

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ УХААН СПОРТЫН
ЯАМ АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

Гар бичмэлийн эрхтэй ©

ЦОГЗОЛМАА АНХЗАЯА

**“ЖИРЭМСНИЙ ҮЕИЙН ГЕПАТИТИЙН В ВИРУСИЙН ИЛРҮҮЛЭГ,
ЭМЧИЛГЭЭ, УРАГТ ДАМЖИХ ХАЛДВАРААС СЭРГИЙЛЭХ ”**

E-09120107-Анагаах ухаан

Анагаах ухааны магистрын зэрэг горилсон судалгааны ажлын төсөл

Улаанбаатар хот

2019 он

Энэхүү судалгааны ажлын төслийг АШУҮИС-ийн эрдмийн сургууль, Олон Улсын Сайбер Сургалтын Тэнхимийн Мүүдл Сургалтын Нэгдсэн Систем, Сургалтын бааз, Онлайн контент, Тэнхимийн удирдлага арга зүйн дор хийж гүйцэтгэв.

Судалгааны ажлын зөвлөх: Ц. Бямбажав (Анагаах ухаан доктор, АШУҮИС, АУС, Гастроэнтероги-Гепатологийн тэнхимийн багш)

Research supervisor: Byambajav. Ts (PhD, Instructor, Department of Gastroenterology and Hepatology, School of Medicine, MNUMS)

Research proposal topic: **Hepatitis B virus in pregnancy screening, treatment and prevention of perinatal transmission**

Хэлэлцүүлэхийг зөвшөөрсөн

Эрдмийн зөвлөлийн нарийн бичгийн дарга:
/АУ-ны

Л.Баттүвшин

доктор/

ГАРЧИГ

ХУРААНГУЙ.....	4
ABSTRACT	5
УДИРТГАЛ	6
Судалгааны ажлын үндэслэл	6
Судалгааны ажлын зорилго.....	7
Судалгааны ажлын зорилт	7
СУДАЛГААНЫ ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН БА АРГА ЗҮЙ	8
Судалгааны загвар.....	8
Судалгааны ажлын хүрээ ба түүвэр.....	8
Судалгаанд хамруулах ба хасах шалгуур.....	8
Мэдээ материал цуглуулах арга.....	8
Судалгааны тойм бүдүүвч	11
Статистик боловсруулалт	12
СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ХҮЛЭЭГДЭЖ БУЙ ҮР ДҮН	12
ХАВСРАЛТ	14
Хэвлэлийн тойм.....	14
НОМЗҮЙ.....	33

ХУРААНГУЙ

Судалгааны ажлын үндэслэл: Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллагын мэдээгээр дэлхий дээр 2 тэрбум хүн гепатитын В вирус (ГВВ)-ийн халдвар авсан, 350-400 сая хүн ГВВ-ийн архаг халвартай амьдарч, жил бүр 650 000 хүн ГВВ-ийн халварын улмаас эндэж байна. Монгол улс ГВВ-ийн халдварын өндөр тархалттай оронд ордог. ГВВ –ийн тархалт өндөр бүс нутагт ихэнхдээ вирус босоо ба хэвтээ тэнхлэгээр (вертикал халдвар) буюу эхээс урагт дамжин халдвар тархдаг гэж үзэж байна. ГВВ-ийн халдвар архагших эрсдэл нь халдвар авсан наснаас хамаарна. Халдварыг бага насандаа авбал архагших магадлал өндөр байдаг. Урьчилан сэргийлэлт хийгээгүй тохиолдолд HBeAg - эерэг ээжүүдээс төрсөн нярайн 90% нь, 1-5 насандаа 20-50%, насанд хүрэгчидэд 5-аас бага хувьд халдвар дамжин архаг хэлбэрт шилждэг. Жирэмсэн эхчүүдийн дунд ГВВ-ийн халдвартай эхийг илрүүлснээр эхээс ураг/нярайд дамжих эрсдэлийг бууруулах боломжтой. Одоогоор манай оронд эмнэлзүйн практикт жирэмсэн эхчүүдийн дунд ГВВ-ийн халдварын илрүүлэг, эхээс ураг/ нярайд дамжих эрсдэлээс урьдчилан сэргийлэх тусламж үйлчилгээ, судалгаа шинжилгээний ажил хомс дутагдалтай байгаа зэргийг үндэслэв.

Судалгааны ажлын зорилго: Говь-Алтай аймгийн нэгдсэн эмнэлгийн Амаржих газар хянагдаж, төрөх жирэмсэн эхчүүдийн дунд гепатитийн В вирусийг илрүүлэх, ураг/нярайд дамжих халдвараас сэргийлэх, эмчилгээний үр дүнг тооцох

Судалгааны ажлын зорилт:

1. Жирэмсэн эхчүүдийн дундах гепатитийн В вирусийн халдварын тархалтыг тогтоох
2. Гепатитийн В вирусийн халдвартай жирэмсэн эхчүүдийн элэгний эмгэгийн үе шат, халдвар дамжих эрсдэлийг тодорхойлох
3. Гепатитийн В вирусийн халдвартай жирэмсэн эхчүүдийн В вирусийн эсрэг эмчилгээний үр дүнг тооцох
4. Гепатитийн В вирусийн халдвартай жирэмсэн эхчүүдээс төрсөн хүүхдэд халдвар дамжих эрсдэлээс урьдчилан сэргийлсэн үр дүнг тооцох

Судалгааны арга, аргачлал: I үе шат - Агшингийн судалгааны аргаар, II шат - Когорт судалгааны аргаар явуулна.

ABSTRACT

Background of the study

The World Health Organization estimates more than 2 billion people have been infected with hepatitis B virus (HBV), 360-400 million people are chronically infected, and 600 000 people die annually from complications of HBV- related liver disease. Mongolia has a high prevalence of HBV infection. In region with high prevalence, HBV infection is most commonly acquired through either perinatal or horizontal transmission. The risk of progression to chronic HBV infection is inversely proportional to the age at which the infection was acquired. Without immunoprophylaxis, up to 90% of infants born to hepatitis B e antigen positive mothers become infected. In contrast, only 20% to 30% of children exposed between ages 1 and 5 years and fewer than 5%, become infected.

Due to detection of hepatitis B infection and prevention from perinatal transmission among pregnant women probably reduces the rate of mother-to-child transmission from 98% to 5%. Currently, there is few research investigating the detection of hepatitis B infection and healthcare system to prevent mother-to-fetus/newborn transmission.

Purpose of the research: Our purpose will be to determine the hepatitis B infection, prevent mother-to- fetus/newborn transmission and evaluate the effectiveness of treatment among pregnant women who have surveillance and have a delivery in the maternity center of Gobi-Altai province.

Objective

1. To identify the prevalence of hepatitis B infection among pregnant women
2. To evaluate the stages of liver disease and risks of mother-to-child transmission in pregnant women with hepatitis B infection
3. To assess the efficacy of antiviral therapy in pregnant women with hepatitis B infection
4. To determine the result of prevention in children who born mother with hepatitis B infection from infection transmission

Methods: We conduct this study using cross sectional study design at I stage and cohort study design at II stage.

УДИРТГАЛ

Судалгааны ажлын үндэслэл

Дэлхий дээр 2 тэрбум хүн гепатитын В вирус (ГВВ)-ийн халдвар авсан, 350-400 сая хүн ГВВ-ийн архаг халвартай амьдарч байна. Жил бүр 650 000 хүн ГВВ-ийн халварын улмаас эндэж бага, дунд орлоготой улс орны хүн амын дунд элэгний эст өмөнгийн 45%, элэгний циррозын 35% нь ГВВ-ийн шалтгаантай байна.¹

Манай улсад 2017 онд хийсэн судалгаагаар ГВВ-ийн халдвар нийт хүн амын дунд 10.6-11.1%-ийн тархалттай², элэгний эст өмөнгийн шалтгааны 35% нь В вирусийн, 14% нь В, С вирусийн хавсарсан халдвартай байгааг судлаачид тогтоожээ.³⁻⁵ ГВВ-ийн халвар өндөр бүс нутагт халдвар нь перинатал (Vertical) ба босоо (Horizontal) замаар халдвар дамждан гэж үздэг⁶. Вирусийн идэвхжил ба идэвхжилгүй байдал, элэгний эсийн гэмтэл үрэвслээс хамаарахгүйгээр HBsAg нь 6 сар ба түүнээс дээш хугацаанд цусанд илрэхийг ГВВ-ийн архаг халдвар гэж үздэг. ГВВ-ийн халдвар архагших эрсдэл нь халдвар авсан наснаас хамаарна. Халдварыг бага насандаа авбал архагших магадлал өндөр байдаг. Дэлхий дээр ГВВ-ийн архаг халдвартай хүмүүсийн ихэнх нь төрөх үедээ буюу бага насандаа халдвар авсан байдаг. Нярай үедээ эхээс халдвар авсан бол 90% нь, 1-5 насандаа халдвар авахад 20-50%, насанд хүрсэн үедээ бол 5-аас бага хувь нь архаг хэлбэрт шилждэг.⁷

Сүүлийн жилүүдэд идэвхтэй болон идэвхгүй урьдчилан сэргийлэлт, олон төрлийн вакцинуудын хэрэглээ нэмэгдсэн нь ГВВ-ийн тархалтыг тодорхой хэмжээгээр бууруулсан байна. Олон судалгаагаар төрснөөс хойш 12 цагийн дотор идэвхтэй болон идэвхгүй дархлаажуулалт хийх нь ГВВ-ийн перинатал халдвар дамжилтаас урьдчилан сэргийлэх боломжтой үр дүн гарсан. Гэвч зарим судалгаагаар ГВВ-ийн урьдчилан сэргийлэлт хийсэн ч нийт нярайн 10-15%-д ялангуяа вертикал замаар халдвар дамжихад үр дүнгүй болох нь ажиглагдсан. Эхийн цусан дахь вирусийн түвшин өндөр байх нь урьдчилан сэргийлэлт үр дүнгүй болоход нөлөөлөх үндсэн хүчин юм. Эхийн цусан дахь ГВВ-ийн ДНХ-ийн түвшин болон дархлаажуулалт үр дүнгүй болох эрсдэл хоорондоо эерэг хамааралтай болох нь мөн судалгаагаар батлагдсан. Энэ үр дүнд үндэслэн эхийн цусан дахь вирусийн түвшин буюу ГВВ-ийн ДНХ-ийн түвшин өндөр үед жирэмсэн эхэд вирусийн эсрэг эмчилгээ нэмэлтээр хийх болсон. АНУ-ын хүнс ба эмийн холбооноос зөвшөөрөгдсөн, ууж хэрэглэх вирусийн эсрэг бэлдмэлүүд дундаас тенофовир дизопроксил фумарат (ТДФ) нь үйлдлийн хүрээ, тэсвэржилтийн хувьд

хамгийн үр дүнтэй бэлдмэлд тооцогддог. ТДФ нь элэгний эсийн урвуу транскриптаза ферментийг хориглон ГВВ-ийн репликацийг дарангуйлах үйлдэлтэй нуклеотидын аналог юм. Хүний дархлал хомсдолын вирус (ХДХВ) болон ХВХВ/ГВВ-ийн халдвар хавсарсан 600 гаруй жирэмсэн эхэд ТДФ-ыг хэрэглэсэн судалгаагаар тус бэлдмэл үр дүнтэй, аюулгүй болох нь батлагдсан. Жирэмсэн эхчүүдийн дунд В вирусийн халдвартай эхийг илрүүлж идэвхтэй ба идэвхгүй урьдчилэн сэргийлэлт хийж чадвал эхээс ураг/нярайд дамжих эрсдэлийг 95%-иас 5% хүртэл бууруулах боломжтой юм.⁸

Одоогоор манай оронд эмнэлзүйн практикт жирэмсэн эхчүүдийн дунд В вирусийн халдварын илрүүлэг, эхээс ураг/ нярайд дамжих эрсдэлээс урьдчилан сэргийлэх тусламж үйлчилгээ, судалгаа шинжилгээний ажил хомс дутагдалтай байгаа зэргийг үндэслэв.

Судалгааны ажлын зорилго

Говь-Алтай аймгийн нэгдсэн эмнэлгийн Амаржих газар хянагдаж, төрөх жирэмсэн эхчүүдийн дунд гепатитийн В вирусийг илрүүлэх, ураг/нярайд дамжих халдвараас сэргийлэх, эмчилгээний үр дүн тооцох

Судалгааны ажлын зорилт

1. Жирэмсэн эхчүүдийн дундах гепатитийн В вирусийн халдварын тархалтыг тогтоох
2. Гепатитийн В вирусийн халдвартай жирэмсэн эхчүүдийн элэгний эмгэгийн үе шат, халдвар дамжих эрсдэлийг тодорхойлох
3. Гепатитийн В вирусийн халдвартай жирэмсэн эхчүүдийн В вирусийн эсрэг эмчилгээний үр дүнг тооцох
4. Гепатитийн В вирусийн халдвартай жирэмсэн эхчүүдээс төрсөн хүүхдэд халдвар дамжих эрсдэлээс урьдчилан сэргийлсэн үр дүнг тооцох

СУДАЛГААНЫ ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН БА АРГА ЗҮЙ

Судалгааны загвар

Судалгааг 2 үе шатаар явуулах бөгөөд I үе шат - Агшингийн судалгааны аргаар, II шат -Когорт судалгааны загварыг ашиглан энэхүү судалгааны ажлыг гүйцэтгэнэ.

Судалгааны ажлын хүрээ ба түүвэр

Түүврийн хэмжээ: 2020-2025 онд Говь-Алтай аймгийн нэгдсэн эмнэлгийн Амаржих газар хянагдаж, төрөх бүх жирэмсэн эхчүүд

Судалгаанд хамруулах ба хасах шалгуур

Судалгаанд хамруулах шалгуур:

- 2020-2025 онд Говь-Алтай аймгийн нэгдсэн эмнэлгийн Амаржих газар хянагдаж, төрөх бүх жирэмсэн эхчүүд

Судалгаанаас хасах шалгуур:

- Гепатитийн С вирус, Гепатитийн D вирус хавсарсан
- ХДХВ халдвар хавсарсан
- Бөөрний дутагдал, зүрхний эмгэг, хортой хавдар гэх мэт бусад эрхтэний хүнд ээнэгшилгүй эмгэг хавсарсан
- Мэдрэл сэтгэцийн хүнд хэлбэрийн эмгэгтэй
- Ургийн хөгжлийн гажиг батлагдсан
- Судалгаанд орохоос татгалзсан

Мэдээ материал цуглуулах арга

Хийгдэх шинжилгээ, хэрэглэгдэхүүн:

1. Асуумж картаар: Судалгаанд оролцогчдын ерөнхий мэдээлэл: нас, хүйс, архи, тамхины хэрэглээ, хавсарсан архаг хууч өвчин, эмийн хэрэглээ; ГВВ-ийн халдвар дамжих замын ирүүлэг
2. Жирэмсний хяналтийн хуудас
3. Жирэмсний эхний 3 сард хяналтын ГВВ-ийн илрүүлэх HBsAg үзэх шинжилгээг жирэмсэн эх бүрт хийнэ.
4. HBsAg эерэг жирэмсэн эхчүүдэд: эхний 3 сард элэгний үйл ажиллагаа (ГОТ, ГПТ), HbeAg, Anti-Hbe үзэх, элэгний фиброз (APRI, Fib- 4), Хэвлийн эхо, бөөрний үйл ажиллагаа (креатинин).

- **Элэгний фиброзын үнэлгээ:** Элэгний фиброзын зэргийг үнэлэх FIB-4 ба APRI (АСТ/тромбоцитын харьцаа) индексийг үнэлэх аргачлал

$$\text{FIB-4} = \left[\text{нас(жил)} \times \text{АСТ түвшин(U/L)} \right] / \left[\text{Тромбоцитын тоо}(10^9/\text{L}) \times \text{АЛТ(U/L)} \right]^{1/2}$$

Үнэлгээ:
<1.45 - F0-F1
1.45-3.25 - F2
3.25<F3 дээш

$$\text{APRI} = \left[\text{АСТ түвшин(U/L)} / \text{АСТ хэвийн дээд хэмжээ(U/L)} \right] / \left[\text{Тромбоцитын тоо}(10^9/\text{L}) \times 100 \right]$$

Үнэлгээ:
<0.5 - F0-F1
0.6-1.5 - F2-F3
1.6<F4

5. Элэгний үйл ажиллагаа өндөр, дархлаа идэвхжих болон дахин идэвхжиж байгаа эсвэл даажирсан фиброз илэрсэн бол В вирусийн эсрэг эм (тенофовир дизопроксил фумарат- ТДФ 300 мг өдөрт 1 удаа) цаг алдалгүй уулгаж эхлэх. Эмчилгээг төрсний дараа 12 долоо хоног үргэлжлүүлнэ. Циррозтой тохиолдолд эмчилгээг насан туршид үргэлжлүүлнэ.
6. Элэгний үйл ажиллагаа хэвийн, даажирсан фиброз илэрээгүй ГВВ-тай эхэд жирэмсний сүүлийн 3 сард ГВВ-ийн ачаалал тодорхойлох шинжилгээ (HBV-DNA)-г хийнэ.
7. ГВВ-тай, HBV-DNA >6-8 log copies/mL (>200 000IU/mL) жирэмсэн эхэд эхээс урагт дамжих халдварын эрсдэлийг бууруулах зорилгоор гепатитийн В вирусийн эсрэг эмчилгээг (тенофовир дизопроксил фумарат- ТДФ 300 мг өдөрт 1 удаа) гастроэнтеролог эмчийн хяналтад хийнэ. Эмчилгээг төрсний дараа 12 долоо хоног үргэлжлүүлнэ.
8. Эмчилгээний гаж нөлөө, үр дүнг хянахдаа, 3-6 сарт тутам 3-6 сар тутам элэгний үйл ажиллагаа (ГОТ, ГПТ), HbeAg, Anti-Hbe, HBV-DNA үзэх, элэгний фиброз-APRI, Fib- 4, Хэвлийн эхо, эмчилгээ эхлэхээс өмнө болон төрснөөс 1 ба 6 сарын дараа сийвэнгийн креатинин, креатинин киназа, кальци, фосфорыг хэмжинэ. Мөн төрснөөс 6 сарын дараа альфафетопротейны хэмжээг шинжилэн аюулгүй байдал, гаж нөлөө, үр дүн гарна.
9. Жирэмсэн үедээ В вирусийн эсрэг эмчилгээ хийлгэж байсан эсэхийг үл харгалзан HBsAg +/- эхээс төрсөн бүх нярайд төрснөөс хойш 24 цагийн

дотор 200 ОУН гепатит В вирусийн иммуноглобулин болон 20 µg рекомбинант ГВВ-ийн вакцины эхний тунг тарина. Үргэлжлүүлэн товлолт ГВВ-ийн вакцин (2, 3, 4 сартайд) тарина.

10. Нярайг төрөх үед болон төрсний дараах 6, 12 саруудад HBsAg тодорхойлно. 12 сартайд анти-HBs эсрэгбиеийг хэмжинэ.
11. ГВВ-тай эхээс төрсөн нярайд иммун сэргийлэлт буюу гепатитийн В вирусийн иммуноглобулин В (HBIG), ГВВийн вакцин хийлгэсний дараа хөхөөр хоололтыг дэмжинэ.
12. ГВВ-тай жирэмсэн эхэд генийн шинжилгээ хийх заалт гарсан нөхцөлд инвазив шинжилгээ (амниоцентез, хорионы эдийн шинжилгээ)-г зөвлөж болно.
13. Эхийн цусан дахь HBV-DNA > 7log IU/mL нөхцөлд эхээс урагт халдвар дамжих эрсдэлтэйг тайлбарлана.
14. Гепатитийн В вирусийн эхээс урагт дамжих халдвараас сэргийлэх зорилгоор кесар мэс засал хийхийг зөвлөхгүй.

Судалгааны тойм бүдүүвч



Зураг 1. Судалгааны ажлын загвар, хамрах хүрээ, үр дүн тооцсон схем

Статистик боловсруулалт

Статистикийн боловсруулалтыг SPSS (ver. 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL) программ ашиглан хийнэ. Судалгаанд оролцогчдын ерөнхий шинжүүдийг дүрслэх статистикийн аргуудыг ашиглан үзүүлнэ. Бүлэг хоорондын дундаж утгын харьцуулалтыг Т тест, тархалт, өвчлөл хоорондын хамаарлыг Хи квадрат тест ашиглан шинжилгээ хийж гарсан үр дүнг 95%-ийн итгэх интервал (95% CI) Р утгаар илэрхийлнэ. Р утга 0.05-аас бага бол статистикийн ач холбогдол байна гэж үзнэ.

СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ХҮЛЭЭГДЭЖ БУЙ ҮР ДҮН

1. Говь-Алтай аймгийн нэгдсэн эмнэлгийн Амаржих газар хянагдаж, төрөх бүх жирэмсэн эхчүүдэд ГВВ-ийг илрүүлэх HBsAg үзэж жирэмсэн эхчүүдийн дундах ГВВ-ийн халдварын тархалт тогтоогдоно.
2. Говь-Алтай аймгийн нэгдсэн эмнэлгийн Амаржих газар хянагдаж, төрөх бүх HBsAg эерэг жирэмсэн эхчүүдэд: эхний 3 сард элэгний эмгэгийн үе шат, халдвар дамжих эрсдэлийн байдал тогтоогдоно.
3. Элэгний үйл ажиллагаа өндөр, дархлаа идэвхжих болон дахин идэвхжиж байгаа эсвэл даажирсан фиброз илэрсэн бол идэвтэй урьдчилан сэргийлэлт хийж В вирусийн эсрэг эм (тенофовир дизопроксил фумарат- ТДФ 300 мг өдөрт 1 удаа) цаг алдалгүй уулгаж эхлэн эмчилгээг төрсний дараа 12 долоо хоног үргэлжлүүлнэ. Циррозтой тохиолдолд эмчилгээг насан туршид үргэлжлүүлнэ. Элэгний үйл ажиллагаа хэвийн, даажирсан фиброз илрээгүй ГВВ-тай эхэд жирэмсний сүүлийн 3 сард ГВВ-ийн ачаалал тодорхойлох шинжилгээ (HBV-DNA)-г хийнэ. ГВВтай, HBV-DNA >6-8 log copies/mL (>200 000IU/mL) жирэмсэн эхэд эхээс-урагт дамжих халдварын эрсдэлийг бууруулах зорилгоор гепатитийн В вирусийн эсрэг эмчилгээг (тенофовир дизопроксил фумарат- ТДФ 300 мг өдөрт 1 удаа) гастроэнтеролог эмчийн хяналтад хийнэ. Эмчилгээг төрсний дараа 12 долоо хоног үргэлжлүүлэн ГВВ-ийн халдвартай жирэмсэн эхчүүдийн ГВВ-ийн эсрэг эмчилгээний явцийн үр дүн, аюулгүй байдал, гаж нөлөө гарна.
4. Жирэмсэн үедээ В вирусийн эсрэг эмчилгээ хийлгэж байсан эсэхийг үл харгалзан HBsAg +/- эхээс төрсөн бүх нярайд төрснөөс хойш 24 цагийн дотор 200 ОУН гепатит В вирусийн иммуноглобулин болон 20 µg рекомбинант ГВВ-ийн вакцины эхний тунг тарина. Үргэлжлүүлэн товлот ГВВ-ийн вакцин (4, 8, болон 24 долоо хоногт) тарина. Төрснөөс хойшхи 6,12 сартай хүүхдэд захын цусан дахь HBsAg түвшингээр вертикал халдвар

дамжилтыг тодорхойлон идэвхтэй ба идэвхгүй урьдчилан сэргийлэлтийн үр дүн гарна.

ХАВСРАЛТ

Хэвлэлийн тойм

1. **Celen MK, Mert D, Ay M, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HBV infection. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013;19(48):9377.⁸**

ГВВ-ийн халдвар дамжихаас сэргийлэх зорилгоор жирэмсэн эхэд тенофовир дизопроксил фумарат хэрэглэхэд гарах үр дүн, аюулгүй байдал

Тус ретроспектив судалгаа нь “*World Journal of Gastroenterology*” сэтгүүлийн 2013 оны 12-р сарын дугаарт хэвлэгдсэн.

Үндэслэл:

Дэлхий дахинд ойролцоогоор 2 тэрбум хүн ГВВ-ийн халдвартай гэж үздэг. HBsAg эерэг эхээс төрсөн нярайд төрөх үед болон нярайн эрт үед вертикал халдвар дамжих нь ГВВ-ийн халдварын тархалтанд онцгой үүрэг гүйцэтгэдэг бөгөөд архаг В гепатитаар өвчлөх эрсдэлийг нэмэгдүүлдэг. Перинатал болон вертикал замаар халдвар дамжихаас урьдчилан сэргийлэх нь ГВВ-ийн халдварын тархалтанд чухал ач холбогдолтой. HBeAg эерэг эхээс төрсөн нярайд урьдчилан сэргийлэлт хийхгүй бол >90% нь ГВВ-ийн архаг халдвартай болдог. Сүүлийн жилүүдэд идэвхтэй болон идэвхгүй урьдчилан сэргийлэлт, олон төрлийн вакцинуудын хэрэглээ нэмэгдсэн нь ГВВ-ийн тархалтыг тодорхой хэмжээгээр бууруулсан байна. Олон судалгаагаар төрснөөс хойш 12 цагийн дотор идэвхтэй болон идэвхгүй дархлаажуулалт хийх нь ГВВ-ийн перинатал халдвар дамжилтаас урьдчилан сэргийлэх боломжтой үр дүн гарсан. Гэвч зарим судалгаагаар ГВВ-ийн урьдчилан сэргийлэлт хийсэн ч нийт нярайн 10-15%-д ялангуяа вертикал замаар халдвар дамжихад үр дүнгүй болох нь ажиглагдсан. Эхийн цусан дахь вирусийн түвшин өндөр байх нь урьдчилан сэргийлэлт үр дүнгүй болоход нөлөөлөх үндсэн хүчин юм. Эхийн цусан дахь ГВВ-ийн ДНХ-ийн түвшин болон дархлаажуулалт үр дүнгүй болох эрсдэл хоорондоо эерэг хамааралтай болох нь мөн судалгаагаар батлагдсан. Энэ үр дүнд үндэслэн эхийн цусан дахь вирусийн түвшин буюу ГВВ-ийн ДНХ-ийн түвшин өндөр үед жирэмсэн эхэд вирусийн эсрэг эмчилгээ нэмэлтээр хийх болсон.

АНУ-ын хүнс ба эмийн холбооноос зөвшөөрөгдсөн, ууж хэрэглэх вирусийн эсрэг бэлдмэлүүд дундаас тенофовир дизопроксил фумарат (ТДФ) нь үйлдлийн хүрээ, тэсвэржилтийн хувьд хамгийн үр дүнтэй бэлдмэлд тооцогддог. ТДФ нь элэгний эсийн урвуу транскриптаза ферментийг хориглон ГВВ-ийн репликацийг

дарангуйлах үйлдэлтэй нуклеотидын аналог юм. Хүний дархлал хомсдолын вирус (ХДХВ) болон ХВХВ/ ГВВ-ийн халдвар хавсарсан 600 гаруй жирэмсэн эхэд ТДФ-ыг хэрэглэсэн судалгаагаар тус бэлдмэл үр дүнтэй, аюулгүй болох нь батлагдсан. Гэвч архаг В гепатит бүхий, цусан дахь вирусийн түвшин өндөр эхчүүдэд ТДФ эмчилгээ хийхэд гарах үр дүн, аюулгүй байдал болон ГВВ-ийн халдвар перинатал замаар дамжихад үзүүлэх нөлөөг судалсан судалгаа хараахан хийгдээгүй байна. Бид энэ судалгаагаар цусан дахь вирусийн түвшин өндөр, HBeAg эерэг эхчүүдээс төрсөн нярайд ГВВ-ийн халдвар дамжих эрсдэлийг бууруулах зорилгоор ТДФ бэлдмэлийг жирэмсний төгсгөл үед хэрэглэн тус эмчилгээний үр дүн, аюулгүй байдлыг үнэлэх зорилготой.

Судалгааны арга зүй:

ус ретроспектив судалгааг Туркын Өмнөд Анатолиа дахь гуравдагч шатлалын 6 эмнэлэгт түшиглэн явуулсан. 2010 оны 2-р сараас 2012 оны 1-р сарын хооронд жирэмсний 12 долоо хоногоос өмнөх хугацаанд HBeAg эерэг архаг гепатит оношлогдсон нийт 45 жирэмсэн эхийг судалгаанд хамруулсан. Эмчилгээний бүлгийн 21 өвчтөнд жирэмсний 18-27 долоо хоногийн хугацаанд өдөрт 1 удаа 300 мг ТДФ уулгасан ба эмчилгээний бүлэг гэж үзсэн. Мөн ГВВ-ийн идэвхтэй халдвар бүхий хяналтын бүлгийн 24 өвчтөнд эмчилгээ хийгээгүй ажигласан. Эмчилгээний бүлгийн жирэмсэн эхчүүд төрсний дараа 4 долоо хоног хүртэл ТДФ-ыг хэрэглэсэн.

Судалгаанд хамрагдах шалгуурт (1) жирэмсэн эхчүүд; (2) Хамгийн багадаа сүүлийн 6 сарын хугацаанд HBsAg болон HBeAg эерэг байх; (3) ТДФ эмчилгээнээс өмнөх ГВВ-ийн ДНХ түвшин $\geq 7 \log_{10}$ copy/ml байх; (4) өмнө нь вирусийн эсрэг эмчилгээ хийлгэж байгаагүй; (5) ламивудины дасал үүсээгүй; болон (6) жирэмсэн үеийн чихрийн шижин, вагинит, хэм алдагдал, анеми эсвэл протейнури зэрэг багтана. ХДХВ-ын хавсарсан халдвартай, жирэмсний хүндрэл илэрсэн, хэт авиан шинжилгээгээр хэвийн бус өөрчлөлт илэрсэн тохиолдлуудыг судалгаанаас хассан. Жирэмсэн эхчүүдээс хүн амзүйн хүчин зүйлс болон вирусологийн үзүүлэлтүүдийн талаар мэдээллийг (нас, үндэс угсаа, HBeAg болон өмнө нь ГВВ-ийн эсрэг эмчилгээ хийлгэсэн өгүүлэмж) цуглуулсан. Нийт эхчүүдийн цус болон шээсэнд бета-хорионы гонадотропин (бета-ХГТ) тодорхойлсон. Жирэмсний 12 долоо хоногтойд HBsAg, HBeAg, анти-HBe эсрэгбие, ГВВ-ийн ДНХ, аланин аминотрансфераза (АЛАТ), аспартат аминотрансфераза, креатинины түвшинг хэмжинэ. Жирэмсний хугацаанд эх болон нярайг аль алийг хянана. Бүх нярайд төрсний дараа төрөлхийн хөгжлийн гажиг, гипотирозидизм, фенилкетонури байгаа эсэхийг үнэлнэ. Нярайн Апгарын оноо, антропометрийн үзүүлэлтүүд, төрөлхийн

гажиг, дархлааны урьдчилан сэргийлэлт хийлгэж байсан түүх, төрөлтийн хэлбэр болон хүндрэлтэй байсан эсэхийг тогтоож, тэмдэглэнэ.

Үндэсний болон олон нийтийн удирдамжийн дагуу бүх нярайд төрсний дараах 24 цагийн дотор 200 ОУН гепатит В-ын иммуноглобулин болон 20 μ г рекомбинант ГВВ-ийн вакцин (4, 8, болон 24 долоо хоног) тарина. Төрснөөс хойшхи 4-28 долоо хоногт сийвэнгийн HBsAg болон ГВВ-ийн ДНХ-ийн түвшинг тодорхойлно. 4-28 долоо хоног дахь нярайн захын цусан дахь HBsAg түвшингээр вертикал халдвар дамжилтыг тодорхойлно.

Үр дүн:

Бүх өвчтөнүүдэд (эмчилгээний болон хяналтын бүлгийн) ГВВ-ийн ДНХ-ийн түвшин > 2000000 ОУН/мл ($7 \log_{10}$ cory/ml cory/ml) байсан. Жирэмсэн эхчүүдийн дундаж нас 27.7 ± 3.7 байсан. Нийт эхчүүдийн креатинины түвшин хэвийн байсан. Эмчилгээний бүлгийн 2 өвчтөн декомпенсацийн шатандаа орсон элэгний хатууралтай (10%) байсан.

Эхийн үзүүлэлтүүд

Эмчилгээний бүлгийн нийт эхчүүд судалгааны туршид эмчилгээгээ үргэлжлүүлсэн. Мөн эмчилгээний бүлгийн эхчүүд бүгд төрсөн бол хяналтын бүлгийн нэг өвчтөн 9 долоо хоногтойдоо үр хөндүүлсэн.

Эмчилгээний бүлэгт жирэмсний чихрийн шижинтэй 1, вагинит илэрсэн 1, хэм алдагдалтай 1, анемитай 1 тохиолдол тус тус илэрсэн. Мөн эмчилгээний бүлгийн 3 эхэд протейнури илэрсэн. 6 долоо хоногтойдоо креатинин киназа (КК)-ын түвшин ихэссэн тохиолдол эмчилгээний бүлэгт нэг бүртгэгдсэн бөгөөд 8 долоо хоногтойдоо хамгийн өндөр түвшиндээ (314 мг/дл) хүрсэн. Энэ үед өвчтөнд булчингийн үйл ажиллагааны алдагдал болон өөр зовиур илрээгүй. Энэ өвчтөнд хийсэн булчингийн үйл ажиллагааны сорил хэвийн гарсан бөгөөд шинж тэмдэггүй КК ихсэлт гэж оношлогдсон. Эмчилгээний бүлгийн нэг өвчтөнд (4.7%) жирэмсний 7 долоо хоногтойд АЛАТ-ын түвшин ихэссэн (258 Нэгж/л) боловч 11 долоо хоногтойд хэвийн түвшиндээ хүрсэн.

Төрсний дараах 28 дахь долоо хоногт эмчилгээний бүлгийн эхчүүдийн ГВВ-ийн ДНХ-ийн түвшин < 50 ОУН/мл (250 хос/мл) байх болон АЛАТ-ын түвшин хэвийн байх тохиолдлыг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад илэрхий өндөр байсан (2 бүлгийн хувьд дээрх үзүүлэлтүүд 6 2% болон ийм тохиолдол илрээгүй, $P < 0.001$; 82% болон 61%, $P = 0.012$ тус тус байв). Эхэд илрэх гаж нөлөө 2 бүлгийн хувьд илэрхий ялгаагүй байв. Эмчилгээний бүлэгт хамрагдсан эхчүүдэд төрсний дараах 28 долоо хоног хүртэл элэгний эмгэгийн сэдрэл тохиолдоогүй.

Нярайн үзүүлэлтүүд

Жирэмсний 20 долоо хоногтой үеийн үзлэгээр эмчилгээний бүлгийн нийт нярайд ямар нэгэн ноцтой хүндрэл илрээгүй боловч хэт авиан шинжилгээ хийхэд 3 нярайд (14.3%) өсөлтийн хоцрогдол илэрсэн. Гэсэн хэдий ч 24 долоо хоногтой үеийн хэт авиан шинжилгээгээр өсөлтийн хоцрогдол илрээгүй.

2 нярайд (4.7%) төрөх үеийн жин <2500 гр байв. Гипотирозидизм, фенилкетонури болон төрөлхий сонсголгүйдэл аль ч нярайд илрээгүй. Дархлааны урьдчилан сэргийлэлт үр дүнгүй болсон (HBsAg эерэг гарах) тохиолдлыг 28 долоо хоногтойд үнэлэхэд ТДФ эмчилгээнд хамрагдсан эхчүүдийн нярайд нэг ч бүртгэгдээгүй бол эсрэгээрээ хяналтын бүлгийн эхчүүдээс төрсөн нярайд 2-т (8.3%) нь илэрсэн ($P = 0.022$). Эмчилгээнд хамрагдсан эхчүүдээс төрсөн вакцин хийлгэсэн бүлгийн 1 нярайд (4.7%) Anti-HBs титр < 100 мОУН/мл байсан бол үлдсэн нярайд (95%) Anti-HBs титр > 100 мОУН/мл байв. Ургийн хөгжлийн гажиг, төрөх үеийн жирэмсний хугацаа, өндөр болон жин 2 бүлгийн хувьд илэрхий ялгаагүй байсан.

Дүгнэлт:

Цусан дахь вирусийн түвшин өндөр, архаг гепатит бүхий эхчүүдэд жирэмсний 2 дахь болон 3 дахь триместерт ТДФ эмчилгээ хийхэд перинатал замаар халдвар дамжих тохиолдлыг бууруулдаг нь батлагдсан. Төрсний дараах 28 долоо хоногтойд эх ба нярайг үнэлэхэд ТДФ эмчилгээтэй холбоотой гаж нөлөө бүртгэгдээгүй бөгөөд ТДФ нь цусан дахь вирусийн түвшин өндөр эхчүүдэд хэрэглэхэд аюулгүй, үр дүнтэй эмчилгээний арга юм.

2. **Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(24):2324-2334.**⁹

Цусан дахь вирусийн түвшин өндөр эхчүүдээс нярайд ГВВ-ийн халдвар дамжихаас сэргийлэх зорилгоор тенофовир хэрэглэх нь

Тус санамсаргүй түүврийн эмнэлзүйн туршилт судалгаа нь “*The New England Journal of Medicine*” сэтгүүлийн 2016 оны 6-р сарын дугаарт хэвлэгдсэн.

Үндэслэл:

Архаг ГВВ-ийн халдвар нь нийгмийн эрүүл мэндийн тулгамдсан асуудлын нэг бөгөөд элэгний хатуурал болон элэгний хавдрын шалтгаан болдог. Урт хугацааны вирусийн эсрэг эмчилгээ хийснээр элэгний хатуурлын эрсдэл болон элэгний хавдрын тохиолдлыг бууруулах боломжтой боловч ГВВ-ыг бүрэн устгах нь ховор байдаг. Тиймээс ГВВ-ийн халдвар дамжихаас урьдчилан сэргийлэх нь дэлхий дахин дахь ГВВ-ийн халдвар болон элэгний хавдрын тархалтыг бууруулах хамгийн оновчтой арга юм.

ГВВ-ийн архаг халдвартай эхчүүдээс төрөх нярайд вертикал замаар халдвар дамждаг ба эмчилгээ хийгээгүй тохиолдолд HBeAg эерэг эхчүүдээс төрсөн нярайн 80-90%-д ГВВ-ийн архаг халдвар үүсдэг. Төрсний дараах идэвхгүй болон идэвхтэй дархлаажуулалт хавсран хэрэглэх нь эхээс нярайд дамжих халдварын тохиолдыг 90%-иас 10% хүртэл бууруулдаг. Хэдий ГВВ-ийн ДНХ > 6 log₁₀ copies/mL бүхий эхээс төрсөн нийт нярайн 10-30%-д дархлаажуулалт үр дүнгүй байдаг ч энэ нь ГВВ-ийн тархалт өндөртэй орны вертикал халдвар дамжилтын түвшинг нэмэгдүүлэхийн зэрэгцээ цаашлаад архаг ГВВ-ийн халдварын тархалтыг ихэсгэхэд нөлөөлж байна.

ГВВ-ийн ДНХ > 6 log₁₀ copies/mL бүхий эхэд вирусийн эсрэг эмчилгээ хийснээр нярайд вертикал замаар халдвар дамжих эрсдэлийг бууруулах магадлалтай боловч чанарын судалгаа бага байгаа бөгөөд одоо хийгдсэн судалгаануудад төөрөгдүүлсэн үр дүн гарсан байна. Чен нарын явуулсан тенофовир дизопроксил фумарат (ТДФ) эмчилгээ хийлгэсэн 62 эх болон эмчилгээ хийлгээгүй 56 эхийг хамруулсан санамсаргүй түүврийн бус судалгаагаар ТДФ эмчилгээний бүлгийн эхээс төрсөн 2 нярайд ГВВ-ийн архаг халдвар оношлогдсон (6 сартайд болон 12 сартайд) бөгөөд энэ үзүүлэлт эмчилгээний болон хяналтын бүлгийн хувьд статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байв (3% [65 нярайн 2-т] болон 11% [56 нярайн 6-д], тус тус илэрсэн; P=0.14). Мөн түүнчлэн эдгээр судалгааг Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллага (ДЭМБ)-ын удирдамжаар үнэлэхэд

чанарын үзүүлэлт багатай байсан. Учир нь мэргэжилтнүүд жирэмсэн эхэд нэмэлтээр вирусийн эсрэг эмчилгээ хэрэглэснээр гарах үр дүн тодорхойгүй гэж дүгнэсэн тул ДЭМБ-ын удирдамжид эхээс хүүхдэд халдвар дамжихаас урьдчилан сэргийлэх зорилгоор вирусийн эсрэг эмчилгээ хэрэглэхийг зөвлөдөггүй.

Энэ судалгаагаар хэрэглэх ТДФ нь ГВВ-ийн полимеразыг хориглох үйлдэлтэй нуклеотидын аналог бөгөөд эхээс хүүхдэд халдвар дамжихаас сэргийлэхэд ач холбогдолтой байх магадлалтай бөгөөд ГВВ-ыг дэлхий дахинд устгах болон элэгний хавдрын тархалтыг бууруулах чухал алхам юм. Тиймээс бид тус санамсаргүй түүврийн хяналттай, эмнэлзүйн туршилт судалгаагаар ГВВ-ийн ДНХ >200 000 ОУН/мл бүхий эхчүүдэд ТДФ эмчилгээ хийхэд гарах үр дүн, аюулгүй байдлыг судлах зорилготой.

Судалгааны арга зүй:

Бид тус олон төвд суурилсан, нээлттэй, санамсаргүй түүврийн, параллел бүлэг бүхий эмнэлзүйн туршилт судалгааг 2012 оны 3-р сараас 2013 оны 7-р сарын хооронд явуулсан. Хятадын 5 бүс нутаг дахь гуравдагч шатлалын эмнэлэгт хандсан өвчтөнүүдийг хамруулсан. Бид 200 эхийг санамсаргүй түүврийн аргаар 2 бүлэгт хуваасан. Хяналтын бүлгийн эхчүүдэд авирусийн эсрэг эмчилгээ хийгээгүй энгийн тусламж үйлчилгээ үзүүлсэн бол эмчилгээний бүлгийн эхчүүдэд жирэмсний 30-32 долоо хоногтойгоос эхлэн төрсний дараах 4 долоо хоног хүртэлх хугацаанд өдөр бүр 300 мг ТДФ (Viread, Gilead Sciences) уулгасан. Эхчүүдийг төрсний дараах 28 долоо хоног хүртэл хянасан.

Төрөхөөс өмнөх 4 долоо хоног тутам эхчүүдийг үзлэгт хамруулан гаж нөлөө илэрсэн эсэхийг үнэлж лабораторийн шинжилгээ (химийн болон гематологийн үзүүлэлт, элэгний үйл ажиллагааны сорил, ГВВ-ийн ДНХ түвшин) хийсэн. Төрсний дараах 4, 12, 24 ба 28 дахь долоо хоногт эх, нярайг аль алиг нь үнэлсэн. Мөн түүнчлэн ТДФ эмчилгээний бүлгийн эхчүүдийг төрсний дараах 4 дэх долоо хоногт эмчилгээ дууссанаас хойш 8 болон 16 дахь долоо хоногт үзлэгт хамруулан гаж нөлөө илэрсэн эсэхийг хянасан. ТДФ хэрэглэж байх үедээ хүүхдээ хөхөөр хооллохгүй байхыг эхчүүдэд анхааруулна. Нийт нярайд төрсний дараах 12 цагийн дотор 200 ОУН гепатит В иммуноглобулин болон 10 µg ГВВ вакцин (GlaxoSmithKline) хийнэ. Идэвхтэй болон идэвхгүй дархлаажуулалтын ижил тунг төрсний дараах 4 долоо хоногтойг давтана. Мөн 24 долоо хоногтойг нэмэлтээр ГВВ вакцин хийнэ.

Судалгаанд 20-35 насны, ГВВ-ийн архаг халдвартай, HBeAg эерэг, ГВВ-ийн ДНХ түвшин >200 000 ОУН/мл хэмжээтэй жирэмсэн эхчүүдийг судалгаанд

хамруулсан. Эхчүүдийг судалгаанд хамрагдахыг зөвшөөрсөн тохиолдолд таниулсан зөвшөөрлийн хуудсан дээр гарын үсэг зурж баталгаажуулсан. Судалгаанаас хасагдах шалгуурт хүний дархлал хомсдолын вирус (ХДХВ)-ын халдвар хавсарсан байх; гепатит С вирус эсвэл гепатит делта вирусийн халдвартай байх; өмнөх жирэмслэлтийн үед үр хөндүүлсэн, жирэмслэлт таслагдсан болон төрөлхийн гажгийн талаар түүх; өмнө нь хийгдсэн ГВВ-ийн халдварын эмчилгээ (өмнөх жирэмслэлтийн үед эхээс хүүхдэд халдвар дамжихаас сэргийлэх зорилгоор вирусийн эсрэг бэлдмэл хэрэглэсэн мөн одоогийн жирэмслэлтээс >6 сарын өмнө зогсоосон тохиолдлоос бус ад); бөөрний үйл ажиллагааны алдагдлын түүх; элэгний эсийн хавдар эсвэл элэгний декомпенсаци батлагдсан тохиолдол; креатинины клиренс <100 мл/мин; гемоглобины түвшин <8 г/дл; нейтрофил эсийн тоо <1000/ мл³; аланин аминотрансферазагийн түвшин хэвийн түвшнээс 5 ба түүнээс олон дахин их байх; нийт билирубин ≥ 2 /дл (34 моль/л) байх; альбумин <2.5 г/дл; зулбахыг завдах үеийн эмнэлзүйн шинжүүд илрэх; ургийн гаж хөгжил хэт авиан шинжилгээгээр батлагдах; бөөр хордуулах эмчилгээ, глюкокортикоид, эс хордуулах эмчилгээ, үрэвслийн эсрэг стероид бус бэлдмэлүүд, дархлаа зохицуулах бэлдмэлүүд; болон архаг ГВВ-ийн халдвартай байх зэрэг багтана.

Судалгааны үзүүлэлтүүд:

Судалгааны анхдагч үзүүлэлтэнд эхээс нярайд халдвар дамжсан тохиолдол болон ТДФ бэлдмэлийн хэрэглээтэй хамааралтай болон хамааралгүй ургийн гаж хөгжилтэй тохиолдол орно. Эхээс нярайд халдвар дамжсан тохиолдлыг төрсний дараах 28 дахь долоо хоногт хүүхдийн цусны сийвэн дэх ГВВ-ийн ДНХ түвшин >20 ОУН/мл байх эсвэл HBsAg эерэг тохиолдлын эзлэх хувиар тооцоолно. Пренатал үе болон төрснөөс хойшхи 28 долоо хоногийн хугацаанд ураг, нярайд илэрсэн бүтцийн хөгжлийн гажгийг төрөлхийн гаж хөгжилд тооцно. Хяналтанд ирэх бүрт эмнэлзүйн үзлэг, цаашлан шаардлагатай тохиолдолд шинжилгээ хийж төрөлхийн гаж хөгжлийг илрүүлнэ. Судалгааны хоёрдогч үр дүнгийн үзүүлэлтэнд төрөх үед эхийн цусан дахь ГВВ-ийн ДНХ <200000 ОУН/мл байх тохиолдол болон төрсний дараах 28 дахь долоо хоногт HBeAg, HBsAg илрэхгүй байх эсвэл серологийн шинжилгээний хариу сөрөг гарах тохиолдлыг хамруулна. Хоёрдогч аюулгүй байдлын үзүүлэлтэнд ТДФ хэрэглэхэд эхэд илрэх гаж нөлөө, эх болон нярайн аль алинд илрэх аюулгүй байдлын үр дүнг тооцох ба үүнд гаж нөлөө илэрсэн нийт тохиолдол хамгийн багадаа ТДФ-ын нэг тун хэрэглэсэн өвчтөнд эмчилгээг зогсоосон тохиолдол багтана.

Үр дүн:

Судалгаанд 200 жирэмсэн эхийг хамруулж санамсаргүй түүврийн аргаар ТДФ эмчилгээний бүлэг (n=100) болон хяналтын бүлэгт (n=100) ангилсан. Санамсаргүй түүвэрлэлт хийснээс хойш хяналтын бүлгийн 12 эх судалгаанаас татгалзаж, эмчилгээний бүлгийн 3 эх ТДФ-ын эхний тун хэрэглэхээс өмнө, 1 эх төрөхөөс өмнө мөн 1 эхийн ураг амьгүй болсны улмаас эдгээр эхчүүд хасагдаж 2 бүлгийн нийт 180 эх судалгааг гүйцээсэн. Судалгааны үед цуглуулсан эхийн хүчин зүйлс 2 бүлгийн хувьд илэрхий ялгаагүй байв. Төрөхөөс өмнө хийгдсэн ТДФ эмчилгээний үргэлжлэх хугацаа дунджаар 8.57 ± 0.53 долоо хоног байсан. Мөн төрөх үеийн нярайн үзүүлэлтүүд 2 бүлгийн хувьд HBeAg эерэг тохиолдол болон сийвэн дэх ГВВ-ийн ДНХ түвшингээс бусад нь илэрхий ялгаагүй байв. Дээрх 2 үзүүлэлт хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад эмчилгээний бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий бага байсан.

Төрөх үед ГВВ-ийн ДНХ дундаж түвшин хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад эмчилгээний бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий бага байсан ($4.7 \log_{10}$ copies/mL [interquartile range, 4.1-5.3] vs. $8.0 \log_{10}$ copies/mL [interquartile range, 7.5-8.3], $P < 0.001$). ГВВ-ийн ДНХ < 200000 ОУН/мл байх тохиолдол эмчилгээний бүлгийн 97 эхийн 66-д нь бүртгэгдсэн (68%; 95% confidence interval [CI], 59-77) бол энэ үзүүлэлт хяналтын бүлгийн 100 эхийн 2-т (2%; 95% CI, 0-6) нь бүртгэгдсэн ($P < 0.001$). Нийт нярайн 92 нь эмчилгээний бүлэгт, 88 нь хяналтын бүлгийн эхээс төрсөн байв. Төрснөөс хойш 28 долоо хоногтой үеийн эхээс хүүхдэд халдвар дамжсан тохиолдол хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад эмчилгээний бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий бага байсан. In the intention-to-treat analysis, эхээс хүүхдэд халдвар дамжсан тохиолдол эмчилгээний бүлэгт 5% (95% CI, 1-10; 5 of 97 infants) байсан бол эсрэгээрээ хяналтын бүлэгт 18% (95% CI, 10-26; 18 of 100 infants) байв ($P = 0.007$).

Эхийн талаас илрэх гаж нөлөө 2 бүлгийн хувьд авч үзэхэд илэрхий ялгаатай 2 үзүүлэлт байсан. Эмчилгээний бүлгийн эхчүүдийн КК-ын түвшин ихэссэн тохиолдол хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад илэрхий өндөр (7% vs. 0, $P = 0.006$); нийт ихэссэн тохиолдол 1 ба 2-р зэргийнх мөн хэвийн хэмжээнээс 3 ба түүнээс бага дахин нэмэгдсэн байсан. Эдгээр эхчүүдэд ямар нэгэн эмнэлзүйн шинж илрээгүйн зэрэгцээ зүрхний цахилгаан бичлэг хийхэд хэвийн байсан тул клиникын ач холбогдолгүй үзүүлэлт гэж дүгнэсэн. Мөн эмчилгээний бүлгийн эхчүүдийн АЛАТ-ын түвшин ихэссэн тохиолдол хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад илэрхий өндөр (45% in the TDF group vs. 30% in the control group, $P = 0.03$) байв. Нярайд

илрэх гаж нөлөөний тохиолдол 2 бүлгийн хувьд статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байв.

Дүгнэлт

Цусан дахь ГВВ-ийн ДНХ $>200\ 000$ ОУН/мл бүхий эхчүүдэд жирэмсний тээлтийн 28 долоо хоногтойгоос эхлэн ТДФ эмчилгээ хийж төрсний дараах 28 долоо хоног хүртэлх хугацаанд хянахад эмчилгээний бүлэгт эхээс хүүхдэд халдвар дамжсан тохиолдол хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад илэрхий бага байсан.

3. **Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H. Protective effect of hepatitis B vaccine combined with two-dose hepatitis B immunoglobulin on infants born to HBsAg-positive mothers. *PloS one*. 2011;6(10):e26748.**¹⁰

HBsAg эерэг эхээс төрсөн нярайд гепатит В вакциныг 2 тун ГВВ-ийн иммуноглобулинтай хавсран хэрэглэхэд гарах хамгаалах нөлөө

Тус ретроспектив судалгаа нь “*A Peer-Reviewed, Open Access Journal*” сэтгүүлийн 2011 оны 10-р сарын дугаарт хэвлэгдсэн.

Үндэслэл

Дэлхий дахинд архаг ГВВ-ийн халдвар түгээмэл хэвээр байгаа бөгөөд элэгний шалтгаант өвчлөл нас баралтын үндсэн шалтгаан болсоор байна. ГВВ-ийн халдвартай өвчтөнүүдийн 15-25%-д нь амьдралын сүүлийн шатанд элэгний хатуурал, элэгний дутагдал болон элэгний эсийн карцинома үүсэх магадлалтай байдаг. Идэвхгүй болон идэвхтэй дархлаажуулалт нь ГВВ-ийн халдвар, түүний хүндрэлээс сэргийлэх хамгийн үр дүнтэй аргад тооцогддог. HBsAg эхээс төрсөн нярайд амьдралын эхний 12 цагийн дотор гепатит В-ын вакцин болон ГВВ-ийн иммуноглобулин тарих нь ГВВ-ийн халдварын тохиолдлыг ач холбогдол бүхий хувиар бууруулдаг нь батлагдсан. Хэдий дархлаажуулалт хийдэг ч гэсэн зарим нярай хамрагдахгүй үлдэх, бага тунгаар тариулах эсвэл бүр дархлаажуулалтын алдаа гарах тохиолдол ч байдаг. Өмнө хийгдсэн судалгаагаар дархлаажуулалтанд гепатит В-ын вакцин болон ГВВ-ийн иммуноглобулин ашиглаж, идэвхгүй болон идэвхтэй аргыг хавсран хэрэглэх нь гепатит В-ын халдварын тархалтыг бууруулахад дан ганц арга хэрэглэснээс илүү ач холбогдолтой байсан. Гэвч эдгээр судалгааны дийлэнх нь ГВВ-ийн иммуноглобулины нэг удаагийн тун ашигласан байсан. Одоог хүртэл HBsAg эхээс төрсөн нярайд ГВВ-ийн иммуноглобулины 2 тунг гепатит В-ын вакцины 3 тунтай хавсран хэрэглэхэд гарах дархлааны нөлөөг үнэлсэн өргөн цар хүрээг хамарсан томоохон судалгаа хийгдээгүй байна. Тиймээс бид энэ судалгаагаараа HBsAg эхээс төрсөн нярайд ГВВ-ийн иммуноглобулины 2 тунг гепатит В-ын вакцины 3 тунтай хавсран хэрэглэхэд гарах дархлааны хариу урвал болон халдвараас хамгаалах нөлөөг судлах зорилго тавьсан.

Судалгааны арга зүй:

Тус ретроспектив судалгаанд 2008 оны 1-р сараас 2009 оны 12-р сарын хооронд Capital анагаах ухааны их сургуулийн Beijing YouAn эмнэлгийн эх барих, эмэгтэйчүүдийн тасагт хэвтэн эмчлүүлсэн HBsAg эерэг эхээс төрсөн нярайг хамруулсан. Эх болон нярайгаас өвчний түүхийг дэлгэрэнгүй асууж, тэмдэглэсэн. Нийт эхчүүдэд ГВВ-ийн халдварыг баталсан. Эхийг судалгаанаас хасах шалгуурт:

1) жирэмсэн үедээ вирусын эсрэг эмчилгээ хийлгэж байсан, эсвэл дархлаа зохицуулах бэлдмэл хэрэглэж байсан; 2) вирусийн хавсарсан халдвар; 3) ямар нэгэн байдлаар дархлаа дарангуйлагдсан нөхцөл байдал зэрэг орно. Харин нярайг судалгаанаас хасах шалгуурт: 1) төрөх үеийн жин бага байх; 2) дутуу төрсөн; 3) идэвхгүй болон идэвхтэй дархлаажуулалтанд бүрэн хамрагдаагүй байх; 4) 7 сартай үеийн HBsAg тодорхойлоогүй байх эсвэл хяналтын үзлэгт хамрагдаагүй байх зэрэг орно. Судалгаанд нийт 1157 нярай бүртгэгдсэнээс дээрх шалгуурын улмаас 536 нярай судалгаанаас хасагдаж 621 нярайн мэдээлэл дээр үндэслэн сүүлийн анализыг хийсэн.

Судалгааны үзүүлэлтүүд:

HBsAg эерэг илэрсэн нярайг дархлаажуулалтын алдаа илэрсэн болон ГВВ-ийн халдвартай тохиолдол гэж үзсэн. Хариу урвалгүй, бага хариу урвалтай, дунд зэргийн хариу урвалтай, өндөр хариу урвалтай тохиолдлыг HBsAg илрэхгүй байх эсвэл анти-HBs < 10 ОУН/л, анти-HBs 10–100 ОУН/л, анти-HBs 100–1,000 ОУН/л болон анти-HBs ≥ 1 000 ОУН/л байх гэж тус тус тодорхойлсон. Гаж нөлөө болон ноцтой гаж нөлөөг мөн тэмдэглэсэн.

Үр дүн: Судалгаанд хамрагдсан нийт 621 нярайн мэдээлэлд үр дүнгийн боловсруулалт хийсэн. Эдгээрийн 347 (55.9%) нь HBsAg болон HBeAg эерэг эхээс төрсөн бол 409 (65.9%) нь ГВВ-ийн ДНХ тодорхойлогдох хэмжээтэй байгаа эхээс төрсөн.

Нийт 621 нярайд 7 сартай үед шинжилгээ хийхэд 18-д нь HBsAg эерэг харин анти-HBs эерэг үр дүн гарсан буюу дархлаажуулалтын алдаа илэрсэн. ГВВ-ийн халдварын тархалт 2.9% (18/621) байсан бөгөөд дархлаажуулалтын алдаа илэрсэн нярай бүгд HBsAg болон HBeAg эерэг эхээс төрсөн байсан. Бүх нярайд гепатит В-ын вакцины 3 тун тарьсан хэдий ч 9 нярайд (1.4%, 9/621) анти-HBs -ийн түвшин хамгаалах хэмжээнд хүрээгүй (≤ 10 ОУН/л) буюу энэ тохиолдыг хариу урвал илрээгүй гэж үзсэн. Нийт 594 (95.7%) нярайн анти-HBs эсрэгбиеийн түвшин ≥ 10 ОУН/л байсан ба хариу урвалтай гэж үзсэн. Эдгээр 594 нярайн, 22 нь бага хариу урвалтай (анти-HBs 10-99 ОУН/л), 191 нь дунд зэргийн хариу урвалтай (анти-HBs 100- 999 ОУН/л) мөн 381 нь өндөр хариу урвалтай (анти-HBs ≥ 1000 ОУН/л) байсан.

Эхээс хүүхэдэд ГВВ-ийн халдвар дамжих тохиолдолд (ГВВ-ийн дархлаажуулалтын алдаа) нөлөөлж буй хүчин зүйлсийг үнэлсэн. Эх HBeAg эерэг байх болон эхийн цусанд ГВВ-ийн ДНХ тодорхойлогдох боломжтой байх нь нярайд дархлаажуулалтын алдаа гарах тохиолдолтой хүчтэй хамааралтай байна ($P < 0.001$

болон $P=0.002$, тус тус). Бусад хүчин зүйлс тухайлбал төрөхөөс өмнөх үеийн АЛАТ-ын түвшин, төрөх үеийн жих болон төрөх үеийн жирэмсний хугацаа зэрэг нь алдаа гарахад хамааргүй нь батлагдсан. Дархлааны хариу урвал үүсэхгүй байх тохиолдолд төрөхөөс өмнөх үеийн АЛАТ-ын түвшин, төрөх үеийн жих болон төрөх үеийн жирэмсний хугацаа зэрэг нөлөөлдөггүй нь батлагдсан.

Судалгаанд хамрагдсан 621 нярайн 5-д (0.8%) нь гаж нөлөө бүртгэгдсэн ба үүнээс 2 нярайд (0.3%) вакцины эхний тунг тарьсны дараа хэсэг газрын шинж илэрсэн болон (0.3%) халууралт, мөн 1 нярайд (0.2%) цэврүүт тууралт гарсан. Вакцинтай холбоотой ноцтой гаж нөлөө бүртгэгдээгүй.

Дүгнэлт

Хүүхэд төрснөөс хойшхи 7 сарын хугацаанд эхээс хүүхдэд дамжих халдвараас сэргийлэхэд ГВВ-ийн иммуноглобулины 2 тунг гепатит В-ын вакцины 3 тунтай хавсран хэрэглэх нь үр дүнтэй арга юм. Эх HBeAg эерэг байх болон эхийн цусанд ГВВ-ийн ДНХ тодорхойлогдох боломжтой байх нь нярайд дархлаажуулалтын алдаа гарахад нөлөөлдөг боловч дархлааны хариу урвал үүсэхгүй байх эсвэл бага хариу урвал үүсэх тохиолдолд нөлөөлдөггүй нь батлагдсан.

4. **Chen HL, Lee CN, Chang CH, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus.**

Hepatology. 2015;62(2):375-386.¹¹

Эхэд тенофовир дизопроксил фумарат хэрэглэхэд эхээс хүүхдэд дамжих ГВВ-ийн халдварын тархалтыг бууруулж буйг судалсан нь

Тус эмнэлзүйн туршилт судалгаа нь “*The Journal of Hepatology*” сэтгүүлийн 2015 оны 4-р сарын дугаарт хэвлэгдсэн.

Үндэслэл

Дэлхий дахины хэмжээнд нярайд дархлаажуулалт хийх болсноор архаг ГВВ-ийн халдвар 75-90%-иар буурсан хэдий ч идэвхтэй/идэвхгүй дархлаажуулалт хийснээр эхээс хүүхдэд дамжих ГВВ-ийн тархалт бүрэн зогсохгүй байна. Архаг ГВВ-ийн халдварын 10 орчим хувьд нь урьдчилан сэргийлэх боломжгүй байдаг. Дархлаажуулалтанд хамрагдсан ч архаг ГВВ-ийн халдвар авах эрсдэл их байх нь эхийн цусанд HBsAg/ HBeAg эерэг байх болон вирусийн хэмжээ их байхтай холбоотой. Мөн түүнчлэн дархлаажуулалтын дараа архаг ГВВ-ийн халдвар илэрсэн хүүхдүүдэд элэгний эсийн карцинома үүсэх эрсдэл өндөр байдаг. Дэлхий нийтийн хэмжээн дэх ГВВ-ийн халдварыг бууруулах зорилгоор энэ өндөр эрсдэлтэй бүлгийн эхчүүдээс хүүхдэд дамжих халдварыг таслан зогсоох сайн стратеги шаардлагатай байна.

Жирэмсэн үеийн ГВВ-ийн халдварын талаарх асуудал онцгой анхаарал татсаар байна. Жирэмсэн үед хэрэглэх ретровирусийн эсрэг эмийн бүртгэлээс үзэхэд хүний дархлал хомсдолын вирус (ХДХВ)-тэй жирэмсэн эхэд ламивудин болон тенофовир дизопроксил фумарат (ТДФ) хэрэглэхэд эх болон нярайд гарах эрсдэл нэмэгдээгүй. Элэгний цочтог үрэвсэл болон хүнд зэргийн фиброз/ цирроз оношлогдсон архаг ГВВ-ийн халдвартай жирэмсэн эхэд вирусийн эсрэг эмчилгээг эхний триместерээс эхлэн 3 дахь триместер хүртэл хэрэглэх нь үр дүнтэй байх магадлалтай. Өмнө хийгдсэн судалгаагаар жирэмсэн эхэд ламивудин (жирэмсний С ангилал) хэрэглэх нь цусан дахь вирусийн түвшин өндөртэй эхчүүдээс төрөх нярайд халдвар дамжих эрсдэлийг бууруулдаг болох нь батлагдсан.

Жирэмсний В ангилалд хамаарах шинэ, илүү үр дүнтэй вирусийн эсрэг эмүүд гарснаар эхээс хүүхдэд дамжих халдварыг бууруулах зорилгоор богино хугацааны вирусийн эсрэг эмчилгээ хийх боломж нээгдсэн. Перинатал үед эх хүүхдийн цус холилдох мөн төрөлтийн үед нярай эхийн халдварлагдсан шүүрэл болон цустай хүрэлцэх зэрэгт ихэвчлэн халдвар дамждагт үндэслэн энэ аргыг боловсруулсан. Перинатал үед эхийн цусан дахь вирусийн түвшинг бууруулах нь

халдвар дамжихаас сэргийлэх үр дүнтэй арга байж болох юм. ТДФ нь эхээс хүүхдэд халдвар дамжихаас урьдчилан сэргийлэх, эхийн цусан дахь вирусийн түвшин өндөр тохиолдолд эхийн ГВВ-ийн халдварыг хянахад үр дүнтэйн зэрэгцээ дасан зохицол өндөртэй, вирусийн тэсвэржилт үүсэх эрсдэл багатай болон ургийн гаж хөгжлийн тохиолдлыг ихэсгэх эрсдэлгүй бэлдмэл юм. Бид жирэмсний тээлтийн 30-32 долоо хоногтой, цусан дахь вирусийн түвшин өндөртэй эхчүүдэд ТДФ эмчилгээ хийхэд, эхээс хүүхдэд халдвар дамжихад нөлөөлж буй эсэх болон жирэмсний үед болон төрсний дараа эх, ураг, нярайн аюулгүй байдлын үзүүлэлтийг тооцох зорилгоор тус эмнэлзүйн судалгааг явуулсан.

Судалгааны арга зүй

Тус судалгаанд 20-40 насны архаг ГВВ-ийн халдвартай жирэмсэн эхчүүдийг хамруулсан. Судалгаа явагдаж буй 14 түшиц эмнэлэгт үйлчлүүлсэн HBsAg болон HBeAg гарсан, жирэмсний тээлтийн 20-30 долоо хоногтой, төв лабораторит шинжилгээ хийлгэн HBsAg, HBeAg, ГВВ ДНХ, anti-HCV, аланин аминотрансфераза (АЛАТ), креатинин болон креатинин киназа-ын хэмжээ тодорхойлуулсан жирэмсэн эхчүүдийг судалгаанд хамруулсан. Мөн эдгээр эхчүүдээс шинжилгээгээр ГВВ ДНХ түвшин $\geq 7.5 \log_{10}$ copies/mL ($= 8.0 \log_{10}$ хос/мл) эхчүүдийг судалгаанд хамруулсан. Судалгаанаас хасагдах үндсэн шалгуурт дараах орно. Үүнд: (1) бөөрний дутагдал, зүрхний эмгэг, хортой хавдар, элэгний цирроз, АЛАТ-ын түвшин өөрчлөлттэй байх буюу хэвийн хэмжээнээс 5 ба түүнээс олон дахин их байх, элэгний декомпенсаци; (2) ХДХВ болон элэгний С вирусийн халдвар хавсарсан байх; (3) судалгаанд хамрагдах үедээ ямар нэгэн вирусийн эсрэг эмчилгээ хийлгэж байгаа; (4) ургийн хөгжлийн гажиг батлагдсан; болон (5) генийн өөрчлөлтийг илрүүлэх зорилгоор амниоцентез хийсэн зэрэг багтана.

Судалгаанд хамрагдсан эхчүүдийг тэдгээрийн хүсэлтээр 2 бүлэгт ангилсан. ТДФ эмчилгээний бүлгийн эхчүүдэд жирэмсний тээлтийн 30-32 долоо хоногтойгоос эхлэн төрсний дараах 1 сар хүртэл өдөрт 1 удаа 300 мг ТДФ уулгасан. Хяналтын бүлгийн эхчүүдэд вирусийн эсрэг эмчилгээ хийгээгүй. Эмчилгээний бүлэгт хамрагдсан эхчүүдэд төрсний дараах 1 сарын хугацаанд хөхөөр хооллохгүй байхыг анхааруулах бөгөөд эмчилгээ дууссаны дараа хөхөөр хооллож болохыг сануулна.

Эхийг жирэмсний тээлтийн 30-32 долоо хоногтой хугацаа буюу ТДФ эмчилгээ эхлэхээс өмнө үзлэг шинжилгээнд хамруулна. Үүнээс 1 сарын дараа, төрөх үед болон төрсний дараах 1, 2, 4, 6 саруудад эхийн биеийн байдлыг үнэлнэ. Эмчилгээ эхлэхээс өмнө болон төрснөөс 1 ба 6 сарын дараа сийвэнгийн

креатинин, креатинин киназа, кальци, фосфорыг хэмжинэ. Төрөх үед болон төрснөөс 6 сарын дараа HBsAg тодорхойлно. Мөн төрснөөс 6 сарын дараа альфафетопротейны хэмжээг шинжилнэ.

Нярайд ГВВ-ийн вакциныг 0, 1, болон 6 сартайд хийнэ. Мөн амьдралын эхний 24 цагийн хугацаанд ГВВ-ийн иммуноглобулиныг 0.5 мл (100 ОУН) тунгаар тарина. Нярайд төрөх үед болон төрсний дараах 6, 12 саруудад HBsAg тодорхойлно. Төрөх үед ГВВ ДНХ түвшин тодорхойлно. төрсний дараах 6, 12 саруудад сийвэнгийн креатинин, кальцийг харин 12 сартайд анти-HBs эсрэгбиеийг хэмжинэ. Бодит үзлэг хийн биеийн жин, урт, толгойн тойргыг хэмжинэ.

Судалгааны үзүүлэлтүүд

Анхдагч үзүүлэлтэнд нярайн амьдралын эхний 6 сарын хугацаанд HBsAg эерэг гарах тохиолдлыг тооцно. Судалгааны хоёрдогч үзүүлэлтэнд (1) нярай төрөх үеийн ГВВ-ийн ДНХ болон HBsAg; (2) хүүхдүүд ГВВ-ийн архаг тээгч болсон эсэхийг илрүүлэх зорилгоор 12 сартай нярайн HBsAg; болон (3) төрөх үед болон төрсний дараах хугацаанд эхийн цусан дахь вирусийн түвшин, АЛАТ-ын хэмжээ болон HBeAg өөрчлөгдсөн эсэх багтана.

Үр дүн

2011-2013 оны хооронд судалгаанд хамрагдсан 118 эхийг хяналтын бүлэгт 56, эмчилгээний бүлэгт 62 эхийг хамруулсан. Эмчилгээний бүлгийн ТДФ хэрэглэсэн дундаж хугацаа 57.02 ± 11.34 өдөр байсан.

Эмчилгээний бүлгийн нярайд хяналтын бүлгийн нярайтай харьцуулахад захын цусанд ГВВ ДНХ тодорхойлогдох тохиолдол бага байсан (4/65 эсвэл 6.15% ба 17/56 эсвэл 31.48%, $P = 0.0003$) 2 бүлгийн хувьд төрөх үед нярайд HBsAg илэрсэн тохиолдол ялгаагүй байв ($P = 0.2633$). Харин нярайд 6 сартай үед шинжилгээ хийхэд эмчилгээний бүлгийн HBsAg эерэг тохиолдлыг хяналтын бүлгийнтэй харьцуулахад илэрхий бага байсан (1/65, 1.54% ба 6/56, 10.71%, тус тус; $P = 0.0481$).

Төрөх үед хяналтын бүлгийн болон эмчилгээний бүлгийн эхийн цусан дахь ГВВ-ийн түвшин 8.1 ± 0.56 болон $4.29 \pm 0.93 \log_{10}$ сору/ml ($P < 0.0001$) тус тус байсан бөгөөд судалгаанд хамрагдахад хийсэн шинжилгээний үеийнхээс 0.11 ± 0.51 болон $3.89 \pm 0.87 \log_{10}$ сору/ml ($P < 0.0001$) тус тус буурсан байв. Төрөх үед хяналтын бүлгийн 56 эхийн 1-д (1.79%) харин эмчилгээний бүлгийн 62 нярайн 61-д (98.39%) нь ГВВ-ийн ДНХ түвшин $< 6.0 \log_{10}$ сору/ml хэмжээтэй байсан ($P < 0.0001$). Төрсний дараах 6 сарын үзлэгээр эмчилгээний бүлгийн 3 эхийн (4.84%) HBeAg сөрөг

болсон байсан бол ийм тохиолдол хяналтын бүлэгт (0%) нэг ч бүртгэгдээгүй ($P = 0.2462$).

Бүх нярайн Апгарын оноо хэвийн байсан бөгөөд том хэмжээний төрөлхийн хөгжлийн гажиг илрээгүй. Эмчилгээний бүлгийн нэг нярайд зүүн хөлийн эрхий хуруунд полидактили буюу жижиг гажиг илэрсэн. Дутуу төрөлт, 0,6 ба 12 сартай үеийн өсөлтийн үзүүлэлтүүд, сийвэнгийн кальци, креатинины түвшин 2 бүлгийн хувьд илэрхий ялгаагүй байсан.

Дүгнэлт

HBsAg/HBeAg эерэг эхчүүдэд богино хугацааны ТДФ эмчилгээ хийснээр цусан дахь ГВВ ДНХ түвшинг түргэн хугацаанд үр дүнтэй бууруулдаг нь батлагдсан. Мөн энэ эмчилгээний дүнд 6 сартай үеийн нярайн захын цусанд ГВВ ДНХ тодорхойлогдох болон HBsAg эерэг тохиолдлыг бууруулж байсан.

5. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(10):911-923.¹²

Жирэмсэн эхээс хүүхдэд ГВВ-ийн халдвар дамжихаас сэргийлэх зорилгоор тенофовир дизопроксил фумарат болон плацебог харьцуулан судалсан нь

Тус санамсаргүй түүврийн, давхар хяналттай, эмнэлзүйн туршилт судалгаа нь “*The New England Journal of Medicine*” сэтгүүлийн 2018 оны 3-р сарын дугаарт хэвлэгдсэн.

Үндэслэл

Эхээс хүүхдэд дамжих ГВВ-ийн халдвар нь дэлхий дахин дахь элэгний хатуурал, элэгний эсийн карциномагийн тэргүүлэх шалтгаан болсон архаг ГВВ-ийн халдварын ихэнх хувийг үүсгэдэг. Дархлаажуулалт хийгээгүй тохиолдолд ГВВ-ийн халдвартай эхээс төрсөн нийт нярайд эхийн HBeAg байдал болон ГВВ-ийн репликацийн илтгэх маркераас хамааран умайд, төрөх үед эсвэл ойр харилцаатай байснаар 30-42% нь халдвар авдаг. Халдвар авсан нярайн 65-90%-д архаг халдвар үүсдэг.

ГВВ-ийн эсрэг дархлаажуулалтыг төрснөөс эхлэн 6 сар хүртэл хамгийн багадаа 3 удаа хийснээр халдварын тархалтыг бууруулдаг. ГВВ-ийн халдвартай эхээс төрсөн нярайд гепатит В-ын иммуноглобулиныг нэмэлтээр тарих нь мөн л халдварыг багасгадаг. Гэсэн хэдий ч цусан дахь вирусийн түвшин өндөр (>200,000 ОУН/мл) эсвэл HBeAg эерэг эхээс төрсөн нярайд халдвар дамжих тохиолдол байсан хэвээр байна.

ГВВ-ийн репликацийг хориглох үйлдэлтэй ламивудин, тенофовир дизопроксил фумарат болон телбувидин зэрэг вирусийн эсрэг эмүүдийг цусан дахь вирусийн түвшин өндөр эхчүүдэд хэрэглэхэд эхээс хүүхдэд халдвар дамжих тохиолдлыг бууруулж байсан. Сүүлийн үед хятадад хийгдсэн санамсаргүй түүврийн эмнэлзүйн туршилт судалгаагаар ГВВ-ийн халдвартай жирэмсэн эхээс хүүхдэд халдвар дамжихаас сэргийлэх зорилгоор ТДФ хэрэглэхэд эмчилгээний бүлэг дэх халдвар дамжсан тохиолдлыг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад илэрхий бага байсан үр дүн гарсан. Дээрх судалгаатай харьцуулахад бидний судалгаа плацебо хяналттай, давхар нууцлалтай талаараа ялгаатай.

Судалгааны арга зүй

Тус 3-р шатны, олон төвд суурилсан, санамсаргүй түүврийн, давхар нууцлал бүхий, плацебо хяналттай, паралел бүлэг бүхий эмнэлзүйн туршилт судалгааг Тайландын төрийн өмчийн 17 эмнэлгийг суурилан явуулсан. Судалгаанд хамрагдах шалгуурт 18 ба түүнээс дээш насны, HBsAg болон HBeAg эерэг, аланин аминотрансферазагийн түвшин скрининг шинжилгээний үеэр <30 ОУН/л IU эсвэл судалгаанл хамрагдах үед <60 ОУН/л IU байх зэрэг орно. Дараах тохиолдолд жирэмсэн эхийг судалгаанаас хассан. Үүнд серологийн шинжилгээгээр хүний дархлал хомсдолын вирус (ХДХВ) болон гепатит С вирус тодорхойлогдох, өмнө нь ТДФ эмчилгээ хийлгэж байсан, энэ жирэмслэлийн үед ГВВ-ийн эсрэг өөр ямар нэгэн эмчилгээ хийлгэж байсан эсэх, креатинины клиренс <50 мл/мин байх, протенури (>30 мг/дл), нормогликемийн глюкозури батлагдах болон ургийн аномали өөрчлөлт илрэх зэрэг багтана.

Жирэмсэн эхчүүдээс таниулсан зөвшөөрөл авсны дараа санамсаргүй түүврийн аргаар өдөр бүр 300 мг ТДФ ууж хэрэглэх эмчилгээний бүлэг болон хяналтын бүлэг болгон ангилсан. Эхчүүд жирэмсний тээлтийн 28 долоо хоногтойгоос эхлэн төрсний дараах 2 сар хүртэл ТДФ эсвэл плацебо уусан.

Эхийг жирэмсний тээлтийн 28,32, 36 долоо хоногуудад болон төрсний дараа 1, 2, 4, 6 саруудад үзлэгт хамруулсан бол нярайг 2, 4, 6, 9, 12 сартайд хянана. Тайландад баримталдаг дархлаажуулалтын үндэсний товлолын дагуу бүх нярайг төрөх үед гепатит В-ын иммуноглобулин, төрөх үед болон 1, 2, 3, 4, 6, 12 саруудад гепатит В-ын вакциныг тарьсан. Нярайгаас вакцины өмнө болон 2, 4, 6, 9, 12 саруудад ГВВ-ийн халдварыг илрүүлэх зорилгоор цусны шинжилгээ авсан.

Судалгааны үзүүлэлтүүд

Судалгааны анхдагч үзүүлэлтэнд нярайн 6 сартай үеийн ГВВ-ийн халдварыг (ГВВ ДНХ илрүүлэхэд батлагдсан HBsAg эерэг тохиолдол) тооцно. Судалгааны хоёрдогч үзүүлэлтэнд эх, нярайд илрэх гаж нөлөө (ноцтой гаж нөлөө 3 ба 4-р зэргийн шинж тэмдгүүд), судалгааны бэлдмэлийг хэрэглээд дууссаны дараа эхэд илрэх элэгний эмгэгийн сэдрэл (аланин аминотрансфераза >300 ОУН/мл), болон 6 сартай нярайн жин, өндөр, толгойн тойрог зэрэг өсөлтийн үзүүлэлтүүд орно. Мөн нэмэлтээр 6 сартай нярайн анти-hB эсрэгбиеийн титр >10 ОУН/л болон төрөх үеийн эхийн цусан дахь ГВВ-ийн ДНХ түвшинг үнэлнэ.

Үр дүн

Судалгаанд 2512 HBsAg эерэг эхчүүд скринингд хамрагдсанаас 1470 (59%) эх HBeAg-сөрөг мөн 711 (28%) нь бусад шалтгаанаар хасагдсан. 2013 оны 8-р сараас 2015 оны 8-р сарын хооронд судалгааг явуулсан бөгөөд нийт 331 жирэмсэн эх

санамсаргүй түүвэрлэлтэнд орж үүний 168 нь ТДФ эмчилгээний бүлэгт 163 нь плацебо буюу хяналтын бүлэгт хамрагдсан. 2 бүлгийн хувьд эхчүүдийн үндсэн мэдээллүүд ялгаагүй байв. Амниоцентез хийлгэсэн тохиолдол бүртгэгдээгүй. 322 эх амаржиж women (97%) 324 хүүхэд (319 нэг урагтай жирэмсэн, 2 ихэр тохиолдол, 1 амьгүй ураг төрсөн тохиолдол) төрүүлсэн (ихэр тохиолдол, 1 амьгүй ураг төрсөн тохиолдол эмчилгээний бүлэгт байсан). Нийт 294 нярайг 2 бүлэгт хуваан (147 нь эмчилгээний бүлэгт, 147 нь хяналтын бүлэгт) 6 сар хүртэл нь даган судалсан.

Анхдагч анализаар 6 сартай үедээ ГВВ-ийн халдвартай тохиолдол эмчилгээний бүлгийн 147 нярайд нэг ч тохиолдол бүртгэгдээгүй (0%; 95% CI, 0-2) бол хяналтын бүлгийн 147 нярайд 3 тохиолдол илэрсэн (2%; 95% CI, 0 to 6) (P=0.12). Мэдрэг чанарын анализаар мөн адил үр дүн гарсан. ГВВ-ийн халдвар авсан 3 нярайд төрөх үеийн ГВВ-ийн ДНХ түвшин > 7.8 log₁₀ ОУН/мл байсан.

Дүгнэлт

Жирэмсэн эхэд ТДФ бэлдмэлийг гепатит В-ын иммуноглобулин болон вакцинтай хавсран хэрэглэхэд эхээс урагт дамжих халдварыг бууруулахад үр дүнтэй нь батлагдаагүй.

НОМЗҮЙ

1. Weinbaum CM, Mast EE, Ward JW. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009;49(S5):S35-S44.
2. Dashtseren B, Bungert A, Bat-Ulzii P, et al. Endemic prevalence of hepatitis B and C in Mongolia: a nationwide survey amongst Mongolian adults. *Journal of viral hepatitis*. 2017;24(9):759-767.
3. Jazag A, Puntsagdulam N, Chinburen J. Status quo of chronic liver diseases, including hepatocellular carcinoma, in Mongolia. *The Korean journal of internal medicine*. 2012;27(2):121.
4. Baatarkhuu O, Bat-Ireedui P, Han K-H. Current situation of hepatocellular carcinoma in Mongolia. *Oncology*. 2011;81(Suppl. 1):148-151.
5. Tsatsralt-Od B, Takahashi M, Nishizawa T, Endo K, Inoue J, Okamoto H. High prevalence of dual or triple infection of hepatitis B, C, and delta viruses among patients with chronic liver disease in Mongolia. *Journal of medical virology*. 2005;77(4):491-499.
6. Yao G. Importance of perinatal versus horizontal transmission of hepatitis B virus infection in China. *Gut*. 1996;38(Suppl 2):S39-S42.
7. Organization WH. *Guidelines for the Prevention Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection: Mar-15*. World Health Organization; 2015.
8. Celen MK, Mert D, Ay M, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HBV infection. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013;19(48):9377.
9. Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(24):2324-2334.
10. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H. Protective effect of hepatitis B vaccine combined with two-dose hepatitis B immunoglobulin on infants born to HBsAg-positive mothers. *PloS one*. 2011;6(10):e26748.
11. Chen HL, Lee CN, Chang CH, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology*. 2015;62(2):375-386.
12. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(10):911-923.