Гепатитын В вирүсийн эсрэг иммуноглобулины элэг шилжүүлэн суулгах эмчилгээний дараах HBV, HDV-ийн идэвхижлээс хамгаалах чадварыг судалсан байдал

Г.Анар[1], Ч.Мөнхцэцэг[1], Н.Одонтунгалаг[1], О.Баярмаа[1]

[1]УНТЭ, ГЭТ
Цахим хаяг: G.anar@fchm.edu.mn, Утас: 94126686

Үндэслэл: Элэг шилжүүлэн суулгах эмчилгээ нь донор/графтын 5 жилийн амьд явах магадлал нь 90% болон 87%-тай байдаг, өндөр үр дүнтэй элэгний өвчний эцсийн шатны эмчилгээ юм. Монгол улсад элэг шилжүүлэн суулгах эмчилгээний нэг үндсэн шалтгаан нь гепатитын В вирүс байдаг. Энэ вирүсийн халдвартай өвчтөнд элэг шилжүүлэн суулгах тохиолдолд хагалгааны дараа пассив дархлаажуулалт хэлбэрээр В вирүсийн гадаргуугийн антигены иммуноглобулиныг (HBIg) тарих эмчилгээг зарим эмнэлэгийн прокотол (жишээлбэл, Асаны протокол) агуулсан байдаг нь эмчилгээний нийт зардалын 30-40% болж байна. Гэтэл гадаадын бусад хэвлэлд, өнөөгийн өндөр үр дүнтэй нуклеозид аналогууд (тенофовир, энтекавир) практикт нэвтэрсэн үед HBIg эмчилгээ шаардлагад эргэлзсэн судалгаанууд гарсан байдаг.[1,2]

Үүний хажуугаар, Монголд гепатитын Д вирүсйн халдвар нь элэг шилжүүлэн суулгахын нэг чухал шалтгаан болдог. Гадаадын хэвлэлд энэ вирүсийн трансплантацын дараах дахин идэвхжилийн баримт байхгүй байна. Тиймээс Монгол өвчтөнгүүдэд энэ асуудал ямар байдалтай байгааг судлах нь шинжлэх ухааны болон эдийн засгийн ач холбогдолтой байна.

Түлхүүр үг: Элэг шилжүүлэн суулгах, элэгний В вирүс, элэгний Д вирүс, В вирүсийн гадаргуугийн антигены иммуноглобулин HBIg

Арга зүй: Монголд болон гадаадад гепатитын В вирүсийн шалтгаанаар элэг шилжүүлэн суулгах эмчилгээнд төрөл бүрийн протоколын дагуу 2018.04.01-ээс өмнө хамрагдсан 125 өвчтөнгийн HBIg хийгдсэн эсэхээр нь бүлэглэн HBsAg серологи, HBV DNA болон HDV RNA-г RT PCR аргаар бүлэг тус бүрт агшины шинжилгээ хийв. Гепатитын В+Д вирүсийн шалтгаанаар элэг шилжүүлэн суулгагдсан 53 өвчтөн байв. Дээрх лабораторийн шинжилгээнүүдийг өвчтөнгүүд өөрсдийн зардалаар, тус бүртээ улсын болон хувийн лабораториудад хийлгэсэн болно. Статистик боловсруулалтуудыг MS Office програм дээр гүйцэтгэв.

Үр дүн: Нийт 125 хүнээс 31 хүн HBIg хийлгэж,15 нь HBV DNA идэвхижил шинжлүүлсэнээс 2 (13.33%) хүнд илэрсэн байна. Мөн энэ бүлэгт, HBsAg-г үзсэн 20 хүнээс 3 (15%) хүнд эн үзүүлэлт эерэг байна. Нийт HBIg хийлгээгүй 76 хүн байгаас 52 хүнд HBV DNA идэвхижил үзэж 8 (15.38%) хүнд энэ үзүүлэлт эерэг байна. Мөн энэ бүлэгт, HBsAg үзсэн 42 хүнээс 9 хүнд илэрсэн нь 21.42% байна (1-р хүснэгт). Аль аль бүлэгт HBV DNA идэвхижилтэй гарсан өвчтөнгүүдийн мэдээллийг нягтлаж үзэхэд: HBIg хийлгэсэн бүлгийн 2 хүний 1 нь нуклеозид аналог эмийг тасалсан учир идэвхижилтэй гарсан байна, хоёр дахь хүн (3%) нь нуклеозид аналогын эмчилгээний явцад идэвхижил илэрсэн байна. HBIg хийлгээгүй бүлгийн 8 өвчтөний материалыг нягтлаж үзэхэд 4 хүн нь нуклеозид аналогийг тасалсан учир вирүсийн идэвхижил илэрсэн, 1 нь архи дахин уусны улмаас гепатит, вирүсийн идэвхижил дахьсан, 1 хүн нь HDV суперинфекц авсан, 2 (2.6%) нь өөр шалтгаангүй байх явцадаа вирүсийн идэвхижил илэрсэн байна.

Гепатитын Д вирүсийн шалтгаантайгаар элэг солих хагалгаанд 2018.04.01-ээс өмнө орсон 57 хүн байснаас HBIg эмчилгээ хийлгэсэн 14 хүн байв. Үүнээс 5 хүн HDV RNA шинжилгээ хийлгэсэнээс 1 хүнд илэрч (20%), 4 хүний хариу сөрөг гарсан байв. HBIg эмчилгээ хийлгээгүй 34 хүний 18-д нь HDV RNA шинжилгээ хийхэд, тэдний 6-д нь эерэг (33,3%), 12-т нь сөрөг гарсан байв (2-р хүснэгт).

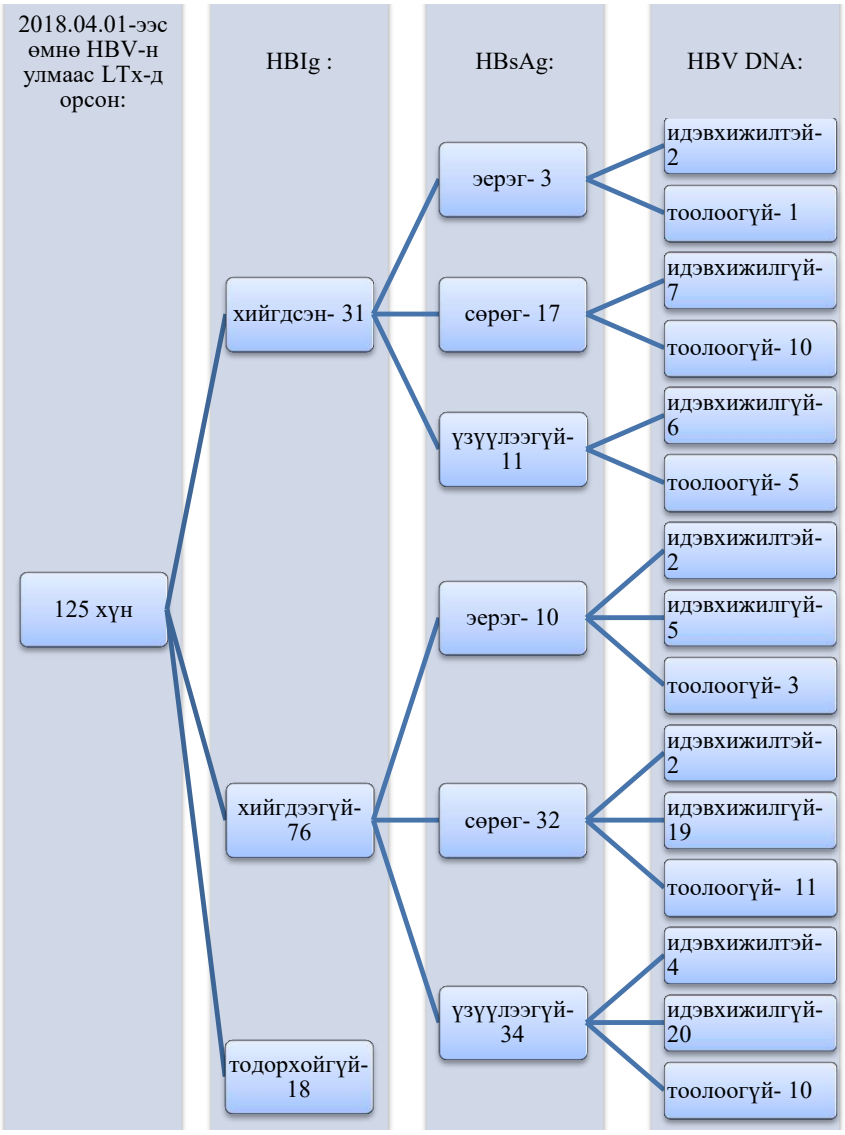
Хэлцэмж: HBIg эмчилгээ хийлгэсэн, хийлгээгүй бүлгүүдийн хоорондын HBV DNA идэвхижилийн ялгаа нь 13.3% vs. 15.38% (p=0.37) байгаа нь Anti-HBs бүхий пассив дархлаажуулалтын ач холбогдол бага мэт харагдаж байна. Нөгөөтэйгүүр, HBIg эмчилгээ хийлгээгүй бүлэгт HBsAg илэрсэн хувь нь 21.42% байгаа нь (HBIg хийлгэсэн бүлэгт энэ үзүүлэлт 10% байна) дан В вирүсийн халдвартай өвчтөнгүүдийн тохиолдолд Д вирүсийн суперинфекцийн эрдсэлийг нэмэгдүүлж байж болзошгүй юм. HBIg эмчилгээ нь Д вирүсийн халдвартай хүмүүст элэг шилжүүлэн суулгуулсаны дараа Д вирүсийн дахин идэвхижилээс сэргийлдэг эсэхийг тодруулах зорилгоор нэмэлт анализ хийхэд HBIg хийлгэсэн бүлэгт HDV-ийн дахин идэвхижил 20%-тай байхад, HBIg хийлгээгүй бүлэгт уг үзүүлэлт 33,3%-тай байгаа нь HBIg-ийн HDV-ийн дахин идэвхижилээс хамгаалдаг мэт харагдаж байна. Гэвч ийм дүгнэлтэнд бүрэн хүрхэд хангалттай мэдээлэл цөөдөж (жишээлбэл, HDV RNA шинжилгээ хийлгэсэн

23 хүн байв), мэдээллийн чанар хангалтгүй байна. Үүнээс гадна, дээрх дүгнэлтүүдэд эргэлзээ төрүүлэх хэд хэдэн шалтгаан байна:

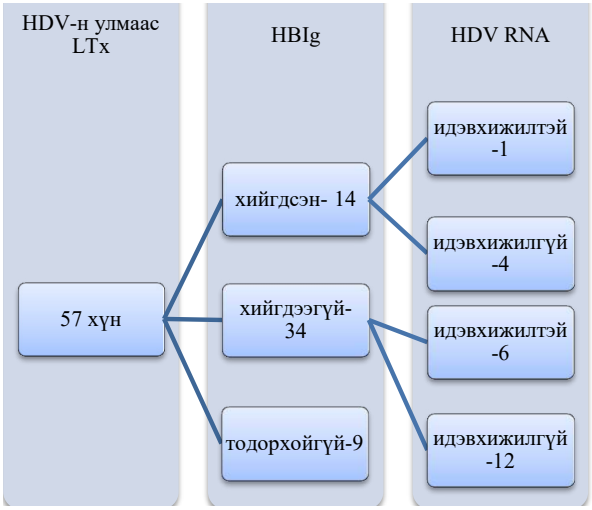
- судалгаанд хамрагдсан өвчтөнгүүдийн тоо цөөхөн байна (n=125);
- зарим тохиолдолд хагалгаанаас хойш 5-10 жил өнгөрсөн учир хагалгаанаас өмнөх мэдээлэл дутуу, мартсан байж судалгаанд хамрагдах хүний тоог улам цөөрүүлэв;
- өвчтөнгүүд өөрсдийн зардалаар, өөрсдийн сонгосон лабораторид шинжилгээ хийлгэж байгаа нь шинжилгээнүүдийн аргыг баттайгаар баримтжуулах, хоорондын зай, давтамжийг хангалттай байлгахад бэрхшээл учруулж байна;
- HDV RNA RT PCR шинжилгээ нь одоогийн байдлаар бүрэн автомат хэлбэрт шилжээгүй байгаа нь МУ-д байгаа хувийн зарим лабораториудын дүгнэлтэнд эргэлзэхэд хүргэж байна;
- аль аль бүлэгт HBsAg серологи болон HBV DNA RT PCR тодорхойлсон шинжилгээ цөөхөн байна (HBIg бүлэгт 11 өвчтөнд HBsAg үзээгүй, 15 хүнд HBV DNA RT PCR тодорхойлоогүй; HBIg -гүй бүлэгт 34 өвчтөнд HBsAg үзээгүй, 24 хүнд HBV DNA RT PCR тодорхойлоогүй).

Дээрхээс гадна, өвчтөний хагалгааны өмнөх HBV DNA идэвхижлийн түвшингээс HBIg эмчилгээний ач холбогдол хамаардаг байж болох юм. Тийм болхоор хагалгаанаас өмнөх HBV болон HDV вирүсүүдийн ачааллын мэдээлэл мөн чухал байна. Гэсэн хэдий ч, Фунгийн судалгааны багийн 8 жилийн ажлын дүгнэлтээс хархад HBIg эмчилгээгүйгээр өндөр үр дүнтэй нуклеозид аналог эмчилгээг дангаар хэрэглэх явцад 1, 3, 5, 8 жилийн дараа HBV DNA идэвхижил 5%, 1%, 0% 0% байж, HBsAg эерэг байдал 15%, 12%, 13% болон 8% байсан нь бидний үзүүлэлттэй ойролцоо байна.

Цаашид энэ мэдээлэлийн чанарыг сайжруулахын тулд бүх өвчтөнгүүдэд нэгдсэн журмаар батламжлагдсан лабораторид, тогтмол агшинд, бүх шинжилгээнүүдийг хийх шаардлагатай гэж үзэж байна.



Зураг 1. Судалгаанд хамрагдсан өвчтөнгүүдийг HBIg хийлгэсэн байдлаар нь 2 бүлэг болгон хувааж, бүлэг тус бүрийг цааш нь HBsAg илэрсэн болон HBV DNA идэвхижил илэрсэн байдлаар нь хуваав.



Зураг 2. Судалгаанд хамрагдсан өвчтөнгүүдийг HBIg хийлгэсэн байдлаар нь 2 бүлэг болгон хувааж, бүлэг тус бүрийг цааш нь HDV RNA идэвхижил илэрсэн байдлаар нь хуваав.

Ном зүй:

1, *Fung J, Wong T, Chok K, Chan A, Cheung TT, Dai JW, Sin SL, Ma KW, Ng K, Ng KT, et al. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years. Hepatology. 2017;66:1036–1044.*

2, *Wang P, Tam N, Wang H, Zheng H, Chen P, Wu L, et al. (2014) Is Hepatitis B Immunoglobulin Necessary in Prophylaxis of Hepatitis B Recurrence after Liver Transplantation? A Meta-Analysis. PLoS ONE 9(8): e104480.*

Hepatitis B Virus immunoglobulin effect on HBV and HDV reactivation after liver transplantation.

Anar G, Munkhtsetseg Ch, Odontungalag N, Bayarmaa O

[1]Gastroenterology center, First Central Hospital of Mongolia
E-mail: g.anar@fchm.edu.mn

Post-liver transplantation (LT) use of Hepatitis B virus immunoglobulin (HBIg) is still debated in the era of highly effective nucleo(t)side analogues. This study aims to compare presence of HBsAg and HBV-DNA/HDV-RNAreplications-post-LT, depending on HBIg administration. We devided125 HBV and 57 HBV/HDVpatients operated before 2018.04.01 into HBIg and non-HBIg groups. In the HBV-cohort, the HBIg-group had 31 patients, non-HBIg-group had 76 patients. 18 patients were not sure of their HBIg status. All patients were taking either entecavir, tenofovir alafenamide or tenofovir fumarate on a continuous basis. Any patient that suffered viral reactivation due to non-compliance was removed from the study. In the HBIg-group, HBsAg was tested in 20 patients and detected in 3 (15%) patients, while HBV-DNA tested in 15 and positive in 2 (13.33%). In non-HBIg-group, HBsAg was tested in 42 and detected in 9 (21.42%), HBV-DNA was tested in 52 and detected in 8 (15.38%). In HBV/HDV-group, 14 patients received HBIg and 1 (20%) had HDV-RNA replication out of 5 tested. Non-HBIg group had 34 patients, out of 18 tested 6 (33%) had HDV-RNA replication. It appears that the HBsAg is found in 15-21% patients post-LT. We found no statistically significant difference between HBIg and non-HBIg groups in terms of HBsAg positivity, HBV-DNA (p=0.37) and HDV-RNA (p=0.22) replications. However, we can not rule out usefulness of HBIg therapy in terms of HDV replication, where number of PCRs performed were low in both HBIg and non-HBIg groups. Limiting factors were the absence of pre-LT viral load information and lack of standardized viral replication tests for this study.