Эмчлүүлэгчдийн дунд SARS-CoV-2 нүклейн хүчлийн илрэлт ба халдварын эсрэг өвөрмөц дархлаа тогтоц, эмнэлзүйн явцыг судалсан дүн

С.Анхбаяр[1], Ц.Наранзул[1], Г.Цогзолмаа[1], Н.Баясгалан[1], Г.Сарангуа[1], Ч.Хишигмөнх[1], М.Уганчимэг[1], Б.Ганцоож[1], Ч.Хүрэлбаатар[1], Б.Дармаа[1], Л.Баттөр[1], С.Ариунтөгс[2], Л.Энхсайхан[3], П.Нямдаваа[4]
[1] Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний төв
[2]Нийгмийн Эрүүл Мэндийн Үндэсний Төв
[3]Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль
[4]Монголын Анагаах Ухааны Академи
ankhbayarsnicmng@gmail.com

Түлхүүр үг
SARS-CoV-2, өвөрмөц дархлаа, компьютерт томограф, сүүн шилний шинж

Товч утга
КОВИД-19 цар тахлын хүрээ, SARS-CoV-2 вирусээр сэдээгдсэн амьсгалын замын цочмог хамшинжийн хүндрэлийн зэргийг тооцоолоход одоогийн мэдээлэл хангалттай нотолгоо өгч хараахан чадахгүй байна. Бид энэ судалгаагаар Монгол улсад уг цартахал анх голомтлон гарах үед бүртгэгдсэн 32 тохиолдлыг хамруулан амьсгалын дээд замд вирусийн ачаалал, цусанд вирусийн эсрэг өвөрмөц дархлааны хариу урвал (IgG болон IgM үүсэлт), уушгинд үүссэн өөрчлөлтийг эмнэлзүйн хүнд-хүндэвтэр болон хөнгөн 2 бүлэгт харьцуулан судаллаа. Судалгаагаар амьсгалын дээд замд вирусийн ачаалал SARS-CoV-2 халдварын дараах дөрвөн долоо хоногийн турш илэрч, цаашид Бх-ПГУ-ын шинжилгээнд "сөрөг" хариу гарсан бол IgG-гийн таньц вирусийн ачаалалтай урвуу хамааралтайгаар хоёр дахь долоо хоногт өсч цаашид тогворжсон. Харин IgM 2-3 дахь долоо хоногт үүсч цаашид буурсан. Хүнд-хүндэвтэр болон хөнгөн бүлгийг харьцуулахад IgG үүсэлт нь хүнд-хүндэвтэр өвчтөнд 10 дахь хоногоос эхлэн огцом өсөх хандлага ажиглагдсан бол хөнгөн өвчтөнд IgM-ийн таньц сул илэрлээ. Хүнд-хүндэвтэр бүлгийн өвчтөнүүдийн КТГ-ын зургийг хөнгөн өвчтөнтэй харьцуулахад хүнд хэлбэрийн үед уушгины нэвчдэст өөрчлөлтүүд илэрч дэлбэнцрүүдийн агааржилт буурсан. Энэхүү судалгаа нь КОВИД-19 халдварын оношилогоо, өвчний үе шат, эдгэрэлтийг үнэлэх шалгуурт чухал ач холбогдолтой юм.

Үндэслэл

2019 оны 12 дугаар сарын сүүлчээр БНХАУ-ын Хубэй мужийн Ухань хотод анх КОВИД-19 (Coronavirus disease 2019; үүсгэгч нь SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; эхэндээ 2019-nCoV гэж нэрлэгдэж байсан) халдвар бүртгэгдсэн бөгөөд хэдхэн сарын дотор дэлхийг хамарсан цартахал болон дэлгэрээд байна[1-4]. 2021 оны 02 дугаар сарын 01-ний өдрийн байдлаар дэлхийн хэмжээнд 103 сая гаруй хүн КОВИД-19 халдвараар өвчилж, 2.2 сая гаруй хүн нас бараад байна. SARS-CoV-2 нь өнөөг хүртэл хүний популяцид халдвар үүсгээд байгаа коронавирусийн 7 дахь хувилбар юм[5]. Сүүлийн 20 жилийн хугацаанд, SARS-CoV-1 халдвар 2002-2003 онд БНХАУ-д, MERS-CoV (Middle East Respatory Syndrome Coronavirus) 2012 онд Ойрхи Дорнодын улс орнуудад анх бүртгэгдэж алаг цоог дэгдэлт үүсгэж байв[6, 7]. SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-CoV-ийг амьтны гаралтай гэж үздэг бөгөөд уг вирүсийн халдварын шалтгаанаар амьсгалын замын хүнд хэлбэрийн өвчлөл үүсч, эндэгдэл ихтэй байдаг [7, 8]. SARS-CoV-2 нь эпител эсүүдийн гадаргуу дахь ангиотензин-хувиргагч энзим 2 (ACE, angiotensin-converting enzyme 2) рецефтороор дамжин халдварладаг [9] бөгөөд вирүс биед нэвтрэн орсноор үрэвслийн медиатруудын ялгаралт нэмэгдэж, сэртэнт эсүүдийн индукц ба идэвхжлийг нэмэгдүүлж, вирусийн тархалтыг хязгаарлахад гол үүрэгтэй I хэлбэрийн IFN нийлэгжилт идэвхжиж, дархлааны хариу

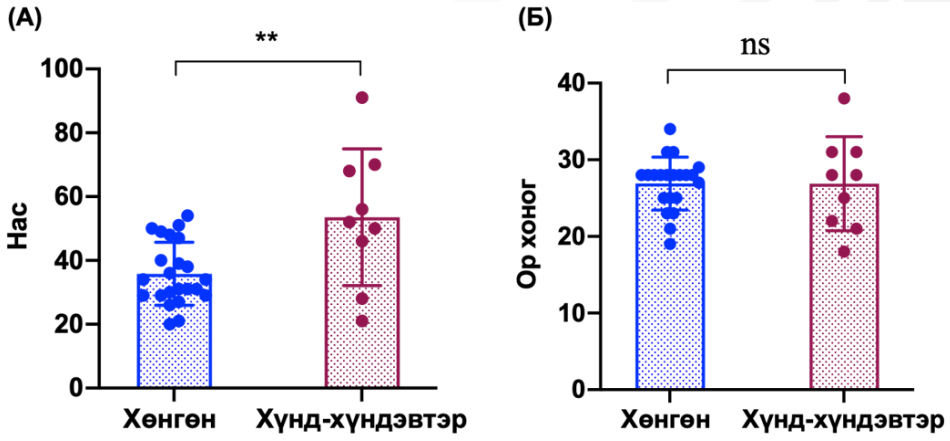
урвал өрнөдөг [10, 11]. КОВИД-19 (SARS-CoV-2) халдварын үед байгалийн болон олдмол дархлааны механизм хоёулаа идэвхждэг бөгөөд CD4+ Т эс В эсийг идэвхжүүлснээр вирусийн эсрэг өвөрмөц эсрэгбие (IgG, IgM) үүсч, CD8+ Т эс вирүсээр халдварлагдсан эсүүдийг устгах замаар эсийн дархлааны урвал өрнөдөг. Туслагч Т эсүүд (T helper cells) нь үрэвслийн цитокинууд болон медиаторууд ялгаруулж бусад дархлааны эсүүдийг дэмжих үүрэг гүйцэтгэнэ. SARS-CoV-2 нь эсийн программчлагдсан үхлийг өдөөх замаар Т эсийн үйл ажиллагааг дарангуйлж, вирусийн эсрэг дархлааны хариу урвалыг саатуулдаг [12-14]. Монгол улсад 2020 оны 02 дугаар сарын 01-ний байдлаар КОВИД-19 халдварын батлагдсан нийт 1814 тохиолдлоос 1305 нь дотоодын халдвар байв. Голомтолсон халдварын тархалтын эхний тохиолдлуудад үүсгэгчийн эсрэг өвөрмөц дархлаа тогтоц, вирус биеэс зайлуулагдах хугацаа болон эмнэлзүйн хамаарлыг судлах зорилгоор энэ судалгааг хийлээ.

Арга аргачлал

Судалгаанд ХӨСҮТ-д 2020 оны 11 дүгээр сард хэвтэн эмчлүүлсэн 32 хүнийг хамруулан 2-5 хоногийн зайтай хамар залгиурын арчдас, 3-5 хоног тутамд ийлдэс цуглуулан бодит хугацааны полимеразын гинжин урвал (Бх-ПГУ)-аар SARS CoV-2 вирусийн ачаалал, фермент холбоот эсрэг биеийн урвал(ФХЭБУ)-аар IgM, IgG тодорхойлох шинжилгээ хийж 15-42 хоног даган судаллаа. Судалгаанд хамрагдагсадын эмнэлзүйн илрэлийг харьцуулан анализ хийв. Хамар залгиурын арчдас сорьцноос вирусийн рибонүклейнхүчил (РНХ) ялгахдаа QIAamp®96 Virus QIAcube®HT(5) цомог, QIAcube HT бүрэн автомат РНХ/ДНХ ялгагч машин ашиглав. ХБНГУ-ын Берлин хотын судалгааны хүрээлэнд загварчилж, Roche компанд үйлдвэрлэсэн SARS-CoV-2 вирусийн E ген, дотоод хяналтын EAV (LightMix® SarvecoV E-gene plus EAV) мультиплекс праймер/проб болон RdRP ген өвөрмөц праймер, эерэг хяналтын бүрдэл ашиглан Thermo Fisher Scientific компаны (Applied Biosystems AgPath-ID™ One-Step RT-PCR) цомог оношлуурыг аргачлалын дагуу Бх-ПГУ-ын шинжилгээнд ашиглав. РНХ ялгалтын дотоод хяналт болгож EAV (адууны артритын вирус)-ийг ашиглав. Вирусийн ачааллыг нүклейн хүчил олшролтын босго буюу Ct value тоон утгаар хэмжиж Ct value ≥40 үед сөрөг гэж үнэллээ. SARS CoV-2 вирусийн эсрэг эсрэгбие (IgM ба IgM) тодорхойлох шинжилгээнд БНХАУ-ын Wantai Biological Pharmacy компанд үйлдвэрлэсэн гадаргуугийн S spike уургийн эсрэг өвөрмөц эсрэг бие илрүүлэх ФХЭБУ-ын цомог оношлуур ашиглав. Оношлуурын зааврын дагуу гэрэл шингээлтийн утга OD≥1.0 үед эерэг, OD <1.0 үед сөрөг гэж үнэлээд, хэмжилтийн тоон утгыг сорьц бүрээр тодорхойлов. Коронавирусийн халдварыг эмнэлзүйн ангилалын дагуу хөнгөн, хүндэвтэр, хүнд, нэн хүнд гэж ангилдаг. Хөнгөн халдвар гэдэг нь амьсгалын замын халдварын ямар нэгэн шинжгүй, рентгэн болон цээжний КТГ шинжилгээнд уушгинд нэвчдэс тодорхойлогдоогүй буюу уушигны хатгаагүй тохиолдлыг хэлнэ. Хүндэвтэр тохиолдолд амьсгалын замын халдварын шинж тэмдэгтэй, рентгэн болон КТГ шинжилгээнд нэвчдэстэй буюу хатгаатай амьсгалын дутагдлын шинжгүй эмчлүүлэгчийг хамруулна. Хүнд тохиолдолд уушигны хатгаатай, амьсгалын дутагдалтай, их бага урсгалаар хүчилтөрөгч шаардлагатай, амьсгалыг инвазив бус аргаар зохиомол амьсгалын аппаратаар дэмжиж байгаа эмчлүүлэгч орно. Нэн хүнд тохиолдолд хүнд хатгаатай, зохиомол амьсгал шаардлагатай эмчлүүлэгч орно[15]. Судалгаанд дээрх эмнэлзүйн ангилалын дагуу хөнгөн, хүндэвтэр, хүнд зэргийн явцтай халдвараар эмчлэгдсэн 32 өвчтөнийг хүнд-хүндэвтэр, хөнгөн гэсэн 2 бүлэгт хувааж судаллаа. Эмнэлзүйн явцыг КТГ-ын Philips CT Scaners төхөөрөмжөөр авсан уушгины зураглалаар судалж өвчтөн тус бүрийн шинжилгээний дүгнэлтэнд анализ хийлээ.

Үр дүн

Судалгаанд КОВИД-19 халдвартай нь шинжилгээгээр батлагдсан нийт 32 өвчтнийг хамруулсан бөгөөд 20 (62.5%) нь эрэгтэй, 12 (37.5%) нь эмэгтэй байв. Тэдний дундаж нас 41 (20-91) байсан ба 20-29 насны 9 (28%), 30-39 насны 9 (28%), 40-49 насны 6 (19%), 50-59 насны 5 (16%), 60-аас дээш насны 3 (9%) хүн байв (Хүснэгт 1). Эмнэлзүйн явцаар нь хүнд-хүндэвтэр болон хөнгөн гэж 2 бүлэгт хуваасан бөгөөд нийт оролцогчдын 9 (28%) нь хүнд-хүндэвтэр эмнэлзүйн явцтай байсан бол 23 (72%) нь хөнгөн явцтай байв. Хүнд-хүндэвтэр бүлгийн өвчтний дундаж нас 56 (21-91), хөнгөн хэлбэрээр өвчлөгсдийн дундаж нас 37 (20-54) байснаас үзэхэд эмнэлзүйн ялгаа насны онцлогоос хамааралтай байж болохоор байна (Зураг 1А).

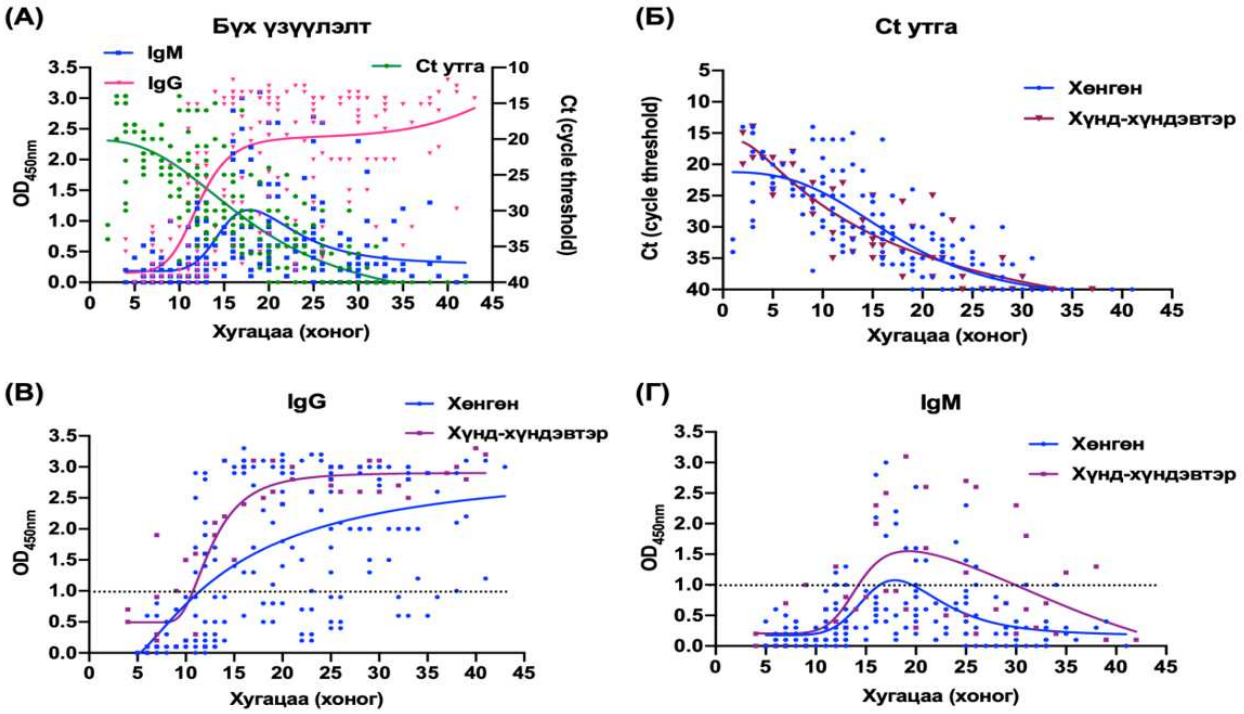


Зураг 1. А) Өвчний явц ба насны хамаарал. Б) Өвчний явц ба ор хоногийн хамаарал

КОВИД-19 халдварын эмнэлзүй өндөр настай хүмүүст илүү хүнд хэлбэрээр илэрч[16], нас баралтын эрсдэл нас ахих тусам нэмэгдэж байгааг судлаачид тогтоожээ [17]. Бидний судалгаагаар ч нас ахих тусам өвчний явц даамжирч, эдгэрэлтийн явц удааширч, хүндрэх хандлага ажиглагдлаа. Харин 2 бүлгийн хоорондын ор хоногийн харьцуулалтанд тодорхой зөрөө гарсангүй (Зураг 1Б).

Энэ нь эдгэрсэн гэж үзэх шалгуур үзүүлэлт болон эмнэлгээс гаргах тухайн үеийн стандарттай хамааралтай байж болох юм.

Амьсгалын дээд замын сорьцонд SARS-CoV-2 вирусийн ачаалал, цусанд вирусийн эсрэг өвөрмөц эсрэгбиеийн таньцыг тодорхойлох зорилгоор 2-5 хоногийн давтамжтай авсан хамар залгиурын арчдас, 3-5 хоног тутамд цуглуулсан ийлдсийг шинжилж үр дүнг Зураг 2-т харуулав.



Зураг 2. SARS-CoV-2 халдвартай өвчтний амьсгалын дээд замд вирусийн ачаалал, ийлдэст эсрэгбие (IgM ба IgG)-ийн таньцын хөдлөлзүйг тодорхойлсон дүн. (А) SARS-CoV-2 вирусийн ачаалал (Ct утга), эсрэгбие (IgM, IgG) үүсэлтийн хөдлөлзүй (нийт оролцогчид). (Б) SARS-CoV-2 вирусийн ачааллалын хөдлөлзүйг эмнэлзүйн явцтай харьцуулсан дүн. (В) IgG, (Г) IgM эсрэг бие үүсэлтийг эмнэлзүйн явцтай харьцуулсан дүн.

Халдвар авсан эхний 7 хоногт Бх-ПГУ-ын Ct утга хүнд-хүндэвтэр өвчтөнд дунджаар 19 (14-24) байсан бол хөнгөн хэлбэрийн эмнэлзүйн илрэлтэй өвчтөнд дунджаар 24 (15-33) байсан. Үүнээс үзэхэд вирусийн ачаалал хүнд-хүндэвтэр өвчтөний амсгалын дээд замд үл ялиг илүү тодорхойлогдож, халдварын эхний 7 хоногт харьцангуй тогтвортой байснаа хоёр дахь 7 хоногт Ct утга аажим буурч 4 дэх 7 хоногт судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн 90%-д нь вирүсийн РНХ илрэхээ больсон. Мөн судалгаагаар КОВИД-19 халдварын эхэн үед цусанд IgG үүсч таньц нь нэмэгдэж, цаашид тогтворжих хандлагатай байсан бол халдварын дараах 2 дахь 7 хоногоос IgM үүсч цаашид таньц нь аажим буурч байв (Зураг 2А). Гадаадын судлаачдын хийсэн судалгаагаар халдварын эхэн үед IgG тодорхойлогдож байсан[18] бөгөөд эхний 7 хоногоос эхлэн 5 дахь 7 хоног хүртэл таньц нь өсч, 7 дахь 7 хоног хүртэл таньц нь хадгалагдаж байжээ[19]. Бидний судалгаагаар амьсгалын дээд замд SARS-CoV-2-ын ачаалал буурах тусам эсрэгбиеийн таньц нэмэгдэж байгаа хөдлөлзүй тодорхой ажиглагдлаа. Вирусийн ачаалал (Ct) болон эсрэгбие (IgG) үүсэлт хоорондоо хүчтэй урвуу хамааралтай байсан бөгөөд хамаарлын коэффициент (r) нь 0.8951 (IC 95%, 0.8025 to 0.9456; p<0.0001) байв.

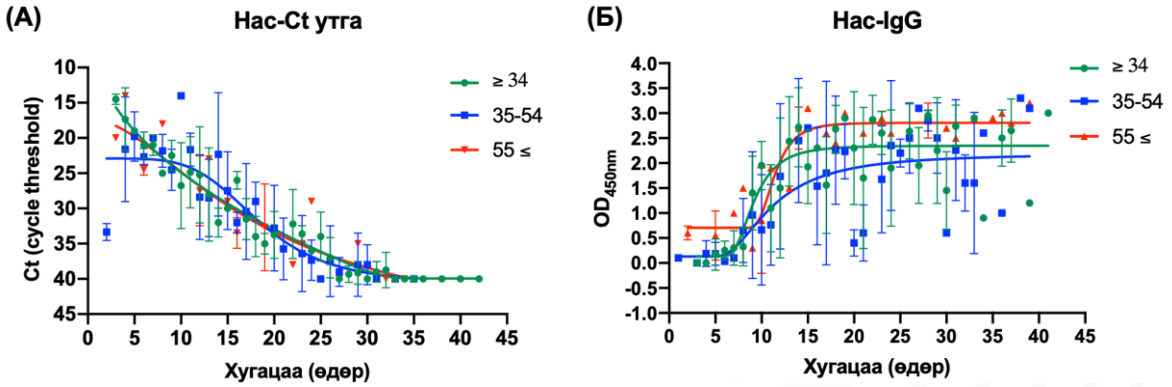
Вирусийн ачаалал буюу Ct утгыг эмнэлзүйн бүлэг хооронд харьцуулахад онцын ялгаа ажиглагдсангүй (Зураг 2Б). Янчүн Ванг нарын судалгаагаар SARS-CoV-2 халдвар авсны дараа вирусийн оргил ачааллын үед хүнд болон хөнгөн хэлбэрээр өвчлөгсдийн амьсгалын дээд замд вирусийн ачаалал буюу Ct утга нь ялгаатай буюу хүнд хэлбэрийн өвчтөнд вирүсийн ачаалал илүү тодорхойлогдсон байна[20]. Бидний судалгаагаар хоёр бүлгийн хооронд статистик зөрөө ажиглагдаагүй нь судалгаанд хүнд-хүндэвтэр хэлбэрээр өвдсөн оролцогчийн тоо цөөн байсантай холбоотой байж болох юм. SARS-CoV-2-ын эсрэг IgG эсрэгбиеийн таньц хүнд-хүндэвтэр эмнэлзүйтэй өвчтөнд огцом өсч, цаашид тогтвортой өндөр таньцтай хэвээр байсан бол хөнгөн хэлбэрээр өвчлөгсдөд IgG эсрэгбиеийн таньц аажим өсөх хандлагатай байв (Зураг 2В). Харин IgM эсрэгбиеийн таньц хүнд-хүндэвтэр өвчтөнд 2-3 дахь 7 хоногт өндөр байснаа буурсан бол хөнгөн өвчтөнд 16-20 дахь хоногт таньц бага зэрэг нэмэгдснээ аажим буурсан (Зураг 2Г). Хүнд-хүндэвтэр өвчтний IgM үүсэлтийг хөнгөн хэлбэрээр өвдөгсөдтэй харьцуулахад статистикийн хувьд ялгаатай ($P<0.005$) байсан бол IgG эсрэгбиеийн хувьд 14-28 дахь хоногт мөн ялгаатай ($P<0.05$) байв. Харин эхний хоёр 7 хоног болон тав дахь 7 хоногоос хойш IgG эсрэгбиеийн таньцын хувьд хоёр бүлгийн хооронд статистик ялгаа ажиглагдсангүй. Судалгаанд хамрагдсан 32 хүний 30 (93.75%)-д нь SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг эсрэгбие үүссэн (шинжилгээний цомгийн "эерэг" гэсэн босго шалгуурт (≥1)-т хүрсэн) бол 2(6.25%) нь тухайн шалгуурт хүрээгүй, IgG эсрэгбиеийн таньц сул байв. Дээрх 2 тохиолдлыг эмнэлзүйн онцлогоор ялгаж тодорхойлоход шинж тэмдэггүй, эмнэлзүйн хөнгөн явцтай зарим тохиолдолд SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг өвөрмөц эсрэгбие үүсэлт сул байв (Зураг 4Г). Берислав нарын судалгаагаар SARS-CoV-2 вирусийн гадаргуугийн S уургийн эсрэг өвөрмөц эсрэгбиеийн үүсэлт эмнэлзүйн хөнгөн илрэлтэй өвчтөнд сул байгааг тогтоосон байна[21].

Хамар залгиурын арчдаст Бх-ПГУ-аар SARS-CoV-2 илрүүлсэн зарим судалгаагаар вирусийн ачаалал насны онцлогоос хамааралтай байсан[22] бол манай судалгаанд насны хамаарал төдийлөн ач холбогдолтой байгаагүй нь судалгаанд түүврийн хэмжээ цөөн байснаас шалтгаалсан байх магадлалтай (3А,Б).

Судалгаанд хамрагдагсадаас зарим тохиолдлуудыг сонгон хамар залгиурт вирүсийн ачаалал, эмнэлзүй, уушгинд гарсан дүрс оношилгооны өөрчлөлтүүдийг эмнэлзүйн явцаар нь харьцуулж анализ хийлээ. Эмнэлзүйн хөнгөн тохиолдлуудын вирүсийн ачаалал болон эсрэгбиеийн таньцыг Зураг 4-т, хүнд-хүндэвтэр зарим тохиолдлын вирүсийн ачаалал болон эсрэгбиеийн таньцыг Зураг 7-д үзүүлэв.

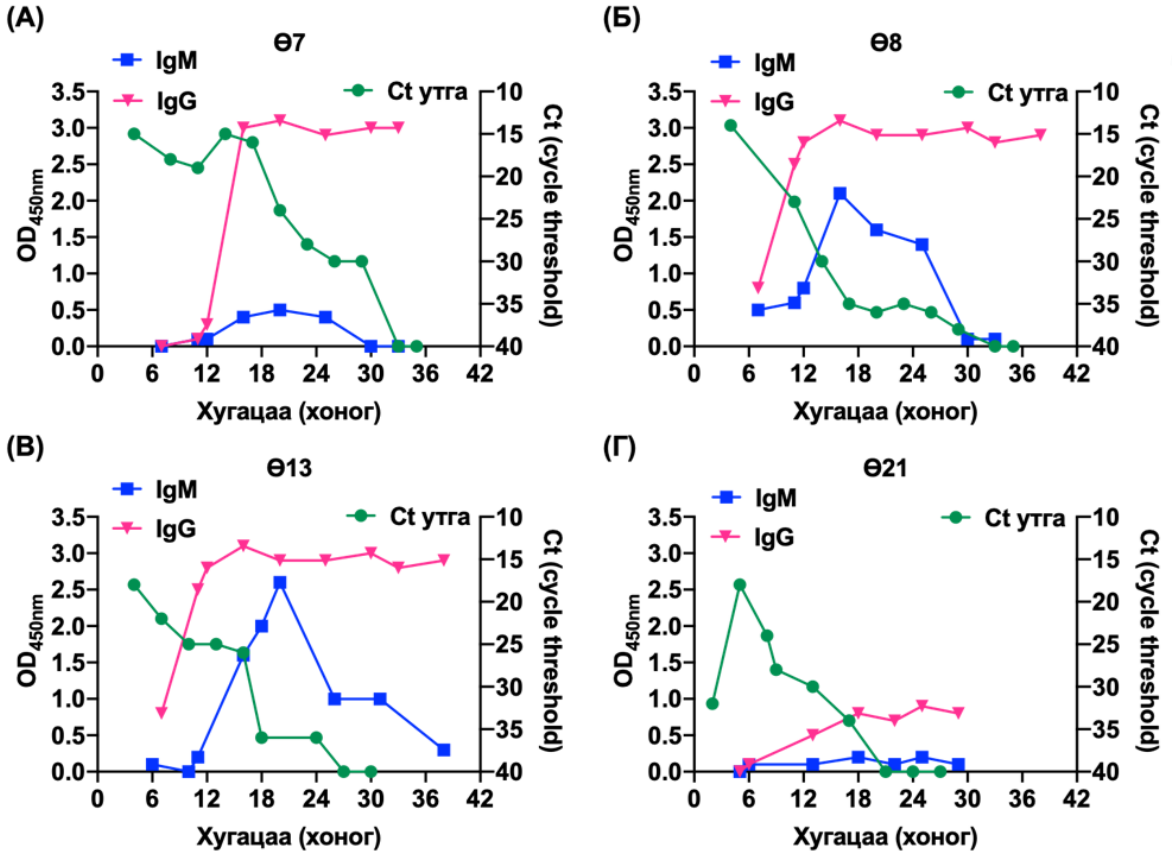
Тохиолдол-1 (Ө7)

47 настай эрэгтэйд КОВИД-19 -ын халдварын эмнэлзүй хөнгөн хэлбэрээр илэрсэн ч вирүсийн нүклейн хүчил 30 хоног илэрсэн байна. Вирүсийн эсрэг IgG-гийн таньц халдварын 12 дахь хоногоос огцом өссөн бол IgM-ийн таньц маш бага хэмжээтэйгээр тодорхойлогдоод даруй буурсан байдалтай харагдаж байгаа хэдий ч тухайн үр дүн оношлуурын "эерэг" гэсэн босго шалгуур (≥1)-т хүрээгүй байна (Зураг 4А). Гэтэл өвчин эхэлсэн эхний 7 хоногийн КТГ-ын шинжилгээгээр 2 уушгинд илэрхий нэвчдэст болон голомтот өөрчлөлт илрээгүй бол 16 дахь хоногийн давтан КТГ-ийн оношилгоогоор зүүн уушгины доод дэлбэнгийн 6-р сегментэд 1.4 см хэмжээтэй нягт багатай нэвчдэст өөрчлөлт илэрсэн (Зураг 5).



Зураг 3. Амьсгалын дээд замын вирүсийн ачаалал (А), иилдэст вирүсийн эсрэг өвөрмөц эсрэг бие (IgG)-ийн таньц (Б)-ын хөдлөлзүйг насны бүлгээр тодорхойлсон дүн.

Figure 3. Dynamics of Ct value (A) and IgG (B) by age groups.

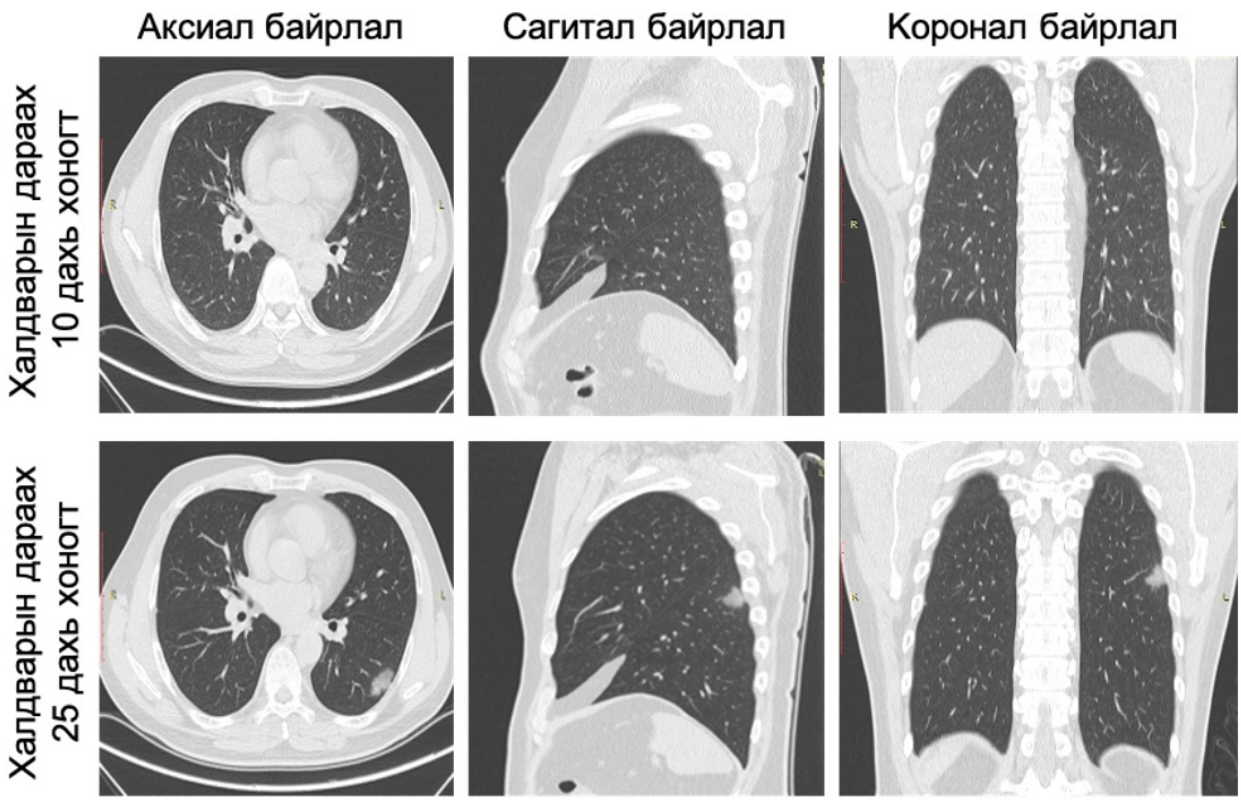


Зураг 4. Эмнэлзүйн хөнгөн явцтай зарим тохиолдлуудад вирүсийн ачаалал болон IgM, IgG эсрэгбиеийн таньцын хөдлөлзүйг тодорхойлсон дүн.

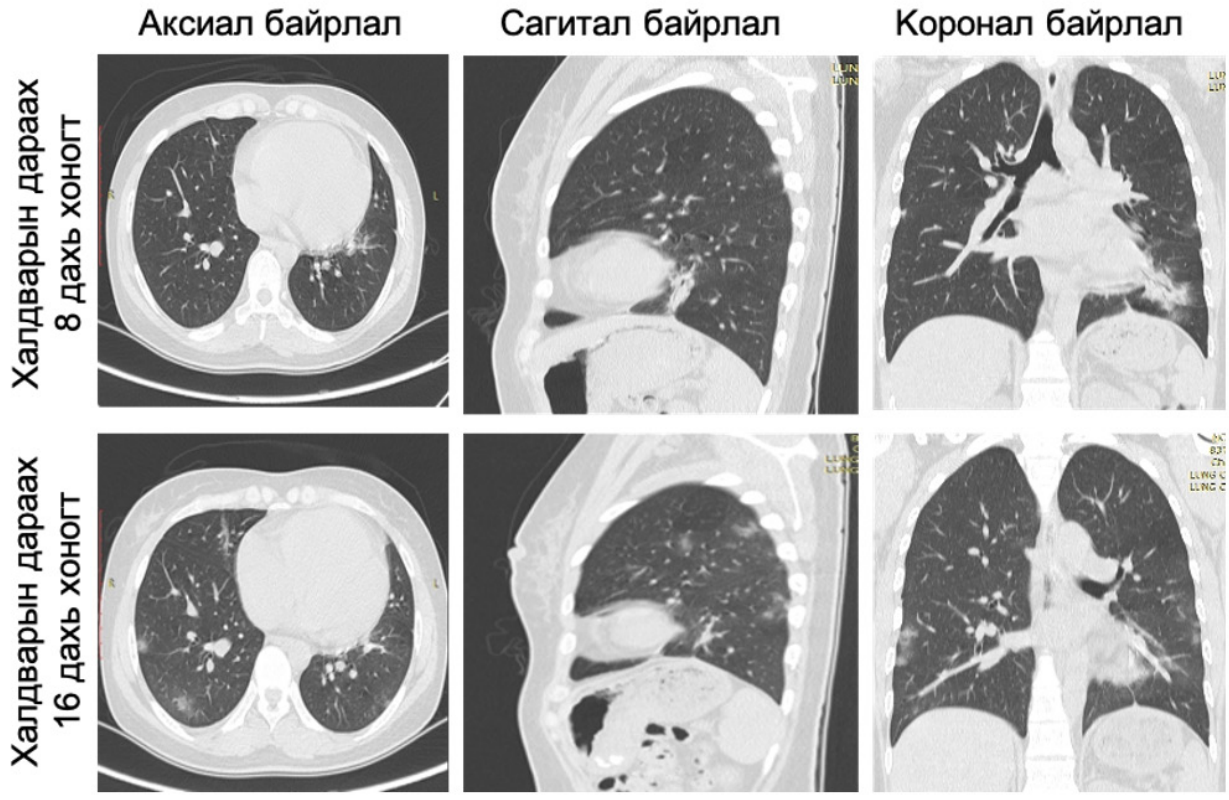
Figure 4. Determination of viral load and titers of antibodies (IgM and IgG) in some mild cases with SARS-CoV-2 infection.

Тохиолдол-2 (Ө13)

34 настай, эмэгтэй, халдварын эмнэлзүйн явц хөнгөн. Вирусийн ачаалал хоёр 7 хоногийн турш идэвхтэй байснаа гурав дахь 7 хоногоос буурч, 27 дахь хоногоос вирус арилсан бол IgG эсрэг биеийн хэмжээ 6 дахь хоногоос эхэлж өссөн. IgM нь арай хожуу үед илэрч аажмаар гурав дахь 7 хоногоос буурсан (Зураг 4В). Өвчин эхэлснээс хойш 8 дахь хоногт хийсэн КТГ оношилгоогоор баруун уушгины доод дэлбэнд гялтан хальсны доор байрлалтай сүүн шилний шинж илэрсэн суурин дээр эхэлж байгаа нягт багатай нэвчдэст өөрчлөлт илэрсэн (Зураг 6).



Зураг 5. Тохиолдол-1-ийн КТГ-ийн оношилгооны дүн.
Figure 5. The results of CT of case 1.

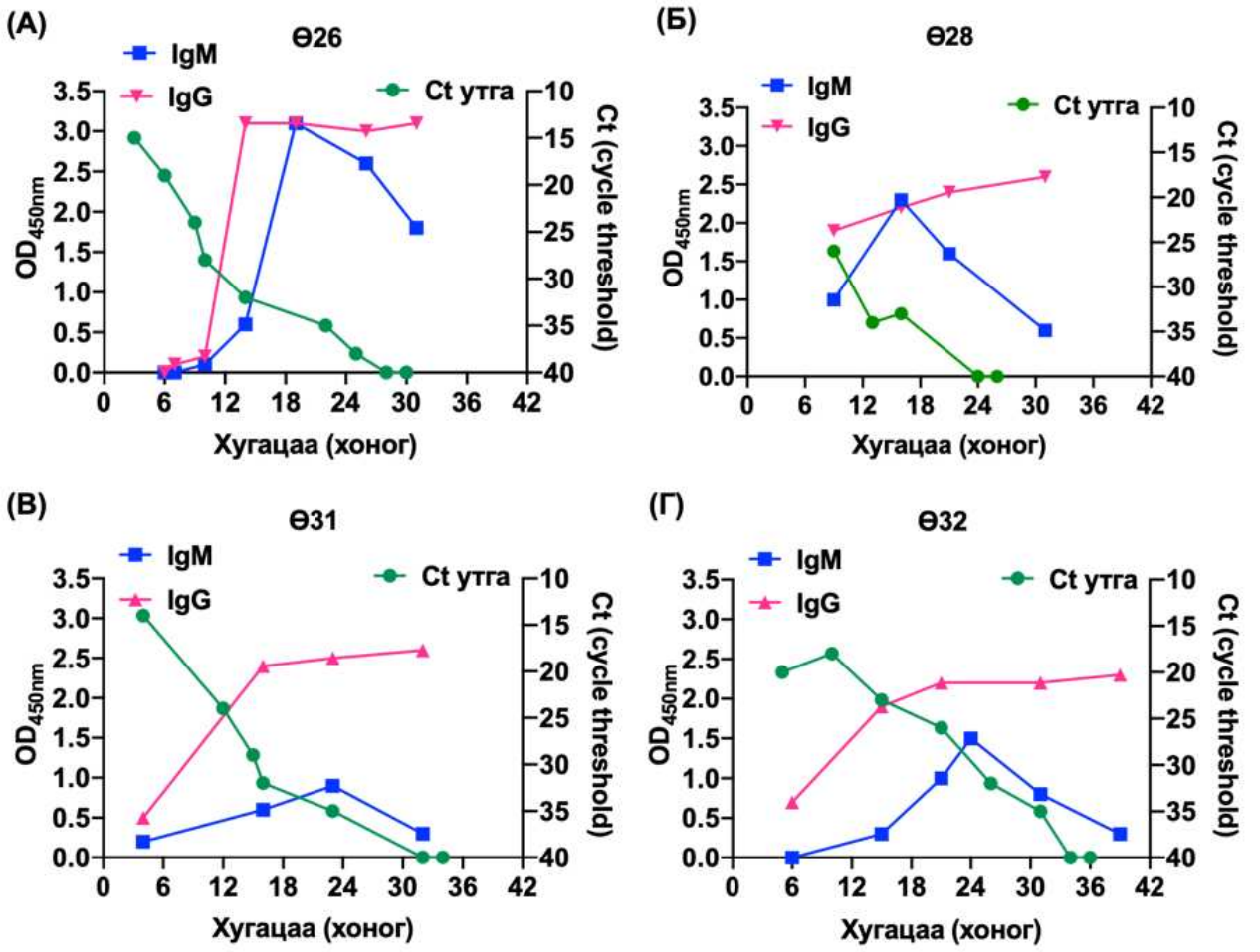


Зураг 6. Тохиолдол-2-ын КТГ оношилгооны дүн.
Figure 6. The results of CT of case 2.

Зүүн уушгины дээд дэлбэнд гялтан хальсны доор байрлалтай сүүн шилний шинж илэрсэн суурин дээр үүсэн нягт багатай нэвчдэст өөрчлөлттэй, мөн доод дэлбэнд агаар агуулсан гуурсан хоолойн шинж бүхий нэвчдэст өөрчлөлттэй. Эмгэг өөрчлөлтөнд хамрагдсан сегментүүдэд уушгины эдийн агааржилт буурсан байсан бол үүнээс 8 хоногийн дараах шинжилгээнд 2 уушгинд илэрсэн сүүн шилний шинж бүхий нэвчдэст өөрчлөлтүүдийн хэмжээ ихэссэн ба зүүн уушгины доод дэлбэнд байрлах нэвчдэст өөрчлөлт задрал өгөн шимэгдэж хэмжээ нь багассан (Зураг 6).

Тохиолдол-3 (Ө28).

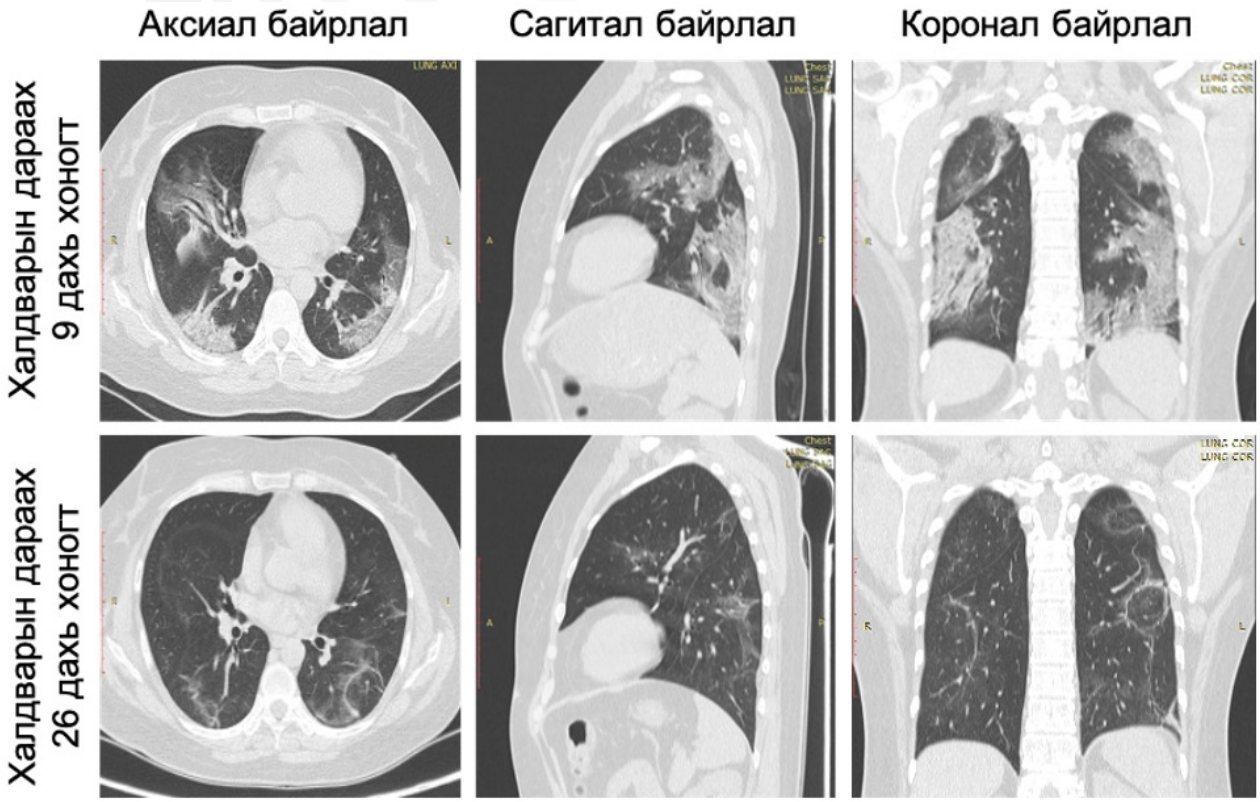
47 настай эмэгтэй, хавсарсан эмгэггүй, өвчний явц хүнд хэлбэрээр илэрсэн. Амьсгалын дээд замд вирусийн ачаалал болон вирусийн эсрэг, эсрэгбие үүсэлтийг зураглалыг Зураг 7Б-д үзүүлэв. Ө28 нь шинж тэмдэг илэрснээс хойших 8 дахь хоногт буюу халдварт өртсөнөөс хойш 10 дахь хоногтоо амьсгалын замын сорьц өгч, Бх-ПГУ-ын шинжилгээгээр SARS-CoV-2-ын халдвар авсан нь батлагдсан.



Зураг 7. Эмнэлзүйн хүнд-хүндэвтэр явцтай зарим тохиолдлуудад вирүсийн ачаалал болон IgM, IgG эсрэгбиеийн таньцын хөдлөлзүйг тодорхойлсон дүн.

Figure 7. Determination of viral load and titers of antibodies (IgM and IgG) in some severe cases with SARS-CoV-2 infection.

Вирусийн ачаалал 12 дахь хоногтоо огцом буурч, 35 дахь хоногоос арилсан. IgM ба IgG өвчин эхэлсэн эхний 7 хоногт үүссэн бөгөөд IgM-ийн таньц 15 дахь хоногоос эхлэн буурч, IgG эсрэгбиеийн таньц аажим өсч тогтворжсон (Зураг 7Б).



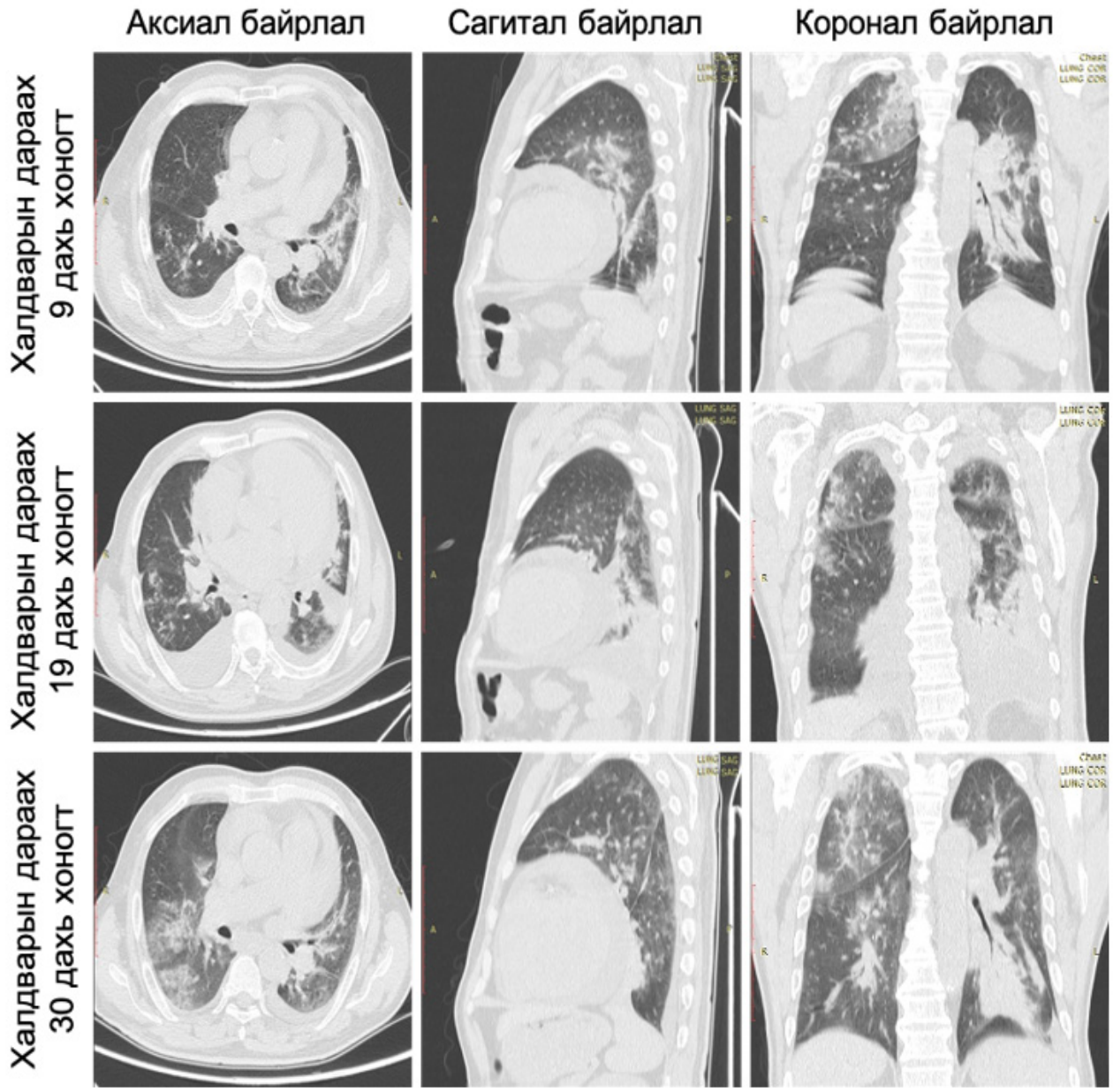
Зураг 8. Тохиолдол-3-ын хоёр удаагийн давтан КТГ оношилгооны дүн

SARS-CoV-2-ын халдвар батлагдсан эхний өдрийн КТГ-ын шинжилгээгээр хоёр уушгины бүх дэлбэнгүүдийн ихэнх дэлбэнцрүүдийг хамарсан сүүн шилний шинж илэрсэн суурин дээр нягт багатай, тархмал нэвчдэст өөрчлөлтүүдтэй. Эдгээр дэлбэнцрүүдэд уушгины агааржилт буурсан бол 18 хоногийн дараах шинжилгээгээр өмнөх нягт багатай нэвчдэст өөрчлөлтүүдийн хэмжээ болон тодрол нь багасан шимэгдэж эхэлсэн ба хоёр уушгины дээд доод дэлбэнцрүүдийн ар захын болон суурийн сегментүүдэд фиборзон торлог өөрчлөлтүүд илэрсэн. Уушгины агааржилт сэргэж эхэлсэн (Зураг 8).

Тохиолдол -4 (Ө32)

66 настай эрэгтэй, халдвар авснаас хойш ойролцоогоор 2 хоногийн дараа ханиалгах, сульдах, хоолонд дургүй болох шинж тэмдэг эхэлсэн. Хамарзалгиурын арчдаст вирусийн РНХ 31 хоногийн турш илрээд аажим буурч арилсан. Халдварын эхэн үед IgM илрээгүй, харин IgG эсрэгбие илрэлт эрт илэрсэн тохиолдол ажиглагдлаа. (Зураг 7Г). SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг дархлаа тогтоцыг үнэлсэн зарим судалгаагаар халдварын эхэн үед цусанд IgG-ийн түвшин IgM-тэй харьцуулахад өндөр байсныг дурьдсан[19].

Халдварт өртснөөс хойш 9 дэхь хоногт буюу шинж тэмдэг илэрснээс хойш 7 дахь хоногийн компьютерт томографын зурганд баруун уушгины дээд дэлбэнд, зүүн уушгины дээд, доод дэлбэнгүүдийн ихэнх дэлбэнцрүүдийг хамарсан сүүн шилний шинж илэрсэн суурин дээр холимог нягттай нэвчдэст өөрчлөлтүүд илэрсэн бөгөөд тухайн өөрчлөлтөнд хамрагдсан дэлбэнцрүүдийн агааржилт буурсан. Мөн 2 уушгины гялтан хальсны болон үнхэлцэг хальсны хөндийд шингэн илэрч, голтын тунгалагийн булчирхайнууд 1.6 см хүртэл томорсон бол үүнээс 10 хоногийн дараа өмнөх КТГ-ын зурагтай харьцуулахад дээрх өөрчлөлтүүд зарим нь задарч эхэлсэн ба зарим өөрчлөлтүүдийн хэмжээ болон нягт нь нэмэгдсэн. Сүүн шилний шинж илэрч, урвуу туяаны шинж (symptom reversed halo sign), агаар агуулсан гуурсан хоолойн шинж бүхий нэвчдэст өөрчлөлт илэрч 2 уушгины гялтан хальсны болон үнхэлцэг хальсны хөндий дэх шингэний хэмжээ нэмэгдсэн нь өвчний явц хүндэрч байгааг илтгэж байсан бол халдварын дараах 30 дахь хоногт хийсэн шинжилгээгээр 2 уушгины дээд, доод дэлбэнгийн ихэнхи дэлбэнцрүүдийг хамарсан нэвчдэст өөрчлөлтүүд задарч хэмжээ болон нягт нь багасан шимэгдэж эхэлсэн (Зураг 9).



Зураг 9. Тохиолдол-4-ийн гурван удаагийн давтан КТГ-ын оношологооны дүн

Мөн 2 уушгины гялтан хальсны болон үнхэлцэг хальсны хөндийд хуралдсан шингэний хэмжээ багасан шимэгдэж, голтын тунгалагийн булчирхайнуудын хэмжээ багасч 1.4 см болсон. Тухайн тохиолдлын амьсгалын дээд замын вирүсийн илрэл ПГУ-ын шинжилгээгээр 30 гаруй хоногийн турш илэрсэн нь тухайн өвчтөний уушгинд гарсан өөрчлөлт үгдэрч, хүндэрсэнтэй холбоотой байх магадлалтай ч Бх-ПГУ-ын Ct утга өвчний хүндрэлийн хэмжүүр болж чадахгүй харин КТГ нь хамгийн тохиромжтой оношилогооны шалгуур үзүүлэлт болж байна[23]. Мөн цусан дахь эсрэгбиеийн таньц нь эдгэрэлтийн шалгуур үзүүлэлтийг хангаж чадахгүй нь харагдаж байна. Тухайн тохиолдол нь артерийн даралт ихсэлттэй, чихрийн шижингийн 2 дугаар хэлбэрийн хавсарсан эмгэг болон насжилт нь өвчний явц хүндрэх, ужгирах гол шалтгаан байх боломжтой юм.

Дүгнэлт

Амьсгалын дээд замд вирүсийн РНХ-ийг Бх-ПГУ-аар илрүүлэх нь SARS-CoV-2 халдварын гол оношлогооны арга болж байна. Бх-ПГУ-ын Ct утга болон вирүсийн эсрэг өвөрмөц эсрэгбиеийн хөдлөлзүй нь вирусийн халдварын дараах чухал хяналт үнэлгээний шалгуур үзүүлэлт болох боломжтой. Харин КТГ-ын оношлогоо нь КОВИД-19 халдварын үед уушгины эдийн үрэвслийн сонгомол шинжүүдийн илрэлт, явц, хүндрэл, эдгэрэлтийн өөрчлөлтийг хянах, үнэлэх чухал шалгуур үзүүлэлт болж байна. Уг халдварын үед уушгины завсрын эдийн үрэвслийн сонгомол шинжүүдэд сүүн шилний шинж (гол төлөв дугуй хэлбэрийн уушгины дэлбэнцрүүдийн захаар байрласан), хүндэрсэн тохиолдолд нягт багатай нэвчдэст өөрчлөлтүүд, уушгины гялтан хальс болон зүрхний үнхэлцэг хальсны хөндийд шингэн үүсэх гэх мэт хүндрэлүүд тохиолдож байна. Энэхүү судалгаа нь дэлхийг хамран тархаж буй цартахлын манай улсад голомтолсон халдварын оношилгоо үнэлгээнд чухал ач холбогдолтойгоос гадна цаашдын судалгааны ажлын суурь болох юм.

Талархал

Академич П.Нямдаваа, Анагаах ухааны доктор Б.Дармаа, Анагаах ухааны доктор Ц.Наранзул, Анагаах ухааны доктор Г.Цогзолмаа, Анагаах ухааны магистр Н.Баясгалан, Г.Сарангуа, Ч.Хишигмөнх, Б.Цэрэндулам, Х.Батчимэг, Л.Алтанбумба , Д.Отгонбаяр, У.Наранчимэг, Б.Жулдыз, У.Аззаяа П.Золзаяа, Т.Болормаа, Ч.Ундрах М.Уганчимэг, Б.Ганцоож, Биологийн Ухааны Магистр С.Ариунтөгс, М.Уганчимэг Эмч, Ч.Хүрэлбаатар эмч нарт талархснаа илэрхийлж цаашдын ажил, амьдралд нь амжилт, сайн сайхан бүхнийг хүсэн ерөөе.

Ном зүй

1. *Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. Int J Infect Dis. 2020;94:44-8.*
2. *Almaghaslah D, Kandasamy G, Almanasef M, Vasudevan R, Chandramohan S. Review on the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: Its outbreak and current status. International Journal of Clinical Practice. 2020;74:e13637.*
3. *П.Нямдаваа. Цартахал. Халдварт Өвчин Судлалын Монголын Сэтгүүл. 2020;No 2 (93):x1-2.*
4. *Erkhembayar R, Dickinson E, Badarch D, Narula I, Warburton D, Thomas GN, et al. Early policy actions and emergency response to the COVID-19 pandemic in Mongolia: experiences and challenges. The Lancet Global Health. 2020;8:e1234-e41.*
5. *Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nature Reviews Microbiology. 2019;17:181-92.*
6. *Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579:270-3.*
7. *Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382:727-33.*
8. *[8] Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020;26:450-2.*
9. *Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. Sci China Life Sci. 2020;63:457-60.*
10. *С.Цогтсайхан НХ, Г.Батбаатар Ковид 19 ба дархлаа. Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухаан Сэтгүүл. 2020; Vol.17,No 2, (56).*
11. *Ben Addi A, Lefort A, Hua X, Libert F, Communi D, Ledent C, et al. Modulation of murine dendritic cell function by adenine nucleotides and adenosine: involvement of the A(2B) receptor. Eur J Immunol. 2008;38:1610-20.*
12. *Lu X, Pan J, Tao J, Guo D. SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN-β response by targeting initial step of IFN-β induction pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism. Virus Genes. 2011;42:37-45.*
13. *Traggiai E, Becker S, Subbarao K, Kolesnikova L, Uematsu Y, Gismondo MR, et al. An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus. Nat Med. 2004;10:871-5.*
14. *Niu P, Zhang S, Zhou P, Huang B, Deng Y, Qin K, et al. Ultrapotent Human Neutralizing Antibody Repertoires Against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus From a Recovered Patient. J Infect Dis. 2018;218:1249-60.*
15. *Коронавирүст халдварын оношлогоо, эмчилгээний түр заавар шинэчлэн батлах тухай. Монгол Улсын Эрүүл Мэндийн Сайдын Тушаал 2020;А/562.*
16. *Guo T, Shen Q, Guo W, He W, Li J, Zhang Y, et al. Clinical Characteristics of Elderly Patients with COVID-19 in Hunan Province, China: A Multicenter, Retrospective Study. Gerontology. 2020;66:467-75.*
17. *O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. Nature. 2020.*
18. *Xu X, Sun J, Nie S, Li H, Kong Y, Liang M, et al. Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. Nature Medicine. 2020;26:1193-5.*
19. *Li K, Huang B, Wu M, Zhong A, Li L, Cai Y, et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. Nature Communications. 2020;11:6044.*

20. *Wang Y, Zhang L, Sang L, Ye F, Ruan S, Zhong B, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. The Journal of Clinical Investigation. 2020;130:5235-44.*
21. *Bonjak B, Stein SC, Willenzon S, Cordes AK, Puppe W, Bernhardt G, et al. Low serum neutralizing anti-SARS-CoV-2 S antibody levels in mildly affected COVID-19 convalescent patients revealed by two different detection methods. Cellular & Molecular Immunology. 2020.*
22. *Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X, Rippe J, Patel AB, Kociolek LK. Age-Related Differences in Nasopharyngeal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Levels in Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Pediatrics. 2020;174:902-3.*
23. *Karahasan Yagci A, Sarinoglu RC, Bilgin H, Yanılmaz Ц, Sayın E, Deniz G, et al. Relationship of the cycle threshold values of SARS-CoV-2 polymerase chain reaction and total severity score of computerized tomography in patients with COVID 19. International Journal of Infectious Diseases. 2020;101:160-6.*

Study of dynamic changes of viral load and antibody response in relation to COVID–19 severity

Ankhbayar.S[1], Naranzul.Ts[1], Tsogzolmaa.G[1], Bayasgalan.N[1], Sarangua.G[1], Khishigmunkh.Ch[1], Uuganchimeg.M[1], Gantsooj.B[1], Khurelbaatar.Ch[1], Darmaa.B[1], Battur.L[1], Ariuntugs.S[2], Enkhsaikhan.L[3], Nyamdavaa.P[4]
[1] National Center for Communicable Diseases
[2]National Center for Public Health
[3]Mongolian National University of Medical Sciences
[4]Mongolian Academy of Medical Sciences
ankhbayarsnicmng@gmail.com

ABSTRACT

Estimating the extent of the Covid-19 pandemic and the severity of acute respiratory syndrome caused by SARS-CoV-2, accumulation of current data is insufficient. In this study, we observed viral load in the upper respiratory tract, the generation of specific anti-SARS-CoV-2 immunoglobulins (IgG and IgM) in the blood, and changes in the lungs in 32 patients reported at the time of the first outbreak in Mongolia. The results showed that the viral load in the upper respiratory tract was appeared for four weeks after SARS-CoV-2 infection, while the IgG level increased in the second week. But IgM was developed in the 2nd to 3rd week and decreased further. In comparison of two groups, IgG production was increased sharply from day 10 after the infection in patients with severe disease symptoms, while IgM levels were detected lower in the patients with mild disease symptoms. The CT (computed tomography) image showed that the patients with severe disease have severe pulmonary infiltration and decreased ventilation of the lobes compared with mild patients. Our study provides important information for the diagnosis of Covid-19 infection, evaluation of stage of the disease, and the criteria for evaluating cure of the disease.