Элэгний фиброзын зэргийг сийвэнгийн шууд биомаркераар тодорхойлох

Б.Сувдаа[1,2], Б.Бадамсүрэн[3], Б.Хонгорзул[1,2], О.Эрдэнэзаяа[4], Г.Улзмаа[5], А.Хас[5], Б.Алтанцэцэг[1]

[1]АШУҮИС, Био-АС, Гистологийн тэнхим
[2]Био-АС, Био-Анагаахын хүрээлэн
[3]Интермэд эмнэлэг
[4]Био-АС, Анатомын тэнхим
[5]УГТЭ ХБЭЭСТасаг
Цахим шуудан: suvdaa@mnums.edu.mn, Утас: 99070549

Түлхүүр үг:

Элэгний фиброз
ММП
ЭММПД
Элэгний үрэвсэлт өвчин
Фиброзын маркер

Товч утга:

Үндэслэл: Элэгний фиброз нь үрэвслийн үед элэгний гэмтсэн хэсгийн эсийн гаднах матрикс (ЭГМ) ба холбогч эдээр (сорвижилт) хүрээлэгдэн солигдохын эсрэг хариу урвал нөхөн төлжилтөөс үүсдэг процесс юм. Өмнө нь элэгний фиброзыг даамжрах архаг шинж чанартай, эргэшгүй өөрчлөлт гэж үздэг байсан боловч орчин үед фиброзыг ихсэж, багасаж байдаг динамик явц гэж үзэх болсон[1,2]. Элэгний фиброз хэдийд эргэшгүй өөрчлөлтөд ордог нь одоогоор тодорхойгүй байгаа хэдий ч циррозын эхлэл үе шатанд хүртэл эргэх боломжтой талаар эрдэмтэд цөөнгүй тэмдэглэсэн байна[3]. Монгол улсын хүн амын дунд гепатит С вирус (ГСВ)-ийн халдвар 11-16%, гепатит В вирус (ГВВ)-ийн халдвар 10.9-11.1% тохиолдож байгаа нь тус халдвар өндөр тархсан улс оронд тооцогддог[4-6]. Манай орон 100,000 хүн амд ноогдох элэгний эст өмөнгийн нас баралтаар дэлхийд нэгдүгээр байрыг эзэлж дэлхийн дунджаас найм дахин өндөр үзүүлэлттэй судалгаа гарчээ[7]. **Арга, аргачлал:** Бид энэхүү судалгааг баримтын судалгааны аргыг ашиглан харьцуулан жишиж, нэгтгэн дүгнэж, системтэйгээр шинжилгээ, үнэлгээ хийн онолын судалгааны дүгнэлт хийлээ: **Дүгнэлт:** 1. Элэгний фиброзын сийвэнгийн шууд биомаркерийн шинжилгээнүүд харьцангуй бүрэн судлагдаж эмнэлзүйн өдөр тутмын хэрэглээнд нэвтрээгүй байгаа хэдий ч ирээдүйд элэгний фиброзыг эрт илрүүлэх, динамик явцыг хянах зорилгоор өргөн хүрээнд ашиглаж болохуйц шинжилгээ юм. 2. Элэгний С вирусын үрэвслийн үед ММР-ийн эсийн болон молекулын механизмыг судалж, фибролитик үйл ажиллагааны идэвхи нь элэгний фиброз руу шилжих боломжтой. Иймд элэгний С вирусийн үрэвслийн үед ММР-ийг идэвхгүй байлгах механизмыг тодорхойлохын тулд судалгааг хийх шаардлага урган гарч байна. 3. Хүний элэгний фиброзын явц дахь элэгний ММР-ийн зохицуулалтын талаар цөөн тооны судалгаа байгаа нь цаашид судлагдах боломжийг нээж байна.

Оршил: Монгол улсын хүн амын дунд гепатит С вирус (ГСВ)-ийн халдвар 11-16%, гепатит В вирус (ГВВ)-ийн халдвар 10.9-11.1% тохиолдож байгаа нь тус халдвар өндөр тархсан улс оронд тооцогддог[4-6]. Манай орон 100,000 хүн амд ноогдох элэгний эст өмөнгийн нас баралтаар дэлхийд нэгдүгээр байрыг эзэлж дэлхийн дунджаас найм дахин өндөр үзүүлэлттэй судалгаа гарчээ[7].

Элэг хордуулах бодис, элэг гэмтээгч вирусууд, архи, бодисын солилцооны эмгэг, цөсний хүчлүүд хепатоцит эсийг гэмтээж улмаар элэгний эсийн задралын үр дүнд хэт ислийн бодисууд болон фиброз үүсгэгч медиаторуудыг ялгаруулан үрэвслийн процесс өрнөдөг. Хэвийн нөхцөлд эсийн матриксийг үйлдвэрлэгч үндсэн хепатоцит (одлог) эс тайван байдалд оршин А амин дэмийг хадгалах үүргийг гүйцэтгэдэг. Үрэвслийн үед одлог эсүүд идэвхжиж холбогч эдийн үүргийг гүйцэтгэгч коллаген зэрэг бусад уургийг нийлэгжүүлэх чадвар бүхий миофибробластад хувирдаг.

Эрүүл элэгний эдэд ЭГМ-ийг задлагч металлопротеиназа (ММП) болон түүнийг

дарангуйлагч эдийн Матриксийн металлопротеиназыг дарангуйлагч (ЭММПД) нь харилцан тэнцвэртэй байдаг. Үрэвслийн үед идэвхэжсэн одлог эсүүд ЭММПД-1-ийг ихээр ялгаруулж улмаар ММП-ийг дарангуйлж эс завсар уургийн хуримтлал үүсгэж фибриногенезийг дэмждэг[8]. Ингэснээр фиброгенез болон фибролизын тэнцвэрт байдал алдагддаг.

Судлагдсан байдал: Элэгний фиброзын зэргийг тодорхойлох алтан стандарт нь элэгний биопсийн шинжилгээ хэдий ч эрт илрүүлэг болон хяналтын журмаар хийхэд тохиромжгүй, эмчлүүлэгчдэд хүндрэлтэй, өөрийн хүсэлтээр татгалзах зэрэг шалтгааны улмаас хязгаарлагдмал байдал үүсдэг учир инвазив бус аргаар элэгний фиброзын зэргийг тодорхойлох нь чухал юм.

Орчин үед элэгний фиброзын үе шатыг тодорхойлоход элэгний шууд ба шууд бус биомаркерийн аргыг хэрэглэж байна. Шууд биомаркерт элэгний эсийн гаднах матриксийн (ЭГМ) метаболизмд оролцдог биомаркерууд ордог бол харин шууд бус биомаркерт элэгний үйл ажиллагааны шинжилгээ ордог. Эдгээр сийвэнгийн биомаркерийн шинжилгээнүүдийг хавсран хэрэглэж, шалгуурын дагуу элэгний фиброзыг тодорхойлох боломжтой.

Мураваки болон бусад эрдэмтэд гиалуроны хүчил болон ММП-2 нь фиброзын үе шатыг оношлоход тустай боловч элэгний фиброзын үе шат, фиброзын зэрэглэл давхцал үүсгэдэг тул элэгний биопсийн шинжилгээ нь чухал ач холбогдолтой талаар дурьдсан байна[9].

Элэгний С вирустэй өвчтөнүүд болон хяналтын субъектуудын ийлдэс дэх ММР-ийн идэвхийг сульфат-полиакриламидын гель электрофорез, 0.1% гахайн арьсны желатин (А төрөл) (Сигма-Алдрих) эсвэл коллаген (SIRCOL иж бүрдэлийн коллагены стандарт полимержуулсан аргаар шинжлэсэн (Их Британи). Судалгаанд хамрагдсан ММР-ийн ийлдэс дэх концентраци нь элэгний С вирустэй өвчтөнүүдэд эрүүл хүмүүсийнхээс өндөр байв[10]. Коллагенолитик идэвхжил F0 ба F1 үед илэрсэн бол желатиназын идэвхжил нь фиброзын аль ч үе шатанд илрээгүй. Металопротейназа-1-ийн эдийн дарангуйлагч нь F0 ба F1-д дээшлэх зохицуулалтыг харуулсан боловч F2-д буурсан зохицуулалтын үр дүн хэвлэгдсэн байна (P <0.001).

Европын элэгний фиброзын судалгаагаар гиалуроны хүчил, III-ПНП, ЭММПД -1-ийн оношилгооны мэдрэг чанар 90%-аас дээш, өвөрмөц чанар 90% -аас дээш байсан нь элэгний биопсийн шинжилгээтэй харьцуулах оношилгооны үнэн магадлал өндөр байсан. Пател ба бусад эрдэмтэд гиалуроны хүчил, ЭММПД-1 ба α2-макроглобулины шинжилгээгээр гепатит С Вирусийн шалтгаантай дундаас хүнд зэргийн фиброзтой өвчтөнүүдийг хөнгөн зэргийн фиброзтой өвчтөнүүдээс ялгах боломжтой үр дүн хэвлэгдсэн байна.

Шууд биомаркерт эсийн матриксийн бодисын солилцоо (фиброгенез ба фибролиз)-той шууд хамааралтай байдаг бөгөөд гурван бүлэг болгож ангилдаг. Үүнд Матриксийн хуримтлалын үзүүлэлт (проколлаген I пептид, проколлаген III пептид, коллаген I, коллаген IV, хондрекс, ламинин, гиалуроны хүчил), матриксийн задралын үзүүлэлт (ММП-2, ЭММПД - 1, 2), фиброгенезийн цитокинууд (TGF-β, TGF-α, PDGF) орно.

*Элэгний фиброзын үеийн цитокин***:** Элэгний фиброз үүсэлтийн үед олон тооны цитокинууд судлагдсан боловч эмнэлзүйд ач холбогдолтой цөөн хэдэн цитокинууд байдаг. Үүнд: (TGF-β, TGF-α, PDGF)

TGF-α (Transforming growth factor alpha) нь эрүүл болон хавдрын эсийн митозын идэвхийг ихэсгэдэг бөгөөд элэгний хавдар үүсэхэд чухал нөлөө үзүүлдэг[11]. Элэгний циррозын үед TGF-α хэмжээ ихэсдэг бөгөөд Чайлд пью ангилал, нийт билирубинтай шууд хамраалтай буюу элэгний үйл ажиллагааны алдагдлыг харуулсан[12].

Архаг гепатит С Вирусийн шалтгаант элэгний өвчтэй хүмүүст сийвэнгийн нийт болон биологийн идэвхтэй TGF-β (Transforming growth factor beta) хэмжээ ихэссэн байдаг ба түүний хэмжээ нь элэгний фиброзын зэрэгтэй хамааралтай. TGF-β-ийн нөлөөгөөр элэгний одлог эс идэвхжиж ЭГМ-ийн ялгаруулалтыг нэмэгдүүлдэг[13].

PDGF: нь элэгний үрэвслийн үед PDGF-ийн идэвх ихэсдэг. Судалгаагаар PDGF-ийн хэмжээ нь элэгний өвчний хүндийн зэрэгтэй шууд хамааралтай үр дүн гарсан[14]

Хэлцэмж: Элэгний циррозын үед ПКТП I-ийн хэмжээ ихэсдэг хэдий ч архины шалтгаант элэгний эмгэгийн үед ПКТП I-ийн хэмжээ нь элэгний циррозыг тодорхойлох, өвчний хүндийн зэргийг үнэлэх болон архины шалтгаант элэгний үрэвсэл байгаа эсэхийг тодорхойлох чадвар IV коллаген, III хэлбэрийн проколлагены N-амин төгсгөлийн пептид (III-ПНП)-тэй харьцуулахад сул байв[15].

Сийвэнгийн III-ПНП-ийн хэмжээ нь элэгний үрэвсэл болон фиброзын гистологийн зэрэгтэй шууд хамааралтай байсан байна[16,17,18]. Элэгний архаг үрэвсэлтэй өвчтөнүүдэд I хэлбэрийн коллаген нь элэгний фиброзын зэрэгтэй хамааралтай байдаг боловч үрэвслийн үзүүлэлттэй уялдаагүй харагдаж байна[19].

Сийвэнгийн IV хэлбэрийн коллаген нь цөсний зам, лимф ба цусны судасны суурин мембран болон мэдрэлийн ширхгийн орчим, диссийн зайнд байршдаг. IV хэлбэрийн коллаген нь архины шалтгаант элэгний өвчин, гемохроматоз болон ГСВ-ийн үеийн элэгний фиброзын зэрэгтэй хамааралтай байна.[20-22]

Ламинин нь элэгний одлог эсээс ялгарч эсийн суурин мембранд хуримтлагддаг коллагены бус гликопротейд. Элэгний архаг үрэвслийн үед судас орчим, диссийн зай, үүдэн венд их хэмжээтэй хуримтлагддаг. Вирусийн шалтгаант элэгний үрэвслийн үед элэгний фиброзын зэргийг тодорхойлохдоо ламинин нь IV хэлбэрийн коллагений үр дүнг гүйцэдгүй боловч III-ПНП-ээс илүү мэдрэг гэсэн тэмдэглэл байна[23].

Гиалуроны хүчил нь элэгний одлог эсээс ялгарч, синусойдын эсээр задардаг ЭГМ-ийн бүрдэл хэсэг юм. Элэгний өвчтэй хүмүүст гиалуроны хүчил их

байх нь синусойд хялгасан судасны эндотель эсийн үйл ажиллагаа алдагдалтай холбоотой бөгөөд фиброгенез ихэснэ.[24] Гиалуроны хүчил ихсэх нь архины шалтгаант элэгний өвчний үед элэгний үрэвсэлтэй, харин вируст гепатит, АБШЭӨ, АЦХ-ын үед элэгний фиброзын зэрэгтэй шууд хамааралтай гэсэн дүгнэлт байна[25-28]. Мөн сийвэнгийн гиалуроны хүчилийн бууралт нь элэгний фиброзын зэргийг багасгадаг.

Матриксийн задралтай холбоотой маркерууд: Матриксийн металопротеиназа (ММП): Нийт 5 төрлийн ММП байдаг хэдий ч элэгний фиброзын үед ММП-2 (желатиназа-А), ММП-3 (стромелизин), ММП-9 нь хамгийн чухал оролцоотой гэж үздэг байна. Эрдэмтдийн судалгаагаар ММП-2 нь элэгний фиброзыг тодорхойлоход ач холбогдолтой талаар дурьдсан [29,30] боловч зарим судалгаагаар үр дүнгүй гэсэн мэдээлэл байна.[31]

Эдийн матриксийн металлопротеиназыг дарангуйлагч (ЭММПД): ЭММПД-1, 2 нь матриксийн задралыг дарангуйлдаг бөгөөд фибриногенезийг дэмждэг. Архаг гепатит С Вирусийн халдвартай өвчтөнүүдэд ЭММПД – 1 ба 2 нь гистологийн идэвх болон фиброзын зэрэгтэй тус тус хамааралтай байсныг дурьдсан байна.[31] ЭМПП-1 нь элэгний циррозыг оношлох мэдрэг чанар 100% байсан боловч судалгаагаар ЭММПД-1-ийн хэмжээ нь IV хэлбэрийн коллаген, III-ПНП, ламинины хэмжээтэй шууд хамааралтайг тодорхойлсон. [32,33]

Дүгнэлт:

1. Элэгний фиброзын сийвэнгийн шууд биомаркерийн шинжилгээнүүд харьцангуй бүрэн судлагдаж эмнэлзүйн өдөр тутмын хэрэглээнд нэвтрээгүй байгаа хэдий ч ирээдүйд элэгний фиброзыг эрт илрүүлэх, динамик явцыг хянах зорилгоор өргөн хүрээнд ашиглаж болохуйц шинжилгээ юм.
2. Элэгний С вирусын үрэвслийн үед ММР-ийн эсийн болон молекулын механизмыг судалж, фиболитик үйл ажиллагааны идэвхи нь элэгний фиброз руу шилжих боломжтой. Иймд элэгний С вирусийн үрэвслийн үед ММР-ийг идэвхгүй байлгах механизмыг тодорхойлохын тулд судалгааг хийх шаардлага урган гарч байна.
3. Хүний элэгний фиброзын явц дахь элэгний ММР-ийн зохицуулалтын талаар цөөн тооны судалгаа байгаа нь цаашид судлагдах боломжийг нээж байна.

Ном зүй:

1. *Popper H, Uenfriend S. Hepatic fibrosis. Correlation of biochemical and morphologic investigations. Am J Med. 1970 Nov;49:707-21. doi: 10.1016/s0002-9343(70)80135-8. PMID: 4924592.*
2. *Roeb E. Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects). Matrix Biol. 2018 Aug;68-69:463-473. doi: 10.1016/j.matbio.2017.12.012. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29289644.*
3. *Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, Gardner S, Gray DF, Schiff ER. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. Gastroenterology. 2003 Jan;124(1):105-17. doi: 10.1053/gast.2003.50013. PMID: 12512035.*
4. *Simmonds P. Reconstructing the origins of human hepatitis viruses. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2001;356(1411):1013-26*
5. *Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotyps. Hepatology. 2015;61(1):77-87*
6. *Dashtseren B, Bunger A, Bat-Ulzii P, Enkhbat M, Lkhagva-Ochor O, Jargalsaikhan G, Enkhbat A, Oidovsambuu O, Klemen J, Dashdorj N, Genden Z, Yagaanbuyant D. Endemic prevalence of hepatitis B and C in Mongolia: A nationwide survey amongst Mongolian adults. J Viral Hepat. 2017 Feb 17*
7. *Baatarkhuu O et al. Prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus among apparently healthy individuals in Mongolia: population-based nationwide study. Liver Int 2008 Dec;28(10):1389-95*
8. *Murawaki Y, Ikuta Y, Kawasaki H. Clinical usefulness of serum tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-2 assay in patients with chronic liver disease in comparison with serum TIMP-1. Clin Chim Acta. 1999 Mar;281(1-2):109-20. doi: 10.1016/s0009-8981(98)00215-0. PMID: 10217632*
9. *Nelson DR, Gonzalez-Peralta RP, Qian K, Xu Y, Marousis CG, Davis GL, Lau JY. Transforming growth factor-beta 1 in chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 1997 Jan;4(1):29-35. doi: 10.1046/j.1365-2893.1997.00124.x. PMID: 9031062.*
10. *World J Hepatol. 2021 Feb 27; 13(2): 218–232.*
11. *Chung YH, Kim JA, Song BC, Lee GC, Koh MS, Lee YS, Lee SG, Suh DJ. Expression of transforming growth factor-alpha mRNA in livers of patients with chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Cancer. 2000 Sep 1;89(5):977-82. doi: 10.1002/1097-0142(20000901)89:5<977::aid-cncr6>3.0.co;2-i. PMID: 10964327.*
12. *Harada K, Shiota G, Kawasaki H. Transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Liver. 1999 Aug;19(4):318-25. doi: 10.1111/j.1478-3231.1999.tb00056.x. PMID: 10459631.*
13. *Nelson DR, Gonzalez-Peralta RP, Qian K, Xu Y, Marousis CG, Davis GL, Lau JY. Transforming growth factor-beta 1 in chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 1997 Jan;4(1):29-35. doi: 10.1046/j.1365-2893.1997.00124.x. PMID: 9031062.*
14. *Shiraishi T, Morimoto S, Koh E, Fukuo K, Ogihara T. Increased release of platelet-derived growth factor from platelets in chronic liver disease. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1994 Jan;32(1):5-9. doi: 10.1515/cclm.1994.32.1.5. PMID: 8167196.*
15. *Niemelä O, Blake JE, Orrego H. Serum type I collagen propeptide and severity of alcoholic liver disease. Alcohol Clin Exp Res. 1992 Dec;16(6):1064-7. doi: 10.1111/j.1530-0277.1992.tb00700.x. PMID: 1471760.*
16. *Babbs C, Smith A, Hunt LP, Rowan BP, Haboubi NY, Warnes TW. Type III procollagen peptide: a marker of disease activity and prognosis in primary biliary cirrhosis. Lancet. 1988 May 7;1(8593):1021-4. doi: 10.1016/s0140-6736(88)91843-0. PMID: 2896870.*
17. *Teare JP, Sherman D, Greenfield SM, Simpson J, Bray G, Catterall AP, Murray-Lyon IM, Peters TJ, Williams R, Thompson RP. Comparison of serum procollagen III peptide concentrations and PGA index for assessment of hepatic fibrosis. Lancet. 1993 Oct 9;342(8876):895-8. doi: 10.1016/0140-6736(93)91946-j. PMID: 8105167.*
18. *Niemelä O, Risteli J, Blake JE, Risteli L, Compton KV, Orrego H. Markers of fibrogenesis and basement membrane formation in alcoholic liver disease. Relation to severity, presence of hepatitis, and alcohol intake. Gastroenterology. 1990 Jun;98(6):1612-9. doi: 10.1016/0016-5085(90)91098-q. PMID: 1692550.*
19. *Trinchet JC, Hartmann DJ, Pateron D, Laarif M, Callard P, Ville G, Beaugrand M. Serum type I collagen and N-terminal peptide of type III procollagen in chronic hepatitis. Relationship to liver histology and conventional liver tests. J Hepatol. 1991 Mar;12(2):139-44. doi: 10.1016/0168-8278(91)90929-6. PMID: 1711064.*
20. *Yabu K, Kiyosawa K, Mori H, Matsumoto A, Yoshizawa K, Tanaka E, Furuta S. Serum collagen type IV for the assessment of fibrosis and resistance to interferon therapy in chronic hepatitis C. Scand J Gastroenterol. 1994 May;29(5):474-9. doi: 10.3109/00365529409096841. PMID: 7518613.*
21. *Castera L, Hartmann DJ, Chapel F, Guettier C, Mall F, Lons T, Richardet JP, Grimbert S, Morassi O, Beaugrand M, Trinchet*

JC. Serum laminin and type IV collagen are accurate markers of histologically severe alcoholic hepatitis in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2000 Mar;32(3):412-8. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80391-8. PMID: 10735610.

22. George DK, Ramm GA, Walker NI, Powell LW, Crawford DH. Elevated serum type IV collagen: a sensitive indicator of the presence of cirrhosis in haemochromatosis. J Hepatol. 1999 Jul;31(1):47-52. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80162-7. PMID: 10424282.
23. Misaki M, Shima T, Yano Y, Sumita Y, Kano U, Murata T, Watanabe S, Suzuki S. Basement membrane-related and type III procollagen-related antigens in serum of patients with chronic viral liver disease. Clin Chem. 1990 Mar;36(3):522-4. PMID: 2311224.
24. Guéchot J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Giboudeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. Clin Chem. 1996 Apr;42(4):558-63. PMID: 8605673.
25. Mehta P, Ploutz-Snyder R, Nandi J, Rawlins SR, Sanderson SO, Levine RA. Diagnostic accuracy of serum hyaluronic acid, FIBROSpect II, and YKL-40 for discriminating fibrosis stages in chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol. 2008 Apr;103(4):928-36. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01761.x. Epub 2008 Mar 25. PMID: 18371145.
26. Nyberg A, Lindqvist U, Engström-Laurent A. Serum hyaluronan and aminoterminal propeptide of type III procollagen in primary biliary cirrhosis: relation to clinical symptoms, liver histopathology and outcome. J Intern Med. 1992 May;231(5):485-91. doi: 10.1111/j.1365-2796.1992.tb00964.x. PMID: 1602286.
27. Parés A, Deulofeu R, Giménez A, Caballería L, Bruguera M, Caballería J, Ballesta AM, Rodés J. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. Hepatology. 1996 Dec;24(6):1399-403. doi: 10.1002/hep.510240615. PMID: 8938169.
28. Lainé F, Bendavid C, Moirand R, Tessier S, Perrin M, Guillygomarc'h A, Guyader D, Calon E, Renault A, Brissot P, Turlin B, Deugnier Y. Prediction of liver fibrosis in patients with features of the metabolic syndrome regardless of alcohol consumption. Hepatology. 2004 Jun;39(6):1639-46. doi: 10.1002/hep.20219. PMID: 15185305.
29. Murawaki Y, Ikuta Y, Okamoto K, Koda M, Kawasaki H. Diagnostic value of serum markers of connective tissue turnover for predicting histological staging and grading in patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol. 2001 Jun;36(6):399-406. doi: 10.1007/s005350170084. PMID: 11428586.
30. Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, Oshita M, Katayama K, Kato M, Masuzawa M, Yoshihara H, Naito M, Miyamoto T, Inoue A, Asai A, Hijioka T, Fusamoto H, Kamada T. Circulating matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as serum markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Relationship to interferon response. J Hepatol. 1997 Mar;26(3):574-83. doi: 10.1016/s0168-8278(97)80423-0. PMID: 9075665.
31. Walsh KM, Timms P, Campbell S, MacSween RN, Morris AJ. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases -1 and -2 (TIMP-1 and TIMP-2) as noninvasive markers of liver disease in chronic hepatitis C: comparison using ROC analysis. Dig Dis Sci. 1999 Mar;44(3):624-30. doi: 10.1023/a:1026630129025. PMID: 10080160.
32. Boeker KH, Haberkorn CI, Michels D, Flemming P, Manns MP, Lichtinghagen R. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Clin Chim Acta. 2002 Feb;316(1-2):71-81. doi: 10.1016/s0009-8981(01)00730-6. PMID: 11750276.
33. Ueno T, Tamaki S, Sugawara H, Inuzuka S, Torimura T, Sata M, Tanikawa K. Significance of serum tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in various liver diseases. J Hepatol. 1996 Feb;24(2):177-84. doi: 10.1016/s0168-8278(96)80027-4. PMID: 8907571.

Evaluating liver fibrosis by using serum direct biomarkers

Suvdaa B[1,2], Badamsuren D[3], Khongorzul B[1,2], Erdenezaya O[4], Ulzmaa G[5], Khas A[5], Altantsetseg B[1]

[1]Department of Histology, School of Biomedicine, MNUMS
[2]Institute of Biomedical Sciences, MNUMS
[3]Intermed Hospital
[4]Department of Anatomy, School of Biomedicine, MNUMS
[5]Department of Gastroenterology, Third State Central Hospital
E-mail: Suvdaa@mnums.edu.mn, Tel: +976-99070549

Introduction: The liver fibrosis is a wound healing response in which damaged regions are encapsulated by an extracellular matrix or scar. Previously liver fibrosis thought to be irreversible process, but nowadays it is recognized as dynamic process with the potential for resolution[1,2]. The exact point when fibrosis becomes irreversible is incompletely understood. However, even in early stages of cirrhosis may have potential to regression.[3] Prevalence of hepatitis C (HCV) infection in Mongolia is approximately 11-16% [4, 5] and hepatitis B (HBV) prevalence is approximately 10.9-11.1%[6], which make us the one of the highly infected countries in the world. Mongolia has the highest liver cancer incidence in the world, ranking in number one and which is eight times higher than the world average[7]. Hepatic stellate cell activation is the common pathway leading to hepatic fibrosis. In healthy liver homeostasis of ECM is precisely regulated by group of endopeptidases called MMPs and their specific inhibitors, TIMPs. Once hepatic stellate cell is activated, they release chemokines and other leukocyte chemo-attractants while simulating the liver fibrogenesis by upregulating matrix production and scar formation. During inflammation, activated stellate cells secrete EMMPD-1, thereby inhibiting MMPs and promoting fibrogenesis by causing protein accumulation[8,9]. Thus, the balance between fibrogenesis and fbirolysis is disrupted. The golden standard for diagnosing liver fibrosis is liver biopsy which has its limitation, due to being invasive, it may be associated with complication and patient may refuse the offer. Therefore, it has been recommended by scientists and professionals to have more simplified methods to diagnose it. There are two main types of serum biomarkers for detection liver fibrosis. Indirect markers of hepatic fibrosis include serologic biochemical tests that reflect alterations in hepatic function but do not directly reflect extracellular matrix metabolism. Direct markers of fibrosis can be divided into markers associated with matrix deposition, markers associated with matrix degradation and markers associated with matrix degradation. Patel et al. published that hyaluronic acid, EMMPD-1 and **α2-**macroglobulin can distinguish the patients with moderate-to-severe fibrosis from those with mild fibrosis, both caused by hepatitis C virus. Direct markers of fibrosis have been combined into panels to predict hepatic fibrosis. The panels may also include indirect markers of fibrosis. These panels have comparable sensitivity and specificity in terms of detection liver fibrosis and inflammation activity levels. Thus, serum direct fibrosis markers may play crucial role in detection liver fibrosis in early stages and monitoring its activity, especially MMPs.

Conclusion:

1. Liver fibrosis serum direct biomarker tests have been relatively fully studied and have not been introduced into daily clinical use, but in the future, they can be widely used for early detection of liver fibrosis and to monitor the dynamic process.
2. Investigate the cellular and molecular mechanisms of MMPs during hepatitis C virus inflammation, and their fibrolytic activity may lead to liver fibrosis. Therefore, there is a need for research to determine the mechanism of MMP inactivation during hepatitis C virus inflammation.
3. The limited number of studies on the regulation of hepatic MMPs in the progression of liver fibrosis in humans opens the door for further investigation.

Keywords: Liver fibrosis, Matrix metalloproteinases, EMMPD, Inflammatory liver disease, Fibrosis markers