

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

Гар бичмэлийн эрхтэй©

НЯМСҮРЭНГИЙН НАРАНЗУЛ

**ХЕПАТИТИЙН С ВИРҮСИЙН ЭМЧИЛГЭЭНИЙ ҮР ДҮНГИЙН
СУДАЛГАА**

Е09120112 Дотрын өвчин судлал

Анагаах Ухааны магистрын зэрэг
горилсон нэг сэдэвт бүтээл

Улаанбаатар хот
2019 он

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

НЯМСҮРЭНГИЙН НАРАНЗУЛ

**ХЕПАТИТИЙН С ВИРҮСИЙН ЭМЧИЛГЭЭНИЙ ҮР ДҮНГИЙН
СУДАЛГАА**

Эрдэм шинжилгээний ажлын удирдагч:

АУ-ны доктор, профессор С.Бадамжав

Эрдэм шинжилгээний ажлын шүүмжлэгч:

АУ-ны доктор, дэд профессор Д.Бадамсүрэн

Улаанбаатар хот

2019 он

СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ТОВЧ ХУРААНГУЙ

Түлхүүр үг: хепатитийн С вирусийн тусламж үйлчилгээний менежмент, с вирусст хепатит, ледипасвир, софосбувир

Хепатитийн С вирусийн эмчилгээний үр дүнгийн судалгаа

Үндэслэл: Манай улс нь ХСВ-ийн халдварын тархалт болон вирусийн шалтгаант элэгний өвчлөл өндөр, вирусийн эсрэг интерферон, софосбувир ледипасвир, даклатасвир эмүүд эмчилгээнд хэрэглэгдэж байна. ХСВ-ийн халдварын урьдчилан сэргийлэлт, илрүүлэх, оношлох, эмчлэх, халдварын шалтгаант өвчлөлийг бууруулах чиглэлээр хэрэгжүүлж буй үйл ажиллагаа, вирусийн эсрэг шууд үйлдэлтэй эмийн эмчилгээ нэвтэрсэнтэй холбоотой тусламж үйлчилгээнд гарсан өөрчлөлтийг судлан тогтоох шаардлагатай байна.

Зорилго: ХСВ-ийн эмчилгээний Монгол улс дахь хөгжил болон ледипасвир/софосбувир эмийн эмчилгээний өнөөгийн байдлыг тодорхойлох

Судалгааны хэрэглэгдэхүүн ба аргазүй: Дескриптив судалгаа, тоон болон чанарын судалгааны аргаар бичиг, тайлан, судалгаа, шинжилгээний үр дүнг шинжлэн судлав.

Үр дүн: 2014 оноос хойш ХСВ-ийн менежменттэй холбогдох 19 баримт бичиг батлагдсан, оношлогоо эмчилгээний удирдамж 3 удаа шинэчлэгдсэн байна. 2017 оноос Элэг бүтэн Монгол үндэсний хөтөлбөр батлагдан хэрэгжиж байна. Уг хөтөлбөрийн хүрээнд 2018 оны 3-р сарын байдлаар ХСВ-ийн илрүүлэг шинжилгээнд 761127, вирус тоолох шинжилгээнд 68411, эмчилгээнд тооны хүн хамрагдаад байна. Уг хөтөлбөрийг ЭМД-аас санхүүжилсэн ба цахим жор, хурууны хээгээр шинжилгээнд илгээх програм нэвтрүүлсэн. Ледипасвир/софосбувир эмийн эмчилгээний SVR 12 тодорхойлсон 10261 хүнийг хамруулсан 11 судалгаа, фиброзын зэргийг үнэлсэн 7 судалгааны үр дүнг нэгтгэв. SVR12 нь циррозтой эсэх, өмнө нь вирусийн эсрэг эмчилгээ хийлгэж байсан эсэхээс хамааран 95-99.4%, АЛАТ эмчилгээний өмнө 69.07 ± 66.67 IU/ml, эмчилгээний дараа 23.54 ± 13.08 IU/ml ($p < 0.001$), фиброзын зэрэг бууралт ажиглагдав.

Дүгнэлт: Бүх шатны эмнэлгийн тусламж үйлчилгээний байгууллагыг хамруулан, төр хувийн хэвшлийн түншлэлийг бий болгох эрхзүйн таатай орчинг үүсгэж, ЭМД-ын тогтолцоог хөтөлбөртэй уялдуулан хяналттай тогтолцоог бий болгож үр дүнд хүрэх нөхцлийг бүрдүүлсэн. Вирусийн эсрэг Лед/Соф эмийн эмчилгээ нь үр дүнтэй, зохимж сайтай байна.

ABSTRACT

Key words: anti-viral treatment, ledipasvir, sofosbuvir, HCV management Mongolia

The Study on Consequences of HCV Treatment

Background: Mongolia is known for its high endemicity for HCV and liver related deaths. Ledipasvir/sofosbuvir, daclatasvir and Peg-IFN are currently used in the treatment. There is a need to conduct research about changes of treatment in accordance to the usage of antiviral drugs and hepatitis prevention, control, screening, diagnosis, and treatment.

Aim: To determine efficiency of ledipasvir/sofosbuvir treatment and improvement of hepatitis C management in Mongolia

Material and methodology: Descriptive study, quantitative and qualitative research methods are used to analyze the data. We analyzed policy and strategic documents and statistics, reviewed publications.

Results: The guideline of Hepatitis C virus treatment has been renewed 3 times and 19 documents related to Hepatitis C management have been validated since 2014. "Whole liver – Mongolia" (HPCE) program implementation was launched in 2017. Within the Screening Campaign of the HPCE Program in Mongolia, 761127 Mongolians were screened for hepatitis B, C infections, 68411 were tested in HCV RNA by March 2018. This program was funded by National Health Insurance and used digital finger print system to proceed diagnostic test. 11 researches including 10261 people with SVR 12 defined efficiency of Ledipasvir/sofosbuvir treatment and 7 researches determining stages of liver fibrosis are summed up in this article. SVR12 rate was 95-99.4% regardless treatment naïve or experienced, and with or without cirrhosis. Before treatment ALAT was 69.07 ± 66.67 IU/ml, after treatment 23.54 ± 13.08 IU/ml ($p < 0.001$), it showed reduction of fibrosis.

Conclusion:

Including all levels of hospitals, providing legal environment for partnership between public and private hospitals and coordinating National Health Insurance to the program are basis for implementing the program successfully. DAA treatment is effective and safety. All those achievements show that Mongolia has been able to introduce a comprehensive and efficient short-term treatment for HCV and free the population of that disease which may increase the mortality level due to liver cancer.

ГАРЧИГ

ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ.....	5
ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ.....	6-7
ХҮСНЭГТГИЙН ЖАГСААЛТ.....	8-9
УДИРТГАЛ	10
1.Судалгааны ажлын үндэслэл.....	10
2.Судалгааны таамаглал.....	12
3.Судалгааны ажлын зорилго	12
4.Судалгааны ажлын зорилт:	12
5.Судалгааны ажлын шинэлэг тал.....	12
6.Судалгааны ажлын практик ач холбогдол.....	13
7.Судалгааны үр дүнг хэлэлцүүлсэн байдал	13
8. Судалгааны ажлын ёсзүй	13
9. Судалгааны үр дүнгээр хэвлэн нийтлүүлсэн бүтээл.....	14
НЭГДҮГЭЭР БҮЛЭГ. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ.....	15
ХОЁРДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН БА АРГА ЗҮЙ.....	30
2.1 Судалгааны загвар.....	30
2.2 Судалгааны хүрээ ба түүвэр.....	30
2.3 Судалгааны материал цуглуулсан аргууд	31
2.4 Судалгааны оруулах ба хасах шалгуур.....	34
2.3 Судалгааны баримтыг боловсруулсан аргазүй	34
2.3.1 Баримтын судалгааг боловсруулсан аргазүй.....	34
2.3.2 Эмчилгээний үр дүнгийн судалгааг боловсруулсан аргачлал....	36
2.3.3 Үр дүнгийн статистик боловсруулалт.....	36
ГУРАВДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН.....	36

3.1. Бодлогын баримт бичигт дүн шинжилгээ хийсэн үр дүн.....	36
3.2 Тусламж үйлчилгээний өөрчлөлт, дэвшлийг тодорхойлсон үр дүн.....	48
3.3 ХСВ-ийн тархалт ба эмийн эмчилгээний үр дүнг тодорхойлсон судалгааг нэгтгэсэн дүн	52
ДӨРӨВДҮГЭЭР БҮЛЭГ. ХЭЛЦЭМЖ.....	64
СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ДҮГНЭЛТ БА ЗӨВЛӨМЖ.....	71-72
НОМЗҮЙ	
ХАВСРАЛТ	

НОМЗҮЙ

1. World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017.; 2017.
doi:10.1016/j.poly.2012.11.010
2. Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017. doi:10.1016/S2468-1253(16)30181-9
3. Baatarkhuu O, Kim DY, Ahn SH, et al. Prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus among apparently healthy individuals in Mongolia: A population-based nationwide study. *Liver Int*. 2008. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01820.x
4. Bekhbold D, Odgerel O, Naranjargal D, Tungalag D, Bayarmagnai B, Dahgwahdorj Y. New-estimation of prevalence of HCV infection in Mongolia. *Hepatol Int*. 2016.
5. Baatarkhuu O, Kim DY, Nymadawa P, et al. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma in Mongolia: A multicentre study. *Hepatol Int*. 2012. doi:10.1007/s12072-011-9325-4
6. World Health Organisation (WHO). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. *Glob Hepat Program Dep HIV/AIDS*. 2016.
7. Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol*. 2015. doi:10.1016/j.jhep.2015.02.006
8. Kumthip K, Maneekarn N. The role of HCV proteins on treatment outcomes. *Virol J*. 2015. doi:10.1186/s12985-015-0450-x
9. Elberry MH, Darwish NHE, Mousa SA. Hepatitis C virus management: potential impact of nanotechnology. *Virol J*. 2017. doi:10.1186/s12985-017-0753-1
10. ЭМЯ. Эрүүл Мэндийн Сайдын А/288 Тоот Тушаал.; 2018.
<https://www.mohs.mn/uploads/files/a0cf6833450ce3c80075f2fdfbadb578eda320e.pdf>.
11. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006.

12. Ly KN, Xing J, Monina Klevens R, Jiles RB, Ward JW, Holmberg SD. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med.* 2012. doi:10.7326/0003-4819-156-4-201202210-00004
13. André P, Komurian-Pradel F, Deforges S, et al. Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles. *J Virol.* 2002.
14. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: A proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015. doi:10.1016/S1473-3099(15)00157-7
15. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet.* 2001. doi:10.1016/S0140-6736(01)06102-5
16. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med.* 2002. doi:10.1056/NEJMoa020047
17. Legrand-Abravanel F, Nicot F, Izopet J. New NS5B polymerase inhibitors for hepatitis C. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010. doi:10.1517/13543784.2010.500285
18. Poordad F, Dieterich D. Treating hepatitis C: Current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents. *J Viral Hepat.* 2012. doi:10.1111/j.1365-2893.2012.01617.x
19. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines - 19th List (April 2015). *Essent Med.* 2015. doi:10.1016/S1473-3099(14)70780-7
20. Lamarre D, Anderson PC, Bailey M, et al. An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus.[Erratum appears in *Nature*. 2003 Nov 20;246]. *Nature.* 2003. doi:https://dx.doi.org/10.1038/nature02099
21. Susser S, Vermehren J, Forestier N, et al. Analysis of long-term persistence of resistance mutations within the hepatitis C virus NS3 protease Эмчилгээний

- dapaa with telaprevir or boceprevir. *J Clin Virol*. 2011.
doi:10.1016/j.jcv.2011.08.015
22. Susser S. Long-term follow-up analysis of the hepatitis C virus NS3 protease in patients treated with telaprevir or boceprevir - a comparison between clonal and deep sequencing. *Hepatology*. 2011.
 23. Maekawa S, Enomoto N. Once-daily simeprevir in combination with pegylated-interferon and ribavirin: a new horizon in the era of direct-acting antiviral agent therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2014. doi:10.1007/s00535-013-0926-7
 24. Koch U, Narjes F. Recent progress in the development of inhibitors of the hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *Curr Top Med Chem*. 2007.
 25. Kowdley K V., Lawitz E, Crespo I, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): An open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2013. doi:10.1016/S0140-6736(13)60247-0
 26. Targett-Adams P, Graham EJS, Middleton J, et al. Small Molecules Targeting Hepatitis C Virus-Encoded NS5A Cause Subcellular Redistribution of Their Target: Insights into Compound Modes of Action. *J Virol*. 2011. doi:10.1128/jvi.00215-11
 27. Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, et al. Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the ION-1, -2, and -3 clinical trials. *Hepatology*. 2015. doi:10.1002/hep.27724
 28. Younossi ZM, Park H, Gordon SC, et al. Real-world outcomes of ledipasvir/sofosbuvir in treatment-naïve patients with hepatitis C. *Am J Manag Care*. 2016.
 29. Kowdley K V, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014. doi:10.1056/NEJMoa1402355
 30. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir

- with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): A randomised, open-label trial. *Lancet*. 2015. doi:10.1016/S0140-6736(15)60159-3
31. Asselah T, Hézode C, Qaqish RB, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016. doi:10.1016/S2468-1253(16)30001-2
 32. Welzel TM, Asselah T, Dumas EO, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a single-arm, open-label, phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017. doi:10.1016/S2468-1253(17)30071-7
 33. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med*. 2014. doi:10.1056/NEJMoa1306218
 34. Spengler U. Direct antiviral agents (DAAs) - A new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol Ther*. 2018. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.10.009
 35. FDA. FDA Approved Drug Products. U.S. Food and Drugs Administration. doi:10.1207/s15324796abm3301_9
 36. Saunders M, Tosey P. *The Layers of Research Design*.; 1990.
 37. Janice M.Morse; Linda Niehaus; *Mixed method design*. In: California; 2009:194.
 38. О.Чимэдсүрэн; С.Хандмаа; Г.Мандухай; Чанарын Судалгаа. (О.Чимэдсүрэн, ed.). Улаанбаатар: Соёмбо принт; 2015.
 39. Д.Наранзул; Монгол улсад бүртгэгдэж буй вирүст хепатитийн өвчлөлийн байдал, нөлөөлж буй хүчин зүйл, урьдчилан сэргийлэлт. 2009:19-22.
 40. Монгол Улсын Дархлаажуулалтын Тухай Хууль. <https://www.legalinfo.mn/law/details/245>; 2000.

41. Халдварт Өвчинтэй Тэмцэх Үндэсний Хөтөлбөр.
<https://www.legalinfo.mn/annex/details/1605?lawid=4960>; 2002.
42. Халдварт Өвчинтэй Тэмцэх Үндэсний Хөтөлбөр.
<https://www.ulaanbaatar.mn/files/1006.pdf>; 2011.
43. Монгол Улсын 2016 Оны Төсвийн Тухай Хуульд Нэмэлт, Өөрчлөлт Оруулах Тухай. <https://www.legalinfo.mn/law/details/11459>; 2015.
44. Халдварт Өвчнөөс Сэргийлэх, Хянах Үндэсний Хөтөлбөр.
<https://www.legalinfo.mn/annex/details/7593?lawid=12442>; 2017.
45. Элэг Бүтэн Монгол Хөтөлбөр.
<http://mrtd.gov.mn/upload/files/d0e306fef93c92b62a5dca51f6b02166.pdf>; 2017.
46. ЭМС-ын Сайдын 13-р Тушаал “Журам Батлах Тухай.”
<http://mohs.gov.mn/uploads/files/0ec5aa696911e85f14ffc34fa6bd9653.pdf>; 2015.
47. ЭМС-ын Сайдын 196-р Тушаал “Заавар Батлах Тухай.”
<http://mohs.gov.mn/uploads/files/6c18d6f77108c80612d560cb163bf161.pdf>;
2015.
48. ЭМС-ын Сайдын 85-р Тушаал Жагсаалтад Нэмэлт Оруулах Тухай.
<http://mohs.gov.mn/uploads/files/5cb100ce5c6b070df116c91b86f98686.pdf>;
2016.
49. ЭМС-ын Сайдын 249-р Тушаал “Заавар Батлах Тухай.”
<http://mohs.gov.mn/uploads/files/2a38b8a665b0728c04757edda875e667.pdf>;
2016.
50. ЭМ-ийн Сайдын 288-р Тушаал “Заавар Батлах Тухай.”
<http://mohs.gov.mn/uploads/files/a0cf6833450ce3c80075f2fdfbbadb578eda320e.pdf>; 2018.
51. НДҮЗ-ийн 9-р Тогтоол “Элэгний С Вирусийн Идэвхижил Тодорхойлох Шинжилгээний Зардлын Даатгалын Сангаастөлөх Төлбөрийн Дээд Хязгаарыг Тогтоох Тухай.” <http://www.ndaatgal.mn/v1/law/33#law15>
52. НДҮЗ-ийн 11-р Тогтоол “Журам Батлах Тухай.”

<http://www.ndaatgal.mn/v1/law/33>; 2017.

53. ЭМДЕГ-ын Даргын 64-р Тушаал “Элэгний В, С Вирусийн Ачаалал Тоолох Лабораториудын Жагсаалт Батлах Тухай.” <http://www.emd.gov.mn/>; 2018.
54. Г.Ганхуяг. “Элэг бүтэн Монгол” үндэсний хөтөлбөрийн хэрэгжилтийн танилцуулга. *Mong J Gastroenterol Hepatol*. 2019;5(#1):145-147.
55. Davaalkham D, Ojima T, Nymadawa P, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection among children in Mongolia: Results of a nationwide survey. *Pediatr Int*. 2007. doi:10.1111/j.1442-200X.2007.02364.x
56. Tserenpuntsag B, Nelson K, Lamjav O, et al. Prevalence of and risk factors for hepatitis B and C infection among Mongolian blood donors. *Transfusion*. 2010. doi:10.1111/j.1537-2995.2009.02387.x
57. Tsatsralt-Od B, Takahashi M, Nishizawa T, Inoue J, Ulaankhuu D, Okamoto H. High prevalence of hepatitis B, C and delta virus infections among blood donors in Mongolia. *Arch Virol*. 2005. doi:10.1007/s00705-005-0590-1
58. Byambasuren A, Nyamsuren N, Batbaatar S, et al. HCV Elimination Campaign and Risk Factors of HCV Infection in Arkhangai Province in Mongolia. *Open J Epidemiol*. 2019. doi:10.4236/ojepi.2019.92013
59. Dashtseren B, Bungert A, Bat-Ulzii P, et al. Endemic prevalence of hepatitis B and C in Mongolia: A nationwide survey amongst Mongolian adults. *J Viral Hepat*. 2017. doi:10.1111/jvh.12697
60. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, et al. Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin Is More Effective Than Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin for Treating Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology*. 2010. doi:10.1053/j.gastro.2009.10.005
70. Amgalan B, Enkhjargal A, et.al, Use of LDV/SOF in a test-and-treat model of care for hepatitis C virus micro-elimination in Arkhangai Province, Mongolia, *Hepatol Int* (2019) 13 (Suppl 1) : S1-S266 pg105 #1089