

## Дельта вирус хепатиттай өвчтөнүүдэд хатгалтын бус аргаар элэгний фиброзын зэргийг тодорхойлсон дүн

Сарантуяа Г.<sup>1,2</sup>, Сумъяа Д.<sup>1</sup>, Сэлэнгэ Ж.<sup>3</sup>, Уранбайгал Э.<sup>2</sup>,  
Отгонбаяр Р.<sup>2</sup>, Мөнхбат Б.<sup>2</sup>, Бира Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>"Интермед" эмнэлэг

<sup>2</sup>Анагаахын шинжлэх ухааны үндэсний их сургууль

<sup>3</sup>"Мөнгөнгүүр" эмнэлэг

e-mail:sarantuya.g@intermed.mn

### Abstract

#### Non-invasive markers for staging fibrosis in patients with chronic hepatitis Delta

Sarantuya G.<sup>1,2</sup>, Sumiya D.<sup>1</sup>, Selenge J.<sup>3</sup>, Uranbailgal E.<sup>2</sup>,  
Otgonbayar R.<sup>2</sup>, Munkhbat B.<sup>2</sup>, Bira N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>"Intermed" hospital

<sup>2</sup> Mongolian National University of Medical Sciences

<sup>3</sup> "Mungunguur" Hospital

e-mail:sarantuya.g@intermed.mn

### Introduction

Determining stages of liver fibrosis in chronic liver disease is essential for clinical practice such as decision making on medical treatment, setting the interval of follow-up examination for its complication, screening intervals for hepatocellular carcinoma.

### Goal

We compared non-invasive fibrosis markers among the patients with chronic hepatitis Delta.

### Materials and Methods

Totally 70 patients with chronic hepatitis D enrolled into this study. The blood samples were examined for complete blood count, liver function test and serum M2BPGi level. Non-invasive markers such as AAR, APRI, Fib-4 scores were calculated. Those with AAR >1, APRI >0.7, FIB-4 >1.45 were considered with advanced fibrosis. All patients underwent liver stiffness measurement using FibroScan M2 probe. The cutoff values of FibroScan for advanced fibrosis were 9 kPa for patient with normal transaminase level and 11 kPa for patients with elevated transaminase.

### Results

Advanced fibrosis was observed in 25.7%, 38.6% and 38.6% by AAR, APRI and Fib-4 score, respectively. When cut-off levels of serum M2BPGi for advanced fibrosis was 2.2 COI, 35.7% had advanced fibrosis. FibroScan tests showed 34.4% had advanced fibrosis. The AUROC of M2BPGi were 0.894 and 0.827 for predicting advanced fibrosis and liver cirrhosis.

Conclusion: Serum M2BPGi and FibroScan would be reliable diagnostic tool for identifying liver fibrosis in Mongolian patients with chronic hepatitis D.

Keywords: Fibroscan, hepatitis Delta, liver fibrosis, M2BPGi, non-invasive markers

Pp. 18-24, Tables 2, Picture 1, References 29

## Оршил

Монгол улсын хүн амын 9.6% нь В вирүст [1], 11% нь С вирүст гепатиттай [2] ба В вирүст гепатит (ВВХ)-тай иргэдийн 60-85% нь Дельта вирүст гепатит (ДВХ)-тай байна [3, 4].

Элэгний фиброз гэдэг нь янз бүрийн шалтгаант элэгний архаг эмгэгийн үед элэгний эсийн гэмтэл, түүний дараах сорвижил (холбогч эдийн хуримтлал) тасралтгүй үргэлжилсний дүнд элэгний эсийн гаднах матриксийн үүсэлт ба задралын процессийн тэнцвэрт байдал алдагдсанаас элэгний эдэд их хэмжээний холбогч эд хуримтлагдсанаар үүдэн венийн хэвийн урсгал саатаж, элэгний хэвийн үйл ажиллагаа алдагдахад хүргэдэг эмгэг процесс юм [5]. Элэгний илэрхий фиброзын үед эсийн гаднах матриксийн хэмжээ хэвийн хэмжээнээс 6 дахин ихэсдэг [6].

Орчин үед элэгний архаг эмгэгийн үед элэгний фиброзын зэргийг тодорхойлох нь эмчилгээний тактик боловсруулах, өвчний тавиланг тогтоох, элэгний эст өмөнг эрт илрүүлэх, хяналт шинжилгээний хугацааг тогтоох чухал ач холбогдолтой [7]. Сүүлийн 50 жилийн туршид элэгний эдийн шинжилгээ элэгний фиброзын зэргийг тогтоох “алтан стандарт арга” гэж тооцогдож, элэгний үрэвслийн зэрэг, үхжил, өөх, зэс, төмөр зэргийн хуримтлалын талаарх мэдээллээр хангадаг шинжилгээний арга юм. Гэвч элэгний эдийн зөвхөн 1/50000 хэсгийг авч шинжилдэг тул сорьцын алдаа гарах эрсдэлтэй, нэг сорьцыг эмгэг судлаачид өөр өөрөөр үнэлдэг, олон давтан хийх боломж хомс, өртөг өндөр, ажилбартай холбоотой ноцтой хүндрэл гарах эрсдэлтэй зэрэг сул талуудтай [8]. Судалгаагаар элэгний эдийн шинжилгээ хийсэн тохиолдлын 1-5%-д ажилбарын дараа эмнэлэгт хэвтэх шаардлагатай болдог төдийгүй хүнд зэргийн хүндрэл гарах эрсдэл 0.57%, нас барах эрсдэл 0.009-0.12% байгаа нь тогтоогдсон [9]. Элэгний фиброзын зэргийг үнэлэх Метавирийн аргачлалаар F0: фиброзгүй; F1: үүдэн венийг тойрсон фиброз илэрсэн ч таславч үүсгээгүй; F2: үүдэн венийг тойрсон цөөн тооны фиброзон таславчтай; F3: үүдэн венийг тойрсон олон тооны таславчуудтай; F4: циррозтой гэж ангилдаг. Үүнээс F3-F4-ийг даамжирсан фиброз гэж үздэг [10].

Хатгалтын бус аргаар элэгний фиброзын зэргийг тодорхойлох асуудал араасаа олон төрлийн шинэ биомаркерийг судлах, багаж бүтээх ажлыг дагуулсан юм. Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллагын удирдамж, Америкийн

Элэг Судлалын Нийгэмлэгийн удирдамжид тодорхой нөхцөлд элэгний фиброзын зэргийг үнэлэхдээ хатгалтын бус аргыг хэрэглэхийг зөвлөсөн [11,12]

Хатгалтын бус аргаар элэгний фиброзын зэргийг тодорхойлох аргуудыг ийлдэс ба дүрс оношилгооны аргад суурилсан гэж ангилна. Ийлдсийн маркеруудыг дотор нь 2 бүлэгт хуваана [7].

Шууд маркер: Одлог эсээс ялгардаг эсийн гаднах матриксийн задрал эсвэл хуримтлалаас үүсдэг бодисууд болох проколлаген I, III, IV, гиалуроны хүчил, ламинин, коллагеназ, желатиназ-В, Mac-2 binding protein гэх мэт багтдаг.

Шууд бус маркер: Элэгний үйл ажиллагаатай холбоотой, элэгний үрэвслийн үед цусанд ялгардаг молекулууд ба бусад шинжилгээний үзүүлэлтийг томъёогоор тооцож гаргадаг аргууд болох АсАТ, АлАТ-ийн харьцаа (AAR), APRI, Fibrosis-4, Hui оноо гэх мэт багтдаг.

Бидний судлаж буй Mac-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) хэмээх өвөрмөц глико-биомаркерийг Японы эрдэмтэд элэгний фиброзын үед элэгний одлог эсийн ханын бүтцэд байх гликопротений бүтэц өөрчлөгддөгийг тогтоон илрүүлсэн [13] ба энэхүү биомаркераар вирус, элэг өөхлөлтийн шалтгаант элэгний эмгэгийн үеийн фиброзын зэргийг тодорхойлоод зогсохгүй элэгний эст өмөн үүсэх эрсдэл, элэгний эст өмөнгийн үед элэг тайрах мэс заслын өмнө элэгний үйл ажиллагааны нөөцийг тогтоох боломжтой болохыг илрүүлээд байна [14-15].

Дүрс оношилгооны аргуудаас хэт авианд суурилсан эластографи ба соронзон резонанст (CP) томографид суурилсан (CP эластографи, CP спектроскопи гэх мэт) аргууд эмнэл зүйн практикт ашиглагдаж эхэлсэн [16]. Эдгээрээс фиброскан шинжилгээ үнэ хямд, туяаны ачаалал өгдөггүй, олон давтан хийх боломжтой, хийхэд хялбар шинжилгээний арга юм. Дээр дурьдсан элэгний фиброзын зэргийг тогтоох хатгалтын бус аргуудыг элэгний В, С вирүст гепатит, элэг өөхлөх эмгэг зэргийн үед сайтар судалсан байдаг ч ДВХ-ийн үед хийсэн судалгаа хомс, манай улсад эдгээр аргын эмнэл зүйн хэрэглээ бага байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо. Бид Дельта вирүст гепатиттай өвчтөнүүдэд хатгалтын бус аргаар элэгний фиброзын зэргийг тодорхойлох аргуудыг харьцуулан судлах зорилго тавилаа.

## Материал, арга зүй

2015 оны 6 дугаар сараас 2017 оны 3 дугаар сарын хооронд АШУУИС-ийн Их Сургуулийн Нэгдсэн Эмнэлэг (ИСНЭ), Интермед эмнэлгийг түшиглэн нийт 375 ВВХ-тай өвчтөнүүдийн дунд хийсэн суурь судалгаанаас Дельта вирүст хепатиттай нийт 70 оролцогчийг сонгон судалгаанд хамруулсан.

Судалгаанд оролцогчдоос таниулсан зөвшөөрөл авсан болно. Судалгаанд оролцогчоос шинжилгээний сорьц (цус, элэгний эд) цуглуулахдаа эмнэлгийн байгууллагад мөрддөг халдвар хамгааллын дэглэмийг баримталсан. Судалгаанд хамрагдагсдаас стандарт аргачлалаар нэг удаагийн хатгалтаар хуруу шилэнд венийн судаснаас цус авч, ийлдсийг ялган авч -80 хэмийн хөргөгчид хадгалсан. Биохимийн шинжилгээнд нийт уураг, альбумин, нийт билирубин, шууд билирубин, аланин аминотрансфераз (АлАТ), аспартат аминотрансфераз (АсАТ), шүлтлэг фосфотаз (ШФ), гамма глутамил трансфераз (ГГТ) гэсэн 8 үзүүлэлтийг Chemix-180 (Sysmex, Japan), цусны ерөнхий шинжилгээг XS-800i (Sysmex, Japan) анализатор ашиглан ИСНЭ-ийн лабораторид тодорхойлов.

Элэгний фиброзын зэргийг тодорхойлсон аргууд:

1. Элэгний фиброзын зэргийг тогтоох ийлдсийн шууд арга: Ийлдсийн M2BPGi уургийг HISCL-5000 (Sysmex, Japan) бүрэн автомат иммунологийн анализатораар үйлдвэрлэгчээс ирүүлсэн протоколын дагуу тодорхойлов. Хэмжих нэгж: cut-off index (COI)
2. Элэгний фиброзын зэргийг тогтоох ийлдсийн шууд бус аргаас АсАТ, АлАТ-ын харьцаа (AST, ALT Ratio - AAR), АсАТ ба ялтсын харьцуулсан индекс (AST to Platelet Ratio Index - APRI), Фиброз -4 (FIB-4) утгыг дараах томъёог ашиглан тооцоолов.

$$AAR = \frac{AsAT}{AlAT}$$

$$APRI = \frac{\frac{AsAT}{AsAT(\text{нормын дээд хэмжээ})}}{\text{Ялтас эс}}$$

$$FIB - 4 = \frac{\text{нас (жил)} * AsAT}{\text{Ялтас эс} * \sqrt{AlAT}}$$

AAR >1, APRI >0.7, FIB-4 >1.45 үед даамжирсан фиброз гэж үнэлсэн.

3. Багажийн шинжилгээний арга: Фиброскан Франц улсын EchoSense компанийн FibroScan

502 багаж, M үүсгүүр ашиглан элэгний фиброзын зэргийг кПа, өөхлөлтийг dB/m нэгжээр тус тус тодорхойлсон. Фиброскан шинжилгээний утга <6 кПа үед фиброзын зэрэг 0 (F0); 6-9 кПа үед F1-2; 9-12 кПа үед F3; >12 кПа үед F4 гэж үнэлсэн. Өөхлөлтийн зэргийг ≤215 dB/m үед элэг өөхлөлтгүй буюу S0; 216-251 dB/m үед S1; 252-295 dB/m үед S2; ≥296 dB/m үед S3 гэж үнэлсэн.

Лаборатори ба багажийн шинжилгээний үр дүнг SPSS 22.0 программ ашиглан статистик боловсруулалт хийсэн. Цусны дэлгэрэнгүй ба биохимийн шинжилгээний үзүүлэлт, багажийн шинжилгээний тоон үзүүлэлтийг дундаж (mean)-аар төвийн хандлагыг стандарт хазайлтаар, 95%-ийн итгэмжлэх хязгаараар (confidence interval 95%) тооцсон. Элэгний даамжирсан фиброз ба циррозыг илрүүлэх хатгалтын бус аргуудыг ROC муруйн доорх хэмжээ буюу AUROC ашиглан тодорхойлов.

## Үр дүн

Судалгаанд ВВХ-тай 37 эрэгтэй, 33 эмэгтэй буюу нийт 70 хүн (дундаж нас: 39.8±9.3) хамрагдсан. Элэгний фиброзын зэргийг хатгалтын бус аргуудаар тодорхойлсон дүнг Хүснэгт 1-д нэгтгэн харуулав. Судалгаанд хамрагдагсдын дундаж M2BPGi утга 2.18±1.43 COI, дундаж AAR оноо 0.88±0.45, дундаж APRI оноо 0.85±0.71, дундаж FIB-4 оноо 1.71±1.48 байв. Фиброскан шинжилгээний дундаж утга 12.0±1.48 кПа байв.

**Table 1. Test results**

Non-invasive methods of liver fibrosis	Results N=70
M2BPGi, COI, mean±standard deviation	2.18±1.43
AAR, mean±standard deviation	0.88±0.45
APRI, mean±standard deviation	0.85±0.71
FIB-4, mean±standard deviation	1.71±1.48
FibroScan, kPa	12.0±1.48

AAR- AST, ALT Ratio; APRI- AST Platelet Ration Index; COI-cut-off index; FIB-4-Fibrosis-4; M2BPGi -Mac-2 binding protein glycosylation isomer, kPa- kilo Pascal

Фиброскан шинжилгээгээр элэгний өөхлөлтийг шинжлэхэд 18 (25.7%) хүнд элэг өөхлөлтгүй буюу S0, 22 (31.4%) хүнд S1, 15 (21.4%) хүнд S2, 15 (21.4%) хүнд S3 зэргийн элэгний өөхлөлт илэрсэн.

Даамжирсан фиброз буюу дунд, хүнд зэргийн фиброз илэрсэн байдлыг Хүснэгт 2-д харуулав. AAR оноогоор даамжирсан фиброз 25.7%, APRI ба FIB-4 оноогоор 38.6%-д илэрсэн.

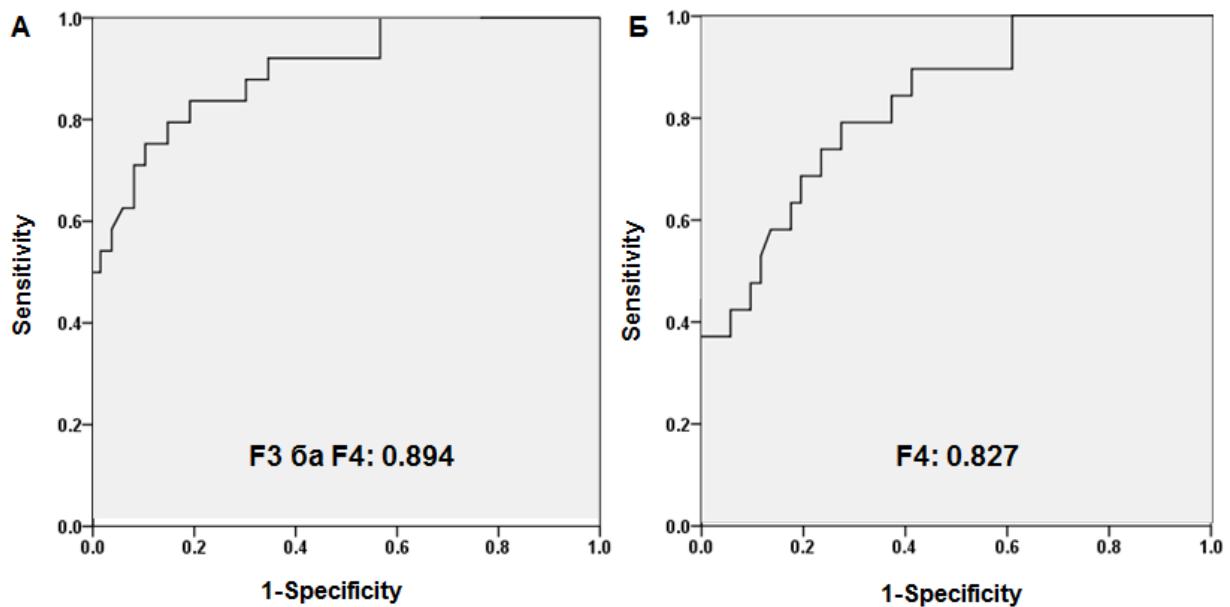
**Table 2. Determination of advanced fibrosis**

Non-invasive methods of liver fibrosis	Results n (%)
M2BPGi >2 COI	29 (41.4%)
M2BPGi >2.2 COI	25 (35.7%)
AAR>1.0	18 (25.7%)
APRI>0.7	27 (38.6%)
FIB-4 >1.45	27 (38.6%)
FibroScan, F3-4	24 (34.4%)

AAR- AST, ALT Ratio; APRI- AST Platelet Ration Index; COI–cut-off index; FIB-4- Fibrosis-4; M2BPGi Mac-2 binding protein glycosylation isomer

M2BPGi–ийн босго утгыг 2 COI гэж тооцоход даамжирсан фиброз 41.4%-д илэрсэн ба энэхүү босгыг 2.2 COI болгоход 35.7%-д даамжирсан фиброз илэрч байв. Харин фиброскан шинжилгээний босгыг АлАТхэвийн өвчтөнд 9кПа, АлАТ ихэссэн өвчтөнд 11кПа гэж үзэхэд 34.4%-д даамжирсан фиброз илэрч байв. Фиброскан шинжилгээгээр элэгний цирроз (АлАТ хэвийн өвчтөнд 12 кПа, АлАТ ихэссэн өвчтөнд 13.5кПа-аас дээш) 19 өвчтөнд буюу 27.1%-д илэрч байв.

Фиброскан шинжилгээтэй харьцуулахад ийлдэст M2BPGi тодорхойлох шинжилгээний AUROC утга элэгний циррозтой үед 0.827, даамжирсан фиброзийн үед 0.894 байв (Зураг 1).



**Picture 1. AUROC curve of serum M2BPGi level for predication of advanced fibrosis (A) and liver cirrhosis (B)**

### Хэлцэмж

ДВХ-тай өвчтөнүүдэд элэгний фиброзийн зэргийг хатгалтын бус аргаар тодорхойлсонд энэхүү судалгааны шинэлэг болно.

Элэгний даамжирсан фиброзийг илрүүлэх ийлдсийн M2BPGi шинжилгээний босго утга элэгний архаг эмгэгийн үед харилцан адилгүй байдгийг судлан тогтоожээ. Ishii нарын ВВХ-тай 189 хүнд элэгний биопси ба бусад аргуудыг харьцуулсан судалгаагаар M2BPGi–ийн

даамжирсан фиброзийг илрүүлэх босго 1.4 COI үед AUROC утга 0.77 байв [17]. Аутоиммун элэгний үрэвсэлтэй 84 өвчтөнд хийсэн судалгаагаар даамжирсан фиброзийг илрүүлэх M2BPGi–ийн босго утга 3.3 COI үед AUROC утга 0.747 байв [18]. Umemura Т нарын анхдагч хатингарт холангиттай 303 өвчтөнд хийсэн судалгаагаар даамжирсан фиброзийг илрүүлэх M2BPGi–ийн босго утга 1.4 COI үед AUROC утга 0.933 байв [19]. Харин элэгний С вирүст гепатиттай 707 хүнд хийсэн судалгаагаар

элэгний даамжирсан фиброзийг илрүүлэх M2BPGi шинжилгээний босго 3.3 COI байсан ба энэхүү судалгаанд AUROC утгын тооцоолол хийгдээгүй юм [14]. Бид анх удаа DBX-тай өвчтөнд M2BPGi уургийг судалсан. DBX-тай өвчтөнд даамжирсан фиброзийг илрүүлэх M2BPGi шинжилгээний босгыг 2 COI гэж үзвэл судалгаанд хамрагдагсдын 41.4%-д, босго утгыг 2.2 болгоход судалгаанд хамрагдагсдын 35.7%-д даамжирсан фиброз илэрч байв.

Хатгалтын бус шууд бус аргууд болох AAR, APRI, FIB4 аргуудын хувьд даамжирсан фиброзийг илрүүлэх босго оноог судлан тогтоосон байдаг. C вирүст гепатиттай өвчтөнүүдэд APRI оноог тооцоолсон судалгаагаар босго оноог 0.7 гэж үзэхэд мэдрэг байдал 77%, өвөрмөц чанар 72% байв [20]. FIB-4 үнэлгээг архины бус шалтгаант элэг өөхлөлтийн үед судласан үнэлгээгээр босго оноог <1.45 үед даамжирсан фиброзгүй магадлал 90% гэж үздэг [21]. Харин AAR >1 үед элэгний цирроз үүссэн байх боломжтой гэж үздэг [22].

Бидний судалгаагаар AAR утгаар 25.7%, APRI ба FIB-4 үзүүлэлтээр 38.6%-д элэгний даамжирсан фиброз илэрсэн.

VBX-тай өвчтөнүүдэд хийсэн судалгаагаар даамжирсан фиброзийг оношлох AAR-ийн AUROC утга 0.54, APRI-ийн AUROC утга 0.75, FIB-4 онооны AUROC утга 0.76 байсан [17]. 2017 онд АНУ-д C вирүст гепатиттай 701, дан VBX-тай 240, DBX-тай 62 нийт 1001 өвчөнд хийсэн судалгаагаар AAR, APRI, FIB-4 зэрэг шууд бус маркеруудыг элэгний биопсийн шинжилгээтэй харьцуулан судлахад даамжирсан фиброзийг илрүүлэх AAR-ийн AUROC утга C вирүст гепатиттай үед 0.71, VBX-тай үед 0.71, DBX-тай үед 0.63 байв. Харин APRI-ийн AUROC утга C вирүст гепатиттай үед 0.84, VBX-тай үед 0.73, DBX-тай үед 0.68 байсан бол FIB-4 онооны AUROC утга C вирүст гепатиттай үед 0.86, VBX-тай үед 0.81, DBX-тай үед 0.7 байв [23]. Мөн Германы NIDIT судалгаанаас DBX-тай 100 өвчтөнд элэгний фиброзын зэргийг тогтоох шууд бус маркеруудыг элэгний биопсийн шинжилгээтэй харьцуулан судлахад даамжирсан фиброзийг илрүүлэх AAR –ийн AUROC 0.62, APRI-ийн AUROC утга 0.55, FIB-4 онооны AUROC утга 0.65 буюу эдгээр маркеруудын элэгний фиброзын зэргийг тодорхойлох чадамж хангалтгүй байв [24].

Фиброскан шинжилгээний утгыг B, C вирүст гепатит, архи ба өөхлөлтийн шалтгаант элэгний архаг эмгэгийн үед илүүтэй судлан тогтоосон

байдаг. Жишээ нь VBX-тай өвчөнд даамжирсан фиброзийг илрүүлэх босго АлАТ хэвийн өвтөнд 9кПа, АлАТ ихэссэн өвчтөнд 11кПа, C вирүст гепатиттай үед 9.5 кПа, элэг өөхлөх эмгэгийн үед 10 кПа, C вирүст гепатит ба ХДХВ халдвар хавсарсан үед 11кПа байв [25-28]. DBX-тай өвчтөнүүдэд фиброскан шинжилгээгээр элэгний фиброзын зэргийн босго утгыг тогтоосон судалгаа хараахан хийгдээгүй байна. Бид даамжирсан фиброзийг илрүүлэх фиброскан шинжилгээний босгыг VBX-тай өвчтөнүүдтэй адил АлАТхэвийн өвчтөнд 9кПа, АлАТ ихэссэн өвчтөнд 11кПа гэж үзэхэд 34.4%-д даамжирсан фиброз илэрч байв.

Фиброскан ба ийлдсийн M2BPGi шинжилгээг харьцуулсан судалгаа харьцангуй цөөн хийгдсэн байдаг. Хонгконгийн 240 VBX-тай өвчтөнд хийсэн судалгаанд M2BPGi шинжилгээний даамжирсан фиброзийг илрүүлэх AUROC утга 0.754 байв [29]. DBX-тай өвчтөнүүдэд хийгдсэн ижил төрлийн судалгаа одоогоор алга байна. Бидний судалгаагаар фиброскан шинжилгээтэй харьцуулахад ийлдсийн M2BPGi шинжилгээний элэгний даамжирсан фиброзийг илрүүлэх AUROC утга 0.894 байлаа.

Элэгний фиброзын зэргийг тогтооход элэгний биопсийн шинжилгээг хийгээгүй нь энэхүү судалгааны нэг сул тал болж байна. Цаашид DBX-тай өвчтөнүүдэд дээрх шууд ба шууд бус хатгалтын бус аргуудыг биопсийн шинжилгээтэй харьцуулж судлах шаардлага урган гарч байна.

#### Дүгнэлт:

1. DBX-ийн үед AAR, APRI, FIB-4 зэрэг ийлдсийн шууд бус аргуудын даамжирсан фиброзийг илрүүлэх чадамж хангалтгүй байна.
2. DBX-ийн үед фиброскан шинжилгээтэй харьцуулахад ийлдсийн M2BPGi шинжилгээний элэгний даамжирсан фиброзийг илрүүлэх AUROC утга 0.894 байв.

#### Талархал

Эрдэм шинжилгээний ажлын хийхэд гүн туслалцаа үзүүлсэн Sysmex корпораци, Анагаахын Шинжлэх Ухаан Үндэсний Их Сургуулийн Нэгдсэн Эмнэлгийн лабораторийн тасгийн хамт олон, Мөнгөн гүүр эмнэлгийн дотрын тасгийн хамт олонд талархсанаа илэрхийлье.

**Ном зүй**

1. Inoue J, Takahashi M, Nishizawa T, Narantuya L, Sakuma M, Kagawa Y et al. High prevalence of hepatitis delta virus infection detectable by enzyme immunoassay among apparently healthy individuals in Mongolia. *J Med Virol* 2005; 76: 333-340.
2. Baatarxuu O, Kim do Y, Ahn SH, Nymadawa P, Dahgwahdorj Y, Shagdarsuren M et al. Prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus among apparently healthy individuals in Mongolia: a population-based nationwide study. *Liver Int* 2008; 28: 1389-1395.
3. Chen X, Oidovsambuu O, Liu P, Grosely R, Elazar M, Winn VD et al. A novel quantitative microarray antibody capture assay identifies an extremely high hepatitis delta virus prevalence among hepatitis B virus-infected mongolians. *Hepatology* 2017; 66: 1739-1749.
4. Oyunsuren T, Kurbanov F, Tanaka Y, Elkady A, Sanduijav R, Khajidsuren O et al. High frequency of hepatocellular carcinoma in Mongolia; association with mono-, or co-infection with hepatitis C, B, and delta viruses. *J Med Virol* 2006; 78: 1688-1695.
5. Friedman SL. Liver fibrosis - from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S38-53.
6. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669.
7. Baranova A, Lal P, Biredinc A, Younossi ZM. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 11-91.
8. Sebastiani G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3682-3694.
9. West J, Card TR. Reduced mortality rates following elective percutaneous liver biopsies. *Gastroenterol* 2010; 139: 1230-1237.
10. Goodman Z. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2007; 47: 598-607.
11. WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015; 25-32.
12. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560-1599.
13. Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, Ito K, Matsuda A, Sekiya S et al. A serum "sweet-doughnut" protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis. *Sci Rep* 2013; 3: 15.
14. Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A et al. Elevated serum levels of Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. *Hepatology* 2014; 60: 1563-1570.
15. Abe M, Miyake T, Kuno A, Imai Y, Sawai Y, Hino K et al. Association between Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2014; 50: 776-784.
16. Horowitz JM, Venkatesh SK, Ehman RL, Jhaveri K, Kamath P, Ohliger MA et al. Evaluation of hepatic fibrosis: a review from the society of abdominal radiology disease focus panel. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42: 2037-2053.
17. Ishii A, Nishikawa H, Enomoto H, Iwata Y, Kishino K, Shimono Y et al. Clinical implication of serum Wisteria floribunda Agglutinin-Positive Mac-2-binding protein in treatment naive chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2016; 17: 1500-1506.
18. Nishikawa H, Enomoto H, Iwata Y, Hasegawa K, Nakano C, Takata R et al. Clinical significance of serum Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2-binding protein level and high-sensitivity C-reactive protein concentration in autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* 2016; 46: 613-621.
19. Umemura T, Joshita S, Sekiguchi T, Usami Y, Shibata S, Kimura T, Komatsu M, Matsumoto A, Ota M and Tanaka E: Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein level predicts liver fibrosis and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 857-864.
20. Lin Z-H, Xin Y-N, Dong Q-J, Wang Q, Jiang X-J, Zhan S-H et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology* 2011; 53: 726-736.

21. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-1325.
22. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 95: 734-739.
23. Takyar V, Surana P, Kleiner DE, Wilkins K, Hoofnagle JH, Liang TJ et al. Noninvasive markers for staging fibrosis in chronic delta hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 127-138.
24. Lutterkort GL, Wranke A, Yurdaydin C, Budde E, Westphal M, Lichtinghagen R et al. Non-invasive fibrosis score for hepatitis delta. *Liver Int* 2017; 37: 196-204.
25. Yu JH, Lee JI. Current role of transient elastography in the management of chronic hepatitis B patients. *Ultrasonography* 2017; 36: 86-94.
26. Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2589-2600.
27. Mueller S, Seitz HK, Rausch V. Non-invasive diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14626-14641.
28. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 454-462.
29. Mak LY, Wong DK, Seto WK, Ning Q, Cheung KS, Fung J et al. Correlation of serum Mac-2-binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) and liver stiffness in chronic hepatitis B infection. *Hepatol Int* 2019; 13: 148-156.

*Танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:  
Анагаах ухааны доктор, профессор  
О.Баатархүү*