

Биохимические предикторы исхода при печеночной недостаточности на фоне синдрома механической желтухи

И. В. Мамошина^{1*}, М. В. Петрова^{2,3}, А. В. Мамошин⁴

¹ Орловская областная клиническая больница,

Россия, 302028, Орловская область, г. Орел, Бульвар Победы, д. 10

² Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,

Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

³ Медицинский институт Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы,

Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России, Россия, 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Для цитирования: И. В. Мамошина, М. В. Петрова, А. В. Мамошин. Биохимические предикторы исхода при печеночной недостаточности на фоне синдрома механической желтухи. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (2): 16–24. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-2-2541> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Ирина Валерьевна Мамошина, mamoshina@mail.ru

Резюме

Актуальность изучения предикторов неблагоприятного исхода печеночной недостаточности обусловлена стремительным увеличением числа пациентов с механической желтухой (МЖ) и отсутствием унифицированных диагностических критериев оценки функционального состояния печени.

Цель исследования. Изучить динамику показателей биомаркеров повреждения печени при печеночной недостаточности на фоне МЖ.

Материал и методы. Провели наблюдательное проспективное когортное исследование биологических маркеров повреждения печени (белок L-FABP, 5-нуклеотидаза, аргиназа печени, гиалуроновая кислота) в сыворотке крови пациентов с печеночной недостаточностью на фоне МЖ доброкачественного генеза. В исследование включили 53 пациента после выполнения декомпрессии желчевыводящих путей. По динамике течения патологического процесса пациентов разделили на две группы: с благоприятным (1-я группа, $n=27$) и неблагоприятным исходом (2-я группа, $n=26$). Группу сравнения представили 25 здоровыми донорами. Содержание биомаркеров в сыворотке крови оценивали в день поступления, на 3-й, 7-й и 11-й сут после декомпрессионного вмешательства. Исследование выполняли методом иммуноферментного анализа. Для статистической обработки эмпирических данных использовали пакет программ IBM SPSS Statistics 22. Статистический анализ включал двухфакторный анализ Фридмана, H -критерий Краскела–Уоллеса, U -критерий Манна–Уитни, двухвыборочный критерий Колмогорова–Смирнова. Статистически значимые результаты учитывали при $p<0,05$.

Результаты. При госпитализации медианные значения исследуемых биомаркеров в обеих группах были заметно выше, чем в группе сравнения. В группе 1 наблюдали статистически значимое снижение концентрации всех биомаркеров в процессе лечения ($p=0,01$ — белок L-FABP, 5-нуклеотидаза, аргиназа печени; $p=0,03$ — гиалуроновая кислота). В группе 2 значимо снижалась только концентрация белка L-FABP ($p=0,04$). Чувствительность и специфичность в прогнозировании исхода заболевания для L-FABP составили 89,2–92,3% и 88,9–96,3%, для 5-нуклеотидазы — 53,8–69,2% и 81,5–85,2%, для аргиназы — 57,7–76,9% и 77,8–88,9%, для гиалуроновой кислоты — 38,5–46,2% и 74,1–81,5% соответственно.

Заключение. Среди исследованных биологических маркеров наиболее высокой специфичностью и чувствительностью в отношении исхода при печеночной недостаточности на фоне МЖ обладает белок L-FABP, другие биомаркеры продемонстрировали менее значимые результаты.

Ключевые слова: механическая желтуха, печеночная недостаточность, биомаркеры повреждения печени; L-FABP; 5-нуклеотидаза; аргиназа печени; гиалуроновая кислота

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Предварительные результаты были опубликованы в сборнике тезисов: И. В. Мамошина, М. В. Петрова. Молекулярные маркеры как предикторы печеночной недостаточности на фоне синдрома механической желтухи. XXIV Всероссийская конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях». Москва, 11–12 ноября 2022 г. Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, 2022; 152–153.

Biochemical Predictors of Clinical Outcome in Liver Failure Associated with Obstructive Jaundice

Irina V. Mamoshina^{1*}, Marina V. Petrova^{2,3}, Andrian V. Mamoshin⁴

¹ Oryol Regional Clinical Hospital

10 Pobedy Boulevard, Oryol, 302028 Oryol Region, Russia

² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,

25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

³ Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

⁴ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Ministry of Health of Russia,
27 Bolshaya Serpukhovskaya Str., 115093 Moscow, Russia

Summary

The study of predictors of adverse outcomes in liver failure is driven by the rapid increase in patients with obstructive jaundice (OJ) and the lack of standardized diagnostic criteria for assessing liver functional status.

Aim. To investigate the changes of liver injury biomarkers in liver failure associated with OJ.

Materials and Methods. A prospective observational cohort study was conducted on serum biomarkers of liver injury — L-FABP protein, 5'-nucleotidase, liver arginase, and hyaluronic acid — in patients with liver failure due to benign OJ. The study included 53 patients who underwent biliary decompression. Based on the course of disease, patients were divided into two groups: those with favorable outcomes (group 1, $N=27$) and those with unfavorable outcomes (group 2, $N=26$). A control group consisted of 25 healthy donors. Serum biomarker levels were assessed on admission and on days 3, 7 and 11 post-decompression. The study used enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 22, including Friedman two-way analysis, Kruskal–Wallis H test, Mann–Whitney U test, and two-sample Kolmogorov–Smirnov test, with significance set at $P<0.05$.

Results. At hospital admission, median biomarker levels were significantly higher in both patient groups than in the comparison group. Group 1 showed a statistically significant decrease in all biomarkers during treatment ($P=0.01$ for L-FABP, 5'-nucleotidase, liver arginase; $P=0.03$ for hyaluronic acid). In group 2, only L-FABP levels decreased significantly ($P=0.04$). Sensitivity and specificity for predicting disease outcome were 89.2–92.3% and 88.9–96.3% for L-FABP, 53.8–69.2% and 81.5–85.2% for 5'-nucleotidase, 57.7–76.9% and 77.8–88.9% for arginase, and 38.5–46.2% and 74.1–81.5% for hyaluronic acid, respectively.

Conclusion. Among the studied biomarkers, L-FABP showed the highest specificity and sensitivity values for prediction of outcome in liver failure associated with OJ, while other biomarkers demonstrated less significant results.

Keywords: obstructive jaundice; liver failure; biomarkers of liver injury; L-FABP; 5'-nucleotidase; liver arginase; hyaluronic acid

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The authors report no conflict of interest. Preliminary results have been published in the conference proceedings: I. V. Mamoshina, M. V. Petrova. Molecular markers as predictors of liver failure in obstructive jaundice syndrome. XXIV All-Russia Conference with International Participation «Life Support in Critical Conditions». Moscow, November 11–12, 2002. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 2022; 152–153.

Информация об авторах/Information about the authors:

Ирина Валерьевна Мамошина/Irina V. Mamoshina: <http://orcid.org/0000-0003-2150-3662>

Марина Владимировна Петрова/Marina V. Petrova: <http://orcid.org/0000-0003-4272-0957>

Андрей Валерьевич Мамошин/Andrian V. Mamoshin: <http://orcid.org/0000-0003-1787-5156>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

В последние годы наблюдается стремительное увеличение числа пациентов с синдромом механической желтухи (МЖ) (12–25,2%) и печеночной недостаточностью (ПН) на фоне патологии гепатопанкреатодуоденальной зоны [1, 2]. Спектр этиологических факторов синдрома МЖ в 50% случаев представлен холедохолитиазом, в 40% — новообразованиями желчных протоков, большого сосочка двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и желчного пузыря, в 10% — стенозом большого сосочка двенадцатиперстной кишки, стриктурами желчных протоков или их атрезией, холангитом, панкреатитом, опухолями печени [1–3]. Исходная тяжесть МЖ и развитие ПН обуславливают уровень показателя летальности, достигающий 20–40% [2, 4]. Развитие эндогенной интоксикации и ПН являются основными причинами летального исхода у больных с данной патологией [1, 4, 5]. Нарушение функционального состояния печени при МЖ приводит к развитию и прогрессированию ПН

практически у всех пациентов, при этом ее ранняя диагностика затруднена. Однако именно выраженность нарушения функционального состояния печени во многом определяет результаты лечения пациентов с МЖ [1, 2].

Клинические данные с оценкой интенсивности и длительности МЖ, показателей лабораторных и инструментальных методов исследования лежат в основе современных диагностических критериев ПН при МЖ. Множественные прогностические шкалы и системы оценки выраженности гепатоцеллюлярной дисфункции при различной патологии, среди всего спектра биохимических параметров, основаны на изменении фракций билирубина, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы [6–8]. Однако согласно результатам ряда исследований, вышеуказанные критерии оценки функциональных резервов печени, не всегда отражают степень тяжести ПН или дают косвенную ориентировочную оценку, что

диктует необходимость поиска дополнительных критериев объективной оценки развития данного осложнения, дополняющих стандартные диагностические методики, у больных с МЖ [9].

Ряд исследователей подчеркивают важную роль поиска и применения биологических маркеров повреждения печени, которые могут быть использованы на разных стадиях заболевания [10]. Прогностически значимый маркер должен обладать высокой топической диагностикой, специфичностью и чувствительностью, прогностической способностью в отношении исхода патологического процесса, возможностью динамического контроля [11,12]. В частности, такие биологические маркеры как печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты (белок L-FABP), 5-нуклеотидаза (5-НТ), аргиназа печени, гиалуроновая кислота (ГК) целесообразно рассматривать как доклинические показатели, отражающие развитие функциональной недостаточности печени, представляющие важную информацию о ключевых патоморфологических изменениях паренхимы печени, обладающие топической диагностикой, специфичностью и чувствительностью [11, 12]. Однако, несмотря на значительное число потенциальных биологических маркеров, исследуемых при ПН, применение их при синдроме МЖ дискуссионно, их клиническая оценка требует накопления опыта и более масштабных исследований.

Цель исследования — изучить динамику изменения показателей биомаркеров повреждения печени у пациентов с различными исходами ПН на фоне МЖ.

Материал и методы

Провели наблюдательное проспективное когортное исследование количественной оценки содержания биологических маркеров повреждения печени (белок L-FABP, 5-нуклеотидаза, аргиназа печени, гиалуроновая кислота) в сыворотке крови пациентов с ПН на фоне МЖ доброкачественного генеза методом иммуноферментного анализа. Исследуемые пациенты находились на стационарном лечении в отделении анестезиологии и реанимации БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» с июня 2019 г. по март 2021 г. Исследование было одобрено Этическим комитетом Российского университета дружбы народов (протокол заседания №14 от 21 мая 2019 года). В исследование включили 53 пациента в возрасте от 35 до 75 лет. Мужчин — 26 (49%), женщин — 27 (51%).

Критериями включения в исследование являлись:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- наличие ПН на фоне МЖ средней и тяжелой степени тяжести (соответственно, классы В и С по

классификации Э.И. Гальперина и соавт., 2012) доброкачественного генеза;

— выполненная декомпрессия желчевыводящих путей.

Критериями исключения из исследования являлись:

— наличие декомпенсированной сопутствующей патологии;

— хронические воспалительные заболевания печени;

— МЖ легкой степени (класса А);

— отказ пациента от участия в исследовании;

— хирургические осложнения, связанные с оперативным вмешательством (массивное кровотечение и геморрагический шок);

— невозможность оценки факторов, включенных в исследование.

В зависимости от динамики течения патологического процесса и исхода пациентов разделили на две группы: группа 1 — с благоприятным исходом (достигшие клинической стабилизации и выписанные из стационара, $n=27$) и группа 2 — с неблагоприятным исходом (не достигшие клинической стабилизации, с летальным исходом в стационаре, $n=26$) (табл. 1).

Структура летальности во 2-й группе выглядела следующим образом: в 15% случаев ($n=4$) неблагоприятный исход имел место в ближайшем послеоперационном периоде (первые 5 дней после хирургического вмешательства), в 85% случаев ($n=22$) — в раннем послеоперационном периоде (с 5-го по 21-й день). Патологические и морфологические процессы при ПН на фоне МЖ, несмотря на декомпрессию желчевыводящих путей, провоцировали местные и системные осложнения, включающие коагулопатию, почечную дисфункцию, системную гипотензию, что по мере прогрессирования привело к полиорганной недостаточности и неблагоприятному исходу.

У включенных в исследование пациентов МЖ была обусловлена доброкачественной стриктурой желчевыводящих путей (5,5%) и желчнокаменной болезнью (95,5%).

Диагноз «синдром механической желтухи» устанавливали на основании клинических и анамnestических данных в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества хирургов, утвержденными Министерством здравоохранения РФ в 2018 г.

Число пациентов с тяжестью МЖ, соответствующей классу В (средняя степень тяжести заболевания), равнялось 23 (43,4%), классу С (тяжелая степень) — 30 (56,6%).

Тяжесть ПН оценивали по классификации В.Д. Федорова, В.А. Вишневого (2004 г.). Кроме того, проводили оценку тяжести состояния при поступлении в стационар по шкале APACHE II. В день поступления, на 3-и, 7-е и 11-е сут после декомпрессионного вмешательства проводили оценку по шкале MELD, Child-Turcotte-Pugh; вероятность развития полиорганной недостаточности для всех пациентов

Таблица 1. Характеристика пациентов исследуемых групп, *n* (%) либо *Me* [IQR].

Данные	Значения показателей в группах		<i>p</i>
	1-я, <i>n</i> =27	2-я, <i>n</i> =26	
Возраст пациентов, лет ср. ар. (минимум–максимум)	63,5 (37–85)	61,9 (35–88)	0,2
Мужчины/женщины	14/13 (51,9/48,1)	12/14 (48,3/51,7)	>0,05
SOFA, баллы	7,4 [4–9]	8,8 [6–10]	>0,05
APACHE II, баллы	20,1 [9–32]	21,8 [12–32]	>0,05

Примечание. IQR — интерквартильный размах.

определяли по шкале SOFA в вышеуказанных точках исследования.

Сопутствующую соматическую патологию оценивали по индексу Чарлсона, выявили 12 (22,6%) пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, 5 (9,4%) — с заболеваниями периферических сосудов, 6 (11,3%) — с язвенной болезнью в анамнезе, 4 (7,5%) — с тяжелым поражением бронхо-легочной системы, 11 (20,8%) — с сахарным диабетом. Индекс коморбидности Чарлсона в среднем составил $7,5 \pm 2,4$ баллов в группе с благоприятным исходом и $8,7 \pm 1,9$ баллов в группе с неблагоприятным исходом; его показатели колебались от 6 до 16 баллов.

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по гендерной принадлежности ($p > 0,05$) и возрасту ($p = 0,2$), не имели также статистически значимых различий по основным оценочным шкалам на этапе вступления в исследование: APACHE II ($p > 0,05$), SOFA ($p > 0,05$) и индексу коморбидности Чарлсона.

Терапию пациентам, госпитализированным по поводу гипербилирубинемии на фоне обструкции желчевыводящих путей, проводили в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества хирургов, утвержденными Министерством здравоохранения РФ в 2018 г., которые включают консервативную и хирургическую тактику.

При проведении консервативной терапии учитывали следующие аспекты — необходимость обезболивания, проведения дезинтоксикации, устранения последствий холестаза, печеночно-почечной недостаточности, эрозий и острых язв желудочно-кишечного тракта, холангита. Использовали инфузионно-дезинтоксикационную терапию, гепатопротекторы, антибиотики при наличии признаков системной воспалительной реакции (эмпирически до получения результатов бактериологического исследования, далее — коррекция), адекватную нутриционную поддержку.

Хирургическая тактика включала этапный подход. Всем пациентам в 1-е сут госпитализации выполняли минимально инвазивное вмешательство, направленное на ретро- или антеградную декомпрессию желчевыводящих путей с целью купирования МЖ и восстановление оттока желчи в двенадцатиперстную кишку или наружное желчеотведение, что в ряде случаев (26,49%) явилось окончательным методом лечения. Второй этап, выполняемый после постепенного устранения синдрома МЖ (гипербилирубинемии) и нормализации функций органов и систем — это окончательное (в том числе, радикальное)

оперативное вмешательство (27,51%). В 85% случаев окончательным вариантом лечения пациентов с конкрементами желчных протоков являлся эндоскопический ретроградный транспапиллярный метод, при отсутствии возможности или неэффективности выполнения которого, в 15% случаев, прибегали к иным способам освобождения желчных протоков от конкрементов: холедохолитотомии из минилапаротомного доступа, лапароскопической холедохолитотомии или классической холедохолитотомии через лапаротомный доступ. При доброкачественных стриктурах желчных путей окончательным вариантом лечения являлись методы эндоскопической коррекции (70%) и реконструктивно-пластические оперативные пособия на желчевыводящих путях (30%).

Для определения концентрации биологических маркеров использовали следующие реактивы: для белка L-FABP — HBT L-FABP ELISA («БиоХимМак», Россия), для 5-НТ — HBT 5-НТ-I ELISA («БиоХимМак», Россия), для аргиназы — HBT Arginase-I ELISA («БиоХимМак», Россия), для ГК — HBT ГК-I ELISA («БиоХимМак», Россия). Все исследования выполнили на автоматическом микропланшетном иммуноферментном анализаторе Immunomat TM. Определение содержания биомаркеров повреждения печени при синдроме МЖ в сыворотке крови выполняли при поступлении в стационар, на 3-и, 7-е и 11-е сут госпитализации.

Группа сравнения была представлена практически здоровыми донорами-добровольцами ($n=25$). Полученные у здоровых добровольцев значения исследуемых показателей рассматривали как условную норму при отсутствии патологии печени.

Размер выборки рассчитали с использованием программного обеспечения PS Power и Sample Size Calculations, версии 3.0.11 для MS Windows. Для возможности исключения нулевой гипотезы с 80% мощностью на уровне $\alpha=0,05$ минимальный надлежащий размер выборки составил 26 участников в группе. Для статистической обработки эмпирических данных использовали пакет программ IBM SPSS Statistics 22. Анализ полученных данных включал оценку статистической значимости различий непараметрическим методом Манна–Уитни с использованием двухвыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. Нулевые гипотезы отвергали при значении $p < 0,05$. Для разработки прогностических моделей с несколькими предикторами использовали метод логистической регрессии с пошаговым отбором переменных. Также применяли методы, рекомендуемые для малых выборок, двухфакторный непараметрический (ранго-

вый) дисперсионный анализ Фридмана, *H*-критерий Краскела–Уоллеса для непараметрического (рангового) однофакторного дисперсионного анализа. Проверку значимости коэффициентов регрессии осуществляли на основе статистики Вальда. Дополнительным тестом для оценки качества подгонки модели являлся критерий Хосмера–Лемешева. Для сравнения логистических моделей между собой использовали площадь под ROC-кривой. Из прогностических характеристик тестов оценивали только чувствительность и специфичность.

Результаты

При поступлении в стационар медианное значение концентрации биомаркеров повреждения печени (L-FABP, аргиназа, ГК, 5-НТ) в сыворотке крови у больных обеих групп значительно превышало значения, регистрируемые у здоровых добровольцев в группе сравнения, и было значимо выше у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й ($p<0,05$), за исключением ГК ($p=0,05$) (табл. 2).

Динамику концентрации исследуемых показателей на этапах лечения представили в табл. 3.

На всех этапах, следующих за 1-й точкой исследования, концентрация биомаркеров оставалась значимо выше во 2-й группе по сравнению с 1-й ($p<0,05$), за исключением концентрации ГК на 3-й и 7-е сут ($p=0,09$) (табл. 3).

В группе 1 наблюдали статистически значимое последовательное снижение концентрации

большинства биомаркеров к 11-м сут лечения: белок L-FABP, 5-нуклеотидаза ($p=0,01$); гиалуроновая кислота ($p=0,03$). Исключение составило повышение концентрации аргиназы печени на 3-й сут относительно значения этого показателя при поступлении в стационар ($p=0,01$). Однако на 7-е сут концентрация аргиназы стала ниже, чем при поступлении в стационар, и продолжила снижаться к 11-м сут ($p=0,01$) (табл. 3).

В группе 2 значимо снижалась только концентрация белка L-FABP ($p=0,04$). Повышение и понижение содержания остальных биомаркеров в период исследования не имело статистической значимости ($p=0,39–0,68$) (табл. 3).

В конечной точке исследования (на 11-е сут) ни один из показателей не снизился до медианных значений условной нормы как в 1-й, так и во 2-й группе пациентов. Наиболее близкими к значениям условной нормы были медианные значения концентрации белка L-FABP и аргиназы в 1-й группе (группа сравнения vs 1-я группа: 12,90 vs 13,70 нг/мл; 15,40 vs 18,50 нг/мл, соответственно) (табл. 2, 3).

Данные по интегральному показателю «площадь под ROC-кривой (AUC)» для каждого биомаркера в период исследования привели в табл. 4.

Качество предикативности моделей по чувствительности и специфичности имело в зависимости от времени лечения следующие характеристики:

Таблица 2. Показатели маркеров повреждения печени в группах при поступлении в стационар, *Me (Q1–Q3)*.

Показатели	Значения показателей в группах			<i>p</i> *
	Сравнения, <i>n</i> =25	1-я, <i>n</i> =27	2-я, <i>n</i> =26	
L-FABP, нг/мл	12,90 (12,55; 13,50)	26,40 (23,30; 34,10)	56,79 (39,09; 71,12)	0,01
Аргиназа, нг/мл	15,40 (13,60; 16,65)	22,40 (21,40; 28,40)	39,05 (32,85; 50,43)	0,01
Гиалуроновая кислота, нг/мл	41,0 (22,0; 69,0)	175,0 (86,0; 423,0)	290,5 (148,5; 517,0)	0,05
5-НТ, МЕ/л	1,56 (1,56; 1,71)	25,56 (19,34; 32,21)	36,60 (26,44; 55,56)	0,02

Примечание. Группа сравнения — значения условной нормы. * — различие между 1-й и 2-й группами.

Таблица 3. Динамика концентрации маркеров в период исследования.

Показатели	Группа	Значения показателей на этапах исследования				Значимость динамики, <i>p</i> *
		При поступлении	на 3-и сутки	на 7-е сутки	на 11-е сутки	
Белок						
L-FABP, нг/мл	1-я	26,40 (23,30; 34,10)	21,40 (17,60; 30,30)	17,30 (14,90; 20,90)	13,70 (12,40; 17,60)	0,01
	2-я	56,79 (39,09; 71,12)	45,80 (35,68; 78,75)	46,65 (32,90; 82,38)	44,15 (27,15; 84,50)	0,04
Межгрупповые различия (<i>p</i> **)		0,01	0,01	0,01	0,01	—
Аргиназа, нг/мл	1-я	22,40 (21,40; 28,40)	22,80 (20,80; 24,90)	19,90 (17,10; 22,90)	18,50 (16,40; 20,70)	0,01
	2-я	39,05 (32,85; 50,43)	40,60 (34,53; 49,03)	40,10 (34,43; 49,03)	41,80 (34,93; 50,70)	0,68
Межгрупповые различия (<i>p</i> **)		0,01	0,01	0,01	0,01	—
ГК, нг/мл	1-я	175,0 (86,0; 423,0)	147,0 (72,0; 286,0)	135,0 (54,0; 274,0)	110,0 (56,0; 242,0)	0,03
	2-я	290,5 (148,5; 517,0)	256,0 (138,5; 499,5)	258,5 (130,5; 511,5)	255,5 (131,5; 462,0)	0,58
Межгрупповые различия (<i>p</i> **)		0,05	0,15	0,09	0,03	—
5-НТ, МЕ/л	1-я	25,56 (19,34; 32,21)	24,43 (18,85; 30,38)	22,67 (15,76; 30,08)	15,90 (13,21; 20,61)	0,01
	2-я	36,60 (26,44; 55,56)	34,92 (16,35; 56,02)	40,55 (24,31; 63,18)	34,70 (20,31; 63,18)	0,39
Межгрупповые различия (<i>p</i> **)		0,02	0,02	0,01	0,01	—

Примечание. Значение *p* согласно: * — дисперсионному анализу Фридмана; ** — двухвыборочному критерию Колмогорова–Смирнова.

Таблица 4. Предикативность биомаркеров по данным ROC-анализа.

Показатели	Площадь под ROC-кривой и [95% ДИ]	
	1-я группа, n=27	2-я группа, n=26
L-FABP, нг/мл		
При поступлении	0,994 [0,982; 1,000]	1,000
В зависимости от времени лечения	0,926–0,979 [0,851–1,000]	
Аргиназа, нг/мл		
При поступлении	0,748 [0,612–0,884]	0,993 [0,978; 1,000]
В зависимости от времени лечения	0,812–0,886 [0,048–0,063]	
Гиалуроновая кислота, нг/мл		
При поступлении	0,868 [0,774; 0,963]	0,951 [0,899; 1,000]
В зависимости от времени лечения	0,685–0,687 [0,542–0,829]	
5-НТ, МЕ/л		
При поступлении	0,970 [0,913; 1,000]	0,985 [0,953; 1,000]
В зависимости от времени лечения	0,671–0,781 [0,519–0,911]	

L-FABP: чувствительность — от 89,2 до 92,3%, специфичность — от 88,9 до 96,3%, точка отсечения варьировала в широком диапазоне — 21,6–40,0 нг/мл.

Аргиназа: чувствительность — от 57,7 до 76,9%, специфичность — от 77,8 до 88,9% при пороге отсечения 34,0 нг/мл.

ГК: чувствительность — от 38,5 до 46,2%, специфичность — от 74,1 до 81,5%, точка отсечения варьировала в широком диапазоне. Низкое качество моделей на основе предиктора «ГК» не позволило провести оценку порога отсечения.

5-НТ: чувствительность — от 53,8 до 69,2%, специфичность — от 81,5 до 85,2%, при пороге отсечения 34,4 МЕ/л, оцененном графическим методом.

Наилучшей характеристикой обладала модель с предиктором «содержание L-FABP» (площадь под ROC-кривой 0,926–0,979 [95% ДИ 0,851–1,000]) (рисунок).

Обсуждение

На сегодняшний день продолжается поиск перспективных лабораторных маркеров, позволяющих объективно оценивать состояние пациентов с ПН на фоне синдрома МЖ и прогнозировать вероятность неблагоприятного исхода. На наш взгляд, с этой точки зрения целесообразно рассматривать такие биомаркеры повреждения печени, как индикатор тяжести течения ПН на фоне МЖ и неблагоприятного исхода: L-FABP, 5-НТ, аргиназа, ГК.

Так, данные целого ряда исследований свидетельствуют о значимости белка L-FABP при различной патологии печени: при оценке реакции отторжения печени [13], гепатоцеллюлярной карциноме [14–16], алкогольно-индуцированной хронической ПН [17], циррозе печени [14]. Согласно литературным данным, это чувствительный маркер повреждения гепатоцитов *in vivo* и *in vitro* [14–17], в большем объеме локализирующийся в цитоплазме гепатоцитов, в меньшем — в ядре и наружной митохондриальной мембране [13, 14]. Белок L-FABP является

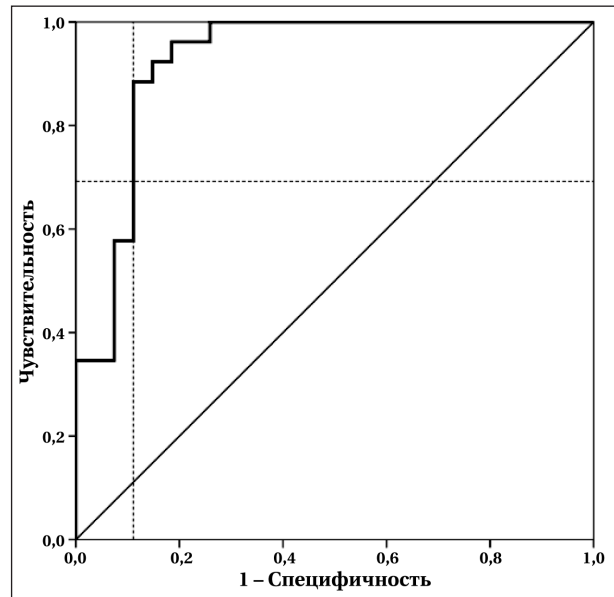


Рис. ROC-кривая логистической модели с предиктором «содержание L-FABP».

представителем семейства относительно небольших (15 кДа) липидов, постоянно экспрессирующихся в печени и имеющих отличительную особенность — наличие β -полости, позволяющей фиксировать желчные кислоты, эйкозаноиды, геммы [16, 18] и транспортировать их к месту окисления в митохондриях [11]. Кроме того, данный биомаркер обладает хорошими диагностическими характеристиками: растворим в цитоплазме, высоко специфичен к печеночной ткани, содержится в высокой концентрации в клетке, имеет низкий молекулярный вес [19]. На фоне лечения показали статистически значимое снижение концентрации белка L-FABP в группе пациентов с благоприятным исходом и сохранение стабильно высоких показателей в группе пациентов с неблагоприятным исходом. Методами логистической регрессии продемонстрировали качество предсказания исхода заболевания у больных с синдромом ПН на фоне МЖ моделями с L-FABP: чувствительность, в зависимости от времени лечения больных в стационаре, находилась

в интервале от 89,2 до 92,3%, специфичность — от 88,9 до 96,3%, точка отсечения варьировала в широком диапазоне 21,6–40,0 нг/мл. Полученные данные свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности этого показателя к повреждению печеночной ткани при ПН на фоне синдрома МЖ, что, вероятно, обусловлено его локализацией в большей степени в цитоплазме гепатоцитов и быстрым появлением в кровотоке при их повреждении.

5-НТ — внутренний мембранный гликопротеин [20], относящийся к группе фосфатаз и катализирующий гидролиз нуклеотид-5-фосфатов. В печени 5-НТ представлена в плазматической мембране клеток желчных канальцев, синусах и клетках Купфера [21, 22]. На практике 5-НТ является высокоспецифичным маркером диагностики гепатобилиарной патологии у больных с МЖ и без нее. Холестазы любой этиологии сопровождаются параллельным ростом содержания ЩФ и повышением активности 5-НТ [21]. Это точный маркер первичных или вторичных опухолей печени, гепатобилиарной патологии с обтурацией внутрипеченочных или внепеченочных желчевыводящих путей [13, 23], вирусного гепатита [21, 24], билиарного цирроза (ранняя стадия), беременности (третий триместр), конфликте трансплантат против хозяина [15, 23].

5-НТ, являясь признанным высокоспецифичным маркером патологии печени, в литературных данных не имеет указаний на корреляцию между значениями рассматриваемого биомаркера и степенью тяжести, а также исходом синдрома МЖ. В группе пациентов с неблагоприятным исходом мы выявили значительно большее содержание 5-НТ и незначимое снижение показателя в процессе лечения. Тогда, как в группе с благоприятным исходом концентрация маркера снижалась значимо, однако также не достигала значений условной нормы. Качество предсказания исхода больных с ПН на фоне МЖ моделями с 5-НТ было невысоким с площадью под ROC-кривой (AUC) 0,671–0,781 [95% ДИ 0,519–0,911] $p=0,02$, с чувствительностью, в зависимости от времени лечения больных в стационаре, в интервале от 53,8 до 69,2% и специфичностью 81,5–85,2%, при пороге отсечения, оцененном графическим методом, равном 34,4 МЕ/л.

Аргиназа печени катализирует гидролиз L-аргинина с образованием орнитина и мочевины [25]. Аргиназа имеет две гомеостатические цели: удаление из организма аммиака посредством синтеза мочевины и производство орнитина, предшественника полиаминов и пролинов [25]. Поскольку активность аргиназы в печени выше, чем в других органах, то повышение ее значения в сыворотке крови может

быть специфичным для патологии этого органа. Уровень аргиназы целесообразно рассматривать не только в качестве раннего маркера повреждения печени, но и как показатель окончания процесса повреждения (например, после оперативного вмешательства) [13]. Согласно литературным данным, одновременный рост содержания этого биомаркера и гамма-глутамил-транспептидазы в сыворотке крови может быть весьма информативным в отношении гепатоцеллюлярного повреждения и холестаза [26]. Полученные нами результаты продемонстрировали исходное повышение, а затем стойкое снижение концентрации аргиназы печени с 7-х сут, у пациентов с благоприятным исходом и стабильно высокие значения у пациентов с неблагоприятным исходом. Прогностическая способность моделей с аргиназой по интегральному показателю качества характеризовалась как «хорошая» (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,748 [95% ДИ 0,612–0,884]) при поступлении в стационар и как «очень хорошая» (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,812–0,886 [95% ДИ 0,048–0,063]) к 3-м, 7-м и 11-м сут интенсивной терапии с чувствительностью 57,7–76,9% и специфичностью 77,8–88,9% при пороге отсечения 34,0 нг/мл.

ГК — это гликозаминогликан, высокомолекулярный полисахарид с неразветвленной основной цепью [27]. В норме под воздействием фермента гиалуронидазы синусоидальные эндотелиальные клетки экспрессируют специфические рецепторы, которые быстро (в течение 5–6 мин) удаляются из кровотока ГК. Нарушение этого процесса удаления при холестазе нарушается и приводит к возрастанию уровня ГК в сыворотке крови [28]. ГК является индикатором фиброза печени, что может быть значимо при ПН на фоне МЖ, так как для указанной патологии характерна портальная гипертензия, достаточно часто сопровождающаяся холангитом, что в свою очередь ведет к фиброзу печени [13, 29]. В литературных данных указана корреляция между степенью тяжести повреждения печени, выраженной по шкале Чайлда–Пью и концентрацией вышеуказанного показателя [28]. Ряд исследований демонстрируют применение ГК в качестве маркера при диагностике некоторых видов рака, в том числе печени, благодаря его способности связываться с рецепторами CD44 и RHAMM на поверхности клетки [27, 30]. Мы отметили значимое исходное повышение и снижение ГК в процессе лечения у пациентов с благоприятным исходом и стабильно высокие показатели в группе пациентов с неблагоприятным исходом. Прогностическая способность моделей с ГК, при поступлении и на 3-е сут лечения была представлена, в за-

висимости от времени лечения, площадью под ROC-кривой (AUC) 0,685–0,687 [95% ДИ 0,542–0,829]), при чувствительности 38,5–46,2% и специфичности 74,1–81,5%.

Заключение

Таким образом, в представленном исследовании получили результаты, свидетельствующие

о значимости ряда биологических маркеров в оценке функционального состояния печени на фоне МЖ.

Динамический контроль белка L-FABP в фазе манифестации заболевания предоставляет возможность с наиболее высокой специфичностью и чувствительностью прогнозировать исход при ПН у пациентов с МЖ.

Литература

1. Кабанов М. Ю., Семенцов К. В., Бояринов Д. Ю., Мянзелин М. Н., Беликова М. Я., Алексеев В. В. Трудности оценки тяжести дисфункции печени при механической желтухе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (2): 129–136. Kabanov M. Yu., Sementsov K. V., Boyarinov D. Yu., Myanzelin M. N., Belikova M. Ya., Alekseev V. V. Difficulties in assessing the severity of liver dysfunction for obstructive jaundice. *Annals of HPB Surgery = Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii*. 2021; 26 (2): 129–136. (In Russ.). DOI: 10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-129-136.
2. Винник Ю. С., Пахомова Р. А., Кочетова Л. В., Воронова Е. А., Козлов В. В., Кириченко А. К. Предикторы печеночной недостаточности при механической желтухе. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2018; (3): 37–41. Vinnik Yu. S., Pakhomova R. A., Kochetova L. V., Voronova E. A., Kozlov V. V., Kirichenko A. K. Predictors of hepatic insufficiency in obstructive jaundice. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N. I. Pirogova*. 2018; (3): 37–41. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2018337-41.
3. Fernández J., Bassegoda O., Toapanta D., Bernal W. Acute liver failure: a practical update. *JHEP reports*. 2024; 6 (9): 101131. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101131. PMID: 39170946.
4. Liu J.-J., Sun Y.-M., Xu Y., Mei H.-W., Guo W., Li Z.-L. Pathophysiological consequences and treatment strategy of obstructive jaundice. *World J Gastrointest Surg*. 2023; 15 (7): 1262–1276. DOI: 10.4240/wjgs.v15.i7.1262. PMID: 37555128.
5. Sha J., Dong Y., Niu H. A prospective study of risk factors for in-hospital mortality in patients with malignant obstructive jaundice undergoing percutaneous biliary drainage. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (15): e15131. DOI: 10.1097/MD.00000000000015131. PMID: 30985679.
6. Tamber S. S., Bansal P., Sharma S., Singh R. B., Sharma R. Biomarkers of liver diseases. *Mol Biol Rep*. 2023; 50 (9): 7815–7823. DOI: 10.1007/s11033-023-08666-0. PMID: 37482588.
7. Mangia A. Biomarkers use and development in hepatology: insights on the latest applications. *Cells*. 2022; 12 (1): 104. DOI: 10.3390/cells12010104. PMID: 36611898.
8. Петрова М. В., Мамошина И. В. Прогнозирование неблагоприятного исхода у больных с печеночной недостаточностью на фоне синдрома механической желтухи: проспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2024; 2: 83–93. Petrova M. V., Mamoshina I. V. Predicting an unfavorable outcome in patients with liver failure associated with obstructive jaundice syndrome: a prospective observational study. *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im. A. I. Saltanova*. 2024; 2: 83–93. (In Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2024-2-83-93.
9. Liang Y., Guo G. L., Zhang L. Current and emerging molecular markers of liver diseases: a pathogenic perspective. *Gene expr*. 2022; 21 (1): 9–19. DOI: 10.14218/GEJLR.2022.00010. PMID: 38911667.
10. Власов А. П., Шейранов Н. С., Маркин О. В., Власова Т. И., Муратова Т. А., Рязанцев В. Е., Тимошкин Д. Е., с соавт. Способ оценки тяжести механической желтухи неопухолевого генеза. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021; 10 (1): 174–180. Vlasov A. P., Sheyranov N. S., Markin O. V., Vlasova T. I., Muratova T. A., Ryzantsev V. E., Timoshkin D. E., et al. A method for assessing the severity of obstructive jaundice of non-neoplastic origin. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care» = Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch»*. 2021; 10 (1): 174–180. (In Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-174-180.
11. Рузбойзода К. Р., Гулов М. К., Сафарзода А. М., Сафаров Б. И., Халимов Дж. С., Гуломов Л. А., Нуров З. Х. Оптимизация лечения печеночной недостаточности у больных механической желтухой. *Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова*. 2023; 18 (3): 66–70. Ruziboyzoda K. R., Gulov M. K., Safarzoda A. M., Safarov B. I., Khalimov J. S., Gulomov L. A., Nurov Z. Kh. Optimization of the treatment of liver failure in patients with obstructive jaundice. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center = Vestnik NMCKh im. N. I. Pirogova*. 2023; 18 (3): 66–70. (In Russ.). DOI: 10.25881/20728255_2023_18_3_66.
12. Семенцов К. В., Бояринов Д. Ю., Мянзелин М. Н., Кошелев Т. Е. Современные подходы к оценке влияния механической желтухи на функциональное состояние печени. *Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова*. 2024; 19 (1): 110–114. Sementsov K. V., Boyarinov D. Yu., Myanzelin M. N., Koshelev T. E. Modern approaches to the assessment of the impact of mechanical jaundice on the functional state of the liver. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center = Vestnik NMCKh im. N. I. Pirogova*. 2024; 19 (1): 110–114. (In Russ.). DOI: 10.25881/20728255_2023_19_1_110.
13. Eguchi A., Iwasa M. The role of elevated liver-type fatty acid-binding proteins in liver diseases. *Pharm Res*. 2021; 38 (1): 89–95. DOI: 10.1007/s11095-021-02998-x. PMID: 33534129.
14. Abdulaziz B. A., Abdu S. A., Amin A. M., El Menyawi A. K. A. H., Ahmed A., Khalil M. A., Halim W. A. A. Assessment of liver fatty acid binding protein (L-FABP) as a diagnostic marker in non-alcoholic fatty liver disease. *Open Journal of Gastroenterology*. 2019; 9: 113–124. DOI: 10.4236/ojgas.2019.96014.
15. Gökçen P., Çakmak E., Adali G., Doğan H. O., Yildiz S., Öztürk O., Doğanay H. L., et al. Liver fatty acid binding protein: is it an early diagnostic and prognostic marker in liver damage? *Medical Science and Discovery*. 2021; 8 (4): 213–218. DOI: 10.36472/msd.v8i4.516.
16. Камышников В. С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2019. Kamysnikov V. S. Clinical and laboratory diagnostics of liver diseases. 3rd ed. M.: MEDpress-inform; 2019. (In Russ.).
17. Elmes M. W., Prentis L. E., McGoldrick L. L., Giuliano C. J., Sweeney J. M., Joseph O. M., Che J., et al. FABP1 controls hepatic transport and biotransformation of Δ^9 -THC. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 7588. DOI: 10.1038/s41598-019-44108-3. PMID: 31110286.

18. Buechler C., Aslanidis C. Role of lipids in pathophysiology, diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020; 1865 (5): 158658. DOI: 10.1016/j.bbalip.2020.158658. PMID: 32058031.
19. Kulkarni A. V., Sharma M., Kumar P., Simhadri V., Sowmya T. R., Mitnala S., Reddy D. N., et al. Adipocyte fatty acid-binding protein as a predictor of outcome in alcohol-induced acute-on-chronic liver failure. *J Clin Exp Hepatol*. 2021; 11 (2): 201–208. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.07.010. PMID: 33746445.
20. Aimaitijiang M., Wu T.-T., Zheng Y.-Y., Hou X.-G., Yang H., Yang Y., Xie X. Serum 5'-nucleotidase as a novel predictor of adverse clinical outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with coronary artery disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2024; 25 (1): 17. DOI: 10.31083/j.rcm.2501017. PMID: 39077643.
21. Habib S., Shaikh O. S. Approach to jaundice and abnormal liver function test results. In book: Zakim and Boyer's Hepatology. 7th ed: Elsevier; 2018: 99–116. DOI: 10.1016/B978-0-323-37591-7.00007-0.
22. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. *Kishkun A. A. Manual of laboratory diagnostic methods. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)*.
23. Xue X.-M., Liu Y.-Y., Chen X.-M., Tao B.-Y., Liu P., Zhou H.-W., Zhang C., et al. Pan-cancer analysis identifies NT5E as a novel prognostic biomarker on cancer-associated fibroblasts associated with unique tumor microenvironment. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 1064032. DOI: 10.3389/fphar.2022.1064032. PMID: 36569293.
24. Галеева Н. В. Активность фермента 5'-нуклеотидазы у больных хроническим гепатитом С с обострением естественного течения болезни и его терапевтическая коррекция. *Практическая Медицина*. 2020; 18 (4): 97–102. *Galeeva N. V. Activity level of 5'-nucleotidase enzyme in patients with chronic hepatitis C with an exacerbation of the disease natural course and its therapeutic correction. Practical Medicine = Prakticheskaya Meditsina*. 2020; 18 (4): 97–102. (In Russ.).
25. Li M., Qin J., Xiong K., Jiang B., Zhang T. Review of arginase as a promising biocatalyst: characteristics, preparation, applications and future challenges. *Crit Rev Biotechnol*. 2022; 42 (5): 651–667. DOI: 10.1080/07388551.2021.1947962. PMID: 34612104.
26. Kaneko J. J., Harvey J. W., Bruss M. L. Clinical biochemistry of domestic animals. 6th ed: Academic Press; 2008. DOI: 10.1016/B978-012396305-5/50032-4.
27. Al-Khateeb R., Prpic J. Hyaluronic acid: the reason for its variety of physiological and biochemical functional properties. *Applied Clinical Research, Clinical Trials and Regulatory Affairs*. 2019; 6 (2): 112–159. DOI: 10.2174/2213476X06666190405094637.
28. Younesi S., Parsian H. Diagnostic accuracy of glycoproteins in the assessment of liver fibrosis: a comparison between laminin, fibronectin, and hyaluronic acid. *Turk J Gastroenterol*. 2019; 30 (6): 524–531. DOI: 10.5152/tjg.2019.17339. PMID: 31144658.
29. Chen Z., Ma Y., Cai J., Sun M., Zeng L., Wu F., Zhang Y., et al. Serum biomarkers for liver fibrosis. *Clin Chim Acta*. 2022; 537: 16–25. DOI: 10.1016/j.cca.2022.09.022. PMID: 36174721.
30. Matsumoto T., Aoki T., Shimizu T., Park K. H., Shiraki T., Sakuraoaka Y., Mori S., Iso Y., et al. Prognostic significance of preoperative hyaluronic acid level in patients with hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2022; 24 (4): 525–534. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.09.001. PMID: 34654620.

Поступила 14.12.2025
 Принята 11.03.2025
 Принята в печать 24.03.2025