

На правах рукописи



Туркина Анастасия Андреевна

Влияние альбумина на долгосрочный жизненный прогноз у пациентов с циррозом печени

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Ивашкин Владимир Трофимович

Официальные оппоненты:

Климова Елена Анатольевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, профессор кафедры

Райхельсон Карина Леонидовна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», профессор выполняющий лечебную работу

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «16» октября 2023 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Цирроз печени (ЦП) – терминальная стадия широкого круга хронических заболеваний печени, приводящая с высокой частотой к инвалидизации и смерти. Так, ЦП занимает 11 место в структуре летальности по всему миру, 4 место в странах восточной и центральной Европы (Naghavi M., 2020). Прогноз выживаемости пациентов с ЦП зависит от следующих осложнений: асцит, в том числе рефрактерный, желудочно-кишечные кровотечения, бактериальные инфекции, усугубление печеночно-почечной и сердечно-сосудистой недостаточности (Ивашкин В.Т., 2021). При этом, терапевтических методов, позволяющих достоверно и существенно улучшить данную тревожную статистику, на сегодняшний день не предложено.

В качестве одного из направлений поиска рассматривается изучение онкотических и неонкотических свойств альбумина. В литературе описано, что сывороточный альбумин у пациентов с ЦП претерпевает ряд структурных и функциональных изменений, приводящих к нарушению его физиологических функций (Domenicali M., 2014). Одним из перспективных направлений, исследуемых в последние годы, является длительное применение человеческого альбумина, обладающего, наряду с онкотическими и плейотропными, также неонкотическими свойствами - антиоксидантными, дезинтоксикационными, иммуномоделирующими, эндотелиопротективными, связывающими и транспортными. В работах ряда авторов показана существенная значимость и эффективность терапии высококонцентрированным человеческим альбумином, оказывающим влияние на выживаемость и развитие осложнений у данной категории пациентов (Bernardi M., 2020).

Вместе с тем, остается нерешенным ряд вопросов: показания для начала заместительной терапии альбумином, качественные и количественные показатели собственного альбумина; целевые значения в сыворотке крови, при которых трансфузии альбумина можно закончить без потери эффективности терапии.

В связи с вышесказанным, представляется актуальным изучение качественных характеристик сывороточного альбумина у пациентов с ЦП, их связь с клинико-лабораторными изменениями, клиническими проявлениями, возможности коррекции данных нарушений с помощью заместительной терапии и оценка отдаленных результатов лечения.

Цель исследования

Определить клиническое значение концентрации альбумина, его структурных и функциональных свойств в диагностике, лечении (с использованием высококонцентрированного раствора альбумина человека) и прогнозе выживаемости пациентов с декомпенсированным ЦП.

Задачи исследования

1. Изучить качественные характеристики альбумина (нативность конформации альбумина (DR), способность к связыванию (BE), транспортные (RTQ) и детоксикационные (DTE) свойства) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, осложненным асцитом.
2. Оценить связь между уровнем сывороточного альбумина, его качественными характеристиками и клиническими проявлениями декомпенсированного цирроза печени.
3. Установить, служит ли структурная и функциональная неполноценность альбумина показанием для начала заместительной терапии раствором альбумина человека.
4. Оценить влияние трехмесячного курса заместительной терапии альбумином на клинические и лабораторные проявления декомпенсированного цирроза печени.
5. Определить целевые значения собственного сывороточного альбумина и его структурно-функциональной полноценности, при которых прекращение заместительной терапии сопровождалось бы отсутствием асцита в течение трех последующих месяцев.
6. Оценить долгосрочный прогноз влияния заместительной терапии на выживаемость в течении 24 месяца наблюдения.

Научная новизна

В настоящей работе изучены неонкотические свойства сывороточного альбумина у больных декомпенсированным ЦП и асцитом, показана их связь с особенностями течения заболевания, а также 24-месячной выживаемостью.

Установлена связь нарушений структурно-функциональных свойств альбумина с тяжестью цирроза печени по шкале Чайлд-Пью.

Доказано, что исходно нарушенные структурно-функциональные характеристики альбумина способны восстанавливаться на фоне заместительной терапии альбумином.

Определены новые показания для заместительной терапии альбумином и критерии ее окончания.

Показана значимость структурно-функциональных характеристик альбумина в оценке жизненного прогноза пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Теоретическая и практическая значимость работы

Данное исследование доказывает важность замещения собственного альбумина, с нарушенными структурными и функциональными характеристиками. препаратами высококонцентрированного альбумина человека у пациентов с декомпенсированным ЦП и асцитом. Показано, что 3-месячный курс трансфузионной терапий альбумином способствует компенсации заболевания, регрессии асцита, снижению выраженности печеночной энцефалопатии (ПЭ). Особую значимость представляют выработанные критерии для начала трансфузии альбумина, которых до настоящего момента не существовало. Также, выявлены целевые показатели альбумина, при которых достигается регрессия асцита и представляется возможным завершить курс заместительной терапии без риска его рецидива. Результаты исследования демонстрируют, что непродолжительный курс заместительной терапии альбумином в долгосрочной перспективе позволяет добиться регрессии асцита и улучшить показатели выживаемости.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования послужила совокупность клинических, лабораторно-инструментальных и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с декомпенсированным ЦП и асцитом нарушаются структура и функции сывороточного альбумина.
2. Данные изменения усиливаются по мере прогрессирования заболевания, но способны восстанавливаться на фоне заместительной терапии альбумином.
3. Включение в схему обследования пациентов с декомпенсированным ЦП и асцитом спектроскопии электронного парамагнитного резонанса для определения структурно-функциональных характеристик альбумина позволяет более точно определить показания для начала и окончания заместительной терапии.
4. Структурно-функциональная неполноценность сывороточного альбумина у пациентов с декомпенсированным ЦП и асцитом служит дополнительным критерием для инициации заместительной терапии альбумином, даже при его нормальном содержании в крови.
5. Заместительная терапия альбумином может быть прервана без риска рецидива асцита при достижении целевого уровня собственного альбумина – 42 г/л, показателе нативной конформации выше 1,05, связывающей способности – не менее 73,51%, транспортной активности – выше 75,10%, детоксикационной – более 72,71%, регрессии асцита.

- б. Заместительная терапия альбумином значительно снижает риск рецидива асцита и повышает выживаемость пациентов с декомпенсированным ЦП в течение 24-месячного периода наблюдения.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в исследовании данных, определяется достаточным числом включенных в исследование пациентов, длительным сроком наблюдения, проведением современных методов диагностики квалифицированными специалистами. Оценка достоверности результатов научной работы осуществлялась с помощью современных методов статистического анализа данных. Полученные выводы соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Все выводы и практические рекомендации логично следуют из полученных результатов.

Основные результаты работы отражены в печати. Материалы диссертации были доложены на следующих конференциях: UEG Week Virtual 2021, 4 октября, 2021 г.; UEG Week 2022, 9 октября, 2022г. Австрия, Вена; UEG Week 2022, 11 октября, 2022г. Австрия, Вена; XIV научно-практическая конференция Московского Городского Научного Общества Терапевтов «Актуальные вопросы терапии внутренних болезней», 12 декабря 2022 г. РФ, Москва.

Работа автора «Electron paramagnetic resonance albumin function test as a marker of the severity of the liver cirrhosis» была отмечена 10 октября 2022 г. наградой «National Scholar Award» на 30-й объединенной гастроэнтерологической неделе UEG Week 2022, октябрь 8-11, Австрия, Вена.

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в лечении пациентов отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета (директор клиники – академик РАН, профессор, д.м.н. В.Т. Ивашкин, заведующая отделением – к.м.н. М.С. Жаркова).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 17 апреля 2023 года.

Внедрение в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Туркиной Анастасии Андреевны на тему «Влияние альбумина на долгосрочный жизненный прогноз у пациентов с циррозом печени» внедрены в лечебный процесс отделения гепатологии Университетской Клинической Больницы №2 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России. Акт внедрения в лечебный процесс № 220 от 29.03.2023 года.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Туркиной Анастасии Андреевны на тему «Влияние альбумина на долгосрочный жизненный прогноз у пациентов с циррозом печени» внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «пропедевтика внутренних болезней», читаемой студентам по направлению подготовки «лечебное дело», «педиатрия», клиническим ординаторам по направлениям подготовки «терапия» и «гастроэнтерология».

Акт внедрения в учебный процесс № 219 от 29.03.2023 года.

Личный вклад

Автором лично выполнен обзор зарубежной и отечественной литературы по изучаемой проблеме, подготовлены публикации по теме исследования. Автору принадлежит ведущая роль в разработке дизайна исследования, подготовке методологии исследования. Автором самостоятельно осуществлялся набор пациентов, динамическое наблюдение за ними. Была самостоятельно проведена подготовка биологического материала пациентов для дальнейшего исследования (центрифугирование образцов крови, заморозка, транспортировка в лабораторию). Автором самостоятельно проводилось ведение электронной базы в Excel и статистическая обработка данных и полученных результатов. Автор представил результаты проведенного исследования медицинскому сообществу путем выступления на конференциях и публикаций в научных изданиях.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, и индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer); 1 статья – иная публикация по результатам исследования (обзорная статья), опубликованная в индексируемой в международной базе Scopus, 5 публикаций – в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них – 2 в сборниках зарубежных конференций).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология; формуле специальности: область науки – медицинские науки; группе научных специальностей – клиническая медицина; области исследований согласно пунктам 6, 7, 11.

Структура и объем диссертации

Материалы диссертации изложены на 134 страницах печатного текста. Работа включает: введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации и список сокращений. Библиографический указатель содержит 137 источников литературы, из которых 39 являются отечественными источниками, 98 – зарубежными источниками. Диссертация иллюстрирована 38 таблицами и 40 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведение исследования было одобрено Локальным Комитетом по этике ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет) № 31-20 от 11.11.2020.

За период времени с ноябрь 2020 года по декабрь 2022 года в отделении гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко было обследовано 137 пациентов с диагнозом «Цирроз печени». Из них 50 пациентов в возрасте от 20 до 79 лет были отобраны для исследования на основании соответствия критериям включения и несоответствия критериям исключения. Включение пациентов в исследование проводилось после подписания информированного согласия.

Критерии включения пациентов в исследование: установленный диагноз декомпенсированного цирроза печени на основании клинического, инструментального и лабораторного обследования; отечно-асцитический синдром; информированное согласие пациента на участие в клиническом исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование: возраст менее 18 лет; отказ от участия в исследовании и/или в подписании формы информированного согласия; трансъюгулярный внутрипеченочный шунт; гепатоцеллюлярная карцинома и другие онкологические заболевания; тромбоз воротной вены; синдром Бадда-Киари; состояние после трансплантации печени; обострение хронических заболеваний; декомпенсация сопутствующей патологии; перенесенная новая коронавирусная инфекция Covid-19 в течение 14 недель; иммунодефицит (ВИЧ, СПИД); послеоперационный период (до 14 суток); сепсис; септический шок.

Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; диагностированная во время исследования гепатоцеллюлярная карцинома; трансплантация печени.

В группу здоровых добровольцев были включены 12 участников в возрасте от 18 до 69 лет, не имеющих заболеваний печени и другой сопутствующей патологии, способной повлиять на функции и структуру альбумина.

На первом этапе отобранными участниками исследования проводилось стандартное обследование (в рамках клинических рекомендаций) и исследование структурных и функциональных свойств альбумина методом спектроскопии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Методом простой рандомизации 50 пациентов были разделены на 2 группы: «СМТ» и «СМТ+Альбумин». Группа «СМТ» получала стандартную медикаментозную терапию ЦП, группа «СМТ+Альбумин» – базисную терапию и трансфузии 20% раствора альбумина 200 мл/неделю.

Вторым этапом, через 3 месяца терапии, проводилось обследование в аналогичном исходному объеме. Оценивались следующие клинико-лабораторные и инструментальные показатели: наличие асцитического синдрома, желтухи, ПЭ, уровень маркеров воспаления (СОЭ, СРБ), натрия и креатинина, структурно-функциональная полноценность альбумина методом спектроскопии ЭПР. После отмены заместительной терапии альбумином – в течение 3 последующих месяцев оценивалось отсутствие асцита. Выживаемость оценивалась за период наблюдения – 24 месяца. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Проспективное контролируемое открытое клиническое исследование

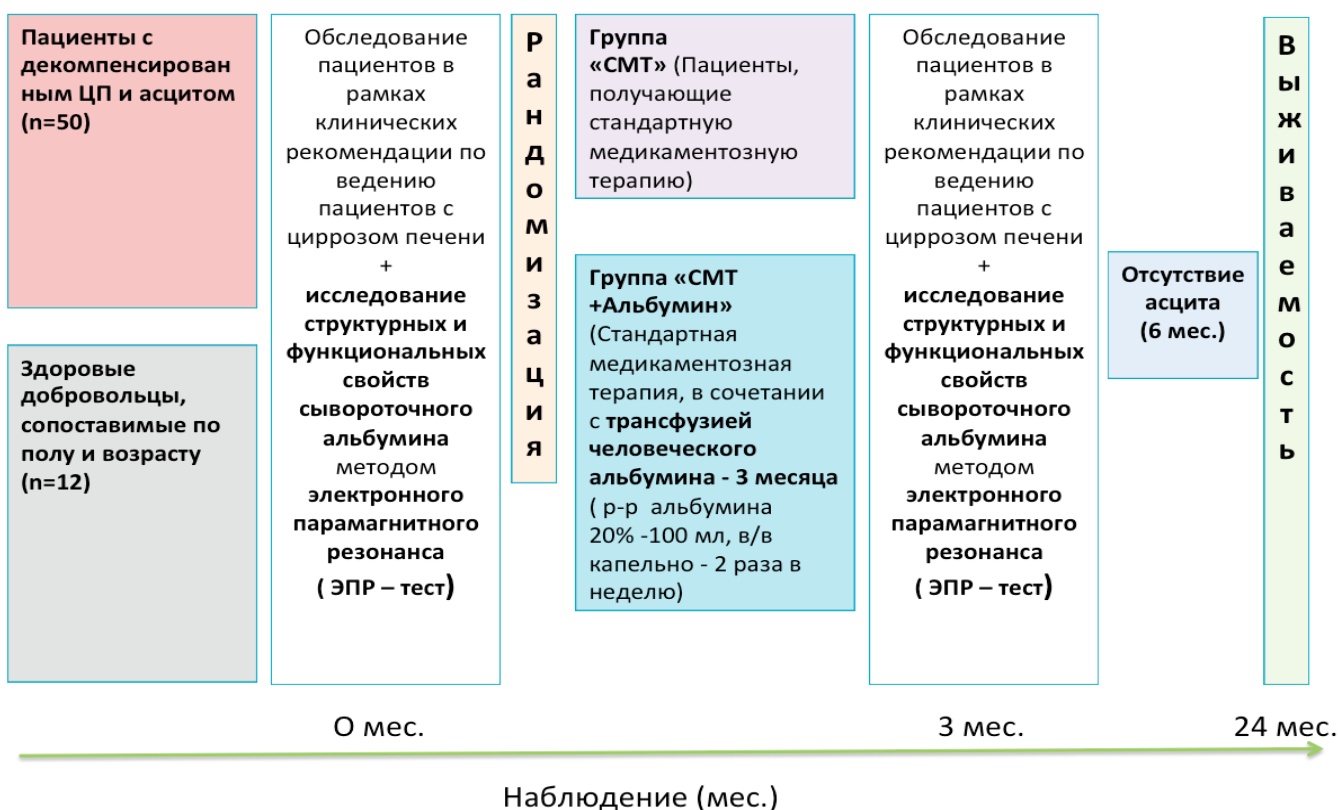


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Структурно-функциональные характеристики альбумина оценивались по следующим референсным значениям: величина нативной конформации альбумина (DR) менее 0,8 свидетельствовала о выявлении патологической конформации альбумина; снижению связывающей эффективности альбумина (BE) соответствовало значение менее 60%; транспортная эффективность альбумина (RTQ) считалась нарушенной при показателе ниже 55%; детоксикационная эффективность альбумина (DTE) определялась как сниженная при результате менее 40%. Исследование проводилось на базе лаборатории ООО НПФ «Хеликс», в соответствии с инструкцией фирмы-изготовителя.

Ведение базы данных пациентов проводилось с помощью программы MS Excel. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). При вероятности ошибки $p < 0,05$ значения считались достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика лиц, включенных в исследование

В группу «СМТ+Альбумин» вошли 18 пациентов с ЦП В класса (51,4%) и 17 пациентов с ЦП С класса (48,6%). В группу стандартной медикаментозной терапии «СМТ» вошли 7 (46,7%) и 8 (53,3%) пациентов, соответственно. Сформированные группы были сопоставимы по следующим параметрам: по демографическим характеристикам (пол и возраст); изучаемым клиническим признакам (степень выраженности асцита, ПЭ, наличие желтухи, ВРВП и желудка); изучаемым лабораторным данным (уровень альбумина, показатель нативной конформации, связывающая, транспортная, детоксикационная активность, уровень натрия, креатинина, МНО, СРБ, СОЭ). В группу здоровых добровольцев – 12 участников. Статистически значимых различий между группами не выявлялось ($p = 1,000$).

Распределение баллов по шкале Чайлд-Пью было следующим: в группе «СМТ+Альбумин» медиана составила 9 баллов, в группе «СМТ» – 10 баллов, $p=0,707$.

У подавляющего числа пациентов ведущим этиологическим фактором был алкогольный ЦП, $n=31(62,0\%)$, у 5 пациентов причиной заболевания печени служил вирусный гепатит (10%).

Для оценки структурных и функциональных показателей альбумина полученные данные пациентов ($n=50$) сравнили с показателями здоровых добровольцев ($n=12$). В группе больных ЦП медиана показателя DR была значительно ниже (-2,09), чем в группе здоровых лиц (3,51), ($p < 0,001$). Среднее значение связывающей способности альбумина у декомпенсированных пациентов составляло 37,26%, и было почти в три раза выше, чем в группе здоровых добровольцев (111,67%), ($p < 0,001$). Среднее значение транспортной способности альбумина у пациентов с ЦП составляло

38,40%, в группе здоровых лиц – 79,98% ($p < 0,001$). Также, наблюдалось снижение детоксикационной способности альбумина у больных до 24,84%, в то время как медиана данного показателя у здоровых лиц находилась на уровне 98,19% ($p < 0,001$), Таблица 1.

Таблица 1 – Сравнительный анализ показателей нативной конформации альбумина, связывающей, транспортной и детоксикационной функций альбумина у пациентов с ЦП и здоровых добровольцев

Показатели	Категории	Группы			p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	
DR (нативность конформации альбумина)	Пациенты	-2,09	-2,44 – -1,04	50	< 0,001*
	Здоровые	3,51	2,41 – 3,83	12	
BE (связывающая эффективность)	Пациенты	37,26 ± 16,55	32,56 – 41,97	50	< 0,001**
	Здоровые	111,67 ± 21,73	97,87 – 125,48	12	
RTQ (транспортная активность)	Пациенты	38,40 ± 16,41	33,74 – 43,07	50	< 0,001**
	Здоровые	79,98 ± 12,37	72,12 – 87,83	12	
DTE (детоксикационная активность)	Пациенты	24,84	12,86 – 39,56	50	< 0,001*
	Здоровые	98,19	88,08 – 156,59	12	

Примечание - * *U*-критерий Манна–Уитни, ** *t*-критерий Стьюдента. Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При анализе данных пациентов с ЦП, обращало на себя внимание снижение показателя нативного альбумина (DR) по мере прогрессирования заболевания. Медиана показателя DR в группе ЦП В класса составляла -0,88 ($p < 0,001$), а в группе ЦП С класса – -2,42 ($p < 0,001$).

Минимальная связывающая способность альбумина (BE) была обнаружена в группе пациентов с ЦП класса С по шкале Чайлд-Пью (Me=24,60%). В группе ЦП В класса связывающая способность альбумина была несколько выше (Me=45%) по сравнению с группой пациентов с ЦП С класса ($p < 0,001$).

Транспортная активность альбумина (RTQ) существенно зависела от тяжести основного заболевания: у больных ЦП С класса она находилась в пределах $27,21 \pm 9,76\%$, ЦП В класса - $49,60 \pm 13,92\%$ ($p < 0,001$).

Способность альбумина к детоксикации (DTE) у пациентов с ЦП С снижалась в три раза (12,32%), по сравнению с группой ЦП В (38,89%) ($p < 0,001$).

Для оценки взаимосвязи выраженности структурно-функциональных нарушений альбумина с тяжестью ЦП, был выполнен корреляционный анализ зависимости суммы баллов по шкале Child-Pugh, от уровня альбумина и его исследуемых показателей. В ходе данного анализа была выявлена высокой тесноты обратная связь показателей DR, BE, RTQ, DTE с баллами по шкале Чайлд-Пью ($p < 0,001$). Показатели корреляции (ρ) DR, BE, RTQ, DTE с баллами по шкале Чайлд-Пью составляют -0,80, -0,75, -0,76, -0,73, соответственно ($p < 0,001$).

При оценке связи уровня альбумина и баллов по шкале Child-Pugh была установлена умеренной тесноты обратная связь ($\rho = -0,55$) ($p < 0,001$). Связь умеренной силы выявлялась между показателями структуры и функции альбумина и МНО ($p < 0,001$). Слабая связь с билирубином ($p < 0,001$), очень слабая с СРБ ($p < 0,001$). DR, BE, RTQ, DTE с СОЭ не коррелировали (Таблица 2). Коэффициент корреляции (ρ) СОЭ и уровня альбумина составил -0,21, ($p < 0,05$).

Таблица 2 – Сводная таблица корреляций альбумина, его структурно-функциональных свойств с лабораторными данными и баллами по шкале Чайлд-Пью

	DR	BE (%)	RTQ (%)	DTE (%)	Альбумин г/л
Билирубин (мг/дл)	-0,34	-0,36	-0,37	-0,34	-0,17
Баллы по шкале Чайлд-Пью	-0,80	-0,75	-0,76	-0,73	-0,55
СОЭ (мм/ч)	-0,06	-0,01	-0,01	-0,06	-0,21
СРБ	-0,16	-0,12	-0,14	-0,13	-0,06
МНО	-0,49	-0,40	-0,40	-0,39	-0,18

Среднее значения уровня альбумина у больных без ВРВП $38,56 \pm 5,43$, более низкие значения альбумина ($30,38 \pm 5,20$) были ассоциированы с наличием ВРВП ($p = 0,048$).

Величина DR уменьшалась по мере выраженности асцита. Так, при асците I степени медиана DR была на уровне -1,69, при асците II степени – -2,28, наиболее низкое значение определялось при асците III степени – -2,42 ($p = 0,016$). У больных с ПЭ медиана DR составила -2,36, по сравнению с пациентами без ПЭ (-1,68), $p = 0,002$.

Транспортные и детоксикационные показатели альбумина имели более низкие значения при наличии ПЭ и желтухи ($p < 0,05$). Показатель RTQ у больных без ПЭ составил 41,59%, при наличии энцефалопатии - 31,57% ($p = 0,014$); с желтухой - $34,02 \pm 14,80\%$, без желтухи - $45,55 \pm 16,78\%$

($p=0,009$). Значение DTE у пациентов без ПЭ находилось на уровне 31,96%, у больных с проявлениями ПЭ - 20,56% ($p=0,005$); с желтухой - 19,59%, без желтухи - 33,41% ($p=0,012$).

Было доказано, что среди всех пациентов с циррозом печени и асцитом у 52% ($n=26$) уровень альбумина находился в пределах нормальных значений. Учитывая данный факт, была проанализирована связь изменений конформации альбумина и его концентрации в крови. Обнаружено, что у 100% пациентов с декомпенсированным ЦП, независимо от его сывороточной концентрации, структурные показатели альбумина принимали патологическую форму. Снижение связывающей активности альбумина наблюдалось в 83,3% случаев с нормальным количественным содержанием альбумина, и в 95,8% случаев при гипоальбуминемии, $p=0,351$. Транспортная активность альбумина снижалась в 75% случаев с нормальным уровнем альбумина, и в 87,5% случаев при гипоальбуминемии, $p=0,467$. Детоксикационная активность альбумина существенно падала в 66,7% случаев с нормальным уровнем альбумина, и в 83,3% случаев при снижении уровня альбумина в сыворотке крови, $p = 0,327$.

Динамика исследуемых показателей на фоне лечения

К концу третьего месяца наблюдения из 50 включенных в исследование в начале наблюдения выбыло 3 участника. В группе «СМТ+Альбумин»: летальный исход ($n=1$), трансплантация печени ($n=1$). В группе «СМТ»: 1 летальный исход. В дальнейшем анализе участвовали 47 пациентов.

На фоне заместительной терапии, было отмечено существенное увеличение среднего уровня альбумина в группе «СМТ+Альбумин» с 31,75 до 40,06 г/л ($p<0,001$). В группе «СМТ» значимой динамики уровня альбумина не наблюдалось $30,46\pm 7,88$ против $29,62\pm 6,95$ г/л.

В обеих группах отмечалось снижение скорости оседания эритроцитов: в группе «СМТ+Альбумин» медиана СОЭ снизилась с 32 до 19 мм/ч ($p = 0,001$), в группе «СМТ» - с 32 до 28 мм/ч ($p = 0,019$). В ходе анализа СРБ в группе «СМТ+Альбумин» отмечалось достоверное и значимое снижение с 7 до 2,24 мг/л ($p<0,001$), в группе «СМТ» - с 12 до 7,33 ($p = 0,910$). Различия между группами по данному показателю на фоне лечения достигли статистически значимого порога ($p = 0,005$). Медиана показателя МНО в группе «СМТ+Альбумин» снижалась с 1,54 до 1,49 ($p = 0,004$), в то время как в группе «СМТ» оставалась без значительных изменений. Уровень натрия увеличился в группе «СМТ+Альбумин» с 140 до 141 ммоль/л ($p=0,027$), в группе «СМТ» - не изменялся.

В ходе интерпретации полученных данных, была рассчитана доля пациентов, перешедших из стадии декомпенсированного ЦП в стадию компенсации. В группе заместительной терапии альбумином данный показатель на третьем месяце наблюдения увеличился с 0% до 39,4% ($p<0,001$),

в то время как в группе «СМТ» не было зарегистрировано ни одного случая компенсации ($p=0,003$),
Рисунок 2.

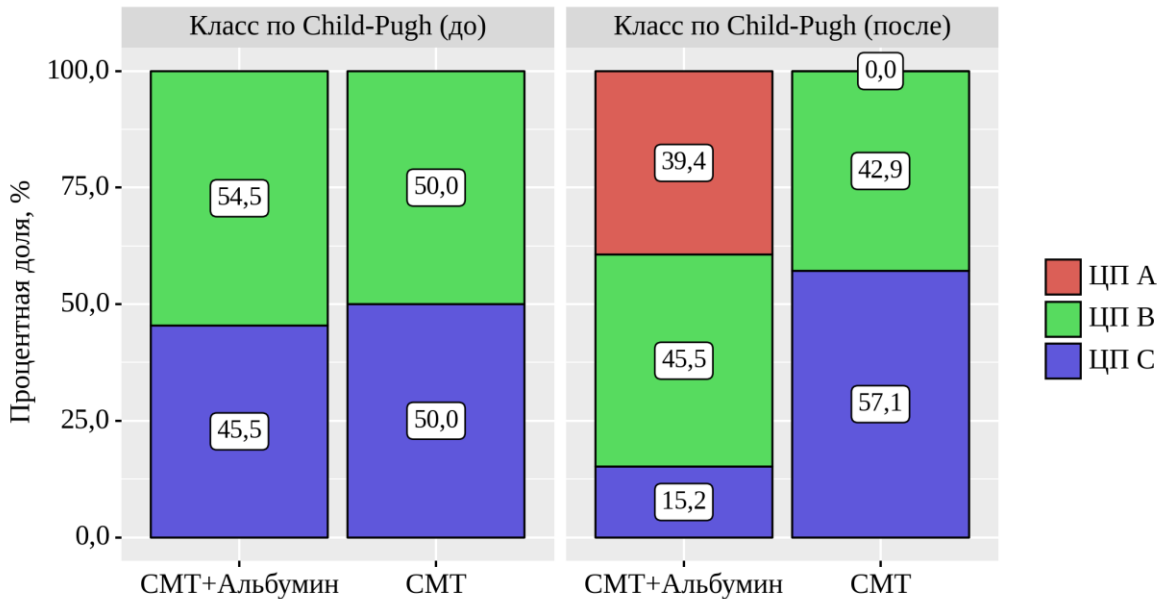


Рисунок 2 – Доля пациентов с компенсированным ЦП через три месяца лечения

Таким образом, заместительная терапия альбумином способствовала не только повышению уровня альбумина в крови, но и уменьшению выраженности воспалительного синдрома, что отразилось в снижении показателей СОЭ и СРБ. Поддержанию нормального уровня натрия в крови на фоне терапии высококонцентрированным раствором альбумина, по-видимому, способствовал эффект Гиббса-Доннана (способность отрицательно заряженного альбумина притягивать положительно заряженные ионы натрия, возвращая их в сосудистое русло) (Tufoni M., *Curr Hepatology Rep*, 2020).

Подобные значимые для патогенеза ЦП и его осложнений сдвиги закономерно привели к возрастанию числа пациентов, перешедших из декомпенсированной в компенсированную стадию заболевания.

Была выполнена оценка динамики баллов по шкале Чайлд-Пью в исследуемых группах. Через три месяца лечения в группе «СМТ+Альбумин» отмечалось существенное и достоверное снижение медианы баллов с 9 до 7 по шкале Чайлд-Пью ($p<0,001$), в то время как в группе «СМТ» медиана не менялась ($p=0,832$). Таким образом, различия между группами на фоне разных терапевтических подходов достигли статистически значимых различий ($p<0,001$).

Динамика проявлений асцита, печеночной энцефалопатии, желтухи и частоты кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода на фоне терапии

Для оценки клинических показателей была проанализирована динамика асцитического синдрома на фоне терапии. Проведенный анализ показал, что в группе «СМТ+Альбумин» полной регрессии асцита без последующего рецидива в интервале наблюдения с 3 по 6 месяц, удалось добиться в 48,4% случаев ($p < 0,001$), в то время как в группе «СМТ» асцит не определялся и не рецидивировал только у 7,1% пациентов. Различия между группами на фоне лечения были статистически значимы ($p = 0,042$).

Для оценки влияния уровня альбумина и его структурно-функциональных свойств на наличие асцитического синдрома на фоне лечения пациенты были разделены на 2 группы – без наличия асцита и с асцитом любой степени выраженности. Это позволило установить, что среднее значение сывороточного альбумина в группе пациентов, достигших регрессии асцита, было равно 42,11 г/л, в то время как асцит сохранялся при уровне альбумина 33,96 г/л ($p < 0,001$). Отсутствие асцита сопровождалось более высоким показателем нативной конформации альбумина, равном 1,05, у пациентов, не достигших разрешения асцита – 1,90 ($p < 0,001$). Связывающая способность также была выше у пациентов без асцита (73,51%) в сравнении с группой пациентов с асцитом (39,57%) ($p < 0,003$). Показатели транспортной активности (75,10%) и детоксикационной способности (72,71%) в группе больных с разрешившимся асцитом значительно превышали показатели пациентов с асцитом - 40,23% и 29,83%, ($p < 0,001$, $p = 0,014$) соответственно.

Таким образом, в группе пациентов, достигших полной регрессии асцита через 3 месяца лечения без последующего рецидива, уровень сывороточного альбумина был равен $42,11 \pm 7,04$ г/л, показатель DR: 1,05, BE 73,51%, RTQ 75,10%, DTE 72,71%.

Для построения прогностической модели с целью определения вероятности рецидива асцита в последующие 3 месяца после окончания лечения (шестой месяц наблюдения), в зависимости от показателя нативной конформации, была разработана прогностическая модель методом бинарной логистической регрессии. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,003$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 28,3% наблюдаемой дисперсии показателя рецидива асцита, после прекращения лечения. При увеличении показателя DR на 1, шансы рецидива асцита уменьшались в 1,725 раза.

Таким образом, было показано, что значение показателя нативной конформации DR было независимым предиктором отсутствия рецидива асцита после прерывания курса заместительной терапии. При значении DR выше 0,67 вероятность рецидива асцита снижалась, а увеличение DR на 1 снижало риск рецидива асцита в 1,7 раза ($p < 0,05$).

В группе «СМТ+Альбумин» отмечалось снижение доли пациентов с явной ПЭ с 15,2% до 3% ($p = 0,025$). В группе «СМТ» данный показатель также снижался с 35,7% до 14,3%, но статистически незначимо ($p = 0,180$).

Также была проанализирована динамика разрешения желтухи у пациентов в исследуемых группах до и после лечения. В сравнении с исходными показателями не удалось выявить достоверных различий через 3 месяца в обеих группах. Вместе с тем, стоит обратить внимание на существование тенденции к увеличению доли пациентов без желтухи в группе «СМТ+Альбумин» с 54,5% до 72,7%, хотя значимых различий получено не было ($p = 0,083$).

При анализе частоты эпизодов кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка значимых различий между группами лечения обнаружено не было ($p=0,815$).

Динамика структурно-функциональных показателей альбумина на фоне лечения

При анализе показателя нативности в динамике через 3 месяца от начала наблюдения между группами были выявлены статистически значимые различия ($p<0,001$). В ходе анализа в группе «СМТ+Альбумин» величина нативной конформации достоверно увеличилась. Медиана до лечения была равна -2,07 и 0,42 после лечения ($p<0,001$). В процессе анализа в группе «СМТ» не удалось установить статистически значимых изменений ($p=0,39$). В ходе заместительной терапии альбумином из 33 пациентов группы «СМТ+Альбумин» у 14 (42,4%) больных молекулярная конформация восстановила нормальную структуру. В группе «СМТ» – по-прежнему сохранялась патологически нарушенная конформация альбумина ($p<0,001$).

Способность к связыванию достоверно улучшалась в группе «СМТ+Альбумин» по сравнению с группой «СМТ» ($p<0,001$). Медиана показателя ВЕ в группе «СМТ+Альбумин» увеличивалась с 37,62% до 71,98%, ($p<0,001$), в то время как в группе «СМТ» достоверных различий обнаружено не было ($p = 0,463$).

Через 3 месяца терапии значения RTQ улучшились в группе «СМТ+Альбумин» и различия между исследуемыми группами достигли статистически значимых показателей ($p<0,001$). В процессе анализа в группе «СМТ+Альбумин» были установлены статистически значимые изменения. Среднее значение RTQ до лечения составляло $40,16 \pm 16,21\%$ и после лечения $61,88 \pm 20,18\%$ ($p<0,001$). В группе «СМТ» не удалось выявить статистически значимых изменений ($p = 0,631$).

При сравнении исходных показателей DTE до лечения в исследуемых группах различий не регистрировалось ($p=0,457$). Через три месяца терапии между группами наблюдались статистически значимые различия ($p=0,002$). Так, в группе «СМТ+Альбумин» медиана показателя DTE

увеличилась с 25% до 58,62% ($p < 0,001$). В группе «СМТ» детоксикационная способность альбумина имела тенденцию к снижению, однако статистически значимых различий выявить не удалось ($p > 0,05$).

Влияние уровня альбумина, его структурных и функциональных свойств на показатели выживаемости пациентов за 24 месяца

В конечной оцениваемой точке через 24 месяца наблюдения были получены следующие результаты: в группе «СМТ+Альбумин» потеряна связь с 4 (11,4%) пациентами, трансплантация печени проведена 2 больным (5,7%). Выживших было 23 человека (65,7%), летальный исход - 6 (17,1%). В группе «СМТ» трансплантация печени не проводилась. Выжили 7 пациентов (46,7%), умерли 8 (53,3%). При сравнении показателей исхода в зависимости от группы лечения, были установлены существенные различия ($p = 0,044$). В группе лечения альбумином (СМТ+Альбумин) летальный исход регистрировался в меньшем числе случаев, по сравнению с группой «СМТ» ($p = 0,038$).

Среднее значение альбумина у выживших пациентов было достоверно и значимо выше, чем у умерших пациентов – $39,78 \pm 6,60$ г/л Vs $29,71 \pm 7,42$ г/л ($p < 0,001$).

Медиана показателя нативной конформации альбумина в группе выживших пациентов составляла 0,4, в то время как у умерших пациентов данный показатель был снижен до -1,96 ($p = 0,002$).

Среднее значение связывающей способности альбумина у скончавшихся больных было почти в два раза ниже группы выживших пациентов: $29,02 \pm 15,48\%$ против $72,28 \pm 30,58\%$, соответственно ($p < 0,001$).

Также наблюдалось значимое и достоверное снижение медианы транспортной активности альбумина в группе умерших пациентов (34,79%) по сравнению с группой выживших больных (70,98%), ($p < 0,001$).

Медиана детоксикационной активности альбумина у пациентов с летальным исходом (18,05%) была почти в четыре раза ниже группы выживших больных (71,23%), $p < 0,001$ (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика уровня альбумина, его структурной и функциональной полноценности у выживших пациентов и пациентов с летальным исходом

Показатели на фоне лечения	Категории	Летальный исход за 24 месяца			p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	
Альбумин (г/л)	жив	39,78 ± 6,60	37,40 – 42,16	32	< 0,001*: <i>t</i> -критерий Стьюдента
	летальный исход	29,71 ± 7,42	25,43 – 33,99	14	
DR	жив	0,4	-1,60 – 1,47	32	0,002* <i>U</i> -критерий Манна–Уитни
	летальный исход	-1,96	-2,44 – -0,91	14	
BE (%)	жив	72,28 ± 30,58	59,80 – 82,63	32	< 0,001* <i>t</i> -критерий Стьюдента
	летальный исход	29,02 ± 15,48	24,24 – 42,12	14	
RTQ (%)	жив	70,98	46,39 – 77,41	32	< 0,001* <i>U</i> -критерий Манна–Уитни
	летальный исход	34,79	24,42 – 50,11	14	
DTE (%)	жив	71,23	34,70 – 92,43	32	< 0,001* <i>U</i> -критерий Манна–Уитни
	летальный исход	18,05	13,26 – 34,17	14	

Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Пороговое значение показателя альбумина в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 34,4 г/л. Летальный исход прогнозировался при значении уровня альбумина ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 71,4% и 81,2%, соответственно.

При оценке зависимости вероятности летального исхода от показателя DR с помощью ROC-анализа была получена кривая с площадью под ROC-кривой $0,786 \pm 0,068$ с 95% ДИ: 0,653 – 0,918. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,002$).

Пороговое значение показателя DR в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило -0,42. Летальный исход прогнозировалось при значении показателя DR ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 92,9% и 56,2%, соответственно.

При оценке зависимости вероятности летального исхода от показателя связывающей способности альбумина с помощью ROC-анализа была получена кривая. Площадь под ROC-кривой составила $0,857 \pm 0,055$ с 95% ДИ: 0,750 – 0,964. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение связывающей способности альбумина (ВЕ) в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 62%. Летальный исход прогнозировалось при значении показателя ВЕ ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 100% и 62,5%, соответственно.

Площадь под ROC-кривой, отражающей зависимость транспортной активности от вероятности летального исхода, составила $0,839 \pm 0,058$ с 95% ДИ: 0,725 – 0,953. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение показателя RTQ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 57%. летальный исход прогнозировался при значении показателя RTQ ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 92,9% и 65,6%, соответственно.

Площадь под ROC-кривой отражающей зависимость детоксикационной активности от вероятности летального исхода, составила $0,843 \pm 0,057$ с 95% ДИ: 0,730 – 0,955. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение показателя DTE в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 36,51%. летальный исход прогнозировался при значении показателя "DTE" ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 92,9% и 71,9%, соответственно. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Таким образом, было показано, что чувствительность и специфичность функциональных характеристик альбумина при построении модели летального исхода превосходила чувствительность и специфичность сывороточной концентрации альбумина.

Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,001$).

При увеличении уровня альбумина через 3 месяца терапии на 1 г/л – риски летального исхода уменьшались в 1,405 раза.

Таким образом, было доказано, что заместительная терапия альбумином улучшает показатели выживаемости, по сравнению с базисной терапией. Показано, что независимым фактором риска летальности является уровень сывороточного альбумина. Значение альбумина ниже 34,4 г/л служило риском летального исхода. Увеличение уровня сывороточного альбумина на 1 г/л уменьшает риск летального исхода в 1,4 раза. Пороговое значение показателя нативной конформации, при котором прогнозировался летальный исход, был ниже – -0,42.

ВЫВОДЫ

1. У всех пациентов с декомпенсированным циррозом печени и асцитом имеются нарушения качественных характеристик альбумина, выраженность которых коррелирует с тяжестью цирроза. Медиана показателя нативной конформации (DR) составляет -0,88 (ЦП В) и -2,42 (ЦП С), ($p < 0,001$); медиана связывающей активности (BE) в группе ЦП В равняется 45%, в группе ЦП С класса – 24,60% ($p < 0,001$); среднее значение транспортной способности (RTQ) в группе ЦП В составляет 49,6%, в группе ЦП С – 27,21%, ($p < 0,001$); детоксикационная способность (DTE) у больных ЦП В – 38,89%, в группе ЦП С – 12,32% ($p < 0,001$). Показатели корреляции (ρ) DR, BE, RTQ, DTE с баллами по шкале Чайлд-Пью составляют -0,80, -0,75, -0,76, -0,73, соответственно ($p < 0,001$).

2. Существует выраженная взаимосвязь между:

а) уровнем сывороточного альбумина и отсутствием варикозного расширения вен пищевода и желудка. Среднее значения уровня альбумина, при котором не наблюдается варикозно-расширенных вен пищевода и желудка составляет 38,56 г/л ($p = 0,048$), более низкие значения – ассоциируются с их наличием;

б) изменением качественных характеристик альбумина и клиническими проявлениями декомпенсированного цирроза печени: показатель нативной конформации (DR) уменьшается по мере прогрессирования асцита (IAC I – -1,69, IAC II – -2,28, IAC III – -2,42, ($p = 0,016$)); Наличие печеночной энцефалопатии ассоциируется со значениями DR ниже, чем при ее отсутствии (-2,36 против -1,68, ($p = 0,002$)). Более низкие значения связывающей способности альбумина (BE), транспортной (RTQ) и детоксикационной функций (DTE) ассоциированы с наличием печеночной энцефалопатии и желтухи ($p < 0,05$).

3. Структурная и функциональная неполноценность альбумина служит показанием к началу заместительной терапии альбумином, даже при нормальных значениях его сывороточной концентрации. Патологические изменения нативной конформации наблюдаются у 100% больных декомпенсированным циррозом печени и не связаны с явлением гипоальбуминемии; снижение функциональной активности альбумина также не зависит от уровня альбумина в сыворотке крови ($p > 0,05$).

4. Трехмесячный курс заместительной терапии человеческим альбумином способствует компенсации течения цирроза печени в 39,4% случаев против 0% в группе стандартного лечения ($p < 0,001$); разрешению асцита у 48,4% больных, по сравнению с 7,1% пациентов группы стандартной терапии ($p < 0,05$); снижению доли пациентов с явной печеночной энцефалопатией с 15,2% до 3% ($p = 0,025$). В группе заместительной терапии улучшаются показатели лабораторных

тестов: повышается уровень сывороточного альбумина, снижаются маркеры воспаления (СОЭ, СРБ), показатель МНО имеет тенденцию к нормализации, уровень натрия в крови сохраняется в пределах нормальных значений ($p < 0,05$). Исходно нарушенные показатели нативной конформации (у 100% больных) и функций альбумина имеют тенденцию к восстановлению физиологической нормы: нативная конформация (DR) нормализуется в 42,4% случаев ($p < 0,001$), доля пациентов с нормальной связывающей способностью (BE) возрастает с 9,1% до 60,6% ($p < 0,001$), транспортной активностью (RTQ) с 18,2% до 63,6% ($p < 0,001$) и детоксикационной активностью с 27,3% до 60,6% ($p = 0,002$).

5. Целевыми значениями, при которых прекращение заместительной терапии сопровождается разрешением асцита, для общей концентрации альбумина составляет 42 г/л, показателя нативной конформации альбумина выше 1,05, связывающей способности не менее 73,51%, транспортной и детоксикационной активности более 75,1% и 72,71%, соответственно ($p < 0,05$).

6. Заместительная терапия высококонцентрированным альбумином оказывает значимое положительное влияние на выживаемость пациентов с декомпенсированным циррозом печени и асцитом в течение 24 месяцев. В группе получавших альбумин она составила 80,6% случаев, по сравнению с группой пациентов, проходивших стандартную терапию, где она достигла 46,7% ($p = 0,038$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексном обследовании пациентов с декомпенсированным ЦП необходимо учитывать показатели нативной конформации альбумина, его связывающей, транспортной и детоксикационной активности.

2. Необходимо инициировать заместительную терапию раствором высококонцентрированного человеческого альбумина 20% - 200 мл в неделю всем пациентам в стадии декомпенсации ЦП с асцитом, при обнаружении структурных и функциональных нарушений альбумина, не зависимо от уровня альбумина в сыворотке крови.

3. Критериями успешной терапии и возможности прекращения трансфузий альбумина служат: его сывороточный уровень не менее 42 г/л; показатель нативной конформации выше 1,05; связывающая способность не менее 73,51%; транспортная и детоксикационная активности более 75,1% и 72,71%, соответственно.

4. Дальнейшая тактика ведения пациентов должна основываться на динамическом контроле за развитием клинических и лабораторно-инструментальных изменений.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Effective albumin as a novel biomarker in the assessment of Child-Pugh liver cirrhosis / **A. Turkina**, M. Maevskaya, M. Zharkova, V. Ivashkin. – DOI 10.1002/ueg2.12140// United European Gastroenterol. J.–2021.–Vol.9 (S8). – P. 221.
2. Структурные и функциональные свойства альбумина у пациентов с циррозом. / **А. А. Туркина**, М. В. Маевская, М. С. Жаркова, В. Т. Ивашкин // Материалы 27-й объединенной российской гастроэнтерологической недели (Москва, 18–20 октября 2021 г.). // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии Приложение № 58 – 2021. – № 5 (31). – С. 47, № 165.
3. Особенности строения и функций сывороточного альбумина в норме и у пациентов с циррозом печени (обзор) / **А. А. Туркина**, М. В. Маевская, М. С. Жаркова, В. Т. Ивашкин // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**. – 2022. – Т. 32, № 4. – С. 7–16.
4. Сравнение структурных и функциональных характеристик альбумина у пациентов с циррозом печени с группой здоровых добровольцев. Приложение № 60 / **А. А. Туркина**, М. В. Маевская, М. С. Жаркова, В. Т. Ивашкин // Материалы 28-й объединенной российской гастроэнтерологической недели (Москва, 26–28 сентября 2022 г.) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии – 2022. – № 5 (32). – С. 41, № 144.
5. Beneficial effects of albumin treatment on circulating albumin properties, clinical, laboratory findings and mortality rate in patients with decompensated liver cirrhosis. / **A. Turkina**, M. Maevskaya, M. Zharkova, V. T. Ivashkin // United European Gastroenterology Journal. – 2022 October. – Vol. 10, iss. 8. – P. 277
6. Влияние пролонгированной заместительной терапии альбумином на структурно-функциональные характеристики сывороточного альбумина и контроль асцита / **А. А. Туркина**, М. В. Маевская, М. С. Жаркова, В. Т. Ивашкин // Материалы конференции XXVII международный конгресс «Гепатология сегодня». Сборник тезисов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2023. – Приложение № 61. – С. 35.
7. Роль заместительной терапии альбумином в лечении печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени / **А. А. Туркина**, М. В. Маевская, М. С. Жаркова, В. Т. Ивашкин. // **Медицинский совет**. – 2023. – Т. 17, № 13. – С. 102 – 107 [**Scopus**]
8. Влияние структурно-функциональных нарушений альбумина на качество жизни пациентов с декомпенсированным циррозом печени / **А. А. Туркина**, М. В. Маевская, М. С. Жаркова, В. Т. Ивашкин. // **Медицинский совет**. – 2023. – № 8 (17). – P. 113–118. [**Scopus**]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода

ПЭ – печеночная энцефалопатия

СМТ – стандартная медикаментозная терапия

СМТ+Альбумин – стандартная медикаментозная терапия в сочетании с заместительной терапией высококонцентрированным раствором альбумина

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ЭПР-спектроскопия – спектроскопия электронного парамагнитного резонанса

ВЕ – связывающая способность альбумина

DR – нативная конформация молекулы альбумина

DTE – детоксикационная способность альбумина

IAC – международный клуб по изучению асцита

RTQ – транспортная способность альбумина