Туберкулины арьсны сорил болон интерферон гамма ялгаралтын шинжилгээгээр сүрьеэгийн халдварыг илрүүлж, харьцуулан судалсан дүн

А.Мөнхзаяа[1], Г.Гантунгалаг[2], Б.Хулан[1], О.Батбаяр[2], Б.Дэлгэрэх[2], Ж.Бадамцэцэг[2], М.Оюунсүрэн[2], Я.Наранхүү[2], Д.Ганцэцэг[2], Л.Нарангэрэл[3], Д.Ганмаа[2,4], Д.Энхмандах[5], Д.Наранзул[5], Г.Өлзийжаргал[1]

[1]АШУҮИС, Био-Анагаахын сургууль, Бичил Амь судлалын тэнхим
[2]Сүрьеэгүй Монгол хөтөлбөр, Монголын эрүүл мэндийн үүсгэл ТББ,
[3]ХУД-ийн Нэгдсэн эмнэлэг, Сүрьеэгийн диспансер
[4]Харвардын их сургууль, Нийгмийн эрүүл мэндийн сургууль
[5]Халдварт өвчин судлалын үндэсний төв
Email: mankhbat@yahoo.com, Утас:99330317

Түлхүүр үг:

Өрхийн хавьтал
Сүрьеэгийн халдвар
Туберкулины арьсны сорил
QuantiFERON TB Gold Plus
шинжилгээ

Товч утга: Сүрьеэгийн халдвартай хүмүүст эмнэлзүйн шинж тэмдэг илэрдэггүй, халдвар тараах эрсдэлгүй боловч тодорхой хугацааны дараа 5-10% нь идэвхтэй сүрьеэд шилждэг. Иймд сүрьеэгийн халдварыг сүрьеэтэй өвчтний гэр бүлийн хавьталд туберкулины арьсны сорил (ТАС) болон интерферон гамма ялгаралтын шинжилгээ (ИГЯШ)-ээр илрүүлж, аргуудыг харьцуулан судлахыг зорилоо. Судалгаанд Хан-Уул дүүргийн Эрүүл Мэндийн Төвийн сүрьеэгийн диспансерт 2017 оны 1 дүгээр сараас 8 дугаар сарын хооронд сүрьеэ өвчтэй оношлогдсон 204 өвчтөний өрхийн хавьтал болох 280 хүнийг хамруулав. Судалгаанд хамрагдагсдад ТАС, ИГЯШ, цээжний гэрлийн шинжилгээ хийж гүйцэтгэв. Өрхийн хавьтлуудын дундах сүрьеэгийн халдварын түвшин ТАС-оор 57.1% (160/280), ИГЯШ-ээр 48.2% (135/280) тус тус өндөр илэрсэн. Цээжний гэрлийн шинжилгээнд 71.4% (200/280) нь хамрагдсанаас 75% (150/200) нь ямар нэг өөрчлөлтэй байсан ба тэдгээрээс хэвийн бус-цэр авах шаардлагатай 11 (7.3%) тохиолдлоос цэрний сорьц цуглуулан, түрхэц болон өсгөвөрлөх шинжилгээнд хамруулахад 1 (0.7%) тохиолдол түрхэц эерэг болох нь тогтоогдсон. Туберкулины арьсны сорил, ИГЯШ хоёр аргын хоорондын нийцлийг тодорхойлоход Cohen-ий К (каппа) коэффициент нь 0.38 буюу сул нийцэлтэй, тохирсон хувь 68.9% байв.

Үндэслэл: Сүрьеэгийн нян нь амьсгалын замаар дамжин хүний биед нэвтрэн орж халдварлуулдаг боловч дархлааны тогтолцоо нянгийн өсөлтийг зогсоож идэвхгүй болгохыг сүрьеэгээр халдварлагдсан гэнэ.[1] Манай улсад сүрьеэгийн халдварын илрүүлэлтэнд уламжлалт арга болох ТАС-ыг ашигладаг. ТАС нь өвөрмөц чанар (56%) болон мэдрэг чанар (70%) бага, хуурамч эерэг болон сөрөг хариу урвал өгөх тохиолдол байдаг. Ялангуяа сүрьеэгийн өвчлөл өндөр, БЦЖ вакцины хамрагдалт 99%-тай манай оронд туберкулины арьсны сорилоор сүрьеэгийн халдварыг илрүүлэх нь зарим талаар хязгаарлагдмал болно.

Сүүлийн жилүүдэд өндөр хөгжилтэй орнуудад сүрьеэгийн халдварын илрүүлэлтэнд ИГЯШ-г ашиглаж байна. Энэхүү шинжилгээг 2001 онд АНУ-ын Хүнс ба Эмийн хэрэглээг зохицуулах газраас сүрьеэгийн халдварыг илрүүлэхэд нэн найдвартай арга хэмээн үзэж, шинжилгээнд нэвтрүүлсэн байна.[2] ИГЯШ нь захын цусанд эрт үеийн шүүрлийн антиген /ESAT-6/, culture filtrate protein /CFP-10/ зэрэг микобактерийн өвөрмөц антигенийг ашиглан Т эсээс ялгарах IF-Nγ-г фермент холбоот эсрэг биеийн урвал(ФХЭБУ)-аар хэмждэг. Энэ нь туберкулины арьсны сорилоос өвөрмөц чанар (>97%) болон мэдрэг чанар (94%) өндөр, БЦЖ вакцин нь шинжилгээний үр дүнд нөлөөлдөггүй.[3] 2015 онд шинэчлэн гаргасан, ИГЯШ-ний дөрөв дэх хувьсал- QuantiFERON TB Gold Plus (QFT-PLus) шинжилгээ нь ESAT-6, CFP-10 сүрьеэгийн антигений урт/богино пептидийн холимог агуулан CD4+ Т эсээс гадна CD8+ Т эсийн хариу урвалыг нэмэлтээр өдөөн шинжилгээний мэдрэг чанарыг нэмэгдүүлсэн байна.[4] Монгол улсад сүрьеэгийн халдварыг илрүүлдэг дээрх хоёр шинжилгээний аргуудыг харьцуулан судлаагүй байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл болж байна.

Зорилго: Туберкулины арьсны сорил болон интерферон гамма ялгаралтын шинжилгээгээр сүрьеэгийн халдварыг илрүүлж, харьцуулан судлах.

Арга аргачлал: Судалгаанд ХУД-ийн ЭМТ-ийн сүрьеэгийн диспансерт 2017 оны 1 дүгээр сараас 8 дугаар сарын хооронд сүрьеэ өвчнөөр оношлогдсон

204 өвчтөний өрхийн хавьтал болох 280 хүнийг хамруулав. Туберкулины арьсны сорилыг ХУД-ийн ЭМТ-ийн сүрьеэгийн диспансерийн сувилагч тавьж, дүгнэлт гаргасан.

Эрүүл мэндийн сайдын А/306 дугаар тушаалд үндэслэн ТАС-ын үр дүнг 10 мм түүнээс дээш байгаа үед эерэг гэж үнэлсэн. Судалгаанд хамрагдагчдаас QFT-Plus шинжилгээний өвөрмөц 4 төрлийн хуруу шилэнд тус бүр 1 мл хэмжээтэй цусыг стандартын дагуу цуглуулав. Термостатын 37±1^{0}C хэмд 18 цаг инкубацлав. Сорьцонд ФХЭБУ-аар IFNγ ялгаралтыг тодорхойлж, эерэг- сүрьеэгийн халдвартай, сөрөг-халдваргүй, тодорхойгүй - давтан шинжилгээ хийх шаардлагатай гэж дүгнэв. Цээжний гэрлийн шинжилгээний үр дүнг хэвийн- өөрчлөлтгүй, хэвийн бус- өөрчлөлтэй гэж үнэлэв. Сүрьеэтэй байж болзошгүй тохиолдлуудаас цэрний сорьц авч ХУД-ийн сүрьеэгийн лабораторид цэрний түрхэц болон өсгөвөрлөх шинжилгээ хийсэн. Судалгааны материалыг STATA-12 программыг ашиглаж МакНемарын Т тестээр хоёр шинжилгээний хоорондох ялгаатай байдал, Каппа итгэлцүүрээр шинжилгээний нийцлийг 1 бүрэн, 0.7- 1 хүчтэй, 0.4- 0.7 дунд зэрэг, 0.2- 0.4 сул, 0.01- 0.2 үл ялиг, 0- хамааралгүй гэж дүгнэж, статистик үнэн магадлалыг тооцсон.

Үр дүн: Сүрьеэ өвчнөөр оношлогдсон 204 өвчтөний өрхийн хавьтал болох 280 хүн сүрьеэгийн халдвар илрүүлэх үзлэг, шинжилгээнд хамрагдсан. Оролцогчдын дундаж нас 28.8 (1-77), эрэгтэйчүүд 46.8% (131/280)-ийг, эмэгтэйчүүд 53.2% (149/280)-ийг эзэлж байв. Туберкулины арьсны сорилд хамрагдсан хавьтлын 57.1% (160/280), ИГЯШ-д 48.2% (135/280) нь эерэг буюу сүрьеэгийн халдвартай байв. Хоёр шинжилгээгээр 0-14 нас, 25-34 насны бүлэгт сүрьеэгийн халдвар бусад наснаас өндөр илрэв. (Хүснэгт 1)

Хүснэгт 1. Туберкулины арьсны сорил, Интерферон гамма ялгаралтын шинжилгээний үр дүн: насны бүлэг, хүйсээр

Насны бүлэг	ТАС (p<0.01)				ИГЯШ (p<0.01)			
	Эерэг	Сөрөг	Нийт	Илрүүлэлтийн хувь	Эерэг	Сөрөг	Нийт	Илрүүлэлтийн хувь
0-14	38	52	90	42.2	24	66	90	26.7
15-24	17	15	32	53.1	15	17	32	46.9
25-34	33	13	46	71.7	29	17	46	63.1
35-44	31	13	44	70.4	30	14	44	68.2
45-54	28	15	43	65.1	25	18	43	58.1
≥55	13	12	25	52.0	12	13	25	48.0
Нийт	**160**	**120**	**280**	**57.1**	**135**	**145**	**280**	**48.2**
Эрэгтэй	79	52	131	60.3	67	64	131	51.1
Эмэгтэй	81	68	149	54.4	68	81	149	45.6

ТАС-ыг ИГЯШ-тэй харьцуулахад нийцсэн эерэг хариу 104, нийцсэн сөрөг хариу 89 байв. Хоёр шинжилгээ нь стастистикийн үнэн магадтай сүрьеэгийн халдварыг ялгаатай илрүүлж байгаа нь ажиглагдаж байна. (Хүснэгт 2)

Хүснэгт 2. Туберкулины арьсны сорил ба Интерферон гамма ялгаралтын шинжилгээний үр дүнг харьцуулсан байдал

		QFT-Plus Эерэг	QFT-Plus Сөрөг	Нийт	p утга*
Туберкулины арьсны сорил	**Эерэг**	104	56	160	0.001
	Сөрөг	31	89	120	
Нийт		135	145	280	

Хоёр аргын хоорондын нийцлийг тодорхойлоход Cohen-ий К(каппа) коеффициент нь 0.38 буюу сул нийцэлтэй, тохирсон хувь 68.9% байв. Насны бүлгээс хамааран хоёр аргыг харьцуулахад насны бүлэг тус бүрт сул нийцэлтэй болох нь харагдаж байна (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Туберкулины арьсны сорил, Интерферон гамма ялгаралтын шинжилгээний үр дүнгийн нийцэл

Насны ангилал	Нийт тоо	Туберкулины арьсны сорил (>10 мм)	QFT-Plus шинжилгээ (ОУН/мл)		Зөвшөөрөгдөх утга (%)	Каппа коэф.
			Эерэг	Сөрөг		
0-14	90	Эерэг	20 (22.2%)	18(20.1%)	75.6	0.47
		Сөрөг	4 (4.44%)	48 (53.3%)		
15-24	32	Эерэг	10 (31.2%)	7 (21.9%)	62.4	0.25
		Сөрөг	5 (15.6%)	10 (31.2%)		

25-34	46	Эерэг Сөрөг	25 (54.3%) 4 (8.7%)	8 (17.4%) 9 (19.6%)	73.9	0.41
35-44	44	Эерэг Сөрөг	24 (54.5%) 6 (13.6%)	7 (15.9%) 7 (15.9%)	70.4	0.31
45-54	43	Эерэг Сөрөг	19 (44.2%) 6 (13.9%)	9 (20.9%) 9 (20.9%)	65.1	0.27
≥55	25	Эерэг Сөрөг	6 (24.0%) 6 (24.0%)	7 (28.0%) 6 (24.0%)	48.0	-0.03

Хэлцэмж: Сүрьеэгийн халдварын илрүүлэх алтан стандарт байхгүй ба одоогоор олон улсад ИГЯШ-ээг хамгийн найдвартай арга хэмээн үзэж байна.[1] АНУ-ын Өвчний хяналт сэргийлэлт төвөөс гаргасан удирдамжинд ТАС-ыг <5-аас доош насны хүүхдүүдэд хийхийг зөвлөсөн бол >5 дээш насны хүмүүст ИГЯШ- ээг хийхийг илүүд үзсэн байна.[3] Бидний судалгаагаар хоёр шинжилгээний хоорондын үр дүнгийн ялгаатай байдал 0-14 насны хүүхдүүдийн дунд өндөр ажиглагдсан. Өөрсдийн судалгааны энэ насны бүлгийг олон улсад хийгдсэн ижил насны үрдүнтэй харьцуулахад Итали улсад ТАС эерэг 25%, ИГЯШ эерэг 17%, К=0.35, Австрали улсад ТАС эерэг 43, ИГЯШ эерэг 23%, К=0.5, АНУ-д ТАС эерэг 56%, ИГЯШ эерэг 15%, К=0.17, Испани улсад ТАС эерэг 85%, ИГЯШ эерэг 35%,К=0.08, Өмнөд солонгос улсад ТАС эерэг 62%, ИГЯШ эерэг 19%, К=0.19 байсан.[5] Тус улсуудад хийгдсэн хоёр шинжилгээний нийцлийн каппа коефициент нь К=0.5–аас бага гарсан ба үл нийцлийг БЦЖ вакцинаас шалтгаалсан ТАС-ын хуурамч эерэг хариутай холбон тайлбарласан байв.

Герман улсад хийгдсэн сүрьеэгийн халдварыг илрүүлэх судалгаагаар БЦЖ вакцинаар дархлаажуулсан хүмүүсийн дундах хоёр шинжилгээний хоорондын нийцэл к=0.390 (77.0%) байсан бол БЦЖ вакцинаар дархлаажуулаагүй хүн амд k= 0.682 (89.1%) нийцэлтэй байсан.[6] БНЭУ болон БНХАУ-д хийгдсэн судалгаагаар сүрьеэгийн халдварыг наснаас хамааруулан үнэлэхэд 25-34 насны хүмүүст сүрьеэгийн халдвар бусад насныхнаас илүү өндөр ажиглагдсан байна.[7,8] QFT-Plus шинжилгээ нь удаан хугацааны тогтвортой хариу урвалаас саяхан авсан халдварыг ялгах боломжтой байдаг ба ТВ2 (тюб)- ТВ1 (тюб) хасах утга нь CD8+Т эсийн идэвхжлийг тодорхойлох бөгөөд босго утга 0.6 ОУН/мл байдаг. Итали улсад хийгдсэн судалгаагаар 15.13% нь ТВ2 антигений хариу урвал өндөр буюу ≥0.6 ОУН/мл–ээс их байв.[9] Өөрөөр хэлбэл идэвхтэй сүрьеэ өвчнөөр өвчлөх эрсдэл өндөр ба саяхан авсан халдварыг илтгэж байна гэж тайлбарласан байв. Харин бидний судалгаанд 17.14% нь ≥0.6 ОУН/мл их буюу эерэг байсан. Мөн ИГЯШ эерэг, ТАС сөрөг 31(11.1%) хавьтлын үл тохирсон үр дүн илэрсэн. Үүний 9 (29.03%) хавьтал нь CD8+Т эсийн идэвхжил өндөр буюу ИГЯШ эерэг харин ТАС сөрөг байсан. Үүнээс гадна ИГЯШ нь Mycobacterium kansasii, Mycobacterium szulgai, Mycobacterium marinum зэрэг үүсгэгчдэд хуурамч эерэг хариу өгдөг бол ТАС нь халдварын дараах эрт үе, дархлаа дарангуйлагдсан өвчтэй болон дархлаа дарангуйлах эм хэрэглэж байгаа, вирус болон бактерийн халдвар хоол тэжээлийн дутагдлын үед хуурамч сөрөг хариу урвал өгдөг байна.[3]

Дүгнэлт:

Туберкулины арьсны сорилоор илрүүлсэн сүрьеэгийн халдварын түвшин интерферон гамма ялгаралтын шинжилгээнээс 8.9%-иар өндөр байна.

Туберкулины арьсны сорил, интерферон гамма ялгаралтын шинжилгээ нь сүрьеэгийн халдварыг насны бүлэгт ялгаатай илрүүлж байна. Монгол улсад интерферон гамма ялгаралтын шинжилгээг бага насны хүүхдэд сүрьеэгийн халдварыг илрүүлэх зорилгоор ашиглахад тохиромжтой байна.

Номзүй:

1. *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management, WHO, (2018)*
2. *U.S. Food and Drug Administration CfDaRH. QuantiFERON®-TB - P010033.Rockville;2016.Approval.letter. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf//p010033a.pdf. (Accessed 16 Jun 2016).*
3. *Official American Thoracic Society Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines:Diagnosis of Tuberculosis in Adults and children,(2017)*
4. *L. Masae Kawamura, M.D.QuantiFERON-TB Gold Plus: The 4th generation IGRA, (2017)*
5. *Deborah A, Lewinsohn, et al. IGRAs: new diagnostic tests for M.tuberculosis infection, and their use in children. Current Opinion in Ped 2010; 22:71-76.*
6. *Guerin vaccinated children.DiagnMicrobiol Infect Dis 2008; 62:389-394.*
7. *Roland D, Robert L,Stefan N, et al. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon gamma release assay for developing active tuberculosis. Am J RespirCrit Care Med 2011; Vol 183. pp 88-95.*
8. *Surendra K. Sharma, Richa Vashishthaet al. Comparison of TST and IGRA in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB Burden Setting. journal.pone.0169539 January 6, 2017*
9. *Barcellini L, Borroni E, Brown J, et al. First evalution of Quanti-FERON-TB Gold Plus performance in contact screening. EurRespir J 2016; 47: 1587-1590.*

Comparative analysis of tuberculin skin test and igra for detection of tuberculosis infection

Munkhzaya A[1], Gantungalag G[2], Khulan B[1], Batbayar O[2], Delgerekh B[2], Badamtsetseg J[2], Oyunsuren M[2], Narankhuu Ya[2], Gantsetseg D[2], Narangerel L[3], Ganmaa D[2,4], Enkhmandakh D[5], Naranzul D[5], Ulziijargal G[1]

[1]Department of Microbiology, Mongolian National University of Medical Sciences
[2]Zero TB Mongolia, Mongolian Health Initiative
[3]Tuberculosis dispensary, Khan-Uul District Hospital, Mongolia
[4]Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School and Department of Nutrition, Harvard T. H School of Public Health, Boston, USA
[5]Tuberculosis Surveillance and Research Department, National Center for Communicable Diseases, Mongolia
E-mail: mankhbat@yahoo.com

People with latent tuberculosis infection have no risk of disseminating infection and presents no clinical symptoms, however 5-10% of those who has infection has a risk of transiting into active tuberculosis during their lifetime. Thus we aimed to compare tuberculin skin test (TST) and interferon gamma release assay (IGRA) QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) and determine tuberculosis infection rate among household contacts (HHC) of tuberculosis patients. We recruited 280 HHC of the 204 tuberculosis index cases diagnosed between January to August 2017 at Tuberculosis dispensary, Khan-Uul district. We performed IGRA, TST and chest X-ray to study participants. The rate of tuberculosis infection was high, 57.1% (160/280) and 48.2% (135/280) by TST and QFT-Plus among HHC. Of the all participants, 71.4% (200/280) had chest X-ray and 75% (150/200) had abnormal outcome where 11 (7.3%) participants provided bacteriological test. Only 1 case (0.7%) turned out sputum smear positive. Poor concordance of the QFT-Plus and TST was observed with low Cohen kappa coefficient (0.38) with 68.9% agreement rate.

Key words: House hold contact, Latent Tuberculosis Infection,Tuberculin Skin Test,QuantiFERON TB Gold Plus