



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA 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. АБДУМАЖИДОВ
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. ИЛЬЯСОВ
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. РУЗИБОВЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (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 616.36-006.6-079.4-036

БИОМАРКЕРЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

¹Миррахимова Н.М. <https://orcid.org/0000-0002-2172-5401>

¹Бригида К.С. <https://orcid.org/0009-0007-6875-5708>

¹Хикматуллаева А.С. <https://orcid.org/0000-0002-2616-5589>

¹Ибадуллаева Н.С. <https://orcid.org/0000-0001-8334-2548>

²Рахимова В.Ш. <https://orcid.org/0000-0002-6114-7239>

³Курбанова С.М. sevinchkurb1975@gmail.com

¹Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Узбекистан, г.Ташкент, ул. Янгишахар 7А, 998 (71) 234-18-62,

E-mail: rivuzb@gmail.com

²Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Узбекистан, г.Ташкент, ул. Паркент 51, [998712681744](tel:998712681744), info@tipme.uz

³Республиканский специализированный научно -практический медицинский центр онкологии и радиологии, Узбекистан, г.Ташкент, ул.Фароби 383, [998 \(71\) 246 98 40](tel:998712469840)

✓ Резюме

В статье представлен аналитический обзор ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы. Представлены исследования проведенные по значимости и первостепенном значении сывороточных биомаркеров в диагностике рака печени, особенно для выявления и скрининга ГЦК на ранних стадиях. Выбор метода диагностики ГЦК необходим для раннего выявления и лечения данного процесса.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, диагностика, методы исследования, АФП, PIVKA II, АФП-L3.

ГЕПАТОСЕЛЛЮЛЯР КАРСИНОМАНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ БИОМАРКЕТОРЛАРИ

¹Mirraximova N.M. <https://orcid.org/0000-0002-2172-5401>

¹Brigida K.S. <https://orcid.org/0009-0007-6875-5708>

¹Xikmatullayeva A.S. <https://orcid.org/0000-0002-2616-5589>

¹Ibadullayeva N.S. <https://orcid.org/0000-0001-8334-2548>

²Raximova V.Sh. <https://orcid.org/0000-0002-6114-7239>

³Kurbanova S.M. sevinchkurb1975@gmail.com

¹Respublika ixtisoslashtirilgan epidemiologiya, mikrobiologiya, yuqumli va parazitlar kasalliklar ilmiy-amaliy tibbiyot markazining Virusologiya ilmiy-tadqiqot instituti, O'zbekiston, Toshkent, Yangishahar 7A ko'chasi, 998 (71) 234-18-62,

E-mail: rivuzb@gmail.com

²Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi, O'zbekiston, Toshkent, Parkent ko'chasi 51, [998712681744](tel:998712681744), info@tipme.uz

³Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, O'zbekiston, Toshkent, Farobi ko'chasi 383, [998 \(71\) 246 98 40](tel:998712469840)

✓ Rezyume

Maqolada gepatotsellyulyar karsinoma tashxisotining analitik sharhi keltirilgan. Jigar saratoni tashxisotida zardob biomarkyorlarining moxiyati va birlamchi ahamiyati, ayniqsa GCKni erta bosqichlarda aniqlash va skrining qilish bo'yicha olib borilgan tadqiqotlar keltirilgan. GCK tashxisoti uchun to'g'ri usulni tanlash bu jarayonni erta aniqlash va davolash uchun zarurdir.

Kalit so'zlar: gepatotsellyulyar karsinoma diagnostikasi, tadqiqot usullari, AFP, PIVKA II, AFP-L3.

BIOMARKERS OF EARLY DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

¹Mirrakhimova N.M. <https://orcid.org/0000-0002-2172-5401>

¹Khikmatullaeva A.S. <https://orcid.org/0000-0002-2616-5589>

¹Brigida K.S. <https://orcid.org/0009-0007-6875-5708>

¹Ibadullaeva N.S. <https://orcid.org/0000-0001-8334-2548>

²Rakhimova V.Sh. <https://orcid.org/0000-0002-6114-7239>

³Kurbanova S.M. sevinchkurb1975@gmail.com

¹The Research Institute of Virology of the Republican specialized scientific practical medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases, Uzbekistan, Tashkent, Yangishahar str., 7A, 998 (71) 234-18-62, rivuzb@gmail.com

²Center for the development of professional qualification of medical workers, Uzbekistan, Tashkent, Parkent str., 51, 998712681744, info@tipme.uz

³Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Uzbekistan, Tashkent, Farobi str., 383, 998 (71) 246 98 40

✓ *Resume*

The article presents an analytical review of the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Studies conducted on the importance and primary importance of serum biomarkers in the diagnosis of liver cancer, especially for the detection and screening of HCC in the early stages, are presented. Choosing the right method for diagnosing HCC is necessary for early detection and treatment of this process.

Key words: hepatocellular carcinoma, diagnosis, research methods, AFP, PIVKA II, AFP-L3.

Актуальность

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) представляет наиболее распространенный гистотип рака печени, составляющий 80-85% всех случаев рака печени [15] и является шестым по распространенности видом рака, на который приходится 7% всех раковых заболеваний, и четвертой по распространенности причиной смерти среди онкозаболеваний в мире [1]. В большинстве случаев ГЦК обнаруживается на поздних стадиях, когда резекция или трансплантация невозможна [20]. Открытым остается вопрос в отношении ГЦК с атипичными свойствами визуализации. У пациентов, входящих в группу риска в отношении ГЦК, могут быть патологии, имитирующие ГЦК, в том числе холангиокарцинома, гемангиома, артериопортальный шунт и другие [8].

Большинство исследований по изучению биомаркеров ГЦК направлены для определения их диагностической и прогностической роли в развитии ГЦК [23]. При этом практически не встречаются данные исследований, направленных на прогнозирование ГЦК до развития клиники в группах риска [30]. Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации (WGO) по ГЦК рекомендуют в качестве основного маркера альфа-фетопротеин (АФП) [3]. Несмотря на тот факт, что АФП известен в качестве онкомаркера более 50 лет, он является наиболее широко используемым для диагностики и мониторинга результатов терапии ГЦК [4].

АФП представляет собой гликопротеин, молекулярная масса которого 70 кДа. Он продуцируется эндодермой желточного мешочка зародыша, а затем клетками паренхимы печени эмбриона. Повышенный уровень АФП в крови характерен как для дегенеративных изменений в печени, в том числе ЦП, так и различных видах злокачественных новообразований. По литературным данным, чувствительность и специфичность АФП составляет 41-65% и 80-94% соответственно [29].

Часто уровень АФП в сыворотке быстро снижается после рождения и остается низким на протяжении всей взрослой жизни [26]. Несколько исследований показали, что повышенные уровни АФП в сыворотке коррелируют с повышенным риском ГЦК у людей, инфицированных вирусом гепатита С [10]. Было проведено множество исследований относительно диагностической полезности АФП, результаты которых противоречивы. Клиническое исследование 309 подтвержденных пациентов с ГЦК выявило связь между сывороточными концентрациями АФП и жизненно важными онкологическими характеристиками, такими как

размер опухоли и тромбоз воротной вены, особенно при уровнях выше 400 нг/мл [13]. Напротив, было установлено, что биомаркер не является значимым индикатором других показателей, таких как дифференцировка опухоли и метастазирование, или не обладает удовлетворительной прогностической ценностью. Soresi и соавторы [13] сообщили о степени чувствительности 65% и специфичности 89% при предельном значении 30 нг/мл АФП для дифференциальной диагностики ГЦК от ЦП в сицилийской популяции. Было показано, что повышение уровня АФП не наблюдается примерно у 80% ГЦК на ранних стадиях [21]. АФП является не специфическим маркером ГЦК, так как его увеличение встречается при циррозе печени (ЦП) и опухолях легочной ткани, желчевыведительной системы, желудка и клеток поджелудочной железы [22]. Другая потенциальная проблема с сывороточным АФП заключается в явном недостатке способности дифференциации. Это тесно связано с тем фактом, что ГЦК обычно возникает в печени, которая уже была повреждена одним или несколькими ранее существовавшими патологическими состояниями, включая цирроз и хронический гепатит, возникающий в результате HBV или HCV инфекции [13]. При этом, у пациентов с ЦП HBV этиологии также отмечается повышение уровня АФП в сыворотке крови [24]. Эти ограничения подчеркивают необходимость и срочность выявления дополнительных биомаркеров с возможностью их использования отдельно или в качестве дополнения к АФП для диагностики ГЦК [25].

АФП подразделяется на 3 гликированных изоформы [2]. В основе подразделения лежит способность АФП вступать в связь с лектином: АФП-L1 является не связывающей фракцией, АФП -L2-фракция слабо связывания и АФП-L3-фракция связывания. АФП-L1 и L2 может повышаться у пациентов с хроническим гепатитом и ЦП, тогда как повышенный уровень АФП-L3 характерен при опухолевых процессах в паренхиме печени [2]. Высокий процент АФП-L3 от общего АФП больше, чем на 15% говорит в пользу ГЦК, в том числе и на ранней стадии. Крупное проспективное многоцентровое исследование [17] продемонстрировало, что чувствительность АФП-L3 независимо от стадии заболевания ГЦК достигает 92%, однако специфичность не превышает 37%. Принимая во внимание, что АФП-L1 и АФП-L2 представляют несвязывающие и слабо связывающие фракции общего АФП, соответственно, АФП-L3 содержит часть, которая может эффективно ассоциироваться с ГЦК и что делает его более специфическим биомаркером для ГЦК, чем АФП [19]. Недостатком АФП-L3 является то, что он показывает небольшое диагностическое значение у пациентов с ГЦК с общей концентрацией АФП в сыворотке ниже 30 нг/мл. Широкое использование данного онкомаркера в практической медицине ограничивается тем, что определение доли третьей фракции возможно только при уровне АФП выше 30 нг/мл [16].

Еще одним онкомаркером ГЦК выступает дез-гамма-карбоксипротромбин, представляющей из себя измененную форму протромбина, экспрессируемую из-за нарушения посттрансляционного карбоксилирования, обусловленного дефицитом витамина К [26]. Данный биомаркер также называют протеином, индуцируемым дефицитом витамина К (PIVKA II), являющегося аномальным, лишенным активности протромбином [5]. Протромбин, содержащий 10 γ -карбоксиглутаминовой кислоты остатки в аминоконцевом домене, синтезируется в печени. Протромбин является витамин К-зависимым фактор свертывания плазмы. Дефицит витамина К может подавлять активность витамин К-зависимой карбоксилазы, приводящая к приобретенному дефекту посттрансляционного карбоксилирования глутамина на предшественнике протромбина. Как результат, аномальный протромбин (PIVKA II), без γ -карбоксилирование всех остатков глутамина высвобождается в плазму. Корреляция между уровнями PIVKA II и ГЦК была впервые сообщена Liebman et al. в 1984 году [9]. Дальнейшие исследования показали, что PIVKA II может быть полезным диагностическим и прогностическим маркером опухоли для ГЦК [18]. Использование описанного онкомаркера для диагностики ГЦК широко распространено в странах Восточной Азии, Северной Америке и Китае [28]. Многие исследования показали, что PIVKA-II применима для эпиднадзора за ГЦК и внесена в рекомендации Японского общества гепатологов [12], и дает высокие результаты [13].

Повышенная продукция PIVKA II, как было установлено, коррелирует со степенью злокачественности ГЦК, поскольку PIVKA-II-позитивные опухоли характеризуются повышенной вероятностью внутривенных метастазов, инфильтрацией капсул и портальной венозной инвазией. Volk и соавт. предположили, что PIVKA II является превосходным диагностическим биомаркером особенно в дифференциации между ГЦК и незлокачественным

циррозом печени, с чувствительностью 92% и специфичностью 93%. Более того, метод на основе PIVKA II правильно идентифицировал ГЦК на ранней стадии у 15 из 17 пациентов не было диагностировано опухоли, когда в качестве биомаркера использовался общий АФП (с использованием порога 20 нг/мл). В других исследованиях [31] определение сывороточного PIVKA II показал субоптимальную чувствительность (48-62%), но удовлетворительную специфичность (81-98%) у пациентов с ГЦК.

Между тем, в 2010 году было проведено большое многоцентровое исследование «случай-контроль» [14], которое показало, что метод диагностики на основе PIVKA II в сочетании с АФП для выявления ГЦК приводил к повышению чувствительности с 65% до 87% за счет показателя специфичности, который снизился с 84% до 69%. Эти исследования подтвердили диагностическую ценность PIVKA II для ранней стадии ГЦК. Тем не менее, необходимы дополнительные исследования для дальнейшей оценки эффективности PIVKA II для диагностики ГЦК, особенно при использовании в сочетании с другими биомаркерами. Данные ряда исследователей продемонстрировали, что комбинация АФП с PIVKA-II позволяет повысить диагностический уровень в отношении ГЦК на 8-20% при приемлемой чувствительности и специфичности [6].

В последние годы многие исследования предоставили соответствующие доказательства потенциальной диагностической значимости непротеиновых сывороточных маркеров (например, метилированных ДНК в циркулирующих опухолевых клетках, микроРНК и длинные некодирующие РНК в микровезикулах и экзосомах) [27]. Идентификация надежных сывороточных биомаркеров имеет первостепенное значение в диагностике рака печени, особенно для выявления и скрининга ГЦК на ранних стадиях [7].

Заключение

Таким образом, вышеизложенный анализ литературных данных показал, что белковые биомаркеры, такие как PIVKA-II, количественно определяемые в сыворотке, являются наиболее подходящими для клинической рутинной оценки и скрининга населения, так как этот метод требует небольших количеств сыворотки, имеет высокую воспроизводимость и образцы не подвергаются предварительной обработке т.е. экстракции или очистке

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Akinyemiju, Tomi, et al. "The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015." *JAMA oncology* 2017;3(12):1683-169.
2. Bertino, Gaetano, et al. "Hepatocellular carcinoma serum markers." *Seminars in oncology*. WB Saunders, 2012; 39(4):410-433.
3. Ferenci Peter, et al. "World gastroenterology organisation global guideline. hepatocellular carcinoma (hcc): a global perspective." *//J gastrointestin liver dis* 2010;19(3):311-317.
4. Gao Jianjun, and Peipei Song. "Combination of triple biomarkers AFP, AFP-L3, and PIVKA II for early detection of hepatocellular carcinoma in China: expectation." *//Drug discoveries therapeutics* 2017;11(3):168-169.
5. Hemken Philip M., et al. "Validation of a novel model for the early detection of hepatocellular carcinoma." *Clinical proteomics* 16.1 (2019): 1-9.
6. Ji, Jun, et al. "Diagnostic evaluation of des-gamma-carboxy prothrombin versus α -fetoprotein for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in China: a large-scale, multicentre study." *PloS one* 11.4 (2016): 0153227:1-17.
7. Kefeli, Ayse, Sebahat Basyigit, and Abdullah Ozgur Yeniova. "Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma." *Updates in Liver Cancer*. IntechOpen, 2017: 96-114.
8. Kim, Jae Hyun, Ijin Joo, and Jeong Min Lee. "Atypical appearance of hepatocellular carcinoma and its mimickers: how to solve challenging cases using gadoxetic acid-enhanced liver magnetic resonance imaging." *Korean journal of radiology* 20.7 (2019): 1019-1041.
9. Kondo, Yasuteru, Osamu Kimura, and Tooru Shimosegawa. "Significant biomarkers for the management of hepatocellular carcinoma." *Clinical journal of gastroenterology* 8.3 (2015): 109-115.

10. Kumada, Takashi, et al. "Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus." *Journal of gastroenterology* 46.4 (2011): 536-544.
11. Kudo, Masatoshi "Japan's successful model of nationwide hepatocellular carcinoma surveillance highlighting the urgent need for global surveillance." *Liver cancer* 1.3-4 (2012): 141-143.
12. Kudo, Masatoshi, et al. "Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version." *Digestive diseases* 29.3 (2011): 339-364.
13. Lou, Jiatao, et al. "Biomarkers for hepatocellular carcinoma." *Biomarkers in cancer* 9 (2017): 1-9
14. Lok, Anna S., et al. "Des- γ -carboxy prothrombin and α -fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma." *Gastroenterology* 138.2 (2010): 493-502.
15. Nevola, Riccardo, et al. "Mechanisms and clinical behavior of hepatocellular carcinoma in HBV and HCV infection and alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease." *Hepatoma Research* 4 (2018): 1-22.
16. Oda, Kohei, et al. "Highly sensitive lens culinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein is useful for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease." *Oncology reports* 26.5 (2011): 1227-1233.
17. Piñero, Federico, Melisa Dirchwolf, and Mário G. Pessôa. "Biomarkers in hepatocellular carcinoma: Diagnosis, prognosis and treatment response assessment." *Cells* 9.6 (2020): 1370: 1-26.
18. Poté, Nicolas, et al. "Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion." *Journal of hepatology* 62.4 (2015): 848-854.
19. Rojas, Ángela, et al. "Performance of different biomarkers for the management of hepatocellular carcinoma." *Hepatoma Research* 4 (2018): 1-18.
20. Saitta, Carlo, et al. "PIVKA-II is a useful tool for diagnostic characterization of ultrasound-detected liver nodules in cirrhotic patients." *Medicine* 96.26 (2017): 1-5.
21. Saffroy, Raphael, et al. "New perspectives and strategy research biomarkers for hepatocellular carcinoma." (2007): 1169-1179.
22. Sauzay, Chloé, et al. "Alpha-foetoprotein (AFP): A multi-purpose marker in hepatocellular carcinoma." *Clinica chimica acta* 463 (2016): 39-44.
23. Seo, Seung In, et al. "Diagnostic value of PIVKA-II and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma." *World journal of gastroenterology: WJG* 21.13 (2015): 3928-3935.
24. Tao, Lian-Yuan, et al. "Comparison of serum tumor markers for intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma." *The American Surgeon* 76.11 (2010): 1210-1213.
25. Tsuchiya, Nobuhiro, et al. "Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma." *World journal of gastroenterology: WJG* 21.37 (2015): 10573: 1-12.
26. Unić, Adriana, et al. "Diagnostic specificity and sensitivity of PIVKAI, GP3, CSTB, SCCA1 and HGF for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic liver cirrhosis." *Annals of clinical biochemistry* 55.3 (2018): 355-362.
27. Wang, Kang, et al. "Serum LncRNAs profiles serve as novel potential biomarkers for the diagnosis of HBV-positive hepatocellular carcinoma." *PloS one* 10.12 (2015): 0144934:1-15.
28. Wu, Jiali, et al. "Diagnostic value of serum PIVKA-II levels for BCLC early hepatocellular carcinoma and correlation with HBV DNA." *Cancer Biomarkers* 23.2 (2018): 235-242.
29. Yang, Ju Dong, et al. "Improved performance of serum alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis in HCV cirrhosis with normal alanine transaminase." *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 26.7 (2017): 1085-1092.
30. Yu, Rentao, et al. "Efficacy of PIVKA-II in prediction and early detection of hepatocellular carcinoma: a nested case-control study in Chinese patients." *Scientific reports* 6.1 (2016): 1-12.
31. Yu, Rentao, et al. "Performance of protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) for hepatocellular carcinoma screening in Chinese population." *Hepatitis monthly* 15.7 (2015): 1-8.

Поступила 20.03.2024