

АУТОТАКСИН, КОПЕПТИН И ЦЕРУЛОПЛАЗМИН КАК МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

О. С. Першенкова, Е. И. Михайлова

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь



Введение. Алкогольная болезнь печени (АБП) представляет собой спектр прогрессивно усугубляющихся поражений печени, начиная от бессимптомного стеатоза (80%) и заканчивая гепатитом (10–35%), фиброзом и циррозом печени (10%), и является одним из основных заболеваний печени, связанных с высоким уровнем смертности.

Цель исследования – установить ассоциацию уровней церулоплазмينا, копептина и аутоксина с АБП, ее тяжестью и прогнозом.

Материал и методы. Проведено открытое исследование типа «случай-контроль» с формированием группы исследования из 92 пациентов с АБП с признаками ЦП и группы сравнения – 36 здоровых добровольцев. Концентрацию копептина, аутоксина и церулоплазмينا определяли путем проведения твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) согласно инструкции производителя наборов реагентов.

Результаты. Уровень копептина, аутоксина у пациентов с АБП превосходил таковой в группе сравнения ($p < 0,0001$). Церулоплазмин возрастал по мере усугубления степени тяжести АБП согласно классификации по Чайлд-Пью ($p = 0,006$). Уровни церулоплазмينا показали положительную корреляцию с активностью индикаторных ферментов (АлАТ и АсАТ, $p = 0,009$ и $p = 0,005$ соответственно) и тяжестью патологии печени (общим билирубином; $p = 0,05$). Связь с ключевыми маркерами воспаления не продемонстрировал ни один маркер, кроме аутоксина, который прямо коррелировал с уровнем лейкоцитов ($p = 0,002$). В группе пациентов с АБП и нарушением функции почек уровни копептина статистически достоверно были ниже по сравнению с таковыми без нарушения функции почек ($p = 0,03$). Других ассоциаций между уровнями и наличием осложнений АБП не установлено ($p > 0,05$).

Заключение. Повышенные уровни аутоксина и копептина в сыворотке крови пациентов с АБП полезны в выявлении ЦП, а повышенные значения церулоплазмينا ассоциированы с тяжестью ЦП, определяемой по шкале Чайлд-Пью.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, прогноз течения заболевания, тяжесть поражения печени, церулоплазмин, копептин, аутоксин

AUTOTAXIN, COPEPTIN AND CERULOPLASMIN AS MARKERS OF THE PROGRESSION OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE

O. S. Pershenkova, E. I. Mikhailova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Background. Alcoholic liver disease (ALD) covers a spectrum of progressively worsening liver diseases ranging from asymptomatic steatosis (80%) to hepatitis (10–35%), fibrosis and cirrhosis (10%) and is one of the most prevalent causes of liver disease-associated mortality.

Objective. To detect the association between ceruloplasmin, copeptin and autotaxin levels and ALD, its severity and prognosis.

Material and methods. An open case-control study was conducted with the case group including 92 ALD patients with signs of liver cirrhosis (LC) and the control group of 36 healthy volunteers. Copeptin, autotaxin and ceruloplasmin concentrations were determined by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) according to the manufacturer's instructions for the reagent kits.

Results. The levels of copeptin and autotaxin in ALD patients were higher than in healthy volunteers ($p < 0,0001$). Ceruloplasmin rose alongside with the severity of ALD according to Child-Pugh classification ($p = 0,006$). Ceruloplasmin levels showed a positive correlation with cytolysis syndrome (with alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, $p = 0,009$ and $p = 0,005$, respectively) and severity of the liver disease (with total bilirubin; $p = 0,05$). No marker demonstrated any association with key inflammatory markers except for autotaxin, which directly correlated with leukocyte count ($p = 0,002$). Copeptin levels were statistically significantly lower in the group of patients with ALD and renal dysfunction as compared with those without renal dysfunction ($p = 0,03$). No other associations between the levels of the markers and the presence of ALD complications were found ($p > 0,05$).

Conclusion. Elevated blood levels of autotaxin and copeptin in ALD patients are diagnostic for cirrhosis, while elevated ceruloplasmin values are associated with the severity of cirrhosis, as determined by the Child-Pugh scale.

Keywords: alcoholic liver disease, prognosis of the course of the disease, severity of liver damage, ceruloplasmin, copeptin, autotaxin

Автор, ответственный за переписку: Першенкова Ольга Сергеевна, УО «Гомельский государственный медицинский университет», e-mail: 70bssr@tut.by

Corresponding author: Pershenkova Olga S., Gomel State Medical University, e-mail: 70bssr@tut.by

Для цитирования: Першенкова, О. С. Аутоксисин, копеппин и церулоплазмин как маркеры прогрессирования алкогольной болезни печени / О. С. Першенкова, Е. И. Михайлова // Гепатология и гастроэнтерология. 2025. Т. 9, № 2. С. 100-107. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2025-9-2-100-107>

For citation: Pershenkova OS, Mikhailova EI. Autotaxin, copeptin and ceruloplasmin as markers of the progression of alcoholic liver disease. Hepatology and Gastroenterology. 2025;9(2):100-107. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2025-9-2-100-107>

Введение

Алкогольная болезнь печени (АБП) представляет собой спектр прогрессивно усугубляющихся поражений печени, начиная от бессимптомного стеатоза (80%) и заканчивая стеатогепатитом (10–35%), фиброзом и циррозом печени (10%), и является одной из основных причин смерти при заболеваниях печени. Важной задачей при АБП является разработка эффективных маркеров, которые своевременно позволят диагностировать заболевание и прогнозировать его течение [1].

Церулоплазмин (ЦП) относится к фракции α_2 -глобулинов и, являясь белком острой фазы, синтезируется преимущественно клетками паренхимы печени. Важнейшая роль ЦП как фермента заключается в его участии в реакции окисления Fe^{2+} до Fe^{3+} , необходимой для нормального транспорта и метаболизма железа в организме [2].

Копептин – это гликопротеид, состоящий из 39 аминокислот и являющийся карбокситерминальной частью вазопрессина. Вазопрессин – гормон, продуцируемый в ответ на стресс с целью адаптации и восстановления гомеостатического баланса. Однако прямое определение содержания вазопрессина сегодня затруднительно из-за нестабильности гормона. В связи с тем, что копеппин секретируется в эквивалентном вазопрессину количестве, и его содержание остается стабильным в крови несколько суток, его определение является более предпочтительным, чем вазопрессина [3].

Аутоксисин – эндонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 2 – белок, обладающий активностью фосфолипазы D и способствующий образованию лизофосфатидной кислоты (ЛФК) – активного провоспалительного агента. ЛФК вызывает реакции, подобные факторам роста, включая стимуляцию пролиферации клеток и хемотаксиса, а также стимулирует подвижность опухолевых клеток, обладает ангиогенными свойствами, а ее экспрессия повышается в некоторых типах опухолей [4].

Цель исследования – установить ассоциацию уровней церулоплазмينا, копеппина и аутоксисина с АБП, ее тяжестью и прогнозом.

Материал и методы

Было проведено открытое исследование типа «случай-контроль» с формированием группы исследования из 92 пациентов с АБП с признаками ЦП и группы сравнения – 36 здоровых добровольцев. Исследование соответствовало Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 24.03.2021 г.). Добровольное информированное согласие было 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] на основании клинических, лабораторных и инструментальных обследований. Диагноз цирроза печени (ЦП) считался диагностированным при наличии диффузного поражения печени с признаками синдромов портальной гипертензии (асцит, расширение подкожных вен передней брюшной стенки, варикозное расширение вен пищевода, спленомегалия, расширение воротной и селезеночной вен) и печеночно-клеточной недостаточности (гипопротеинемия, гипотальбемия, гипохолестеринемия, снижение протромбинового индекса). Для уточнения диагноза ЦП на аппарате FibroScan 502 пациентам выборочно проводилась эластометрия печени. Считалось, что ЦП соответствует F4 METAVIR ($E > 12,5$ кПа).

Этиологическая верификация алкогольной этиологии формировалась на основе документально подтвержденного злоупотребления алкоголем >20 г/д – для женщин и >30 г/д – для мужчин и исключением других этиологических факторов хронических заболеваний печени. Для этих целей использовались анкеты AUDIT, CAGE и индекс ANI [6].

Критериями включения в группу исследования были возраст менее 75 лет, подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных и подтвержденная АБП. Критерием невключения считалось наличие хроническо-

го заболевания печени неалкогольной этиологии, мультифокальная гепатоцеллюлярная карцинома, беременность и отказ от участия в исследовании.

Критериями включения в исследование для группы сравнения 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. Прогностические индексы APRI (Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, индекс соотношения аспаратаминотрансферазы к тромбоцитам) и FIB 4 (Fibrosis-4 index for liver fibrosis, индекс фиброза печени Фиброз-4) использовались для оценки стадии фиброза печени. Значение прогностических индексов APRI <0,5 и FIB 4 <1,3 свидетельствовало об невысокой стадии, а APRI >1,5 и FIB 4 >2,67 – о высокой стадии фиброза печени.

Количественное определение маркеров в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) согласно инструкциям производителей ИФА-наборами для копептина компании Elabscience Biotechnology Inc., Китай; аутоксина – компании Wuhan Fine Biotech Co., Ltd. (FineTest), Китай; ферритина – АО «Вектор Бест», Россия. Единицы измерения копептина – пг/мл, аутоксина – нг/мл, церулоплазмина – мг/мл.

Статистическая обработка результатов исследования проводили 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 попарном 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 и обсуждение

В группе исследования был 51 мужчина (55,43%) и 41 женщина (44,57%), в группе сравнения – 28 мужчин (77,78%) и 8 женщин (22,22%). Медиана (Me) возраста в группе пациентов с АБП составила 52 (95% ДИ: 48,00–56,00; P25-P75: 47,00–58,00) года, в группе сравнения – 39,00 (95% ДИ: 34,00–44,00; P25-P75: 35,00–45,00) лет. Различий между группами не было ($p > 0,05$).

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

Таблица 1 – Результаты сравнения уровней маркеров в группах пациентов с АБП и группе сравнения
Table 1 – Results of comparison of marker levels in groups of patients with ALD and the comparison group

| Маркер | Группа пациентов с АБП, n=92 | | | Группа сравнения, n=36 | | | p |
|----------------------|------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------|---------------|---------------|---------|
| | Me | 95% ДИ | P25-P75 | Me | 95% ДИ | P25-P75 | |
| Церулоплазмин, мг/мл | 265,49 | 240,19–293,56 | 189,91–332,86 | 274,25 | 182,12–321,77 | 100,62–386,36 | 0,59 |
| Аутоксин, нг/мл | 1393,50 | 1339,57–1476,27 | 1071,54–1620,33 | 375,51 | 335,23–413,04 | 323,65–430,68 | <0,0001 |
| Копептин, пг/мл | 413,05 | 365,19–457,88 | 283,78–605,27 | 200,67 | 177,24–234,77 | 170,40–282,22 | <0,0001 |

Таблица 2 – Результаты сравнения уровней маркеров в группах пациентов с АБП в зависимости от пола
Table 2 – Results of comparison of marker levels in groups of patients with ALD depending on gender

| Группа пациентов с АБП | | | | | | | p |
|------------------------|---------------|------------------|------------------|---------------|------------------|----------------|------|
| Пол пациента | Мужчины, n=51 | | | Женщины, n=41 | | | |
| | Me | 95% ДИ | P25-P75 | Me | 95% ДИ | P25-P75 | |
| Церулоплазмин, (мг/мл) | 288,03 | 251,71–305,04 | 209,68– 341,86 | 240,18 | 207,64–287,13 | 168,64–302,48 | 0,06 |
| Аутотаксин, (нг/мл) | 1392,60 | 1250,61– 1485,39 | 1108,30– 1593,13 | 1393,50 | 1206,89– 1585,71 | 924,78–1634,32 | 0,86 |
| Копептин, (пг/мл) | 381,99 | 310,96–450,82 | 276,40–511,98 | 456,52 | 346,55–552,52 | 292,31– 681,22 | 0,32 |

Таблица 3 – Результаты сравнения уровней маркеров в группах пациентов с АБП в зависимости от возраста
Table 3 – Results of comparison of marker levels in groups of patients with ALD depending on age

| Группа пациентов с АБП | | | | | | | р |
|-------------------------|---------------|-----------------|---------------------|----------------|-----------------|---------------------|------|
| Возраст пациента | <50 лет, n=41 | | | ≥ 50 лет, n=51 | | | |
| | Me | 95%ДИ | P25-P75 | Me | 95%ДИ | P25-P75 | |
| Церулоплазмин, мг/мл | 254,33 | 226,90–306,01 | 182,39– 340,01 | 270,35 | 238,49–299,28 | 195,98–319,63 | 0,75 |
| Аутотаксин, нг/мл | 1402,58 | 1310,97–1530,93 | 1044,16– 1624,49 | 1376,35 | 1208,33–1514,78 | 1108,30– 1610,10 | 0,99 |
| Копептин, пг/мл | 408,39 | 352,46–479,34 | 283,97– 652,51 | 417,70 | 313,21–480,56 | 277,18–557,41 | 0,66 |

Таблица 4 – Результаты ROC-анализа для оценки прогностических возможностей маркеров в выявлении АБП
Table 4 – Results of ROC analysis to assess the prognostic capabilities of markers in detecting ALD

| Маркер | Чувствительность, % | Специфичность, % | 95% ДИ | Площадь под кривой ROC (AUC) | Пороговое значение маркеров | p |
|----------------------|---------------------|------------------|-----------|------------------------------|-----------------------------|---------|
| Аутоаксин, нг/мл | 93,40 | 100,0 | 0,89–0,98 | 0,95 | 519,91 | <0,0001 |
| Копептин, пг/мл | 88,00 | 69,40 | 0,76–0,89 | 0,83 | 235,17 | <0,0001 |
| Церулоплазмин, мг/мл | 98,90 | 25,00 | 0,44–0,62 | 0,53 | 412,66 | 0,64 |

Уровни аутоаксина и копептина в группе пациентов с АБП превосходили таковые в группе сравнения ($p < 0,0001$). Значения церулоплазмина статистической разницы между изучаемыми группами субъектов исследования не продемонстрировали ($p = 0,59$).

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

Как видно из таблиц 2 и 3, статистических различий по уровням всех трех 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).

Согласно табл. 4, анализ ROC-кривых для исследуемых маркеров как моделей прогноза развития АБП показал отличное качество для

аутоаксина (AUC – 0,95), очень хорошее качество – для копептина (AUC – 0,83) и неудовлетворительное качество – для церулоплазмина (AUC – 0,53).

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 церулоплазмина возрастали по мере усугубления степени тяжести АБП согласно классификации Чайлд-Пью ($p = 0,006$), а уровни аутоаксина и копептина не демонстрировали взаимосвязи со степенью тяжести АБП ни по классификации Чайлд-Пью, ни по шкале MELD ($p > 0,05$).

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

Таблица 5 – Результаты анализа взаимосвязи уровней маркеров со степенью тяжести АБП согласно классам по Чайлду-Пью**Table 5** – Results of the analysis of the relationship between marker levels and the severity of ALD according to Child-Pugh classes

| Класс тяжести АБП по Чайлду-Пью | | | | | | | |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Маркер | Класс А и В – 1, n=61 | | | Класс С – 3, n=31 | | | p |
| | Me | 95% ДИ | P25-P75 | Me | 95% ДИ | P25-P75 | |
| Аутоотаксин, нг/мл | 1398,04 | 1342,31–1503,79 | 1094,91–1603,43 | 1375,40 | 1108,30–1595,31 | 1040,51–1649,01 | 0,95 |
| Копептин, пг/мл (нг/л) | 423,91 | 335,04– 471,93 | 285,91–563,99 | 386,65 | 289,86–519,46 | 275,82–726,07 | 0,92 |
| Церулоплазмин, мг/л | 251,61 | 214,75–282,18 | 155,28– 300,06 | 301,27 | 242,19– 349,97 | 231,48–354,94 | 0,006 |

Таблица 6 – Результаты анализа взаимосвязи уровней маркеров со степенью тяжести АБП согласно оценке MELD**Table 6** – Results of the analysis of the relationship between marker levels and the severity of ALD according to the MELD assessment

| Маркер | Шкала MELD | | | | | | p |
|----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|------|
| | ≤20 баллов, n=57 | | | >20 баллов, n=26 | | | |
| | Me | 95% ДИ | P25-P75 | Me | 95% ДИ | P25-P75 | |
| Аутотаксин, нг/мл | 1368,43 | 1205,40– 1455,92 | 1055,91– 1553,39 | 1400,73 | 1108,30– 1631,67 | 1070,03–1637,53 | 0,61 |
| Копептин, пг/мл | 423,91 | 366,67– 475,88 | 283,97– 636,96 | 368,79 | 287,34–446,29 | 274,07– 550,24 | 0,42 |
| Церулоплазмин, мг/мл | 259,84 | 235,43– 298,52 | 191,08– 323,96 | 282,12 | 232,69–330,88 | 203,52– 340,64 | 0,51 |

Таблица 7 – Результаты анализа взаимосвязи уровней маркеров в группе пациентов с АБП со степенью тяжести фиброза печени, рассчитанного на основе индекса APRI**Table 7** – Results of the analysis of the relationship between marker levels in the group of patients with ALD and the severity of liver fibrosis, calculated on the basis of the APRI index

| Маркер | APRI | | | | | | |
|----------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------|
| | <0,5 баллов, n=10 | | | >1,5 баллов, n=48 | | | p |
| | Me | 95% ДИ | P25-P75 | Me | 95% ДИ | P25-P75 | |
| Аутотаксин, нг/мл | 1468,91 | 1119,98– 1662,92 | 1270,33– 1603,43 | 1411,55 | 1210,00– 1513,66 | 1079,59– 1639,68 | 0,61 |
| Копептин, пг/мл | 405,67 | 200,39–667,83 | 241,47– 532,07 | 437,89 | 364,00– 522,52 | 295,23–677,64 | 0,55 |
| Церулоплазмин, мг/мл | 245,89 | 196,49–337,82 | 233,52– 318,57 | 288,03 | 228,77– 315,59 | 172,07–346,98 | 0,65 |

Таблица 8 – Результаты анализа взаимосвязи уровней маркеров в группе пациентов с АБП со степенью тяжести фиброза печени, рассчитанного на основе индекса FIB 4**Table 8** – Results of the analysis of the relationship between marker levels in the group of patients with ALD and the severity of liver fibrosis, calculated based on the FIB 4 index

| Маркер | FIB 4 | | | | | | | | | |
|----------------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|------|
| | <1,3 балла, n=5 | | | 1,3–2,67 баллов, n=22 | | | >2,67 баллов, n=65 | | | p |
| | Me | 95% ДИ | P25-P75 | Me | 95% ДИ | P25-P75 | Me | 95% ДИ | P25-P75 | |
| Аутотаксин, нг/мл | 1393,50 | 750,39–1555,63 | 748,39–1565,53 | 1453,08 | 1278,30–1606,06 | 1195,40–1624,49 | 1372,74 | 1223,43–1475,91 | 1046,93–1621,68 | 0,49 |
| Копептин, пг/мл | 393,63 | 266,12–647,13 | 278,12–659,13 | 312,89 | 277,99–457,54 | 271,55–466,03 | 437,89 | 374,05–495,48 | 303,38–674,05 | 0,29 |
| Церулоплазмин, мг/мл | 285,24 | 99,34–324,64 | 91,62–333,40 | 254,33 | 233,89–300,55 | 226,43–311,11 | 270,35 | 230,99–299,19 | 171,11–334,02 | 0,89 |

Как видно из табл. 7 и 8, уровень всех трех маркеров зависимости от индексов APRI и FIB 4 не продемонстрировал ($p > 0,05$).

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

Table 9 – Results of the analysis of the relationship between marker levels and traditional inflammation markers

| Группа пациентов с АБП, n=92 | | | | |
|------------------------------|-------|--------|-------|-------|
| Маркер | ЛК | НТ | ОНЛ | СОЭ |
| Церулоплазмин | | | | |
| τ^+ | 0,14 | 0,09 | 0,01 | 0,005 |
| P | 0,06 | 0,19 | 0,84 | 0,95 |
| Аутотаксин | | | | |
| τ | 0,23 | 0,13 | 0,12 | -0,04 |
| P | 0,002 | 0,07 | 0,09 | 0,57 |
| Копептин | | | | |
| τ | 0,04 | -0,006 | 0,007 | 0,03 |
| P | 0,59 | 0,93 | 0,92 | 0,69 |

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

Согласно табл. 9, связь с ключевыми маркерами воспаления не продемонстрировал ни один маркер, кроме аутотаксина, который прямо коррелировал с уровнем лейкоцитов ($p = 0,002$).

Согласно табл. 10, уровни церулоплазмينا показали положительную корреляцию с маркерами синдрома цитолиза (с АлАТ и АсАТ, $p = 0,009$ и $p = 0,005$ соответственно) и тяжестью патологии печени (общим билирубином; $p = 0,05$).

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

Согласно табл. 11, в группе пациентов с АБП и нарушением функции почек уровни копептина статистически достоверно были ниже по сравнению с таковыми без нарушения функции почек ($p = 0,03$). Других ассоциаций между уровнями и наличием осложнений АБП не установлено ($p > 0,05$).

Таким образом, АБП является результатом сложных патогенетических механизмов и проходит в своем развитии несколько последовательных стадий от стеатоза до фиброза и ЦП. Наше исследование показало связь между уровнями аутотаксина и копептина с прогрессированием АБП до ЦП, церулоплазмينا – с тяжестью ЦП, определяемой по шкале Чайлд-Пью, копептина – со снижением почечной функции.

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

Table 10 – Results of the analysis of the relationship between marker levels and liver function tests

| Функциональная проба печени, n=92 | Аутотаксин | Копептин | Церулоплазмин |
|-----------------------------------|------------|----------|---------------|
| АлАТ | | | |
| T | 0,004 | -0,03 | 0,18 |
| P | 0,95 | 0,65 | 0,009 |
| АсАТ | | | |
| T | 0,04 | 0,04 | 0,20 |
| P | 0,53 | 0,58 | 0,005 |
| ЩФ | | | |
| T | -0,04 | -0,14 | -0,09 |
| P | 0,56 | 0,06 | 0,18 |
| ГГТП | | | |
| T | 0,07 | 0,005 | 0,17 |
| P | 0,34 | 0,95 | 0,02 |
| АБ | | | |
| T | -0,09 | 0,01 | -0,03 |
| P | 0,21 | 0,89 | 0,64 |
| ОБ | | | |
| T | 0,04 | 0,04 | 0,14 |
| P | 0,62 | 0,62 | 0,05 |
| МНО | | | |
| T | -0,04 | -0,06 | 0,03 |
| P | 0,68 | 0,48 | 0,76 |

Исследования, посвященные роли копептина, аутотаксина и церулоплазмينا при АБП, многочисленны, но их результаты в основном не противоречат полученным данным. Большинство исследователей подтверждает, что для АБП характерны более высокие уровни копептина и аутотаксина по сравнению со здоровыми добровольцами [4]. По мнению исследователей, аутотаксин может выступить предиктором развития некоторых осложнений АБП, например, печеночной энцефалопатии и варикозных вен пищевода, что не совпадает с полученными данными. Причиной возникших противоречий, вероятнее всего, явилось изолированное изучение АБП, так как в других исследованиях алкогольный ЦП либо не изучался, либо входил в группу пациентов с ЦП различной этиологии [7]. По результатам некоторых исследований у пациентов с ЦП и гепаторенальным синдромом уровень копептина повышается. По этой причине предполагают, что копептин может стать маркером функции почек при прогрессирующем ЦП и гепаторенальном синдроме [8]. В данном исследовании выявлено, что повышение значений креатинина ≥ 115 мкмоль/л, которое могло указывать на почечную дисфункцию, напротив,

Таблица 11 – Результаты сравнения уровней маркеров у пациентов с АБП в зависимости от наличия осложнений**Table 11** – Results of comparison of marker levels in patients with ALD depending on the presence of complications

| Асцит | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------------|------------------|------------------|-------------------------------|------------------|------------------|------|
| Маркер | Есть, n=72 | | | Нет, n=20 | | | p |
| | Me | 95% ДИ | P25-P75 | Me | 95% ДИ | P25-P75 | |
| Церулоплазмин, мг/мл | 273,28 | 243,83–298,31 | 206,67–332,86 | 226,03 | 115,66–312,29 | 98,77–325,99 | 0,17 |
| Аутотаксин, нг/мл | 1370,03 | 1256,60– 1459,02 | 1064,89– 1619,42 | 1460,29 | 1183,30–1563,29 | 1169,67– 1593,12 | 0,76 |
| Копептин, пг/мл | 380,05 | 313,38–455,37 | 282,81–639,95 | 469,33 | 386,54–530,65 | 378,88–555,03 | 0,44 |
| Варикозное расширение вен пищевода | | | | | | | |
| Маркер | Есть, n=54 | | | Нет, n=38 | | | p |
| | Me | 95% ДИ | 25-75ПР | Me | 95% ДИ | 25-75ПР | |
| Церулоплазмин, мг/мл | 265,09 | 238,97–299,00 | 157,04–332,14 | 265,49 | 230,48–299,81 | 203,52– 340,64 | 0,75 |
| Аутотаксин, нг/мл | 1370,03 | 1190,75– 1472,27 | 1059,54–1635,39 | 1448,53 | 1343,79–1571,16 | 1203,98– 1610,10 | 0,46 |
| Копептин, пг/мл | 436,56 | 372,93–499,71 | 307,45–672,25 | 375,78 | 285,32–465,93 | 253,88–550,24 | 0,16 |
| Печеночная энцефалопатия | | | | | | | |
| Маркер | Есть, n=66 | | | Нет, n=26 | | | P |
| Церулоплазмин, мг/мл | 251,61 | 228,47–297,49 | 166,41–327,03 | 270,35 | 242,00–329,43 | 236,57– 333,57 | 0,52 |
| Аутотаксин, нг/мл | 1402,58 | 1338,51– 1523,52 | 1060,19– 1635,39 | 1342,40 | 1121,94– 1515,82 | 1072,87– 1560,39 | 0,40 |
| Копептин, пг/мл | 380,05 | 302,07–457,53 | 271,74–633,97 | 453,81 | 379,84–518,91 | 372,67–576,56 | 0,17 |
| Маркер | Нарушение функции почек | | | | | | p |
| | Креатинин <115 мкмоль/л, n=81 | | | Креатинин ≥115 мкмоль/л, n=11 | | | |
| | Me | 95% ДИ | P25-P75 | Me | 95% ДИ | P25-P75 | |
| Церулоплазмин, мг/мл | 267,92 | 240,27–294,68 | 197,56–334,47 | 265,49 | 101,71–329,61 | 125,37–320,22 | 0,66 |
| Аутотаксин, нг/мл | 1407,06 | 1340,40– 1495,64 | 1108,30– 1613,73 | 1108,14 | 412,20–1599,82 | 512,77–1537,35 | 0,08 |
| Копептин, пг/мл | 436,73 | 376,99–482,26 | 301,24–659,09 | 286,49 | 251,51–445,69 | 257,57–410,13 | 0,03 |

сопровождалась снижением уровня копептина, что может объясняться развитием нарушением выведения жидкости и развитием гипervолемии. С учетом того, что копептин является прекурсором вазопрессина, эти данные согласуются с работами других исследователей, которые обнаружили у пациентов с декомпенсированным ЦП снижение уровня вазопрессина. Предполагают, что в тяжелых случаях заболевания дефицит вазопрессина может быть связан с состоянием выраженной вазодилатации, потенциально имитирующим септический шок. Этот дефицит способствует снижению системного сосудистого сопротивления, что приводит к гипотонии и вазо-

плегии [9, 10]. Уровень церулоплазмينا, по мнению одних исследователей, по мере прогрессирования АБП до стадии ЦП постепенно повышается, в то время как другие исследователи сообщают о нормальном или пониженном уровне маркера. Предполагают, что церулоплазмин, являясь реагентом острой фазы, должен повышаться при любых воспалительных состояниях, в том числе при АБП. Однако в последнем случае изменения уровня маркера представляется многим авторам более сложным и многофакторным [11–13]. Контент-анализ также подтвердил, что у пациентов с алкогольным ЦП класс С по шкале Чайлда-Пью (более тяжелое заболевание печени) связан

с более высоким уровнем церулоплазмينا, что обусловлено не столько выработкой или активностью маркера, сколько с нарушением синтеза и метаболизма белка [14].

Выводы

Полученные в исследовании данные продемонстрировали, что повышенные уровни ауто-

таксина и копеptина в сыворотке крови пациентов с АБП необходимы для выявления ЦП, так как являются предикторами прогноза течения АБП, а повышенные значения церулоплазмينا ассоциированы с тяжестью ЦП, определяемой по шкале Чайлд-Пью. Копептин может оказаться полезным маркером в выявлении почечной дисфункции.

References

- Pershenkova OS, Mihajlova EI. Rol ferritina v prognoze razvitiya alkoholnoj bolezni pecheni. In: Stoma IO, Voropaev EV, Kalinin AL, Novikova IA, Dundarov ZA, Salivonchik DP, Sharshakova TM, Malaeva EG, Zarjankina AI, Platoshkin JeN, Novik GV, Bordak SN, Bortnovskij VN, Zaharenkova TN, Usova NN, Kaplan ML, Logvinovich OS, Mihajlova EI, Kozorez EI, Karpova EV, Potenko VV, Bereshhenko VV, Bujnevich IV, Tjulko EG, Melnik SN, et. al., editors. *Aktualnye problemy mediciny. Sbornik nauchnyh statej Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem; 2024 November 13; Gomel. Gomel: Gomelskij gosudarstvennyj medicinskij universitet; 2024. Vol. 2, iss. 25; p. 74-78. edn: HJQGZ. (Russian).*
- Soma Krishna Veni, Sharma DVHS. A Study of Copper, Ceruloplasmin, Total Antioxidant Capacity, Iron total iron binding capacity in alcoholic liver disease in a tertiary care hospital. *Sch J App Med Sci.* 2019;7(2):711-714. doi: 10.36347/sjams.2019.v07i02.057.
- Jochberger S, Dörler J, Luckner G, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H, Morgenthaler NG, Hasibeder WR, Dünser MW. The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis, and septic shock. *Crit Care Med.* 2009;37(2):476-82. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181957532.
- Shao X, Uojima H, Setsu T, Okubo T, Atsukawa M, Furuichi Y, Arase Y, Hidaka H, Tanaka Y, Nakazawa T, Kako M, Kagawa T, Iwakiri K, Terai S, Koizumi W. Usefulness of autotaxin for the complications of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2020;26(1):97-108. doi: 10.3748/wjg.v26.i1.97.
- Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения. Клинический протокол. Постановление № 54 (June 1, 2017). Минск; 2017. 167 p. (Russian).
- Ahmed NR, EL-Mazny AN, Hassan SA, Rashed LA. Prognostic value of serum autotaxin in liver cirrhosis and prediction of hepatocellular carcinoma. *Egypt J Intern Med.* 2019;31(4):849-855. https://doi.org/10.4103/ejim.ejim_63_19.
- Barchetta I, Barchetta, Enhörning S, Cimini FA, Capoccia D, Chiappetta C, Cristofano C, Silecchia G, Leonetti F, Melander O, Cavallo MG. Elevated plasma copeptin levels identify the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in obesity. *BMC Med.* 2019;17(1):1-10. doi: 10.1186/s12916-019-1319-4. edn: FWEJNE.
- William D, Hrachian HH, Gunturu SD, Li YY, Komorowski AW. Inappropriately low levels of antidiuretic hormone (ADH) associated with hepatic failure. *Chest.* 2003;124(4):178S. doi: 10.1378/chest.124.4_MeetingAbstracts.178S-b.
- Wagener G, Kovalevskaya G, Minhaz M, Mattis F, Emond JC, Landry DW. Vasopressin deficiency and vasodilatory state in end-stage liver disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(4):665-670. doi: 10.1053/j.jvca.2010.09.018.
- Tan HQ, Zhao M, Huang Z, Liu Y, Li H, Ma LH, Liu JY. Circulating copeptin level and the clinical prognosis of patients with chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2023;29(31):4797-4808. doi: 10.3748/wjg.v29.i31.4797.
- Nie C, Zhang L, Chen X, Li Y, Ha F, Liu H, Han T. Autotaxin: An Early Warning Biomarker for Acute-on-chronic Liver Failure. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8(3):240-245. doi: 10.14218/JCTH.2020.00045.
- Baker HW, Burger HG, de Kretser DM, Dulmanis A, Hudson B, O'Connor S, Paulsen CA, Purcell N, Rennie GC, Seah CS, Taft HP, Wang C. A study of the endocrine manifestations of hepatic cirrhosis. *Q J Med.* 1976;45(177):145-178.
- Gong A, Leitold S, Uhanova J, Minuk GY. Non-Wilson's Disease-Associated Hypoceruloplasminemia. *J Clin Exp Hepatol.* 2020;10(4):284-289. doi: 10.1016/j.jceh.2019.11.008.
- Le Lan C, Ropert M, Lainé F, Medevielle M, Jard C, Pouchard M, Le Treut A, Moirand R, Loréal O, Brissot P. Serum ceruloplasmin and ferroxidase activity are not decreased in hepatic failure related to alcoholic cirrhosis: clinical and pathophysiological implications. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28(5):775-779. doi: 10.1097/01.alc.0000125341.42253.c2.

Вклад авторов:

Першенкова О. С. – сбор и обработка данных, анализ результатов, редактирование,

Михайлова Е. И. – анализ результатов, редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Першенкова Ольга Сергеевна, УО «Гомельский государственный медицинский университет», e-mail: 70bssr@tut.by, ORCID: 0000-0003-3705-7740

Михайлова Елена Ивановна, д-р мед. наук, профессор, УО «Гомельский государственный медицинский университет», e-mail: elena.mikhailova@tut.by, ORCID: 0000-0001-9716-4009

Authors' contribution:

Pershenkova O. S. – data collection and processing, analysis of results, editing,

Mikhailova E. I. – analysis of results, editing.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about the authors:

Pershenkova Olga S., Gomel State Medical University, e-mail: 70bssr@tut.by, ORCID: 0000-0003-3705-7740

Mikhailova Elena I., PhD, MD (Medicine), Professor, Gomel State Medical University, e-mail: elena.mikhailova@tut.by, ORCID: 0000-0001-9716-4009

Поступила: 03.10.2025

Принята к печати: 05.11.2025

Received: 03.10.2025

Accepted: 05.11.2025