



Юркевич И.В. ✉, Анисько Л.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Беларусь

Прогностическая значимость фукозы крови как предиктора гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Юркевич И.В. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка результатов, написание и редактирование текста; Анисько Л.А. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование текста.

Подана: 28.05.2025

Принята: 09.06.2025

Контакты: urk@tut.by

Резюме

Цель. Оценить прогностическую значимость фукозы крови как предиктора гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С.

Материалы и методы. В исследование включены 44 пациента с циррозом печени в исходе хронического гепатита С, в том числе 10/44 (23%) пациентов с верифицированной гепатоцеллюлярной карциномой. Пациентам выполнялось исследование содержания фукозы крови и неспецифической фракции альфа-фетопротейна. Оценка прогностической значимости предикторов гепатоцеллюлярной карциномы осуществлялась с помощью ROC-анализа с оценкой чувствительности, специфичности, площади под кривой, для которых методом бутстрэпа вычислялись 95% доверительные интервалы. Статистическая значимость различий между площадями под кривыми для фукозы и альфа-фетопротейна оценивалась с применением двустороннего бутстрэп-теста. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен в R-версии 4.4.1 с использованием библиотек table1, pROC.

Результаты. Медиана содержания фукозы крови у пациентов с циррозом печени без гепатоцеллюлярной карциномы составила 17,8 (14,2; 20,5) мг/100 мл, у пациентов с циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой – 22,9 (20,8; 25,3) мг/100 мл. По результатам ROC-анализа, площадь под кривой для фукозы как предиктора гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С составила 85,3% (95% ДИ 74,1–96,5%). Оптимальным значением содержания фукозы крови являлось 19,5 мг/100 мл с чувствительностью 100% (95% ДИ 100–100%) и специфичностью 71% (95% ДИ 55–85%). При сравнении ROC-кривых с применением бутстрэп-теста выявлены статистически значимые различия между площадью под кривыми фукозы крови и альфа-фетопротейна ($p=0,01$).

Заключение. Фукоза крови является высокочувствительным предиктором гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз печени, неинвазивные маркеры, фукоза крови

Yurkevich I. ✉, Anisko L.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

City Clinical Hospital for Infectious Diseases, Minsk, Belarus

Prognostic Value of Blood Fucose as Predictor of Hepatocellular Carcinoma in Patients with HCV-Associated Liver Cirrhosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yurkevich I. – study concept and design, data collection, manuscript preparation and editing; Anisko L. – study concept and design, data collection, manuscript editing.

Submitted: 28.05.2025

Accepted: 09.06.2025

Contacts: urk@tut.by

Abstract

Purpose. To evaluate the prognostic value of blood fucose as a predictor of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated liver cirrhosis.

Materials and methods. The study included 44 patients with HCV-associated liver cirrhosis. Hepatocellular carcinoma was confirmed in 10/44 (23%) patients. Blood fucose levels and nonspecific alpha-fetoprotein fraction were measured in all patients. Diagnostic characteristics of fucose and alpha-fetoprotein were assessed using ROC analysis, with evaluation of sensitivity, specificity, and area under the curve. Confidence intervals (95% CI) were calculated using the bootstrap method. Area under the curves for fucose and alpha-fetoprotein were compared with two-sided bootstrap test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Statistical analysis was performed in R version 4.4.1 with libraries table1 and pROC.

Results. In patients with liver cirrhosis without hepatocellular carcinoma, median fucose concentration was 17.8 (14.2; 20.5) mg/100 mL. In patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma median fucose concentration was 22.9 (20.8; 25.3) mg/100 mL. According to the ROC analysis, area under the curve for blood fucose was 85.3% (95% CI 74.1–96.5%). The optimal fucose cutoff value was 19.5 mg/100 mL with a sensitivity of 100% (95% CI 100–100%) and specificity of 71% (95% CI 55–85%). Bootstrap test demonstrated a statistically significant difference between the area under the curves for blood fucose and alpha-fetoprotein ($p=0.01$).

Conclusion. Blood fucose is a highly sensitive predictor of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated liver cirrhosis.

Keywords: chronic hepatitis C, liver fibrosis, noninvasive markers, blood fucose

■ ВВЕДЕНИЕ

Хронический гепатит С является одной из ведущих причин летальности, ассоциированных с инфекционной патологией [1]. У пациентов с ВГС-ассоциированным циррозом односторонний риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) составляет до 6% с существенной вариативностью в зависимости от индивидуальных факторов [2, 3], а после эпизода декомпенсации хронической печеночной недостаточности вероятность летального исхода в течение последующего года достигает 20%. Гепатоцеллюлярная карцинома является шестым по распространенности видом рака, насчитывая ежегодно более 800 тысяч новых случаев, в то же время занимая четвертое место по количеству летальных исходов, ассоциированных со злокачественными новообразованиями [3].

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику высокоэффективных лекарственных средств прямого противовирусного действия, проблема цирроза печени в исходе хронической ВГС-инфекции сохраняет свою актуальность. Риск развития ГЦК у пациентов с сформировавшимся циррозом не устраняется полностью даже эрадикацией вируса гепатита С, что обуславливает необходимость пожизненного медицинского наблюдения за такими пациентами [4, 5]. Более того, последние данные ВОЗ указывают на то, что определенные ранее цели по элиминации ВГС как угрозы общественному здравоохранению не будут выполнены в намеченный срок в большинстве стран [6].

В настоящее время клиническими руководствами в качестве скрининга ГЦК у таких пациентов рекомендуется проводить ультразвуковое исследование печени и определение содержания альфа-фетопротейна каждые 6 месяцев [7]. Вместе с тем в настоящее время накоплен достаточно большой объем научной информации, подтверждающей субоптимальную чувствительность и специфичность альфа-фетопротейна как биомаркера ГЦК [8], поэтому поиск новых потенциальных предикторов является важной задачей.

Фукоза принимает участие в большом количестве физиологических процессов, включая иммунный ответ и механизмы развития и метастазирования злокачественных новообразований [9], тем не менее точные молекулярные механизмы остаются недостаточно изученными. Фукозиллированные гликопротеиды, в частности альфа-фетопротейн L3, могут выступать в качестве потенциальных биомаркеров, однако имеющиеся научные данные указывают на неоднозначную диагностическую ценность данного показателя для диагностики ГЦК [10, 11]. Таким образом, изучение роли фукозы в диагностике гепатогенного канцерогенеза по-прежнему является актуальной задачей. В данном исследовании проведен анализ диагностической ценности фукозы в сравнении со стандартным серологическим маркером ГЦК (неспецифическая фракция альфа-фетопротейна) в выборке пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить прогностическую значимость фукозы крови как предиктора гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты и группы исследования

В исследование включены 44 пациента с циррозом печени в исходе хронического гепатита С. Группа исследования включала 10/44 (23%) пациентов с верифицированной ГЦК, группа контроля – 34/44 (77%) пациентов с циррозом печени без ГЦК. Пациентам, включенным в исследование, выполнялся ряд клинико-лабораторных исследований, а также у них определяли содержание фукозы и альфа-протеина в сыворотке крови.

В таблице представлен сравнительный анализ базовых характеристики и результатов клинико-лабораторных исследований у пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия ГЦК.

Как следует из данных, представленных в табл. 1, пациенты с ГЦК на фоне цирроза печени характеризовались наличием большего количества сопутствующих заболеваний по сравнению с пациентами без ГЦК, по другим характеристикам статистически значимых различий выявлено не было.

Методика определения фукозы крови

В пластиковую центрифужную пробирку вносилось 100 мкл сыворотки пациента, к которой добавляли 5 мл 96%-го раствора этанола, образец перемешивался на вортексе и центрифугировался со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут с последующим удалением надосадочной жидкости с использованием медицинского отсасывателя. Далее к осадку добавлялось 5 мл 96%-го раствора этанола, образец повторно перемешивался на вортексе и центрифугировался со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут с последующим удалением

Сравнительный анализ базовых характеристик и результатов клинико-лабораторных исследований в зависимости от наличия ГЦК

Comparative analysis of basic characteristics and results of clinical and laboratory studies depending on the presence of HCC

Признак	Цирроз печени без ГЦК (n=34)	Цирроз печени с ГЦК (n=10)	p
Полный возраст, лет	56,5 (44,3; 69,0)	74,0 (63,3; 75,8)	0,069
Пол: – женский – мужской	23 (67,6%) 11 (32,4%)	7 (70,0%) 3 (30,0%)	>0,9
Баллы по шкале Чарлсона	6,00 (4,00; 6,00)	8,00 (6,00; 9,00)	0,03
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,90 (2,73; 5,40)	2,95 (2,73; 3,40)	>0,9
Гемоглобин, г/л	135 (121; 152)	126 (99,5; 131)	>0,9
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	85,5 (56,8; 132)	97,0 (79,8; 118)	>0,9
АЛТ, Ед/л	85,1 (40,7; 143)	48,6 (35,9; 78,2)	>0,9
АСТ, Ед/л	67,9 (54,0; 116)	73,7 (48,6; 106)	>0,9
О. билирубин, мкмоль/л	21,5 (17,5; 37,0)	21,0 (17,5; 30,5)	>0,9
Альбумин, г/л	39,9 (32,2; 43,9)	34,4 (32,7; 39,2)	>0,9
Креатинин, мкмоль/л	77,0 (63,3; 93,0)	80,5 (72,0; 90,8)	>0,9
Натрий, ммоль/л	143 (141; 145)	145 (143; 147)	>0,9
Альфа-фетопроtein, МЕ/мл	11,2 (10,0; 23,6)	16,6 (11,3; 21,7)	>0,9

надосадочной жидкости с использованием медицинского отсасывателя. Далее к преципитату добавлялся 1 мл 0,1 Н раствора NaOH с перемешиванием до полного растворения осадка. Параллельно ставились стандартная проба (с заведомо известной концентрацией фукозы) и бланк. В качестве стандартного образца использовался 1 мл стандарта фукозы в концентрации 20 мкг/мл, в качестве бланка – пробирка с 1 мл дистиллированной воды. В пробирки с опытным образцом, стандартом и бланком вносилось по 4,5 мл раствора серной кислоты с последующим перемешиванием образцов. Все пробирки помещались в условия холодильной установки с температурой 4 °С на 3 минуты. Далее в каждую пробирку добавлялось 100 мкл цистеинового реагента (3 г/100 мл) с тщательным перемешиванием и инкубацией при комнатной температуре в течение 90 минут. Содержимое пробирок повторно перемешивалось. Методом спектрофотометрии определялась оптическая плотность опытных образцов, стандарта и бланка при длине волны 396 и 430 нм. Расчет концентрации фукозы (мг/100 мл) осуществлялся по следующей формуле:

$$\frac{(OD_{396} - OD_{430}) - (OD_{\text{blanc}396} - OD_{\text{blanc}430})}{(OD_{396} - OD_{430})} \times 0,02 \times 1000 = \frac{\text{МГ}}{100 \text{ мл}} .$$

Методика определения альфа-фетопротеина

Определение концентрации альфа-фетопротеина проводилось с использованием наборов реагентов «АФП-ИФА-БЕСТ» производства АО «Вектор-Бест» (Российская Федерация). Метод определения основан на твердофазном иммуноферментном анализе с применением двух типов антител. Процедура проведения исследования основана на связывании молекулы альфа-фетопротеина с поликлональными антителами, мобилизованными на внутренней поверхности лунок планшета. При добавлении моноклональных антител, связанных с пероксидазой, происходит их связывание с альфа-фетопротеином. Последующее добавление раствора тетраметилбензидина приводит к расщеплению последнего пероксидазой, что сопровождается окрашиванием раствора в лунках. Степень окраски раствора в лунках прямо пропорциональна концентрации альфа-фетопротеина в образцах. Измерение оптической плотности раствора в лунках, построение калибровочного графика и расчет концентраций альфа-фетопротеина в исследуемых образцах осуществлялись с использованием иммуноферментного анализатора HiPo MPP-96 производства Biosan (Латвия). Верхним пределом нормальной концентрации альфа-фетопротеина принималось значение до 10 МЕ/мл.

Статистический анализ

Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного диапазона, качественные – в виде частот и процентов в группах. Сравнение количественных показателей выполнялось с использованием рангового критерия Уилкоксона, качественных – точного критерия Фишера.

Оценка прогностической значимости фукозы крови как предиктора ГЦК у пациентов с циррозом печени осуществлялась с помощью ROC-анализа с оценкой чувствительности, специфичности, площади под кривой (AUC), для которых методом бутстрэпа вычислялись 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Оптимальные значения показателей для диагностики ГЦК печени рассчитывались по методу Юдена.



Аналогичный ROC-анализ проводился для альфа-фетопротейна. Статистическая значимость различий между площадями под кривыми для фукозы и альфа-фетопротейна оценивалась с применением двустороннего бутстрэп-теста (10 тысяч повторов), учитывающего парный характер данных.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. В исследовании применялась поправка на множественные сравнения методом Холма.

Статистический анализ выполнен в R-версии 4.4.1 с использованием библиотек table1, pROC.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана содержания фукозы крови у пациентов с циррозом печени без ГЦК составила 17,8 (14,2; 20,5) мг/100 мл; у пациентов с циррозом печени и ГЦК медиана фукозы крови составила 22,9 (20,8; 25,3) мг/100 мл (рис. 1). Выявлены статистически значимые различия в содержании фукозы крови в зависимости от наличия ГЦК ($p = 0,011$): у пациентов с наличием ГЦК отмечалось более высокое содержание фукозы.

На рис. 2 показаны результаты ROC-анализа содержания фукозы крови в качестве предиктора ГЦК у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С.

Как следует из результатов, представленных на рис. 2, площадь под кривой (AUC) для фукозы как предиктора ГЦК у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С составила 85,3% (95% ДИ 74,1–96,5%). Оптимальным значением содержания фукозы крови являлось 19,5 мг/100 мл с чувствительностью 100% (95% ДИ 100–100%) и специфичностью 71% (95% ДИ 55–85%). Таким образом, использование порогового значения фукозы 19,5 мг/100 мл и более позволило правильно классифицировать все случаи ГЦК при проценте ложноположительных результатов (фактическое отсутствие ГЦК при значении фукозы выше порогового), не превышающем 30%.

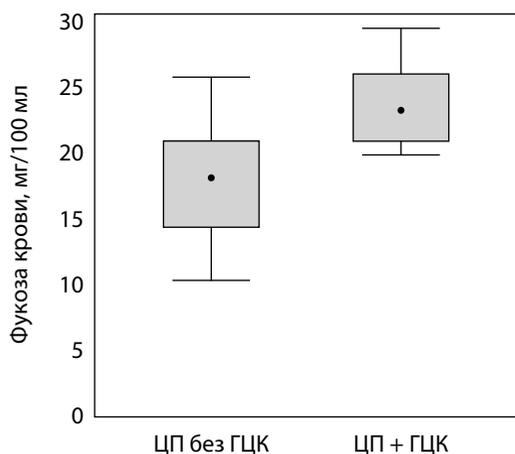


Рис. 1. Сравнение содержания фукозы крови у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С в зависимости от наличия ГЦК

Fig. 1. Comparison of blood fucose content in patients with liver cirrhosis as a result of chronic hepatitis C depending on the presence of HCC

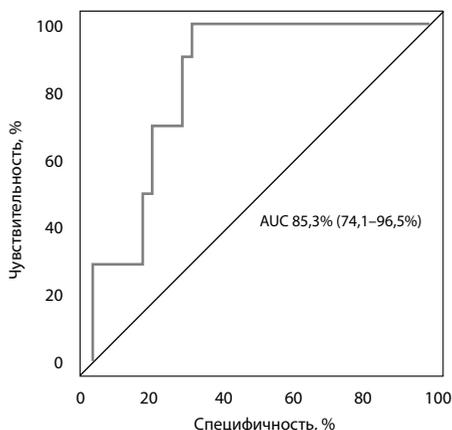


Рис. 2. ROC-анализ содержания фукозы крови в качестве предиктора ГЦК
Fig. 2. ROC analysis of blood fucose content as a predictor of HCC

На рис. 3 представлены результаты ROC-анализа содержания альфа-фетопротеина в крови в качестве предиктора ГЦК у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С.

Как следует из результатов, представленных на рис. 3, площадь под кривой (AUC) для альфа-фетопротеина как предиктора ГЦК у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С составила 60,4% (95% ДИ 39,3–81,6%). Оптимальным значением содержания альфа-фетопротеина являлось 10 МЕ/мл с чувствительностью 80% (95% ДИ 50–100%) и специфичностью 50% (95% ДИ 32–68%). Полученные результаты указывают на более низкую чувствительность альфа-фетопротеина как биомаркера ГЦК у пациентов с циррозом печени при использовании порогового значения 10 МЕ/мл, что фактически соответствует любому повышенному уровню альфа-фетопротеина. Данные соответствуют существующим клиническим подходам и высокой настороженности у пациентов с циррозом печени, когда даже минимальное

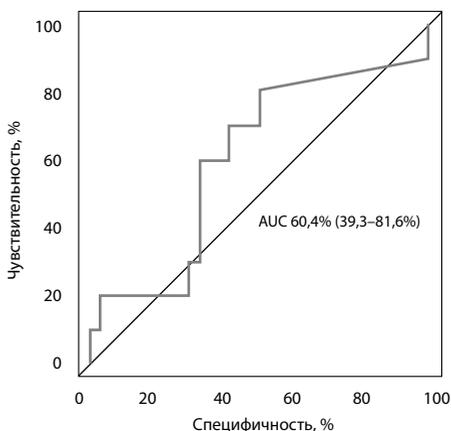


Рис. 3. ROC-анализ содержания альфа-фетопротеина крови в качестве предиктора ГЦК
Fig. 3. ROC analysis of alpha-fetoprotein blood content as a predictor of HCC

повышение альфа-фетопротеина требует проведения дополнительной диагностики для исключения гепатоцеллюлярной карциномы. Вместе с тем специфичность 50% для порогового значения концентрации альфа-фетопротеина, равная 10 МЕ/мл, соответствует случайному угадыванию и не имеет клинической ценности без применения дополнительных методов (УЗИ, КТ органов брюшной полости).

При сравнении ROC-кривых с применением бутстрэп-теста установлены статистически значимые различия ($p=0,01$) между AUC для фукозы крови (85,3%; 95% ДИ 74,1–96,5%) и альфа-фетопротеина (60,4%; 95% ДИ 39,3–81,6%), что указывает на лучшие диагностические характеристики фукозы крови по сравнению со стандартным серологическим маркером, которым является альфа-фетопротеин.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования доказана высокая клиническая значимость определения фукозы крови у пациентов с циррозом печени в контексте скрининга ГЦК. Использование порогового значения фукозы крови 19,5 мг/100 мл позволило классифицировать все случаи ГЦК среди пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С, в том числе у трех пациентов с нормальным уровнем альфа-фетопротеина. Таким образом, внедрение фукозы крови в протокол диспансерного наблюдения пациентов с ВГС-ассоциированным циррозом печени может улучшить результативность скрининга ГЦК.

Данное исследование имеет ряд ограничений. В выборку включались пациенты только с циррозом печени в исходе хронического гепатита С, что ограничивает возможности экстраполяции результатов на всю популяцию пациентов с циррозом печени другой этиологии. Кроме того, в исследовании не учитывалось наличие других рисков развития ГЦК, таких как метаболический синдром или злоупотребление алкоголем.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фукоза крови является высокочувствительным предиктором гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(5):396–415. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6
2. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S58–S68. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012
3. Llovet J.M., Kelley R.K., Villanueva A., et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
4. Sanduzzi-Zamparelli M, Mariño Z, Lens S, et al. Liver cancer risk after HCV cure in patients with advanced liver disease without non-characterized nodules. *J Hepatol*. 2022;76(4):874–882. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.023
5. Lockart I, Yeo MGH, Hajarizadeh B, et al. HCC incidence after hepatitis C cure among patients with advanced fibrosis or cirrhosis: A meta-analysis. *Hepatology*. 2022;76(1):139–154. doi: 10.1002/hep.32341
6. *Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries*. Geneva: World Health Organization; 2024.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2025;82(2):315–374. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.028
8. Galle PR, Foerster F, Kudo M, et al. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2019;39:2214–2229. <https://doi.org/10.1111/liv.14223>
9. Schneider M, Al-Shareffi E, Haltiwanger RS. Biological functions of fucose in mammals. *Glycobiology*. 2017;27(7):601–618. doi: 10.1093/glycob/cwx034
10. Zhou JM, Wang T, Zhang KH. AFP-L3 for the diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(43):e27673. doi: 10.1097/MD.00000000000027673
11. Norman JS, Li PJ, Kotwani P, et al. AFP-L3 and DCP strongly predict early hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *J Hepatol*. 2023;79(6):1469–1477. doi: 10.1016/j.jhep.2023.08.020