Коронавируст халдвар (COVID-19)-ын үеийн цус бүлэгнэлтийн алдагдал (Зөвлөгөө сургалт)

А.Отгонбат[1], Н.Оюундэлгэр[1], О.Пүрэвжал[1], Н.Мөнх-Учрал[1], Ц.Одгэрэл[1]

[1]АШУҮИС, АУС, Цус судлалын тэнхим
otgonbat.a@mnums.edu.mn

Дэлхий дахинд цар тахал болсон Ковид-19 халдварт өвчин Монгол улсад тархаж, 2020-12-17-ны өдрийн байдлаар манай улсад 923 батлагдсан тохиолдол бүртгэгдээд байна[1]. Ковидын халдвар бүртгэгдсэн цаг мөчөөс эхлэн уг эмгэгийн эмнэлзүй, хүндрэл, нас баралтанд хүргэж буй шалтгаан эмгэг жамыг тайлбарласан олон судалгаа хэвлэгдсээр байна. Хятадын экспертүүдийн дүгнэлтээр уг халдварын эмнэлзүйн хүнд хэлбэрийн үед амьсгалын цочмог дистресс хам шинж үүсэхийн зэрэгцээ цус бүлэгнэмтгий хэлбэрийн коагулопати илэрч байгааг судлаачид бичжээ[2-4]. Нинг Танг, Денжу Ли нарын зэрэг Хятадын Вухан хотын Тонгжи эмнэлгийн эрдэмтдийн судалгаагаар Ковид-19 халдварын улмаас нас барагсдын 71.4%-д нь судсан дотор цус түгмэл хам шинж (СДЦТХШ)-ийн хүндрэл илэрч байсан бол эмнэлзүйн хөнгөн явцтай хэлбэрээр өвчлөгсдийн 0.6%-д нь уг хам шинж илэрч байжээ[5].

Америкийн Цус судлалын нийгэмлэгээс гаргасан хамгийн сүүлийн үеийн буюу 2020-12-01-ний өдрийн шинэчлэн боловсруулсан Ковид-19 халдварын үеийн цус бүлэгнэлтийн алдагдал, түүний оношлогоо, эмчилгээний талаарх мэдээллийг хүргэхээр зорилоо.

КОВИД-19 халдварын улмаас үүсэх цус бүлэгнэлтийн алдагдал буюу коагулопати гэж юу вэ? Энэ нь СДЦТБХШ-ээс ялгаатай юу?

Ковид-19 халдварын улмаас эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн өвчтөнүүдэд ажиглагдсан коагулопатинь цусандах фибриноген болон Д-димерийн түвшингийн ихсэлт, PT, aPTT-н бага зэрэг уртсалтаар илэрч, энэ нь үрэвслийн маркерын (CRP, интерлеикин-2, 7, гранулоцитийн колон сөдөөгч фактор, IP10, MCP1, MIP1A, TNF-α) эрс ихсэлт (цитокины “шуурга”)-тэй шууд хамааралтай байна. Цусан үжил, гэмтэл зэрэг шалтгаантай үүссэн илэрхий СДЦТБХШ-ээсялгаатай нь aPTT, PT-ийн үргэлжлэх хугацаа хэт урт биш, ялтсын тоо хөнгөн болон дунд зэргээр буурч (тромбоцитын тоо ~100x10^9/L) байгаа бөгөөд микроангиопати үүсч буйг баталсан лабораторийн үр дүн илрэхгүй байна[6]. Харин уг халдварын хүнд хэлбэр, олон эрхтэний дутагдалтай өвчтөнүүдэд СДЦТБХШ-ийн Гемостаз-Тромбозын Олон улсын нийгэмлэгээс (ISHT) гаргасан оношийн шалгуур үзүүлэлтийг[7] хангасан өөрчлөлтүүд тухайлбал хүндболон маш хүнд зэргийн тромбоцитопени (тромбоцитын тоо <50x10^9 /L), PT ба aPTT-ийн эрс уртсалт (хэвийн хэмжээнээс 2-3 дахин), D-dimer-ийн хэт их өсөлт, фибриноген буурах (<1.0г/л) зэрэг өөрчлөлтүүд ажиглагдаж байна[8,9]. Эдгээр илэрхий СДЦТБХШ-ээр хүндэрсэн өвчтөнд Тромбоэластографи (TEG) болон тромбоэластометр (ROTEM) багажийн шинжилгээг ашиглан оношлож байгаа боловч өдөр тутмын Ковид-19 халдварын оношлогоонд үүнийг ашиглахгүй. Тромбоэластограф (TEG) болон тромбоэластометр (ROTEM) хэмээх багажийн шинжилгээний аргууд нь ялтас эс, фибриноген, цусны бусад эсийн бүлэгнэлтэнд оролцох байдал, бичил бүлэнгийн үүсэл,эргэн хайлах хугацаа, цусны урсгалын хурд зэрэг цус бүлэгнэлтийн болон бүлэгнэлтийн эсрэг тогтолцоог зэрэг үнэлэх боломжтой цахилгаан механик дамжуулах системд суурилсан чухал шинжилгээ. Уг шинжилгээг зүрх, элэгний мэс засал, гэмтлийн үед цус алдалтыг зохицуулах зорилгоор эмнэлзүйд өргөн ашигладаг[10,11].

КОВИД-19-н улмаас СДЦТХШ-ээр хүндэрсэн тохиолдолд өвчтний тавилан ямар байх вэ?

КОВИД-19-ийн халдвар хүнд илэрч буй өвчтөнд ISTH-н оношийн шалгуурын дагуу илэрхий DIC-р хүндэрч нас барах тохиолдол уг халдварын хөнгөн хэлбэрээр өвдөж буй тохиолдлоос харьцангуй их. Тухайлбал Ковид-19-ийн халдвар бүхий өвчтөн эмнэлэгт ирэхдээ эсвэл эмчилгээний явцад цусан дах Д-димер эрс ихсэх (хэвийн хэмжээнээс 3-4 дахин) нь цусан үжил, үрэвслийн цитокины “шуурга”-ны улмаас олон эрхтний дутагдал үүсч нас баралтанд хүргэж байна[12].

КОВИД-19-н улмаас СДЦТХШ-ээр хүндэрсэн тохиолдолд лабораторийн ямар үзүүлэлтүүдийг ажиглан шинжлэх хэрэгтэй вэ?

ЦДШ дэх ялтсын тооны бууралт, коагулограм дах PT, aPTT-ийн уртсалт, фибриногений бууралт, D-dimer-н ихсэлт зэрэг үзүүлэлтийг хамгийн түрүүнд хийн хянахыг зөвлөж байна. Ялангуяа D-dimer-н ихсэлт нь КОВИД-19-ийн халдварын хүндрэлийг илтгэх ба тухайн өвчтөнд эрчимт эмчилгээг эхлэх шаардлагатайг илтгэнэ. Эмчилгээний явцад дээрх үзүүлэлтүүдийн засралтай зэрэгцэн эмнэлзүйн байдал тогтворжин сайжирсан тохиолдолд эрчимт эмчилгээг зогсоож болно[13,14].

КОВИД-19 халдварын улмаас СДЦТХШ-ээр хүндэрсэн тохиолдолд хийгдэх эмчилгээний зарчим?

Мэдээж СДЦТХШ-д хүргэж буй шалтгаант эмгэгийг эмчлэх нь нэн чухал. Тэгвэл Ковид-19-н халдварын үед цус бүлэгнэлтийн үзүүлэлтүүд хэвийн бус илэрсэн ч цус алдалт цөөн илэрч буйг өнөөдрийг хүртэлх судалгаанууд харуулсаар байна[15]. Цус, цусан бүтээгдхүүн (ЦЦБ) сэлбэлтийг зөвхөн лабораторийн шинжилгээний үр дүнд үндэслэвэл ташаа болох тул цусалдаж байгаа, цус алдах эрсдэл бүхий эмгэгтэй (артерийн даралт ихсэх, тархины судасны эмгэг, гэмтэл, мэс засал хийлгээд удаагүй байгаа, хорт хавдар, зүрхний эмгэг, чихрийн шижин, бөөрний дутагдал, элэгний дутагдал, ходоод гэдэсний цус алдалт, архаг архидалт), инвазив ажилбар шаардагдаж буй эсэхийг харгалзан хувь хүнд заалтаар хэрэглэнэ. Эмнэлзүйд цус алдалт илрээгүй тохиолдолд лабораторийн үзүүлэлтүүдийг ЦЦБ сэлбэх эмчилгээгээр сайжруулсан тухай судалгаагаар нотлогдоогүй. Харин ч судсан доторх цус бүлэгнэлтийг улам нэмэгдүүлж, шаардлагагүй сэлбэлтийн тоог ихэсгэдэг[16].

Эмнэлзүйд цус архагшлын шинж (цусархаг тууралт, цус алдалт) илэрсэн, ЦДШ дэх ялтас эсийн тоо 50x10^9/л-ээс бага тохиолдолд ялтас эсийн өтгөрүүлэг нэг нэгж, коагулограмм дэх INR 1.8-аас их тохиолдолд шинэ хөлдөөсөн сийвэн (ШХС)4 нэгж, фибриногений хэмжээ 1.5 г/л-ээс бага тохиолдолд криопреципитат 10 нэгж, фибриногений баяжмал 4 грамм захиалж хэрэглэнэ. Илэрхий DIC-р хүндэрч, цус алдаж буй тохиолдолд ШХС-ийн оронд 4F-PCC(Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate) буюу II, VII, IX, X гэсэн цус бүлэгнэлтийн 4 хүчин зүйлийг S ба C уураг гэсэн бүлэгнэлтийн эсрэг хүчин зүйлийн хамт агуулсан бүрдэл бэлдмэлийг 25 нэгж/кг тунгаар хэрэглэнэ. Мөн цус алдалтыг тогтоох зорилгоор транексамины хүчлийг хэрэглэдэг ч КОВИД-19-н улмаас СДЦТХШ-ээр хүндэрсэн тохиолдолд цус тогтоодог нь одоог хүртэл тодорхойгүй байна[17]

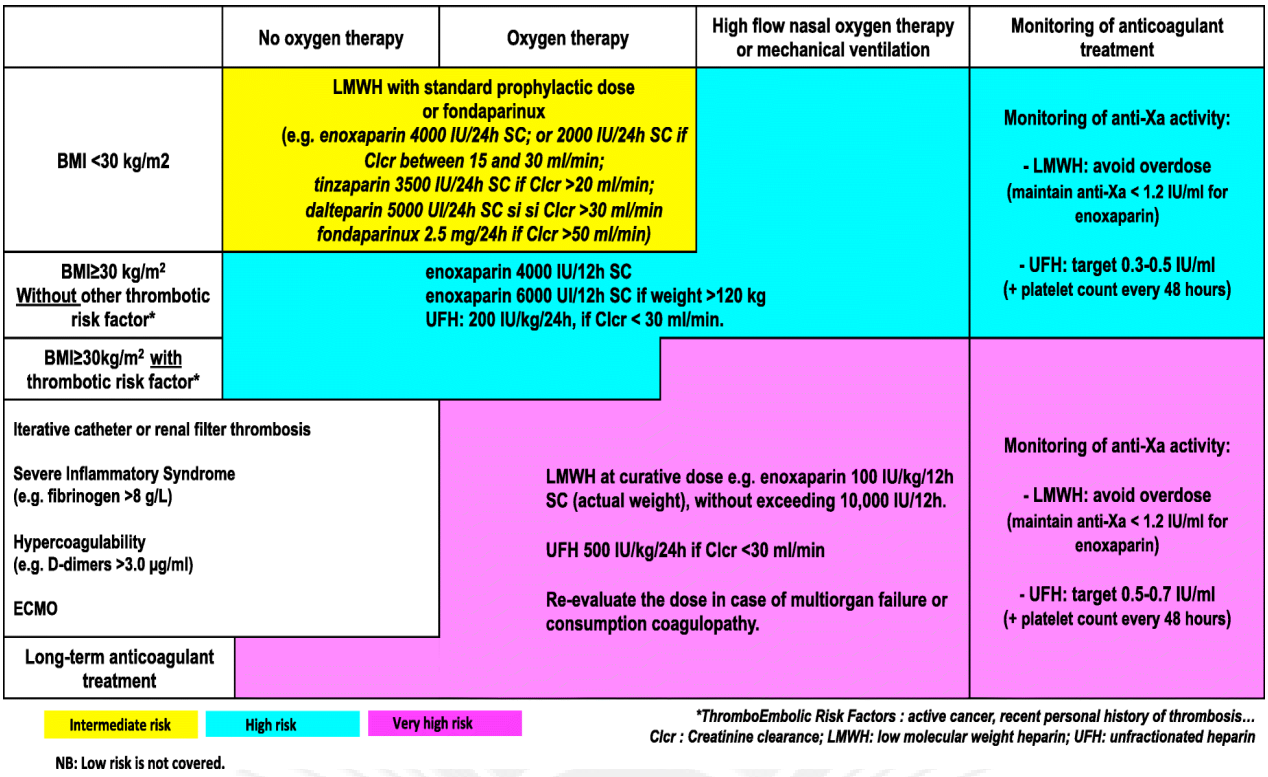
КОВИД-19 халдварын улмаас СДЦТХШ-ээр хүндэрсэн тохиолдолдантикоагулянт эмчилгээг хэрхэн хийх вэ? Эмчийн заалтаар антикоагулянт эмчилгээ хийлгэж байгаад халдвар авсан тохиолдолд хэрхэх вэ?

Венийн судасны тромбоэмболи (VTE), тосгуурын фибрилляц, зүрхний хиймэл хавхлага зэрэг байнгын цус шингэлэх эмчилгээ хийлгэдэг тохиолдлоос бусад тохиолдолд заавал цус шингэлэх эмчилгээ хийх шаардлагагүй. Тэгвэл Ковид-19 халдвар VTE үүсэх эрсдлийг ихэсгэх үү гэсэн асуудал гарч байна. Одоогоор энэ талаар дүгнэлт бүрэн гараагүй ч доод мөчдийн судасны ЭХО шинжилгээгээр энгийн тасагт эмчлэгдэж буй Ковид-19халдвар бүхий өвчтний 1.1%-д, эрчимт эмчилгээнд эмчлэгдэж буй КОВИД-19-нхалдвар бүхий эмчлүүлэгчдийн 69%-д нь VTE илэрсэн судалгаа байна. VTE-н тохиолдлын их хэлбэлзэл (1.1-69%)судалгааны түүврийн хэмжээ бага, судалгааны ретроспектив загвар, өвчтний эмнэлзүйн шинжийн хүнд хөнгөний илрэл, хавсарсан өвчин, эмнэлэгт хэвтүүлэх болон эрчимт эмчилгээнд шилжүүлэн эмчлэх заалтын ялгаатай байдал зэрэгтэй холбоотой болов уу хэмээн дүгнэжээ[18,19].

Ахимаг нас, эр хүйс, таргалалт, хорт хавдар, өмнө нь VTE оношлогдсон өгүүлэмж, хавсарсан архаг эмгэг болон уг халдварын улмаас эрчимт эмчилгээний тасагт эмчлэгдэж буй бүлэгт VTE үүсэх эрсдэл их байна. Харин уг халдварын улмаас эмнэлэгт эмчлүүлээгүй гэрийн хорионд буй хөнгөн хэлбэртэй бүлэгт VTE-н тохиолдол бүртгэгдээгүй байна[20,21].

Тэгвэл бид Ковид-19халдварын улмаас эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлж буй өвчтнүүдэд VTE үүсэхээс хэрхэн урьдчилан сэргийлэх вэ?

Хэрэв өвчтөн цус алдах эрсдэлгүй тохиолдолд бидний эмнэлзүйд өргөн хэрэглэдэг өндөр молекулт гепарины оронд бага молекул жинтэй гепариныг (LMWH) бүлэн үүсэхээс сэргийлэн хэрэглэнэ. Гепаринаас үүдэлтэй ялтас цөөрөх эмгэгийн үед фондапаринуксыг зөвлөж байна. Зураг 1-д LMWH эмчилгээний тунг биеийн жингийн индекстэй (БЖИ) уялдуулан тромбоз үүсэх эрсдэлээр ялган үзүүлжээ[22,23].



Зураг 1. Ковид-19 халдварын улмаас эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлэгчдэд тромбозоос сэргийлэх болон эмчлэх зорилгоор хэрэглэх эмчилгээний нэр, тун[23]

Зураг 1-д үзүүлсэн эмчилгээний удирдамжаас харахад БЖИ <30, тромбоэмболийн эрсдэл дунд, хүчилтөрөгч эмчилгээнд орсон болон ороогүй бүлэгт LMWH-г стандарт урьдчилан сэргийлэх тунгаар тухайлбал эноксапарин 4000 ОУН тунгаар хоногт нэг удаа арьсан дор, хэрэв креатининий клиренс 15-30мл/мин бол 2000 ОУН тунгаар хоногт нэг удаа арьсан дор гэх мэтээр; БЖИ >30, тромбоэмболийн эрсдэл өндөр, хамраар O_2 өндөр хурдтай урсгалаар авч байгаа болон механик амьсгалтай бүлэгт эноксапарин 4000 ОУН тунгаар хоногт 2 удаа арьсан дор, хэрэв биеийн жин >120кг тохиолдолд эноксапарин 6000 ОУН тунгаар хоногт 2 удаа арьсан дор, креатининий клиренс <30мл/мин бол ердийн фракцлаагүй гепарин 200 ОУН/кг тунгаар хоногт 1 удаа хийхээр тусгажээ.

Дээрх эмчилгээний явцад цус бүлэгнэлтийн Ха хүчин зүйлийн эсрэг идэвхжлийг (anti-Xa activity) хянах ёстой. LMWH(эноксапарин) эмчилгээний явцад “Anti-Xa”үзүүлэлтийг<1.2 ОУН/мл, ердийн фракцлаагүй гепариныг 0.3-0.5 ОУН/мл хэмжээнд барин эмчилгээний тунг тохируулах ба 48 цаг тутамд ялтсын тоог хянана. Илэрхий DIC үүссэн, Д-димер >3 мкг/мл, фибриноген >8 г/л болж тогтолцооны үрэвслийн хариу үйлдлийн хам шинж (SIRS) илэрсэн зэрэг тромбоэмболийн эрсдэл хэт өндөр бүлэгт LMWH-г эмчилгээний тунгаар тухайлбал эноксапарин 100 ОУН/кг/ тунгаар хоногт 2 удаа арьсан дор, ердийн фракцлаагүй гепарин 500 ОУН/кгтунгаархоногт 1 удаа тарих ба эмчилгээний явцад “Anti-Xa” үзүүлэлтийг <1.2 ОУН/мл, ердийн фракцлаагүй гепариныг 0.5-0.7 ОУН/мл хэмжээнд барин эмчилгээний тунг тохируулна[17,23].

Эмнэлгээс эдгээд гарсны дараа цус шингэлэх эмчилгээг үргэлжлүүлэхгүй байхыг мэргэжлийн нийгэмлэгүүд зөвлөсөн байна. Хэрэв эмчилгээг үргэлжлүүлэх зайлшгүй шаардлагатай тохиолдолд эноксапарин 6-14 хоног; ривароксабан 31-39 хоног; бетриксабан 35-42 хоног хэрэглэж, эмнэлзүйн туршилт судалгаанд хамруулах шаардлагатай гэж зөвлөсөн байна[24].

Coagulopathy in COVID-19

Otgonbat A, Oyundelger N, Purevjal O, Baylagmaa N, Munkh-Uchral N, Odgerel Ts

Department of Hematology, School of Medicine, MNUMS
otgonbat.a@mnums.edu.mn

Since December 2019, an outbreak of coronavirus disease (COVID-19) spread around the world and on March 11, 2020, the WHO declared the as a pandemic. As of December 17, 2020, 923 approved cases were registered in our country. Based on recent reports, the most severely ill patients present with coagulopathy, and disseminated intravascular coagulation (DIC)-like massive intravascular clot formation is frequently seen. Therefore, coagulation tests maybe considered useful to discriminate severe cases of COVID-19. The clinical presentation of COVID-19-associated coagulopathy is organ dysfunction primarily, while hemorrhagic events are less frequent. Changes in hemostatic biomarkers represented by an increase in D-dimer and fibrin/fibrinogen degradation products indicate the essence of coagulopathy is massive fibrin formation. The most common pattern of coagulopathy observed in patients hospitalized with COVID-19 is characterized by elevations in fibrinogen and D-dimer levels, and mild prolongation of PT/aPTT. This correlates with a parallel rise in markers of inflammation. Elevated D-dimer at admission and markedly increasing D-dimer levels (3-4 fold) over time are associated with high mortality, likely reflecting coagulation activation from infection/sepsis, cytokine storm and impending organ failure. The impact of obesity in severe COVID-19 has also been highlighted. Bleeding tendency is uncommon, but the incidence of thrombosis in COVID-19 and the adequacy of current recommendations regarding standard venous thromboembolic dosing are uncertain. Four levels of thromboembolic risk were defined according to the severity of COVID-19 reflected by oxygen requirement and treatment, the body mass index, and other risk factors. Monitoring of hemostasis (including fibrinogen and D-dimer levels) every 48 h is proposed. In all these situations, therapeutic doses of LMWH, or UFH in case of renal insufficiency with monitoring of anti-Xa activity, are proposed.

НОМ ЗҮЙ

1. Covid 19 coronavirus pandemics. https://who.worldmeters.info/coronavirus.
2. Zuo M, Huang Y, Ma W, et al. Expert Recommendations for Tracheal Intubation in Critically III Patients with Noval Coronavirus Disease 2019. *Chinese Medical Sciences Journal.* 2020;35(2):105-109.
3. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2020;58(7):1116-1120.
4. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology.* 2020;5(4):536-544.
5. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis.* 2020;18(4):844-847.
6. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(4):786-787.
7. Wada H, Matsumoto T, Hatada T. Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. *Expert Review of Hematology.* 2012;5(6):643-652.
8. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine.* 2020;46(6):1089-1098.
9. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thrombosis Research.* 2020;191:148-150.
10. Hunt H, Stanworth S, Curry N, et al. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2015;2015(2):CD010438-CD010438.
11. Scarlatescu E, Juffermans NP, Thachil J. The current status of viscoelastic testing in septic coagulopathy. *Thrombosis research.* 2019;183:146-152.
12. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism in patients with COVID-19: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158(3):1143-1163.
13. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2020;18(7):1747-1751.
14. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(7):1747-1751.
15. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489-500.
16. Stanworth SJ, New HV, Apelseth TO, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. *The Lancet Haematology.* 2020;7(10):e756-e764.
17. Agnes YY Lee JMC, Lisa Baumann Kreuziger, Mike Murphy, Terry Gernsheimer, Yulia Lin, Menno Huisman, and Maria DeSancho. COVID-19 and Coagulopathy: Frequently Asked Questions.(Version 5.0; last updated December 1, 2020).
18. Boonyawat K, Chantrathammachart P, Numthavej P, et al. Incidence of thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Journal.* 2020;18(1):34.
19. Jiménez D, García-Sanchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2020.
20. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020.
21. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(5):1023-1026.
22. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2020;50(1):72-81.
23. Susen S, Tacquard CA, Godon A, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Critical Care.* 2020;24(1):364.
24. Patell R, Bogue T, Koshy A, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136(11):1342-1346.