Инвазив бус аргуудаар элэгний фиброзын зэргийг таамаглаж элэгний биопсийн үр дүнтэй харьцуулан судлах нь

А.Хас[1,2], Б.Сувдаа[1], Д.Гантогтох[3], Г.Улзмаа[1], Б.Батболд[3]

[1]АШУИС, Био-АС, Гистологийн тэнхим
[2]УГТЭ, Хоол боловсруулах эрхтэн судлалын тасаг
[3]Т.Шагдарсүрэнгийн нэрэмжит Анагаах ухааны хүрээлэн
Цахим шуудан: Khas.amgalan@gmail.com, Утас: 95569544

Түлхүүр үг:

Элэгний фиброз
METAVIR
ММП-1
ММП-2
ПIIIНП

Товч утга:

Үндэслэл: Манай орны хүн амын дунд элэг гэмтээгч вирусууд болон архи, эмийн бодисын хэрэглээ, таргалалттай хүмүүсийн тоо их байх зэрэг нь элэгний архаг эмгэгийн тохиолдол өндөр байхад нөлөөлж байна. Элэгний фиброз хэдийд эргэшгүй өөрчлөлтөд ордог нь одоогоор тодорхойгүй байгаа хэдий ч зарим эрдэмтэд циррозын эхлэл үе шатанд хүртэл эргэх боломжтой талаар эмнэлзүйн туршилт судалгаанд дурьджээ. **Зорилго:** Архи болон вирусийн шалтгаант элэгний үрэвслийн үед элэгний фиброзын зэргийг инвазив бус аргуудаар тодорхойлж, элэгний биопсийн үр дүнтэй харьцуулан судлах. **Арга, аргачлал:** Аналитик судалгааны тохиолдол-хяналтын загвараар УГТЭ-ийн ХБЭСТ-т хэвтэн эмчлүүлсэн 50 хүнийг хамруулсан. Захын цусны шинжилгээнд тромбоцит, аспартат аминотрансфераз (АСТ), аланин аминотрансфераз (АЛТ)-ын түвшинг бүрэн автомат анализатораар, сийвэнгийн шууд маркерийг ELISA аргыг ашиглан тодорхойлов. Харин сийвэнгийн шууд бус маркер (APRI, FIB4)-ийг MD+CALC цахим системээр тооцсон. Элэгний эдийн хатгалтын шинжилгээгээр биопси авч, элэгний фиброзын зэргийг METAVIR-ийн ангиллаар тогтоосон. Хоёр бүлгийн тоон хувьсагчийн дунджийн ялгааг тооцохдоо Mann-Whitney U тест, Kruskal-Wallis тест ашиглав. METAVIR бүлэг ба сийвэнгийн маркерийн хоорондын хамаарлыг спеарманы коррелциар, сийвэнгийн шууд ба шууд бас маркерийн өвөрмөц ба мэдрэг чанарыг ROC муруй ашиглаж тодорхойлсон. **Үр дүн:** Судалгаанд оролцогчдыг фиброзын зэргээр METAVIR ангиллын дагуу F0-F1 буюу фиброзгүй 15 (30%), F2-F3 буюу илэрхий фиброзтой боловч циррозгүй 26 (52%), F4 буюу циррозтой 9 (18%) хүн байна. Фиброзын шат ахих тусам АСТ (r=0.326, p=0.021), АЛТ (r=0.392, p=0.005), ММП-2 (r=0.393, p=0.005), ПIIIНП (r=0.472, p=0.001) болон APRI (r=0.503, p<0.001), FIB-4 (r=0.482, p<0.001) онооны дундаж утга нэмэгдэх хандлагатай. Харин тромбоцитын тоо (r=–0.507, p<0.001) болон ММП-1 (r=–0.383, p=0.006)-ийн дундаж утга фиброзын шат ахих тусам буурч байв. AUC-ROC муруй ашиглан элэгний фиброзыг тодорхойлох сийвэнгийн шууд ба шууд бус маркерийн өвөрмөц ба мэдрэг чанарыг үнэхэлэд илэрхий фиброз ба циррозыг оношлох чадамж APRI 80%, FIB4 75%, ММП-1 67.1%, ММП-2 72.2%, ПIIIНП 72.3% тус тус байлаа. **Дүгнэлт:** Элэгний фиброзыг таамаглах сийвэнгийн шууд ба шууд бус маркерийн оношилгооны чадамж 65-аас дээш хувь, Асат, Алат, ММП-2, ПIIIНП, APRI, FIB4 онооны дундаж үзүүлэлт фиброзын шат ахих тусам нэмэгдэж, харин тромбоцитын тоо, ММП-1-ийн дундаж үзүүлэлт буурч байна.

Үндэслэл: Дэлхий дахинд элэгний циррозын тархалт 2021 онд 58.4 сая тохиолдол бүртгэгдсэн нь энэ тоо цаашид өсөх төлөвтэй байна[1]. Монгол улсад сүүлийн арван жилд элэгний хорт хавдрын нас баралт тасралтгүй нэмэгдэж байгаа бөгөөд элэгний циррозын шалтгаант нас баралтыг (жилд дунджаар 900 орчим) оруулан тооцвол жилийн нийт нас баралтын 15%-ийг элэгний өвчлөл дангаараа эзэлдэг[2]. Манай оронд

бүртгэгдэж буй элэгний цирроз, элэгний хорт хавдрын гол шалтгаан хүчин зүйл нь хепатитийн вирус хүний биед халдварлах явдал байсан бол сүүлийн жилүүдэд архины хэрэглээ, таргалалт ба бодисын солилцооны өөрчлөлт ихэссэнтэй холбоотой элэг өөхлөлтийн шалтгаант элэгний цирроз ихсэж байна. Монгол улсад эрт илрүүлгийн үндэсний хэмжээ аян явагдаж, хүн амын дунд элэгний фиброз, циррозыг хатгалтын бус 2 аргаар үнэлэхэд APRI үнэлгээгээр элэгний фиброз 3632 (4.6%), элэгний цирроз 519 (0.7%) хүнд, FIB4 үнэлгээгээр элэгний фиброз 10189 (13.0), элэгний цирроз 1308 (0.3) хүнд оношлогджээ. 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[3] боловч орчин үед фиброзыг ихсэж, багасаж байдаг динамик явц гэж үзэх болсон[4]. Элэгний фиброз хэдийд эргэшгүй өөрчлөлтөд ордог нь одоогоор тодорхойгүй байгаа хэдий ч циррозын эхлэл үе шатанд хүртэл эргэх боломжтой талаар эрдэмтэд дурьдаж байна[5].

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[6]. Ингэснээр фиброгенез болон фибролизын тэнцвэрт байдал алдагддаг. Цаашид тодорхой хугацааны дараа элэгний фиброз эргэшгүй өөрчлөлт болох циррозд шилжих процесс явагддаг[7]. Иймд элэгний фиброзын зэргийг инвазив бус аргаар тодорхойлж, элэгний биопсийн үр дүнтэй харьцуулах нь оношилгооны аргачлалыг нарийвчлан боловсруулах, фиброзын зэргийг эрт үед оношлох чадамжтай маркерийг илрүүлэх эмнэлзүйн чухал ач холбогдолтой юм.

Зорилго: Архи болон вирусийн шалтгаант элэгний үрэвслийн үед элэгний фиброзын зэргийг инвазив бус аргуудаар тодорхойлж, элэгний биопсийн үр дүнтэй харьцуулан судлах

Арга, аргачлал: Энэхүү судалгаанд Улсын гуравдугаар төв эмнэлгийн Хоол боловсруулах эрхтэн судлалын тасагт хэвтэн эмчлүүлсэн болон үйлчлүүлсэн, 21-ээс дээш настай, судалгаанд оролцохыг зөвшөөрсөн хүмүүсийг хамруулсан. Аналитик судалгааны тохиолдол-хяналтын загварыг ашигласан. Тохиолдлын бүлэгт архи болон вирусийн шалтгаант элэгний эмгэгтэй 30 хүнд гистологийн ба сийвэнгийн биомаркерийн уургийг тодорхойлох аргаар элэгний соривжилтын зэргийг тогтоосон. Хяналтын бүлэгт асуумжаар архи хэрэглэдэггүй, шинжилгээгээр элэгний B, C вирус илрээгүй 20 хүнд сийвэнгийн биомаркерийн уураг тодорхойлох шинжилгээг хийсэн.

Судалгааг АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны зөвшөөрлийн дагуу хийсэн бөгөөд элгэнд хатгалж хийж эдийн шинжилгээг авахдаа оролцогчдод эрсдэл, хүндрэл, яаралтай авах арга хэмжээг танилцуулж зөвшөөрөл авсан (2023/3-04 тоот тогтоол). Судалгаанд оролцогчдын ерөнхий мэдээлэл, өвчний түүхийг асуумжийн аргаар цуглуулсан.

Элэгний фиброзыг тодорхойлох сийвэнгийн шууд ба шууд бус биомаркерийн үнэлгээ:

1. Захын цусны шинжилгээнд тромбоцит (180.0-320.0x10^9/л)-ийн түвшинг Япон улсын "Sysmex" фирмийн KX 21, аспартат аминотрансфераз – АСТ (0-40 нэгж/л), аланин аминотрансфераз - *АЛТ (0-40* нэгж/л)-ын *түвшинг Герман улсын Integra 400, C-311 бүрэн автомат анализатор аппаратаар тодорхойлсон.*
2. Сийвэнгийн шууд биомаркер тодорхойлох: Цуснаас сийвэнг ялгаж авахдаа 2000xg эргүүлэгтэй центрифугт 15 минут эргүүлж, 4 ◦C хэмд ялгаж авсан. Ялгасан сийвэнгээ шингэрүүлж, биомаркер (ПІІНП, ММП-1, ММП-2) уургийн дархан бүрдэл холбоот эсрэг бие холбогдсон ELISA хавтангаар инкубацалж угаасан. Угаасны дараа урвалыг зогсоож уншигч хавтангаа ELISA анализатороор фермент холбоот иммуносорбент сорил (ФХИС)-ын цомогийн протоколын дагуу хүний ПІІНП (MBS045955), ММП-1 (Ab215083) болон ММП-2 (Ab100606) хэмжээг тогтоосон.
3. Сийвэнгийн шууд бус биомаркер тодорхойлох: MD+CALC цахим тооцоолуур ашиглаж тодорхойлсон.

APRI онооны шалгуур**:**

$$\text{APRI} = \frac{\dfrac{\text{AST}(u/l)(\text{тохиолдлын})}{\text{AST(u/l)(лавламж хэмжээний дээд түвшин)}}}{\text{тромбоцитын тоо (109/l)}}$$

FIB4 онооны шалгуур**:**

$$\text{FIB4} = \frac{\text{Нас (жил) x AST (u/l)}}{\text{PLT(109/l) x}\sqrt{\text{ALT(u/l)}}}$$

Элэгний фиброзыг тодорхойлох эд эсийн шинжилгээ: Элгэнд хатгалж хийж эдийн шинжилгээг авах MNS 5753:2007 стандартын дагуу сорьцыг цуглуулсан.

- *Элэгний эдийн хатгалтын биопси авахын өмнө ажилбарын хэрэглэгдэхүүний бэлтгэлийг хангаж, оролцогчийг бэлтгэсэн.*
- *Үйлдлийн технологийн дагуу элэгний эдээс биопси авч, эдийн шинжилгээний материалыг эд судлалын шинжилгээнд бэлтгэсэн.*
- Эдийг цутгаж блок бэлтгэх, гистологийн блокийг зүсэх, гистологийн будах аргыг ашиглаж гистологийн микро бэлдэцийн үр дүнг үнэлсэн.
- Бэлэн болгосон микро бэлдмэлийг Olympus маркийн гэрлийн микроскопид 10x20x40-ын өсгөлтөөр элэгний фиброзын зэргийг METAVIR-ийн ангиллаар тогтоосон.

Статистик боловсруулалт: Судалгааны үр дүнгийн мэдээлэлд IBM SPSS 26.0 программ ашиглан тоон үзүүлэлтүүдийг дундаж, стандарт хазайлтаар илэрхийлсэн. Бүлэг хоорондын ялгааг Mann-Whitney U тест, Kruskal-Wallis тест ашиглан харьцуулсан. Үзүүлэлтүүдийн хоорондын хамаарлыг спеарманы

корреляцийн шинжилгээгээр үнэлж, AUC-ROC муруй ашиглан шинжилгээний мэдрэг *болон өвөрмөц чанарыг тодорхойлсон. Ялгаатай байдлыг 95%-ийн итгэх завсарт p<0.05 байх тохиолдолд статистик үнэн магадтай гэж үзсэн.*

Үр дүн: Судалгаанд 26-83 (51±15) насны 50 хүн хамрагдснаас эрэгтэй 15 (30%), эмэгтэй 35 (70%) хүн байв. Эрэгтэй оролцогчдын дундаж нас 54.13±16.50 жил байв, эмэгтэй оролцогчдын дундаж нас 50.94±15.22 жил буюу насны бүтэц, хүйсийн хувьд ялгаагүй (p=0.382) байв. Судалгаанд оролцогчдыг фиброзын зэргээр METAVIR ангиллын дагуу F0-F1 буюу фиброзгүй, F2-F3 буюу илэрхий фиброзтой боловч циррозгүй, F4 буюу циррозтой гэсэн 3 бүлэгт ангилж үзэв.

Судалгааны I бүлэг буюу фиброзгүй бүлэгт 15 (30%), II бүлэг буюу илэрхий фиброзтой хэдий ч цирроз үүсээгүй бүлэгт 26 (52%), III бүлэг буюу циррозтой бүлэгт 9 (18%) оролцогч хамрагдаж байлаа (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Судалгааны бүлэг ба фиброзын ангилал

Судалгааны бүлэг	METAVIR ангилал	Оролцогчийн тоо, хувь	Фиброз өөрчлөлт	Цирроз
I бүлэг	F0	5 (10%)	Фиброзгүй	Циррозгүй
	F1	10 (20%)		
II бүлэг	F2	16 (32%)	Илэрхий фиброз	Циррозгүй
	F3	10 (20%)		
III бүлэг	F4	9 (18%)	Илэрхий фиброз	Цирроз

Бүлэг хоорондын оролцогчдын нас (*p*=.083) болон хүйсний (*p*=.614) хувьд ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсангүй (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. Судалгааны бүлгийн нас, хүйсийн үзүүлэлт

Үзүүлэлт		I бүлэг	II бүлэг	III бүлэг	*p*-утга
Дундаж нас		46±15	51±15	60±14	0.083
Хүйс	Эм	12	17	6	0.614
	Эр	3	9	3	

Нийт судалгаанд оролцогчдын цусны дэлгэрэнгүй (тромбоцит), биохими (асат, алат), ММП-1, ММП-2, ПШІНП, APRI, FIB4 онооны шалгуурын дундаж үзүүлэлтийг хүснэгт 3-т нэгтгэн харуулав. Элэгний эсийн үрэвслийн үзүүлэлт болох АЛТ дундаж 41.31±6.91 нэгж/л, АСТ 46.34±5.28 нэгж/л буюу харьцангуй хэвийн үзүүлэлтээс ихэссэн байсан бөгөөд бүлэг хооронд ялгаагүй байсан. Харин тромбоцитын тоо I бүлэгт 265.13±12.36*10^9/л, II бүлэг 234.96±12.93*10^9/л, III бүлэг 144.0±23.23*10^9/л байсан буюу фиброзын зэрэг нэмэгдэхийн хирээр буурч байгаа нь ажиглагдсан (*p*<0.001). Элэгний хатуурлын эмнэлзүйн онооны APRI шалгуурын нийт дундаж 0.58±0.08, судалгааны I бүлэгт 0.32±0.07, II бүлэгт 0.56±0.12, III бүлэгт 1.07±0.23 байсан (*p*=0.008) бол FIB4 шалгуурын нийт дундаж 1.73±0.22, судалгааны I бүлэгт 1.00±0.12, II бүлэгт 1.39±0.15, III бүлэгт 3.91±0.79 буюу фиброзын зэрэг нэмэгдэх тусам өссөн үр дүн гарсан (*p* <0.001).

Элэгний фиброзын үеийн ЭГМ-ийн задралын маркер болох сийвэнгийн ММП-1 нийт дундаж 9.47±1.28 нг/мл байсан бол I бүлэг 14.20±3.10 нг/мл, II бүлэг 8.45±7.54 нг/мл, III бүлэг 4.53±0.62 нг/мл буюу хатуурлын зэрэг нэмэгдэх тусам буурсан байна (*p*=0.026). Харин сийвэнгийн ММП-2 нийт дундаж 104.22±12.12 нг/мл, судалгааны I бүлэгт 68.57±8.22 нг/мл, II бүлэгт 86.71±9.02 нг/мл, III бүлэгт 214.23±46.71 нг/мл байсан бөгөөд фиброзын зэрэг нэмэгдэх тусам ихэссэн үр дүн гарсан (*p*<0.001). Элэгний хатуурлын үеийн ЭГМ-ийн хуримтлалын маркер болох ПШІНП-ийн нийт дундаж 19.57±2.55 нг/мл байлаа. Судалгааны I бүлэгт 8.71±1.44 нг/мл, II бүлэгт 21.88±3.74 нг/мл, III бүлэгт 214.23±46.71 нг/мл тус тус байсан бөгөөд элэгний фиброзын зэрэг ахих тусам ПШІНП хэмжээ ихэссэн байна (*p*=0.006) (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Элэгний фиброзын сийвэнгийн шууд ба шууд бус биомаркерийн дундаж үзүүлэлтийг судалгааны бүлэг тус бүрээр харьцуулсан байдал

Шинжилгээ	Нэгж	Дундаж±СА			p- утга
		I бүлэг	II бүлэг	III бүлэг	
АСАТ	Нэгж/л	31.65±6.92	43.77±8.55	50.26±10.90	0.451
АЛАТ	Нэгж/л	28.13±4.95	55.50±12.0	50.21±12.37	0.220
Тромбоцит	10^9/л	265.13±12.36	234.96±12.93	144.0±23.23	<0.001
ММП-1	нг/мл	14.20±3.10	8.45±7.54	4.53±0.62	0.026
ММП-2	нг/мл	68.57±8.22	86.71±9.02	214.23±46.71	<0.001
ПШІНП	нг/мл	8.71±1.44	21.88±3.74	31.0±6.74	0.006
APRI	-	0.32±0.07	0.56±0.12	1.07±0.23	0.008
FIB4	-	1.00±0.12	1.39±0.15	3.91±0.79	<0.001

Шинжилгээний үр дүнгээс харахад элэгний фиброзын шат (METAVIR ангилал) нь хэд хэдэн лабораторийн үзүүлэлтүүдтэй статистикийн хувьд ач холбогдол бүхий хамааралтай байв. Тодруулбал, фиброзын шат ахих тусам АСТ (r=0.326, p=0.021), АЛТ (r=0.392, p=0.005), ММП-2 (r=0.393, p=0.005), ПШІНП (r=0.472, p=0.001) болон APRI (r=0.503, p<0.001), FIB-4 (r=0.482, p<0.001) оноо зэрэг үзүүлэлтүүдийн утга нэмэгдэх хандлагатай байна. Харин тромбоцитын тоо (r=–0.507, p<0.001) болон ММП-1 (r=–0.383, p=0.006) нь фиброзын шат ахих тусам буурах зүй тогтол ажиглагдав. Хамаарлын хүчний хувьд APRI ба FIB4 оноо, мөн тромбоцитын тоо нь фиброзын шаттай хамгийн хүчтэй, статистикийн өндөр ач холбогдолтой хамаарал бүхий үзүүлэлтүүд байлаа (Хүснэгт 4).

Хүснэгт 4. Элэгний фиброзын METAVIR ангилал болон сийвэнгийн шууд ба шууд бус биомаркерийн дунджийн хамаарал

Үзүүлэлт	Корреляцийн коэффициент (r)	*p*- утга
АСАТ	0.326	0.021*
АЛАТ	0.392	0.005**
Тромбоцит	-0.507	<0.001**
ММП-1	-0.383	0.006**
ММП-2	0.393	0.005**
ПШІНП	0.472	0.001**
APRI	0.503	<0.001**
FIB4	0.482	<0.001**

“Youden index” тодорхойлох аргачлалаар элэгний фиброзыг тодорхойлох сийвэнгийн шууд болон шууд бус маркерийн өвөрмөц ба мэдрэг чанарыг харьцуулж хүснэгт 5-т нэгтгэж харуулав. APRI онооны босго утга 0.487 байх үед мэдрэг чанар 78.9%, өвөрмөц чанар 83.9% байсан (*p*<0.001) бол FIB4 онооны босго утга 1.25 байх үед мэдрэг чанар 73.7%, өвөрмөц чанар 71.0% байв (*p*=0.003). Сийвэнгийн ММП-1 босго утга 3.935 нг/мл байх үед мэдрэг чанар 63.2%, өвөрмөц чанар 30.0% байсан (*p*=0.0044) бол ММП-2 босго утга 86.78 нг/мл байх үед мэдрэг чанар 73.7%, өвөрмөц чанар 61.3% байна (*p*=0.009). Харин ПШІНП босго утга 10.16 нг/мл байх үед мэдрэг чанар 78.9%, өвөрмөц чанар 61.3% тус тус байлаа (*p*=0.009) (Хүснэгт 5).

Хүснэгт 5. Инвазив бус аргуудаар элэгний фиброзыг таамаглах чадамж

Үзүүлэлт	APRI	FIB4	ММП-1	ММП-2	ПШІНП
AUC талбайн	0.80	0.75	0.671	0.722	0.72
p-утга	<0.001	0.003	0.044	0.009	0.009
Босго утга	0.487	1.25	3.935	86.78	10.16
Мэдрэг чанар	78.9%	73.7%	63.2%	73.7%	78.9%
Өвөрмөц чанар	83.9%	71.0%	30.0%	61.3%	61.3%
Эеэрг таамаглалын утга	75.0%	60.9%	32.4%	53.8%	55.6%
Сөрөг таамаглалын утга	86.7%	81.5%	46.2%	79.2%	82.6%

Хэлцэмж: Дэлхий дахинд элэгний архаг эмгэгээс шалтгаалсан өвчлөл болон нас баралтын тохиолдол жил ирэх тусам нэмэгдэж байна. Элэгний вирус, архи, элэгний өөхжилт зэрэг олон шалтгааны улмаас элэгний архаг гэмтэл явагдаж ЭГМ нийлэгжилт ба задралын тэнцвэрт байдал алдагдаж элэгний эрүүл эд сорвижлийн эдээр солигддог**.** Бидний судалгаанд элэгний фиброзын зэрэг нэмэгдэхийн хэрээр тромбоцитын тоо буурч, APRI болон FIB4 оноо ихсэж байгаа нь өмнөх олон судалгаатай дүйж байна[8,9]. Энэ нь элэгний фиброзын явцыг хатгалтын бус аргаар үнэлэхэд эдгээр биомаркерууд чухал ач холбогдолтой болохыг харуулж байна. Сийвэнгийн ММП-1-ийн түвшин элэгний фиброзын эхний шатанд өндөр, фиброзын шат гүнзгийрэх тусам мэдэгдэхүйц буурсан нь Behairy, O.G болон Wataro Ando нарын судалгааны үр дүнтэй дүйж байгаа бөгөөд ММП-1 нь эхний шатны ЭГМ-ийн задралд гол үүрэг гүйцэтгэдгийг баталж байна[10,11]. Харин ММП-2-ийн түвшин фиброзын зэрэг нэмэгдэхийн хирээр ихэссэн нь ЭГМ-ийн бүтцийн өөрчлөлтөнд оролцдог болохыг харуулсан[12,13].

ПШІНП-ийн түвшин элэгний фиброзын зэрэг нэмэгдэх тусам ихсэж байгаа нь Sebastiani G нарын үр дүнтэй нийцэж байна[14]. Дээрх үр дүнгээс үзэхэд ММП-1, ММП-2, ПШІНП-ийн дундаж нь фиброзын зэргийг үнэлэх хатгалтын бус шууд биомаркерийн арга болох бөгөөд MMP/TIMPS (матриксын металлопротейназа/металлопротейназын эдийн дарангуйлагчид)-ын үйл ажиллагааны байдлыг судлахад чухал мэдээлэл өгч болно. Манай судалгаанд APRI болон FIB4 онооны босго утгуудыг ашиглан элэгний фиброзыг үнэлэхэд мэдрэг болон өвөрмөц чанар өндөр гарч байв. Энэ нь Wai CT, Sterling RK нарын судалгааны үр дүнтэй нийцэж байсан бөгөөд элэгний фиброзыг хатгалтын бус аргаар урьдчилан таамаглах боломжтой болохыг харуулласа[15,16]. Иймд элэгний фиброзыг тодорхойлоход сийвэнгийн шууд бус биомаркер болох APRI, FIB4 оноо нь мэдрэг, өвөрмөц чанар өндөр байсан бөгөөд ММП2, ПШІНП зэрэг сийвэнгийн шууд биомаркерууд элэгний фиброзын явцыг таамаглах нэмэлт үнэлгээний арга болохыг илтгэж байна.

Дүгнэлт: Инвазив бус аргуудаар элэгний фиброзын зэргийг таамаглахад сийвэнгийн шууд маркер болох ММП-1 67.1%, ММП-2 72.2%, ПШІНП 72.3%, шууд бус маркер болох APRI 80%, FIB4 75%-ийн үр дүнтэй байлаа. Иймд цаашид судалгааны түүврийг нэмж, олон төвт байдлаар хийх нь элэгний фиброзыг тодорхойлох өвөрмөц маркеруудын оношилгооны чадамжийг нэмэгдүүлэх магадлалтай гэж үзэж байна.

Ном зүй:

1. *Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Ajmera V, Singh S, Murad MH, Loomba R. Global Prevalence of Advanced Liver Fibrosis and Cirrhosis in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(7):1123-1134.*
2. *Baatarkhuu O, Uugantsetseg G, Munkh-Orshikh D, et al. Viral Hepatitis and Liver Diseases in Mongolia. Euroasian J Hepato-gastroenterol. 2017;7(1):68-72.*
3. *Popper H, Uenfriend S. Hepatic fibrosis. Correlation of biochemical and morphologic investigations. Am J Med. 1970;49:707-721.*

4. Roeb E. Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects). Matrix Biol. 2018;68-69:463-473.
5. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. Gastroenterology. 2003;124(1):105-117.
6. Roeb E, Purucker E, Breuer B, et al. TIMP expression in toxic and cholestatic liver injury in rat. Journal of hepatology. 1997;27(3):535-544.
7. Khurana S, Butt W, Khara HS, et al. Bi-lobar liver biopsy via EUS enhances the assessment of disease severity in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Hepatology international. 2019;13(3):323-329.
8. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology (Baltimore, Md). 2003;38(2):518-526.
9. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology (Baltimore, Md). 2006;43(6):1317-1325.
10. Behairy, O.G., El-Bakry, M.M., Mansour, A.I. et al. Matrix metalloproteinase-1 as a non-invasive biomarker to assess liver fibrosis in children with chronic liver disease. Egypt Liver Journal 11, 80 (2021).
11. Ando W, Yokomori H, Tsutsui N, Yamanouchi E, Suzuki Y, Oda M, Inagaki Y, Otori K, Okazaki I. Serum matrix metalloproteinase-1 level represents disease activity as opposed to fibrosis in patients with histologically proven nonalcoholic steatohepatitis. Clin Mol Hepatol. 2018 Mar;24(1):61-76. doi: 10.3350/cmh.2017.0030. Epub 2017 Nov 20.
12. Rojkind M, Giambrone M-A, Biempica L. Collagen types in normal and cirrhotic liver. Gastroenterology. 1979;76(4):710-719.
13. Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. The Journal of clinical investigation. 2007;117(3):539-548.
14. Sebastiani G, Vario A, Guido M, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. Journal of hepatology. 2006;44(4):686-693.
15. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology (Baltimore, Md). 2003;38(2):518-526.
16. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology (Baltimore, Md). 2006;43(6):1317-1325.

Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis Compared with Liver Biopsy Findings

Khas A[1,2], Suvdaa B[1], Gantogtokh D[3], Ulzmaa G[2], Batbold B[3]

[1]Department of Hystology, School of Biomedicine, MNUMS
[2]Department of Gastroenterology, TSCH
[3]Institute of Medical Sciences, Ministry of Economy and Development
E-mail: Khas.amgalan@gmail.com, Tel: +976-95569544

Abstract:
Background: In our country, the high prevalence of chronic liver diseases is influenced by factors such as hepatotoxic viruses, excessive alcohol and drug consumption, and a high incidence of obesity among the population. Although the point at which liver fibrosis becomes irreversible remains unclear, some researchers have suggested, based on clinical studies, that fibrosis may still be reversible in the early stages of cirrhosis.
Aim: Therefore, in this study, we aimed to evaluate the degree of liver fibrosis using key markers involved in the pathogenesis of hepatic scarring—MMP-1 (matrix metalloproteinase-1), MMP-2 (matrix metalloproteinase-2), and PIIINP (N-terminal propeptide of type III procollagen)—as well as non-invasive serum markers of hepatocyte injury (APRI and FIB-4), and to compare these findings with the results of liver biopsy.
Materials and Methods: This analytical case-control study included 50 patients in the State Third Central Hospital. Peripheral blood samples were analyzed for platelet count, aspartate aminotransferase (AST), and alanine aminotransferase (ALT) using a fully automated analyzer, while serum direct markers were measured using ELISA. Non-invasive serum markers (APRI and FIB-4) were calculated using the MD+CALC online system. Liver tissue for histological examination was obtained via biopsy, and the degree of liver fibrosis was assessed according to the METAVIR scoring system. Differences in mean values of quantitative variables between two groups were analyzed using the Mann-Whitney U test was applied. The correlation between METAVIR stages and serum markers was evaluated using Spearman's correlation.
Results: Among the study participants, according to the METAVIR classification, 15 individuals (30%) had no or minimal fibrosis (F0–F1), 26 individuals (52%) had significant fibrosis without cirrhosis (F2–F3), and 9 individuals (18%) had cirrhosis (F4). As the stage of fibrosis increased, the mean levels of AST (r=0.326, p=0.021), ALT (r=0.392, p=0.005), MMP-2 (r=0.393, p=0.005), PIIINP (r=0.472, p=0.001), as well as APRI (r=0.503, p<0.001) and FIB-4 (r=0.482, p<0.001) showed an increasing trend. In contrast, mean platelet count (r=–0.507, p<0.001) and MMP-1 (r=–0.383, p=0.006) decreased with advancing fibrosis stages. Using AUC-ROC analysis to assess the diagnostic performance of both direct and indirect serum markers, the ability to detect significant fibrosis and cirrhosis was estimated as follows: APRI 80%, FIB-4 75%, MMP-1 67.1%, MMP-2 72.2%, and PIIINP 72.3%.
Conclusion: In our study, the diagnostic performance of both direct and indirect serum markers for predicting liver fibrosis exceeded 65%. Mean levels of AST, ALT, MMP-2, PIIINP, APRI, and FIB-4 increased with advancing fibrosis stages, whereas mean platelet counts and MMP-1 levels decreased.

Keywords: Liver fibrosis, METAVIR, MMP-1, MMP-2, PIIINP