



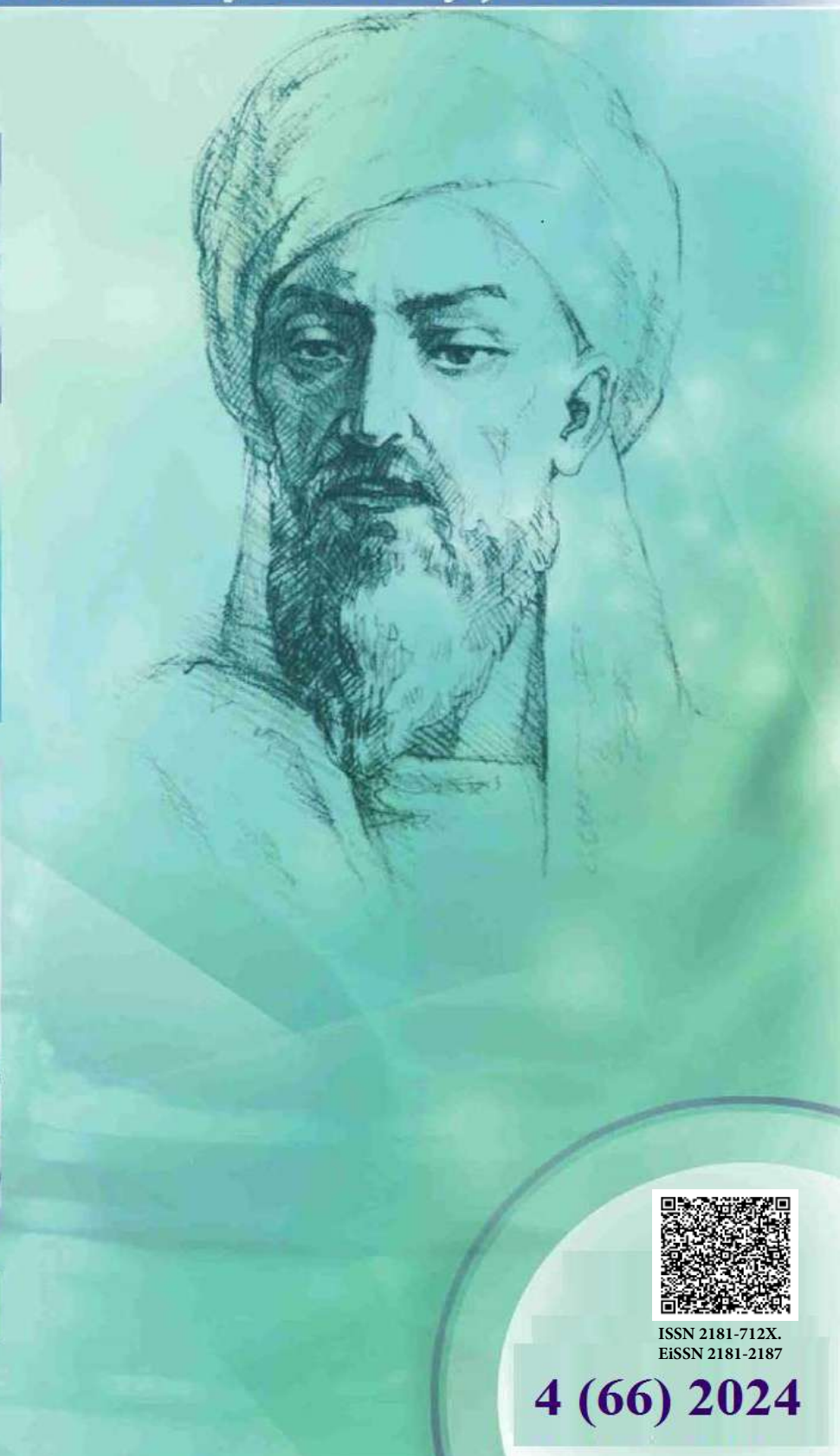
New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIOVIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

4 (66) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

4 (66)

2024

апрель

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 616.36-004-022:578.891-07-036-08

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО МАРКЕРА WFA+-M2BP ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

*Эгамова Интизор Нормухаммадовна, Рахимова Висола Шавкатовна,
Ибадуллаева Наргиз Сапиевна, Хикматуллаева Азиза Сайдуллаевна*

Научно-исследовательского института Вирусологии Республиканского
специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии,
микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Узбекистан, г.Ташкент

✓ Резюме

Хронический вирусный гепатит С актуален как во всем мире, так и в Узбекистане. В данной статье описана диагностическая эффективность сывороточного маркера M2BP как неинвазивного метода в диагностике стадийности фиброза печени.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, цирроз печени, фиброз печени, сывороточные маркеры, маркера M2BP, неинвазивная диагностика.

JIGARNING VIRUSLI SIRROZI BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA FIBROZ DARAJASINI ANIQLASH UCHUN WFA+-M2BP ZARDOB MARKERIDAN FOYDALANISH

*Egamova Intizor Normuxammadovna, Rahimova Visola Shavkatovna,
Ibadullaeva Nargiz Sapievna, Xikmatullaeva Aziza Saidullaevna*

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

✓ Rezyume

Surunkali virusli gepatit C butun dunyoda ham, O'zbekistonda ham dolzarbdir. Ushbu maqolada jigar fibrozining bosqichini tashxislashda noinvaziv usul sifatida sarum marker M2BP diagnostik samaradorligi tasvirlangan.

Kalit so'zlar: surunkali virusli gepatit C, jigar sirrozi, jigar fibrozi, sarum markerlari, M2BP markerlari, noinvaziv diagnostika.

USE OF SERUM MARKER WFA+-M2BP TO DETERMINE THE DEGREE OF FIBROSIS IN PATIENTS WITH VIRAL CIRRHOSIS OF THE LIVER

*Egamova Intizor Normuxammadovna, Rahimova Visola Shavkatovna,
Ibadullaeva Nargiz Sapievna, Xikmatullaeva Aziza Saidullaevna*

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

✓ Resume

Chronic viral hepatitis C is relevant both throughout the world and in Uzbekistan. This article describes the diagnostic effectiveness of the serum marker M2BP as a non-invasive method in diagnosing the stage of liver fibrosis.

Key words: chronic viral hepatitis C, liver cirrhosis, liver fibrosis, serum markers, M2BP markers, non-invasive diagnostics.

Актуальность

Фиброз – это накопление в печени жесткой волокнистой (рубцовой) ткани, состоящей преимущественно из коллагена. Основным путем прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени – развитие последовательных стадий фиброза с формированием цирроза и рака печени, что предопределяет плохой прогноз и короткие сроки выживаемости больных. Количественные показатели тяжести фиброза – это достоверный индикатор прогрессирования патологий печени, их определение прогностически значимо и используется как один из важнейших параметров для выработки объективного подхода к схеме лечения и к его мониторингу [1,6, 9,13,14].

Отличительной особенностью вирусных гепатитов является склонность к продолжительному хроническому течению. Три четверти всех инфицированных лиц подвержены риску тяжелого течения болезни печени (цирроз печени, терминальная стадия заболевания печени и рак печени), и только у 25% происходит самоизлечение [16,17]. Поэтому диагностика и мониторинг динамики фиброзирования печени одна из самых актуальных задач современной гепатологии [2, 3, 8].

Золотым стандартом оценки стадии фиброза и индекса гистологической активности остается биопсия печени. Но несмотря на то, что биопсия печени предоставляет исчерпывающую информацию о воспалительно-некротизирующей степени поражения печени, её использование часто ограничивается инвазивностью и болезненностью. В этой связи становятся актуальными использование неинвазивных методов диагностики фиброза печени. Среди новых методов неинвазивного исследования печени на сегодняшний день приоритетным является определение сывороточных маркеров фиброза печени [4,5], таких, как например агглютинин положительный человеческий белок Wisteria floribunda Mac-2 (WFA±M2BP), который может определяться с помощью иммунологических методов диагностики [4,13,17]. Агглютинин-положительный Mac-2-связывающий белок глицинии флорибунды (WFA+-M2BP) был предложен в качестве возможного гликобиомаркера для оценки фиброза печени. Mac-2-связывающий белок (M2BP) представляет собой секреторный гликопротеин, который содержит семь N-гликанов на мономер В сыворотке крови [11,15,17]. мономеров M2BP образуют полимер в форме пончика, который представляет N-гликанов. Было обнаружено, что изменения M2BP происходят во время прогрессирования заболевания печени и фиброза из-за изменений в N-гликозилировании (т.е. сиалировании или удлинении полилактозамина) [3,7,10,12].

Целью исследования явилось определить диагностическую эффективность сывороточного маркера фиброза WFA±M2BP в отношении не инвазивной диагностики ранних циррозов печени при хроническом вирусном гепатите С.

Материал и методы

Нами были проведены исследования для определения возможности практического использования маркера WFA±M2BP для ранней диагностики циррозов печени.

В исследование были включены 120 пациентов клинко-амбулаторного отделения НИИ вирусологии МЗ РУз, находившихся на лечении в 2017 году. Пациенты, с подтвержденным с помощью ПЦР диагнозом хронический гепатит С, проходили обследование общеклиническими методами. Степень фиброза печени оценивалась при помощи ультразвукового исследования, а также исследования методом транзитной эластографии (фиброскан). При этом группа тяжелого фиброза (f3) составила 30,0%, группа предцирроза (f3-4) – 20,8%, группа раннего цирроза (f4) составила – 49,2% из общего числа пациентов. В 10% всех пациентов верификацию поражения печени проводили при помощи биопсии печени. Количественное определение сывороточного маркера WFA+-M2BP проводилось на основании антилектинного сэндвич ИФА с использованием полностью автоматизированного иммуноанализатора HISCL-2000i (Sysmex, Hyogo, Japan).

Результат и обсуждения

Все пациенты (n=120) с хроническими гепатитами С и различной степенью фиброза печени были исследованы с целью определения уровня сывороточного M2BPGi. При этом средний уровень маркера составил $6,88 \pm 0,33$ COI, при этом минимальный уровень составил 0,7 COI, а максимальный 13,94 COI (табл. 1).

Таблица 1

Описательная характеристика показателя M2BPGi (C.O.I.)

M2BPGi, C.O.I.(n=120)		Показатель	Стандартная ошибка
Средняя		6.8821	0.33693
95% Доверительный интервал среднего	Нижняя граница	6.2149	
	Верхняя граница	7.5492	
Медиана		6.9650	
Коэффициент вариации		13.623	
Стандартное отклонение		3.69090	
Минимум		0.70	
Максимум		13.94	
Разброс		13.24	

Полученные результаты конъюгированного WFA+-M2BP пересчитывались по отношению к контрольным образцам с использованием следующей формулы:

$$\text{Cut-off index} \\ (\text{COI}) = \frac{([\text{WFA}^+ - \text{M2BP}]_{\text{sample}} - [\text{WFA}^+ - \text{M2BP}]_{\text{NC}})}{([\text{WFA}^+ - \text{M2BP}]_{\text{PC}} - [\text{WFA}^+ - \text{M2BP}]_{\text{NC}})}$$

Где,

WFA+-M2BP_{sample} – показатель исследуемой сыворотки

WFA+-M2BP_{NC} – показатель отрицательного контроля

WFA+-M2BP_{PC} – показатель положительного контроля

При изучении распределения по возрасту показатель M2BPGi не имел ярко выраженных особенностей (Рис 1).

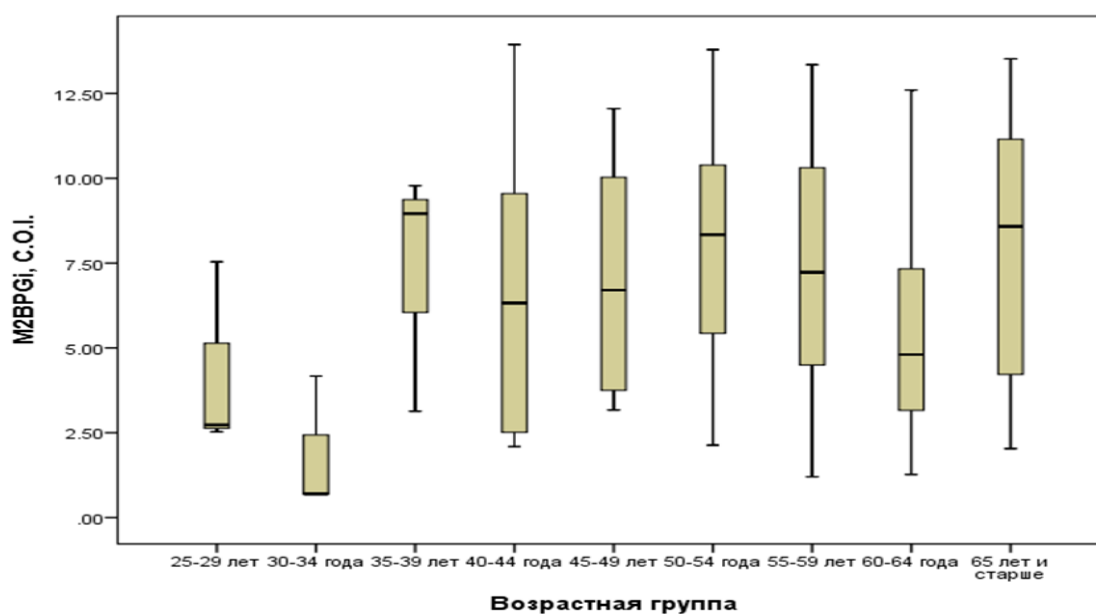


Рис. 1. Возрастное распределение показателя M2BPGi

Примечание: график представляет собой срединное распределение показателя – среднее арифметическое (середина прямоугольника), 25% и 75% квантильное (верхняя и нижняя границы

прямоугольника), и 95% диапазон (т-образные границы). Образцы, имеющие экстремально высокие и низкие показатели не попадающие в границы модели представлены отдельными точками с указанием номера образца

Так, отмечается некоторое увеличение среднего показателя в старших возрастных группах $8,11 \pm 0,84$ COI в возрастной группе 45-49 лет, $7,91 \pm 0,77$ в группе 60-64 года, $7,38 \pm 0,75$ C.O.I. в возрастной группе 50-54 года (Табл. 2).

Но и в относительно молодых группах отмечается высокий уровень показателя, например в группе 30-34 года показатель M2BPGi составил $7,29 \pm 2,09$ C.O.I. Данное распределение показателя по возрастным группам статистически не значимо ($p=0,054$). Данное указывает на то, что фактор возраста в распределении показателя играет не значительную роль и может не учитываться в дальнейшем анализе.

При изучении влияния пола пациентов на показатель M2BPGi было установлено, что средний показатель по полу сопоставим и составляет $6,62 \pm 0,44$ C.O.I. у женщин и $7,29 \pm 0,52$ C.O.I. у мужчин (табл. 3). Разница между показателями не имеет статистической значимости ($p=0,34$).

Таблица 2

Распределение среднего показателя M2BPGi по возрастным группам

Возрастная группа	Среднее значение (M)	Стандартная ошибка (m)	95% Доверительный интервал		Минимальное значение	Максимальное значение	p
			Нижняя граница	Верхняя граница			
17-24 года	4.26	1.63	2.7	11.31	2.53	7.54	p=0,054
25-29 лет	1.85	1.15	3.12	6.83	0.70	4.17	
30-34 года	7.29	2.09	1.71	16.29	3.13	9.78	
35-39 лет	6.40	1.25	3.56	9.24	2.09	13.94	
40-44 года	7.02	1.24	4.07	9.97	3.17	12.05	
45-49 лет	8.11	0.84	6.31	9.90	2.13	13.79	
50-54 года	7.38	0.75	5.84	8.93	1.20	13.35	
55-59 лет	5.56	0.61	4.30	6.83	1.27	12.60	
60-64 года	7.91	0.77	6.31	9.51	2.03	13.52	
65 лет и старше	6.88	0.33	6.21	7.54	0.70	13.94	
Всего	4.26	1.63	2.77	11.31	2.53	7.54	

Таблица 3

Распределение среднего показателя M2BPGi по возрастным группам

	Среднее значение (M)	Стандартная ошибка (m)	95% Доверительный интервал		Минимальное значение	Максимальное значение	p
			Нижняя граница	Верхняя граница			
Женщины	6.62	0.44	5.74	7.50	1.20	13.79	p=0,34
Мужчины	7.29	0.52	6.24	8.33	0.70	13.94	
Всего	6.88	0.33	6.21	7.54	0.70	13.94	

С целью оценки диагностической эффективности использования маркера на основе линейной регрессии, были проведены сравнительные испытания среди пациентов с различной степенью фиброза f3, f3-4 и f4 (Рис. 2). Группа тяжелого фиброза (f3) составила $30,0 \pm 4,1\%$, группа предцирроза (f3-4) – $20,8 \pm 3,6\%$, группа раннего цирроза (f4) составила – $49,2 \pm 4,5\%$.

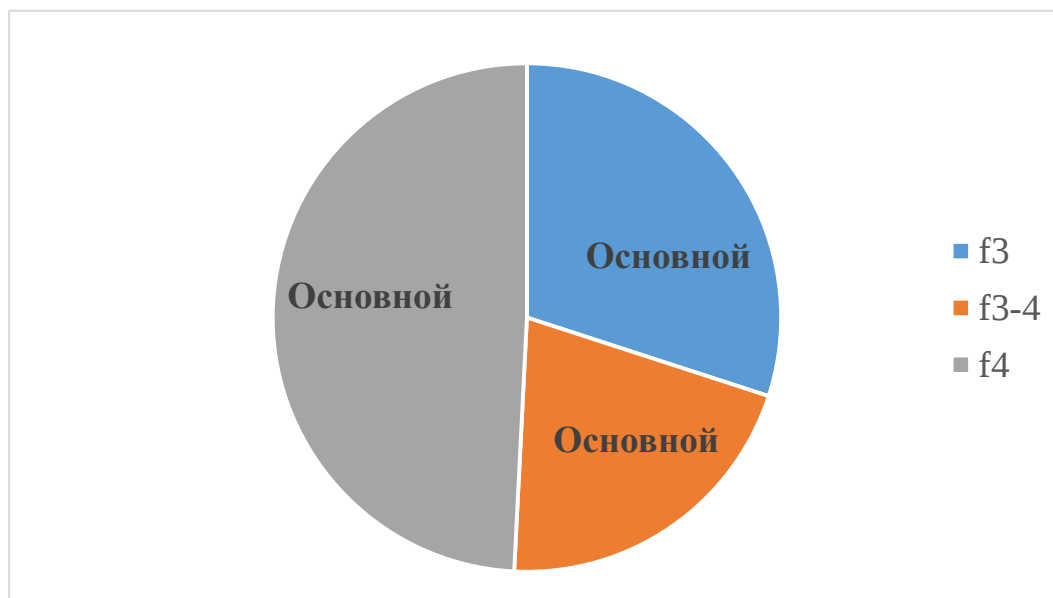


Рис. 4.2 Долевое (%) распределение форм фиброза

Примечание: f3, f3-4, f4 – степени фибротического поражения печени

Для определения корреляционной связи между показателями уровня серологических маркеров фиброза и степенью фиброза было проведено статистическое сравнение показателей фиброза в группе предцирроза в сравнении с другими группами, с учетом роли смешивающих факторов в модели логистической регрессии.

В различных группах цирроза отмечались различные уровни M2BPGi (табл. 4). Так в группе тяжелого (развитого) фиброза показатель M2BPGi составил $3,48 \pm 0,30$ С.О.И., в группе предцирроза этот показатель был установлен на уровне $5,68 \pm 0,39$, а в группе раннего цирроза этот показатель составил уже $9,46 \pm 0,40$. АНОВА тест показывает наличие статистически значимых различий ($p < 0,001$).

Таблица 4

Показатель M2BPGi (С.О.И.) по группам фиброза

Группы фиброза	Кол-во	COI (M)	Стандарт. Ошибка (m)	95% Доверительный интервал		Minimum	Maximum
				Нижняя граница	Верхняя граница		
Тяжелый фиброз (f3) *	36	3.48	0.30	2.86	4.10	1.27	8.59
Предцирроз(f3-4) *	25	5.68	0.39	4.87	6.49	1.20	9.73
Ранний цирроз(f4) **	58	9.46	0.40	8.65	10.27	0.70	13.94
Всего	119	6.88	0.33	6.21	7.54	0.70	13.94

Примечание:

* достоверность различий между группами f3 и f3-4 $p = 0.004$

** достоверность различий между группами f3 и f4, f3-4 и f4 $p < 0.001$

Таким образом, отмечается ярко выраженная тенденция в динамике увеличения и зависимости показателя M2BPGi от степени фиброза (Рис. 3). Статистически значимо показатели различались между группами тяжелого фиброза и предцирроз на уровне $p=0.004$, и между группами тяжелого фиброза и предцирроз и раннего цирроза $p<0.001$.

Так, в группе тяжелых фиброзов f3 95% разброс показателя M2BPGi варьировал в пределах от 2,86 до 4,1 С.О.И. В группе f3-4 M2BPGi варьировал в пределах 4,87-6,49 и в группе ранних циррозов в пределах 8,6-10,2 С.О.И. Медиана в группе f3 составила 3,03, в группе f3-4 5,7, и в группе f4 9.8 С.О.И..

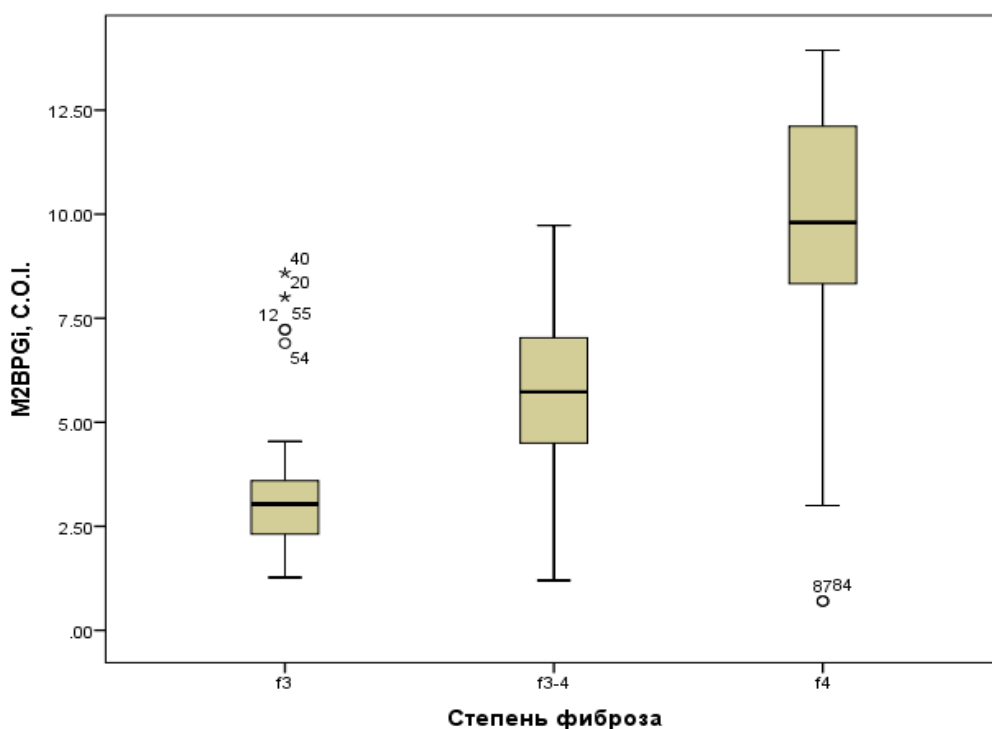


Рис. 4.3. Распределение показателя M2BPGi (C.O.I.) по группам фиброза с указанием 25% и 75% квартилей и 95% доверительного интервала.

Примечание: * достоверность различий между группами f3 и f3-4 $p=0.004$

** достоверность различий между группами f3 и f4, f3-4 и f4 $p<0.001$

график представляет собой срединное распределение показателя – среднее арифметическое (середина прямоугольника), 25% и 75% квартильное (верхняя и нижняя границы прямоугольника), и 95% диапазон (т-образные границы). Образцы, имеющие экстремально высокие и низкие показатели не попадающие в границы модели представлены отдельными точками с указанием номера образца.

Необходимо также отметить, что во взаимосвязи клинических проявлений фиброза печени и показателя M2BPGi факторы пол и возраст пациента не оказывают какого-либо влияния. Показатель M2BPGi напрямую коррелирует со степенью поражения печени и особенно выражен в выявлении предциррозного состояния, с уровнем показателя 2,86 COI.

Заключение

В нашем исследовании уровень M2BPGi в сыворотке достоверно коррелировал со стадией фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С. Преимуществами оценки фиброза печени с помощью M2BPGi являются его специфичность к печени, высокая диагностическая точность и хорошая воспроизводимость. Не было обнаружено корреляции между уровнем M2BPGi в сыворотке с возрастом и полом.

Таким образом, выявленные статистически значимые показатели, ярко выраженная тенденция указывают на информативность показателя, а выявленные 95% пределы могут использоваться в качестве критериев для классификации групп поражения печени. Показатель M2BPGi напрямую коррелирует со степенью поражения печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Эгамова И.Н., Рахмова В.Ш., Ярмухамедова Н.А., Волкова Н.Н. / современные методы определения фиброза печени // Достижения науки и образования ISSN: 2413-2071 2020;7(61):39-42.
2. Atsushi Kuno, Yuzuru Ikehara, Yasuhito Tanaka, Kiyoaki Ito, Atsushi Matsuda, Satoru Sekiya, et al. A serum “sweet-doughnut” protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis. *Scientific Reports*. 2013 Volume 3, Article number: 1065.
3. Ching-I Huang, Chung-Feng Huang, Ming-Lun Yeh, Yi-Hung Lin, Po-Cheng Liang, Meng-Hsuan Hsieh, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein expression predicts disease severity in chronic hepatitis C patients. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2017 Aug;33(8):394-399.
4. EASL: Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2014 Feb;60(2):392–420. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.003.
5. Erkin M. et al. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases in Uzbekistan: study of rickettsiosis using pcr diagnostic method //European science
6. Inoue T, Tsuzuki Y, Iio E, Shinkai N, Matsunami K, Fujiwara K, et al. Clinical Evaluation of Hepatocarcinogenesis and Outcome Using a Novel Glycobiomarker Wisteria floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein (WFA+-M2BP) in Chronic Hepatitis C with Advanced Fibrosis. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2018 May;24;71(3):177-183. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2017.459.
7. Ishida H, Suetsugu A, Nakamura M, Tauchi R, Nakayama J, Katano Y, et al. Change in Serum Levels of New Hepatic Fibrosis Marker "Mac-2 Binding Protein Glycosylation isomer (M2BPGi)" in Patients with Chronic Hepatitis C during the Treatment of Pegylated Interferon and Ribavirin. *Rinsho Byori*. 2015 Aug;63(8):901-906.
8. Koji Fujita, Noriyuki Kuroda, Asahiro Morishita, Kyoko Oura, Tomoko Tadokoro, Takako Nomura, et al. Fibrosis staging using direct serum biomarkers is influenced by hepatitis activity grading in hepatitis C virus infection. *J. Clin. Med.* 2018 Sep;7(9):267. DOI: 10.3390/jcm7090267.
9. Kuno, A. et al. A serum “sweet-doughnut” protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis. *Sci. Rep.* 3, 1065 (2013).
10. Lung-Yi Mak, Danny Ka-Ho Wong, Ka-Shing Cheung, Wai-Kay Seto, Ching-Lung Lai and Man-Fung Yuen. Role of serum M2BPGi levels on diagnosing significant liver fibrosis and cirrhosis in treated patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2018 Jun;9(6):163. DOI: 10.1038/s41424-018-0020-9.
11. Ming-Yu Zhu, Pei-Zhan Chen, Jing Li, De-Min Yu, Dao Huang, Xue-Juan Zhu, et al. Serum M2BPGi level is a novel predictive biomarker for the responses to pegylated interferon- α treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *J. Med. Virol.* 2018 Apr;90(4):721–729. DOI:10.1002/jmv.25010.
12. Nagata H, Nakagawa M, Nishimura-Sakurai Y, Asano Y, Tsunoda T, Miyoshi M, et al. Serial measurement of Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2-binding protein is useful for predicting liver fibrosis and the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with IFN-based and IFN-free therapy. *Hepatol Int.* 2016 Nov;10(6):956-964. Epub 2016 Jul 19.
13. Narimatsu, H. Development of M2BPGi: A novel fibrosis serum glyco-biomarker for chronic hepatitis/cirrhosis diagnostics. *Expert Rev. Proteomics* 12, 683–693. <https://doi.org/10.1586/14789450.2015.1084874> (2015).review. 2018. №. 5-6.
14. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Korenaga M, et al. Serum WFA+ -M2BP levels as a prognostic factor in patients with early hepatocellular carcinoma undergoing curative resection. *Liver Int.* 2015;36: 293–301.
15. Ura K, Furusyo N, Ogawa E, Hayashi T, Mukae H, Shimizu M, et al. Serum WFA (+) -M2BP is a non-invasive liver fibrosis marker that can predict the efficacy of direct-acting anti-viral-based triple therapy for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jan;43(1):114-124. DOI: 10.1111/apt.13431.
16. Weber, A., Boege, Y., Reisinger, F. & Heikenwalder, M. Chronic liver inflammation and hepatocellular carcinoma: persistence matters. *Swiss Med. Wkly.* 141, w13197 (2011).
17. Zou X, Zhu M, Yu DM, Li W, Zhang DH, Lu FJ, et al. Serum WFA+ -M2BP levels for evaluation of early stages of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Liver Int.* 2017 Jan;37(1):35-44. DOI: 10.1111/liv.13188.

Поступила 20.03.2024