

УДК 616.36-004.4:577.17

ПРОКАЛЬЦИТОНИН И ФЕРРИТИН ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Першенкова О.С., Михайлова Е.И.

УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

Реферат. Алкогольная болезнь печени (АБП) представляет собой неуклонно прогрессирующее заболевание с исходом в цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному, что определяет необходимость выявления биологических маркеров прогноза развития заболевания. Проведенное обсервационное исследование «случай-контроль» с участием 92 пациентов с АБП с признаками ЦП и 36 здоровых добровольцев показало связь между сывороточными уровнями ферритина (ФР) и прокальцитонина (ПКТ) с прогрессированием АБП до ЦП. Уровни обоих маркеров возрастали по мере усугубления степени тяжести АБП согласно классификации Чайлда–Пью, а ПКТ – дополнительно согласно оценке по шкале MELD. ПКТ являлся индикатором усугубления фиброза печени, рассчитанного на основе индекса APRI. Оба маркера предсказывали появления осложнений АБП. Данные позволяют предположить значимость ФР и ПКТ в качестве маркеров прогнозирования течения АБП.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени; тяжесть поражения печени; индексы фиброза печени; ферритин; прокальцитонин.

Введение

В последние годы особое внимание исследователей привлекает поиск простых и высокоинформативных маркеров прогрессирования алкогольной болезни печени (АБП). Интерес к таким исследованиям обусловлен как распространенностью самого заболевания в различных популяциях, так и развитием его необратимого течения, приводящего к развитию циррозу печени (ЦП) и сокращающего продолжительность жизни лиц трудоспособного возраста во многих индустриально развитых странах [1; 2].

Известно, что в основе развития и прогрессирования АБП лежат генетические полиморфизмы и генное взаимодействие с многочисленными факторами, среди которых важную роль играют количество потребляемого алкоголя, наличие вирусного поражения печени и других сопутствующих заболеваний. Однако известные факторы риска развития АБП, по мнению многих авторов, не всегда определяет фенотип прогрессирующего поражения печени. По этой причине поиск потенциальных биологических маркеров, приводящих к быстрому развитию ЦП на фоне АБП, по-прежнему актуальная проблема современной медицины [2–4]. Эти маркеры помогут врачам более точно оценивать риск развития тяжелых осложнений АБП и принять своевременные решения по лечению и профилактике заболевания.

Цель

Изучить ассоциацию сывороточных уровней ферритина (ФР) и прокальцитонина (ПКТ) с риском прогрессирования АБП.

Материалы и методы исследования

Было проведено обсервационное исследование типа «случай-контроль» с формированием группы исследования из 92 пациентов с АБП с признаками ЦП и группы контроля – 36 здоровых добровольцев. Исследование соответствовало Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 24.03.21 г.). Добровольное информированное согласие получено у каждого субъекта до включения в исследование.

Диагноз АБП установлен в соответствии с Клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 01.06.2017 № 54 [5].

Критериями включения в группу исследования являлись возраст менее 75 лет, наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных и наличие документально подтвержденной АБП. Критерием невключения считалось наличие хро-

нического заболевания печени любой другой этиологии, кроме алкогольной, мультифокальная гепатоцеллюлярная карцинома, беременность и отказ от участия в исследовании.

Критериями включения в исследование для группы здоровых добровольцев были наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных. Критериями невключения явились клинические симптомы каких-либо заболеваний на момент скрининга, любые хирургические вмешательства и/или прием лекарственных средств в течение не менее трех месяцев на момент включения в исследование.

Оценка тяжести ЦП производилась с использованием шкалы Чайлд-Пью (англ. Child-Pugh) и индекса MELD (Model For End-Stage Liver Disease, модель терминальной стадии заболевания печени для пациентов от 12 лет и старше). Показатель MELD > 20 баллов указывал на тяжелое заболевание печени. Класс A (Child A) соответствовал 5–6 баллам, класс B (Child B) – 7–9 баллам и класс C (Child C) – 10–15 баллам. Формирование и прогрессирование фиброза печени оценивали с помощью коэффициентов APRI (Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, индекс соотношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам) и FIB 4 (Fibrosis-4 index for liver fibrosis, индекс фиброза печени Фиброз-4). Значение коэффициентов APRI < 0,5 и FIB 4 < 1,3 свидетельствовало об невысокой степени, а APRI > 1,7 и FIB 4 > 2,67 – о высокой степени фиброза печени.

Концентрацию ФР и ПКТ определяли путем проведения твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) согласно инструкции производителя наборов регентов на базе научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере при помощи пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), лицензионный номер 12334567. Для проверки гипотезы

о нормальности распределения использовался тест Колмогорова–Смирнова. Ввиду того, что распределение совокупности данных было отличным от нормального, непрерывные переменные представлялись в виде медианы (Me) с указанием 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) и межквартильного размаха (P25–P75). При сравнении 3 и более независимых групп по количественному признаку применялся критерий Краскела–Уоллиса, при парном сравнении – критерий Манна–Уитни. В качестве специализированного непараметрического post-hoc теста использовался тест Коновера. В качестве меры взаимозависимости между рядами рангов использовался коэффициент ранговой корреляции Кендалла (τ). Диагностическую ценность параметра оценивали по шкале значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC). Оценивались чувствительность и специфичность метода, показатели воспроизводимости и соответствия (%). Хорошая диагностическая эффективность индекса считалась при чувствительности 95–100 % и специфичности 90–100 %, удовлетворительная при чувствительности 85–94 % и специфичности 80–89 %, неудовлетворительная эффективность метода – при чувствительности менее 85 % и специфичности менее 80 %. На всех этапах статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе исследования были 51 мужчина (55,43 %) и 41 женщина (44,57 %), в группе контроля – 28 мужчин (77,78 %) и 8 женщин (22,22 %). Медиана (me) возраста субъектов исследования в группе пациентов с АБП составила 52 (95 % ДИ: 48,0–56,0; P25–P75: 47,0–58,0) года, в группе здоровых добровольцев – 39,0 (95 % ДИ: 34,0–44, 0; P25–P75: 35,0–45,0) лет ($p < 0,0001$).

На первом этапе проведена сравнительная оценка уровней сывороточных маркеров между группами пациентов с АБП и здоровых добровольцев (табл. 1).

Таблица 1 – Результаты сравнения уровней маркеров в группах пациентов с АБП и здоровых добровольцев

Маркер	Группа пациентов с АБП			Группа здоровых добровольцев			P
	Me	95 % ДИ	P25-P75	Me	95 % ДИ	P25-P75	
ФР (нг/мл)	330,70	222,18–420,86	89,00–569,16	170,72	109,27–290,14	68,47–362,56	0,02
ПКТ (нг/мл)	0,27	0,21–0,39	0,12–0,53	0,05	0,05–0,08	003–0,08	<0,0001

Уровни ФР и ПКТ в группе пациентов с АБП превосходили таковые в группе здоровых добровольцев ($p < 0,05$).

На втором этапе изучены уровни маркеров в группе пациентов с АБП в зависимости от пола и возраста (табл. 2 и 3).

Согласно табл. 4, анализ ROC-кривых для исследуемых маркеров как моделей прогноза развития АБП, показал удовлетворительное качество для ФР (AUC 0,63), очень хорошее качество – для ПКТ (AUC 0,88).

Таблица 2 – Результаты сравнения уровней маркеров в группах пациентов с АБП в зависимости от пола

Группа пациентов с АБП							p
Пол пациентов	Мужчины			Женщины			
	Me	95 %ДИ	P25-P75	Me	95 %ДИ	P25-P75	
ФР (нг/мл)	353,41	191,04–491,87	100,02–628,40	345,70	185,62–428,88	103,26–569,00	0,78
ПКТ (нг/мл)	0,28	0,22–0,39	0.12-0,56	0,26	0,16–0,41	0,11-0,51	0,51

Таблица 3 – Результаты сравнения уровней маркеров в группах пациентов с АБП в зависимости от возраста

Группа пациентов с АБП							p
Возраст пациентов	<50 лет			≥ 50 лет			
	Me	95%ДИ	P25-P75	Me	95%ДИ	P25-P75	
ФР (нг/мл)	309,07	142,45–433,45	86,00–634,33	273,54	194,11–422,31	89,00–499,00	0,91
ПКТ (нг/мл)	0.31	0.20–0.51	0.12–0.63	0.24	0.18-0.39	0.12–0.49	0.44

Как видно из табл. 2 и 3, статистических различий по уровням маркеров в группе пациентов с АБП в зависимости как от пола, так и возраста не обнаружено ($p > 0,05$).

На третьем этапе проведен анализ характеристических кривых (ROC-анализ) и определено пороговое значение маркеров, способное распознать АБП (табл. 4).

На четвертом этапе проведена оценка показателей маркеров в зависимости от степени тяжести АБП согласно критериям Чайлда-Пью и шкале MELD (табл. 5 и 6).

Согласно табл. 5 и 6, уровни ФР и ПКТ возрастали по мере усугубления степени тяжести АБП согласно классификации Чайлда-Пью ($p = 0,001$ и $p < 0,0001$, соответственно). Кроме

Таблица 4 – Результаты ROC анализа для оценки прогностических возможностей маркеров в выявлении АБП

Маркеры	Чувствительность, %	Специфичность, %	95%ДИ	Площадь под кривой ROC (AUC)	Пороговые значения маркеров	p
ФР (нг/мл)	39,60	91,70	0,54–0,71	0,63	421,96	0,009
ПКТ (нг/мл)	68,50	97,60	0,82–0,93	0,88	0,14	<0,0001

Таблица 5 – Результаты анализа взаимосвязи уровней маркеров со степенью тяжести АБП согласно классам по Чайлду-Пью

Класс по Чайлду-Пью										p*
Маркер	Класс А – 1 (n = 19)			Класс В – 2 (n = 43)			Класс С – 3 (n = 29)			
	Ме	95% ДИ	P25-P75	Ме	95% ДИ	P25-P75	Ме	95% ДИ	P25-P75	
ФР (нг/мл)	156,0	53,20–247,25	47,52–289,82	341,40	168,21–424,46	74,0–527,0	533,6	307,01–744,97	241,55–863,63	0,001
p	0, 04 (1,2); 0,03 (2,3); 0,0005 (1,3)									
ПКТ(нг/мл)	0,07	0,06–0,12	0,05–0,12	0,27	0,21–0,39	0,15–0,50	0,49	0,37–0,88	0,26–0,95	< 0,001
p	<0, 0001 (1,2); 0,006 (2,3); <0,0001 (1,3)									

* p для критерия Краскела – Уоллиса, p для критерия Манна–Уитни

Таблица 6 – Результаты анализа взаимосвязи уровней маркеров со степенью тяжести АБП согласно оценке MELD

Маркеры	Шкала MELD						p
	≤ 20 баллов			> 20 баллов			
	Me	95% ДИ	P25-P75	Me	95% ДИ	P25-P75	
ФР (нг/мл)	233,00	157,36–389,63	75,23–545,24	481,00	247,35–650,19	225,50–741,39	0,07
ПКТ (нг/мл)	0,24	0,13–0,31	0,09–0,42	0,49	0,23–0,77	0,21–0,89	0,01

того, уровни ПКТ отражали степень тяжести заболевания согласно оценке по шкале MELD ($p = 0,01$). Статистически значимых различий в уровнях ФР в зависимости от степени тяжести АБП согласно оценке по шкале MELD не установлено ($p = 0,07$).

На пятом этапе в группе пациентов с АБП изучена ассоциация уровней маркеров со степенью тяжести фиброза печени, рассчитанного на основе неинвазивных индексов APRI и FIB 4 (табл. 7 и 8).

Таблица 7 – Результаты анализа взаимосвязи уровней маркеров в группе пациентов с АБП со степенью тяжести фиброза печени, рассчитанного на основе индекса APRI

Маркеры	APRI						
	< 0,5 баллов			> 1,5 баллов			P
	Me	95%ДИ	P25–P75	Me	95%ДИ	P25–P75	
ПКТ (нг/мл)	0,12	0,074–0,70	0,09–0,49	0,39	0,24–0,54	0,22–0,69	0,08
ФР (нг/мл)	165,67	46,89–364,66	47,00–352,00	428,00	219,95–616,25	162,35–738,17	0,05

Таблица 8 – Результаты анализа взаимосвязи уровней маркеров в группе пациентов с АБП со степенью тяжести фиброза печени, рассчитанного на основе индекса FIB 4

Маркеры	FIB 4									
	<1,3 балла			1,3–2,67 баллов			> 2,67 баллов			p*
	Me	95%ДИ	P25–P75	Me	95%ДИ	P25–P75	Me	95%ДИ	P25–P75	
ФР (нг/мл)	91,00	73,99–205,45	71,97–205,45	229,80	176,56–456,25	150,37–487,53	362,15	239,20–497,35	106,15–703,09	0,18
ПКТ (нг/мл)	0,39	0,07–0,67	0,08–0,71	0,12	0,07–0,35	0,07–0,38	0,29	0,23–0,43	0,18–0,58	0,06

Как видно из табл. 7 и 8, уровни ФР и ПКТ в зависимости от степени тяжести фиброза печени, рассчитанного на основе индекса FIB 4, не продемонстрировали ($p = 0,18$ и $p = 0,06$ соответственно). Значения ФР в отличие от уровней ПКТ возрастали по мере усугубления фиброза печени, рассчитанного на основе индекса APRI ($p = 0,05$ и $p = 0,08$ соответственно).

На следующем этапе был проведен анализ связи маркеров с традиционными показателями воспаления и функциональными пробами печени (табл. 9 и 10).

Таблица 9 – Результаты анализа взаимосвязи между уровнями маркеров и традиционными маркерами воспаления

Группа пациентов с АБП				
Маркеры	ЛК	НТ	ОНЛ	СОЭ
ФР				
τ	0,35	0,31	0,22	0,28
P	0,0007	0,002	0,03	0,007
ПКТ				
τ	0,22	0,17	0,09	0,16
p	0,002	0,02	0,20	0,02

* τ – ранговый коэффициент корреляции по Кендаллу; ЛК – лейкоциты; НТ – нейтрофилы; ОНЛ – отношение нейтрофилов к лейкоцитам; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Согласно табл. 9, уровни ПКТ и СФ продемонстрировали связь с основными маркерами воспаления. Уровни ПКТ положительно коррелировали с лейкоцитами, нейтрофилами, отношением нейтрофилов к лимфоцитам и скоростью оседания эритроцитов ($p = 0,0007$, $0,002$, $0,03$ и $0,007$, соответственно). Значения СФ продемонстрировали связь с уровнями лейкоцитов, нейтрофилов и скоростью оседания эритроцитов ($p = 0,002$, $p = 0,02$ и $p = 0,02$, соответственно).

Таблица 10 – Результаты анализа взаимосвязи между уровнями маркерами и функциональными пробами печени

Функциональные пробы печени*	ФР		ПКТ	
	τ	P	τ	p
АЛТ	0,38	0,0002	0,19	0,007
АСТ	0,45	<0,0001	0,36	<0,0001
ЩФ	0,04	0,70	0,08	0,27
ГГТП	0,27	0,01	0,29	0,0001
АБ	–0,32	0,003	–0,35	<0,0001
ОБ	0,38	0,002	0,33	<0,0001
МНО	0,20	0,10	0,19	0,03

* АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, АБ – альбумины, ОБ – общий билирубин, МНО – международное нормализованное отношение.

Согласно табл. 10, уровни ПКТ и ФР показали положительную корреляцию с показателями синдрома цитолиза (с аланинаминотрансферазой, аспартатаминотрансферазой и гамма-глутамилтранспептидазой: $p = 0,007$, $p < 0,0001$, $p = 0,01$ и $p = 0,0002$, $p < 0,0001$, $p = 0,0001$ соответственно). Значения маркеров продемонстрировали связь с показателями синдрома печеночно-клеточной недостаточ-

ности. Уровни ПКТ и ФР положительно коррелировали со значениями общего билирубина ($p = 0,05$ и $p < 0,0001$ соответственно) и отрицательно – с уровнями альбумина ($p = 0,003$ и $p < 0,0001$ соответственно). Значения ПКТ продемонстрировали отрицательную взаимосвязь с показателями международного нормализованного отношения ($p = 0,03$).

На заключительном этапе оценена связь уровней маркеров с развитием осложнений АБП (табл. 11).

ложнений АБП. Уровни ФР ассоциировались с наличием асцита и варикозов вен пищевода, ПКТ – асцита, варикозов вен пищевода и печеночной энцефалопатии.

Исследования, посвященные ФР при АБП, немногочисленны, но их результаты не противоречат полученным данным. Авторы однозначно связывают АБП с повышенными уровнями ФР. Повреждение печени через печеночные эндотелиальные клетки в ответ на оксидативный стресс приводит к повышенному

Таблица 11 – Результаты сравнения уровней маркеров у пациентов с АБП в зависимости от наличия осложнений

Маркер	Асцит						p
	Есть (n = 72)			Нет (n = 20)			
	Me	95% ДИ	P25-P75	Me	95% ДИ	P25-P75	
ФР (нг/мл)	351,00	239,85–434,52	125,47–584,58	117,00	50,84–253,02	41,64–303,26	0,02
ПКТ (нг/мл)	0,33	0,24–0,44	0,18–0,62	0,12	0,06–0,18	0,06–0,21	0,0003
Варикозное расширение вен пищевода							
Маркер	Есть (n = 54)			Нет (n = 38)			p
	Me	95 % ДИ	25–75ПР	Me	95% ДИ	25–75ПР	
ФР (нг/мл)	199,02	102,51–311,75	63,55–462,65	425,50	330,84–548,21	213,50–634,63	0,004
ПКТ (нг/мл)	0,21	0,12–0,29	0,09–0,40	0,42	0,26–0,55	0,21–0,94	0,005
Печеночная энцефалопатия							
Маркер	Есть (n = 65)			Нет (n = 26)			P
	Me	95% ДИ	P25-P75	Me	95% ДИ	P25-P75	
ФР (нг/мл)	352,00	228,85–435,84	92,75–576,78	201,15	114,52–334,31	79,15–399,88	0,23
ПКТ (нг/мл)	0,36	0,25–0,45	0,20–0,57	0,12	0,07–0,17	0,07–0,22	0,0004
Маркеры	Нарушение функции почек						p
	Креатинин < 115 мкмоль/л			Креатинин ≥ 115мкмоль/л			
	Me	95% ДИ	P25–P75	Me	95% ДИ	P25–P75	
ФР (нг/мл)	309,83	212,31–408,37	104,71–567,50	428,00	35,53–754,39	37,68–671,59	0,72
ПКТ (нг/мл)	0,24	0,18–0,33	0,12–0,51	0,39	0,09–0,84	0,16–0,76	0,43

Как видно из табл. 11, оба маркера предсказывали появления осложнений АБП. Уровни ФР ассоциировались с наличием асцита ($p = 0,02$) и варикозов вен пищевода ($p = 0,004$), ПКТ – асцита ($p = 0,0003$), варикозов вен пищевода ($p = 0,005$) и печеночной энцефалопатией ($p = 0,004$).

Таким образом, в результате исследования установлено, что уровни ПКТ и ФР у пациентов с АБП превышали таковые у здоровых добровольцев. Показатели ФР и ПКТ возрастали по мере усугубления степени тяжести АБП согласно классификации Чайлда-Пью. Кроме того, уровни ПКТ отражали степень тяжести заболевания согласно оценке по шкале MELD. Значения ФР в отличие от уровней ПКТ возрастали по мере усугубления фиброза печени, рассчитанного на основе индекса APRI. Оба маркера предсказывали появления ос-

клиренсу ферритина в системный кровоток, уровень тканевого ферритина уменьшается, а сывороточного ферритина, наоборот, возрастает, что усиливает токсическое воздействие алкоголя на печень, приводя к активации воспалительного процесса, снижению синтетической функции печени, прогрессированию фиброза и развитию ЦП [6].

Исследования, посвященные роли ПКТ у пациентов с ЦП, демонстрируют противоречивые результаты, и прогностическая роль маркера при этом заболевании до конца не выяснена. Известно, что печень играет центральную роль в продукции ПКТ во время инфекции, поэтому можно было бы ожидать, что при заболеваниях печени синтез и концентрация ПКТ в крови снижаются. Однако, как показано в ряде исследований, у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени

даже в отсутствие инфекции базальные уровни ПКТ не снижаются, а, наоборот, повышаются, что предполагает сложную связь между печенью и уровнями ПКТ и снижает диагностическую полезность и ценность маркера в выявлении инфекционных процессов при данном заболевании [7].

Заключение

Полученные данные свидетельствуют, что у пациентов с АБП сывороточные уровни ФР и ПКТ могут помочь прогнозировать прогрессирование АБП до стадии ЦП, предсказать тяжесть поражения печени и развитие осложнений заболевания.

Список цитированных источников

1. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study Lancet/ J. Manthey J. Manthey [et al.] // Lancet. – 2019. – 393. – P. 2493–2502
2. Першенкова, О.С. Диагностические стигмы алкогольной болезни печени / О.С. Першенкова, Е.И. Михайлова // Проблемы здоровья и экологии. – 2023. – 20. – № 2. С. 7–13. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-01>.
3. Metabolic and genetic risk factors are the strongest predictors of severity of alcohol-related liver fibrosis / M. Israelsen [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2022. – 20. – № 8. – P. 1784–1794. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.11.038>.
4. Першенкова, О.С. прогностические маркеры эффективности лечения алкогольной болезни печени / О.С. Першенкова, Е.И. Михайлова // East European Scientific Journal. – 2021. – 11. – № 75. – С. 35–41.
5. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утв. постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 2017. – № 54. – г. Минск. – С.167.
6. Prognostic Value of Serum Iron, Ferritin, and Transferrin in Chronic Alcoholic Liver Disease / I. Ribot-Hernández [et al.] // Biol Trace Elem Res. – 2020. – №195. – 2. –P. 427–435.
7. Procalcitonin and Liver Disease: A Literature Review / R.Dong [et al.]// J Clin Transl Hepatol. – 2019. – 28. – 7. – № 1. – P. 51–55. doi: 10.14218/JCTH.2018.00012.

PROCALCITONIN AND FERRITIN IN ALCOHOLIC LIVER DISEASE

Pershenkova O.S., Mikhailova E.I.

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus.

Alcoholic liver disease (ALD) is a steadily progressive disease with progression to liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma, which determines the need to identify biological markers of disease prognosis. An observational case-control study involving 92 patients with ALD with signs of LC and 36 healthy volunteers showed an association between serum levels of ferritin (FR) and procalcitonin (PCT) with the progression of ALD to LC. Levels of both markers increased as ALD severity worsened according to the Child-Pugh classification, and PCT increased additionally according to the MELD score. PCT was an indicator of worsening liver fibrosis, calculated from the APRI index. Both markers predicted the occurrence of ALD complications. The obtained data suggest the significance of FR and PCT as markers for predicting the course of ALD.

Keywords: alcoholic liver disease; severity of liver damage; liver fibrosis indices; ferritin; procalcitonin.