

УДК 616.36-004-037:577.122.8:001.891.5"450*3"

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ РОЛИ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ: РЕЗУЛЬТАТЫ 3-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ**Рачковский М.И., Черногорюк Г.Э., Белобородова Е.В., Белобородова Э.И.,
Калачева Т.П., Шаловай А.А.***ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Томск, e-mail: m.rachkovskiy@yandex.ru*

С целью изучения прогностической значимости уровня альфа-фетопротеина крови при циррозе печени проведено 3-летнее проспективное, когортное исследование с включением 107 больных циррозом печени вирусной (В, С, В + С), алкогольной и смешанной этиологии. За время наблюдения умерли 43 больных. Получено отсутствие статистически значимых различий уровня альфа-фетопротеина крови в группах умерших и выживших больных циррозом печени в периоды наблюдения от 1 до 36 месяцев. Также не получено статистически значимых различий уровня альфа-фетопротеина крови между группами больных циррозом печени различных этиологических вариантов, но одного класса по Чайлду-Пью. Методом анализа 95 % доверительных интервалов уровня альфа-фетопротеина между классами цирроза печени по Чайлду-Пью определен пороговый уровень АФП (5,96 МЕ/л), превышение которого ассоциируется с развитием декомпенсации цирроза печени (чувствительность 0,58; специфичность 0,81). Не получено статистически значимых корреляций уровня альфа-фетопротеина с активностью индикаторных ферментов цитолиза – АсАТ и АЛТ, что позволяет сделать вывод о том, что повышение уровня альфа-фетопротеина в основном обусловлено стадией цирроза печени, а не его активностью.

Ключевые слова: альфа-фетопротеин, цирроз печени, прогноз**ASSESSMENT OF A PROGNOSTIC ROLE OF ALPHA-FETOPROTEIN AT CIRRHOSIS: RESULTS OF 3-YEAR MONITORING****Rachkovskiy M.I., Chernogoryuk G.E., Beloborodova E.V., Beloborodova E.I.,
Kalacheva T.P., Shalovay A.A.***Siberian state medical university, Tomsk, e-mail: m.rachkovskiy@yandex.ru*

For the purpose of studying of the prognostic importance of level of an alpha-fetoprotein of a blood at cirrhosis, conducted 3 years prospective, cohort research with the inclusion of 107 patients with cirrhosis of viral (B, C, B + C), alcoholic and mixed etiology. During observation 43 patients died. Not received statistically significant differences in the level of alpha-fetoprotein blood groups of the dead and the survivors cirrhotic patients in the observation periods from 1 to 36 months. Also not received statistically significant differences in the level of alpha-fetoprotein blood between groups of patients with cirrhosis different aetiological variants of the same class on the Child-Pugh. A method of analysis of the 95 % confidence intervals level of alpha-fetoprotein between classes of cirrhosis by the Child-Pugh defined threshold level of alpha-fetoprotein (5,96 IU/l), exceeding which is associated with the development of decompensated cirrhosis (sensitivity 0,58; specificity 0,81). Not received statistically significant correlations level of alpha-fetoprotein activity indicator enzymes cytolysis – AST and ALT, which leads to the conclusion that higher levels of alpha-fetoprotein was mainly due to the stage of cirrhosis, and not its activity.

Keywords: alpha-fetoprotein, cirrhosis, forecast

Альфа-фетопротеин (АФП) – белок сыворотки крови развивающегося эмбриона человека и млекопитающих животных. У взрослых особей он почти полностью исчезает из крови вскоре после рождения, но появляется при развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), а также раке яичка и яичников. В этих случаях АФП используется как специфический маркер этих опухолей для их диагностики и оценки эффективности лечения [1, 4].

Экспрессия гена АФП в печени происходит при процессах некроза и воспаления в печени, сопровождающихся нарушением межклеточного взаимодействия гепатоцитов [1]. Исследование, проведенное группой авторов в США, показывает, что нормальная регенерация печени не стимулирует синтез АФП [1].

В наибольшей степени клеточно-матриксные взаимодействия в печени наруша-

ются при ГЦК, что подтверждается тем, что самые высокие сывороточные уровни АФП регистрируются именно при этой патологии, а его концентрация зависит от объема и темпов роста опухоли [5, 14, 15]. Кроме этого, повышенные уровни АФП являются фактором риска развития ГЦК у больных циррозом печени (ЦП) [6, 7]. Повышение уровня АФП характерно и для ЦП [1], поскольку при этом заболевании также нарушаются клеточно-матриксные взаимодействия гепатоцитов вследствие усиления фиброобразования в печени.

При хронических вирусных гепатитах выявлена прямая корреляция между степенью фиброза в печени и уровнем АФП [12]. В одном из исследований [8] сообщается о том, что у больных хроническим гепатитом В с повышенным уровнем АФП в течение 8 лет чаще развивался ЦП и ГЦК, а также выше была летальность по сравнению

с больными хроническим гепатитом В с нормальным уровнем АФП. В другом исследовании повышенный уровень АФП при компенсированном HCV-ЦП ассоциировался с меньшей выживаемостью больных [11].

Таким образом, по литературным данным, имеются предпосылки для использования АФП в качестве прогностического маркера выживаемости при ЦП, особенно с учетом того факта, что определение АФП в сыворотке крови можно отнести к рутинным биохимическим исследованиям. Нерешенными остаются вопросы определения пороговых прогностических уровней АФП при ЦП и временных периодов, на которые этот прогноз распространяется.

Цель исследования – определить прогностическое значение уровня альфа-фетопротеина крови больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии.

Материал и методы исследования

Исследование наблюдательное, проспективное (когортное), с оценкой конечной твердой точки – наступления летального исхода от ЦП. В исследование были включены 107 больных ЦП вирусной (В, С, В + С), алкогольной и смешанной (алкогольно-вирусной) этиологии. Возраст больных от 18 до 72 лет (Me = 50,8 лет), 50 мужчин и 57 женщин. Период наблюдения за больными составлял от 1 до 36 месяцев. За все время наблюдения умерли 43 из 107 пациентов. Данные о дате смерти пациентов, умерших вне стационара, получены по результатам телефонных опросов родственников. Диагноз ЦП подтвержден морфологически (лапароскопия с биопсией) у 8 больных, остальным выставлен на основании наличия признаков диффузного повреждения печени с деформацией сосудистого рисунка по данным УЗИ, наличия синдрома печеночно-клеточной недостаточности и инструментально доказанного синдрома портальной гипертензии (варикозное расширение вен желудка и пищевода, асцит). Вирусная этиология установлена по данным вирусологического исследования сыворотки крови на маркеры HBV (HBsAg, а/т классов М и G к HBsAg, ДНК HBV), HCV (а/т классов М и G к HCV, РНК HCV) и HDV (а/т к HDV). Алкогольная этиология ЦП определена указанием в анамнезе на многолетнее злоупотребление алкоголем.

Все пациенты проживали на территории Томской области. У всех включенных в исследование пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, а также всем больным вручен информационный листок испытуемого. Никакие исследования не проводились, если была вероятность развития серьезных осложнений и предполагаемая польза от исследования была меньше возможного вреда, причиняемого здоровью пациентов.

Критерии включения больных в исследование: верификация в Томской областной клинической больнице диагноза ЦП или поступление в стационар в связи с декомпенсацией (асцит, кровотечение или острый алкогольный гепатит) ЦП вирусной, алкогольной и смешанной этиологии; согласие больного на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология – правожелудочковая сердечная недоста-

точность, сахарный диабет тяжелого течения, онкопатология, туберкулез, аутоиммунные заболевания, болезни почек с почечной недостаточностью, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, психические заболевания; острые инфекционные заболевания; отказ больного от участия в исследовании.

Основные этиологические варианты ЦП – это алкогольный ЦП (41,4%) и алкогольно-вирусный ЦП (40,5%). Доля вирусных ЦП – 18,1%.

Больные были разделены на 2 группы (умершие – 1-я группа и выжившие – 2-я группа) по периодам: 1, 3, 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев. Группы умерших и выживших больных ЦП по указанным периодам были сопоставимы по полу и возрасту. На первом этапе проанализирована ассоциация этиологического варианта ЦП с выживаемостью больных, находящихся на одной стадии болезни (одного класса ЦП по Чайлду–Пью). Поскольку не было получено статистически значимых различий по частотам распределения различных этиологических вариантов ЦП в группах умерших и выживших больных по всем периодам, в дальнейшем группы сравнивались между собой по указанным периодам без учета этиологических вариантов заболевания.

Уровень АФП определялся методом иммуноферментного анализа (ИФА) наборами производства «Алкор Био» (Россия, С.-Петербург).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica v6.0 (StatSoft, США). Проверка групп на нормальность распределения признаков проведена с помощью критерия Лиллиефорса. Распределение признаков в сравниваемых группах не подчинялось законам нормального распределения ($p < 0,05$ для критерия Лиллиефорса), поэтому сопоставимость групп по полу и возрасту, а также сравнение показателей между группами проводилось при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни. Проблема множественных сравнений преодолевалась применением метода Краскела–Уоллиса. Анализ частот распределения этиологических вариантов ЦП среди умерших и выживших больных одного класса (А, В или С) по Чайлду–Пью по изучаемым периодам проводился по таблицам 2×2 с применением точного двустороннего критерия Фишера. Корреляция между переменными оценивалась методом Спирмена. Статистически значимыми считались результаты по всем применяемым методам при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Получено отсутствие статистически значимых различий уровня АФП в группах умерших и выживших больных ЦП в периоды наблюдения от 1 до 36 месяцев (таблица). Также не получено статистически значимых различий между группами больных ЦП различных этиологических вариантов, но одного класса по Чайлду–Пью.

Диапазон уровней АФП по совокупной выборке больных ЦП составлял от 0 до 216 МЕ/мл. Отсутствовала статистически значимая корреляция между уровнем АФП и временем до наступления летального исхода ($n = 43$, $r = -0,09$, $p = 0,57$). Эти данные свидетельствуют о том, что по уровню АФП

не представляется возможным прогнозировать наступление летального исхода при ЦП, не осложненном ГЦК. С целью изучения за-

висимости уровня АФП от стадии ЦП, было проведено его сравнение между больными классами А, В и С по Чайлду–Пью.

Уровень АФП (МЕ/мл) у больных ЦП в периоды наблюдения от 1 до 36 месяцев

Периоды наблюдения	Умершие больные				Выжившие больные				U-тест Манна-Уитни, р
	n*	Me**	LQ^	UQ^^	n	Me	LQ	UQ	
1 месяц	5	8,40	6,60	10,20	102	6,35	2,90	11,40	0,39
3 месяца	13	8,40	3,20	11,50	94	6,10	3,00	10,90	0,35
6 месяцев	24	7,90	3,05	11,30	82	6,35	3,00	11,40	0,47
12 месяцев	33	7,40	2,90	11,50	57	6,10	3,00	11,40	0,63
18 месяцев	37	7,40	2,90	12,10	39	6,10	2,70	10,50	0,29
24 месяца	40	7,00	2,85	12,20	24	4,95	2,50	11,15	0,42
36 месяцев	43	6,60	2,80	12,30	2	2,80	1,60	4,00	0,17

Примечания: * – число больных, ** – медиана, ^ – нижний квартиль, ^^ – верхний квартиль.

Медиана уровня АФП у больных класса А ($n = 16$) составила 3,60 МЕ/мл, 95 % ДИ [2,08; 5,96]. Медиана уровня АФП у больных класса В ($n = 60$) составила 7,55 МЕ/мл, 95 % ДИ [5,50; 10,10]. Медиана уровня АФП у больных класса С ($n = 31$) составила 7,40 МЕ/мл, 95 % ДИ [4,96; 10,50]. Тест Краскела–Уоллиса показал наличие статистически значимых различий ($p = 0,024$) уровня АФП между классами ЦП. Попарный анализ тестом Манна–Уитни уровня АФП между классами ЦП выявил наличие статистически значимых различий между классом А и классом В ($p = 0,007$), а также между классом А и классом С ($p = 0,025$). Статистически значимых различий между классами В и С не выявлено ($p = 0,78$).

Вычитая области пересечения 95 % ДИ уровня АФП между классом А, с одной стороны, и классами В и С, с другой, получаем пороговый уровень АФП, равный 5,96 МЕ/мл, превышение которого свидетельствует о развитии декомпенсации ЦП (чувствительность 0,58; специфичность 0,81). Прогностичность положительного теста составляет 95 %, а прогностичность отрицательного теста – 25 %, из чего следует, что данный тест можно рекомендовать для верификации декомпенсированного ЦП при уровнях АФП, превышающих пороговый, а не для определения компенсированного ЦП при уровнях АФП, меньших порогового. Не получено статистически значимых корреляций уровня АФП с активностью индикаторных ферментов цитолиза – АсАТ и АлАТ ($p > 0,05$), что позволяет сделать вывод о том, что повышение уровня АФП в основном обусловлено стадией ЦП, а не его активностью.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что уровень АФП позволяет дифференцировать компенсированный ЦП (класс А) от декомпенсированного (классы В и С).

Известно, что нарушение клеточно-матричных отношений в печени является лучшим индуктором синтеза АФП гепатоцитами [1]. При ЦП степень нарушений клеточно-матричных отношений увеличивается в результате процессов фиброобразования в печени, ведущих к разобщению гепатоцитов, что наблюдается при прогрессировании заболевания. По данным литературы, уровень АФП прямо коррелирует со степенью фиброза в печени [12]. Поэтому утяжеление стадии ЦП, проявляющееся усилением фиброобразования в органе, сопровождается увеличением синтеза АФП. Соответственно декомпенсацию заболевания, исходя из наших результатов, можно установить по превышению обозначенного порогового уровня АФП. Очень перспективным представляется изучение взаимосвязи синтеза АФП и прогрессирования фиброобразования в печени, которое можно мониторировать по высокой активности нейтрофильной эластазы, альфа-1-протеиназного ингибитора и низкой концентрации фибронектина и пептид-связанного гидроксипролина сыворотки крови [2, 3].

Имеется исследование, в котором изучалась связь достижения устойчивого вирусологического ответа и уровня АФП при проведении противовирусной терапии при HCV-инфекции (при гепатите и ЦП). Установлено, что при уровне АФП менее 5,7 МЕ/мл устойчивый вирусологический

ответ был достигнут у 58,7% больных, а при превышении установленного уровня только у 19,2% пациентов [13]. Эти данные в определенной степени подтверждают связь повышенного уровня АФП с утяжелением заболевания печени, при котором противовирусная терапия оказывается менее эффективной [9, 10].

По нашим данным, активность ЦП не влияет на уровень АФП, что подтверждается отсутствием корреляции уровня АФП с активностью аминотрансфераз. Поэтому можно утверждать, что стадия заболевания, а не его активность, вносит основной вклад в повышение уровня АФП при ЦП.

Отсутствие связи уровня АФП с выживаемостью при ЦП отчасти можно объяснить тем, что в нашем исследовании не принимали участие больные ЦП, осложненным развитием ГЦК, которая, несомненно, увеличивает летальность.

Выводы

Таким образом, контроль уровня АФП как при первичном обследовании больных ЦП, так и в динамике позволяет оценивать стадию ЦП, однако не позволяет независимо от других клинических данных прогнозировать риск развития летального исхода. В связи с полученными нами результатами, а также с тем обстоятельством, что больные ЦП относятся к группе высокого риска развития ГЦК, необходимо у них 2 раза в год контролировать уровень АФП. При выявлении повышенного уровня АФП необходимо проведение компьютерной или ядерно-магнитно-резонансной томографии печени для скринингового обследования на ГЦК.

Список литературы

1. Абелев Г.И. Альфа-фетопропротеин: биология, биохимия, молекулярная генетика // Иммунология. – 1994. – № 3. – С. 4–10.
2. Активность эластазо-, коллагеназоподобных протеиназ и их ингибиторов в плазме крови при метаболизме коллагена в условиях хронического течения заболеваний печени вирусной и токсической этиологии / Е.В. Белобородова, Э.И. Белобородова, О.Е. Акбашева и др. // Бюллетень сибирского отделения российской академии медицинских наук. – 2010. – № 2. – С. 94–100.
3. Механизмы прогрессирования фиброза в печени при хроническом течении заболеваний вирусной и токсической этиологии / Е.В. Белобородова, Э.И. Белобородова, О.Е. Акбашева и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – Т.14. – № 2. – С. 19–24.
4. Хазанов А.И. Первичный рак и цирроз печени / А.И. Хазанов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – № 1. – С. 83–88.
5. Alpha fetoprotein, ultrasound, computerized tomography and magnetic resonance imaging for detection of hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis / N. Snowberger, S. Chinnakotla, R.M. Lepe et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 26, № 9. – P. 1187–1194.

6. Clinical and pathological factors associated with the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis virus-related cirrhosis: a long-term follow-up study / J.L. Rodriguez-Diaz, V. Rosas-Camargo, O. Vega-Vega et al. // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). – 2007. – Vol. 19, № 3. – P. 197–203.

7. Colchicine delays the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis virus related-liver cirrhosis / O. Arrieta, J. Rodriguez-Diaz, V. Rosas-Camargo et al. // Cancer. – 2006. – Vol. 107. – P. 1852–1858.

8. Di Bisceglie A.M. Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B / A.M. Di Bisceglie, J.H. Hoofnagle // Cancer. – 1989. – Vol. 64, № 10. – P. 2117–2120.

9. Everson G.T. Treatment of chronic hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis // Rev. Gastroenterol. Disord. – 2004. – Vol. 4, Suppl. 1. – S. 31–38.

10. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: lessons from the HALT-C trial / G.T. Everson, J.C. Hoefs, L.B. Seeff et al. // Hepatology. – 2006. – Vol. 44. – P. 1675–1684.

11. Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections / M. Kobayashi, K. Ikeda, T. Hosaka et al. // J. Med. Virol. – 2006. – Vol. 78, no. 4. – P. 459–465.

12. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C. Relationships with serum alanine aminotransferase values, histologic activity index, and hepatocyte MIB-1 scores / N.S. Goldstein, D.E. Blue, R. Hankin et al. // Am. J. Clin. Pathol. – 1999. – Vol. 111, no. 6. – P. 811–816.

13. Serum alpha-fetoprotein predicts treatment outcome in chronic hepatitis C patients regardless of HCV genotype / H. Abdoul, V. Mallet, S. Pol, A. Fontanet // PLoS ONE. – Electronic data. – 2008. – Vol. 3, no. 6. – URL : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2398780&tool=pmcentrez>

14. Stewart S. Alpha-fetoprotein (AFP), stem cells, and cancer: how study of the production of AFP during chemical hepatocarcinogenesis led to reaffirmation of the stem cell theory of cancer / S. Stewart // Tumour Biol. 2008. Vol. 29, no. 3. P. 161–180.

15. The progressive elevation of alpha fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis / O. Arrieta, B.Cacho, D. Morales-Espinosa et al. // BMC Cancer. – Electronic data. 2007. Vol. 7. pp. 28. URL : <http://www.biomedcentral.com/1471-4077/7/28/>

References

1. Abelev G.I. Al'fa-fetoprotein: biologija, biohimija, molekularnaja genetika // Immunologija. 1994. no. 3. pp. 4–10.
2. Aktivnost' jelastazo-, kollagenazopodobnyh proteinaz i ih ingibitorov v plazme krvi pri metabolizme kollagena v uslovijah hronicheskogo techenija zabolevanij pecheni virusnoj i toksicheskoy jetiologii / E.V. Beloborodova, Je.I. Beloborodova, O.E. Akbasheva i dr. // Bjulleten' sibirskogo otdelenija rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2010. № 2. S. 94–100.
3. Mehanizmy progressirovanija fibroza v pecheni pri hronicheskom techenii zabolevanij virusnoj i toksicheskoy jetiologii / E.V. Beloborodova, Je.I. Beloborodova, O.E. Akbasheva i dr. // Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2009. T.14. no. 2. pp. 19–24.
4. Hazanov A.I. Pervichnyj rak i cirroz pecheni / A.I. Hazanov // Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol. 1999. no. 1. pp. 83–88.
5. Alpha fetoprotein, ultrasound, computerized tomography and magnetic resonance imaging for detection of hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis / N. Snowberger, S. Chinnakotla, R.M. Lepe et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 26, no. 9. pp. 1187–1194.
6. Clinical and pathological factors associated with the development of hepatocellular carcinoma in patients with

- hepatitis virus-related cirrhosis: a long-term follow-up study / J.L. Rodriguez-Diaz, V. Rosas-Camargo, O. Vega-Vega et al. // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2007. Vol. 19, no. 3. pp. 197–203.
7. Colchicine delays the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis virus related-liver cirrhosis / O. Arrieta, J. Rodriguez-Diaz, V. Rosas-Camargo et al. // *Cancer*. 2006. Vol. 107. pp. 1852–1858.
8. Di Bisceglie A.M. Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B / A.M. Di Bisceglie, J.H. Hoofnagle // *Cancer*. 1989. Vol. 64, no. 10. pp. 2117–2120.
9. Everson G.T. Treatment of chronic hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis // *Rev. Gastroenterol. Disord*. 2004. Vol. 4, Suppl. 1. pp. 31–38.
10. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: lessons from the HALT-C trial / G.T. Everson, J.C. Hoefs, L.B. Seeff et al. // *Hepatology*. 2006. Vol. 44. pp. 1675–1684.
11. Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections / M. Kobayashi, K. Ikeda, T. Hosaka et al. // *J. Med. Virol.* 2006. Vol. 78, no. 4. pp. 459–465.
12. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C. Relationships with serum alanine aminotransferase values, histologic activity index, and hepatocyte MIB-1 scores / N.S. Goldstein, D.E. Blue, R. Hankin et al. // *Am. J. Clin. Pathol.* 1999. Vol. 111, no. 6. pp. 811–816.
13. Serum alpha-fetoprotein predicts treatment outcome in chronic hepatitis C patients regardless of HCV genotype / H. Abdoul, V. Mallet, S. Pol, A. Fontanet // *PLoS ONE. Electronic data*. 2008. Vol. 3, no. 6. – URL : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2398780&tool=pmcentrez>
14. Stewart S. Alpha-fetoprotein (AFP), stem cells, and cancer: how study of the production of AFP during chemical hepatocarcinogenesis led to reaffirmation of the stem cell theory of cancer / S. Stewart // *Tumour Biol*. 2008. Vol. 29, no. 3. pp. 161–180.
15. The progressive elevation of alpha fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis / O. Arrieta, B.Cacho, D. Morales-Espinosa et al. // *BMC Cancer. Electronic data*. 2007. Vol. 7. pp. 28. URL : <http://www.biomedcentral.com/1471-4077/7/28/>

Рецензенты:

Гарганеева Н.П., д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Томск;

Агеева Т.С., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Томск.

Работа поступила в редакцию 08.10.2013.