Ковид 19 өвчний үед захын цус болон бүлэгнэлтийн шинжилгээнд гарах өөрчлөлтийг судлах нь

Г.Энхзаяа[1], Ц.Одгэрэл[2], О.Пүрэвжал[2]

[1]АШУҮИС, Эрдмийн сургууль
[2]АШУҮИС, АУС, Цус судлалын тэнхим
Цахим шуудан: zayka1016zz@gmail.com, Утас: 94131199

Түлхүүр үг:

Нейтрофил лимфоцитын харьцаа
Улаан эсийн тархалтын өргөн
Д димер
Зориуд идэвхжүүлсэн тромбопластин

Товч утга: Ковид 19 өвчний тавиланг таамаглах, хүндрэлийг илрүүлэх, өртөг хямд, стандартад нийцсэн оношлогооны үзүүлэлтүүдийг судлах шаардлагатай байна. Судалгаанд 397 эмчлүүлэгчийг санамсаргүй түүврээр хамруулан асуумж, бодит үзлэг, лабораторийн шинжилгээ бүхий маягтаар мэдээллийг эргэмж байдлаар цуглуулж өвчний хүндийн зэргээр харьцуулан үнэлэв. Нийт эмчлүүлэгчдийн 202 (50.9%) эрэгтэй, 195 (49.1%) эмэгтэй дундаж наслалт 49.9±18.25 жил байв. Өвчний хүндийн зэргээр 120 (30.2%) нь хөнгөн, 112 (28.2%) нь хүндэвтэр, 162 (40.8) нь хүнд, 3 (0.7%) нь нас барсан байв. Өвчин хүндрэх тусам цагаан эс, нейтрофил, нейтрофил лимфоцитын харьцаа (НЛХ), ялтас лимфоцитын харьцаа (ЯЛХ), улаан эсийн тархалтын өргөн (УЭТӨ)-ний дундаж хэмжээ ихсэж байсан бол лимфоцит, эозинофил, улаан эс, гемоглобин, гематокритын дундаж илэрхий багассан байна (P<0.05). Цус бүлэгнэлтийн шинжилгээнд өвчин хүндрэх тусам протромбины хугацаа, зориуд идэвхжүүлсэн тромбопластины хугацаа илт уртассан байв. Д димер хүнд бүлэгт (1.81±2.00) нас барсан бүлэгт (4.02±0.12) болж ихэссэн байна (p-0.029). Оношлогооны таамаглах болон тайлбарлах чадвар НЛХ хамгийн сайн талбайг харуулж байна. НЛХ нь AUC 0.849, Cut-off 2.5, өвөрмөц байдал 86.3%, мэдрэг байдал 45% байлаа. Ковид 19 өвчний үед захын цусны НЛХ нь хүндрэлийг илрүүлэх мэдрэг өртөг багатай шинжилгээ байж болох юм. Цус бүлэгнэлтийн шинжилгээнд протромбины хугацаа болон зориуд идэвхжүүлсэн тромбопластины хугацаа, Д димерыг үнэлэх нь өвчний даамжралтыг тодорхойлох чухал үзүүлэлт болж байна.

Үндэслэл: Ковид 19 өвчний үед захын цус болон цус бүлэгнэлтийн шинжилгээнд өөрчлөлт гарах нь түгээмэл тохиолдож энэ нь өвчний хүндрэл тавилантай хамааралтайг дүгнэсэн цөөнгүй судалгаа байна. Жишээ нь БНХАУ-ын 31 мужийн шууд хяналттай 1099 өвчтөнийг хамруулсан Вэй Жи Гуан (2020он) нарын судалгаагаар өвчтөнүүдийн 82.1 % нь лимфопени, 36.2% нь тромбоцитопени, 33.7% лейкопени илэрсэн байжээ[1]. Нин Тан (2020он) нарын судалгаанд Д димер ба фибрины задралын бүтээгдэхүүн (FDP) ихсэх, протромбины хугацаа уртсах ба антитромбин болон фибриноген бага байгаа нь хүнд, нас барсан бүлэгт илт өндөр байв[2]. Монгол орны нөхцөлд тогтмол үнэлэх боломжтой, стандартад нийцсэн, хямд өртөгтэй лабораторийн шинжилгээ болох захын цусны шинжилгээ болон бүлэгнэлтийн үзүүлэлтүүдийг үнэлж өвчний хүндрэлийг илрүүлэх, тавиланг таамаглах үзүүлэлтүүдийг судлах шаардлагатай байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо.

Зорилго: Ковид 19 өвчний үед захын цус болон бүлэгнэлтийн шинжилгээнд гарах өөрчлөлтийг өвчний хүндийн зэрэгтэй харьцуулан үнэлэх

Зорилт:

1. Эмчлүүлэгчдийн захын цусны үзүүлэлтүүдийг үнэлэх
2. Эмчлүүлэгчдийн цус бүлэгнэлтийн байдлыг үнэлэх

Арга, аргачлал: АШУҮИС-н Монгол-Японы эмнэлэг болон АШУҮИС-н Төв эмнэлэгт 2021 оны 6 сараас

10 сарын хооронд Ковид 19 онош батлагдаж хэвтэн эмчлүүлсэн 397 өвчтөнийг судалгаанд хамруулан дескриптив судалгааны ретроспектив аргаар асуумж, бодит үзлэг лабаторийн шинжилгээ бүхий тусгайлан боловсруулсан маягтын дагуу бүртгэлийн албаны бүртгэл мэдээлэлд суурилан мэдээлэл цуглуулав. Судалгааны статистик боловсруулалтыг SPSS 25 программыг ашиглан хийв. Рутга<0.05 байх үед статистик ач холбогдолтой гэж үзсэн.

Үр дүн: Бидний судалгаанд хамрагдсан 397 эмчлүүлэгчийн 202 (50.9%) эрэгтэй, 195 (49.1%) эмэгтэй дундаж наслалт 49.9±18.25 жил байв. Өвчний хүндийн зэргээр 120 (30.2%) нь хөнгөн, 112 (28.2%) нь хүндэвтэр, 162 (40.8) нь хүнд, 3 (0.7%) нь нас барсан байв. Өвчний хүнд болон нас барсан тохиолдлуудад дундаж нас өндөр (р-утга 0.000) хүйсийн хувьд ижил байсан. (Хүснэгт 1)

Хүснэгт 1. Эмчлүүлэгчдийн нас хүйсийн байдал

Суурь үзүүлэлт	Хөнгөн (n=120)	Хүндэвтэр (n=112)	Хүнд (n=162)	Нас барсан (n=3)	P Утга
Нас	35.9313.2	47.4916.2	61.4214.6	768.1	**0.00**
Хүйс **(**хувиар**)**					
Эрэгтэй	72 (60.0%)	49 (43.8%)	79 (48.8%)	2 (66.7%)	0.20
Эмэгтэй	48 (40%)	63 (56.2%)	83 (51.2%)	1 (33.3%)	

Эмчлүүлэгчдэд захын цусны шинжилгээний үзүүлэлтүүдийг харьцуулж үзэхэд өвчний хөнгөн зэргээс хүндрэх тусам цагаан эс, улаан эсийн тархалтын өргөн, нейтрофилийн хувь, нейтрофил лимфоцитын харьцаа, ялтас лимфоцтын харьцаа дундаж, стандарт хазайлт ихэссэн бол улаан эс, гемоглобин, гематокрит, ялтас эсийн тоо, том ялтас эсийн эзлэх хувь, ялтас эсийн хувь,лимфоцитын тоо болон хувь, моноцит буурсан байгаа бөгөөд бүлгүүдийн хооронд ач холбогдол бүхий ялгаатай байлаа (р <0.05).

Хүснэгт 2. **Захын цусны шинжилгээний үзүүлэлтүүд**

Үзүүлэлт	Хөнгөн (n=120)	Хүндэвтэр (n=112)	Хүнд (n=162)	Нас барсан (n=3)	P Утга
Цагаан эс (*10^9/L)	5.701.1	6.461.88	8.072.9	17.062	**0.00**
Улаан эс (*10^{12}/L)	14.8250	4.69.067	4.540.6	3.720.9	**0.05**
Гемоглобин (гр/дл)	15.221.7	16.9912.1	13.591.9	8.430.38	**0.00**
Гематокрит %	43.724.7	39.815.19	38.624.9	22.450.1	**0.00**
Ялтас эс (*10^9/L)	245.574	252.680.8	236.589	115.56.9	**0.05**
УЭТӨ-SD (пл)	39.512.3	40.283.14	42.876.1	47.802.4	**0.00**
ЯЭТӨ (пл)	12.38±1.9	11.19±1.57	10.75±1.7	11.93±0.2	**0.00**
Т-ЯЭХ (%)	31.677.9	26.696.89	24.316.9	32.132.7	**0.00**
ЯЭХ (%)	0.260.07	0.260.07	0.230.08	0.160.05	**0.03**
Нейтрофил #	9.9035.7	4.001.58	6.322.85	15.605.8	0.24
Лимфоцит #	1.950.42	1.790.61	1.270.56	0.150.01	**0.00**
Нейтрофил %	52.438.1	61.0310	76.189.8	93.314.3	**0.00**
Лимфоцит %	35.017.1	28.347.37	18.338.6	0.920.06	**0.00**
Моноцит %	8.892.53	8.922.26	6.122.74	1.810.18	**0.03**
НЛХ	1.610.62	2.451.25	5.885.61	101.33.1	**0.00**
ЯЛХ	12943	25142	224152	73026	**0.00**
ЛМХ	4.101.01	3.361.68	3.322.20	0.400.03	**0.01**

***Тайлбар**: Т-ЯЭХ (Том ялтас эсийн харьцаа), ЯЭХ (Ялтас эсийн эзлэх хувь), ЛМХ (Лимфоцит моноцитын харьцаа), НЛХ (Нейтрофил лимфоцитын харьцаа), ЯЭТӨ (Ялтас эсийн тархалтын өргөн), УЭТӨ (улаан эсийн тархалтын өргөн)*

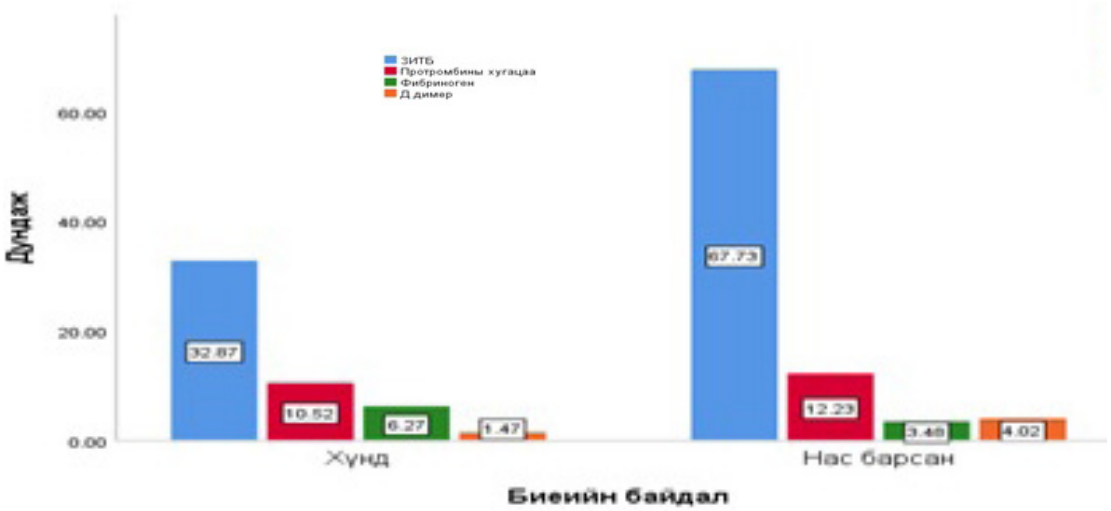
Цус бүлэгнэлтийн шинжилгээнд өвчин хүндрэх тусам протромбины хугацаа, зориуд идэвхжүүлсэн тромбопластины хугацаа илт уртассан байна р<0.05. (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Эмчлүүлэгчдийн цус бүлэгнэлтийн шинжилгээ

Үзүүлэлт	Хэвийн хүрээ	Хөнгөн (n=120)	Хүндэвтэр (n=112)	Хүнд (n=162)	Нас барсан (n=3)	P утга
PT (sec)	10-14	11.46±0.9	11.09±1.5	11.57±5.1	12.23±0.	**0.00**
INR	0.8-1.2	0.98±0.20	0.95±0.15	1.12±0.70	1.08±0.1	0.00
APTT sec	20-35	29.9±5.4	29.1±7.01	31.3±7.9	67.7±3.	**0.01**
Fbg (g/L)	2-4	2.45±0.8	2.86±1.18	4.08±1.9	3.48±1.	0.00
TT	14-21	24.48±14	30.0±31.0	19.48±7.		0.00
D-dimer (µg/mL)	<0.50			1.81±2.0	4.02±0.	**0.02**

Тайлбар: *PT (Prothrombin time), INR (International normalized ratio), APTT (Activated partial thromboplastin time), Fbg (Fibrinogen), TT (Thrombin time)*

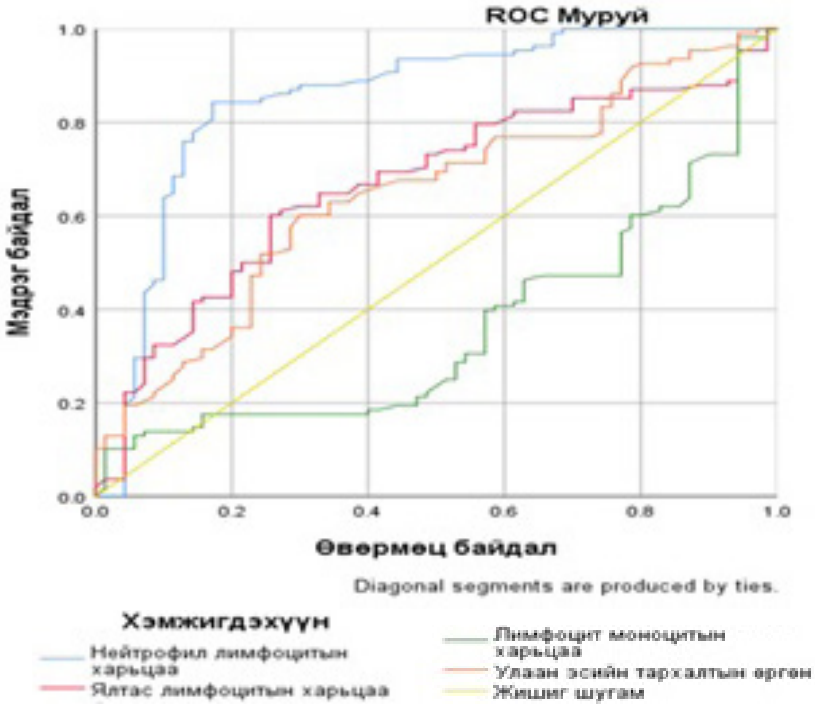
Д димер хүнд болон нас барсан тохиолдлуудад нийт 30 өвчтөнд хийгдсэн ба нас барсан бүлэгт илт ихэссэн байна (1.81±2.00; 4.02±0.12 p-0.029) (Зураг 1).



Зураг 1. Өвчний хүнд зэрэгтэй болон нас барсан бүлэгт зарим цус бүлэгнэлтийн үзүүлэлт

Тайлбар: ЗИТБ (Зориуд идэвхижүүлсэн тромбопластины хугацаа)

Өвчний хүндийн зэргийг таамаглах өвөрмөц болон мэдрэг байдлыг үнэлэх ROC мурийг байгуулахад ЛМХ-с бусад үзүүлэлт жишиг шугамаас дээш байсан ба хамгийн сайн талбайг НЛХ харуулж байна (Зураг 2).



Зураг 2. Цусны нэмэлт үзүүлэлт ROC муруй

НЛХ (Area-0.849), ЯЛХ (Area-0.663), УЭТӨ (Area-0.635), cut-off болон өвөрмөц болон мэдрэг байдлын хувийг Хүснэгт 4 харуулав.

Хүснэгт 4. **Цусны нэмэлт үзүүлэлтүүдийн мэдрэг, өвөрмөц байдал**

Үзүүлэлт	Area	Std.error	Sensitivity	Specificity	Cutt-off	Р утга
НЛХ	0.849	0.033	86.3	45	2.5	0.000
ЯЛХ	0.663	0.042	79.3	48.5	162.2	0.000
ЛМХ	0.369	0.043	59.4	87.6	6.28	0.004
УЭТӨ	0.635	0.042	74.1	55.3	42.2	0.003

Тайлбар: *ЛМХ (Лимфоцит моноцитын харьцаа), НЛХ (Нейтрофил лимфоцитын харьцаа), ЯЛХ (Ялтас лимфоцитын харьцаа)*

Хэлцэмж: Ковид 19 халдвар нь өндөр настай хавсарсан архаг өвчтэй хүмүүс илүү өртөх улмаар өвчин хүндрэх, нас барах тохиолдол өндөр байна[3, 4]. Жишээ нь Ухань хотод хийгдсэн Жэнь Ван (2020) нарын ретроспектив ажиглалтын судалгаа**наас харахад** нас барсан бүлгийн дундаж нас нь амьд үлдсэн бүлгээс өндөр байсан бөгөөд өвчтөнүүдийн дийлэнх нь 65-аас дээш настай байжээ[5]. Бидний судалгаанд хөнгөн 35.93, хүндэвтэр 47.49, хүнд 61.42, нас барсан 76 жил болж дундаж наслалт ихэссэн (p=0.000) байгаа дээрх судалгаатай ойролцоо байлаа.

БНХАУ-н Тонжи эмнэлэгт хийгдсэн Нин Тан (2020он) нарын судалгаанд нас барсан бүлгийг амьд үлдсэн бүлэгтэй харьцуулахад Д-димер болон фибриний задралын бүтээгдэхүүн (FDP) мэдэгдэхүйц өндөр, протромбины хугацаа, идэвхжүүлсэн тромбопластины хугацаа уртассан байжээ (P< .05)[2]. Бидний судалгаанд Д димер хүнд бүлэгт (1.81±2.00) нас барсан бүлэгт (4.02±0.12) болж ихэссэн (p-0.029), мөн протромбины хугацаа, зориуд идэвхжүүлсэн тромбопластин хугацаа өвчин хүндрэх тусам уртассан (P < .05) нь бусад судалгаатай дүйж байлаа.

Турк улсад хийгдсэн судлаач Мелтем Килерчик (2021) нарын мөн БНХАУ хийгдсэн судлаач Чанжэн Ван (2020) нарын судалгаанд өвчний хүнд үед цусны цагаан эс, нейтрофилийн тоо, НЛХ, ЯЛХ, УЭТӨ зэрэг нь хөнгөн хүндэвтэр бүлэгтэй харьцуулахад өндөр байсан (P<0.05) бөгөөд хүнд тохиолдлуудад лимфоцитын тоо, эозинофилийн тоо, цусны улаан эсийн тоо, гемоглобин, гематокрит зэрэг үзүүлэлтүүд мэдэгдэхүйц бага (P<0.05) байсан нь бидний судалгаатай ойролцоо байна[6, 7].

Оношлогооны таамаглах болон тайлбарлах чадварыг үнэлэх ROC муруйг байгуулахад ЛМХ-с бусад үзүүлэлт жишиг шугамаас дээш байсан ба хамгийн сайн талбайг НЛХ харуулж байна. НЛХ нь AUC 0.849, Cut-off 2.5, өвөрмөц байдал 86.3%, мэдрэг байдал 45% байлаа. Энэхүү үр дүн нь Ронг Ку, Чанжэн Ван, Мелтем Килерчик, Жингюань Лю зэрэг судлаачдын үр дүнтэй дүйж байна. Тухайлбал Чанжэн Ван (2020) нарын судалгаанд хамгийн сайн талбайг (НЛХ AUC=0.890, ЯЛХ AUC=0.842) харуулжээ[6].

Дүгнэлт:

1. Нейтрофил лимфоцитын харьцаа нь ковид 19 өвчний хүндрэлийг таамаглах өртөг багатай мэдрэг шинжилгээний үзүүлэлт байж болох юм.
2. Цус бүлэгнэлтийн шинжилгээнд протромбины хугацаа болон зориуд идэвхжүүлсэн тромбопластины хугацаа, Д димерыг үнэлэх нь өвчний даамжралтыг тодорхойлох чухал үзүүлэлт болж байна.

Ном зүй:

1. *Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-1720.*
2. *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 : JTH. 2020;18(4):844-847.*
3. *Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-513.*
4. *Zhao M, Wang M, Zhang J, Gu J, Zhang P, Xu Y, Ye J, Wang Z, Ye D, Pan W, Shen B, He H, Liu M, Liu M, Luo Z, Li D, Liu J, Wan J. Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at different ages. Aging (Albany NY). 2020;12(11):10070-10086.*
5. *Wang Z, Ye D, Wang M, Zhao M, Li D, Ye J, Liu J, Xu Y, Zhang J, Pan W, Liu M, Luo Z, Wan J. Clinical Features of COVID-19 Patients with Different Outcomes in Wuhan: A Retrospective Observational Study. BioMed Research International. 2020;2020:2138387.*
6. *Wang C, Deng R, Gou L, Fu Z, Zhang X, Shao F, Wang G, Fu W, Xiao J, Ding X, Li T, Xiao X, Li C. Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters. Ann Transl Med. 2020;8(9):593.*
7. *Kilercik M, Demirelce Ö, Serdar MA, Mikailova P, Serteser M. A new haematocytometric index: Predicting severity and mortality risk value in COVID-19 patients. PLoS One. 2021;16(8):e0254073.*

A study of changes in peripheral blood and coagulation tests in Covid 19 disease

Enkhzaya G[1], Odgerel Ts[2], Purevjal O[2]

[1]Scientific school, MNUMS
[2]Department of Haematology, School of Medicine, MNUMS
E-mail: zayka1016zz@gmail.com, Tel: 94131199

Background: Changes in peripheral blood and coagulation tests were common in Covid 19, and a number of studies have shown that they are associated with disease prognosis [1-7]. In our country, peripheral blood tests are routine, standardized, low-cost laboratory tests, and the study of changes in blood clotting in comparison with the severity of the disease is important to predict complications, reduce risk, and improve quality of life.
Materials and Methods: A retrospective descriptive study was performed in Mongolian-Japanese Hospital of the MNUMS and the Central Hospital of the MNUMS, between June and October 2021. A total of 397 patients with COVID-19 were included in this study.
Results: Of the 397 patients with the novel 2019 corona virus (COVID-19) (112 mild, 120 common, 162 severe and 3 Non survivor cases). In severe and mortality cases, the mean age was high (p-value 0.000) and the sex was the same. In terms of vaccine, the high percentage was 95 (79.1%) to 90 (80.3%) in the mild and common groups, and the low percentage was 85 (52.4%) to 0 (0%) (p-value 0.000) in the severe and non survivor groups. Participants received a maximum of 2 doses of the vaccine, and there was no significant difference in the number of doses administered between groups. In coagulation tests, the duration of PT and APTT were significantly longer in severe and fatal $p < 0.05$. D dimer was performed in a total of 30 patients in severe and fatal cases and was significantly increased in the mortality group (1.81±2.00; 4.02±0.12 p-0.029). As the disease progressed, white blood cell count (WBC), neutrophil count, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), red blood cell distribution width-coefficient of variation (RDW-CV), and red cell volume distribution width-standard deviation (RDW-SD) parameters in the severe group were significantly higher than those in the mild and common group ($P<0.05$); meanwhile, lymphocyte count (Lym#), eosinophil count (Eos#), red blood cell count (RBC), hemoglobin (HGB), and hematocrit (HCT) parameters in the severe group and non-survivors were significantly lower than those in the mild and common group ($P<0.05$). In the construction of the ROC curve to assess the specificity and sensitivity of the disease severity, all parameters except the LMR were above the reference line, and the best area was the NLR. For the NLR parameter, it's area under the curve (AUC), cut off, sensitivity and specificity were 0.849, 2.5, 86.3% and 45% respectively.
Conclusion: NLR is one of the predictor for the prognosis for severe COVID-19 patients. Evaluation of PT, APTT and D dimer in coagulation tests is an important indicator of disease progression.

Keywords: Neutrophil lymphocyte ratio (NLR), red blood cell distribution (RDW), D dimer, deliberately activated thromboplastin