

Миррахимова Наргиза Мирзахидовна – соискатель
Хикматуллаева Азиза Сайдуллаена – заместитель директора
Ибадуллаева Наргиза Сайпиевна – ученый секретарь
Ходжаева Малика Эркиновна – ассистент
Абдукадырова Муаззам Алиевна – главный научный сотрудник

Кан Наталья Георгиевна – врач-вирусолог
Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (Ташкент, Узбекистан)
Ташкентский Государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЕЙ АЛЬФАФЕТОПРОТЕИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ

Аннотация: данная статья посвящена определению диагностической значимости альфа-фетопротеина при различных клинических проявлениях заболеваний печени, хронических вирусных гепатитах и этиологии HBV-, HCV, HDV-цирроза печени.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В (HBV), хронический вирусный гепатит С (HCV), хронический вирусный гепатит D (HDV), вирусный цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома (GTSK), альфа-фетопротеин (AFP).

Миррахимова Наргиза Мирзахидовна – мустақил изланувчи
Хикматуллаева Азиза Сайдуллаена – директор ўринбосари
Ибадуллаева Наргиза Сайпиевна – илмий котиб
Ходжаева Малика Эркиновна – ассистент
Абдукадырова Муаззам Алиевна – илмий ходим
Кан Наталья Георгиевна – врач-вирусолог

Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази Вирусология илмий-тадқиқот институти (Тошкент, Ўзбекистон)
Тошкент давлат тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистон)

СУРУНКАЛИ ЖИГАР КАСАЛЛИКЛАРИ ВА ГЕПАТОЦЕЛЛУЛЯР КАРЦИНОМАДА АЛФАФЕТОПРОТЕИН ДАРАЖАСИНИНГ ҚИЁСИЙ ТАҲЛИЛИ

Аннотация: Ушбу мақола жигар касалликлари, сурункали вирусли гепатитлар ва этиологияли HBV-, HCV, HDV-жигар циррозининг турли клиник шароитларида альфа-фетопротеиннинг диагностик аҳамиятини аниқлашга бағишланган.

Калит сўзлар: Сурункали вирусли гепатит В (HBV), сурункали вирусли гепатит С (HCV), сурункали вирусли гепатит D (HDV), вирусли жигар циррози, гепатотселлюляр карцинома (ГЦК), альфа-фетопротеин (АФП).

Mirrakhimova Nargiza Mirzakhidovna – applicant
Hikmatullayeva Aziza Saidullayeva – deputy director
Ibadullayeva Nargiza Saipievna – scientific secretary
Khodjaeva Malika Erkinovna – assistant professor
Abdukadyrova Muazzam Alievna – chief researcher
Kan Natalia Georgievna – virologist

Scientific Research Institute of Virology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases (Tashkent, Uzbekistan)
Tashkent Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

COMPARATIVE ANALYSIS OF ALPHAFETOPROTEIN LEVELS IN CHRONIC LIVER DISEASES AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Abstract: this article is devoted to the determination of the diagnostic significance of alpha-fetoprotein in various clinical manifestations of liver diseases, chronic viral hepatitis and the etiology of HBV, HCV, HDV cirrhosis of the liver.

Key words: chronic viral hepatitis B (HBV), chronic viral hepatitis C (HCV), chronic viral hepatitis D (HDV), viral cirrhosis of the liver, hepatocellular carcinoma (GTSK), alpha-fetoprotein (AFP).

Актуальность исследования. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является самой распространённой формой первичного рака печени и занимает третье место среди причин смертности от онкологических заболеваний во всём мире. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2040 году рак печени может уносить жизни до 1,3 миллиона человек ежегодно, что подчёркивает острую необходимость в эффективных методах ранней диагностики и мониторинга. В связи с чем альфа-фетопротеин (АФП) выступает как наиболее широко используемый сывороточный маркер ГЦК, обладая важной диагностической и терапевтической ценностью. Более высокий уровень АФП в сыворотке крови ассоциируется с распространёнными стадиями ГЦК и неблагоприятным прогнозом. Согласно действующим клиническим рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), значения АФП выше 20 нг/мл считаются патологическими. При этом данный порог обеспечивает чувствительность около 60% и специфичность примерно 90% для диагностики ГЦК. В последние десятилетия благодаря совершенствованию методов визуализации и активному диспансерному наблюдению за пациентами с высоким риском, ГЦК всё чаще выявляется на ранних стадиях [1.3.5.7.9.11.13.15.17.19].

При этом у таких пациентов уровень АФП зачастую остаётся в пределах нормы. Несмотря на это, демографические и клинические особенности, стадии опухолевого процесса, применяемые лечебные подходы и отдалённые результаты у пациентов с нормальным уровнем АФП всё ещё недостаточно исследованы.

Цель исследования. Определение диагностической значимости альфафетопротеина в контексте различных клинических состояний.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 179 человек, разделённых на четыре группы в зависимости от

клинического диагноза. Основную группу составили пациенты с ГЦК - 92 человека. Вторая группа включала пациентов с циррозом печени HBV-, HCV, HDV-этиологии - 45 человек, третью группу составили пациенты с хроническим вирусным гепатитом - 22 человека. Контрольную группу составили 20 условно здоровые добровольцы без клинико-лабораторных признаков заболеваний печени и с отрицательными результатами на маркёр HBV, HCV и HDV. Образцы крови для исследования были собраны в Научно-исследовательском институте Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В, С и D, а также у больных ЦП вирусной этиологии. Образцы крови были получены от пациентов с подтверждённым диагнозом ГЦК на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР).

Серологическая диагностика проводилась с помощью ИФА-наборов для выявления антител к HCV и HDV, а также HBsAg (наборы «Диагностические системы», г. Нижний Новгород). **Уровень АФП определяли с использованием тест-набора «ROSSamed-AFP» (ООО «ROSSA», Узбекистан).**

Молекулярно-генетическую диагностику проводили методом ПЦР с использованием реагентов «АмплиСенс®» (ЦНИИЭ, Россия) и «ROSSamed» (Узбекистан) для выявления ДНК HBV, РНК HCV и HDV.

Результаты исследования. В рамках настоящего исследования проведена оценка сывороточного уровня АФП у пациентов с различными формами хронической патологии печени и у здоровых лиц. Данный биомаркер традиционно используется в диагностике ГЦК, однако его концентрация может варьировать в зависимости от стадии и этиологии заболевания. Представленные данные позволяют провести сравнительный анализ уровня АФП у пациентов с ЦП, хроническим гепатитом, ГЦК, а также в контрольной группе здоровых обследуемых (рис. 1).

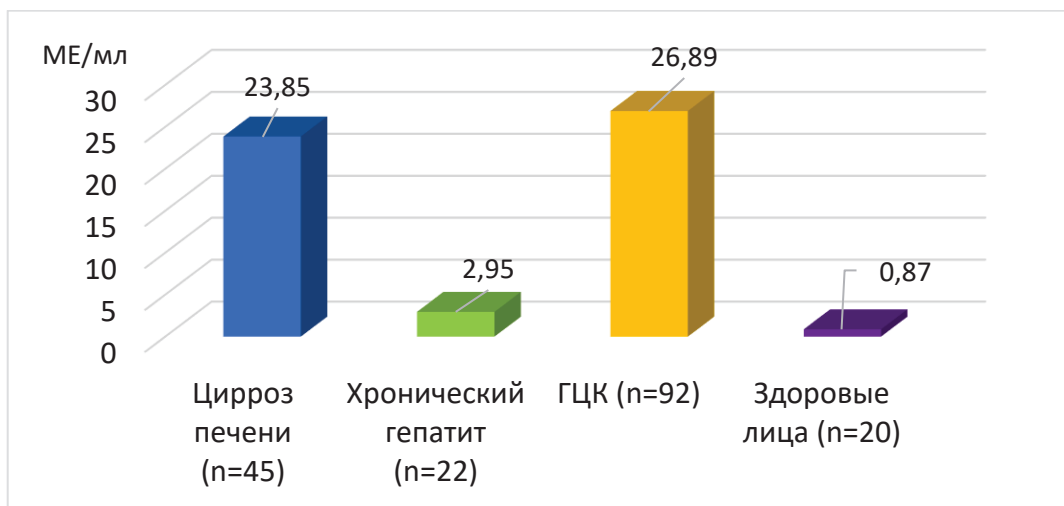


Рис. 1. Уровни АФП в различных группах пациентов

В группе пациентов с ГЦК средний уровень АФП составил 26,89 МЕ/мл, однако медиана была значительно ниже - 2,40 МЕ/мл, что свидетельствует о высокой гетерогенности показателей в данной когорте. Минимальное значение АФП составляло 0,06 МЕ/мл, а максимальное достигало 251,78 МЕ/мл, подтверждая, что при ГЦК не всегда наблюдается выраженное повышение уровня маркера, и у значительной части пациентов он может оставаться в пределах нормы. У пациентов с ЦП уровень АФП был сходным с таковым при ГЦК: среднее значение - 23,85 МЕ/мл, медиана - 3,45 МЕ/мл, с диапазоном от 0,36 до 295,11 МЕ/мл, что указывает на возможность повышения АФП в условиях цирротических изменений печени без обязательного наличия злокачественной трансформации. В группе больных с хроническим гепатитом уровень АФП был значительно ниже: среднее - 2,95 МЕ/мл, медиана - 1,44 МЕ/мл, максимальный уровень не превышал 13,25 МЕ/мл, что отражает минимальную продукцию маркера при воспалительном процессе без опухолевого роста. У здоровых добровольцев уровень АФП находился в пределах физиологической нормы - среднее значение 0,87 МЕ/мл, медиана 0,77 МЕ/мл, при минимальном и максимальном значениях 0,02 и 2,93 МЕ/мл соответственно. Эти показатели соответствуют нормативным значениям у взрослых лиц, не беременных и не имеющих злокачественных новообразований, при которых уровень АФП обычно не превышает 10 МЕ/мл. Полученные данные подтверждают адекватность контрольной группы и служат надежной основой для сравнительного анализа уровней АФП у пациентов с различными заболеваниями печени. Хотя уровень АФП чаще повышен при злокачественных и тяжелых хронических заболеваниях печени, его диагностическая ценность как изолированного маркера ограничена. Особенно важно учитывать медианные значения и использовать АФП в комплексе с другими методами диагностики для повышения специфичности и чувствительности в выявлении ГЦК и других патологий печени [2.4.6.8.10.12.14.16.18.20].

В представленном исследовании была проведена количественная оценка частоты повышения АФП (>10 МЕ/мл) в трёх нозологических группах пациентов: с ЦП, хроническим гепатитом, а также с ГЦК различной этиологии. Среди всех обследованных групп наибольшее число случаев повышения уровня АФП выше диагностического порога (10 МЕ/мл) зарегистрировано у пациентов с ГЦК - 18 (19,6%) случаев. Этот результат согласуется с общепринятой позицией о том, что АФП является одним из классических онкомаркеров при данной форме рака печени. Однако, даже при наличии злокачественного процесса доля пациентов с повышенным

уровнем АФП остаётся ограниченной, что свидетельствует о низкой чувствительности данного маркера при использовании его в качестве единственного диагностического инструмента. Это подчёркивает необходимость комплексной оценки маркеров и включения дополнительных биохимических и инструментальных показателей в алгоритм диагностики. У пациентов с ЦП АФП был повышен у 5 (11,1%) обследованных. Данный результат свидетельствует о том, что даже при отсутствии манифестной опухоли возможно умеренное повышение АФП, что, вероятно, обусловлено активной регенерацией гепатоцитов на фоне хронического повреждения и фиброза. Такой уровень чувствительности АФП при ЦП делает его интерпретацию в этих условиях затруднительной и требует осторожности, особенно при скрининге на раннюю ГЦК. Наименьшая частота повышения АФП была выявлена у больных с хроническими гепатитами - только у 1 (4,5%), что подтверждает, что при хроническом воспалении без выраженного фиброза и без признаков опухолевого роста уровень АФП, как правило, остаётся в пределах референсных значений. Однако даже в этой группе не исключается его повышение при наличии сопутствующих фиброзных или диспластических изменений.

Обсуждение. АФП, относящийся к семейству альбуминов, экспрессировался в 60–80% случаев ГЦК, что делает его широко используемым диагностическим биомаркером, а постоянная высокая экспрессия его часто указывает на высокую опухолевую нагрузку ГЦК. Повышенные уровни АФП часто указывают на более агрессивные опухоли и связаны с худшим прогнозом, а исходные концентрации АФП в сыворотке ≥ 400 нг/мл часто предполагают плохую выживаемость. Многочисленные исследования изучали корреляцию между ответом на АФП и прогнозом заболевания. Коллегами определены ранний ответ АФП как снижение АФП >20% в течение 4 недель, а ответ АФП как снижение АФП >75% в течение 8 недель, основываясь на предыдущих исследованиях

Более того, многофакторный анализ показал, что как ранний ответ АФП, так и ответ АФП были независимыми предикторами общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Хотя использование АФП в качестве самостоятельного инструмента скрининга ГЦК в общей популяции остаётся спорным, АФП последовательно служил широко используемым прогностическим маркером для пациентов с ГЦК на протяжении нескольких десятилетий. Однако стоит отметить, что в этих исследованиях использовались разные пороговые значения для ответа АФП.

Таким образом, представленные данные демонстрируют неоднородность распределения

повышенного уровня АФП в зависимости от нозологической формы. Несмотря на то, что АФП остаётся актуальным биомаркером при ГЦК, его изолированное использование не позволяет достичь высокой диагностической точности. Особенно важно учитывать клинико-лабораторный контекст у пациентов с хроническими заболеваниями печени, где повышение АФП может отражать не только онкогенез, но и процессы регенерации и воспаления. Это подчёркивает необходимость сочетанного применения АФП с другими онкомаркерами, а также инструментальных методов визуализации для своевременной и достоверной диагностики ГЦК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi:10.3322/caac.21660
2. Rungay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol.* 2022;77(6):1598–1606. doi:10.1016/j.jhep.2022.08.021
3. Galle PR, Foerster F, Kudo M, et al. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2019;39(12):2214–2229. doi:10.1111/liv.14223
4. Dal Bello MG, Filiberti RA, Alama A, et al. The role of CEA, CYFRA21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *J Transl Med.* 2019;17(1):74. doi:10.1186/s12967-019-1828-0
5. Zhu AX, Dayyani F, Yen CJ, et al. Alpha-fetoprotein as a potential surrogate biomarker for atezolizumab + bevacizumab treatment of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2022;28(16):3537–3545. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-3275
6. Kelley RK, Meyer T, Rimassa L, et al. Serum alpha-fetoprotein levels and clinical outcomes in the Phase III CELESTIAL study of cabozantinib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2020;26(18):4795–4804. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-19-3884
7. Saeki I, Yamasaki T, Yamashita S, et al. Early predictors of objective response in patients with hepatocellular carcinoma undergoing lenvatinib treatment. *Cancers.* 2020;12(4):779. doi: 10.3390/cancers12040779
8. Zhu AX, Dayyani F, Yen CJ, et al. Alpha-fetoprotein as a potential surrogate biomarker for atezolizumab + bevacizumab treatment of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2022;28(16):3537–3545. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-3275
9. Sun XQ, Mei J, Lin WP, et al. Reductions in AFP and PIVKA-II can predict the efficiency of anti-PD-1 immunotherapy in HCC patients. *BMC Cancer.* 2021;21(1):775. doi:10.1186/s12885-021-08428-w
10. Galle PR, Foerster F, Kudo M, et al. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2019;39(12):2214–2229. doi:10.1111/liv.14223
11. Hu X, Chen R, Wei Q, Xu X. The landscape of alpha fetoprotein in hepatocellular carcinoma: where are we? *Int J Biol Sci.* 2022;18(2):536–551. doi:10.7150/ijbs.64537
12. Galle PR, Foerster F, Kudo M, et al. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2019;39(12):2214–2229. doi:10.1111/liv.14223
13. C.W. Su, K.C. Fang, R.C. Lee, C.A. Liu, P.H. Chen, P.C. Lee, et al. (1) (2003).- P. 46-50. 17.J.A. Marrero, L.M. Kulik, C.B. Sirlin, A.X. Zhu, R.S. Finn, M.M. Abecassis, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American association for the study of liver diseases *Hepatology*, 68 (2) (2018), pp. 723-750
14. Association between esophagogastric varices in hepatocellular carcinoma and poor prognosis after transarterial chemoembolization: a propensity score matching analysis *J Formos Med Assoc*, 119 (2) (2020), pp. 610-620
15. Y. Chang, C.Y. Wei, P.H. Chen, M.C. Hou, Y. Chao, G.Y. Chau, et al. The role of albumin-bilirubin grade in determining the outcomes of patients with very early-stage hepatocellular carcinoma *J Chin Med Assoc*, 84 (2) (2021), pp. 136-143. C.E. Costentin, R. Layese, V. Bourcier, C. Cagnot, P. Marcellin, D. Guyader, et al.
16. Compliance with hepatocellular carcinoma surveillance guidelines associated with increased lead-time adjusted survival of patients with compensated viral cirrhosis: a multi-center cohort study. - *Gastroenterology*, 155 (2) (2018), pp. 431-442 e410.
17. S. Gupta, S. Bent, J. Kohlwes Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis *Ann Intern Med*, 139 (2021), pp. 115-127