Монгол оронд тархсан хеликобактерийн эмийн тэсвэржилтийг тодорхойлсон дүн

А.Оюунбаатар[1,2], Э.Гэрэлмаа[1,2], Б.Нармандах[3], Бергит Хенрих[4], Ч.Баттогтох[5], А.Аварзэд[6]
[1]АШУҮИС, Био-АС, Бичил амь судлал, халдварын сэргийлэлт хяналтын тэнхим
[2]АШУҮИС, Монгол Япон эмнэлэг, Эмнэлзүйн төв лаборатори
[3]УНТЭ, Гастроэнтерологийн төв, Дурангийн тасаг
[4]ХБНГУ-ын Дюсселдорф, Хейнрих Хейнагийн Их сургуулийн Анагаахын микробиологи, Эрүүл ахуйн институт
[5]АШУҮИС, Био-АС, Био-Анагаахын хүрээлэн
[6]АШУҮИС, Цахим хөгжил маркетингийн газар
Цахим шуудан: oyunbaatar@mnums.edu.mn, Утас: 99103441

Түлхүүр үг:
Нэвчүүлэн шингэрүүлэх арга, эмийн тэсвэржилт, өсгөвөр, хэв шинж

Товч утга:
Үндэслэл: *Хеликобактери* нь дэлхийн хүн амын талаас илүү хувьд тархсан, өргөн тархалттай халдвар үүсгэгч бичил биетэн бөгөөд түүний генетик онцлог, антибиотикт тэсвэржилтийн түвшин нь бүс нутгаас хамааран ихээхэн ялгаатай байдаг. CagA уургийн EPIYA хэв шинж нь бактерийн хоруу чанарт чухал үүрэгтэй боловч Монгол Улсад эдгээр генотип болон антибиотикт тэсвэржилтийн уялдаа холбоог судалсан мэдээлэл хязгаарлагдмал байна. **Зорилго:** Монгол оронд тархсан *хеликобактер*ийн антибиотикт тэсвэржилтийн түвшин, CagA EPIYA хэв шинж болон кларитромицины тэсвэржилтийн цэгэн мутациудыг тодорхойлох **Арга, аргачлал:** Ходоодны дурангийн шинжилгээнд хамрагдсан 210 өвчтөнөөс авсан ходоодны биопсийн сорьцод *хеликобактер*ийг өсгөвөрлөсөн. Антибиотикт мэдрэг чанарыг метронидазол, кларитромицин, амоксициллин, левофлоксацин, тетрациклин дээр нэвчүүлэн шингэрүүлэх аргаар EUCAST стандартын дагуу тодорхойлов. CagA EPIYA хэв шинжийг тогтоож, кларитромицины тэсвэржилтийн мутацийг (A2142C, A2142G, A2143G) бхПГУ аргаар илрүүлэв. **Үр дүн:** Судалгаанд хамрагдсан 210 сорьцын 86-д (41%) *хеликобактери* өсгөвөрлөгдөж, 61 шинжлэгдэхүүн амжилттай судлагдсан. CagA эерэг омог 86.9%-ийг эзэлж, барууны хэв шинж давамгай (52/53) байсан бол зүүн Азийн хэв шинж 1 тохиолдолд илэрсэн. Барууны хэв шинжийн дотор ABC (58.5%), ABCC (37.7%) хэв шинж зонхилж байв. Антибиотикт тэсвэржилтийн хувьд метронидазол (70.5%) хамгийн өндөр, дараа нь левофлоксацин (50.9%) байв. Кларитромицин болон амоксициллиний тэсвэржилт тус бүр 19.7% байсан бол тетрациклинд тэсвэржилт илрээгүй. Олон эмд тэсвэржилт (≥2 антибиотик) 45.9%, ≥3 антибиотикт тэсвэржилт 14.8%-д илэрсэн. Кларитромицины тэсвэржилтийн мутаци 21.3%-д илэрч, ихэнх нь A2143G байсан. Нэвчүүлэн шингэрүүлэх арга болон бхПГУ аргуудын нийцэл маш өндөр (к=0.95, p<0.001) байв. **Дүгнэлт:** Монгол оронд тархсан хеликобактерийн омог нь барууны хэвшинжийн CagA давамгайлж байгаа бөгөөд ABC болон ABCC дэд хэвшинж хамгийн түгээмэл тохиолдож байгаагаас гадна AAABC болон AAAAB хоёр дэд хэвшинж анх удаа тодорхойлогдлоо. Монгол оронд тархсан хеликобактери нь метронидазолд хамгийн их тэсвэржилт үүсгэсэн ба олон эмд тэсвэртэй хеликобактерийн эзлэх хувь их байна.

Үндэслэл: Хеликобактери (*H. pylori*) нь дэлхийн хүн амын талаас илүү хувьд тархсан, өргөн тархалттай халдвар үүсгэгч бичил биетэн бөгөөд тухайн орны газарзүй, хоол хүнсний онцлог, амьдрах орчин зэрэг хүчин зүйлсээс шалтгаалан генотип болон фенотипийн хувьд ихээхэн ялгаатай байдаг.[1,2] Хеликобактерийн хоруу чанарыг тодорхойлогч гол хүчин зүйлсийн нэг болох CagA уургийн С-терминал хэсэгт байрлах EPIYA давтагдсан амин хүчлийн дарааллын ялгаанаас хамааран EPIYA-A, -B, -C, -D хэв шинжүүдэд ангилагддаг бөгөөд эдгээрийн зохицол, хослол нь бактерийн хоруу чанар, эмгэг жамын онцлогийг тодорхойлдог.[3,4] Түүнчлэн зүүн Азийн болон барууны CagA хэв шинжүүдийн хооронд эмгэг жам, хавдар үүсгэх чадавхын хувьд мэдэгдэхүйц ялгаа ажиглагддаг ба Монголын хүн амд барууны хэв шинж (Western-type CagA) давамгай байгааг тогтоосон байдаг.[5] Монголд хийгдсэн молекул-эпидемиологийн судалгаанууд *H.pylori*-ийн генетик онцлог нь ходоодны хорт хавдрын өндөр тархалттай холбоотой байж болохыг харуулсан ч антибиотикт тэсвэржилттэй уялдаа холбоог судалсан мэдээлэл хязгаарлагдмал хэвээр байна.[6,7]

Хеликобактерийн эмчилгээнд метронидазол, кларитромицин, амоксициллин, левофлоксацин, тетрациклин зэрэг антибиотикийг дангаар нь болон хавсруулан хэрэглэх стандарт эмчилгээ өргөн хэрэглэгддэг.[8] Гэвч сүүлийн жилүүдэд антибиотикт тэсвэржилт эрчимтэй нэмэгдэж байгаа нь эмчилгээний үр дүнг бууруулах гол шалтгаан болж байна.[9,10] Хеликобактерийн антибиотикт тэсвэржилтийн үндсэн механизмуудын нэг нь бай молекулын өөрчлөлтөөр илэрдэг бөгөөд кларитромицины тэсвэржилт нь ихэвчлэн 23S rRNA гений цэгэн мутаци (A2142C, A2142G, A2143G)-тай холбоотой болох нь тогтоогдсон байдаг.[10]

Олон улсын судалгааны дүнгээс үзэхэд метронидазолын тэсвэржилт 40–80%, кларитромицины тэсвэржилт 15–30% хүрч байгаа бөгөөд энэ нь бүс нутгаас хамааран ихээхэн хэлбэлзэлтэй байна.[9,11] Монгол улсад хийгдсэн судалгаануудын үр дүн мөн адил метронидазол болон кларитромицины тэсвэржилт өндөр түвшинд байгааг харуулж байгаа бөгөөд энэ нь стандарт эмчилгээний үр дүн буурах эрсдэлийг нэмэгдүүлж байна.[9,10] Түүнчлэн олон эмд хавсарсан тэсвэржилт нэмэгдэж байгаа нь бүс нутгийн онцлогт тулгуурласан, мэдрэг чанарт суурилсан эмчилгээний шинэ стратеги шаардлагатайг илтгэж байна.[10]

Зорилго: Монгол оронд тархсан хеликобактерийн эмийн тэсвэржилтийг тогтоох

Зорилт:

1. Монгол оронд тархсан хеликобактерийн EPIYA хэв шинжийг тодорхойлох
2. Монгол оронд тархсан хеликобактерийн эмийн мэдрэг чанарыг тодохойлох

Арга, аргачлал: Бид нэг агшингийн загварыг ашиглан УНТЭ-ийн дурангийн тасагт үйлчлүүлэхээр ирсэн хүмүүсээс зохих ёс зүйн зөвшөөрлийн дагуу шинжлэгдэхүүнийг цуглуулж биопсийн материал авсан бөгөөд лабораторийн туршилт судалгааг АШУҮИС-ийн Био-АС-ийн Бичил амь судлал, халдварын сэргийлэлт хяналтын тэнхимийн дэргэдэх сургалт судалгааны лаборатори болон ХБНГУлсын Хайнрих Хайнагийн их сургуулийн АУС-ийн Бичил Амь Судлал, Эмнэлгийн Эрүүл Ахуйн институтийг түшиглэн хийж гүйцэтгэв. Судалгааг хийх ёс зүйн зөвшөөрлийг АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хороо (№ 2018/3-10) болон Монголын Эрүүл Мэндийн Яамны Ёс зүйн хорооноос (№71) авч, таниулсан зөвшөөрлийн хуудас бөглөсөн нийт 210 оролцогчийг хамруулав.

Судалгаанд оролцогчдыг ходоодны үрэвсэл болон шархтай гэсэн бүлгүүдэд дурангийн эмчийн оношинд (Сиднейн систем болон Лос Анжеласын ангилал) тулгуурлан ангилж ходоодны амсраас 3 см орчим зайд буюу антрум хэсгээс биопсийн материалыг нэг удаагийн хавчаар ашиглан нэгээс хоёр хүртэлх эдийн шинжлэгдэхүүнийг авч 20% глицерол бүхий тархи-зүрхний ханд агуулсан (Biolab, Budapest, Hungary) 500 мкл зөөврийн шингэн тэжээлт орчинтой 1.5 мл-ийн ариун тюбэнд хийв. Шинжлэгдэхүүнийг 2 цагийн дотор Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургуулийн (АШУҮИС) бичил амь судлалын лабораторид хүргэж өсгөвөрлөх шинжилгээг хийсэн.

Биопсийн материалыг зөөврийн тэжээлт орчинд 1-2 минутын турш 9000 эргэлт/мин хурдаар эд задлагч 23 М багажаар задалж нэгэн жигд болгож, булингаас 50 мкл хэмжээтэйг соруулан авч өөрсдийн бэлтгэсэн хеликобактерийн сонгомол тэжээлт орчинд (Коллумбия агар, амфотерцин Б (10 мг/л), колистин (5 мг/л), ванкомицин (15 мг/л), 2,3,5-трифенил тетразолийн хлорид (TTC; 40 мг/л) болон 10% (v/v) адууны цус) тарьж (зурааслаж тарих аргаар) микроаэрофиль орчинд (2-5% O_2, 5-10% CO_2) 37ºC хэмд 48-72 цагийн турш өсгөвөрлөв. Өсгөвөрлөгдсөн колонийг 10% адууны цусаар баяжуулсан тархи-зүрхний хандтай агарт сэлгүүлэн цэвэр өсгөврийг гарган авсан бөгөөд хадгалах тэжээлт орчинд хийж -70ºC хэмд хадгалсан.

Өсгөврөөс ДНХ ялгаж (Qiagen, Hilden Germany) *cagA* гений дарааллыг тодорхойлох шинжилгээг хийв. CagA генийг 6 хэсэгт хуваан праймерийн загварыг гаргаж ПГУ-ыг термоциклирын (Biorad, Munich, Germany) дулааны нөхцөл нь эхний денатураци 95ºC хэмд 5 минут, нийт 39 цикл, денатурацийн шат 95ºC хэмд 1 минут, праймер холбогдох шат 60ºC хэмд

30 секунд, уртсах шат 72ºC хэмд 2 минутын турш байхаар тохируулсан ба ПГУ-ын бүтээгдэхүүнийг 1% агароз гельд гүйлгэж шалгасан. Macherey-Nagel Nucleospin Gel болон ПГУ бүтээгдэхүүн цэвэршүүлэх оношлуур ашиглан бүтээгдэхүүнийг нуклейн хүчлийн дараалал тогтоох сангерын арга болон LaserGene software package-н Seqman (Version 5.08, DNASTAR, Madison, Wisconsin, USA) программыг ашиглан давтагдсан дарааллыг нэгтгэн CagA уургийн дараалал болон EPIYA дарааллыг тодорхойлсон.

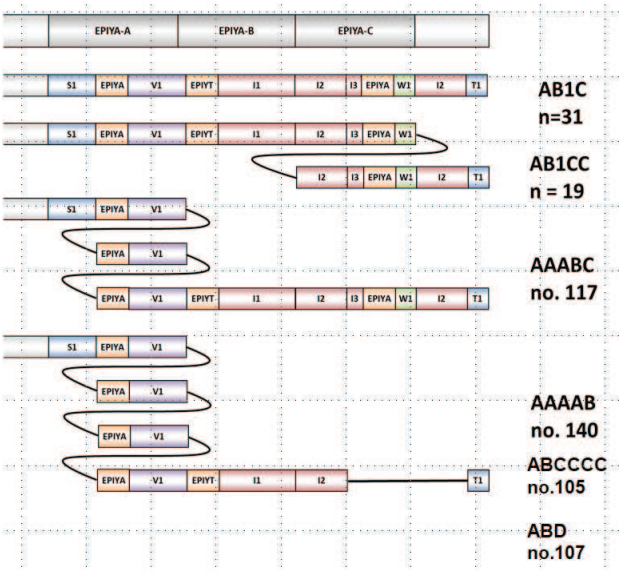
Хадгалагдаж буй өсгөврийг гарган 37°C хэмийн термостатанд гэсгээсний дараа 10% адууны цусаар баяжуулсан тархи-зүрхний хандтай агарт тарьж микроаэрофиль орчинд 72 цаг өсгөвөрлөсний дараа цэвэр өсгөврөөс хөвөн бамбараар авч 3 мл салины уусмалд хийж денситометр ашиглан булингийн хэмжээг 3.0 болгон бэлтгэв. Булингаас хөвөн бамбараар авч 10% хонины цустай Мюллер Хинтон агар тэжээлт орчинд тарьж (жигд тараан тарих арга) E тестийг (bioMérieux, Франц) EUCAST стандартад заагдсаны дагуу сонгон нааж 37°C хэмд микроаэрофиль орчинд 72 цаг өсгөвөрлөн дүгнэсэн. Антибиотикоор метронидазол (0.016-256 мкг/мл), амоксицилин (0.016-256 мкг/мл), кларитромицин (0.016-256 мкг/мл), левофлоксацин (0.002-32 мкг/мл), тетрациклин (0.016-256 мкг/мл) ашигласан бөгөөд хариуг стандартын дагуу үнэлэв.

Мөн кларитромицины тэсвэржилтийн гурван мутацийг илрүүлэх зорилгоор 210 хүний биопсийн материал болон өсгөврөөс ДНХ ялгаж (Qiagen, Hilden Germany) бодит хугацааны ПГУ-ын шинжилгээгээр хеликобактерийн *23S* гений кларитромицины тэсвэржилтийн цэгэн мутацийг (A2142C, A2142G болон A2143G) илүүлсэн. Бодит хугацааны ПГУ-ийн шинжилгээний дулааны нөхцөл нь 95°C хэмд 10 минут, 40 цикл, денатурацийн шат 92°C хэмд 15 секунд, праймер холбогдох болон уртсах шат 60°C хэмд 1 минут байхаар тохируулав.

Өсгөвөр эерэг гарсан омог тус бүрд хийсэн нэвчүүлэн шингэрүүлэх арга болон бхПГУ-аар кларитромицины тэсвэржилтийг илрүүлсэн хоёр аргын шинжилгээний нийцлийг Кохены каппа коэффициентоор үнэлэв.

Үр дүн: Судалгаанд хамрагдсан нийт 210 хүний 86-д (41%) хеликобактери өсгөвөрлөх шинжилгээ эерэг илэрсэн бөгөөд үүнээс 61/86-г (71%) сэлгүүлэн өсгөвөрлөж, ялган дүйлтийг амжилттай хийв. Хеликобактери өсгөвөрлөх шинжилгээ эерэг тодорхойлогдсон оролцогчдын 37.7% нь эрэгтэйчүүд ба дундаж нас 47.13±10.07 жил, 62.3% нь эмэгтэйчүүд ба дундаж нас 48.58±9.42 жил байв. Оролцогчдын дийлэнх хувь нь ходоодны үрэвсэлтэй (n=49/61, 80.3%), цөөн хувь нь ходоодны шархтай (n=12/61, 19.67%) байсан ба хүйсийн хувьд статистик ялгаа ажиглагдсангүй (p>0.05). Бүс нутгийн хувьд Улаанбаатар хотын 32 (52.5%), хөдөө орон нутгийн 29 (47.5%) оролцогчийн өсгөвөр эерэг гарсан байв.

Хеликобактерийн өсгөвөр эерэг гарсан нийт шинжлэгдэхүүнд CagA уургийн EPIYA давтагдсан дарааллын амин хүчлийг тодорхойлж үзэхэд 86.9% (53/61) нь *Cag A* ген эерэг, үлдсэн 13.1% (8/61) нь *Cag A* ген агуулаагүй омог байв. Үүнээс зөвхөн 1 омог нь ABD зураглал бүхий зүүн Азийн хэв шинжтэй байсан бол үлдсэн 52 омог нь барууны хэв шинжид хамрагдсан. Барууны хэв шинжийн дотор 58.5% (31/53) нь ABC, 37.7% (20/53) нь ABCC, харин ABCCCC, AAABC, AAAAB зураглал тус бүр 1.3% (1/53)-д илэрч байв (Зураг 1).



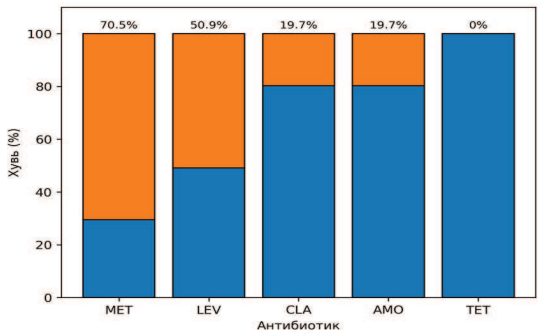
Зураг 1. Монгол оронд илэрсэн хеликобактерийн EPIYA хэвшинж

Хүйсийн хувьд левофлоксацины тэсвэржилт эрэгтэйд (69.6%) эмэгтэйчүүдээс (39.5%) өндөр (p=0.044) байсан бол бусад антибиотикийн хувьд статистикийн ач холбогдол бүхий ялгаа илэрсэнгүй (p>0.05). EPIYA хэв шинжийн хувьд бүх бүлгүүдэд антибиотикт тэсвэржилтийн тоон үзүүлэлт нэлээд ялгаатай байсан хэдий ч статистикийн ач холбогдолтой өөрчлөлт байсангүй (p>0.05). Ходоодны эмгэгийн хувьд шархтай өвчтөнүүдэд антибиотикийн тэсвэржилтийн хувь харьцангуй өндөр байсан ч мөн статистикийн ач холбогдолгүй байв (p>0.05). Бүс нутгийн хувьд орон нутгийн эмчлүүлэгчдэд амоксациллин болон метронидазолын тэсвэржилт Улаанбаатар хотын эмчлүүлэгчдээс статистикийн ач холбогдол бүхий өндөр байв (p<0.05) (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Эмийн тэсвэржилтийн байдал

Үзүүлэлт	AM-R n (%)	CLA-R n (%)	MET-R n (%)	LEV-R n (%)	p-утга
Хүйс					
Эрэгтэй (n=23)	5 (21.7)	5 (21.7)	15 (65.2)	16 (69.6)	>0.05
Эмэгтэй (n=38)	7 (18.4)	7 (18.4)	29 (76.3)	15 (39.5)	
EPIYA хэвшинж					
ABC (n=30)	4 (13.3)	4 (13.3)	22 (73.3)	14 (46.7)	>0.05
ABCC (n=19)	6 (31.6)	5 (26.3)	16 (84.2)	8 (42.1)	
ABCCCC (n=1)		1 (100)	1 (100)	1 (100)	
Өвөрмөц (n=3)			1 (33.3)	2 (66.7)	
Сөрөг (n=8)	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	6 (75.0)	
Оношь					
Үрэвсэл (n=49)	8 (16.3)	9 (18.3)	34 (69.4)	24 (48.9)	>0.05
Шарх (n=12)	4 (33.3)	3 (25.0)	10 (83.3)	7 (58.3)	
Бүс нутаг					
Улаанбаатар (n=32)	4 (12.5)	6 (18.8)	20 (62.5)	17 (53.1)	<0.05*
Орон нутаг (n=29)	8 (27.6)	6 (20.7)	24 (82.8)	14 (48.3)	

Өсгөвөр эерэг гарсан тохиолдлуудад эмийн мэдрэг чанарыг тодорхойлж үзэхэд метронидазолд хамгийн их буюу 70.5% (n=43/61), левофлоксацинд 50.9% (n=31/61) амоксициллин болон кларитромицин аль алинд нь 19.7% (n=12/61), тэсвэржилттэй байсан бол тетрациклинд тэсвэртэй омог илэрсэнгүй. Эмийн тэсвэржилтийн давхцалыг үзвэл левофлоксацин болон метронидазолд тэсвэртэй 26.2%, метронидазол болон амоксициллинд тэсвэртэй 16.4%, кларитромицин болон метронидазолд тэсвэртэй 16.4%, кларитромицин болон левофлоксацинд тэсвэртэй 8.2% буюу хоёр эмд тэсвэртэй омог нийт 45.9% байв. Амоксациллин, кларитромицин, метронидазол гурван эмд тэсвэртэй омог 3.3%, амоксациллин, метронидазол, левофлоксацинд тэсвэртэй 4.9%, кларитромицин, метронидазол, левофлоксацинд тэсвэртэй 6.6%, гурван эмд тэсвэртэй омог нийт 14.8% байв (Зураг 2).



Антибиотик			Тэсвэржилтийн %	
CLA	+MET		16.4	
MET	+LEV		26.2	45.9%
AM	+MET		16.4	
CLA	+LEV		8.2	
AM	+CLA	+MET	3.3	
CLA	+MET	+LEV	6.6	14.8%
AM	+MET	+LEV	4.9	

Зураг **2. Эмийн тэсвэржилтийн хувь болон хавсарсан тэсвэржилт**

Ходоодны эдийн биопси материалаас ялгасан ДНХ-д кларитромицины тэсвэржилтийн гений цэгэн мутацийг тодорхойлоход 1.9% (4/210)-д мутаци 1, 30% (63/210)-д мутаци 2, харин мутаци 3 огт илрээгүй, 68.1% (143/210)-д ямар нэгэн мутацийн ген тодорхойлогдоогүй. Мөн өсгөврөөс ялгасан ДНХ-д кларитромицины тэсвэржилтийн гений цэгэн мутацийг тодорхойлоход өсгөвөр эерэг гарсан 61 шинжлэгдэхүүний 12 (19%)-д мутаци 2 илэрсэн ба бусад хэлбэрийн цэгэн мутацийн илрээгүй.

Кларитромицины тэсвэржилтийг нэвчүүлэн шингэрүүлэх аргаар болон бхПГУ-ын аргаар тодорхойлсон хоёр аргын нийцлийг Cohen’s kappa коэффициентоор үнэлэхэд хоорондын нийцэл маш өндөр байв (к=0.95, p<0.001).

Хеликобактерийн өсгөвөр дээр нэвчүүлэн шингэрүүлэх аргаар эмийн мэдрэг чанарыг тодорхойлохыг алтан стандарт гэж үзвэл бхПГУ-ийн аргын оношилгооны үзүүлэлтийн мэдрэг чанар 100% (12/12), өвөрмөц чанар 98.0% (48/49) байв. Мөн эерэг таамаглах утга 92.3% (12/13), сөрөг таамаглах утга 100% (48/48) байлаа.

Хэлцэмж: Бид энэхүү судалгаагаар Монгол оронд тархсан хеликобактерийн антибиотикт тэсвэржилтийн түвшин, CagA EPIYA хэв шинж болон кларитромицины тэсвэржилтийн 3 төрлийн цэгэн мутацийг илрүүлж, нэвчүүлэн шингэрүүлэх арга болон БХ-ПГУ-ын шинжилгээний нийцлийг тодорхойлохыг зорилоо.

Бидний судалгаанд метронидазолын тэсвэржилт хамгийн өндөр (70.5%), дараа нь левофлоксацин (50.9%) байв. Энэ нь Азийн бүс нутгийн судалгаануудтай ойролцоо үр дүнтэй байгаа бөгөөд метронидазолын өргөн хэрэглээ нь тэсвэржилт нэмэгдэхэд нөлөөлж байж болох юм. Бүс нутгийн судалгаанууд, ялангуяа Азийн орнуудад метронидазолын тэсвэржилт өндөр байгаа нь бидний үр дүнтэй нийцэж байна.[9,11]

Харин кларитромицин болон амоксициллиний тэсвэржилт 19.7% байсан нь Азийн орнуудын дундаж түвшинтэй ойролцоо байв. Азийн бүс нутагт кларитромицины тэсвэржилт дунджаар 17% орчим байдаг бөгөөд Пакистан (37%), Вьетнам (34%), Хятад (24%) зэрэг орнуудад илүү өндөр үзүүлэлттэй байдаг байна.[11] Мөн БНСУ-д кларитромицины тэсвэржилт цаг хугацааны явцад нэмэгдэж буй нь манай оронд ч мөн цаашид өсөх эрсдэл байж болохыг харуулж байна.[9]

Амоксициллины тэсвэржилт манай судалгаанд 19.7% байсан нь зарим орнуудтай харьцуулахад өндөр үзүүлэлт юм. Тухайлбал, Турк, Вьетнам, Хонконг зэрэг орнуудад амоксициллиний тэсвэржилт бараг илрээгүй байхад Азийн дундаж түвшин 3% орчим байгаа нь манай улсад энэ антибиотикийн тэсвэржилт нэмэгдэж байгааг харуулж байна.[11]

Левофлоксацины тэсвэржилт (50.9%) нь Бангладеш (66%), Хятад болон Япон (36%), Орос (42%) зэрэг орнуудын үзүүлэлттэй дүйцэхүйц байв.[11] Мөн манай судалгаанд левофлоксацины тэсвэржилт эрэгтэйчүүдэд эмэгтэйчүүдээс статистикийн ач холбогдол бүхий өндөр байсан нь сонирхол татахуйц боловч шинжлэгдэхүүний хэмжээ бага тул цаашид баталгаажуулах шаардлагатай юм.

Метронидазолын тэсвэржилт манай судалгаанд хамгийн өндөр байсан бөгөөд энэ нь Непаль, Пакистан, Бангладеш зэрэг орнуудын (>84%) өндөр үзүүлэлттэй ойролцоо, харин Хятад (61%), Орос (69%) зэрэг орнуудаас өндөр үзүүлэлттэй байна.[11] Азийн орнуудад метронидазолын тэсвэржилт ерөнхийдөө өндөр (дунджаар ~44%) байгаа нь энэхүү эмийн өргөн хэрэглээтэй холбоотой байж болох юм.[9]

Тетрациклины хувьд манай судалгаанд тэсвэржилт илрээгүй нь Малайз, Израиль, Хонконг зэрэг орнуудын үр дүнтэй нийцэж байна.[11] Харин Энэтхэг, Пакистан зэрэг зарим орнуудад бага хэмжээний (ойролцоогоор 11%) тэсвэржилт илэрсэн байдаг байна.[11]

Манай судалгаанд антибиотикийн хавсарсан тэсвэржилтийн түвшин өндөр байгааг мөн тогтоосон бөгөөд нийт шинжлэгдэхүүний 45.9% нь дор хаяж хоёр антибиотикт, 14.8% нь гурван антибиотикт тэсвэртэй байв. Энэ нь Монгол Улсад хеликобактерийн олон эмд тэсвэржилт (multidrug resistance) өргөн тархсан байгааг харуулж байна. Өмнөх Монгол судлаачдын судалгаанд мөн метронидазол болон левофлоксацины тэсвэржилт өндөр байгааг мэдээлсэн нь манай үр дүнг бататгаж байгаа бөгөөд эдгээр антибиотикийн өргөн хэрэглээ нь олон эмийн тэсвэржилт үүсэхэд нөлөөлж байж болзошгүй юм.[10]

CagA EPIYA хэв шинжийн хувьд барууны хэв шинж давамгайлж (52/53), зүүн Азийн хэв шинж ховор илэрсэн нь Монгол оронд тархсан хеликобактерийн генетик тархалтын онцлогийг илтгэж байна. Энэ үр дүн нь Монголд хийгдсэн бусад судлаачдын үр дүнтэй дүйцэж байна.[5,6] Мөн манай оронд тархсан хеликобактерийн омгуудад EPIYA-C давталтын тоо харьцангуй бага, харин зарим тохиолдолд EPIYA-A олшрол ажиглагдсан ба ийм генетик онцлог нь онолын хувьд зүүн Азийн CagA (EPIYA-ABD) хэв шинжтэй харьцуулахад хавдар үүсгэх чадвар бага байх боломжтой боловч Монгол Улсад ходоодны хорт хавдрын тархалт өндөр хэвээр байгаа нь CagA хэв шинж дангааараа эмгэг жамыг бүрэн тайлбарлах боломжгүйг харуулж байна.[6,7]

Гэсэн хэдий ч EPIYA хэв шинж болон антибиотикт тэсвэржилтийн хооронд статистикийн ач холбогдолтой хамаарал илрээгүй нь бактерийн эмгэг төрүүлэх хүчин зүйл болон эмийн тэсвэржилт нь бие даасан механизмаар зохицуулагддаг болохыг харуулж байна.[3,4]

Кларитромицины тэсвэржилтийн хувьд бхПГУ аргаар илэрсэн мутацийн давтамж (21.3%) болон өсгөвөрт суурилсан фенотипийн тэсвэржилттэй (19.7%) ойролцоо байсан бөгөөд Каппа коэффициент (κ=0.95, p<0.001) маш өндөр гарсан нь хоёр аргын хооронд маш сайн нийцэл байгааг илтгэж байна.[10] Мөн бхПГУ аргын мэдрэг чанар (100%), өвөрмөц чанар (98.0%), эерэг болон сөрөг таамаглах утгууд өндөр байсан нь уг аргыг клиникийн практикт хурдан, найдвартай оношилгооны хэрэгсэл болгон ашиглах боломжийг харуулж байна.[10]

Хеликобактери нь микроаэрофиль орчинд өсгөвөрлөгдөх шаардлагатай, өсгөвөрлөхөд төвөгтэй байдаг нь энэхүү судалгааны нэгэн чухал хязгаарлагдмал тал болж байна. Бусад судлаачдын үр дүнгээр амжилттай өсгөвөрлөлт бага хувьтай байдаг нь үүнийг тодотгож байна.[9] Манай судалгаанд амжилттай өсгөвөрлөлт харьцангуй өндөр байсан ч нийт шинжлэгдэхүүний тоо, зөвхөн тодорхой мутациудыг шинжилсэн зэргээс хамааран тэсвэржилт үүсэх молекул механизмыг бүрэн тайлбарлах боломжгүй байсан тул цаашид илүү өргөн хүрээний молекулын болон фенотипийн аргуудыг хослуулан судлах шаардлагатай гэж үзлээ.

Дүгнэлт:

1. Монгол оронд тархсан хеликобактерийн омог нь барууны хэвшинжийн CagA давамгайлж байгаа бөгөөд ABC болон ABCC дэд хэвшинж хамгийн түгээмэл тохиолдож байгаагаас гадна AAABC болон AAAAB хоёр дэд хэвшинж анх удаа тодорхойлогдлоо.
2. Монгол оронд тархсан хеликобактери нь метронидазолд хамгийн их тэсвэржилт үүсгэсэн ба олон эмэнд тэсвэртэй хеликобактерийн эзлэх хувь их байна.

Ном зүй:

1. World Health Organization. Helicobacter pylori infection. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022.
2. Yoshio Yamaoka Y. Helicobacter pylori typing as a tool for tracking human migration. Clin Microbiol Infect. 2009;15(9):829-834.
3. Yoshio Yamaoka Y. Roles of Helicobacter pylori CagA in gastric carcinogenesis. Gastroenterology. 2010;139(1):36-45.
4. Yoshio Yamaoka Y. Helicobacter pylori virulence factors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7(11):629-641.
5. Tegshée Tserentogtokh T, et al. Western-type Helicobacter pylori CagA are the most frequent type in Mongolian patients. Gut Pathog. 2019;11:19.
6. Yoshio Yamaoka Y, et al. Helicobacter pylori isolates from Mongolia: genetic diversity and gastric cancer risk. Gut Pathog. 2012;4:7.
7. Boldbaatar Gantuya G, et al. Gastric cancer risk and Helicobacter pylori virulence factors in Mongolia. Gut Pathog. 2017;9:45.
8. Maastricht V/Florence Consensus Report. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/ Florence Consensus Report. Gut. 2017;66(1):6-30.
9. Megraud Francis F, et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in different regions of the world. Gut. 2013;62(1):34-42.
10. Dashdorj Davaadorj D, et al. High antibiotic resistance and associated gene mutations among the Mongolian population. Infect Genet Evol. 2020;83:104303.
11. Savoldi Alessandro A, et al. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2018;155(5):1372-1382.

Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in Mongolia

Oyunbaatar A[1,2], Gerelmaa E[1,2], Narmandakh B[3], Birgit Henrich[4], Battogtokh Ch[5], Avarzed A[6]
[1]Department of Microbiology and Infection Prevention Control, School of Bio-Medicine, MNUMS
[2]Department of Central Clinical Laboratory, Mongolia-Japan Hospital, MNUMS
[3]Department of Gastroenterology, First Central Hospital of Mongolia
[4]Institute of Medical Microbiology and Hospital Hygiene, Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Germany
[5]Institute of the Biomedical Sciences, and School of Biomedicine, MNUMS
[6]Department of International Cyber Education, Graduate School, MNUMS
E-mail: oyunbaatar@mnums.edu.mn, Tel: +976-99103441

Keywords:
E-test, antibiotic resistance, culture, EPIYA

Background: *Helicobacter pylori* is a highly prevalent pathogen infecting more than half of the global population, with considerable geographic variation in its genetic characteristics and antibiotic resistance patterns. The EPIYA motifs of the CagA protein play a critical role in bacterial virulence; however, data on the association between CagA genotypes and antibiotic resistance remain limited in Mongolia. **Aim:** To determine the antibiotic resistance, CagA EPIYA patterns, and clarithromycin resistance-associated mutations of *H. pylori* strains in Mongolia, and to evaluate the agreement between phenotypic and molecular diagnostic methods. **Materials and Methods:** Gastric biopsy specimens were collected from 210 patients undergoing endoscopy and cultured for *H. pylori*. Antibiotic susceptibility to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, levofloxacin, and tetracycline was determined using the E-Test method according to EUCAST guidelines. CagA EPIYA patterns were analyzed, and clarithromycin resistance-associated mutations (A2142C, A2142G, A2143G) were detected using real-time PCR. **Results:** *H. pylori* was successfully cultured in 86 of 210 samples (41%), and 61 isolates were included in the final analysis. CagA-positive strains accounted for 86.9%, with a predominance of Western-type CagA (52/53), while only one East Asian-type strain was identified. Among Western-type strains, the ABC (58.5%) and ABCC (37.7%) patterns were most common. The highest resistance rate was observed for metronidazole (70.5%), followed by levofloxacin (50.9%). Clarithromycin and amoxicillin resistance were both 19.7%, whereas no resistance to tetracycline was detected. Multidrug resistance (≥2 antibiotics) was observed in 45.9% of isolates, and 14.8% showed resistance to ≥3 antibiotics. Clarithromycin resistance-associated mutations were detected in 21.3% of isolates, predominantly A2143G. The agreement between E-test and real-time PCR methods was excellent (κ=0.95, $p<0.001$). **Conclusion:** *H. pylori* strains in Mongolia are characterized by a predominance of Western-type CagA, with ABC and ABCC as the most common subtypes. Notably, the AAABC and AAAAB subtypes were identified for the first time. High levels of antibiotic resistance, particularly to metronidazole and levofloxacin, as well as a substantial prevalence of multidrug resistance, highlight the need for region-specific treatment strategies. In Mongolia, *H. pylori* demonstrated the highest resistance to metronidazole, accompanied by a high proportion of multidrug-resistant isolates.