Helicobacter pylori-ийн халдвар ба кларитромицины тэсвэржилтийг молекул биологийн шинжилгээгээр тодорхойлсон үр дүн

Г.Золжаргал[1], Б.Цолмон[2], Ц.Бямбажав[2,3], Д.Нямаахүү[5], А.Аварзэд[1,4], Т.Хосбаяр[5,6]

[1]АШУҮИС, Био-АС, Бичил амь судлал, Халдварын сэргийлэлт хяналтын тэнхим
[2]АШУҮИС, АУС, Хоол боловсруулах эрхтэн судлалын тэнхим
[3]АШУҮИС, Монгол-Япон эмнэлэг
[4]АШУҮИС, Эрдмийн Сургууль
[5]АШУҮИС, АУС, Эмнэлзүйн Молекул Оношилгооны Төв
[6]АШУҮИС, АУС, Эмнэлзүйн лабораторийн тэнхим
Цахим шуудан: gzolaa14@gmail.com, Утас: 99107146

Түлхүүр үг:
Helicobacter pylori
Кларитромицины тэсвэржилт
Бодит хугацааны ПГУ
Цэгэн мутаци

Товч утга:

Үндэслэл: *Helicobacter pylori (H.pylori)*-ийн халдвар ойролцоогоор дэлхийн хүн амын 50%-д илэрч байна. Ходоодны хорт хавдраас сэргийлэх хамгийн үр дүнтэй арга бол *H.pylori* устгах эмчилгээг зөв, төгс хийх арга юм гэж судлаачид үзэж байна. Гэвч *H.pylori* устгах нэгдүгээр-сонголтын эмүүдийн нэг болох кларитромицинд тэсвэртэй *H.pylori*-ийн омгууд ихэссэнээр эмчилгээний үр дүн буурч байна. Сүүлийн жилүүдэд олон улсад *H.pylori*-ийн халдвар б*а* кларитромицины тэсвэржилтийг молекул биологийн аргаар илрүүлж, оношилгоо, эмчилгээний удирдамжид уг шинжилгээг тусгаж эхэлсэн байна. *H.pylori*-ийн тэсвэржилтийг ходоодны эдээс илрүүлэх аргын судлагдсан байдал цөөнгүй байгаа ч, практикт өтгөнд суурилсан судалгаа хомс байна. **Зорилго:** *H.pylori*-ийн халдвар ба кларитромицины тэсвэржилтийг ходоодны эд болон өтгөнд молекул биологийн аргаар илрүүлж, инвазив ба инвазив бус оношилгооны аргуудыг харьцуулан судлах. **Арга, аргачлал:** Эмнэлэгт суурилсан, нэг агшингийн судалгааны загвараар Монгол-Япон эмнэлгийн дурангийн тасагт ходоодны биж хам шинжээр хандсан 18-80 насны, *H.pylori*-ийн халдвар хоёроос доошгүй аргаар батлагдсан 125 хүнийг хамруулав. Судалгаанд хамрагдсан хүмүүст инвазив (эмгэг бүтэцзүйн, ходоодны эдээс *H.pylori* илрүүлэх бх-ПГУ) болон инвазив бус (амьсгалын уреаза, өтгөнд *H.pylori*-ийн антиген илрүүлэх, өтгөнөөс *H.pylori* илрүүлэх бх-ПГУ) аргуудаар *H.pylori*-ийн халдварыг баталсан. Кларитромицины тэсвэржилтийн мутацийг ходоодны эд болон өтгөнөөс бодит хугацааны полимеразын гинжин урвалын (бх-ПГУ) аргаар тодорхойлсон. Кларитромицины тэсвэржилттэй бүлэгт рибосомын 23S генийн A2143G, A2142G, A2142C цэгэн мутацийг илрүүлсэн. **Үр дүн:** Судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн 60% (75) нь эмэгтэй, 40% (50) нь эрэгтэй, дундаж нас 39±1 жил байв. *H.pylori*-ийн оношилгооны аргуудыг харьцуулан үнэлэхэд өтгөнд *H.pylori*-ийн антиген илрүүлэх аргаар 104 шинжлэгдэхүүнээс 91 (87.5%)-д эерэг, амьсгалын уреазын аргаар 51 шинжлэгдэхүүнээс 45 (88.2%)-д *H.pylori* илэрсэн. ENAT тээвэрлэх орчинд авсан өтгөнд бх-ПГУ аргаар 101 хүнээс хийж 76 (75.2%)-д эерэг гарсан бол боловсруулаагүй өтгөнд бх-ПГУ аргаар 87 хүнээс хийж 43 (49.4%)-д *H.pylori* илэрсэн. Оношилгооны аргуудын мэдрэг чанарыг тооцоход амьсгалын уреазын арга 94%, өтгөнд *H.pylori*-ийн антиген илрүүлэх арга 91% байсан бол бх-ПГУ аргын мэдрэг чанар ENAT тээвэрлэх орчинд 78%, боловсруулаагүй өтгөнд 49% байв. Судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн 36 (28.8%)-д кларитромицины тэсвэржилт илэрч, 89 (71.2%)-д илэрсэнгүй. Кларитромицины тэсвэржилт өтгөнд 21 (27.6%), ходоодны эдэд 36 (30.5%) илрэв. Ходоодны эдээс кларитромицины тэсвэржилтийн мутаци илэрсэн тохиолдлын 35 (97.2%) нь A2143G, 1 (2.8%) нь A2142G байсан бол өтгөнөөс илэрсэн тохиолдлын 21 (100%) нь A2143G мутаци байсан бөгөөд A2142G мутаци илрээгүй. **Дүгнэлт:** *H.pylori*-ийн халдвар ба кларитромицины тэсвэржилтийг илрүүлэхэд бх-ПГУ арга нь ходоодны эдэд өндөр үр дүнтэй байв. Өтгөнд суурилсан бх-ПГУ аргын мэдрэг чанар харьцангуй бага боловч ENAT сорьц тээвэрлэх орчныг ашигласнаар үр дүн сайжирч байна. Цаашид өтгөнөөс кларитромицины тэсвэржилтийг илрүүлэх бх-ПГУ аргын стандарчлал, сорьц боловсруулалтыг илүү нарийвчлан судлах боломжтой гэж үзэж байна.

Үндэслэл: *H.pylori*-ийн халдвар дэлхийн өндөр хөгжилтэй орнуудад буурч *байгаа хэдий ч, дэлхийн хэмжээнд өвчлөл, нас баралтын гол шалтгаан хэвээр байна*[1]. *H.pylori* нь ходоодны архаг үрэвсэл, шархлаа, ходоодны аденокарцином, салстаас-хамааралт тунгалгийн эдийн лимфома (MALT), улмаар ходоодны хорт хавдар үүсгэх эрсдэлт канцероген болдог[2,3]. Ходоодны хорт хавдраас сэргийлэх үр дүнтэй эмчилгээний стратегийг хэрэгжүүлэхэд *H.pylori*-ийн халдварыг илрүүлэх хямд өртөгтэй, найдвартай, инвазив бус оношилгооны аргыг эмнэлзүйн практикт нэвтрүүлэх шаардлага тулгарч байна.

Сүүлийн жилүүдэд эмгэг төрүүлэгч бактерийг илрүүлэхэд бх-ПГУ аргыг өргөн хэрэглэж байна[4]. Бх-ПГУ арга нь халдварыг богино хугацаанд, үнэн зөв илрүүлэхээс гадна эмийн тэсвэржилт үүсгэдэг мутацийг илрүүлдэг. Эмийн тэсвэржилтийг ***илрүүлэхэд*** ходоодны эдийг авч ашиглах нь хамрагдах боломжтой хүн амыг эрс хязгаарладаг сул талтай[5]. Бх-ПГУ аргаар өтгөнөөс *H.pylori*-ийг илрүүлсэн судалгаануудын үр дүнд өвөрмөц чанар 98.7-99.0%, мэдрэг чанар 82.0-96.3% байна[4,6]. Дэлхий дахинд кларитромицинд тэсвэртэй *H.pylori*-ийн омгууд ихэссэнээр *H.pylori* устгах эмчилгээний үр нөлөө буурч байна[7]. *H.pylori*-ийн кларитромицины тэсвэржилтийн тархалт өндөр (>15%) хүн ам эсвэл бүс нутагт уг бактерийн эсрэг эмийн мэдрэг чанарыг тодорхойлсны дүнд эмчилгээ сонгохыг зөвлөдөг[8,9]. Одоогоор манай оронд кларитромицины тэсвэржилтийг тодорхойлох бх-ПГУ арга нь эмнэлзүйн практикт нэвтрээгүй, тэр дундаа өтгөнд илрүүлсэн судалгаа хомс байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо.

Зорилго: *H.pylori*-ийн халдвар ба кларитромицины тэсвэржилтийг ходоодны эд болон өтгөнд бх-ПГУ аргаар илрүүлж, инвазив ба инвазив бус оношилгооны аргуудын үр дүнтэй харьцуулах

Арга, аргачлал: Бид эмнэлэгт суурилсан, нэг агшингийн судалгааны загвараар Монгол-Япон эмнэлгийн ХБЗ-ын дурангийн тасагт ходоодны биж хам шинжээр хандаж, *H.pylori*-ийн халдвар хоёроос доошгүй аргаар батлагдсан, 18-80 насны 125 хүнийг хамруулав. Инвазив (эмгэг бүтэцзүй, ходоодны эдээс *H.pylori* илрүүлэх бх-ПГУ), инвазив бус (амьсгалын уреаза, өтгөнд *H.pylori*-ийн антиген илрүүлэх, өтгөнөөс *H.pylori* илрүүлэх бх-ПГУ) аргуудаар *H.pylori*-ийн халдварыг баталсан. *H.pylori*-ийн халдвар ба рибосомын 23S генийн A2143G, A2142G, A2142C цэгэн мутацийг ходоодны эд болон өтгөнөөс (боловсруулаагүй өтгөн ба ENAT, Copan Italia S.p.A тээвэрлэх орчинд авсан өтгөн) Allplex™ *H. pylori* & ClariR assay (Seegene Inc, Солонгос) ашиглан бх-ПГУ аргаар илрүүлэв. *Өтгөнд H.pylori-ийн* антигенийг OnSite H.pylori Ag Rapid Test (CTKBioTech, АНУ) ашиглан илрүүлэв. Бх-ПГУ аргаар *H.pylori*-ийг илрүүлсэн үр дүнг оношилгооны бусад аргуудын үр дүнтэй харьцуулан үнэлэв.

Судалгааны ёс зүйн зөвшөөрлийг АШУҮИС-ийн Судалгааны Ёс зүйн хяналтын хорооны 2024/3-03 тоот хурлын шийдвэрээр авч, судалгааг хийж гүйцэтгэлээ. Статистик боловсруулалтыг SPSS программаар (SPSS 22.0, Chicago, IL, USA) гүйцэтгэсэн. Тоон үзүүлэлтүүдийг дундаж, стандарт хазайлт (SD) эсвэл хувиар илэрхийлсэн. Оношилгооны арга тус бүрийн мэдрэг (Sensitivity), өвөрмөц чанар (Specificity) болон эерэг магадлалын харьцаа (PPV), сөрөг магадлалын харьцааг (NPV) тус тус тооцоолсон. Ходоодны эд болон өтгөнөөс *H.pylori*-ийг илрүүлэх бх-ПГУ арга хоорондын нийцлийг каппа коэффициент (kappa) ашиглан тооцлоо. Статистикийн үнэн магадлалын ач холбогдлын түвшин $p<0.05$ байх үед үнэн магадлалтай гэж авч үзнэ. Логик регрессийн шинжилгээгээр кларитромицины тэсвэржилт үүсэхэд нөлөөлж буй хүчин зүйлийг үнэлж, магадлалын харьцаа (Odds ratio), 95% итгэх интервал (CI) тооцооллоо.

Үр дүн: Судалгаанд 18-80 насны нийт 125 хүн хамрагдсан. Судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн дундаж нас 39±1 жил, эмэгтэй:эрэгтэй хүйсийн харьцаа 1:0.75 байв. Кларитромицины тэсвэржилт илэрсэн байдлыг хүйсээр харьцуулахад эрэгтэйчүүд 20 (16.6%)-д, эмэгтэйчүүдэд 16 (13.4%)-ээс ялгүй өндөр байгаа боловч хүйс болон тэсвэржилтийн тархалт хооронд статистикийн хувьд ач холбогдолтой ялгаа ажиглагдаагүй ($p\geq0.05$). Мөн насны бүлэг болон тэсвэржилтийн тархалт хооронд статистикийн хувьд ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдаагүй ($p\geq0.05$). (Хүснэгт 1)

Хүснэгт 1. Судалгаанд хамрагдсан хүмүүст кларитромицины тэсвэржилт илэрсэн байдал (насны бүлэг, хүйсээр)

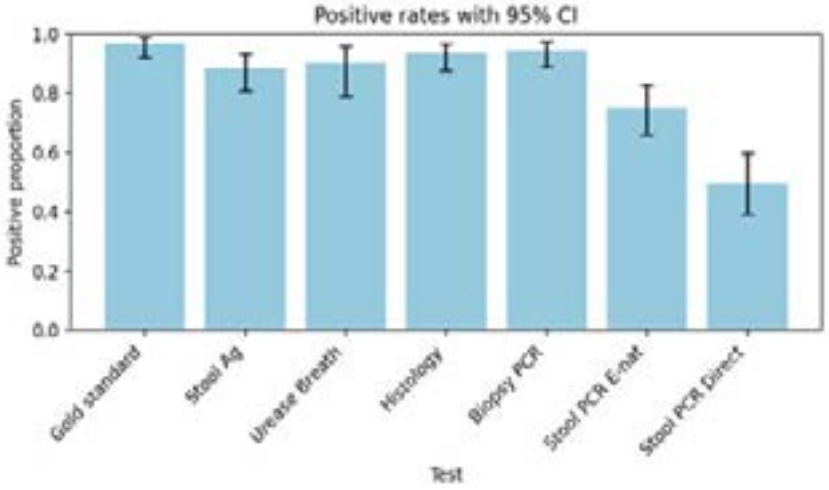
Хувьсуур	Нийт n (%)	Кларитромицины тэсвэржилт илэрсэн			Кларитромицины тэсвэржилт илрээгүй n (%)
		A2143G n (%)	A2142G n (%)	A2142C n (%)	
Хүйс					
Эрэгтэй	50 (40.0%)	19 (15.2%)	1 (0.8%)	-	30 (24.0%)
Эмэгтэй	75 (60.0%)	16 (12.8%)	-	-	59 (47.2%)
Насны бүлэг					
20-29	39 (31.2%)	10 (8.0%)	-	-	29 (23.2%)
30-39	42 (33.6%)	15 (12.0%)	1 (0.8%)	-	26 (20.8%)
40-49	27 (21.6%)	7 (5.6%)	-	-	20 (16.0%)
50-59	9 (7.2%)	3 (2.4%)	-	-	6 (4.8%)
>60	3 (2.4%)	-	-	-	3 (2.4%)

H.pylori-ийн халдварын эерэг илэрсэн хувь ≈ 96% байв. *H.pylori*-ийн оношилгооны инвазив аргууд (эмгэг бүтэцзүй 93%, ходоодны эдийн бх-ПГУ 94%) нь өндөр нийцтэй үр дүн үзүүлсэн бол амьсгалын уреаза 90%, өтгөнд *H.pylori*-ийн антиген илрүүлэх арга 88% байсан. (Хүснэгт 2)

Хүснэгт 2. *H.pylori*-ийн халдварыг инвазив ба инвазив бус оношилгооны аргуудаар илрүүлсэн дүн

Оношилгооны арга	Нийт (n)	Эерэг хувь (%)	95% ИИ	
			Бага утга	Их утга
Алтан стандарт (ходоодны эдийн бх-ПГУ)	125	0.96	0.92	0.98
бх-ПГУ (ходоодны эдэд)	125	0.94	0.88	0.97
Эмгэг бүтэцзүй	122	0.93	0.87	0.96
Өтгөнд *H.pylori*-ийн антиген илрүүлэх	104	0.88	0.81	0.93
Амьсгалын уреаза	51	0.90	0.79	0.95
бх-ПГУ (ENAT тээвэрлэх орчинтой өтгөнд)	96	0.79	0.71	0.87
бх-ПГУ (боловсруулаагүй өтгөнд)	87	0.49	0.38	0.59

***Тайлбар:** *ИИ, итгэх интервал*



Зураг 1. *H.pylori*-ийн оношилгооны аргуудын эерэг илэрсэн хувийг тодорхойлсон дүн.

***Тайлбар:** Өтгөний бх-ПГУ аргаар эерэг илэрсэн хувь ENAT* сорьц тээвэрлэх орчинд авсан өтгөнд 78%, боловсруулаагүй өтгөнд 49% (CI 0.39-0.60) байсан.

H.pylori-ийн оношилгооны аргуудыг үнэлэхэд дараах үр дүн гарлаа. Өтгөнд *H.pylori*-ийн антиген илрүүлэх аргаар 104 шинжлэгдэхүүнээс 91 (87.5%)-д эерэг, амьсгалын уреазын аргаар 51 шинжлэгдэхүүнээс 45 (88.2%)-д *H.pylori* илэрсэн. ENAT тээвэрлэх орчинд авсан өтгөний бх-ПГУ аргаар 101 шинжлэгдэхүүнээс 76 (75.2%)-д, боловсруулаагүй өтгөний бх-ПГУ аргаар 87 шинжлэгдэхүүнээс 43 (49.4%)-д *H.pylori* илэрсэн. Оношилгооны аргуудын мэдрэг чанарыг тооцоход амьсгалын уреазын арга 94%, өтгөнд *H.pylori*-ийн антиген илрүүлэх арга 91% байсан бол бх-ПГУ аргаар ENAT тээвэрлэх орчинд 78%, боловсруулаагүй өтгөнд 49% байв. Бх-ПГУ аргын өвөрмөц чанар 100% байсан бол жинхэнэ сөрөг (TN) үзүүлэлтийн тоо хангалтгүй байсан нь амьсгалын уреазын (75%) болон өтгөнд *H.pylori*-ийн антиген илрүүлэх (67%) аргын өвөрмөц чанарыг бууруулсан.

Эерэг магадлалын харьцаа бүх аргуудад ≥ 0.98 байсан нь судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн 97% нь *H.pylori*-ийн халдвартай байгааг харуулж байна. Харин сөрөг магадлалын харьцаа ≤ 0.40 байсан нь *H.pylori*-ийн халдваргүй хүмүүсийн тоо хангалтгүй байсантай холбоотой байв (Хүснэгт 3). Каппа коэффициент нь өндөр (97%) тархалтын нөлөөгөөр буурсан (0.22–0.46) бол харин каппа (PABAK) коэффициентийн үр дүнд нийцэл (0.58–0.84) байна. Gwet AC1 коэффициентийн дүнд амьсгалын уреаза болон өтгөний антиген нь бх-ПГУ аргатай харьцуулахад илүү найдвартай дүн үзүүлж байна. McNemar тооцооллын үр дүнгээс харахад өтгөний антигений арга $p<0.021$, амьсгалын уреазын арга $p=0.63$ байсан бол бх-ПГУ аргыг алтан стандарт аргатай харьцуулахад зөрүүтэй дүн гарч байна. (Хүснэгт 3)

Хүснэгт 3. *H.pylori*-ийн оношилгооны аргуудын мэдрэг, өвөрмөц чанар, эерэг ба сөрөг магадлалын харьцааг тодорхойлсон дүн

Үзүүлэлт	Өтгөний антиген	Амьсгалын уреаза	бх-ПГУ (ENAT орчинтой өтгөн)	бх-ПГУ (боловсруулаагүй өтгөн)
Нийт	104	51	101	87
Жинхэнэ эерэг	91	45	76	43
Хуурамч эерэг	1	1	0	0
Хуурамч сөрөг	9	3	21	44
Жинхэнэ эерэг	3	2	4	0
Мэдрэг чанар	91	94	78	49
Өвөрмөц чнаар	75	66	100	0
Эерэг магадлалын харьцаа	98	97	1	1
Сөрөг магадлалын харьцаа	25	40	16	0
Каппа	0.33	0.46	0.22	0
Арга хоорондын нийцэл	0.9	0.92	0.76	0.4
PABAK	0.8	0.84	0.58	-0.01
Gwet AC1	0.33	0.46	0.22	0

Судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн 36 (28.8%) нь кларитромицины тэсвэржилттэй, харин 89 (71.2%) нь тэсвэржилтгүй байв. Кларитромицины тэсвэржилт өтгөнд 21 (27.6%), ходоодны эдэд 36 (30.5%) тохиолдолд илэрсэн. Ходоодны эдэд илэрсэн кларитромицины тэсвэржилтийн мутацийн дийлэнх нь A2143G (35/36, 97.2%) байсан бол зөвхөн 1 тохиолдол (2.8%) нь A2142G мутаци байв. Харин өтгөнд илэрсэн бүх тохиолдол нь A2143G (21/21, 27.6%) мутаци байсан бөгөөд A2142G мутаци огт илрээгүй. (Хүснэгт 4)

Хүснэгт 4. *H.pylori*-ийн кларитромицины тэсвэржилтийг ходоодны эд ба өтгөнд бх-ПГУ аргаар илрүүлсэн дүн

Оношилгооны арга	Нийт (n)	Эерэг илэрсэн тоо (n)			Эерэг илэрсэн хувь (%)		
		Нийт (n)	A2143G (n)	A2142G (n)	Нийт (n)	A2143G (%)	A2142G (%)
Бх-ПГУ (ходоодны эд)	118	36	35	1	29	28	1
Бх-ПГУ (өтгөн)	76	21	21	0	27	27	0

H.pylori анх удаа оношлогдсон хүмүүсийн дунд рибосомын 23S генийн цэгэн мутаци үүсэхэд нөлөөлж буй хүчин зүйлсийг судлахад гэр бүлийн гишүүнтэйгээ хамт амьдардаг, мөн сүүлийн 1 сарын хугацаанд антибиотик эмчилгээ хийлгэсэн нь *H.pylori*-ийн кларитромицинд тэсвэртэй болох эрсдэлийг статистикийн хувьд нэмэгдүүлэхгүй байгаа нь тогтоогдсон. Мөн архи, тамхины хэрэглээ болон хүнс, эм, ахуйн харшилд өртөмтгий байдал зэрэг бусад орчны хүчин зүйлсийн нөлөө статистикийн хувьд онцгой ач холбогдолгүй байсан (Хүснэгт 5)

Хүснэгт 5. Рибосомын 23S генийн цэгэн мутаци үүсэхэд нөлөөлөх хүчин зүйлсийг тодорхойлсон дүн.

Нөлөөлөх хүчин зүйл	OR	95% ИИ	P утга
Гэр бүлийн гишүүнтэйгээ хамт амьдардаг байдал	0.72	0.14-3.80	0.69
Сүүлийн 1 сар антибиотик хэрэглэсэн байдал	0.72	0.14-3.80	0.69
Тамхины хэрэглээ	0.90	0.35-2.32	0.83
Архины хэрэглээ	1.0	0.37-2.18	0.95
Хүнс, эм, ахуйн харшилд өртөмтгий байдал	1.26	0.85-1.85	0.24

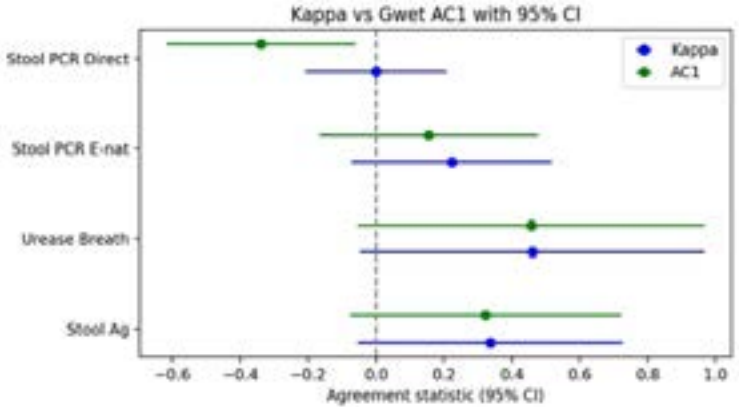
***Тайлбар:** *ИИ, 95% итгэх интервал, *OR, Магадлалын харьцаа*

Антибиотик хэрэглээгүй (n=111) болон антибиотик хэрэглэсэн бүлэгт (n=7) тэсвэржилт илэрсэн байдал ойролцоо үр дүн (29.7% ба 28.6%) үзүүлсэн. Уг хоёр бүлэгт илэрсэн тэсвэржилтийн мутацийн дийлэнх нь A2143G байсан бол A2142G мутаци зөвхөн антибиотик хэрэглээгүй бүлэгт нэг тохиолдол илэрсэн. *H.pylori* устгах кларитромицинд суурилсан гурвал эмчилгээг өмнө нь хийлгэж байсан бүлэгт (n=10) кларитромицины тэсвэржилт (A2143G) 60% буюу харьцангуй өндөр байсан бол эмчилгээ хийлгэж байгаагүй бүлэгт (n=108) кларитромицины тэсвэржилт 26.9% байв. *H.pylori* устгах эмчилгээ хийлгэсэн байсан нь тэсвэржилт үүсэх гол эрсдэлт хүчин зүйл болохыг харуулж байна. (Хүснэгт 6)

Хүснэгт 6. Ходоодны эдэд бх-ПГУ аргаар эерэг илэрсэн тохиолдлуудад кларитромицины тэсвэржилтийг тодорхойлсон дүн

Үзүүлэлт	Антибиотик хэрэглэсэн	Антибиотик хэрэглээгүй	Эмчилгээ хийлгэсэн	Эмчилгээ хийлгээгүй
Нийт (n)	7	111	10	108
Эерэг илэрсэн хувь (%)	0.29	0.30	0.60	0.27
A2143G эерэг илэрсэн хувь	0.29	0.29	0.60	0.26
A2142G эерэг илэрсэн хувь	0.00	0.01	0.00	0.01

Амьсгалын уреазын арга нь найдвартай, статистикийн хувьд чухал ач холбогдолтой нийцэл (κ≈0.34–0.46, AC1≈0.32–0.46) харуулсан. Өтгөнд *H.pylori*-ийн антиген илрүүлэх арга нь ач холбогдол өндөр боловч тогтвортой бус байдал ажиглагдсан. Амьсгалын уреаза болон өтгөнд *H.pylori*-ийн антиген илрүүлэх аргын итгэх инвервал нь 0 утгатай ойр (κ≈0.34–0.46, AC1≈0.32–0.46) байгаа нь статистикийн хувьд ач холбогдолтой ялгаа илрээгүйг илтгэж байгаа бөгөөд хоёр арга хоорондын нийцэл сайн түвшинд байв. Гэвч ENAT сорьц тээвэрлэх орчинд авсан өтгөнөөс *H.pylori* илрүүлэх бх-ПГУ аргын нийцэл харьцангуй сул буюу итгэх интервал өргөн (κ≈0.22, AC1≈0.15) байсан нь хуурамч сөрөг үр дүн их илэрснээс шалтгаалсан. Боловсруулаагүй өтгөнөөс *H.pylori* илрүүлэх бх-ПГУ аргын итгэх интервал (CI) ±0.21, каппа коэффициент (kappa) 0 руу төвлөрсөн байгаа нь уг аргыг одоогийн нөхцөлд хүлээн зөвшөөрөгдөхүйц бус үр дүнтэй байгааг харуулж байна. (Зураг 2)



Зураг 2. *H.pylori*-ийн оношилгооны арга хоорондын нийцэл тодорхойлсон дүн (Kappa vs Gwet AC1 with 95% CI)

Хэлцэмж: *H.pylori*-ийн халдварыг оношлоход инвазив ба инвазив бус олон арга ашиглагддаг боловч аль нэг аргыг алтан стандарт гэж үзэхэд дутагдалтай байна[4]. Манай оронд *H.pylori*-ийн халдварын оношилгоонд инвазив аргууд (уреазын түргэвчилсэн сорил, эмгэг бүтэцзүй), мөн инвазив бус аргууд (амьсгалын уреаза, өтгөнд *H.pylori*-ийн антиген илрүүлэх) өргөн хэрэглэгддэг. Бид *H.pylori*-ийн оношилгооны аргуудыг харьцуулан судлахад өтгөнд *H.pylori-ийн* антиген илрүүлэх аргаар 91 (87.5%)-д, амьсгалын уреазын аргаар 45 (88.2%)-д, эмгэг бүтэцзүйн аргаар 118 (94.4%)-д тус тус *H.pylori* илэрсэн. Оношилгооны аргуудын мэдрэг чанар нь өтгөнд *H.pylori*-ийн антиген илрүүлэх арга 91%, амьсгалын уреазын арга 94%, эмгэг бүтэцзүй 94.4% байна. Гэвч *H.pylori*-ийн эмийн тэсвэржилтийг тодорхойлолгүйгээр *H.pylori* устгах эмчилгээг хийдэг нь эмийн тэсвэржилтийн тархалтыг нэмэгдүүлэх, кларитромицинд суурилсан нэгдүгээр сонголтын эмчилгээний үр дүнг бууруулах гол шалтгаан болж байна.

Судлаач Cambau E (2009), Hays C (2020), Jehanne Q (2020) нарын судалгаагаар *H.pylori*-ийн халдвар ба эмийн тэсвэржилтийг ходоодны эдээс үнэлэхэд мэдрэг чанар 94-100%, өвөрмөц чанар 97.6-99% байгаа хэдий ч эмнэлзүйн практикт өтгөнд үнэлсэн судалгаа хомс байна[6,10,11] *H.pylori*-ийг өтгөнд илрүүлэх бх-ПГУ арга нь *H.pylori*-ийн оношилгоо, эмчилгээний менежментийг сайжруулахад ач холбогдолтой боловч, мэдрэг чанар нь ходоодны эдтэй харьцуулахад бага байж болохыг өмнөх судалгаанууд харуулж байна. Үүний эсрэгээр судлаач Fan C (2024) нарын судалгаанд *H.pylori-ийн* халдвар ба эмийн тэсвэржилтийг өтгөнд үнэлэхэд бх-ПГУ аргын мэдрэг чанар 99.3%, өвөрмөц чанар 100%, оношилгооны найдвартай байдал 99.6% байжээ. Мөн ходоодны эд болон өтгөнд илрүүлэх бх-ПГУ арга хоорондын нийцэл өндөр байсан (карра = 0.0963, p<0.001) нь өтгөнд *H.pylori*-ийн халдварыг оношлох нь инвазив бус, найдвартай арга болохыг илтгэж байна[4]. Тиймээс бидэнд цаашид *H.pylori-ийн* халдвар ба эмийн тэсвэржилтийг өтгөнд илрүүлэх чадамжтай бх-ПГУ аргыг үргэлжлүүлэн судлах боломж, шаардлага байгааг харуулж байна.

H.pylori-ийн кларитромицины тэсвэржилт илрүүлэх: Кларитромицины тэсвэржилтийг *H.pylori* устгах эмчилгээний өмнө илрүүлэх нь нэн чухал гэж судлаачид тэмдэглэж байна[12]. Кларитромицины тэсвэржилтийг молекул оношилгоонд-суурилсан аргаар эмчилгээний өмнө илрүүлснээр, кларитромицинд-мэдрэг *H.pylori*-ийн халдвартай өвчтөнд эмчилгээний дараах эдгэрэлтийн үр дүн 60-90% хүрч байжээ[13] Харин

судлаач Chanjuan Fan (2024) нарын судалгаанд *H.pylori*-ийн халдвар ба эмийн тэсвэржилтийг өтгөнд бх-ПГУ аргаар үнэлэхэд кларитромицины тэсвэржилт өтгөнд 36.1%, ходоодны эдэд 44.4% илэрсэн байна[4].

Ц.Бямбажав (2019 он), Д.Аззаяа (2020 он) нарын судалгаагаар Монгол улсад *H.pylori-ийн* кларитромицинд тэсвэржилт 29.9-37.4%, кларитромицинд суурилсан гурвал эмчилгээний үр дүн 73% хүртэл буурсан үр дүн гарсан байна[14,15] Бидний судалгаанд *H.pylori*-ийн омгийн кларитромицинд тэсвэржилт 36 (28.8%) илэрсэн. Кларитромицины тэсвэржилт өтгөнд 21 (27.6%), ходоодны эдэд 36 (30.5%) тус тус илэрсэн. Кларитромицины тэсвэржилтийг эмчилгээний өмнө илрүүлснээр нэгдүгээр-сонголтын эмчилгээний үр нөлөөг сайжруулах, шаардлагагүй эмийн хэрэглээг бууруулах, хувь хүнд учрах эдийн засгийн хохирлыг багасгах, мөн түүнчлэн *H.pylori*-ийн оношилгооны менежментийг сайжруулахад өндөр ач холбогдолтой болохыг энэхүү судалгаа харуулж байна.[16]

Кларитромицины тэсвэржилт үүсэхэд нөлөөлөх хүчин зүйл: Эмийн тэсвэржилттэй *H.pylori-ийн* халдвар нь эндоген ба экзоген гэх үндсэн хоёр замаар үүсдэг. Эндоген хэлбэр нь өмнө нь мэдрэг байсан омогт эмийн нөлөөллийн улмаас тэсвэржилт үүсэх, мөн тэсвэртэй генийн хэвтээ шилжилтээс шалтгаалдаг[17]. Энэ механизм нь нэг ба олон эмэнд тэсвэржилт үүсгэх боломжтой бөгөөд эмчилгээний явцад ходоодны биж хам шинжтэй хүнд тодорхой нэг эмийн тэсвэржилтийн түвшингээр ялгаатай олон омог зэрэг илрэх гетеротэсвэржилт үүсдэг болохыг судлаачид тэмдэглэжээ[18] Экзоген хэлбэр нь нэг хүнээс нөгөөд дамжих эсвэл хүрээлэн буй орчны хүчин зүйлээс үүсдэг байна.

Судлаач Argueta EA (2022) нарын судалгаагаар гэр бүлийн гишүүдийн дунд *H.pylori*-ийн ижил омгийн халдвар (clonally related *H.pylori* strains) ихээр тохиолддог болохыг тогтоожээ. Энэ нь гэр бүлээс гадна экзоген хэлбэрээр халдвар авах явц нь тэсвэртэй *H.pylori*-ийн халдвар дамжих гол зам болохыг харуулж байна[18,19] Харин эндоген хэлбэр нь эмийн тэсвэржилттэй *H.pylori*-ийн омгууд шинээр үүсэхэд хүчтэй нөлөөлдөг[18] Халдвар дамжих эдгээр механизмын талаар нарийн ойлголт нь эмэнд тэсвэртэй *H.pylori*-ийн халдварыг бууруулахад чухал ач холбогдолтой[18] Бидний судалгаагаар *H.pylori*-ийн халдвар оношлогдсон, рибосомын 23S н цэгэн мутаци илэрсэн 7 (87.5%) хүн *H.pylori*-ийн халдвар авсан гэр бүлийн гишүүнтэйгээ хамт амьдардаг байсан нь кларитромицинд тэсвэртэй халдвар авах гол зам байж болохыг харуулж байна. Сүүлийн 1 сарын хугацаанд антибиотик эмчилгээ хийлгэсэн 7 (87.5%) хүнд рибосомын 23S генийн цэгэн мутаци бүхий *H.pylori* халдвар илэрсэн нь эндоген буюу эмийн нөлөөллийн улмаас шинээр тэсвэржилт үүсэх хэлбэр ч мөн адил чухал нөлөөтэй болохыг харуулж байна. Иймд тэсвэржилт үүсэхэд нөлөөлж буй хүчин зүйл, халдвар дамжих замыг нарийвчлан судлах боломжийг нээж, цаашид тэсвэржилттэй *H.pylori*-ийн тархалтыг хянах, оношилгоо, эмчилгээний стратегийг сайжруулахад чухал ач холбогдолтой болохыг харуулж байна.

Дүгнэлт: Бодит хугацааны ПГУ (бх-ПГУ) арга нь ходоодны эдээс *H.pylori*-ийн халдвар ба кларитромицины тэсвэржилтийн мутацийг өндөр нарийвчлалтай илрүүлэх чадамжтай. Цаашид өтгөнөөс илрүүлэх бх-ПГУ аргыг илүү өргөн хүрээнд нэвтрүүлэхийн тулд арга зүйн стандартыг нарийвчлан тогтоох шаардлагатай байна.

Талархал: Бидний судалгааны ажлыг хийхэд хамтран ажиллаж, дэмжлэг туслалцаа үзүүлсэн Лайфтроник ХХК, БНСУ-ын Seegene компани, АШУҮИС-ийн Эрдмийн сургууль, АШУҮИС-ийн Монгол-Япон эмнэлэг, АШУҮИС-ийн Эмнэлзүйн Молекул Оношилгооны төвийн хамт олонд чин сэтгэлийн талархлаа илэрхийлье.

Ном зүй:

1. *Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection and Incidence of Gastric Cancer Between 1980 and 2022. Gastroenterology. 2024;166(4):605-619. doi:10.1053/j.gastro.2023.12.022*
2. *Ansari S, Yamaoka Y. Helicobacter pylori Infection, Its Laboratory Diagnosis, and Antimicrobial Resistance: a Perspective of Clinical Relevance. Clin Microbiol Rev. 2022;35(3):e00258-21. doi:10.1128/cmr.00258-21*
3. *International Agency for Research on Cancer, ed. Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter Pylori: This Publication Represents the Views and Expert Opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Which Met in Lyon, 7 - 14 June 1994. IARC; 1994.*
4. *Fan C. Clinical evaluation of a real-time PCR assay for diagnosis of Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance. Int J Clin Exp Pathol. 2024;17(7):219-226. doi:10.62347/CLCL4783*
5. *Nguyen J, Kotilea K, Bontems P, Miendje Deyi VY. Helicobacter pylori Infections in Children. Antibiotics. 2023;12(9):1440. doi:10.3390/antibiotics12091440*
6. *Pichon M, Pichard B, Barrioz T, et al. Diagnostic Accuracy of a Noninvasive Test for Detection of Helicobacter pylori and Resistance to Clarithromycin in Stool by the Amplidiag H. pylori+ClariR Real-Time PCR Assay. Onderdonk AB, ed. J Clin Microbiol. 2020;58(4):e01787-19. doi:10.1128/JCM.01787-19*
7. *Fauzia KA, Aftab H, Tshibangu-Kabamba E, et al. Mutations Related to Antibiotics Resistance in Helicobacter pylori Clinical Isolates from Bangladesh. Antibiotics. 2023;12(2):279. doi:10.3390/antibiotics12020279*
8. *Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022;71(9):1724-1762. doi:10.1136/gutjnl-2022-327745*
9. *Fallone CA, Moss SF, Malfertheiner P. Reconciliation of Recent Helicobacter pylori Treatment Guidelines in a Time of Increasing Resistance to Antibiotics. Gastroenterology. 2019;157(1):44-53. doi:10.1053/j.gastro.2019.04.011*
10. *Cambau E, Allerheiligen V, Coulon C, et al. Evaluation of a New Test, GenoType HelicoDR, for Molecular Detection of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori. J Clin Microbiol. 2009;47(11):3600-3607. doi:10.1128/JCM.00744-09*
11. *Jehanne Q, Bénéjat L, Mégraud F, Bessède E, Lehours P. Evaluation of the Allplex™ H pylori and ClariR PCR Assay for Helicobacter pylori detection on gastric biopsies. Helicobacter. 2020;25(4):e12702. doi:10.1111/hel.12702*

12.Fan C. Clinical evaluation of a real-time PCR assay for diagnosis of Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance. Int J Clin Exp Pathol. 2024;17(7):219-226. doi:10.62347/CLCL4783
13.Na SY, Kim BW, Kim MJ, Choe Y, Kim JS. Effective Eradication Regimen and Duration According to the Clarithromycin Susceptibility of Helicobacter pylori Determined Using Dual Priming Oligonucleotide-Based Multiplex Polymerase Chain Reaction. Gut and Liver. 2023;17(5):722-730. doi:10.5009/gnl220256
14.Azzaya D, Gantuya B, Oyuntsetseg K, et al. High Antibiotic Resistance of Helicobacter pylori and Its Associated Novel Gene Mutations among the Mongolian Population. Microorganisms. 2020;8(7):1062. doi:10.3390/microorganisms8071062
15.Byambajav TO, Bira N, Choijamts G, et al. Initial Trials With Susceptibility-Based and Empiric Anti-H. pylori Therapies in Mongolia. Frontiers in Pharmacology. 2019;10. doi:10.3389/fphar.2019.00394
16.Hasanuzzaman M, Bang CS, Gong EJ. Antibiotic Resistance of Helicobacter pylori : Mechanisms and Clinical Implications. J Korean Med Sci. 2024;39(4):e44. doi:10.3346/jkms.2024.39.e44
17.Dantas G, Sommer M. How to Fight Back Against Antibiotic Resistance. Am Sci. 2014;102(1):42. doi:10.1511/2014.106.42
18.Argueta EA, Ho JJC, Elfanagely Y, D'Agata E, Moss SF. Clinical Implication of Drug Resistance for H. pylori Management. Antibiotics. 2022;11(12):1684. doi:10.3390/antibiotics11121684
19.Malaty HM, Graham DY, Klein DG, Adam EE, Evans DJ. Transmission of Helicobacter pylori Infection Studies in Families of Healthy Individuals. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 1991;26(9):927-932. doi:10.3109/00365529108996244

Study of molecular biology analysis for the detection of *Helicobacter pylori* and clarithromycin resistance

Zoljargal G[1], Tsolmon B[2], Byambajav Ts[2,3], Nymaakhuu D5, Avarzed A[1,4], Khosbayar T[5,6]

[1]Department of Microbiology, Infection Prevention and Control, School of Bio-Medicine, MNUMS
[2]Department of Gastroenterology, School of Medicine, MNUMS
[3]Mongolia-Japan Hospital, MNUMS
[4]Graduate School, MNUMS
[5]Clinical Molecular Diagnostics Center, MNUMS
[6]Department of Clinical Laboratory, School of Medicine, MNUMS
E-mail: gzolaa14@gmail.com, Tel: +976-99107146

Background: *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection is highly prevalent worldwide, with an overall infection rate of 50% of the total population. Effective and accurate eradication treatment for *H.pylori* is considered one of the most important preventative measures against gastric cancer. However, the increasing prevalence of clarithromycin-resistant *H. pylori* strains has significantly compromised the success rates of standard eradication regimens. In recent years, many countries have adopted molecular diagnostic methods to detect *H.pylori* infection and assess clarithromycin resistance. These approaches, which are often non-invasive, enhance both diagnostic accuracy and the ability to tailor treatment strategies. Although numerous studies have investigated methods for detecting *H. pylori* and clarithromycin resistance using gastric tissue specimens, relatively few have focused on the clinical application of stool-based diagnostics, despite their potential advantages in non-invasive testing.

Aim: To detect *H.pylori* infection and clarithromycin resistance using molecular biological methods from both gastric tissue and stool samples, and to comparatively evaluate the diagnostic outcomes.

Materials and Methods: The hospital-based cross-sectional study was conducted at the Gastroenterology department of the Mongolia-Japan Hospital. A total of 125 dyspeptic patients aged 18-80 years were enrolled. Eligibility criteria required the *H.pylori* infection to be confirmed by at least two diagnostic methods. Each participant underwent both invasive (histological examination, gastric biopsy-based real-time PCR) and non-invasive (urea breath test, stool antigen test, stool-based real-time PCR) methods. Gastric biopsies and stool samples were analyzed by real-time PCR to detect *H.pylori* and identify clarithromycin resistance-associated 23S rRNA point mutations (A2143G, A2142G, A2142C).

Results: Among the study participants, 60.0% (n=75) were female and 40.0% (n=50) were male, with a mean age of 39±1 years. Comparative evaluation of the diagnostic methods for *H.pylori* infection demonstrated that the stool antigen test**,** performed in 104 individuals, yielded positive results in 91 cases (87.5%)**,** whereas the urea breath test**,** performed in 51 individuals, was positive in 45 cases (88.2%). Using real-time polymerase chain reaction (PCR), *H.pylori* was detected in 76 of 101 stool samples (75.2%) collected in ENAT transport medium, and in 43 of 87 raw stool samples (49.4%). The estimated diagnostic sensitivities were 94% for the urea breath test, 91% for the stool antigen test, 78% for real-time PCR using ENAT-preserved stool, and 49% for real-time PCR using raw stool specimens. Clarithromycin resistance was found in 36 participants (28.8%), while 89 participants (71.2%) carried *H.pylori* strains susceptible to clarithromycin. Clarithromycin resistance was detected in 27.6% of stool samples and 30.5% of gastric biopsy specimens. Among the clarithromycin-resistant isolates identified from gastric tissue, 35 cases (97.2%) carried the A2143G point mutation, while the A2142G mutation was detected in only 1 case (2.8%). All resistant cases detected from stool samples carried the A2143G mutation, whereas the A2142G mutation was not observed.

Conclusion: Real-time PCR demonstrated high efficacy for the detection of *H.pylori* infection and clarithromycin resistance in gastric biopsy specimens. While the sensitivity of stool-based real-time PCR was comparatively lower, detection rates improved with the use of ENAT transport medium. These findings highlight the potential of stool-based real-time PCR as a non-invasive diagnostic tool; however, further investigations are warranted to optimize assay performance through rigorous standardization and refinement of sample processing protocols for the accurate detection of clarithromycin-resistant *H.pylori.*

Keywords: *Helicobacter pylori***,** Clarithromycin resistance, Real-time PCR, Point mutation