

ЭМНЭЛЗҮЙ

С вирусийн шалтгаант архаг хепатиттай өвчтөнд бөөрний үйл ажиллагааны алдагдлыг илрүүлэх нь

Гантогтох Д.^{1,3}, Батсүх Б.², Батболд Б.¹, Бурмаажав Б.³

¹Т.Шагдарсүрэнгийн нэрэмжит Анагаах ухааны хүрээлэн, АШУУИС

²Халдварт өвчин судлалын үндэсний төв

³"Ач" анагаах ухааны их сургууль gantogtokh.ims@mnums.edu.mn, 976-89986309

Abstract

Assessment of renal function in chronic hepatitis C patients

Gantogtokh D.^{1,3}, Batsukh B.², Batbold B.¹, Burmaajaw B.³

¹Institute of Medical Sciences

²National Center for Communicable Diseases

³"Ach" Medical University e-mail: gantogtokh.ims@mnums.edu.mn

Background

The association between hepatitis C virus (HCV) infection and chronic kidney disease (CKD) still remains controversial. We aimed to investigate whether HCV really affects renal function, and to analyze the association between clinical effects of CHC and decreased kidney function (assessed by glomerular filtration rate (eGFR) level).

Aim

Study of renal dysfunction in chronic hepatitis C virus infection

Materials and Methods

An estimated 222 patients with HCV infection and 222 age- and sex-matched community-based control individuals without HCV were enrolled (1:1, case and control ratio) in this study between from June 2022 to March 2023. We used the modification of diet in renal diseases to calculate eGFR. This study was approved by the review board of the Ethics Subcommittee of Ach Medical University and followed the Declaration of Helsinki. All statistical analysis was performed with SPSS version 26.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), and a P value < 0.05 was considered statistically significant. Continuous variables were presented as mean ± standard deviation, while categorical data was represented as numbers and percentages. Independent t-tests were used to compare the differences in parametric variables. The Mann-Whitney U test was performed to compare the follow-up period. Pearson's chi-squared and Fisher's exact tests were used to compare categorical variables. Multivariate logistic regression was used to identify the risk factors associated with recurrence.

Results

The median age of the respondents was 40 (range 21-70). In the case group, the speed of hanging judgment was 105.3±24.5, and in the control group, it was 118.7±18.5, which was a statistically significant difference (p<0.05, p<0.05). It was observed that the rate of filtration of the renal is below 90 or the loss of renal function increases with age (47.50±9.3 vs 40.21±11.1; p<0.01). In order to reduce the effect of age, when evaluating the renal function of participants over 45 years of age in the case-control group, the HCV was 99.69 in the case group and 111.05 in the control group, although there was an age effect on the decline in HCV in both groups, but it decreased more in the HCV-infected group. When comparing two groups (<3.25, >3.25) with liver fibrosis degree above and below 3.25, the higher degree of fibrosis affects the decrease in the rate of hepatic filtration

(112.92±19.8 vs 105.23±27.1; $p<0.01$). The proportion of cryoglobulinemia was high when renal dysfunction was beginning or when the GFR was below 90 (<90). Logistic regression analysis showed that cryoglobulinemia had the greatest influence on the decrease in glomerular filtration rate (OR 4.22, 95% CI 1.97-9.00, $p<0.05$). The relationship between age and the decline in hanging judgment speed was statistically significant and directly moderate ($r=0.95$, $p=0.009$). On the other hand, there is a statistical relationship between gender and the decrease in the speed of hanging judgment, with a probable and weak correlation ($r=0.07$, $p=0.01$).

Conclusion: Our study found that the patients with HCV infection are associated with a low eGFR compared with non-HCV-infected patients. This association is consistent in age, gender, cryoglobulinemia and liver fibrosis patients.

Keywords: hepatitis C virus infection, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, liver cirrhosis, clinical relevance

Рр.3-13, Tables 5, Figures 3, References 30

Үндэслэл

Манай улсын харьцангуй эрүүл хүн амын дунд хийсэн судалгаагаар (2017) хепатит С вирусийн (ХСВ) халдварын тархалт 8.5% байгаа нь тус халдварын өндөр тархалттай улс оронд тооцогддог [1]. ХСВ-ийн халдварын үед дан ганц элэгний үрэвсэл үүсэхээс гадна бусад эрхтэн тогтолцооны талаас эмгэг өөрчлөлт илэрдэг талаар судалгаануудад дурьдаж байна [2]. Тухайлбал, Америкийн нэгдсэн улсад ХСВ-ийн халдвартай өвчтөн бөөрний диализэд орох нь их байгаа талаар судалжээ. Нийт хүн амын дундажтай харьцуулахад, ХСВ-ийн халдвартай өвчтөн диализэд орох давтамж 7-8 дахин өндөр байна. Энэ нь ХСВ-ийн халдвар бөөрний эмгэг, цаашлаад бөөрний архаг дутагдалд хүргэдэг байж болзошгүйг харуулж байгаа юм. ХСВ-ийн шалтгаант бөөрний эмгэгүүдээс хамгийн түгээмэл тохиолддог нь мембранопротрофиератив гломерулонефрит (МППН) ба мембраны нефропати юм. ХСВ-ийн халдварын үед шээсээр уураг ялгарах шинж (протейнури) илэрч байгааг судлан тогтоосон ч энэ нь бөөрний түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурдад нөлөөлөх эсэхийг судлахад үр дүнгүүд харилцан адилгүй байна. ХСВ-ийн генотип, идэвхжил болон бусад нөлөөлөх хүчин зүйлийн улмаас судалгааны үр дүн ялгаатай байж болох юм [3, 4]. ХСВ-ийн элэгний бус шинж тэмдгүүдээс хамгийн түгээмэл тохиолддог нь криоглобулинеми юм. Криоглобулинеми хэмээх ойлголт нь цусанд нэг болон хэд хэдэн төрлийн иммуноглобулинуудын нэгдэл 37C-аас доош температурт тунадасжиж эмнэлзүйд гурвал шинж тэмдгээр илэрдэг эмгэгийг хэлнэ [5]. Криоглобулинемийн тунадасын найрлагыг судалж үзвэл үйл ажиллагаагүй иммуноглобулин М, G, элэгний С вирусийн эсрэг эсрэг бие, ревматоид хүчин зүйлс, С идэвхит уургууд C3, C4 уургууд мөн дархан бүрдэл агуулагддаг. Эмнэлзүйн шинж илрээгүй боловч цусны ийлдэст криоглобулинемийн тунадас үүссэн байдаг учир уг эмгэгийн үнэн бодит тархалтыг тогтооход хүндрэлтэй байдаг. Иймээс вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэлтэй өвчтөн бүрийн цусанд криоглобулинемиг тодорхойлох шаардлагатай ба зарим гадны судалгаанд криоглобулинемитай өвчтөнүүдэд эмнэлзүйн шинж тэмдэг хүнд явагдаж эмчилгээнд үр дүн муутай байгааг мэдээлсээр байна [6].

Манай оронд төдийгүй дэлхий дахинд бөөрний архаг өвчин (БАӨ)-ий тархалт нэмэгдэн түүний эцсийн шат болох бөөрний архаг дутагдлын тохиолдол жил ирэх тусам эрчтэй өсч дэлхий нийтийн нийгмийн эрүүл мэндийн тулгамдсан асуудлын нэг болоод байна. Уг өвчин нь түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд (ТШХ) буурах, эсвэл шээсэнд альбумин илэрсэнээр оношлогддог [7]. ТШХ нь бөөрний ажиллах чадварыг тодорхойлдог шалгуур бөгөөд нэг минутанд бөөрөөр дамжин өнгөрөх цусны эзэлхүүн юм [8]. ТШХ-ыг тооцоолох нь оношилгооны шалгуур ангилалд тулгуурлан БАӨ-ийг үнэлэх стандарт арга төдийгүй шээсэн дэх уургийн хэмжээнээс үл хамааран бөөрний өвчний таван үе шатыг тодорхойлдог [9]. Манай оронд ХСВ-ийн архаг халдварын үед бусад эрхтэн тогтолцооны талаас илрэх эмгэгүүдийн талаар судалгааны ажил хомс байгаа бөгөөд гадаадын эрдэмтэд уг эмгэгийн шалтгаан, эмгэг жамын талаарх судалгаанд ихээхэн анхаарал хандуулж байгаа энэ үед бид өөрийн орондоо энэхүү судалгааны ажлыг хийх хэрэгцээ шаардлага тулгарсаар байна.

Зорилго

Хепатит С вирусийн архаг халдварын үед бөөрний үйл ажиллагааны алдагдлыг судлах

Зорилт:

1. ХСВ-ийн архаг халдвартай ба халдваргүй оролцогчдын бөөрний үйл ажиллагааг үнэлэх
2. ХСВ-ийн архаг халдварын үед элэгний фиброзын явц ба бөөрний эмгэгийн хоорондын хамаарлыг судлах
3. ХСВ-ийн архаг халдварын үед бөөрний түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд буурахад нөлөөлөх хүчин зүйлсийг тодорхойлох

Материал, арга зүй

Судалгааг 2022 оны 6 дугаар сарын 01-нээс 2023 оны 3 дугаар сарын 01 хүртэлх хугацаанд, тохиолдол-хяналтын загвараар хийж гүйцэтгэсэн. Судалгааны тохиолдлын бүлэгт ХӨСҮТ-ийн насанд хүрэгчдийн хепатитийн тасаг, УГТЭ-ийн ХБЭСТасагт хепатит С вирусийн архаг халдвараар хэвтэн эмчлүүлсэн 111, хяналтын бүлэгт харьцангуй эрүүл 111 нийт 222 хүнийг бүлэг хооронд нас (± 1), хүйс ижилсүүлэн хамруулсан. Жирэмсэн, 18-аас доош настай, ХСВ-ийн эсрэг эмчилгээ хийлгэсэн, бөөрний архаг өвчин, артерийн гипертензи, чихрийн шижин оношлогдсон тохиолдлуудыг судалгаанаас хассан. Судалгаанд оролцогчдын захын венийн судаснаас 8 мл цусыг халдвар хамгааллын дүрмийг баримтлан нэг удаагийн вакуумтейнер ашиглан авсан. Цусны дээжийг 2 цагийн дотор 1 минутад 2000 грт эргэлттэй центрифугээр 37С хэмд 10 минут эргүүлж, дүрст элементүүдийг ялгаж улмаар ийлдсийн дээжийг +4С хэмийн хөргөгчинд 7 хоног хадгалсаны дараа криоглобулины тунадас үүссэн байдлыг үнэлэв. Криоглобулины тунадас үүссэн дээжийг тасалгааны температурт 30 минут байлгахад тунадас хайлж байвал криоглобулинеми гэж тодорхойлсон.

Асуумж үзлэг. Судалгаанд хамрагдагсад эрхтэн тогтолцооны үзлэг хийж, артерийн даралт, биеийн жингийн индексийг тодорхойллоо. Элэгний фиброзын зэргийг FIB4, APRI аргаар үнэлэв. Түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурдыг бөөрний архаг өвчний (БАӨ) эпидемиологийн тэгшитгэл ашиглан тодорхойлж БАӨ-ний 5 үе шатад ангилав. Креатинины клиренсийг Кокрофт-Голтын томъёогоор тооцов.

Лабораторийн шинжилгээ. Судалгаанд хамрагдагсдын өвчний түүх болон эмчлүүлэгчийн картан дэх цус, шээс, биохимийн шинжилгээний хариуг тэмдэглэн хөтлөх карт ашиглав. Элэгний өөхжилтийн зэргийг Ц.Бадамсэдийн шалгуураар дүрс оношилгооны эмч үнэлсэн. Цусан дахь нийт холестерин, БНЛП, ИНЛП, триглицеридыг биохимийн шинжилгээнд тодорхойлуулсан оролцогчийн мэдээллийг нэгтгэж дүгнэв: нийт холестерин 5.18-6.19 ммоль/л (200-239мг/дл) ихэссэн, ИНЛП эрэгтэйд 1.04 ммоль/л (<40мг/д), эмэгтэйд 1.30 ммоль/л (<50мг/дл) багассан, БНЛП 3.37-4.12 ммоль/л (130-159 мг/дл) ихэссэн, триглицерид 2.26-5.64 ммоль/л (200-499мг/дл) ихэссэн буюу гиперлипидемитэй гэж тодорхойлов.

Судалгааны ёс зүй. Асуудлыг “Ач” анагаах ухааны их сургуулийн Анагаах Ухааны Ёс зүйн салбарын хороогоор хэлэлцүүлж, судалгааг хийх зөвшөөрөл авсан.

Статистик боловсруулалт. Судалгааны үр дүнгийн боловсруулалтыг SPSS 26.0 программ ашиглан хийж таамаглалыг үл хамааралт Т тест, Хи квадрат тест ашиглаж шалгасан. Бүлгүүдийн ялгаа $p < 0.05$ бол статистикийн ач холбогдолтой гэж үзлээ.

Үр дүн

Судалгаанд оролцогчдын медиан нас 40, хоёр бүлгийн бүх хүмүүс нас болон хүйсийн хувьд ижил байсан (нас: 40 ± 11.1 ; эрэгтэй хүний тоо: 45). Хепатит С вирусийн халдвартай бүлэгт түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд, креатинины клиренс хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байлаа ($p < 0.005$, $p < 0.05$). Хепатит С вирусийн халдвар нь доорх хүчин зүйлстэй хамааралтай байсан. Үүнд: протромбины хугацаа уртсах (13.4 ± 2.2 vs 9.5 ± 5.3 ; $p < 0.001$), билирубины хэмжээ нэмэгдэх (94.1 ± 86.2 vs 14.06 ± 34.6 ; $p < 0.001$), АсАТ-н хэмжээ нэмэгдэх (500.6 ± 517.0 vs 41.7 ± 55.0 ; $p < 0.001$), АлАТ-н хэмжээ нэмэгдэх (764.4 ± 724.6 vs 39.6 ± 46.1 ; $p < 0.001$), мочевины хэмжээ буурах (3.2 ± 1.7 vs 6.4 ± 6.8 ; $p < 0.01$). Элэгний фиброзын зэргийн оноо тохиолдлын бүлгийг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад өндөр байна (5.1 ± 5.7 vs 0.8 ± 2.0 ; $p < 0.001$) (Хүснэгт 1).

Table 1. Baseline characteristics of all subjects (age-and sex-matched)

Characteristics	Total (n=222)	CHC (n = 111)	Control (n = 111)	p value
Age, mean (SD)	40.75±11.1	40.71±11.1	40.78±11.2	0.962
Female gender, n (%)	171 (76.7%)	86 (50.3%)	85 (49.7%)	0.873
BMI, mean (SD)	26.07 (4.8)	25.42 (4.0)	26.73 (5.4)	0.045
Platelet count, mean (SD)	254.4±69.3	257.6±72.2	251.2±66.6	0.490
Prothrombin time, sec	11.3±4.6	13.4±2.2	9.5±5.3	0.001
BIL, mean (SD)	65.2±81.5	94.1±86.2	14.06±34.6	0.001
AST, mean (SD)	275.4±435.7	500.6±517.0	41.7±55.06	0.001
ALT, mean (SD)	410.4±632.5	764.4±724.6	39.6±46.1	0.001
ALP, mean (SD)	185.3±123.6	193.7±124.4	90.4±59.9	0.016
GGT, mean (SD)	223.9±194.7	237.5±194.7	36.4±20.0	0.045
Creatinine (mmol/L)	56.2±18.1	57.0±17.6	55.6±18.5	0.642
Urea (mmol/L)	4.9±5.2	3.2±1.7	6.4±6.8	0.001
Cholesterol, mean (SD)	4.32±1.01	4.1±0.8	5.7±0.9	0.001
Triglycerides, mean (SD)	1.5±0.6	1.62±0.8	1.45±0.4	0.772
LDC, mean (SD)	2.6±1.5	1.6±0.2	4.3±1.0	0.155
eGFR, mean (SD)	112.8±22.3	105.3±24.5	118.7±18.5	0.001
CrCL, mean (SD)	1.7±1.1	1.5±0.6	1.8±1.3	0.001
FIB4 (SD)	2.4±3.3	2.9±2.9	1.9±3.7	0.001
APRI (SD)	3.02±4.7	5.1±5.7	0.8±2.0	0.001

Values are presented as mean (SD) or proportions. Continuous and categorical variables were analyzed using the t test and Chi-squared test to compare the CHC and control groups. ALT=alanine aminotransferase; APRI=AST to platelet ratio index; AST=aspartate aminotransferase; BIL=bilirubin; ALP=alkaline phosphatase; GGT=gamma-glutamyl transferase; BMI=body mass index; CHC=chronic hepatitis C; eGFR=estimated glomerular filtration rate; FIB4=Four indexes of fibrosis; LDC=low density lipoprotein cholesterol; CrCL=creatinine clearance

Түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурдаар 90-ээс дээш болон доош гэсэн хоёр бүлэгт (<90; >90) ангилахад насны медиан утга тохиолдлын бүлэгт 54.30 (8.9), хяналтын бүлэгт 52.30 (12.0) буюу статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байна ($p<0.05$, $p,0.05$) (Хүснэгт 2). Үүнээс харахад нас ахих тусам түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд буурч байна. Биеийн жингийн индексийн медиан тохиолдлын бүлэгт 24.48 (3.6), хяналтын бүлэгт 24.86 (0.2) буюу бүлэг хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байв. Харин ферритины медиан тохиолдлын бүлэгт 307.52 (250.1), хяналтын бүлэгт 427.45 (388.6) буюу хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад тохиолдлын бүлэгт илүү буурсан байв ($p<0.01$).

Table 2. Factors associated with a low eGFR (<90) in all study populations

Characteristics	eGFR<90	eGFR>90	p value
Age mean (SD)	54.30 (8.9)	52.30 (12.0)	0.048
Male gender, n (%)	5 (12.2%)	36 (87.8%)	0.824
Female gender, n (%)	13 (10.9%)	106 (89.1%)	
BMI mean (SD)	24.48 (3.6)	24.86 (3.5)	0.276
AST mean (SD)	106.09 (58.8)	96.68 (56.6)	0.146
ALT mean (SD)	155.19 (81.9)	160.85 (93.3)	0.505
ALP	22.74 (54.3)	13.31 (42.9)	0.071
Triglycerides mean (SD)	95.76 (48.1)	100.96 (45.5)	0.247
Cholesterol mean (SD)	169.74 (33.2)	164.56 (33.4)	0.106
HDLC	46.31 (15.3)	39.07 (11.6)	0.001
LDLC	100.29 (28.6)	101.15 (31.4)	0.438

Platelet mean (SD)	167.90 (61.7)	165.25 (52.2)	0.467
Creatinine (mmol/L)	114.75 (23.1)	85.18 (17.1)	0.001
Ferritin	307.52 (250.1)	427.45 (388.6)	0.001
FIB4	3.58 (2.9)	3.15 (3.0)	0.136
APRI	1.97 (1.5)	1.82 (1.6)	0.352
Fib1	0.93 (0.2)	0.93 (0.2)	0.870
Fib2	0.71 (0.4)	0.62 (0.4)	0.059
Fib3	0.30 (0.4)	0.26 (0.4)	0.343
Fib4	0.12 (0.3)	0.10 (0.3)	0.518
Steatosis33	(89.4%)	(10.6%)	0.429
Steatosis05	(86.7%)	(13.3%)	0.421
CryoG_num	(94.5%)	(5.5%)	0.001
Hyperlipidemia	(91.7%)	(8.3%)	0.489

Values are presented as mean (SD) or proportions. Continuous and categorical variables were analyzed using the t test and Chi-squared test to compare the CHC and control groups. ALT=alanine aminotransferase; APRI=AST to platelet ratio index; AST=aspartate aminotransferase; ALP=alkaline phosphatase; BMI=body mass index; CHC=chronic hepatitis C; eGFR=estimated glomerular filtration rate; FIB4=Four indexes of fibrosis; LDC=low density lipoprotein cholesterol. HLDC=high density lipoprotein cholesterol; Cryo=cryoglobulinemia;

Бид элэгний фиброзын зэрэг (3.58 ба 3.15, $p=0.136$), элэгний өөжжилтийн зэрэг 42 (89.4%) ба 5 (10.6%), $p=0.429$), гиперлипидеми 33 (91.7%) ба 3 (8.3%), $p=0.489$) хоёр бүлэгт зэргээр судлахад тохиолдол, хяналтын бүлгийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа илрээгүй. Криоглобулинемийн илэрсэн хувь түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд 90-ээс доош (<90) байгаа бүлэгт өндөр байна (94.5%) ба (5.5%), $p=0.01$) (Хүснэгт 2).

Бид тохиолдол-хяналтын бүлгийн 45 дээш насны оролцогчдын бөөрний үйл ажиллагааг үнэлэхэд түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд тохиолдлын бүлэгт 99.69 (23.8), хяналтын бүлэгт 111.05 (16.7) буюу хоёр бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв ($p<0.01$). Харин креатинины клиренс тохиолдлын бүлэгт 1.59 (0.7), хяналтын бүлэгт 1.81 (1.7) байгаа нь хоёр бүлгийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байлаа. Тохиолдол-хяналтын хоёр бүлэгт түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд буурахад насны нөлөөлөл байгаа ч тохиолдлын бүлэгт илүү буурсан байна. Элэгний фиброзын зэрэг тохиолдол-хяналтын бүлэгт хир ялгаатай байгааг хүснэгт 3-т үзүүлээ (Хүснэгт 3)

Table 3. Baseline characteristics of the case-control group over 45 years of age

Characteristics	CHC (age >45 years)	Control (age >45 years)	P value
BMI, mean (SD)	27.03 (3.4)	28.72 (5.4)	0.077
AST, mean (SD)	513.93 (514.4)	46.24 (54.6)	0.001
ALT, mean (SD)	813.08 (754.3)	39.71 (39.2)	0.001
Prothrombin time, sec	13.69 (1.9)	9.21 (5.7)	0.001
Creatinine (mmol/L)	56.50 (17.1)	57.49 (17.8)	0.810
eGFR mean (SD)	99.69 (23.8)	111.05 (16.7)	0.021
CrCL (SD)	1.59 (0.7)	1.81 (1.7)	0.476
FIB4 (SD)	4.17 (3.8)	2.30 (3.5)	0.020
APRI (SD)	4.99 (5.3)	1.27 (2.8)	0.001

Values are presented as mean (SD) or proportions. ALT=alanine aminotransferase; APRI=AST to platelet ratio index; AST=aspartate aminotransferase; BMI=body mass index; CHC=chronic hepatitis C; eGFR=estimated glomerular filtration rate; FIB4=Four indexes of fibrosis; CrCL=creatinine clearance

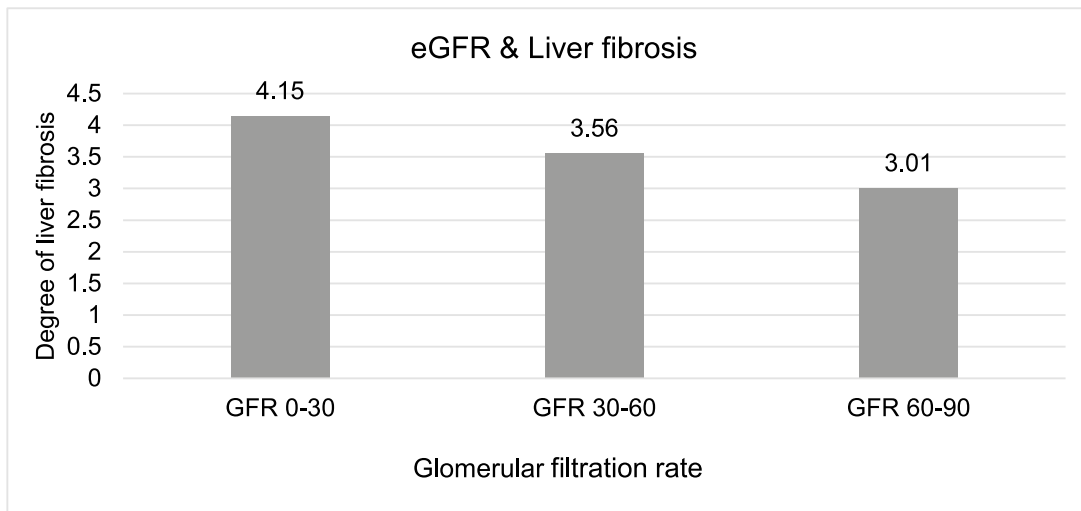
Элэгний фиброзын зэрэг 3.25-аас дээш тохиолдол-хяналтын бүлгийн оролцогчдыг нас, бөөрний үйл ажиллагааны байдлаар харьцуулж, үр дүнг Хүснэгт 4-т харууллаа.

Table 4. Classification of case-control groups according to the degree of liver fibrosis

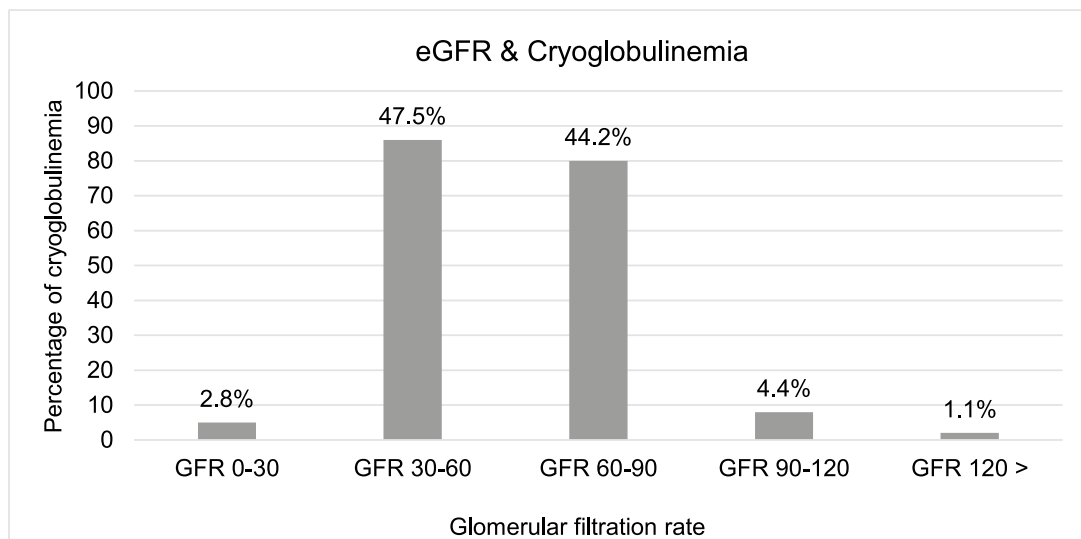
Characteristics	CHC (FIB4_3.25)	Control (FIB4_3.25)	P value
Age, mean (SD)	46.20 (9.9)	42.67 (12.3)	0.290
BMI, mean (SD)	25.99 (3.4)	27.72 (3.9)	0.121
eGFR mean (SD)	100.39 (28.6)	128.75 (27.2)	0.009
CrCL, (SD)	1.46 (0.5)	2.24 (2.0)	0.228
APRI (SD)	5.91 (5.5)	0.59 (1.0)	0.001

Values are presented as mean (SD) or proportions. APRI=AST to platelet ratio index; BMI=body mass index; CHC=chronic hepatitis C; eGFR=estimated glomerular filtration rate; FIB4=Four indexes of fibrosis; CrCL=creatinine clearance

Хүснэгт 4-ээс харахад тохиолдлын бүлэгт элэгний фиброзын зэрэг өндөр байгаа нь түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд буурахтай хамааралтай байв ($p < 0.01$). Харин хяналтын бүлэгт элэгний фиброзын зэрэг өндөр байсан ч түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд буурахад нөлөөлөхгүй байна (Хүснэгт 4).

**Figure 1. Correlation between glomerular filtration rate and degree of liver fibrosis**

Зураг 1-ээс харахад түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд буурах тусам элэгний фиброзын зэрэг нэмэгдэж байна (Зураг 1). Энэ нь гепатит С вирусийн халдвар нь бөөрний үйл ажиллагааны алдагдал цаашлаад бөөрний архаг дутагдалд хүргэдэг байж болзошгүйг харуулж байна.

**Figure 2. Correlation of glomerular filtration rate and cryoglobulinemia**

Зураг 2-оос харахад бөөрний үйл ажиллагааны алдагдал эхэлж байгаа бүлэгт буюу түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд 90-ээс доош (<90) болоход криоглобулинеми эзлэх хувь их байлаа. Энэ нь криоглобулинеми бөөрний үйл ажиллагаанд ялангуяа бөөрний түүдгэнцэрийн шүүх чадварыг тодорхой хэмжээнд алдагдуулдаг гэдгийг харуулж байна (Зураг 2).

Хепатит С вирусийн халдвартай өвчтөнд хэдэн эрсдэлт хүчин зүйл хавсарч илрэхээс хамаарч түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд өөрчлөгдөж байв. Тухайлбал, нэг юм уу гурван эрсдэлт хүчин зүйл хавсарч илрэхэд түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд 112.3 ба 101.0 мл/мин 1.73м² болж тус тус буурсан байлаа. Дөрвөн эрсдэлт хүчин зүйл хавсарч илрэхэд түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд 88.3 мл/мин 1.73м² болж буурч байна (Зураг 3).

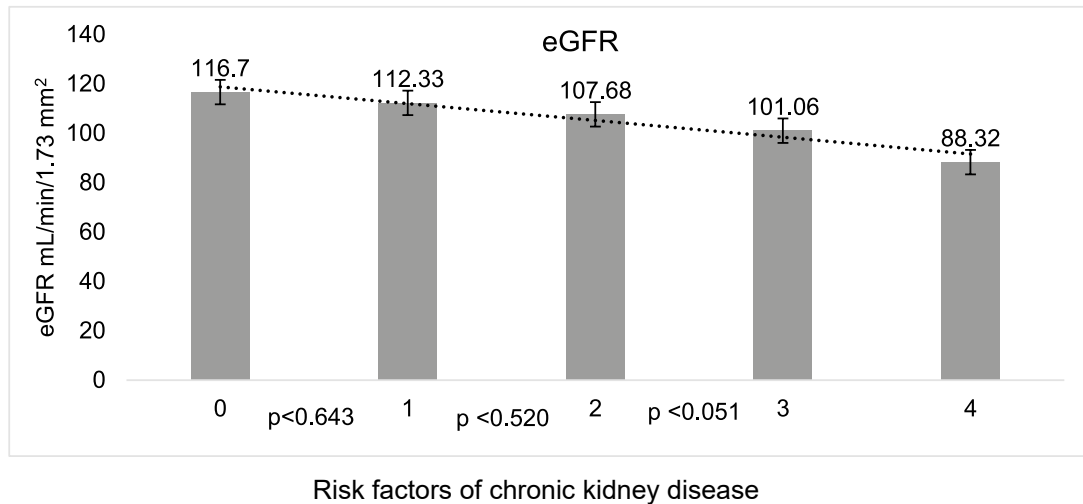


Figure 3. Combined effects of HCV with age, gender, BMI and liver fibrosis, and their association with eGFR

Логик регрессийн шинжилгээгээр түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд буурахад криоглобулинеми хамгийн их нөлөөлж байна (OR 4.22, 95% CI 1.97-9.00, p<0.05). Нас, түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд буурах хоорондын хамаарал статистик магадлал бүхий, шууд дунд хамааралтай (r=0.95, p=0.009) байлаа. Харин хүйс, түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд буурахад статистик хамаарал магадлал бүхий, сул хамааралтай (r=0.07, p=0.001) байна (Хүснэгт 5).

Table 5. Multivariate logistic regression analysis of factors associated with a low eGFR (<90 mL/min.1.73m²) in chronic HCV infected patients

eGFR	OR	95% CI	P
Cryoglobulinemia	4.22	1.97-9.00	p < 0.130
Age	0.95	0.93-0.99	0.009
Gender	0.07	0.03-0.17	0.001
Liver fibrosis	1.18	0.56-2.51	0.655
BMI	1.00	0.91-1.10	0.905

BMI=body mass index

Хэлцэмж

Энэхүү судалгаагаар бид Монгол улсын хүн амын дунд тархалт өндөр хепатит С вирусийн халдвартай хүмүүс дунд бөөрний үйл ажиллагааны алдагдлыг судаллаа. Манай судалгаанд нийт 222 хүн хамрагдсанаас 30.0% эрэгтэй, 77.0% эмэгтэй, судалгаанд хамрагдагсдын дундаж нас 40.7±11.1 байлаа. Тайваны эрдэмтэн Ч.Ван нарын хепатит С вирусийн халдвар болон бөөрний архаг өвчний эмнэлзүйн судалгаанд 306 хүн хамрагдсанаас эрэгтэй 31.4%, эмэгтэй 68.6%, судалгаанд хамрагсдын дундаж нас 64.1±14.9 байгаа нь бидний судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн хүйсийн байдалтай ойролцоо байсан буюу эмэгтэйчүүд давамгайлж байв. Харин судалгаанд хамрагдагсдын

дундаж нас манай судалгаанаас өндөр байна [10]. Бидний судалгаагаар ХСВ-ийн халдвартай буюу тохиолдлын бүлэгт түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд болон креатинины клиренс илүү буурсан, элэгний фиброзын зэрэг өндөр байгаа нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байсан. Түүнчлэн Ч.Ван нарын 2022 онд хийсэн тохиолдол хяналтын судалгаанд 2387 хүн хамрагдсан ба ТШХ <60 мл/мин/1.73м²-аас доош буурсан хувь ХСВ-тэй бүлэгт 23.9%, гепатитгүй бүлэгт 13.4% байсан [10]. Харин бидний судалгаанд ХСВ-тэй бүлэгт 19.8%, гепатитгүй бүлэгт 0% байгаа нь манай судалгаанд хамрагдагсдын тоо харьцангуй цөөн байгаатай холбоотой байж болох юм. ХСВ-ийн архаг халдвар БАӨ эсвэл бөөрний үйл ажиллагааны алдагдал үүсэхтэй хамааралтай байж болзошгүйг хэд хэдэн судалгаагаар таамагласан байна. Олон кохорт болон метанализ судалгаагаар ХСВ-ийн халдвартай хүмүүст БАӨ-өөр өвчлөх [11], бөөрний өвчний эцсийн шатад орох эрсдэл ХСВ-ийн халдваргүй өвчтөнүүдтэй харьцуулахад өндөр байгааг тогтоожээ [12].

Манай судалгаанд ХСВ-ийн халдвартай хамааралтай БАӨ-ний тохиолдол бусад судалгаануудтай харьцуулахад бага (жилд 1000 хүн тутмын 217.3) байсан нь БАӨ-ний тодорхойлолт, ХСВ-ийн халдварын тохиолдол, вирусийн генотипийн ялгаа зэргээр тайлбарлаж болох юм. Бидний судалгаанд ХСВ-ийн халдвар БАӨ-ний эрсдэлийг нэмэгдүүлж, ТШХ-ыг бууруулж байгаа үр дүн гарсан нь зарим судалгааны үр дүнтэй нийцэж байсан [13] боловч зарим судалгаануудтай тохирохгүй байна [14]. Зарим нэг агшингийн судалгаануудад [10] БАӨ-тэй өвчтөнүүдийн хоолны дэглэмийг өөрчлөх (MDRD) эсвэл бөөрний архаг өвчний тархалтын (СКD-EPI) тэгшитгэлийг ашиглан БАӨ-ний үе шатыг тогтоосон нь манай судалгааны аргачлалтай тохирч байсан. В.Лий нарын судалгаанд ХСВ-ийн халдвартай ба халдваргүй бүлэгт нас ахих тусам ТШХ буурч байгаа нь мэдэгдэхүйц ялгаа ажиглагдаагүй бол бидний судалгаанд 45 дээш насны тохиолдол-хяналтын бүлэгт ТШХ буурч байгаа нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байлаа ($p=0.01$) [15]. Манай судалгаанд ХСВ-ийн халдвартай хүмүүсийн дунд БАӨ-ний тархалт 19.8% байгаа нь Ж.Лее нарын 18.2% гэж мэдээлсэн үр дүнгээс өндөр байна [16]. Гэхдээ Ж.Лее нарын судалгаанд БАӨ-ний 1 ба 2 үе шатны өвчлөл өндөр, 3-аас дээш үе шатны өвчлөл бага байгаа нь бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байна. Өвчлөлийн тархалтад ажиглагдсан энэхүү ялгаатай байдлын шалтгааныг авч үзвэл манай судалгаанд хамрагдсан хүн амын дундаж нас залуу (40.7 ± 11.1), түүдгэнцэрийн шүүх чадамжийг тодорхойлох өөр аргачлалыг ашигласантай холбоотой байж болох юм. Бидний судалгаанд ХСВ-ийн халдвар бөөрний үйл ажиллагааг алдагдуулдаг болохыг зарим нотолгоогоор харуулж байна. Гэхдээ нас, хүйсийн ялгаатай байдал, ХСВ-ийн идэвхжил, элэгний фиброзын зэрэг, бодисын солилцооны хам шинж зэрэг хавсарсан хүчин зүйл бөөрний үйл ажиллагааны алдагдалд хэрхэн нөлөөлж байгааг цаашид нарийвчлан судлах шаардлагатай байна. Манай судалгаанд нас ахих тусам түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд буурч байгаа нь Хятадын эрдэмтэн В.И.Хуан нарын судалгааны үр дүнтэй дүйж байна. Хятадын судалгаанд [17] ХСВ-ийн халдвартай бүлэгт илүүдэл жинтэй хүмүүсийн эзлэх хувь хяналтын бүлгээс өндөр байна. Харин манай судалгааны тохиолдол-хяналтын бүлэгт БЖИ >25 дээш буюу илүүдэл жинтэй хүмүүсийн эзлэх хувь 2 бүлэгт ялгаагүй байсан. Манай оронд ХСВ-ийн халдварын элэгний бус шинж, ялангуяа вируст гепатитийн халдвар болон бөөрний архаг эмгэгийн хоорондын эмнэлзүйн хамаарлын талаарх судалгааны ажил ховор байна.

Манай судалгаанд ХСВ-ийн халдвартай бүлгийг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад АСАТ, АЛАТ-ын хэмжээ их, протромбины хугацаа урт, креатинин, триглицерид, шүлтлэг фосфатаза, билирубины хэмжээ их, мочевины хэмжээ бага байна. Түүнчлэн, ХСВ-ийн халдвартай бүлгийг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад БНЛП, холестеролын хэмжээ бага, триглицеридын хэмжээ их байгаа нь зарим судалгааны үр дүнтэй нийцэж байна [18,19]. Солонгосын улсын судалгаанд ХСВ-ийн халдвартай, түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд бага ($eGFR < 90$) хүмүүсийг ХСВ-ийн халдваргүй хүмүүстэй харьцуулахад бөөрний эмгэгийн сүүлийн шатанд орох магадлал 32% их байжээ [20]. Азийн хүн амын дунд хийсэн судалгаанд ХСВ-ийн халдвартай хүмүүсийн эрэгтэй, эмэгтэй хүйсийн харьцаа ижил байсан [21]. Тайваны Л.Суй нарын судалгаанд ХСВ-ийн халдвартай эрэгтэйчүүдэд бөөрний эмгэгийн сүүлийн шатны өвчлөл үүсэх эрсдэл эмэгтэйчүүдээс өндөр байгаа нь манай судалгааны үр дүнгээс ялгаатай байлаа. Энэ нь манай судалгаанд БАӨ-ний төгсгөлийн шатанд орсон өвчтөний тоо бага байсантай холбоотой байж болох юм [22]. Манай судалгаанд ХСВ-ийн халдвартай бүлгийн 41.1%-д криоглобулинеми илэрсэн бөгөөд криоглобулинеми илэрсэн хүмүүсийн дундаж нас 54 ± 10 байлаа. Бразилын эрдэмтэн Ф.А.Марина нарын криоглобулинеми эмнэлзүйн судалгаанд 100 хүн хамрагдсанаас 68% криоглобулинеми илэрсэн бөгөөд криоглобулинеми илэрсэн хүмүүсийн дундаж нас 59 ± 12 байгаа нь бидний судалгааны криоглобулинеми илэрсэн хүмүүсийн нас, криоглобулинеми

илэрсэн хувиас өндөр байна [23]. С.Ретамозо нарын судалгаанд криоглобулинеми васкулиттай 279 өвчтөн хамрагдсанаас 205 нь бөөрний архаг дутагдалд орсон байжээ. Манай судалгаанд хамрагдсан ХСВ-ийн халдвартай, криоглобулинеми илэрсэн хүмүүст криоглобулинемиийн васкулит илэрсэн тохиолдол байгаагүй [24].

Тайваний үндэсний хэмжээний кохорт судалгаанд 37.152 ХСВ-ийн халдвартай хүн хамрагдсан бөгөөд олон хувьсагчит регрессийн шинжилгээгээр пег-интерферон болон рибавирин эмчилгээ хийлгэсэн хүмүүсийг 8 жилийн хугацаанд дагаж судлахад төгсгөлийн шатанд орсон бөөрний архаг эмгэг үүсэх эрсдэл бага байжээ (HR 0.15; 95% CI 0.07-0.31; p 0.001) [25]. Манай судалгаанд ХСВ-ийн эсрэг эмчилгээ хийлгэсэн болон бөөрний үйл ажиллагааг дарангуйлж болохуйц эмийг удаан хугацаанд уусан хүмүүсийг судалгаанаас хассан. Учир нь ХСВ-ийн эсрэг эм бөөрний үйл ажиллагааг дарангуйлж болзошгүй юм. Гэхдээ ХСВ-ийн эсрэг (DAA-direct acting antiviral - вирусийн эсрэг шууд үйлдэлтэй эм) эмчилгээг удаан хугацаагаар хийх нь бөөрний үйл ажиллагаанд хэрхэн нөлөөлдөг талаар мэдээлэл хараахан байхгүй байна. Америкийн судлаач С.Лориен нар тохиолдол-хяналтын судалгааг 1999-2004 оны хооронд 39.574 ахмад дайчдын дунд хийжээ [14]. Уг судалгаагаар ХСВ-ийн халдвартай өвчтөний дунд бөөрний дутагдлын тархалт 6% байсан бол манай судалгаанд 1.6% байгаа нь бидний судалгааны дүнгээс өндөр байна. Мөн түүнчлэн ХСВ-ийн халдвартай бүлгийг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад элэгний үйл ажиллагаа алдагдах байдал нь бидний судалгааны үр дүнтэй ойролцоо байсан бол чихрийн шижин, цусны даралт ихсэх, титэм судасны эмгэгээр өвчлөх магадлал тохиолдлын бүлэгт өндөр байна [12]. Манай судалгаанд ХСВ-ийн халдварын тархалт дунд насны бүлэгт (45-55) хамгийн их байсан нь А.С.Курбонаво 2015 онд хийсэн судалгааны ХСВ-ийн халдвар 40-59 насныхны дунд тархалт өндөр байсан судалгааны үр дүнтэй ойролцоо байна [26]. М.Асрани нарын проспектив кохорт судалгаанд (n=167.569) ХСВ-ийн сөрөг өвчтөнүүдтэй харьцуулахад ХСВ-ийн халдвартай бүлэгт түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд бага байгаа нь бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байна [27]. Ф.Фабризи нарын метанализ судалгаанд ХСВ-ийн халдвар протейнуриг статистикийн хувьд бие даасан хамааралтай байгааг мэдээлсэн бөгөөд ХСВ-тэй өвчтөнүүдэд протейнури үүсэх эрсдэл 29% их байна [28]. Манай судалгаанд протейнурийг үнэлэх боломж байгаагүй. Мөн түүнчлэн зарим нэг агшингийн судалгаанд ХСВ-ийн халдвар ба протейнурийн хоорондын хамаарлыг судлахад ХСВ-тэй өвчтөнүүдэд протейнури халдваргүй хүмүүстэй харьцуулахад мэдэгдэхүйц өндөр байгааг тогтоожээ [29, 30].

Бидний судалгааны үр дүнгээс харахад түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд 120-оос доош болох буюу бөөрний үйл ажиллагааны алдагдал нас ахих тусам нэмэгдэж байгаа нь ажиглагдлаа. Насны нөлөөллийг багасгахын тулд тохиолдол-хяналтын бүлгийн 45-аас дээш насны оролцогчдын бөөрний үйл ажиллагааг үнэлэхэд түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд хепатит С вирусийн халдвартай бүлэгт 99.69, харьцангуй эрүүл бүлэгт 111.05 байгаа нь хоёр бүлэгт аль алинд түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд буурахад насны нөлөө байгаа ч ХСВ-ийн халдвартай бүлэгт илүү буурсан байгаа нь ХСВ-ийн халдвар бөөрний үйл ажиллагаа алдагдахад нөлөөлдөг байж болзошгүй юм. Харин 45-аас доош насны бүх хүмүүст бөөрний үйл ажиллагааг үнэлэхэд ХСВ-ийн халдвартай бүлэгт илүү буурсан бол, ХСВ-ийн халдваргүй бүлэгт түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд буурсан хүн байхгүй байна. Энэ нь харьцангуй залуу насны, ХСВ-ийн халдвартай хүмүүст ч бөөрний үйл ажиллагаа алдагдах эрсдэлтэйг харуулж байна. Цаашид ХСВ-ийн архаг халдварын үед криоглобулинеми илэрсэн өвчтөнүүдийн тархалтыг тогтоох, түүний оношилгоо эмчилгээний асуудлыг оновчтой шийдэх, мөн түүнчлэн ХСВ-ийн халдвар болон протейнури хоорондын хамаарлыг тодорхойлох судалгааны ажлыг хийх нь нэн чухал байна.

Дүгнэлт:

1. Хепатит С вирусийн архаг халдварын үед тохиолдлын бүлгийг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд буурсан байна.
2. Түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд буурах тусам элэгний фиброзын зэргийн таамаглах FIB4 оноо нэмэгдэж байна.
3. Хепатит С вирусийн архаг халдвартай өвчтөнд бөөрний үйл ажиллагаа алдагдахад криоглобулинеми, нас, хүйс, элэгний фиброзын зэрэг нөлөөлж байна.

Талархал

Энэхүү ажлыг гүйцэтгэхэд тусалж хамтран ажилласан Анагаах ухааны хүрээлэнгийн Дотрын эмгэг судлалын сектор, Эрдэм шинжилгээний төв лаборатори, Халдварт өвчин судлалын үндэсний

төвийн Насанд хүрэгчдийн хепатитийн тасаг, Чанарын алба, Улсын гуравдугаар төв эмнэлгийн Хоол боловсруулах эрхтэний эмгэг судлалын тасгийн хамт олонд талархал илэрхийлье.

Ном зүй

1. 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;24(9):759-767.
2. Mazzaro, Cesare, et al. "A review on extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection and the impact of direct-acting antiviral therapy." *Viruses* 13.11 (2021): 2249.
3. Lai, Tai-Shuan, et al. "High hepatitis C viral load and genotype 2 are strong predictors of chronic kidney disease." *Kidney international* 92.3 (2017): 703-709.
4. Lai, Tai-Shuan, et al. "Hepatitis C viral load, genotype, and increased risk of developing end-stage renal disease: REVEAL-HCV study." *Hepatology* 66.3 (2017): 784-793.
5. Desbois, Anne Claire, Patrice Cacoub, and David Saadoun. "Cryoglobulinemia: An update in 2019." *Joint bone spine* 86.6 (2019): 707-713.
6. Gorevic, Peter D., et al. "Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients." *The American journal of medicine* 69.2 (1980): 287-308.
7. Peralta CA, Lin F, Shlipak MG, et al. Race differences in prevalence of chronic kidney disease among young adults using creatinine-based glomerular filtration rate-estimating equations. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(12):3934-3939.
8. Levey AS, Tighiouart H, Titan SM, Inker LA. Estimation of Glomerular Filtration Rate With vs Without Including Patient Race. *JAMA Intern Med.* 2020;180(5):793-795.
9. Glassock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(2):104-114.
10. Wang, Po-Chang, et al. "The Impact of Hepatitis C Virus, Metabolic Disturbance, and Unhealthy Behavior on Chronic Kidney Disease: A Secondary Cross-Sectional Analysis." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19.6 (2022): 3558.
11. Park, H., et al. "A meta-analytic assessment of the risk of chronic kidney disease in patients with chronic hepatitis C virus infection." *Journal of viral hepatitis* 22.11 (2015): 897-905.
12. Chen, Yi-Chun, et al. "A nationwide cohort study suggests that hepatitis C virus infection is associated with increased risk of chronic kidney disease." *Kidney international* 85.5 (2014): 1200-1207.
13. Molnar, Miklos Z., et al. "Association of hepatitis C viral infection with incidence and progression of chronic kidney disease in a large cohort of US veterans." *Hepatology* 61.5 (2015): 1495-1502.
14. Dalrymple, Lorien S., et al. "Hepatitis C virus infection and the prevalence of renal insufficiency." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2.4 (2007): 715-721.
15. Li, W-C., et al. "Age and gender differences in the relationship between hepatitis C infection and all stages of Chronic kidney disease." *Journal of viral hepatitis* 21.10 (2014): 706-715.
16. Lee, Jia-Jung, et al. "Association of hepatitis C and B virus infection with CKD in an endemic area in Taiwan: a cross-sectional study." *American Journal of Kidney Diseases* 56.1 (2010): 23-31.
17. Houghton M. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *Journal of hepatology.* Nov 2009;51(5):939-948.
18. Dai, Chia-Yen, et al. "Associations between hepatitis C viremia and low serum triglyceride and cholesterol levels: a community-based study." *Journal of hepatology* 49.1 (2008): 9-16.
19. Batsaikhan, Batbold, et al. "The effect of antiviral therapy on serum lipid profiles in chronic hepatitis C." *Oncotarget* 9.30 (2018): 21313.
20. Lee, Jia-Jung, et al. "Hepatitis C virus infection increases risk of developing end-stage renal disease using competing risk analysis." *PloS one* 9.6 (2014): e100790.

21. Celona, Anne F., et al. "Hepatitis C in a Los Angeles public hepatitis clinic: demographic and biochemical differences associated with race-ethnicity." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2.6 (2004): 459-462.
22. Su, Fu-Hsiung, et al. "Association of hepatitis C virus infection with risk of ESRD: a population-based study." *American journal of kidney diseases* 60.4 (2012): 553-560.
23. Freitas-de Aguiar, Mariana, et al. "Prevalence of cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis in chronically HCV-infected Brazilian patients." *Annals of Hepatology* 18.5 (2019): 685-692.
24. Retamozo, Soledad, et al. "Life-threatening cryoglobulinemic patients with hepatitis C: clinical description and outcome of 279 patients." *Medicine* 92.5 (2013): 273.
25. Hsu, Yao-Chun, et al. "Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection." *Gut* 64.3 (2015): 495-503.
26. Kurbanova, Nargiza, and Rehan Qayyum. "Association of hepatitis C virus infection with proteinuria and glomerular filtration rate." *Clinical and translational science* 8.5 (2015): 421-424.
27. Asrani, Sumeet K., et al. "Lack of association between hepatitis C infection and chronic kidney disease." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 8.1 (2010): 79-84.
28. Fabrizi, Fabrizio, Francesca M. Donato, and Piergiorgio Messa. "Association between hepatitis C virus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis." *Annals of Hepatology* 17.3 (2018): 364-391.
29. Derbala, Moutaz, et al. "Microalbuminuria in hepatitis C-genotype 4: Effect of pegylated interferon and ribavirin." *World journal of gastroenterology: WJG* 16.10 (2010): 1226.
30. Liangpunsakul, Suthat, and Naga Chalasani. "Relationship between hepatitis C and microalbuminuria: results from the NHANES III." *Kidney international* 67.1 (2005): 285-290.

*Танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
Анагаах ухааны доктор, профессор Н.Бира*