



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

УДК 616.36-006.6:616-074

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА И МИДКИНА ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ



### Хикматуллаева Азиза Сайдуллаевна

д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе  
Научно-исследовательского института вирусологии  
Республиканского специализированного научно-практического  
медицинского центра эпидемиологии, микробиологии,  
инфекционных и паразитарных заболеваний, г.Ташкент,  
Узбекистан

тел: +998 71 231 18 65

E-mail: aziza9999@rambler.uz

ORCID: 0000-0002-2616-5589



### Ибадуллаева Наргиз Сапиевна

д.м.н., с.н.с. Ученый секретарь Научно-исследовательского  
института вирусологии Республиканского  
специализированного научно-практического медицинского  
центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и  
паразитарных заболеваний, г.Ташкент, Узбекистан

тел: +998 97 733 68 83

E-mail: drnargizis@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8334-2548



### Кан Наталия Георгиевна

Врач-вирусолог Референс лаборатории Научно-  
исследовательского института вирусологии Республиканского  
специализированного научно-практического медицинского  
центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и  
паразитарных заболеваний, г.Ташкент, Узбекистан

тел: +998 90 808 90 10

E mail: dr.nataliya.kan@gmail.com

ORCID: 0009-0007-6850-612X

**Аннотация:** Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) остаётся одной из наиболее распространённых форм первичного рака печени, что обуславливает необходимость поиска информативных биомаркеров для её ранней диагностики. Целью исследования явилась оценка диагностической значимости АФП и мидкина у пациентов с ГЦК. В исследование были включены 179 человек: пациенты с ГЦК, циррозом печени, хроническим вирусным гепатитом и условно здоровые добровольцы. Установлено, что уровень АФП



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

характеризуется высокой вариабельностью и может повышаться при хронических заболеваниях печени. В то же время концентрация мидкина у пациентов с ГЦК была статистически значимо выше по сравнению с другими группами. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования мидкина в качестве дополнительного биомаркера для диагностики ГЦК.

**Ключевые слова:** ГЦК, цирроз печени, хронический вирусный гепатит, АФП, мидкин.

## GEPATOTSELYULYAR KARSINOMADA ALFA-FETOPROTEIN VA MIDKINNING DIAGNOSTIK AHAMIYATI

A.S.Xikmatullaeva, N.S.Ibadullayeva, N.G.Kan

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

**Annotatsiya:** Gepatosellyulyar karsinoma (GSK) jigar birlamchi saratonining eng keng tarqalgan shakllaridan biri bo'lib, uning erta tashxisi uchun ahamiyatli biomarkerlarni izlash zarurligini belgilaydi. Tadqiqot maqsadi GSK bilan kasallangan bemorlarda AFP va midkinning tashxisiy ahamiyatini baholashdan iborat. Tadqiqotga 179 nafar ishtirokchi jalb etildi: GSK, jigar sirrozi va surunkali virusli gepatit bilan kasallangan bemorlar hamda shartli sog'lom ko'ngillilar. AFP darajasi yuqori variabellik bilan tavsiflanishi va surunkali jigar kasalliklarida ham oshishi mumkinligi aniqlandi. Shu bilan birga, GSK bilan kasallangan bemorlarda midkin konsentratsiyasi boshqa guruhlariga nisbatan statistik jihatdan ishonchli darajada yuqori ekanligi qayd etildi. Olingan natijalar midkinni gepatosellyulyar karsinomani tashxislashda qo'shimcha biomarker sifatida qo'llash istiqbolli ekanligini ko'rsatadi.

**Kalit so'zlar:** GSK, jigar sirrozi, surunkali virusli gepatit, AFP, midkin.

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

Khikmatullayeva A.S., Ibadullaeva N.S., Kan N.G.

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

**Annotation:** Hepatocellular carcinoma (HCC) remains one of the most common forms of primary liver cancer, highlighting the need to identify informative biomarkers for its early diagnosis. The aim of this study was to evaluate the diagnostic significance of AFP and midkine in patients with HCC. The study included 179 individuals: patients with HCC, liver cirrhosis, chronic viral hepatitis, and conditionally healthy volunteers. The results showed that AFP levels were highly variable and could also increase in chronic liver diseases. In contrast, serum midkine concentrations were significantly higher in patients with HCC compared with the other groups. These findings suggest that midkine may serve as a promising additional biomarker for the diagnosis of HCC.

**Key words:** HCC, liver cirrhosis, chronic viral hepatitis, AFP, midkine.



## ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одной из наиболее распространённых форм первичных злокачественных опухолей печени [1] и часто ассоциируется с неблагоприятным прогнозом из-за отсутствия высокочувствительных методов ранней диагностики и ограничения возможностей эффективного лечения [2], при этом 5-летняя выживаемость составляет менее 5% [3]. В большинстве случаев ГЦК развивается на фоне хронических заболеваний печени - вирусных гепатитов В и С, фиброза и цирроза печени, что затрудняет её раннюю диагностику и существенно снижает эффективность терапии. В связи с этим особое значение приобретает поиск надёжных биомаркеров для раннего выявления ГЦК. Сывороточный  $\alpha$ -фетопrotein (АФП), рекомендуемый в современных клинических руководствах, широко используется в клинической практике. Тем не менее его диагностическая эффективность остаётся недостаточной [4]. Кроме того, у 40% пациентов с ГЦК уровень АФП остаётся в пределах нормы, особенно на ранних стадиях заболевания [5]. В то же время повышение уровня АФП может наблюдаться у пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени [6].

Поэтому для ранней диагностики ГЦК остаётся актуальным поиск альтернативных биомаркеров. В последние годы особое внимание исследователей привлекает мидкин (MDK), который играет важную роль в опухолевой активности, включая антиапоптоз, пролиферацию, трансформацию и миграцию опухолевых клеток, в том числе при гепатоцеллюлярной карциноме [7]. Мидкин (MDK) представляет собой гепарин-связывающий фактор роста с молекулярной массой 13 кДа, который активно экспрессируется на ранних этапах клеточной дифференцировки в период эмбриогенеза [8]. У здоровых взрослых лиц экспрессия MDK либо отсутствует, либо определяется на крайне низком уровне [9]. В последние годы MDK рассматривается как один из перспективных сывороточных маркеров ГЦК. Ряд исследований был посвящён оценке диагностической эффективности сывороточного MDK при выявлении ГЦК [10, 11]. Однако полученные результаты остаются противоречивыми, особенно при сравнении диагностической ценности MDK с АФП.

**Целью исследования** явилась оценка диагностической значимости АФП и мидкина у пациентов с ГЦК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 179 пациентов, разделённых на четыре группы в зависимости от клинического диагноза. Основную группу составили 92 пациента с ГЦК. В группу сравнения вошли 45 пациентов с циррозом печени HBV-, HCV-, HDV-этиологии и 22 пациента с хроническим вирусным гепатитом. Контрольную группу составили 20 условно здоровые добровольцы без клинико-лабораторных признаков заболеваний печени и с отрицательными результатами на маркёры HBV-, HCV- и HDV-инфекции. Образцы крови для исследования были получены в Научно-исследовательском институте вирусологии у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В, С и D, а также у больных циррозом печени вирусной этиологии. Дополнительно биологический материал от пациентов с подтверждённым диагнозом ГЦК был получен на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Всем пациентам в рамках исследования проводилось комплексное обследование, включавшее клинические, биохимические, серологические, молекулярно-биологические и инструментальные методы диагностики. Этиологическая диагностика выполнялась с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для выявления HBsAg, анти-HCV и анти-HDV использовали тест-наборы «ДС-ИФА-HBsAg», «ИФА-АНТИ-HCV», «ИФА-АНТИ-HDV» (Диагностические системы, Нижний Новгород). Для обнаружения HBV DNA, HDV RNA и HCV RNA применялись ПЦР-наборы АмплиСенс® HBV-FL, АмплиСенс® HDV-FL и АмплиСенс® HCV-FL (ЦНИИЭ, Россия). Уровень Midkine (MDK) определяли с использованием набора «Human Midkine/МК (MDK) ELISA Kit» (Abbexa, Великобритания), а уровень АФП с использованием тест-набора «ROSSAmed-AFP» (ООО ROSSA, Узбекистан).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки диагностической значимости АФП был проведён сравнительный анализ его сывороточных уровней при различных заболеваниях печени (ГЦК, цирроз печени вирусной этиологии, хронический вирусный гепатит) и у условно здоровых лиц. Анализ показал значительную вариабельность концентраций АФП в исследуемых группах (табл. 1).

**Таблица 1**

**Уровни АФП в различных группах пациентов**

| Группа пациентов           | АФП<br>среднее<br>значение<br>(МЕ/мл) | Медиана<br>(МЕ/мл) | Мин–Макс<br>(МЕ/мл) |
|----------------------------|---------------------------------------|--------------------|---------------------|
| Цирроз печени (n=45)       | 23,85                                 | 3,45               | 0,36–295,11         |
| Хронический гепатит (n=22) | 2,95                                  | 1,44               | 0,00–13,25          |
| ГЦК (n=92)                 | 26,89                                 | 2,40               | 0,06–251,78         |
| Здоровые лица (n=20)       | 0,87                                  | 0,77               | 0,02–2,93           |

В группе пациентов с ГЦК средний уровень АФП составил 26,89 МЕ/мл, однако медиана лишь 2,40 МЕ/мл, что указывает на значительную гетерогенность показателей внутри этой когорты. Минимальное значение составляло 0,06 МЕ/мл, а максимальное достигало 251,78 МЕ/мл. Это подтверждает, что при ГЦК не всегда наблюдается резкое повышение АФП, и у значительного количества больных уровень маркера может оставаться в пределах нормы. У пациентов с ЦП уровень АФП был сходен с таковым при ГЦК: среднее значение - 23,85 МЕ/мл, медиана - 3,45 МЕ/мл, диапазон значений - от 0,36 до 295,11 МЕ/мл. Данные подтверждают, что цирротические изменения ткани печени сами по себе могут сопровождаться повышением АФП, не обязательно указывающим на злокачественную трансформацию. Для больных с хроническим гепатитом уровень АФП оказался значительно ниже. Среднее значение составило 2,95 МЕ/мл, медиана - 1,44 МЕ/мл, а максимальный уровень не превышал 13,25 МЕ/мл, что соответствует характеру заболевания, при котором, несмотря на хроническое воспаление, опухолевая трансформация встречается крайне редко, и продукция АФП минимальна. У здоровых добровольцев уровень АФП находился в



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

пределах физиологической нормы. Среднее значение составило 0,87 МЕ/мл, медиана - 0,77 МЕ/мл. Минимальное зарегистрированное значение АФП было 0,02 МЕ/мл, максимальное - 2,93 МЕ/мл. Эти показатели полностью соответствуют нормальным значениям АФП у взрослых, у которых в отсутствие беременности и опухолевых процессов уровень данного маркера, как правило, не превышает 10 МЕ/мл. Таким образом, данные здоровой контрольной группы подтверждают отсутствие отклонений и могут служить надежной основой для сравнительного анализа с группами пациентов, страдающих заболеваниями печени.

Хотя уровень АФП действительно 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 (например, УЗИ, КТ, МРТ, биопсия) для повышения специфичности и чувствительности в выявлении ГЦК и других патологий печени. В представленном исследовании была проведена количественная оценка частоты повышения АФП ( $>10$  МЕ/мл) в трёх нозологических группах пациентов: с циррозом печени, 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 циррозом печени 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 циррозе печени 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.

Определение уровня мидкина в сыворотке крови может рассматриваться как дополнительный неинвазивный маркер в дифференциальной диагностике цирроза печени, хронических вирусных гепатитов и ГЦК. В связи с этим изучены значения уровня мидкина в сыворотке крови у пациентов с различными заболеваниями печени и у здоровых добровольцев (табл. 2).

**Таблица 2**



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

## Уровень мидкина в сыворотке крови у пациентов с различными поражениями печени и у здоровых добровольцев

| Группа пациентов           | Мидкин<br>среднее<br>значение<br>(нг/мл) | Медиана<br>(нг/мл) | Мин–Макс<br>(нг/мл) |
|----------------------------|------------------------------------------|--------------------|---------------------|
| Цирроз печени (n=45)       | 0,260                                    | 0,18               | 0,16–1,39           |
| Хронический гепатит (n=22) | 0,272                                    | 0,16               | 0,16–2,06           |
| ГЦК (n=92)                 | 1,919                                    | 0,35               | 0,17–9,54           |
| Здоровые (n=20)            | 0,176                                    | 0,17               | 0,17–0,244          |

Уровень мидкина в группе здоровых добровольцев был минимальным и стабильно низким, с узким диапазоном значений, что соответствует нормальному физиологическому состоянию печени. У пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени концентрации мидкина были умеренно повышены по сравнению с контролем, однако медианные значения оставались близкими к нижней границе. В отдельных случаях фиксировались более высокие значения, что может отражать активность воспалительного процесса, прогрессирование фиброза или риск злокачественной трансформации. Наибольшие значения мидкина зарегистрированы у пациентов с ГЦК. Средний уровень в этой группе был в 6–7 раз выше, чем при неонкологических поражениях печени, максимальные значения достигали 9,54 нг/мл. Смещение медианы в сторону высоких концентраций свидетельствует о стойком повышении уровня мидкина у большинства пациентов с ГЦК. Сравнительный анализ показал, что различия между группами статистически значимы: уровень мидкина у пациентов с ГЦК был достоверно выше, чем у пациентов с хроническим гепатитом, циррозом печени и у здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). Это подтверждает его потенциальную диагностическую ценность в выявлении злокачественных процессов печени. При оценке распределения случаев превышения порогового значения (0,4 нг/мл), принятого на основании литературных данных как верхняя граница нормы, установлено, что в контрольной группе здоровых добровольцев ни у одного обследованного не было превышений данного уровня. Напротив, среди пациентов с хроническими заболеваниями печени и особенно при ГЦК превышения встречались значительно чаще, что подчёркивает обоснованность выбора данного порогового значения и его клиническую применимость.

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 биомаркерами, а также инструментальных методов визуализации для своевременной и достоверной диагностики ГЦК. Полученные результаты позволяют предположить, что мидкин может рассматриваться как перспективный биомаркер раннего выявления ГЦК. Его концентрация



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

статистически значительно повышается при опухолевой трансформации печени по сравнению с хроническими заболеваниями и нормой. Вместе с тем, учитывая частичное перекрытие диапазонов значений с неонкологическими формами поражений печени, для повышения специфичности целесообразно использовать мидкин в комплексе с другими диагностическими маркерами и клинико-инструментальными методами.

## ВЫВОДЫ

Установлено, что повышение уровня мидкина значительно чаще ассоциировано с наличием ГЦК, тогда как значения АФП демонстрируют более широкую вариабельность и могут наблюдаться и при неонкологических заболеваниях печени. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности включения мидкина в комплекс биомаркеров, используемых для диагностики и дифференциальной оценки опухолевых и хронических заболеваний печени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bruix J., Gores G.J., Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut*, 2014.- 63, 844–855.
2. Ashworth R.E., Wu J. Mammalian target of rapamycin inhibition in hepatocellular carcinoma. *World J. Hepatol.*, 2-14.- №6. – P.776–782.
3. Mao Y., Yang H., Xu H., Lu X., Sang X., Du S. et al. Golgi protein 73 (GOLPH2) is a valuable serum marker for hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2010.- №59.- P.1687–1693.
4. Fong Z.V., Tanabe K.K. The clinical management of hepatocellular carcinoma in the United States, Europe, and Asia: a comprehensive and evidence-based comparison and review. *Cancer*, 2014.- Vol. 120.- P. 2824–2838.
5. Sherman M., Peltekian K.M., Lee C. (1995) Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology*.- Vol.22.- P. 432–432.
6. Johnson P.J. The role of serum alpha-fetoprotein estimation in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clin. Liver Dis*, 2001. -.Vol.5.- P.145–159.
7. Mashaly A.H., Anwar R., Ebrahim M.A., Eissa L.A., El Shishtawy M.M. Diagnostic and prognostic value of Talin-1 and Midkine as tumor markers in hepatocellular carcinoma in egyptian patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2018.-Vol.19.- P.1503–1508.
8. Muramatsu T., Kadomatsu K. Midkine: an emerging target of drug development for treatment of multiple diseases. *Br. J. Pharmacol.*, 2014.- Vol.171.-P. 811–813.
9. Dai L.C. Midkine translocated to nucleoli and involved in carcinogenesis. *World J. Gastroenterol.*, 2009.- Vol.15. – P.412–416.
10. Mashaly A.H., Anwar R., Ebrahim M.A., Eissa L.A., El Shishtawy M.M. Diagnostic and prognostic value of Talin-1 and Midkine as tumor markers in hepatocellular carcinoma in egyptian patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2018.-Vol.19. –P. 1503–1508.
11. Hodeib H., Elshora O., Selim A., Sabry N.M., El-Ashry H.M. Serum Midkine and Osteopontin levels as diagnostic biomarkers of hepatocellular carcinoma. *Electron. Physician.*, 2017.- Vol.9.- P. 3492–3498.