



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

УДК: 616.36-006.6-07:616-074

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МИДКИНА, АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА И HBcrAg ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ



### Ибадуллаева Наргиз Сапиевна

д.м.н., ученый секретарь, Научно-исследовательский институт Вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г.Ташкент, Узбекистан

E-mail: drnargizis@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8334-2548>

тел: +99871 224 83 26



### Хикматуллаева Азиза Сайдуллаевна

д.м.н., заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт Вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных

заболеваний, г.Ташкент, Узбекистан

E-mail: aziza9999@rambler.uz

<https://orcid.org/0000-0002-2616-5589>

тел: +998 71 231 18 65



### Миррахимова Наргиза Мирзахидовна

д.м.н., Научно-исследовательский институт Вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г.Ташкент, Узбекистан

E-mail: mirik2004@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2172-5401>

тел: +998 97 739 07 77

**Аннотация.** Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) остаётся одной из ведущих причин онкологической смертности, при этом её ранняя диагностика ограничена недостаточной чувствительностью традиционных методов, включая альфа-фетопротеин (АФП). В исследование включены 92 пациента с ГЦК вирусной этиологии. Проведена сравнительная оценка сывороточных биомаркеров - мидкина, АФП и HBcrAg. Установлено, что мидкин обладает более высокой диагностической точностью ( $AUC=0,89$ ) по сравнению с АФП ( $AUC=0,72$ ), тогда как HBcrAg имеет дополнительную диагностическую ценность при HBV-



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

ассоциированной ГЦК. Полученные результаты подтверждают перспективность применения мидкина и мультибиомаркерного подхода для повышения эффективности ранней диагностики ГЦК.

**Ключевые слова:** ГЦК, альфа-фетопроtein, мидкин, HBcrAg, диагностика.

## GEPATOSELLYULAR KARSINOMADA MIDKIN, ALFA-FETOPROTEIN VA HBcrAg NING QIYOSIY DIAGNOSTIK AHAMIYATI

Ibadullayeva N.S., Xikmatullayeva A.S., Mirraximova N.M.

Respublika ixtisoslashtirilgan epidemiologiya, mikrobiologiya, yuqumli va parazitlar kasalliklar ilmiy-amaliy tibbiyot markazining Virusologiya ilmiy-tadqiqot instituti, Toshkent sh., O'zbekiston

**Annotatsiya.** Gepatossellyulyar karsinoma (GSK) onkologik o'limning yetakchi sabablaridan biri bo'lib qolmoqda, uning erta tashxisoti esa an'anaviy usullar, jumladan alfa-fetoprotein (AFP) yetarli sezgir emasligi bilan cheklangan. Tadqiqotga virus etiologiyali GSK bilan kasallangan 92 nafar bemor kiritildi. Qon zardobida midsin, AFP va HBcrAg kabi biomarkerlar qiyosiy diagnostik baholandi. Midsin ( $AUC=0,89$ ) AFPga ( $AUC=0,72$ ) nisbatan yuqori diagnostik aniqlikka ega ekanligi aniqlandi, HBcrAg esa HBV bilan bog'liq GSKda qo'shimcha diagnostik ahamiyatga ega. Olingan natijalar GSKni erta aniqlash samaradorligini oshirishda midsin va multibiomarker yondashuvning istiqbolli ekanligini ko'rsatadi.

**Kalit so'zlar:** GSK, alfa-fetoprotein, midsin, HBcrAg, tashxisot.

## COMPARATIVE DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MIDKINE, ALPHA-FETOPROTEIN, AND HBCRAG IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Ibadullaeva N.S., Khikmatullaeva A.S., Mirrakhimova N.M.

The Research Institute of Virology of The Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

**Abstract.** Hepatocellular carcinoma (HCC) remains one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide, and its early diagnosis is limited by the insufficient sensitivity of conventional methods, including alpha-fetoprotein (AFP). The study included 92 patients with virally induced HCC. A comparative assessment of serum biomarkers - midkine, AFP, and HBcrAg was performed. Midkine demonstrated higher diagnostic accuracy ( $AUC=0.89$ ) compared to AFP ( $AUC=0.72$ ), while HBcrAg showed additional diagnostic value in HBV-associated HCC. The findings highlight the potential of midkine and a multibiomarker approach to improve early detection of HCC.

**Keywords:** HCC, alpha-fetoprotein, midkine, HBcrAg, diagnosis.

### Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одной из наиболее распространённых первичных злокачественных опухолей печени и одной из ведущих причин онкологической



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

смертности во всём мире [1]. Ранняя диагностика ГЦК остаётся серьёзной проблемой, поскольку заболевание длительное время протекает бессимптомно, и значительная часть пациентов выявляется на поздних стадиях. Учитывая высокий риск развития ГЦК у пациентов с циррозом печени, проведение скрининга в данной группе имеет важное значение для своевременного выявления опухоли и улучшения прогноза [2]. Согласно современным рекомендациям, наблюдение пациентов из групп высокого риска проводится с использованием ультразвукового исследования и определения уровня альфа-фетопротеина (АФП) каждые 6 месяцев [3]. Однако эффективность раннего выявления остаётся ограниченной из-за недостаточной чувствительности применяемых методов [4].

АФП остаётся наиболее широко используемым сывороточным биомаркером при ГЦК, однако его диагностическая ценность ограничена: повышение уровня возможно при хронических заболеваниях печени, а у 40–50% пациентов с ГЦК, особенно на ранних стадиях, он остаётся в пределах нормы [5, 6]. В связи с этим сохраняется актуальность поиска новых сывороточных биомаркеров. Перспективным маркером является мидкин, участвующий в процессах клеточной пролиферации и ангиогенеза, уровень которого повышается уже на ранних стадиях ГЦК, включая АФП-отрицательные случаи [7]. Особый интерес также представляет HBcrAg - маркер активности вируса гепатита В, отражающий транскрипционную активность сссDNA и ассоциированный с риском развития ГЦК [8]. Таким образом, ограниченная диагностическая точность АФП определяет необходимость изучения новых сывороточных биомаркеров.

**Целью исследования** явилась сравнительная оценка диагностической ценности сывороточных биомаркеров мидкина, АФП и HBcrAg у пациентов с ГЦК.

## **Материалы и методы исследования**

С целью оценки диагностической значимости сывороточных биомаркеров было проведено обследование пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). В исследование были включены 92 пациента с подтверждённым диагнозом ГЦК, обследованные на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР), у которых в НИИ Вирусологии была верифицирована вирусная этиология заболевания. Всем пациентам проводили серологические, молекулярно-биологические и инструментальные методы исследования. Диагноз устанавливали на основании комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования с учётом данных эпидемиологического анамнеза. Этиологическую верификацию вирусных гепатитов проводили с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Сывороточный уровень мидкина определяли методом ИФА с использованием набора «Human Midkine/MK (MDK) ELISA Kit» (Abbexa Ltd., Cambridge, UK). Количественное определение уровня АФП проводили методом ИФА с использованием набора «ROSSAmed-AFP» (ООО ROSSA, Узбекистан). Определение HBcrAg в сыворотке крови выполняли с использованием набора «Human Hepatitis B virus core antigen-associated antigen (HBcrAg) ELISA Kit» (JONLNBIO, KHP).



Ультразвуковое исследование печени проводили с использованием аппаратов Lojic V2 (General Electric, США) и SonoScape 22 (Mindray, Китай). При ультразвуковом исследовании оценивали размеры органов, структуру паренхимы, наличие очаговых изменений.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных методов вариационной статистики. Для оценки диагностической значимости исследуемых биомаркеров выполняли ROC-анализ с расчётом площади под ROC-кривой (AUC). Статистически значимыми считали различия при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

С целью оценки диагностической значимости сывороточных биомаркеров при ГЦК проведен сравнительный анализ показателей АФП, мидкина и HBcrAg, отражающих различные звенья патогенеза опухолевой трансформации печени и вирус-ассоциированного канцерогенеза. Для определения диагностической точности указанных показателей выполнен ROC-анализ (рис. 1).

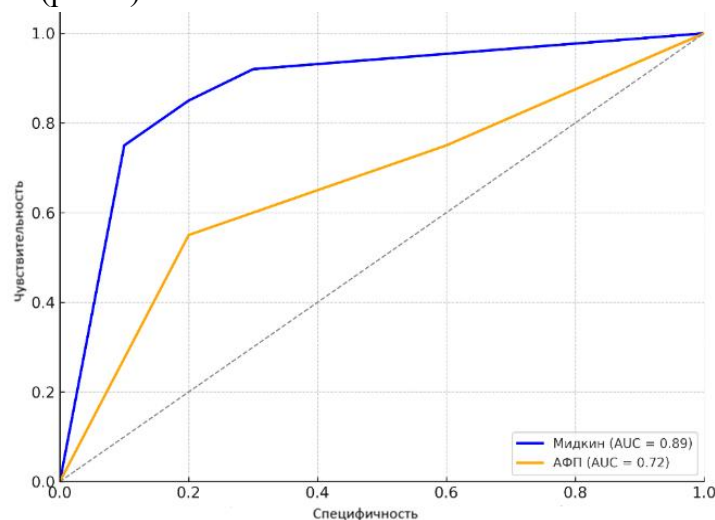
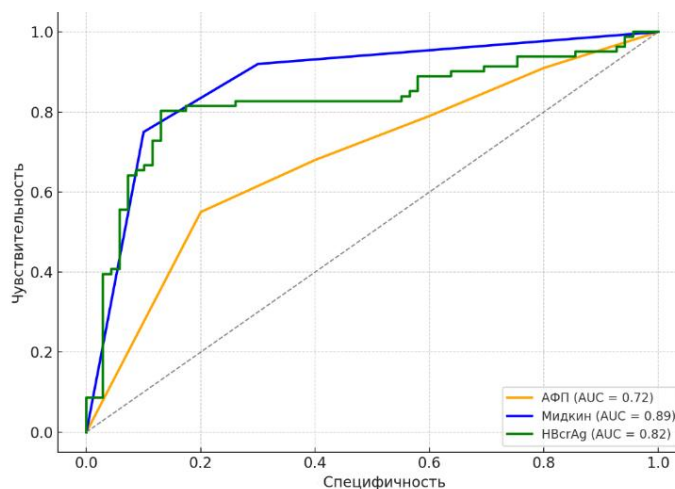


Рис. 1. ROC-кривые для Мидкина и АФП при диагностике ГЦК

По результатам анализа установлено, что мидкин обладает высокой диагностической информативностью при выявлении ГЦК. Площадь под ROC-кривой (AUC) для мидкина составила 0,89, что соответствует высокой диагностической точности. В то же время для АФП значение AUC составило 0,72, что свидетельствует об умеренной диагностической эффективности данного показателя. Полученные результаты демонстрируют более высокую диагностическую точность мидкина по сравнению с АФП при дифференциальной диагностике ГЦК.

С целью расширенной оценки диагностических возможностей сывороточных биомаркеров был проведен сравнительный анализ АФП, мидкина и HBcrAg (рис. 2). Включение HBcrAg обусловлено его ролью в отражении активности вируса гепатита В и его значимостью при HBV-ассоциированной ГЦК.



**Рис. 2. Сравнительный ROC-анализ АФП, мидкина и HBcrAg при ГЦК**

Результаты сравнительного ROC-анализа показали, что мидкин сохраняет наибольшую диагностическую точность среди исследованных показателей, тогда как АФП характеризуется более низкой информативностью. Показатель HBcrAg продемонстрировал диагностическую значимость у пациентов с HBV и HDV-ассоциированной ГЦК, что отражает его связь с вирусной активностью и особенностями вирус-ассоциированного поражения печени. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о различной диагностической информативности исследуемых биомаркеров: мидкин характеризуется наибольшей диагностической точностью, АФП - умеренной информативностью, тогда как HBcrAg имеет дополнительное значение в оценке вирус-ассоциированных форм ГЦК.

Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают актуальность поиска новых сывороточных биомаркеров для диагностики ГЦК, особенно в условиях ограниченной диагностической точности традиционного АФП. В проведенном ROC-анализе установлено, что мидкин обладает более высокой диагностической информативностью по сравнению с АФП: площадь под ROC-кривой для мидкина составила 0,89, тогда как для АФП - 0,72. Эти данные указывают на более высокую точность мидкина в выявлении ГЦК и подтверждают перспективность его использования в качестве дополнительного сывороточного маркера.

Полученные результаты согласуются с современными представлениями о том, что АФП, несмотря на его широкое применение в клинической практике, обладает ограниченной чувствительностью и специфичностью, особенно на ранних стадиях опухолевого процесса. Согласно современным клиническим рекомендациям, АФП сохраняет значение как компонент комплексного наблюдения, однако не рассматривается как достаточный самостоятельный инструмент диагностики ГЦК. Это особенно важно у пациентов с хроническими заболеваниями печени, у которых повышение уровня АФП может быть связано не только с опухолевой трансформацией, но и с воспалением, регенерацией гепатоцитов и активностью основного заболевания [9].



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

На этом фоне особый интерес представляет мидкин - гепарин-связывающий фактор роста, участвующий в процессах клеточной пролиферации, ангиогенеза, инвазии и опухолевой прогрессии. В последние годы мидкин рассматривается как один из наиболее перспективных биомаркеров ГЦК, поскольку его экспрессия повышается уже на ранних этапах опухолевой трансформации печени. По данным современных обзоров, мидкин способен дифференцировать не только пациентов с ГЦК и здоровых лиц, но и пациентов с ГЦК и хроническими заболеваниями печени без злокачественной трансформации [10].

Наши результаты согласуются с опубликованными данными метаанализов. Так, в работе Lu Q. и соавторами показано, что мидкин превосходит АФП по диагностической точности, особенно при ранней и АФП-негативной ГЦК. Высокая чувствительность и специфичность мидкина как самостоятельного сывороточного маркера особенно важно с практической точки зрения, поскольку часть случаев ГЦК, в том числе клинически значимых, может протекать без выраженного повышения АФП [11].

Следует отметить, что в нашем исследовании HBcrAg был включён в сравнительный анализ не как универсальный опухолевый маркер, а как показатель, имеющий особое значение при HBV-ассоциированной ГЦК. Это принципиально важно с патогенетической точки зрения, поскольку HBcrAg отражает активность вируса гепатита В и тесно связан с внутрипечёночной cccDNA, являясь суррогатным маркером вирусной транскрипционной активности. В отличие от АФП и мидкина, HBcrAg в большей степени отражает вирусную активность и патогенетические механизмы HBV-ассоциированного поражения печени.

В нашем исследовании показано, что HBcrAg продемонстрировал диагностическую значимость у пациентов с HBV и HDV -ассоциированной ГЦК, что подчёркивает его дополнительную клиническую ценность при оценке вирус-ассоциированных форм заболевания. Эти результаты соответствуют данным современной литературы, согласно которым повышенные уровни HBcrAg ассоциированы с более высоким риском развития ГЦК у пациентов с хронической HBV-инфекцией, включая больных, получающих длительную противовирусную терапию. В исследовании Afifi A.M. и соавторов HBcrAg рассматривается как независимый предиктор риска ГЦК и показатель персистирующей вирусной активности [12].

С научной точки зрения особый интерес представляет тот факт, что исследованные биомаркеры отражают различные патогенетические механизмы развития ГЦК. Если АФП в большей степени связан с эмбрионально-фетальным фенотипом опухолевых клеток, мидкин отражает процессы опухолевой пролиферации и прогрессии, тогда как HBcrAg характеризует вирусную активность и канцерогенный потенциал HBV-инфекции. Именно этим, вероятно, объясняется различная диагностическая информативность исследуемых показателей и обоснованность их сравнительной оценки в рамках одного исследования.

Полученные результаты подтверждают перспективность мультибиомаркерного подхода в диагностике ГЦК. Современные данные свидетельствуют о том, что использование одного лабораторного маркера редко обеспечивает достаточную диагностическую точность, особенно в гетерогенной популяции пациентов с хроническими заболеваниями печени. В связи с этим наиболее рациональным представляется применение панелей биомаркеров, отражающих различные звенья опухолевого и вирус-



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

ассоциированного процесса. Такой подход потенциально может повысить чувствительность раннего выявления ГЦК и улучшить стратификацию пациентов из групп высокого риска [13].

## Закключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что мидкин обладает более высокой диагностической точностью по сравнению с АФП при выявлении ГЦК, тогда как HBcrAg представляет дополнительную ценность прежде всего при HBV-ассоциированных формах заболевания. Совместная оценка указанных биомаркеров может способствовать совершенствованию подходов к ранней диагностике ГЦК у пациентов из групп высокого риска.

## Литература:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Choi DT, Kum HC, Park S, Ohsfeldt RL, Shen Y, Parikh ND, Singal AG. Hepatocellular Carcinoma Screening Is Associated With Increased Survival of Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Apr;17(5):976-987.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.031.
3. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018 Aug;68(2):723-750. doi: 10.1002/hep.29913.
4. Pepe MS, Etzioni R, Feng Z, Potter JD, Thompson ML, Thornquist M, Winget M, Yasui Y. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Jul 18;93(14):1054-61. doi: 10.1093/jnci/93.14.1054.
5. Malek NP, Schmidt S, Huber P, Manns MP, Gretten TF. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Feb 14;111(7):101-6. doi: 10.3238/arztebl.2014.0101.
6. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, Reddy KR, Harnois D, Llovet JM, Normolle D, Dalhgren J, Chia D, Lok AS, Wagner PD, Srivastava S, Schwartz M. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2009 Jul;137(1):110-8. doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.005.
7. Gowhari Shabgah A, Ezzatifar F, Aravindhana S, Olegovna Zekiy A, Ahmadi M, Gheibihayat SM, Gholizadeh Navashenaq J. Shedding more light on the role of Midkine in hepatocellular carcinoma: New perspectives on diagnosis and therapy. *IUBMB Life.* 2021 Apr;73(4):659-669. doi: 10.1002/iub.2458.
8. Mak LY, Wong DK, Cheung KS, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Review article: hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): an emerging marker for chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jan;47(1):43-54. doi: 10.1111/apt.14376.
9. Singal AG, Llovet JM, Yarrowan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, Jou JH, Kulik LM, Agopian VG, Marrero JA, Mendiratta-Lala M, Brown DB, Rilling WS, Goyal L, Wei AC, Taddei TH. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2023 Dec 1;78(6):1922-1965.



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

**2 - TOM, 3/1 - SON. 2026**

**14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740**

10. Christou C, Stylianou A, Gkretsi V. Midkine (MDK) in Hepatocellular Carcinoma: More than a Biomarker. *Cells*. 2024 Jan 11;13(2):136. doi: 10.3390/cells13020136.
11. Lu Q, Li J, Cao H, Lv C, Wang X, Cao S. Comparison of diagnostic accuracy of Midkine and AFP for detecting hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep*. 2020 Mar 27;40(3):BSR20192424. doi: 10.1042/BSR20192424.
12. Afifi AM, Elgenidy A, Hashim M, Awad AK, Jalal PK. Hepatitis B virus core-related antigen (HBcrAg) as a prognostic marker for the development of hepatocellular carcinoma: A mini systematic review of the literature. *Rev Med Virol*. 2022 Nov;32(6):e2353. doi: 10.1002/rmv.2353.
13. Zhao J, Hu Z, Zheng X, Lin Y, Liu X, Zhang J, Peng J, Gao H. Blood biomarkers of hepatocellular carcinoma: a critical review. *Front Cell Dev Biol*. 2024 Nov 22;12:1489836. doi: 10.3389/fcell.2024.1489836.