

## РОЛЬ WFA<sup>+</sup> -M2BP В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ



Волкова Надежда Nikolaevna<sup>1</sup>, Рахимова Висола Шавкатовна<sup>2</sup>, Эгамова Интизор Нормухаммадовна<sup>1</sup>, Ярмухамедова Наргиза Анваровна<sup>3</sup>

1 - Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных паразитарных заболеваний, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

3 – Самаркандинский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

### ЖИГАР КАСАЛЛИКЛАРИ БИЛАН ОГРИГАН БЕМОРЛАРДА ЖИГАР ФИБРОЗИ ДАРАЖАСИНИ БАҲОЛАШДА WFA<sup>+</sup>-M2BP РОЛИ

Волкова Надежда Nikolaevna<sup>1</sup>, Рахимова Висола Шавкатовна<sup>2</sup>, Эгамова Интизор Нормухаммадовна<sup>1</sup>, Ярмухамедова Наргиза Анваровна<sup>3</sup>

1 - Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг Вирусология илмий-тадқиқот институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 - Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

3 - Самарқанд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.

### THE ROLE OF WFA<sup>+</sup>-M2BP IN ASSESSING THE DEGREE OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH LIVER DISEASE

Volkova Nadejda Nikolaevna<sup>1</sup>, Rakhimova Visola Shavkatovna<sup>2</sup>, Egamova Intizor Normukhammadovna<sup>1</sup>, Yarmukhamedova Nargiza Anvarovna<sup>3</sup>

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

2 - Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan;

3 - Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)

**Резюме.** Тадқиқотнинг мақсади турли этиологияли сурункали жигар касалликлари бўлган беморларда WFA<sup>+</sup>-M2BP (M2BPGi) биомаркерининг диагностик қўйматини баҳолашдан иборат. Фибрознинг ривожланиши билан M2BPGi концентрацияси кетма-кет ошиши аниқланди. Олинган маълумотлар шуни тасдиқлайди, M2BPGi жигар фибрози даражасининг информатив ва универсал ноинвазив биомаркёри бўлиб, жигарнинг сурункали шикастланишининг турли этиологиясида қўлланилиши мумкин. Ушбу қўрсаткичдан фойдаланиш диагностика аниқлигини ошириши ва касалникнинг ривожланишини кузатишни яхшилаши мумкин.

**Калим сўзлар:** WFA<sup>+</sup>-M2BP (M2BPGi) биомаркери, вирусли гепатит B, вирусли гепатит C, вирусли гепатит D, жигар фибрози.

**Abstract.** The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of the WFA<sup>+</sup>-M2BP (M2BPGi) biomarker in patients with chronic liver diseases of various etiologies. M2BPGi concentrations were found to consistently increase with fibrosis progression. These data confirm that M2BPGi is an informative and versatile noninvasive biomarker for assessing the degree of liver fibrosis, applicable across various etiologies of chronic liver disease. This indicator may improve diagnostic accuracy and facilitate monitoring of disease progression.

**Keywords:** WFA<sup>+</sup>-M2BP (M2BPGi) biomarker, hepatitis B virus infection, hepatitis C virus infection, hepatitis D virus infection, liver fibrosis.

**Введение.** Хронические заболевания печени (ХЗП), независимо от их этиологической природы, продолжают оставаться одной из ключевых причин заболеваемости и смертности во всем мире. Одним из центральных факторов, определяющих прогноз и тактику ведения таких пациентов, является степень фиброзирования печени - динамического процесса, отражающего накопление внеклеточного матрикса и прогрессирование воспалительно-некротических изменений. Установление стадии фиброза позволяет прогнозировать риск развития цирроза, портальной гипертензии и гепатоцеллюлярной карциномы, а также определяет необходимость начала или модификации противовирусной терапии и частоту дальнейшего мониторинга. В клинических рекомендациях ведущих профессиональных сообществ, включая Европейскую ассоциацию по изучению печени (EASL), подчеркивается, что оценка фиброза является неотъемлемым компонентом диагностического алгоритма у всех пациентов с хроническими вирусными гепатитами [1, 2]. Определение стадии фиброзирования у пациентов с хроническим заболеванием печени (ХЗП) имеет большое значение для установления прогноза заболевания [3, 4].

На протяжении многих десятилетий «золотым стандартом» диагностики фиброза печени оставалась пункционная биопсия, однако этот метод имеет существенные ограничения: инвазивность, риск осложнений, высокая стоимость, необходимость специальной подготовки персонала и пациента, а также выраженная вариабельность результатов вследствие ошибки выборки. В связи с этим в последние годы наблюдается стремительный переход к неинвазивным методам оценки, которые позволяют получить репрезентативную и воспроизводимую информацию без риска для пациента. В настоящее время неинвазивные методы оценки стадии фиброза печени у пациентов с ХЗП практически полностью заменили проведение биопсии печени [2, 3, 5].

На фоне расширения спектра неинвазивных диагностических подходов особое внимание привлекает новый биомаркер — WFA<sup>+</sup>-M2BP (Mac-2 binding protein glycosylation isomer, M2BPGi). WFA<sup>+</sup>-M2BP (M2BPGi) - новый биомаркер, отражающий статус фиброза печени у пациентов с гепатитом. Этот биомаркер фокусируется на присутствии изомера гликозилирования сывороточного белка M2BP, который имеет измененную структуру гликана из-за прогрессирования фиброза печени. M2BPGi обнаруживается с помощью сэндвич-анализа между антителом против M2BP и лектином WFA, и это значение связано с выживаемостью у пациентов с ХЗП. Японские иссле-

дователи обнаружили, что уровень WFA<sup>+</sup>-M2BP (M2BPGi) коррелирует со степенью фиброза печени. Этот метод на основе иммуноферментного анализа prognostически сопоставим и диагностически более информативен [5, 6, 7, 8, 9, 10].

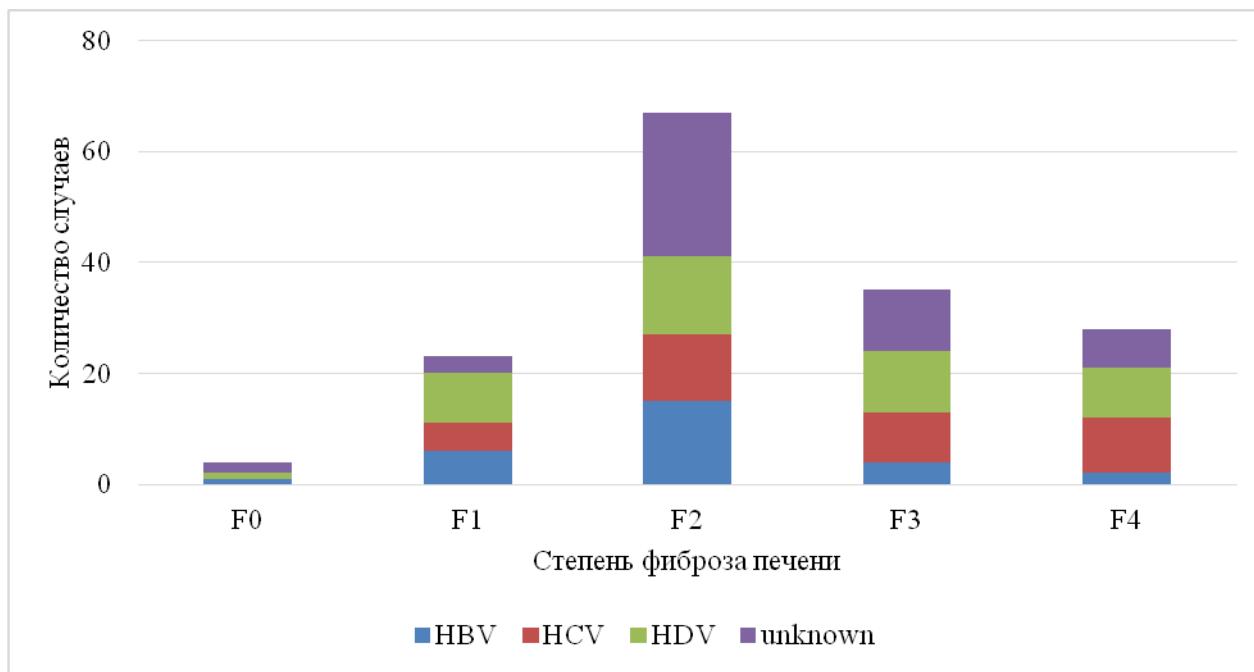
**Цель исследования:** определить уровень WFA<sup>+</sup>-M2BP (M2BPGi) у пациентов хроническими заболеваниями печени.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 248 пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии, а также группа здоровых лиц как группа контроля. Наиболее многочисленной оказалась группа пациентов с хроническим гепатитом В (HBV) - 74 человека (27,5%), далее пациенты с хроническим гепатитом С (HCV) - 62 (23,0%), гепатитом D (HDV) - 53 (19,7%) и хроническими гепатитами неясной этиологии - 56 человек (20,8%). Контрольная группа включала 21 здорового добровольца (7,8%).

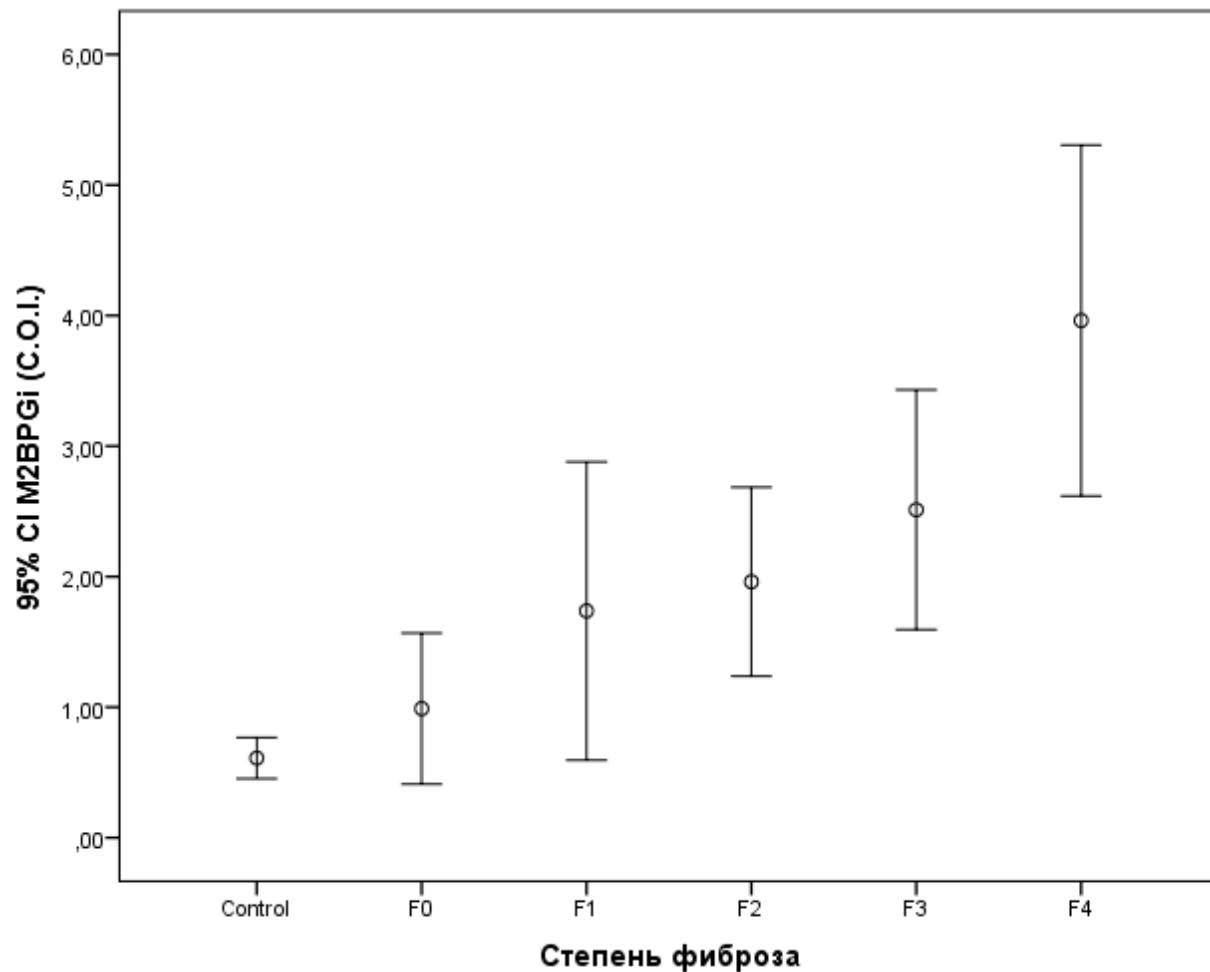
**Результаты.** Сто двадцати восьми пациентам была проведена биопсия печени для определения степени фиброзного поражения печени. Распределение степени фиброза печени в зависимости от этиологии поражения печени представлены на рисунке 1.

Анализ распределения степени фиброзирования среди обследованных пациентов показал неоднородность и определенные этиологические особенности. В обследованной когорте чаще отмечался умеренный выраженный фиброз (F2), который был выявлен у 67 пациентов, что составляет 42,7%. Эта стадия традиционно рассматривается как ключевой этап, отражающий переход процесса от минимальных структурных изменений к выраженному ремоделированию паренхимы. Следующей по частоте была стадия F3 — выраженный фиброз, определенный у 35 пациентов (22,3%). Значительная доля больных также имела цирроз (F4): 28 случаев, что эквивалентно 17,8%. Эти данные подчеркивают, что почти каждый пятый пациент уже находится на продвинутой стадии болезни, требующей пристального наблюдения и своевременной терапии.

При анализе пациентов с гепатитом D выявлена иная картина. Характерным признаком HDV инфекции является быстрое прогрессирование фиброза, что подтверждается полученными результатами. Наиболее распространенным также оказался фиброз F2 — 10 пациентов (43,5%). Однако в отличие от гепатита В или С, у больных HDV достаточно часто регистрировались переходные стадии, что отражает агрессивность заболевания.



**Рис. 1.** Распределение результатов биопсии печени в зависимости от этиологии поражения печени



**Рис. 2.** Диаграмма размаха распределения уровня M2BPGi в зависимости от степени фиброза печени

Так распределение степеней фиброза у пациентов с вирусным гепатитом D оказалось более равномерным, если рассматривать все категории отдельно: F1 зафиксирован у 9 пациентов (20,5%), F2 - у 14 пациентов (31,8%), F3 - у 11 пациентов

(25,0%) и F4 - у 9 пациентов (20,5%). Таким образом, доля пациентов на тяжелых стадиях (F3–F4) почти сопоставима с числом больных, находящихся на ранних этапах (F1–F2). Это подтверждается

ет характерную для HDV-инфекции тенденцию к ускоренному формированию фиброза.

У больных с гепатитом С распределение демонстрировало разнообразие стадий: F1 - 5 случаев (13,9%), F2 - 12 случаев (33,3%), F3 - 9 случаев (25,0%) и F4 - 10 случаев (27,8%). Здесь обращает на себя внимание достаточно высокая доля пациентов со стадией F4, что может быть связано с длительным бессимптомным течением ВГС и поздним обращением за медицинской помощью. Кроме того, почти треть пациентов имели выраженный или переходный фиброз (F3–F4), что подчёркивает клиническую значимость ранней диагностики.

Среди пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, также доминировал умеренный фиброз (F2), выявленный у 15 человек (53,6%). Это характерно для ВГВ-инфекции, при которой прогрессирование фиброза может длительно протекать относительно медленно, особенно при низкой репликации вируса. Тем не менее даже в этой группе имелись пациенты с тяжелыми стадиями, что подчёркивает необходимость регулярного мониторинга состояния печени.

В целом полученные данные демонстрируют, что хотя умеренный фиброз (F2) наиболее часто встречается при всех формах хронических вирусных гепатитов, характер распределения продвинутых стадий существенно различается. Наиболее агрессивное течение наблюдается при дельта-инфекциии, где частота F3–F4 заметно выше относительно ВГВ и в ряде случаев сопоставима с ВГС.

Далее всем пациентам был определен определение уровня M2BPGi. Средний показатель составил 2,1 95%ДИ (1.7-2.4) COI. Минимальный показатель составил 0 COI, максимальный 20 COI.

Полученные данные убедительно демонстрируют наличие выраженной взаимосвязи между уровнем M2BPGi и стадией фиброзирования печени. Проведённый анализ распределения значений M2BPGi по степеням фиброза (Рис. 1) подтвердил статистически значимую положительную корреляцию: по мере увеличения стадии фиброза отмечается прогрессивный рост концентрации данного биомаркера. Эта зависимость была статистически значимой ( $p < 0,001$ ), что позволяет рассматривать M2BPGi как надёжный индикатор степени структурных изменений печени.

Так в контрольной группе, представленной практически здоровыми лицами без признаков поражения печени, средний уровень M2BPGi составил 0,61 (95% ДИ 0,45–0,77). Этот показатель может служить ориентиром для нормальных или пограничных значений. Уже на ранних стадиях

ХЗП наблюдались изменения: при фиброзе F0 средний уровень составил 0,99 (95% ДИ 0,41–1,57), что выше контрольных значений, но ещё относится к низкому диапазону. При переходе к стадии F1 уровень M2BPGi увеличивался почти в два раза — до 1,74 (95% ДИ 0,59–2,88), что отражает начальное изменение структуры гликозилирования M2BP в ответ на воспалительные и фибротические процессы.

Наиболее выраженное увеличение наблюдалось на стадиях F2–F4. Для фиброза F2 концентрация M2BPGi достигла 1,96 (95% ДИ 1,24–2,68), что демонстрирует дальнейшую активацию фиброгенеза. Степень F3 сопровождалась ещё более высоким уровнем - 2,51 (95% ДИ 1,59–3,43). Критически важным является показатель для стадии F4, при которой медианное значение M2BPGi составило 3,96 (95% ДИ 2,62–6,31), отражая выраженный цирротический процесс в ткани печени.

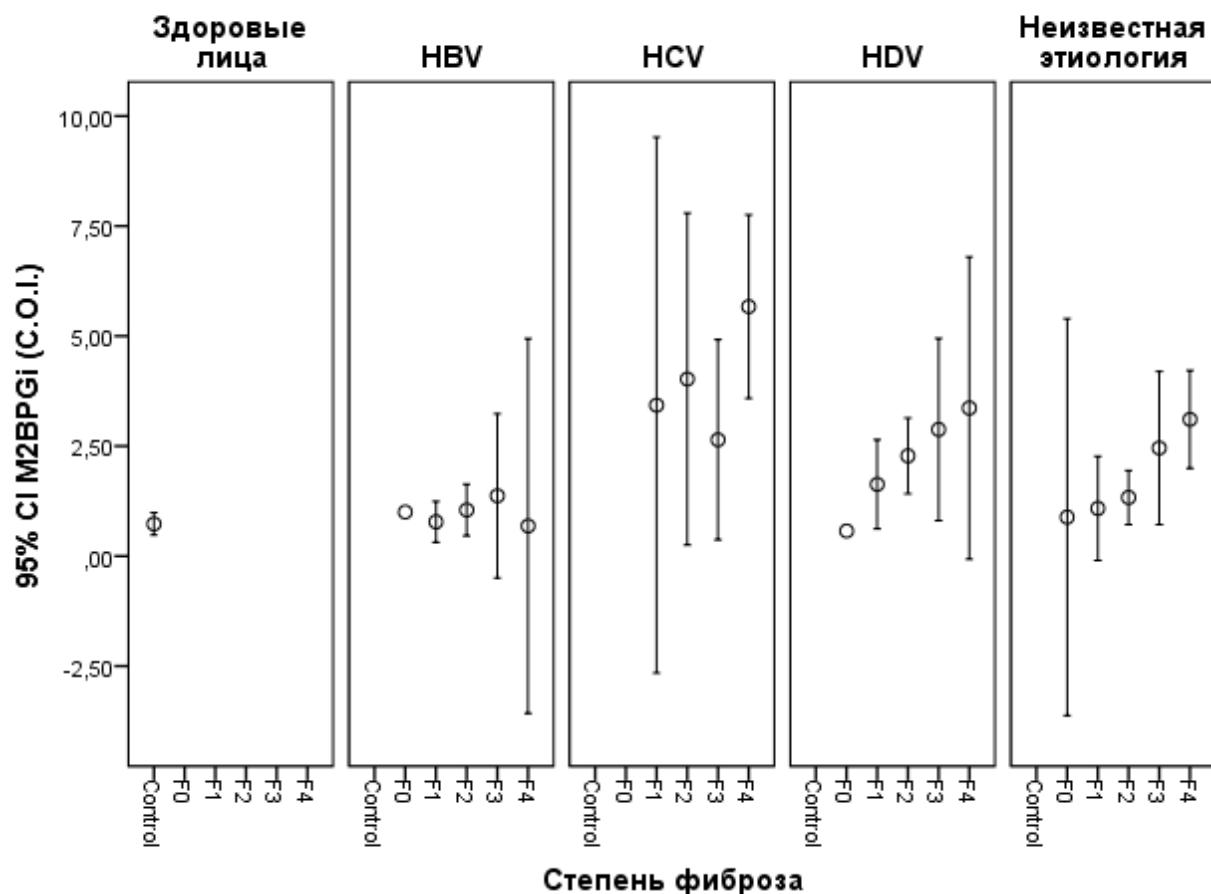
Таким образом, рост уровня M2BPGi между F1, F2 и F3 происходит последовательно в соответствии стадии фиброза заболевания. Статистический анализ подтвердил значимые различия между контрольной группой и пациентами со стадией F4 ( $p = 0,002$ ), что подчеркивает диагностическую ценность маркера для выявления выраженного фиброза и цирроза. Кроме того, была выявлена статистически значимая разница между стадиями F2 и F4 ( $p = 0,023$ ), что подтверждает способность M2BPGi дифференцировать даже среди продвинутых стадий фиброза.

Далее нами было проанализировано распределение показателя M2BPGi по степеням фиброза печени для каждой этиологии в отдельности. При изучении мы обнаружили, что линейная зависимость проявляется более выражено при вирусном гепатите С, D и при фиброзах неизвестной этиологии (Рис. 2).

Так в контрольной группе значения M2BPGi остаются минимальными и стабильными. Во всех этиологических подгруппах - ВГВ, ВГВ, ВГД, а также при фиброзе неясной этиологии - наблюдается единая тенденция: чем выше стадия фиброза, тем выше уровень M2BPGi. Такая закономерность отражает прогрессирующую изменение структуры гликозилирования белка M2BP по мере усиления фиброзирования.

У пациентов с ВГВ уровни M2BPGi растут умеренно и достигают высоких значений только на поздних стадиях. Для ВГС-инфекции характерен более выраженный подъём маркера: начиная уже со стадии F2 значения значительно превышают показатели, выявленные при ВГВ, а при F4 достигают максимальных уровней среди всех групп.

### Этиология поражения печени



**Рис. 3.** Уровень показателя M2BPGi с в зависимости от этиологии ХЗП

Это совпадает с клиническими особенностями гепатита С, при котором фиброз развивается постепенно, но с заметным увеличением активности маркера на продвинутых стадиях.

Группа пациентов с ВГД демонстрирует сходную с ВГС динамику: значения M2BPGi значительно возрастают уже на промежуточных стадиях и остаются высокими при F3–F4. Такая картина вполне соответствует известному агрессивному характеру дельта-инфекции, которая приводит к быстрому фиброзированию ткани печени. Широкие доверительные интервалы в этой группе отражают индивидуальные различия в темпах прогрессирования.

Пациенты с фиброзом печени неясной этиологии также демонстрируют общую закономерность: значения M2BPGi увеличиваются пропорционально стадии поражения. Несмотря на гетерогенный характер группы, диапазон значений и их динамика сопоставимы с вирусными гепатитами.

Таким образом, уровень M2BPGi является универсальным отражением степени фиброза независимо от причины заболевания печени.

**Выводы.** Полученные результаты убедительно демонстрируют, что уровень

биомаркера M2BPGi последовательно и достоверно увеличивается по мере прогрессирования фиброза печени во всех этиологических группах. Минимальные значения наблюдаются у здоровых лиц и пациентов с F0, тогда как максимальные – при циррозе (F4). Выявленная динамика уровня данного биомаркера подтверждает высокую диагностическую ценность M2BPGi как универсального неинвазивного показателя, позволяющего дифференцировать стадии фиброза вне зависимости от его причины. M2BPGi является надёжным биомаркером степени фиброза и может быть использован как в диагностике, так и в мониторинге различных форм хронических заболеваний печени.

#### Литература:

1. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection//Volume 83, Issue 2p502-583August 2025
2. New EASL Clinical Practice Guidelines on the management of Autoimmune Hepatitis//27 May, 2025 - EASL

3. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus/Practice Guideline // J Hepatol. 2023 Aug;79(2):433-460. doi: 10.1016/j.jhep.2023.05.001.
4. Fujiyoshi M., Kuno A., Gotoh M. et.al. Hepatitis Glyco-biomarker Study Group. Clinicopathological characteristics and diagnostic performance of Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2-binding protein as a preoperative serum marker of liver fibrosis in hepatocellular carcinoma // J Gastroenterol. 2015 Nov;50(11):1134-44. doi: 10.1007/s00535-015-1063-2. Epub 2015 Mar 15.
5. Karner T., Kropf J., Gressner A.M. Serum laminin and hyaluronan in liver cirrhosis: markers of progression with high prognostic value // J.Hepatol. – 1996. – Vol. 25. – P.684-688.
6. Nagata H., Nakagawa M., Asahina Y., Sato A., Asano Y. et. al. Liver Conference Study Group. Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C//J Hepatol. 2017 Nov;67(5):933-939.
7. Nagata H., Nakagawa M., Nishimura-Sakurai Y. et.al. Ochanomizu Liver Conference Study Group. 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 Cpatients treated with IFN-based and IFN-free therapy // Hepatol Int. 2016 Nov;10(6):956-964. Epub 2016 Jul 19.
8. Huang CI., Huang CF., Yeh ML. et.al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein expression predicts disease severity in chronic hepatitis C patients. //Kaohsiung J Med Sci. 2017 Aug;33(8):394-399.
9. Nishikawa H., Enomoto H., Iwata Y. et.al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein for patients with chronic hepatitis B and C: a comparative study // J Viral Hepat. 2016 Dec;23(12):977-984.
- 10.Nagata H., Nakagawa M., Asahina Y. et.al. Ochanomizu Liver Conference Study Group. Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C//J Hepatol. 2017 Nov;67(5):933-939.

### **РОЛЬ WFA <sup>+</sup>-M2BP В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ**

*Волкова Н.Н., Рахимова В.Ш., Эгамова И.Н.,  
Ярмухамедова Н.А.*

**Резюме.** Целью исследования была оценка диагностической ценности биомаркера *WFA <sup>+</sup>-M2BP (M2BPGi)* у пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии. Установлено, что концентрация *M2BPGi* последовательно увеличивается по мере прогрессирования фиброза. Полученные данные подтверждают, что *M2BPGi* является информативным и универсальным неинвазивным биомаркером степени фиброза печени, применимым при различной этиологии хронического поражения печени. Использование этого показателя может повысить точность диагностики и улучшить мониторинг прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** биомаркера *WFA <sup>+</sup>-M2BP (M2BPGi)*, вирусный гепатит B, вирусный гепатит C, вирусный гепатит D, фиброз печени.