرع فوق بطيني SVT، تسرعات بطينية، رجفان بطيني، خوارج انقباض أذينية، خوارج انقباض بطينية، بطء جيبى، وحصار قلب) وحدوث صدمة قلبية أثناء الاستشفاء وحدوث الوفاة أثناء الاستشفاء.

تم إجراء إيكو قلب عبر جدار الصدر وتقييم الوظيفة الانقباضية والوظيفة الانبساطية للبطن الأيسر حسب توصيات الجمعية الأميركية لإيكو القلب. حيث تم إجراء إيكو قلب ثنائي الأبعاد 2D، M-mode، Pulse-wave Doppler، و Color flow Doppler باستخدام جهاز إيكو القلب الموجود في مستشفى اللاذقية الجامعي من نوع Siemens Acuson  $\times 300$  Premium، وتقييم الوظيفة الانقباضية بحساب الجزء المقذوف (EF%) باستخدام طريقة سيمبسون المعدلة، ومن ثم تقييم الوظيفة الانبساطية بطريقة الجريان عبر التاجي، وتم تقسيم سوء الوظيفة الانبساطية إلى 3 درجات بحسب الشدة من I إلى III باستخدام المشعرات التالية: النسبة (E/A)، زمن الانبساط اسوي الحجم (IVRT)، سرعة الموجة 'e' الحاجزية والوحشية، والنسبة (E/e')، ومشعر حجم الأذينة اليسرى LAVI، والسرعة القصوى لموجة مثلث الشرف  $TRV_{max}$ ، حسب توصيات الجمعية الأميركية لإيكو القلب ASE.

كما تم تقييم وظيفة البطين الأيمن بقياس الـ TAPSE، الذي يشير إلى مدى الحركة الطولية لحلقة الصمام مثلث الشرف أثناء انقباض البطين الأيمن، حيث تُقاس بوضع مؤشر الـ M-Mode على الجزء الوحشي من حلقة الصمام مثلث الشرف ومن ثم قياس المسافة التي تتزاحها هذه الحلقة. وقيمتها الطبيعية أكثر من 17 ملم.

تم تقييم مشعرات الاحتقان الصدمية المتمثلة بقطر الوريد الأجوف السفلي ومشعر نبضان وريد الباب PVPI، وذلك عند القبول وقبل التخريج (أي بعد استقرار الحالة السريرية للمريض، والعلاج المزيل للاحتقان بالمدرات البولية).

يملك قطر الوريد الأجوف السفلي حساسية جيدة للاحتقان الوريدي الجهازي حيث يوجد تناسب

correlation جيد بينه وبين ضغط الأذينة اليمنى RAP. يتم قياسه بالنافذة تحت القص، حوالي 2 سم تحت اتصاله بالأذينة اليمنى. قيمته الطبيعية أقل من 2.1 سم مع انخماص أكثر من 50% مع الشهييق.

كما تم استخدام مشعر نبضان وريد الباب PVPI، والذي أثبتت فائدته كمؤشر على احتقان وريد الباب وبالتالي الاحتقان الجهازى، كما أنه مؤشر على اضطراب وظيفة البطين الأيمن. يُحسب مشعر نبضان وريد الباب بالمعادلة التالية: [(السرعة القصوى  $V_{max}$  - السرعة الدنيا  $V_{min}$ ) / السرعة القصوى  $V_{max}$ ]، حيث تشير الـ  $V_{max}$  للسرعة القصوى للجريان عبر وريد الباب، وتشير الـ  $V_{min}$  للسرعة الدنيا للجريان عبر وريد الباب، ويُعتبر طبيعياً عندما يكون أقل من 30% ونعتبر بوجود احتقان عندما يكون أكبر أو يساوي 50%.

تم تقسيم المرضى لثلاث مجموعات وذلك حسب تعداد اللمفاويات المطلق ALC عند القبول في المستشفى، تشمل المجموعة الأولى المرضى ذوي تعداد اللمفاويات المطلق الطبيعي أي الأكثر من 1500 خلية/ملم<sup>3</sup>، بينما تشمل المجموعة الثانية المرضى ذوي تعداد اللمفاويات المطلق المنخفض أي بين 1000 و 1500 خلية/ملم<sup>3</sup>، أما المجموعة الثالثة فتشمل المرضى ذوي تعداد اللمفاويات المطلق المنخفض بشدة أي الأقل من 1000 خلية/ملم<sup>3</sup>، علماً أن نقص اللمفاويات يُعرّف بتعداد لمفاويات مطلق أقل من 1500 خلية/ملم<sup>3</sup>.

تمت متابعة المرضى أثناء فترة الاستشفاء وتسجيل الاختلالات الحاصلة لديهم وعلاقتها بتعداد اللمفاويات المطلق عند القبول، ومتابعة تحسن تعداد اللمفاويات المطلق أثناء فترة الاستشفاء، كما تمت متابعة العلاقة بين تعداد اللمفاويات المطلق ومشعرات الاحتقان الصدوية (قطر الوريد الأجويف السفلي IVC diameter ومشعر نبضان وريد الباب PVPI) عند القبول وعند التخريج.

كانت النتائج الأولية primary outcomes هي الوفاة لأي سبب، أما النتائج الثانوية secondary outcomes فقد كانت: مدة الاستشفاء والاختلالات أثناء الاستشفاء.

## الدراسة الإحصائية Statistical Study:

### 1- إحصاء وصفي Descriptive Statistics:

- التكرارات والنسب المئوية للمتغيرات النوعية.
- مقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت للمتغيرات الكمية.

### 2- إحصاء استدلالي Inferential Statistics:

- اختبار One Way Anova لدراسة فروقات المتوسطات بين أكثر من مجموعتين مستقلتين.
- اختبار chi-square لدراسة العلاقات بين المتغيرات النوعية.
- معامل الارتباط Pearson Correlation لدراسة الارتباط بين المتغيرات الكمية.
- رسم منحنى Receiver Operation Characteristic (ROC Curve) لتحديد قدرة تعداد اللفأويات المطلق عند القبول في التنبؤ بحدوث لانظميات وكذلك في التنبؤ في الوفاة، وتم الاعتماد على المساحة تحت المنحنى Area Under the Curve (AUC) حيث تكون درجة الدقة عالية عندما تكون بين 0.9-1، واعتُبرت النتائج هامة إحصائياً مع  $p\text{-value} < 5\%$ .
- تم اعتماد برنامج IBM SPSS statistics (v.25) لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

## النتائج:

### الخصائص القاعدية:

أُجريت الدراسة الحالية على 57 مريضاً، حيث تمت متابعتهم أثناء فترة الاستشفاء. دُكرت كلاً من الخصائص الديموغرافية القاعدية، النتائج المخبرية عند القبول وقبل التخريج، الصف الوظيفي لكل مريض قبل أسبوع من الاستشفاء وذلك حسب جمعية نيويورك لأمراض القلب NYHA، والخصائص الصدوية عند القبول وقبل التخريج وذلك في الجدول (1).

كان المرضى من الذكور بنسبة 56.1% (32 مريضاً)، بعمر وسطي  $61.5 \pm 17.6$  سنة. كان لدى نصف المرضى تقريباً داء شرياني إكليلي CAD، وكان لدى 66.7% منهم داء سكري، و 64.9% كان لديهم فرط توتر شرياني. كانت الغلبة للصف الوظيفي NYHA III (52.6%)، وكان الجزء المقذوف الوسطي للبطين الأيسر  $39.19 \pm 6.55$  mean LVEF%. كان تعداد اللقاويات المطلق الوسطي عند القبول  $1064.8 \pm 474.3$  خلية/ملم<sup>3</sup>، وكان 75.4% (n = 43) من المرضى المدروسين لديهم تعداد لمقاويات مطلق أقل من الحد الأدنى الطبيعي (والذي اعتبرناه في الدراسة الحالية 1500 خلية/ملم<sup>3</sup>). كان التعداد الوسطي للمقاويات في المجموعة الأولى  $1812 \pm 224.1$  خلية/ملم<sup>3</sup>، وفي المجموعة الثانية  $1099.11 \pm 73.5$  خلية/ملم<sup>3</sup>، وفي المجموعة الثالثة  $748.17 \pm 142.1$  خلية/ملم<sup>3</sup>.

**الخصائص السريرية والمخبرية والصدوية تبعاً لمجموعات اللقاويات عند القبول: (الجدول**

**(1)**

كان المرضى ذوي التعداد المنخفض بشدة (المجموعة الثالثة) أكبر سناً (العمر  $70.44 \pm 5.5$  سنة مقارنة بـ  $67 \pm 6.7$  سنة في المجموعة الثانية و  $61.14 \pm 4.7$  في المجموعة الأولى)، مع  $p\text{-value} = 0.0001$ . كما كان قصور القلب لديهم أشد وإمراضياتهم أكثر مقارنةً بمرضى المجموعتين الثانية والأولى، حيث كانت نسبة الداء السكري (79.4%) والداء الشرياني الإكليلي (82.4%) لديهم أعلى من مرضى المجموعتين الثانية (66.7%) و الأولى (11.1%) على الترتيب) والأولى (0% و 0% على الترتيب)، مع  $p\text{-value} = 0.0001$ . بالإضافة لذلك كان لمرضى المجموعة الثالثة LVEF أقل مقارنةً بالمجموعتين الثانية والأولى ( $35.44 \pm 5.3$  مقارنةً بـ  $42.44 \pm 4.9$  وبـ  $46.21 \pm 0.9$  على الترتيب مع  $p\text{-value} = 0.0001$ )، ووظيفة بطين أيمن أسوأ (حيث كانت الـ TAPSE  $14.05 \pm 1.2$  ملم مقارنةً بـ  $16.22 \pm 0.4$  ملم وبـ  $19.14 \pm 1.09$  ملم على الترتيب مع  $p\text{-value} =$

(0.0001)، وصف وظيفي أعلى تبعاً لـ NYHA (حيث كانت نسبة NYHA IV 17.6% و نسبة NYHA III 79.4% في المجموعة الثالثة مقارنةً بـ 0% و 33.3% على الترتيب في المجموعة الثانية و 0% و 0% على الترتيب في المجموعة الأولى مع  $p\text{-value} = 0.0001$ )، ودرجة أعلى من سوء الوظيفة الانبساطية (حيث كانت من الدرجة الثالثة عند 82.4% من مرضى المجموعة الثالثة مقارنةً بـ 11.1% من مرضى المجموعة الثانية و 0% من مرضى المجموعة الأولى مع  $p\text{-value} = 0.0001$ )، ومشعر نبضان وريد الباب PVPI أعلى ( $7.2 \pm 65.32\%$  مقارنةً بـ  $5.6 \pm 55.22\%$  و  $1.6 \pm 25.5\%$  على الترتيب).

#### تعداد اللمفاويات القاعدي (عند القبول):

لوحظ وجود تناسب هام بين تعداد اللمفاويات المنخفض بشدة (المجموعة الثالثة) وكلاً من: العمر، والإمراضيات المرافقة (خاصةً الداء السكري والداء الشرياني الإكليلي، كما ذكرنا)، والصف الوظيفي تبعاً لـ NYHA، والجزء المقذوف للبطين الأيسر LVEF، وسوء الوظيفة الانبساطية، ومشعرات الاحتقان الصدوية، وسوء وظيفة البطين الأيمن، ومدة الاستشفاء. كل الـ p-values أقل من 0.05.

تم إجراء معامل بيرسون بين مشعرات الاحتقان الصدوية وتعداد اللمفاويات المطلق عند القبول (الجدول 2)، حيث كان الـ PVPI عند القبول متناسباً بشكل هام مع تعداد اللمفاويات (معامل بيرسون = -0.94 مع  $p\text{-value} = 0.0001$ ). كما كان قطر الوريد الأجوف السفلي أيضاً متناسباً بشكل هام مع تعداد اللمفاويات (معامل بيرسون = -0.92 مع  $p\text{-value} = 0.0001$ ).

تغيرات تعداد اللمفاويات ومشعرات الاحتقان أثناء الاستشفاء:

تمت إعادة تقييم تعداد اللمفاويات عند المرضى قبل التخريج، لوحظت زيادة في تعداد اللمفاويات عند كل المرضى بعد العلاج المزيل للاحتقان (المدرات البولية).

كان تعداد اللمفاويات الوسطي عند التخريج عند مرضى المجموعة الثالثة  $1200.30 \pm 115.1$  خلية/ملم<sup>3</sup>، وعند مرضى المجموعة الثانية  $1553.66 \pm 219.3$  خلية/ملم<sup>3</sup>، وعند مرضى المجموعة الأولى  $2074.78 \pm 220.8$  خلية/ملم<sup>3</sup>.

وُجد أن ارتفاع تعداد اللمفاويات عند مرضى المجموعتين الأولى والثانية كان أكبر وأوضح مقارنةً بمرضى المجموعة الثالثة.

كذلك تم إجراء معامل بيرسون بين مشعرات الاحتقان الصدوية وتعداد اللمفاويات المطلق عند التخريج (الجدول 2)، حيث كان الـ PVPI عند التخريج متناسباً بشكل هام مع تعداد اللمفاويات (معامل بيرسون = 0.81 - مع  $p\text{-value} = 0.0001$ ). كما كان قطر الوريد الأجوف السفلي متناسباً أيضاً بشكل هام مع تعداد اللمفاويات (معامل بيرسون = 0.80 - مع  $p\text{-value} = 0.0001$ ).

#### النتائج الأولية والثانوية:

توفي 4 مرضى أثناء فترة الاستشفاء (بنسبة 7.01% من إجمالي مرضى الدراسة)، كانت كل الوفيات من ضمن المجموعة الثالثة، ولم تحدث أي وفاة ضمن المجموعة الأولى والثانية، مع  $p\text{-value} = 0.2$ .

كان لدى مرضى المجموعة الثالثة سير سريري أسوأ أثناء فترة الاستشفاء، كما كانت مدة استشفائهم أطول كما ذكرنا، وكانت الاختلاطات أثناء الاستشفاء أكثر لديهم.

لوحظ أن أشيع اختلاط كان اللانظميات أثناء الاستشفاء (خاصة الرجفان الأذيني وخارج الانقباض البطينية)، ثاني أشيع اختلاط كان الصدمة القلبية.

كانت هذه الاختلاطات أقل بشكل هام عند مرضى المجموعتين الأولى والثانية مقارنةً بمرضى المجموعة الثالثة.

كانت القيمة الحدية لتعداد المفاويات المطلق لحدوث اللانظميات 998.5 خلية/ملم<sup>3</sup>، و لحدوث الوفاة 568 خلية/ملم<sup>3</sup>. (الشكل 1 و 2)

**الجدول (1):** الخصائص الديموغرافية والسريرية القاعدية للمرضى حسب تعداد المفاويات المطلق عند القبول.

Variable	All patients	ALC > 1500	ALC = 1000-1500	ALC < 1000	p value
الجنس:					
ذكر	32(56.1%)	7(50%)	6(66.7%)	19(55.9%)	0.7
أنثى	25(43.9%)	7(50%)	3(33.3%)	15(44.1%)	
العمر (سنة):					0.0001
< 60	9(15.8%)	7(50%)	1(11.1%)	1(2.9%)	
60-70	29(50.9%)	7(50%)	5(55.6%)	17(50%)	
> 70	19(33.3%)	0(100%)	3(33.3%)	16(47.1%)	
Mean ± SD	67.6±6.7	61.14 ± 4.7	67 ± 6.7	70.44 ± 5.5	
الإمراضيات المرافقة					
فرط التوتر الشرياني	37(64.9%)	4(28.6%)	8(88.9%)	25(73.5%)	0.003
الداء السكري	38(66.7%)	5(35.7%)	6(66.7%)	27(79.4%)	0.01
الداء الشرياني الإكلبي	29(50.9%)	0(0%)	1(11.1%)	28(82.4%)	0.0001
الصف الوظيفي حسب NYHA					
II	21(36.8%)	14(100%)	6(66.7%)	1(2.9%)	0.0001
III	30(52.6%)	0(0%)	3(33.3%)	27(79.4%)	0.0001
IV	6(10.5%)	0(0%)	0(0%)	6(17.6%)	0.0001

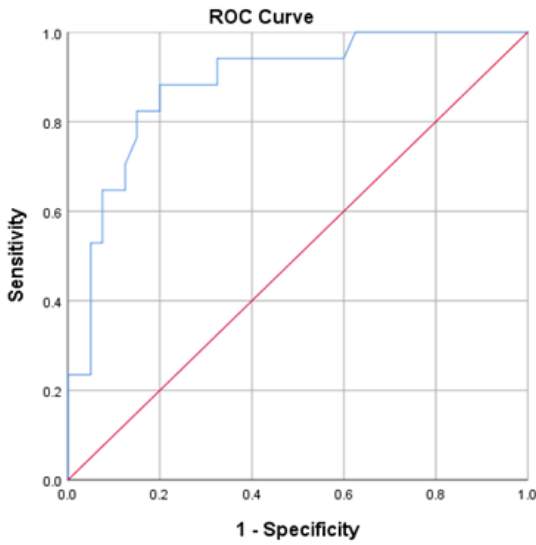
تعداد الكريات البيض عند القبول (خلية/ملم <sup>3</sup> ) Mean ± SD	10769.8± 2741.2	6776.85± 567.8	10508.33 ±1007.8	12483.20 ±1603.4	0.0001
تعداد اللمفاويات المطلق عند القبول (خلية/ملم <sup>3</sup> ) Mean ± SD	1064.8±4 74.3	1812±224 .1	1099.11± 73.5	748.17±1 42.1	0.0001
الخصائص الصدوية  EF % (Mean ± SD)	39.19 ± 6.55	46.21 ± 0.9	42.44 ± 4.9	35.44 ± 5.3	0.0001
سوء وظيفة انبساطية درجة أولى	4 (7%)	4(28.6%)	0(0%)	0(0%)	0.0001
سوء وظيفة انبساطية درجة ثانية	24 (42.1%)	10 (71.4%)	8(88.9%)	6(17.6%)	0.0001
سوء وظيفة انبساطية درجة ثالثة	29 (50.9%)	0(0%)	1(11.1%)	28(82.4%)	0.0001
TAPSE (ملم)	15.64 ± 2.43	19.14 ± 1.09	16.22 ± 0.4	14.05 ± 1.2	0.0001
قطر الوريد الأجوف السفلي عند القبول (سم)	2.44 ± 0.4	1.8 ± 0.09	2.47 ± 0.1	2.69 ± 0.1	0.0001
PVPI عند القبول (%)	53.94 ± 17.82	25.5 ± 1.6	55.22 ± 5.6	65.32 ±7.2	0.0001
قطر الوريد الأجوف السفلي عند التخريج (سم)	1.78 ± 0.57	1.52 ± 0.1	1.8 ± 0.2	2.13 ± 0.1	0.0001
PVPI عند التخريج (%)	32.4 ± 13.48	22.64 ± 1.4	29.44 ± 5.6	42.16 ± 7.03	0.0001
مدة الاستشفاء مطوّلة	38(66.6%)	0(0%)	4(44.4%)	34(100%)	0.0001
غير مطوّلة	19(33.3%)	14(100%)	5(55.6%)	0(0%)	

دراسة المفارويات كمشعر إنذاري في قصور القلب الاحتقاني

تعداد المفارويات المطلق عند التخريج (خلية/ملم <sup>3</sup> ) Mean ± SD	1491.3±4 10	2074.78± 220.8	1553.66± 219.3	1200.30± 115.1	0.0001
الاختلاطات أثناء الاستشفاء الرجفان الأذيني	26 (45.61%)	3(21.4%)	1(16.7%)	21(61.8%)	0.01
خوارج الانقباض الأذينية	17 (29.82%)	3(21.4%)	1(11.1%)	13(38.2%)	0.2
خوارج الانقباض البطينية	22 (38.59%)	1(7.1%)	3(33.3%)	17(50%)	0.01
التسرع فوق البطينية	5(8.77%)	0(0%)	1(11.1%)	4(11.8%)	0.4
التسرع البطيني	5(8.77%)	0(0%)	0(0%)	5(14.7%)	0.1
الرجفان البطيني	2(3.5%)	0(0%)	1(11.1%)	1(2.9%)	0.3
بطء القلب الجيبي	6(10.52%)	0(0%)	0(0%)	6(17.6%)	0.1
حصار القلب	3(5.26%)	0(0%)	0(0%)	3(8.8%)	0.3
الصدمة القلبية	15 (26.31%)	0(0%)	0(0%)	15(44.1%)	0.001
الموت	4(7.01%)	0(0%)	0(0%)	4(11.8%)	0.2

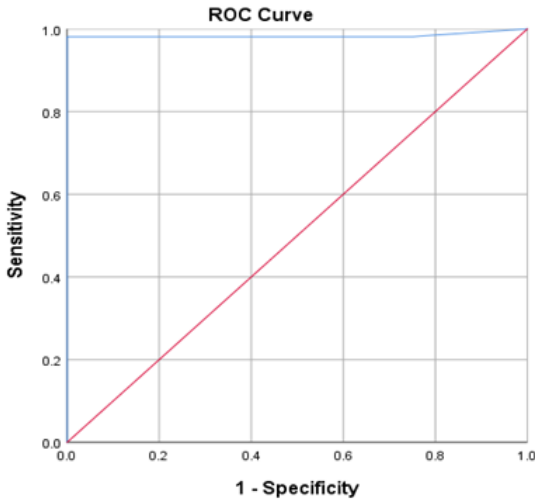
الجدول (2): معامل ارتباط بيرسون بين مشعرات الاحتقان الصدوية وتعداد المفارويات المطلق عند القبول وقبل التخريج.

مشعرات الاحتقان الصدوية	معامل بيرسون	P value
قطر الوريد الأجوف السفلي عند القبول (سم)	-0.92	0.0001
PVPI عند القبول (%)	-0.94	0.0001
قطر الوريد الأجوف السفلي قبل التخريج (سم)	-0.80	0.0001
PVPI قبل التخريج (%)	-0.81	0.0001



**AUC= 0.88 [0.80 – 0.97]**  
**P-value= 0.0001**  
**Sensitivity= 90.5% [81-95]**  
**Specificity= 88.9% [79-93]**  
**Cut Off= 998.5 cells/mm<sup>3</sup>**

الشكل (1): مخطط يمثل منحنى ROC لقيم تعداد اللمفاويات المطلق عند القبول للتنبؤ بحدوث لانظميات.



**AUC= 0.98 [0.86 – 1]**  
**P-value= 0.0001**  
**Sensitivity= 98.1% [89-100]**  
**Specificity= 100% [91-100]**  
**Cut Off= 568 cells/mm<sup>3</sup>**

الشكل (2): مخطط يمثل منحنى ROC لقيم تعداد للمفاويات المطلق عند القبول للتنبؤ بحدوث الوفاة.

### المناقشة:

يشكل قصور القلب الاحتقاني CHF المرحلة النهائية للعديد من الأمراض القلبية الوعائية، حيث أنه يمكن أن ينقص السعة الوظيفية functional capacity للمريض بشدة، كما أن نسبة الوفيات فيه عالية والحمل الاقتصادي عالٍ. [1-2] يُعتبر السبب الأساسي للوفيات والاستشفاء عالمياً لذلك يشغل قسماً هاماً من تكاليف الرعاية الصحية.

ازداد معدل انتشاره خلال آخر ثلاثين سنة، ومايزال السبب الأشيع لعود الاستشفاء. [1-2] لهذا فمن المهم جداً تشخيصه وعلاجه بشكل فعال وذلك لمنع الاستشفاءات المتكررة، تحسين نوعية الحياة، وتحسين إنذار المريض prognosis.

اقترحت عدّة آليات لتفسير نقص للمفاويات الحاصل في قصور القلب وربطه بسوء الإنذار، منها:

- دور كورتيزول المصل [3] والكاتيكول أمينات [4].
- انتشار redistribution للمفاويات في القلب المُلتهب وفي كل أنحاء الجسم. [5]
- تثبيط نقي العظام بالسيتوكينات [6] وجذور الأوكسجين التفاعلية ROS.
- قصر عمر للمفاويات بسبب الإجهاد التأكسدي.
- استهلاك للمفاويات أثناء الدفاع.
- خسارة للمفاويات عبر الأمعاء.
- التمدد الحاصل في حجم الدم في حالة الاحتقان، وبالتالي حدوث انخفاض نسبي في تعداد للمفاويات.

- دور المحور المعوي القلبي Gut-Heart Axis وعسر الحيوية dysbiosis.<sup>[7,8]</sup>

إن قصور القلب هو متلازمة سريرية التهابية متطورة تنتهي بالموت، وتتصف باضطرابات هيموديناميكية، عصبية هرمونية واستقلابية.

حيث أظهرت معايرة المشعرات الالتهابية عند مرضى قصور القلب الانقباضي (سواءً أكان إقفارياً أم غير إقفاري) ارتفاعاً في السيتوكينات الالتهابية المؤهبة للالتهاب pro-inflammatory (كـ TNF- $\alpha$  و IL-1 و IL-6 و galectin 3 و TNF receptor 1 و TNF receptor 2) أثناء تطور قصور القلب، وهذا ما يدعم فرضية أن الالتهاب يلعب دوراً هاماً في قصور القلب.<sup>[9]</sup> وقد أظهر مرضى قصور القلب الذين لديهم ارتفاع في تراكيز الـ TNF- $\alpha$  وفيات أعلى بشكل واضح.

تُظهر الدراسات أن الخلايا المناعية المقيمة resident والمُجنّدة recruited تلعب دوراً في الأذية القلبية، وتكون موجودة في النسيج القلبية باكراً أثناء المرض.<sup>[10]</sup> تفعل الخلايا المناعية المقيمة والمرتشحة بدايةً السبل الالتهابية/المُصلحة reparative، ويحدد التوازن النسبي بين السبل الالتهابية المرضية والعمليات المُصلحة للنسج (الالتهاب الفيزيولوجي) سير تطور قصور القلب.

تنظّم الخلايا المناعية استجابات الخلايا العضلية القلبية والخلايا غير القلبية أثناء إعادة القولية المُعابة. لا تعدّل هذه الخلايا وظيفة الخلايا العضلية القلبية فحسب وإنما أيضاً استجابات الأذية المتضمنة إنتاج الندبة والتليف الخلالي، والتي تؤثر على الوظيفة القلبية.

إذاً يلعب الجهاز المناعي بكل مكوناته دوراً هاماً للغاية في بدء وتطور قصور القلب الاحتقاني، وغالباً ما يتم إهمال قيم اللمفاويات عند تقييم مريض قصور القلب الاحتقاني، رغم سهولة

الحصول عليها وكلفتها المنخفضة، حيث هدف هذا البحث لدراسة دور الجهاز المناعي بشكل عام واللمفاويات بشكل خاص في قصور القلب الاحتقاني وعلاقتها بالإندثار، وذلك لتقديم الرعاية الصحية المثلى لهؤلاء المرضى وتحسين نتائجهم وإنذارهم.

درس البحث الحالي العلاقة بين تعداد اللفوايات المطلق عند القبول في المستشفى ومشعرات الاحتقان الصدوية متمثلةً بقطر الوريد الأجوف السفلي ومشعر نبضان وريد الباب PVPI، حيث لوحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعات البحث فيما يتعلق بمشعرات الاحتقان الصدوية.

تم - كما ذكرنا - تصنيف قصور القلب في السنوات الأخيرة بأنه متلازمة التهابية مع تفعيل مناعي [11]، بالفعل تمت ملاحظة وجود تبدلات وظيفية في الخلايا وحيدة النواة المحيطة في الحالات المتقدمة من قصور القلب، الأمر الذي يشير لوجود تفعيل مزمن للفاويات والوحدات بفعل المستويات العالية من السيتوكينات [11,12]. أحد أهم متواسطات هذا التفعيل المناعي الالتهابي - خاصة أثناء حالات انكسار معاوضة قصور القلب - هو انتقال الذايفانات الداخلية الجرثومية endotoxins بسبب تكاثر الجراثيم المعوية.

حيث ينتقل ضغط الأذينة اليسرى المرتفع عند مرضى قصور البطين الأيسر إلى الأوردة الرئوية، ويسبب عند إزمانه ارتفاعاً في التوتر الرئوي. يشكل هذا الارتفاع في التوتر الرئوي عبئاً على البطين الأيمن، الذي يصبح قاصراً مع تقدم المرض، فيتطور قصور كلا البطينين bi-ventricular failure.

وهذا ما وجدناه عند مرضى الدراسة الحالية حيث لاحظنا وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعات البحث فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لـ TAPSE.

يزداد الضغط الهيدروستاتيكي الوريدي بدايةً عند هؤلاء المرضى ما يساهم في رشح السوائل خارج الوريدات، لاحقاً يقل الضغط الغرواني أيضاً بالإضافة لارتفاع الضغط الهيدروستاتيكي وهذا ما يفاقم الوذمات.

يؤدي بدوره ارتفاع الضغوط الوريدية المركزية عند هؤلاء المرضى لارتفاع الضغوط ضمن الأوردة الحشوية وأهمها وريد الباب - والذي يتكون من التقاء الوريد المساريقي العلوي والسفلي والوريد الطحالي - ما يؤدي لحدوث احتقان معوي.

يؤدي الاحتقان المعوي لأمرين :

- أولهما هو زيادة النفاذية المعوية gut permeability للمايكروبيوتا الموجودة في الأمعاء

بسبب توسع الثقوب pores بين الخلايا المعوية نتيجة الوذمة المعوية، والنتيجة انتقال هذه العضويات إلى الدوران.<sup>[13]</sup>

- أما الأمر الثاني فهو نقص الإرواء المعوي ما يؤدي لإقفار مخاطي mucosal ischemia وبالتالي زيادة نمو المايكروبيوتا أو ما يُدعى بعُسر الحيوية dysbiosis.<sup>[14]</sup>

ويؤدي هذان الأمران لحدوث اضطراب في المايكروبيوتا المعوية وزيادة انتقال translocation هذه العضويات الدقيقة وانتقال ذيفاناتها الداخلية (ومنها الليببوليسكارايد LPS) إلى الدوران (بالتالي حدوث endotoxemia) كما تنتقل مستقبلاتها كالـ TMAO، وهذا يؤدي بدوره لتفعيل الجهاز المناعي وزيادة إفراز السيتوكينات والجذور الحرة وسوء وظيفة البطانة.<sup>[30]</sup> هذه الأمور مجتمعةً تفاقم قصور القلب.

يتلو انتقال العضويات الدقيقة وذيفاناتها حدوث تفعيل للاستجابة المناعية متضمنةً إفراز السيتوكينات المؤهبة للالتهاب، وفقاً لهذه الفرضية فإن التفعيل المؤهب للالتهاب يُحرّض كنتيجة لارتباط الذيفانات الداخلية (الليببوليسكارايد المنتجة من قبل الجراثيم سلبية الغرام) مع مستقبلات الـ CD14 في الخلايا المناعية، ما يؤدي لإطلاق العامل الذواب CD14 إلى الدوران والذي يلعب كمحرض لإنتاج الـ TNF- $\alpha$  والـ IL-6 وسيتوكينات أخرى مؤهبة للالتهاب. ويعتبر الـ TNF- $\alpha$  عاملاً مهماً في نقص اللمفاويات من خلال زيادة قابليتها للموت الخلوي المبرمج.<sup>[15]</sup>

كما تؤدي زيادة عبور الجراثيم وذيفاناتها عبر الأمعاء إلى تجنيد الكريات البيض - وأهمها اللمفاويات التي تعتبر خط الدفاع الأول في الأمعاء - للدفاع عن الجسم وما ينتج عنه من استهلاكٍ لها، إضافةً إلى أن فرط إفراز السيتوكينات يؤدي لتثبيط مباشر لنقي العظام ما يؤدي لنقص إنتاج اللمفاويات.

إن المحور المعوي القلبي gut-heart axis هو مفهوم حديث يصف العلاقة ثنائية الاتجاه بين السبيل الهضمي والجهاز القلبي الوعائي.

تبين أن عُسر الحيوية الحاصل في قصور القلب يؤثر على الالتهاب الجهازى والاستجابات المناعية، حيث يؤثر بشكل خاص على وظيفة الخلايا اللمفاوية. يعتبر أحد أهم نتائج اضطراب

المعي في قصور القلب هو اضطراب تنظيم للمفارقات، والذي يساهم في اضطراب التوازن المناعي الجهازى.

يمكن أن تسبب ضغوط امتلاء البطينين المرتفعة - وما يليها من احتقان حشوي - عند مرضى قصور القلب العرضيين ذوي الصف الوظيفى تبعاً لـ NYHA الأعلى خسارة معوية مباشرة للمفارقات، ما يساهم في نقصها عند هؤلاء المرضى.<sup>[16]</sup>

ويتوافق هذا الأمر مع نتائج الدراسة الحالية، حيث وُجدت فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعات البحث المدروسة فيما يتعلق بالصف الوظيفى تبعاً لـ NYHA.

أثبتت الدراسات أن المرضى الذين لديهم نفس الاضطراب في وظيفة البطين الأيسر الانقباضية لديهم ساعات وظيفية مختلفة، حيث أُثبت أن عدم تحمل الجهد هو مؤشر على سوء الإنذار عند هؤلاء المرضى، وذلك بشكل مستقل عن الجزء المقذوف EF للبطين الأيسر.<sup>[17]</sup>

يُعتبر التفعيل المناعى إحدى ميزات قصور القلب المزمن<sup>[18]</sup>، مع وجود فرط تعبير عن السيتوكينات المؤهبة للالتهاب (كالـ TNF- $\alpha$  و الـ IL-1 و الـ IL-6) في الدوران الجهازى<sup>[19]</sup> ومحلياً في العضلية القلبية القاصرة. يساهم فرط التعبير المستمر عن المتواسطات الالتهابية في تطور التظاهرات المركزية والمحيطية لمتلازمة قصور القلب المزمن.<sup>[18,19,20]</sup>

تؤثر السيتوكينات المؤهبة للالتهاب بشكل سلبى على وظيفة البطين الأيسر، وتسبب تأثيرات قلووية سلبية، كما تسبب اضطرابات في الاستقلاب القلبى والطاقة القلبية، وتعرض حدوث إعادة قولبة قلبية.<sup>[18,21]</sup>

والنتيجة هي حدوث فرط تنسج الخلية العضلية القلبية، ونخر وموت خلوى مبرمج، وحدوث تبدلات في الـ matrix العضلى القلبى خارج الخلوى.<sup>[22]</sup>

بالإضافة لذلك يحرض تفعيل الاستجابة المناعية تطور اضطراب البطانة، وحدوث هزال wasting معمم في الجسم، وموت خلوى مبرمج للعضلات الهيكلية، والقهم في قصور القلب المزمن.<sup>[19]</sup>

تُعتبر المستويات العالية من السيتوكينات المحرّضة للالتهاب ومستقبلاتها (IL-6 والـ TNF- $\alpha$  ومستقبلات TNF الذوابة 1 و 2) متنبئاً قوياً لزيادة الوفيات عند مرضى قصور القلب المزمن، وذلك بشكل مستقل عن المشعرات الإنذارية الاعتيادية.<sup>[23,24]</sup>

كما وُجد - وبشكل مثير للاهتمام - أن للسيتوكينات المحرّضة للالتهاب تأثيرات بيولوجية متنوعة، بعضها له دور حامي للجهاز القلبي الوعائي.<sup>[25]</sup>

حيث يثبط تفعيل سبيل إشارات IL-6-gp130 الموت الخلوي المبرمج المُحدث بالـ doxorubicin، كما يزيل تفعيل الـ caspase 3<sup>[26]</sup>، ويمنع التطور من فرط التنسج القلبي لقصور القلب في مرحلة باكراً من فرط الحمل الضغطي.

من المُقترح أن سبيل إشارات IL-6-gp130 يمكن أن يكون متدخلًا في الحفاظ على الاستتباب العضلي القلبي، وذلك بكونه عنصراً من آليات معقدة يسمح بالانتقال بين فرط التنسج القلبي والحماية العضلية القلبية والإصلاح الخلوي.<sup>[27]</sup>

وُجد أيضاً أن لـ TNF- $\alpha$  تأثيرات حامية للقلب في بعض الحالات، وتشارك إشارات NF- $\kappa$ B في بعض هذه التأثيرات.<sup>[25]</sup>

تتوافق نتائج الدراسة الحالية مع الدراسات العالمية المجراة سابقاً، والتي بحثت العلاقة بين اللمفاويات والإنذار في قصور القلب.

حيث أظهرت Nadia Bouabdallaoui<sup>[28]</sup> وزملاؤها عام 2020 وجود ترافق بين مشعرات الاحتقان الصدوية واضطراب وظيفة البطين الأيمن ونقص اللمفاويات عند مرضى قصور القلب.

كما أظهر Hasan Yücel<sup>[29]</sup> وزملاؤه عام 2015 أن نقص اللمفاويات يترافق بشكل قوي مع الصنف الوظيفي تبعاً لتصنيف الجمعية الأمريكية لأمراض القلب NYHA عند مرضى قصور القلب، وذلك بشكل مستقل عن عوامل الخطر القلبية الوعائية.

بحثت Caterina Delcea<sup>[30]</sup> وزملاؤها عام 2021 في العلاقة بين نسبة العدلات على اللقفاويات والإنذار عند مرضى قصور القلب، حيث وجدوا أنه يمكن استخدام هذه النسبة كمشعر متوفر بسهولة وقليل التكلفة للتنبؤ بالإنذار عند مرضى قصور القلب المستشفين.

كما بحث Monil Majmundar<sup>[31]</sup> وزملاؤه عام 2021 في كون تعداد اللقفاويات المطلق مشعراً تنبؤياً بالوفيات وعود الاستشفاء عند مرضى قصور القلب المستشفين، ووجدوا أن نسبة الوفيات كانت أعلى لدى المرضى ذوي تعداد اللقفاويات المطلق الأقل من 1500 خلية/ملم<sup>3</sup>.

اعتُبر نقص اللقفاويات نتيجة مباشرة لارتفاع مستويات الكورتيزول والكاتيكول أمينات في المصل، والذي يحدث بسبب التنفيل الودي والإجهاد الحاصلين في قصور القلب الاحتقاني.<sup>[3,4]</sup> يترافق قصور القلب الاحتقاني مع تنفيل الجهاز العصبي الودي وجهاز الرينين أنجيوتنسين ألدوستيرون، كما يترافق مع إطلاق الببتيدات المدرة للصدويوم والإندوثيلين والسيوتوكينات والكورتيزول، يمكن أن تفعل هذه التبدلات الهرمونية العصبية المعقدة المحور الوطائي النخامي الكظري<sup>[32]</sup>، الأمر الذي يسمح للكاتيكول أمينات بتحفيز إنتاج السيوتوكينات، بشكل خاص الـ IL-6.<sup>[33]</sup>

يحفز الـ IL-6 الـ CRH الذي يقود لزيادة إفراز الكورتيزول مع مايتلوها من نقص في عدد اللقفاويات.

أكدت الدراسات أن مستويات الـ IL-6 تزداد مع التقدم بالعمر<sup>[34]</sup>، وتزداد في قصور القلب بسبب فرط إفراز الكاتيكول أمينات.<sup>[35]</sup>

هذا الانحراف في الكريات البيض باتجاه نقص اللقفاويات سببه غالباً زيادة في الموت الخلوي المبرمج لللقفاويات<sup>[36]</sup>، نقص إنتاجها وتمايزها، وإعادة توزيعها redistribution ضمن الأجهزة المكونة لللقفاويات.<sup>[37]</sup>

إضافةً لذلك تم إثبات حدوث احتجاز لللقفاويات في العقد اللقفاوية نتيجةً للتنفيل غير الطبيعي للجهاز الودي في قصور القلب.<sup>[38,39]</sup> يمكن أن يكون للتبدلات في التعديل الودي تأثيرات هامة جداً على اللقفاويات الجائلة بين الدم والنسج في قصور القلب، حيث لوحظ حدوث ارتشاح كبير

للمفاويات في العضلية القلبية عند مرضى قصور القلب، الأمر الذي يشكل سبباً من أسباب نقص للمفاويات عند هؤلاء المرضى.

كما يلعب الموت الخلوي المبرمج دوراً هاماً للغاية في حدوث نقص للمفاويات، حيث لوحظت زيادة الموت الخلوي المبرمج للمفاويات مع التقدم بالسن [40] وفي الأمراض التي يلعب فيها الالتهاب دوراً هاماً كالمتلازمة الإكليلية الحادة وقصور القلب وإنتان الدم. حيث يُفترض أن زيادة حساسية خلايا الـ  $CD_4^+$  والـ  $CD_8^+$  للموت الخلوي المبرمج المُحدث بالـ  $TNF-\alpha$  هو أحد التفسيرات الأكثر منطقية لذلك. [40]

تساهم الخلايا التائية  $CD_4^+CD_{25}^+$  النازمة  $T_{reg}$  في الحفاظ على التحمل الذاتي وتنشيط الاستجابات المناعية الشاذة أو المفرطة. [41] وقد اقترح أن فشل الخلايا التائية النازمة في ممارسة وظيفتها المنبّطة يمكن أن يحرض حالة  $Th_1/Th_2$  مؤهبة للالتهاب [42]، يليها حدوث تفعيل للجهاز المناعي بشكل مفرط، الأمر الذي يترافق مع توسع البطين الأيسر واضطراب الوظيفة الانقباضية وسوء الحالة الوظيفية للمريض. [43]

من الآليات الأخرى المقترحة لنقص للمفاويات هو تثبيط نقي العظام بالسيتوكينات وجذور الأوكسجين التفاعلية، حيث من المعروف وجود إجهاد تأكسدي في قصور القلب الاحتقاني، والذي من أهم أسبابه اضطراب المتقدرات القلبية. يؤثر الإجهاد التأكسدي بدوره بشكل سلبي على المكونات الخلوية ومنها المتقدرات، بالتالي تحصل حلقة معيبة. [41] كما يسبب الإجهاد التأكسدي قصراً في عمر للمفاويات.

على الرغم من وجود آليات عدة لنقص للمفاويات في قصور القلب إلا أنه يبدو أن زيادة الموت الخلوي المبرمج للمفاويات إحدى أهمها.

### الاستنتاجات:

إن تحديد مرضى قصور القلب ذوي الإنذار الأسوأ له أهمية كبيرة في تحسين إنذارهم على المدى البعيد، وتقليل الوفيات. أثبتت الدراسة الحالية أنه يمكن استخدام التعداد المطلق للمفاويات ALC كوسيلة غير مكلفة ومتوفرة بسهولة للتنبؤ بإنذار مرضى قصور القلب الاحتقاني.

كما وجدنا أن الالتهاب يلعب دوراً هاماً للغاية في قصور القلب، ويحثنا في العلاقة بين الأمعاء والقلب ودور المحور المعوي القلبي في تطور قصور القلب وإنذاره. خلصنا في البحث الحالي لقيمة تنبؤية للمفاويات، يمكن اعتبارها قيمة حدية لزيادة احتمالية حدوث لانظميات ووفاة عند مرضى قصور القلب، وهي تساوي 998.5 خلية/ملم<sup>3</sup> بالنسبة لللانظميات، و 568 خلية/ملم<sup>3</sup> بالنسبة للوفاة.

#### التوصيات:

- 1- الانتباه لتعداد اللمفاويات المطلق عند كل مريض لديه قصور قلب احتقاني، وتوثيق قيمته عند القبول في المستشفى، ومراقبتها أثناء فترة الاستشفاء.
- 2- مراقبة المرضى ذوي تعداد اللمفاويات المنخفض بشكل لصيق، وتقديم علاجات أكثر هجومية لهم (حسب كل حالة).
- 3- إجراء دراسات أخرى لاحقاً للتوسع في فهم المحور المعوي القلبي، وتأثيرات الأمعاء على الجهاز القلبي الوعائي، والبحث في دور مستقبلات المايكروبيوتا المعوية (كال TMAO) في قصور القلب خاصةً، وفي الأمراض القلبية الوعائية عامةً.

#### المراجع:

[1] McDonagh A. T., Metra M., et al., (2021), ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.

[2] Bui A.L., Horwich T.B., Fonarow G.C., (2011), Epidemiology and risk profile of heart failure, *Nat. Rev. Cardiol.* 8 (1) 30–41.

- [3] Yamaji M., Tsutamoto T., Kawahara C., et al., (2009), Serum cortisol as a useful predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure: The impact of oxidative stress, *Circ. Hear. Fail.* 2 (6) 608–615, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868513>.
- [4] Maisel A.S., Knowlton K.U., Fowler P., et al., (1990) Adrenergic control of circulating lymphocyte subpopulations. Effects of congestive heart failure, dynamic exercise, and terbutaline treatment, *J. Clin. Invest.* 85 (2) 462–467, <https://doi.org/10.1172/JCI114460>.
- [5] Westermann, J.; Bode, U: (1999) Distribution of activated T cells migrating through the body: a matter of life and death. *Immunol. Today*, 20, 302-6.
- [6] Hofmeister, R., et al. (1999), The role of cytokines in apoptosis of lymphocytes in congestive heart failure. *International Journal of Molecular Medicine.* 3(6), 491–494. <https://doi.org/10.3892/ijmm.3.6.491>.
- [7] Tang, W. H., Kitai, T., Hazen, S. L. (2017), Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res.* 120(7), 1183–1196. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.
- [8] Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B. J. et al. (2011), Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, 472(7341), 57– 63. doi: 10.1038/nature09922.
- [9] Sharma R., Coats AJ., Anker SD. (2000), The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: Cytokines, nitric oxide, and endothelin-1. *Int J Cardiol*;72:175-86.
- [10] Bracamonte-Baran W. and Cihakova D., (2017), “Cardiac autoimmunity: myocarditis,” *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 1003, pp. 187–221.

- [11] Fildes JE, Shaw SM, Yonan N, Williams SG. (2009), The immune system and chronic heart failure: is the heart in control? J Am Coll Cardiol;53:1013–1020.
- [12] Tamariz L, Hare JM. (2010), Inflammatory cytokines in heart failure: Roles in aetiology and utility as biomarkers. Eur Heart J;31:768–770.
- [13] Odenwald MA, Turner JR. (2017), The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? Nat Rev Gastroenterol Hepatol 14: 9–21, .  
doi:10.1038/nrgastro.2016.169.
- [14] Pasini E, Aquilani R, Testa C, Baiardi P, et al. (2016), Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. JACC Heart Fail 4: 220–227. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.009.
- [15] Gupta S., Gollapudi S., (2006), TNF-alpha-induced apoptosis in human naïve and memory CD8+ T cells in aged humans, Exp. Gerontol. 41 69–77, <https://doi.org/10.1016/j.exger.2005.10.001>.
- [16] Battin DL, Ali S, Shahbaz AU, et al. (2010), Hypoalbuminemia and lymphocytopenia in patients with decompensated biventricular failure. Am J Med Sci;339:31–5.
- [17] Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. (1993), Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. JAMA;270:1702–7.
- [18] Diwan A, Tran T, Misra A, Mann DL. (2003), Inflammatory mediators and the failing heart: a translational approach. Curr Mol Med;3:161 – 82.

- [19] Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. (1990), Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med;223:236– 41.
- [20] Shan K, Kurrelmeyer K, Seta Y, Wang F, et al. (1997), The role of cytokines in disease progression in heart failure. Curr Opin Cardiol;12:218– 23.
- [21] Valgimigli M, Curello S, Ceconi C, et al. (2001), Neurohormones, cytokines and programmed cell death in heart failure: a new paradigm for the remodeling heart. Cardiovasc Drugs Ther;15:529–37.
- [22] Yokoyama T, Nakano M, Mann DL, et al. (1997), Tumor necrosis factor-a provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. Circulation;95:1247– 52..
- [23] Torre-Amione G, Kapadia S, Mann DL, et al. (1996), Pro-inflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). J Am Coll Cardiol;27:1201– 6.
- [24] Deswal A, Petersen NJ, Mann DL, et al. (2001), Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analyses of cytokine database from the vesnarinone trial (VEST). Circulation;103:2055 –9.
- [25] Mann DL. (2003), Stress-activated cytokines and the heart: from adaptation to maladaptation. Annu Rev Physiol;65:81– 101.
- [26] Negoro S, Oh H, Tone E, et al. (2001), Glycoprotein 130 regulates cardiac myocyte survival in doxorubicin induced apoptosis through phosphatidylinositol 3-kinase/Akt phosphorylation and Bcl-xL/caspase-3 interaction. Circulation;103: 555–561.

- [27] Wollert KC, Drexler H. (2001), The role of interleukin-6 in the failing heart. Heart Fail Rev;6:95– 103.
- [28] Nadia Bouabdallaoui , Martin G Sirois , William Beaubien-Souligny , et al. (2020), Lymphocytopenia During Hospitalization for Acute Heart Failure and Its Relationship With Portal Congestion and Right Ventricular Function, J Card Fail .Dec;26(12):1043-1049. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.07.001.
- [29] Hasan Yücel, Meltem Refiker Ege, Ali Zorlu, et al. (2015), Lymphocytopenia is associated with poor NYHA functional class in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction, Turk Kardiyol Dern Ars . Jul;43(5):427-33.doi:10.5543/tkda.2015.89439.
- [30] Delcea C., Vijan A., et al. (2021), Comparative role of hematological indices for the assessment of in-hospital outcome of heart failure patients. Scand Cardiovasc J. Aug;55(4):227-236. doi: 10.1080/14017431.2021.1900595.
- [31] Majmundar M., Kansara T., et al. (2022), Absolute lymphocyte count as a predictor of mortality and readmission in heart failure hospitalization. Int J Cardiol Heart Vasc. Mar 5:39:100981. Doi :10.1016/j.ijcha.2022.100981.
- [32] Aguilera G, Kiss A, Hauger R, et al. (1992), Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during stress: role of neuropeptides and neurotransmitters. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90665-A](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90665-A).
- [33] Papanicolau DA, Wilder RL, Manolagas SC, et al. (1998), The pathophysiological roles of interleukin-6 in human disease. Ann Intern

Med;128:127-37.

[34] Hager K, Machein U, Krieger S, et al. (1994), Interleukin-6 and selected plasma proteins in healthy persons of different ages. Neurobiol Aging;15:771-2.

[35] MacGowan GA, Mann DL, Kormos RL, et al. (1997), Circulating interleukin- 6 in severe heart failure. Am J Cardiol;79:1128-31.

[36] Cioca, D.P.; Watanabe, N.; Isobe, M: (2000), Apoptosis of peripheral blood lymphocytes is induced by catecholamines. *Jpn. Heart J.*, 41, 385-98.

[37] Swirski FK, Nahrendorf M. (2013), Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. Science;339:161–6.

[38] Nakai A, Hayano Y, Furuta F, et al. (2014), Control of lymphocyte egress from lymph nodes through beta2-adrenergic receptors. J Exp Med;211:2583–98.

[39] Suzuki K, Hayano Y, et al. (2016), Adrenergic control of the adaptive immune response by diurnal lymphocyte recirculation through lymph nodes. J Exp Med;213:2567–74..

[40] Gupta, S.; Agrawal, A.; et al.: (2006), A paradox of immunodeficiency and inflammation in human aging: lessons learned from apoptosis. Immun. Ageing., 2006, 3, 5.

[41] Aimo A., Castiglione V., et al. (2020), Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to

therapeutic strategies. European Journal of Preventive Cardiology, DOI: 10.1177/2047487319870344.

[42] Caliguri, G.; Nicoletti, A: (2006), Lymphocytes responses in acute coronary syndromes: lack of regulation spawns deviant behaviour. *Eur. Heart J.*, 27, 2485-6.

[43] Cheng, X.; Liao, Y.H.;et al.: (2005), TH1/TH2 functional imbalance after acute myocardial infarction: coronary arterial inflammation or myocardial inflammation. *J. Clin. Immunol.*, 25, 246- 53. DOI: 10.1007/s10875-005-4088-0.