Neisseria gonorrhoeae-ийн антибиотикт тэсвэржилтийг судалсан дүн

Ч.Жадамба[1], О.Мөнхзаяа[2], Ц.Уранцэцэг[2], С.Идэржавхлан[1], М.Бүрнээ[1], Т.Мөнгөнзаяа[1], Б.Агарзандан[1], З.Амарбаясгалан[1], А.Гүрбадам[1], Д.Тэмүүлэн[1], Н.Гиймаа[1]

[1]АШУҮИС, Био-Анагаахын сургууль, Биологийн тэнхим
[2]ХӨСҮТ, Нэгдсэн лабораторийн алба
Цахим шуудан: jadamba@mnums.edu.mn, Утас: 85822999

Түлхүүр үг:

Заг хүйтэн
N.gonorrhoeae
Антибиотик
тэсвэржилт

Товч утга:

Үндэслэл: Заг хүйтэн өвчин нь дэлхий дахинд хамгийн өргөн тархсан бэлгийн замаар дамждаг халдварт өвчин бөгөөд жилд дунджаар 78 сая тохиолдол шинээр бүртгэгддэг байна. Сүүлийн жилүүдэд нейссерий гонококкийн антибиотик тэсвэржилтийн асуудал судлаачдын анхаарлыг ихээр татаж байна. *Neisseria gonorrhoeae*-ийн антибиотик тэсвэржилтийг үндэслэн эмчилгээнд хэрэглэх эхний эм, эмчилгээний стандартыг тогтмол шинэчлэх нь уг өвчнийг үр дүнтэй эмчлэх үндэс болдог талаар судлаачид тэмдэглэсэн байна. Тиймээс *Neisseria gonorrhoeae*-ийн антибиотик тэсвэржилтийг тодорхойлох шаардлага тулгараад байна. **Зорилго:** *Neisseria gonorrhoeae* антибиотик тэсвэржилтийг судлах. **Арга, аргачлал:** Судалгаанд ХӨСҮ-ний төвийн ДОХ, БЗДХ-ын Тандалт судалгааны албаны "Улаан тууз" эмнэлгийг түшиглэн БЗДХ-ын тодруулах, урьдчилан сэргийлэх зорилгоор нян судлалын шинжилгээ хийлгэсэн 1345 үйлчлүүлэгчдийг хамруулан, АШУҮИС-ийн судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны хурал (2018/3-17)-аар ёс зүйн зөвшөөрөл авч, наацын болон өсгөврийн аргаар *N. gonorrhoeae*-ийн халдварыг илрүүлж, антибиотик тэсвэржилтийг дискнээс нэвчүүлэх Кирби-Бауэрын аргаар тодорхойлсон. **Үр дүн:** Судалгаанд хамрагдсан үйлчлүүлэгчдийн 10.8% нь *N.gonorrhoeae*-ийн халдвартай байв. Харин өсгөвөрлөх шинжилгээгээр нийт 81 сорьцод *N.gonorrhoeae*-ийн колон ургасан. Эдгээр 81 өсгөврийг Грамын будгаар будах, оксидазын сорил болон API NH оношлууруар нүүрс ус задлах ферментийн идэвхийг тодорхойлон ялган дүйлт хийж, баталгаажуулав. *N.gonorrhoeae*-ийн 81 өсгөвөрт антибиотик тэсвэржилтийг тодорхойлсон боловч бүх антибиотикийг зэрэг шалгаж үзсэн 75 өсгөвөр байлаа. Тиймээс *N.gonorrhoeae*-ийн антибиотик тэсвэржилтийг 75 өсгөвөрт дискнээс нэвчүүлэх Кирби-Бауэрын аргаар тодорхойлоход пенициллинд 45 (60%), ципрофлоксацинд 62 (83%), офлоксацинд 61 (81%), тетрациклинд 28 (37%) нь тэсвэртэй харин цефтриаксон, спектиномицин 100% мэдрэг байв. **Дүгнэлт:** *N.gonorrhoeae*-ийн антибиотикт тэсвэржилт цефтриаксон, спектиномицинд 100% мэдрэг байсан бол тетрациклинд хамгийн бага буюу 37% нь тэсвэртэй байна.

Үндэслэл: Заг хүйтэн өвчин нь дэлхий дахинд хамгийн өргөн тархсан бэлгийн замаар дамждаг халдварт өвчин (БЗДХӨ)-ий нэг бөгөөд жилд дунджаар 78 сая тохиолдол шинээр бүртгэгддэг.[1] Манай улсын хувьд бэлгийн замаар дамжих халдварын тохиолдол сүүлийн 10 жилийн дунджаар 14745 тохиолдол бүртгэгдэж, 10000 хүн амд харьцуулахад 47.4% байна. 2022 онд нийт 10718 тохиолдол бүртгэгдсэн нь өмнөх онтой харьцуулахад 1378 тохиолдол буюу 10000 хүн амд 3.6%-иар өссөн байгаа төдийгүй хөгжиж буй болон өндөр хөгжилтэй орнуудын нийгмийн эрүүл мэндийн салбарын тулгамдсан асуудлуудын нэг хэвээр байна. Сүүлийн жилүүдэд ДЭМБ болон бусад оронд хийгдсэн судалгаагаар Ази Номхон далайн бүсийн ихэнх орнуудад фторхинолоны бүлгийн антибиотикт тэсвэртэй гонококкийн халдварын

тархалт нэмэгдэж, эдгээр эмүүдийг эмчилгээнээс хасах буюу гонококкийн антибиотик тэсвэржилтийн байдалд үндэслэн эмчилгээнд хэрэглэх, анхны эмийг зөв сонгох, эмчилгээний стандартыг тогтмол шинэчлэх нь уг өвчнийг үр дүнтэй эмчлэх үндэс болдог[2]. *Neisseria gonorrhoeae*-ийн антибиотик тэсвэржилтийг үндэслэн эмчилгээнд хэрэглэх анхны эмийг зөв сонгох, эмчилгээний стандартыг тогтмол шинэчлэх нь уг өвчнийг үр дүнтэй эмчлэх үндэс болдог. *Neisseria gonorrhoeae*-ийн антибиотикт тэсвэржилтийг тодорхойлох шаардлагатай байгаа нь энэхүү судалгаа хийх үндэслэл боллоо.

Зорилго: *Neisseria gonorrhoeae*-ийн антибиотикт тэсвэржилтийг судлах

Зорилт:

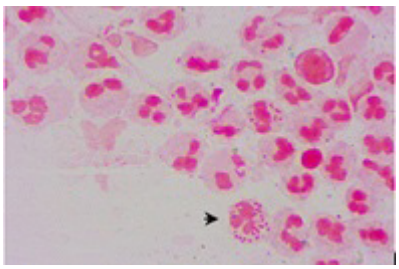
1. Эмнэл зүйн сорьцноос наацын болон өсгөврийн аргаар *N.gonorrhoeae*-ийн халдварыг илрүүлэх
2. *N.gonorrhoeae*-ийн антибиотикт тэсвэржилтийг Кирби-Бауэрын аргаар тодорхойлох

Арга, аргачлал: *Neisseria gonorrhoeae*-ийн антибиотик тэсвэржилтийг нэгэн агшингийн судалгааны загвар ашиглан судлав. АШУҮИС-ийн судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны хурал (2018/3-17)-аар ёс зүйн зөвшөөрөл авч хийж гүйцэтгэв. Судалгаанд ХӨСҮТөвийн ДОХ БЗДХ-ын Тандалт судалгааны албаны "Улаан тууз" эмнэлгийг түшиглэн БЗДХ-ыг тодруулах, урьдчилан сэргийлэх зорилгоор нян судлалын шинжилгээ хийлгэсэн нийт 1345 үйлчлүүлэгчдийг хамруулан, наацын болон өсгөврийн аргаар *N.gonorrhoeae*-ийн халдварыг илрүүлж, антибиотик тэсвэржилтийг дискнээс нэвчүүлэх Кирби-Бауэрын аргаар тодорхойлон судаллаа.

Өсгөвөрлөх арга: Өсгөврийг Тейер-Мартин агарт 5%-ийн CO_2-ийн орчинд, 80%-ийн чийгшил бүхий дулаан тогтоогуурт 36.5^{0}С-д 24 цагийн турш өсгөвөрлөв. Өсгөврийг 24 цагийн дараа шалгахад жижиг саарал колони ургасан тохиолдолд ялган дүйлтээр баталгаажуулав. Судалгааны үр дүнгийн тоон үзүүлэлтийг SPSS-17.0 болон ДЭМБ-ын Халдварт Өвчний Тандалт, Хяналтын алба, Антибиотикийн Тэсвэржилтийг Тандах Лавлагаа Төвийн боловсруулсан WHONET 5.6 программыг ашиглан боловсруулав.

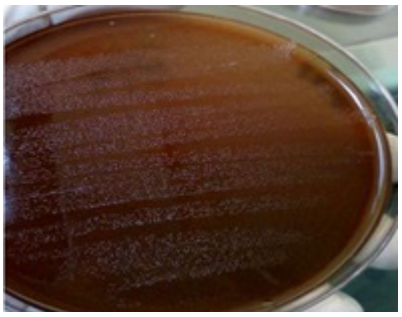
Үр дүн:

N.gonorrhoea-ийн халдварыг наацын аргаар илрүүлсэн дүн: Судалгаанд хамрагдсан 18-65 насны нийт 1345 үйлчлүүлэгчдийн 684 эрэгтэй, 661 нь эмэгтэй байв. Бидний судалгаанд 18-65 насны үйлчлүүлэгчид хамрагдсанаас дундаж нас 40.5±0.1 жил байсан бөгөөд 18-35 насны үйлчлүүлэгчид 68.9%, 56-65 насныхан хамгийн бага буюу 1.85%-ийг эзэлж байна. Судалгаанд хамрагдсан үйлчлүүлэгч бүрээс (шээсний сүвийн арчдас, умайн хүзүүний арчдас) сорьц авч, ариун тавиур шилэн дээр наац бэлтгэн Грамын аргаар будаж, микроскопын х1000 өсгөлтөөр харж, шинжлэгдэхүүнд *N.gonorrhoeae*-ийн хос коккыг илрүүлэв. (Зураг 1.)



Зураг 1. Наацын шинжилгээгээр *N.gonorrhoeae* тодорхойлогдсон байдал (х1000)

N.gonorrhoeae-ийг өсгөвөрлөсөн дүн: Өсгөвөрлөх шинжилгээгээр нийт үйлчлүүлэгчдийн сорьцоос 6.02% (81/1345) нь *N.gonorrhoeae*-ийн халдвартай байв. Наацын шинжилгээгээр эерэг гарсан нийт 146 үйлчлүүлэгчийн 81-д нь өсгөврийн шинжилгээгээр эерэг гарч байсан бол 65 сорьц өсгөврийн шинжилгээгээр сөрөг тодорхойлогдож байв. (Зураг 2.)



Зураг 2. *N.gonorrhoeae*-ийн колони
Тайлбар: Тейер-Мартин агарт, 36.5^{0}С-д 24 цаг өсгөвөрлөхөд жижиг саарал колони ургасан байдлыг харуулав.

Өсгөврийн шинжилгээгээр эерэг гарсан нийт 81 үйлчлүүлэгчийг насны бүлгээр авч үзвэл 18-25 насныхан 61% буюу хамгийн их, 26-35 насныхан 27%-ийн халдварлалттай байхад 46-аас дээш насныханд хамгийн бага буюу 2-4%-ийн халдварлалттай байв. Энэхүү үр дүн нь манай оронд оюутан, залуучуудын дунд заг хүйтэн өвчний тархалт их байгааг харуулж байна.

N.gonorrhoeae-ийн өсгөврийг баталгаажуулсан дүн:

A. Тейер-Мартин агарт, 36.5^{0}С-д 24 цаг өсгөвөрлөхөд жижиг саарал колони ургасан нийт 81 өсгөврийг эхлээд Грамаар будаж, микроскопын х1000 өсгөлтөөр харж *N.gonorrhoeae*-ийн морфологи шинж болох хос коккоор үнэлэв.
B. Өсгөвөрт ургасан нянгийн колониос гогцоогоор авч, оксидазын цаасан диск дээр түрхэн дискний өнгө хөх өнгийн өөрчлөлт өгвөл сорилыг эерэг гэж тодорхойлсон.
C. *API NH* оношлуурын бүрэлдэхүүнд буй нитроцефиний сорилоор *N.gonorrhoeae*-ийн нийт 81 өсгөвүүдийн пенициллиназ ялгаруулдаг эсэхийг тодорхойлов.

Антибиотикт тэсвэржилтийг тодорхойлсон үр дүн: N.gonorrhoeae-ийн антибиотикт тэсвэржилтийг нийт 81 өсгөвөрт дискнээс нэвчүүлэх Кирби-Бауэрын аргаар тодорхойлсон боловч зарим өсгөвөрт бүх антибиотикийг үзэж чадаагүй учраас үр дүнд анализ хийхдээ 75 өсгөврийн хариуг авч үзлээ (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. *N.gonorrhoeae*-ийн антибиотикт тэсвэржилтийг тодорхойлсон дүн (%)

Антибиотикийн нэр	Тэсвэртэй (R)	Дунд мэдрэг (I)	Мэдрэг (S)
Пенициллин	45 (60%)	30 (40%)	-
Цефтриаксон	-	-	75 (100%)
Ципрофлоксацин	62 (83%)	11 (14%)	2 (3%)
Офлоксацин	61 (81%)	14 (19%)	-
Азитромицин	-	10 (13%)	65 (87%)
Тетрациклин	28 (37%)	27 (36%)	20 (27%)
Спектиномицин	-	-	75 (100%)

N.gonorrhoeae-ийн антибиотикт тэсвэржилтийг 75 өсгөвөрт тодорхойлоход беталактамын бүлгийн антибиотик пенициллинд 60% (45/75) тэсвэртэй, 40% (30/75) дунд мэдрэг гарав. Харин цефалоспорины III-р уламжлалын антибиотик цефтриаксон, амингликозидын бүлгийн антибиотик болох спектиномицины хувьд 100% (75/75) мэдрэг байв. Фторхинолоны бүлгийн антибиотик ципрофлоксацинд тэсвэртэй 83% (62/75), дунд мэдрэг 14% (11/75), мэдрэг 3% (2/75) байна. Офлоксацинд 81% (61/75) нь тэсвэртэй, 19% (14/75) нь дунд мэдрэг, өмнөх суддалгаатай харьцуулахад тэсвэржилт нэмэгдэж мэдрэг чанар буурсан байна. Бусад антибиотикийн хувьд тетрациклинд 37% (28/75) тэсвэртэй. Азитромицинд 13% (10/75), тетрациклинд 36% (27/75) нь дунд мэдрэг, азитромицинд 87% (65/75), тетрациклинд 27% (20/75) нь мэдрэг байв. Судалгаанд хамрагдсан *N. gonorrhoeae*-ийн 75 өсгөврөөс бүх антибиотикт мэдрэг гарсан нэг ч өсгөвөр байхгүй бөгөөд бүгд нэгээс дээш тооны антибиотикт тэсвэртэй байна.

Хэлцэмж: Энэхүү судалгаанд нийт 1345 үйлчлүүлэгч хамрагдаж, тэдгээрийн 146 буюу 10.8% нь наацын шинжилгээгээр *N.gonorrhoeae*-ийн халдвартай байв. Үйлчлүүлэгчдийн дундаж нас 40.5±0.1 жил байсан бөгөөд 18-35 насны үйлчлүүлэгчид 68.9%-ийг, 56-65 насныхан хамгийн бага буюу 1.85%-ийг эзэлж байв. Бидний судалгаагаар 18-35 насныханд заг хүйтэн өвчний халдвар өндөр хувьтай байгаа нь оюутан, залуучууд хамгаалалтгүй бэлгийн хавьталд орох, нэгээс дээш бэлгийн хавьтагчтай байх, гэр бүл салалт, тохиолдлын бэлгийн хавьтал болон бэлгийн замаар дамжих халдвараас урьдчилан сэргийлэх мэдлэг, чадвар, хандлага, гэр бүл төлөвлөлт, бэлгийн замаар дамжих халдварын эмчилгээг бүрэн хийлгэхгүй байх зэрэг олон шалтгаантай холбоотой байна. Судлаач М.Бүрнээ (2018) нарын өсвөр үе, залуучуудын дунд бэлгийн замаар дамжих халдвараас урьдчилан сэргийлэх мэдлэг, чадвар, хандлагыг үнэлсэн судалгаанд дээрх шалтгаанууд дийлэнх хувийг эзэлж байгаа нь тодорхойлогдсон байна.[3]

Hansen.L нарын судлаачдын 2003 онд Канадад гонококкийн хяналтын үндэсний хөтөлбөр хэрэгжиж, өвчний хяналтын үзүүлэлтээр эмэгтэйчүүдийн халдварын ихэнхийг 15-24 насны бүлэг эзэлж байсан бол эрэгтэйчүүдийн хувьд 30-39 насныхан хамгийн элбэг байсан нь бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байна.[4] Энэхүү үр дүн нь манай оронд төдийгүй бусад улс орнуудад оюутан, залуучуудын дунд заг хүйтэн өвчний тархалт их байгааг харуулж байна.

Бид *N.gonorrhoeae*-ийн антибиотик тэсвэржилтийг 75 өсгөвөрт тодорхойлоход беталактамын бүлгийн антибиотик пенициллинд 60% тэсвэртэй, 40% дунд мэдрэг гарав. Өмнө нь манай оронд хийгдэж байсан судалгааны дүнгээс харахад пенициллинд *Schwebke JR* нар (1998)-ыхаар 13 омогт 23%, Л.Эрдэнэчимэг (2001)-ийн 89 омогт 47.4%, М.Энхтуяа нар (2008)-ыхаар 90 омогт 70%, Ц.Уранцэцэг (2014) нарынхаар 57 омогт 33.3% тэсвэртэй гарчээ[5-8]. Азийн орнуудад хийгдсэн судалгаанд *N.gonorrhoeae*-ийн антибиотик тэсвэржилт манай орны хувьд пенициллиний тэсвэржилт 2002 онд 70%, 2004, 2005 онд тэсвэржилгүй, 2007 онд 70%, 2008 онд 30.3%, 2009 онд 53.3%, 2010 онд 59.7%-тай байна гэж бүртгэгджээ.[9,10] Энэ нь *N.gonorrhoeae*-ийн пенициллинд тэсвэржих хандлагатай байгааг харуулж байна.

Фторхинолоны бүлгийн антибиотик ципрофлоксацинд 83% тэсвэртэй, дунд мэдрэг 14%, мэдрэг 3% байгаа нь манай орны бусад судлаачдын судалгааны үр дүнтэй харьцуулахад *N.gonorrhoeae*-ийн энэхүү антибиотикт тэсвэржилт жилээс жилд нэмэгдсэн байна.[4-7]

Манай оронд хийгдсэн судалгаанаас үзэхэд *N.gonorrhoeae*-ийн тетрациклиний тэсвэржилт 1998 онд 15.4%, 2001 онд 41.7%, 2014 онд 22.8% байсан бол бидний судалгаагаар тетрациклинд 37% тэсвэртэй байв.[5,6,8] Харин цефалоспорины гуравдугаар уламжлалын антибиотик цефтриаксон, амингликозидын бүлгийн антибиотик болох спектиномицины хувьд 100% мэдрэг байгаа нь тодорхойлогдсон. Гэвч эмчилгээний болоод бусад антибиотикт тэсвэртэй өсгөвөр илэрсэн тохиолдолд лавлах лабораторид илгээж баталгаажуулах, мөн тэдгээр өсгөврийг хадгалж байх, цаашлаад тэсвэржилтийн тандалтыг тогтмол хийж байх нь уг өвчнийг үр дүнтэй эмчлэх, эмчилгээний стандартыг сайжруулах өндөр ач холбогдолтой.

Дүгнэлт:

1. Судалгаанд хамрагдсан нийт 1345 үйлчлүүлэгчдийн 10.8% (146/1345) *N.gonorrhoeae*-ийн халдвартай байгаа нь тодорхойлогдлоо.
2. *N.gonorrhoeae*-ийн антибиотик тэсвэржилтийг Кирби-Бауэрын аргаар тодорхойлоход цефтриаксон, спектиномицинд 100% мэдрэг байсан бол тетрациклинд хамгийн бага буюу 37% нь тэсвэртэй байв.

Ном зүй:

1. *Tshokey T, Tshering T, Pradhan AR, Adhikari D, Sharma R, Gurung K, et al. Antibiotic resistance in Neisseria gonorrhoeae and treatment outcomes of gonococcal urethritis suspected patients in two large hospitals in Bhutan, 2015.PLoS ONE 13(8): e0201721.*
2. *Magnus Unemo, William M Shafer. Antimicrobial Resistance in Neisseria gonorrhoeae in the 21st Century: Past, Evolution, and Future. 2014 Jul;27(3):587-613.*
3. *М. Бүрнээ нарын "Өсвөр үе, залуучуудын бэлгийн замаар дамжих халдвараас урьдчилан сэргийлэх мэдлэг, хандлагын судалгаа" 2018, Боловсрол судлалын докторын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл, х-46.*
4. *Hansen L, Wong T, Perrin M. Gonorrhoea resurgence in Canada. Int J STD AIDS. 2003;14:727-731*
5. *Schwebke JR, Aira T, Jordan N, Jolly PE, Vermund SH. Sexually transmitted diseases in Ulaanbaatar, Mongolia. Int J STD AIDS. 1998;9:354-358*
6. *Л.Эрдэнэчимэг. Монголд ялгасан Neisseria gonorrhoeae-ийн антибиотик мэдрэмжийн молекулын биологийн судалгаа. 2001; Анагаах ухааны докторын зэрэг горилсон бүтээл, х-57.*
7. *М.Энхтуяа, Т.Хосбаяр, Ц.Гэрэлмаа, Н.Энхчимэг. Заг хүйтэн өвчний үүсгэгчийн антибиотикт мэдрэг чанарыг тодорхойлсон дүн. Халдварт Өвчин Судлалын Монголын Сэтгүүл. 2008;5(24):9-11*
8. *Ц. Уранцэцэг. Эмнэл зүйн сорьцноос ялгасан N.gonorrhoeae-ийн омгуудын эмэнд тэсвэржилтийн судалгаа; 2014. Анагаах ухааны магистрын зэрэг горилсон бүтээл, х-52.*
9. *Lahra MM. Surveillance of antibiotic resistance in neisseria gonorrhoeae in the who western pacific and south east asian regions, 2010. Commun Dis Intell Q Rep. 2012;36:95-100*
10. *Tapsall JW, Limnios EA, Abu Bakar HM, Darussalam B, Ping YY, Buadromo EM, Kumar P, Singh S, Lo J, Bala M, Risbud A et al. Surveillance of antibiotic resistance in neisseria gonorrhoeae in the who western pacific and south east asian regions, 2007-2008. Commun Dis Intell Q Rep. 2010;34:1-7.*

Results of antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae*

Jadamba Ch[1], Munkhzaya O[2], Urantsetseg Ts[2], Iderjavkhlan S[1], Burnee M[1], Mungunzaya T[1], Agarzandan B[1], Amarbayasgalan B[1], Gurbadam A[1], Temuulen D[1], Giimaa N[1]

[1]Department of Biology, School of BioMedicine, MNUMS
[2]Laboratory of STI, NCCD
E-mail: jadamba@mnums.edu.mn, Tel: +976-85822999

Background: Gonococcal infection is the most prevalent sexually transmitted disease worldwide, and has recorded 78 million cases annually. In recent years, the situation of gonococcal antibiotic resistance has greatly increased. Based on the antibiotic resistance of *N. gonorrhoeae*, proper selection of the first drug to be used for treatment and the standard of treatment is the basis for effective treatment of the disease. Therefore, it is necessary to determine antibiotic resistance of the *N. gonorrhoeae* cultures.

Aim: To study antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoea*e.

Materials and Methods: The study included a total of 1345 clients who underwent bacteriological tests for the purpose of identifying and preventing STIs based on the "Red Ribbon" hospital of the AIDS STD Surveillance and Research Unit of the National Center for STDs. Kirby-Bauer was used to detect *Neisseria gonorrhoeae* infection by smear and culture methods, and the Kirby-Bauer test to detect antibiotic resistance from the disc.

Results: 10.8% of clients in the study were infected with *N. gonorrhoeae*. In the case of cultures, colonies of *N.gonorrhoeae* were grown in 81 clinical specimens. These 81 cultures were identified and isolated by Gram staining, oxidase test and API NH test kits. We determined antibiotic resistance of *N.gonorrhoeae* in 81 cultures, however 75 cultures examined by all antibiotics. Among 75 cultures the resistance rate were determined as follows: to penicillin 60% (45/75), to ciprofloxacin 83% (62/75), to ofloxacin 81% (61/75), to tetracycline 37% (28/75), respectively. All cultures were 100% (57/57) sensitive to ceftriaxone and spectinomycin.

Conclusions:

1. Infection rate of *Neisseria gonorrhoeae* is 10.8% among a total 1345 customers.
2. Antibiotic resistance *Neisseria gonorrhoewas* 100% sensitive to ceftriaxone and spectinomycin, while 37% was the least resistant to tetracycline.

Keywords: Gonorrhoeae, *N.gonorrhoeae*, Antibiotic resistance