

Изменения показателей фетального гемоглобина в крови пациентов циррозом печени с гепаторенальным синдромом 2 типа и с хронической болезнью почек

М. А. Вознюк, Б. Н. Левитан

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань

РЕЗЮМЕ

Цирроз печени (ЦП) в современной популяции имеет большую распространенность и является основной причиной смертности среди всех заболеваний желудочно-кишечного тракта. Течение цирроза печени может усугубляться рядом состояний, которые делают ведение пациентов с данной патологией ещё более сложной задачей. Одним из таких состояний является гепаторенальный синдром (ГРС) 2 типа. Данное состояние является особой формой хронической болезни почек (ХБП), при которой, как считается, изменения в почках в большей степени носят функциональный и обратимый характер. Диагностика и лечение ГРС 2 типа при ЦП требуют особых подходов.

Цель исследования. Установление возможных различий показателей фетального гемоглобина (HbF) у пациентов со структурным повреждением ткани почек при ХБП и нарушениями функции почек, связанными с развитием ГРС 2 типа при ЦП.

Материалы и методы. Набор участников производился среди пациентов терапевтического и гастроэнтерологического отделений ГБУЗ АО АМОКБ г. Астрахани. В исследование вошли 40 пациентов с ЦП В, С класса по Child-Pugh без признаков ГРС, 21 – с ЦП и ГРС 2 типа, 92 – с ХБП 3, 4, 5 степени, а также 43 здоровых донора в группе контроля (ГК). Анализ HbF проводился методом ракетного электрофореза в агаровом геле с додецилсульфатом натрия с использованием чистых препаратов HbF и авторских моноклониальных антител к Hb F.

Результаты исследования. Для выявления дополнительных критериев дифференциальной диагностики ГРС 2 типа и ХБП было проведено исследование уровня HbF у данных групп пациентов, а также их сравнение по этому показателю с ЦП без ГРС и ГК. В ходе исследования было обнаружено статистически значимое снижение HbF в группе с ХБП по сравнению с больными ЦП с ГРС 2 типа, ЦП без ГРС и ГК.

Заключение. Выявленные изменения позволяют использовать количественное определение уровня HbF для дифференциальной диагностики органического повреждения почек, характерного для ХБП, от нарушения функции почек при ГРС 2 типа у больных ЦП. О наличии у больного ХБП свидетельствует достоверное снижение параметров HbF по сравнению с нормой, в то время как при ЦП с ГРС 2 типа они превышают нормальные значения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фетальный гемоглобин, цирроз печени, гепаторенальный синдром 2 типа, хроническая болезнь почек.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Changes in fetal hemoglobin levels in patients with liver cirrhosis with type 2 hepatorenal syndrome and chronic kidney disease

M. A. Vozniuk, B. N. Levitan

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

SUMMARY

Liver cirrhosis (LC) is highly prevalent in the modern population and is the leading cause of death among all gastrointestinal tract diseases. The course of cirrhosis can be aggravated by a number of conditions that makes the management of patients with this pathology even more challenging. One of these conditions is hepatorenal syndrome (HRS) type 2. This condition is a special form of chronic kidney disease (CKD), in which it is believed that changes in the kidneys are largely functional and reversible. Diagnosis and treatment of HRS type 2 in LC require special approaches.

The purpose of the study. To establish possible differences in fetal hemoglobin (HbF) indicators in patients with structural damage to kidney tissue in CKD and renal dysfunction associated with the development of type 2 HRS in patients with LC.

Materials and methods. Participants were recruited among patients of the therapeutic and gastroenterological departments of the State Healthcare Institution of the Astrakhan Regional Clinical Hospital in Astrakhan. The study included 40 patients with Child-Pugh B, C LC without signs of HRS, 21 with LC and HRS type 2, 92 with CKD of stages 3, 4, 5, and 43 healthy donors in the control group (CG). HbF analysis was performed by rocket electrophoresis in agar gel with sodium dodecyl sulfate using pure HbF preparations and the author's monospecific antisera to Hb F.

Results. To identify additional criteria for the differential diagnosis of HRS type 2 and CKD, a study of the HbF level was conducted in these groups of patients, as well as their comparison by this indicator LC without HRS and CG. The study revealed a statistically significant decrease in HbF in the CKD group compared to patients with LC with type 2 HRS, LC without HRS, and CG.

Conclusion. The identified changes allow using quantitative determination of the HbF level for differential diagnostics of organic kidney damage, characteristic of CKD, from renal dysfunction in type 2 HRS in patients with cirrhosis. The presence of CKD in a patient is indicated by a reliable decrease in HbF parameters, compared with the norm, while in cirrhosis with type 2 HRS they exceed normal values.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

Основная масса этиологических факторов заболевания почек приводит к морфологическим изменениям в структуре почечной паренхимы. Вместе с тем у пациентов с циррозом печени (ЦП) и асцитом возможно развитие осо-

бого состояния – гепаторенального синдрома (ГРС) [1, 2]. Выделяют два типа ГРС: ГРС 1 типа является одной из форм острого повреждения почек, а ГРС 2 типа – особая форма хронической болезни почек (ХБП) [3]. При этом

общими критериями при постановке диагноза ГРС 2 типа являются следующие: наличие у пациента ЦП в сочетании с асцитом, отсутствие ответа на прекращение приема диуретиков и использование раствора альбумина в дозе 1 г/кг массы тела в течение 2-х дней, отсутствие признаков шока и признаков морфологического повреждения почек (протеинурия >500 мг/сут, гематурия >50 Эр в п/зр, патологические изменения при ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек, отсутствие в анамнезе сведений об использовании нефротоксичных препаратов в последнее время [4].

При наличии всех перечисленных условий ГРС 1-го типа определяется при повышении уровня креатинина плазмы $\geq 50\%$ от исходного менее чем за последние 7 дней или $\geq 0,3$ мг/дл (26,5 мкмоль/л) менее чем за последние 48 часов. Диагноз ГРС 2-го типа определяется при снижении СКФ <60 мл/мин/1,73м² в течение более 3-х месяцев [5].

Помимо указанных критериев ГРС для дифференциальной диагностики этого состояния от ОПП при ЦП были протестированы несколько мочевых биомаркеров повреждения канальцев, таких как липокалин, ассоциированный с нейтрофильный желатиназой (NGAL), молекула повреждения почек-1 (KIM-1), интерлейкин-18 (IL-18) и белок, связывающий жирные кислоты печени (L-FABP). Была доказана возможность их использования с диагностической целью [6].

В патогенезе ГРС 2 типа принимают участие несколько факторов. Это циркуляторные нарушения, связанные с дисбалансом вазоконстрикции и вазодилатации, системная воспалительная реакция, связанная с бактериальной транслокацией или явной бактериальной инфекцией, надпочечниковая недостаточность и сердечная недостаточность [3].

Портальная гипертензия и выброс провоспалительных медиаторов (ФНО- α , IL-6, IL-1 β) приводят к избыточной продукции эндотелием вен портальной системы локально действующих вазодилаторов, таких как оксид азота и простагландины [7, 8]. Это приводит к расширению сосудов брюшной полости, застою крови в расширенных венах, уменьшению эффективного объема циркулирующей крови и снижению сердечного выброса, что может накладываться на цирротическую кардиомиопатию. При этом для компенсации гемодинамических нарушений в свою очередь активируются ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и симпатическая нервная система [7, 3]. Данная реакция, которая должна сбалансировать вазодилатацию, не достигает своей цели в сосудах брюшной полости в связи с локальным избытком вазодилаторов, однако приводит к спазму сосудов почек и нарушению циркуляции крови в них. Снижению внутригломерулярного кровотока так же способствуют повышенное высвобождение вазопрессина и локальная секреция эндотелина, развивающиеся в ответ на снижение сердечного выброса [9].

Таким образом, дифференциальный диагноз между ГРС и структурными повреждениями почек остается сложной задачей. У пациентов с ЦП уровень креатинина плазмы подвержен влиянию ряда факторов, таких как снижение образования креатинина из креатина в мышцах из-за их истощения, повышение канальцевой секреции креатинина и гипербилирубинемия. Кроме того, объем диуреза,

который может быть использован в общей популяции, у пациентов с ЦП оказывается не репрезентативным из-за значительной задержки натрия, что так же сказывается на клиренсовых пробах [8, 10].

Учитывая все вышесказанное, представляется важным установление новых маркеров, способных помочь при проведении дифференциальной диагностики ГРС 2 типа при ЦП с ХБП. В связи с этим наше внимание привлек такой показатель, как фетальный гемоглобин (HbF).

Важной особенностью HbF, по сравнению с гемоглобином взрослого (HbA), является его особенность при развитии гипоксии более активно поглощать кислород и отдавать углекислый газ. HbF имеет важное значение в период внутриутробного развития плода. При родоразрешении его количество доходит до 80% от общего гемоглобина (Hb). Затем уровень HbF снижается, но небольшое количество продолжает синтезироваться, и в крови здорового взрослого его процентное содержание составляет от 0,61% до 2,9% от HbA [11, 12].

Ранее нами было показано, что в крови больных ЦП наблюдается повышение содержания HbF, в то время как у пациентов с ХБП, напротив, его снижение по сравнению со здоровыми лицами [11, 12]. Учитывая сложности ранней диагностики и прогнозирования развития ГРС у больных ЦП, было принято решение изучить его состояние у данной категории пациентов.

Цель исследования – установление возможных различий показателей HbF у пациентов со структурным повреждением ткани почек при ХБП и нарушениями функции почек, связанными с развитием ГРС 2 типа у больных ЦП.

Актуальность исследования: в доступной литературе не было найдено информации об определении уровня HbF у пациентов с ГРС, а также применения данного маркера для дифференциальной диагностики ГРС 2 типа с ХБП, что делает исследование актуальным.

Материалы и методы

Нами было обследовано 40 пациентов с ЦП 2, 3 класса тяжести по Child-Pugh без признаков повреждения почек, 21 пациент с ЦП и ГРС 2 типа, а так же 92 пациента с 3, 4, 5 степенями ХБП. В группу контроля вошли 43 практически здоровых донора соответствующего пола и возраста.

Все пациенты проходили лечение в терапевтическом или гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ Александромариинской областной клинической больницы г. Астрахани. Диагностика ХБП и ЦП с ГРС 2 типа осуществлялась на основании жалоб пациентов, их анамнеза, данных физического и лабораторно-инструментального обследования.

Диагноз ХБП, ЦП и ГРС устанавливался в соответствии с современными клиническими рекомендациями: клинические рекомендации Российской ассоциации нефрологов «Хроническая болезнь почек» [13], клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений [14], рекомендации EASL по клинической

практике ведения пациентов с декомпенсированным циррозом печени [5], рекомендации международного асцитического клуба (International Club of Ascites) [10].

У всех пациентов с ХБП, а так же у исследуемых из групп с ЦП и ЦП с ГРС 2 типа проводился количественный анализ HbF методом ракетного электрофореза в агаровом геле с додецилсульфатом натрия с использованием чистых препаратов HbF и авторских моноспецифических антисывороток к HbF, которые были получены в научной лаборатории кафедры биохимии Астраханского государственного медицинского университета.

Полученные нами данные накапливались, корректировались, систематизировались при помощи электронных таблиц программы Microsoft Office Excel 2010. Статистическая обработка данных осуществлялась посредством программы IBM SPSS Statistics 26.

Таблица 1
Сравнение параметров HbF г/л у больных ЦП с ГРС 2 типа, ЦП без ГРС и контрольной группой

Группа	Количество пациентов	Уровень HbF г/л		p
		Me [IQR]	min-max	
ЦП без ГРС	40	3,55 [3,0–4,1]	2,0–7,0	<0,001*
ЦП с ГРС 2 типа	21	3,7 [3,3–4,0]	2,9–4,1	p ₁₋₂ =0,499
Контроль	43	2,75 [2,665–2,835]	2,56–2,94	p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*

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

Таблица 2
Сравнение параметров HbF% у больных ЦП с ГРС 2 типа, ЦП без ГРС и контрольной группой

Группа	Количество пациентов	Уровень HbF%		p
		Me [IQR]	min-max	
ЦП без ГРС	40	3,05 [2,5–3,9]	1,7–6,3	<0,001*
ЦП с ГРС 2 типа	21	3,0 [2,8–3,6]	2,2–5,7	p ₁₋₂ =0,585
Контроль	43	1,9 [1,835–1,965]	1,78–2,05	p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*

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

Таблица 3
Сравнение параметров HbF г/л и HbF% у больных ЦП с ГРС 2 типа, ХБП и контрольной группой

Группа	Количество пациентов	Уровень HbF г/л		p
		Me [IQR]	min-max	
ХБП	92	1,01 [0,9–1,19]	0,44–1,66	<0,001*
ЦП с ГРС	21	3,7 [3,3–4,0]	2,9–4,1	p ₁₋₂ <0,001*
Контроль	43	2,75 [2,665–2,835]	2,56–2,94	p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,027*

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

Таблица 4
Сравнение параметров HbF г/л и HbF% у больных ЦП с ГРС 2 типа, ХБП и контрольной группой

Группа	Количество пациентов	Уровень HbF%		p
		Me [IQR]	min-max	
ХБП	92	1,12 [1,025–1,23]	0,77–1,52	<0,001*
ЦП с ГРС	21	3,0 [2,8–3,6]	2,2–5,7	p ₁₋₂ <0,001*
Контроль	43	1,9 [1,835–1,965]	1,78–2,05	p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,023*

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

Для сравнения независимых групп по количественному признаку, с условием распределения, отличного от нормального, применялся критерий Манна-Уитни для двух сравниваемых групп и критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони для множественных сравнений для трех и более.

Результаты и обсуждение

Нами были определены уровни HbF г/л и HbF% от общего гемоглобина в группе больных ЦП. С целью поиска различий по уровню данных параметров между пациентами с ЦП без ГРС и ЦП с ГРС 2 типа был проведен сравнительный анализ. Так же данные сравнивались с группой контроля (табл. 1 и 2).

При данном сравнении не была подтверждена статистически значимая разница между группами больных ЦП без ГРС и КГ. Так же было установлено, что отсутствуют статистически значимые различия между группами ЦП без ГРС и ЦП с ГРС 2 типа как в абсолютном, так и процентном отношении HbF к уровню Hb, что не позволяет использовать HbF в качестве диагностического маркера для выявления ГРС 2 типа при ЦП. Следовательно, ГРС 2 типа у больных ЦП, несмотря на развитие тяжелой патологии почек, не приводит к достоверным изменениям абсолютных и процентных параметров HbF, что можно объяснить его реакцией на нарастание тканевой гипоксии при ЦП [11].

В то же время проведенное нами сравнительное исследование параметров HbF у больных ЦП с ГРС 2 типа, у которых имелось снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² в течение более 3-х месяцев, с группой пациентов с ХБП с аналогичным понижением СКФ позволило выявить существенные различия (табл. 3, 4).

При этом сравнении было установлено статистически значимое различие по содержанию HbF в крови, как в абсолютных значениях, так и по отношению к общему гемоглобину у больных ЦП с ГРС 2 типа и ХБП. Так же подтверждена статистическая значимость различий между исследуемыми группами с группой контроля.

Заключение

Обнаруженные изменения позволяют использовать количественное определение уровня HbF при проведении дифференциальной диагностики органического повреждения почек, характерного для ХБП, от нарушения функции почек при ГРС 2 типа у больных ЦП.

О наличии у больного ХБП свидетельствует достоверное снижение параметров HbF по сравнению с нормой, в то время как при ЦП с ГРС 2 типа они превышают нормальные значения.

Список литературы / References

1. Bucsis T, Kronen E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterol. Report.* 2017; 5(2):127–137. DOI: 10.1093/gastro/gox009.
2. Pose E, Piano S, Juanola A, Ginès P. Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. *Gastroenterol.* 2024;166 (4):588–604. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.11.306.
3. Chanchaoentana W, Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand? *World J Gastroenterol.* 2019. 25(28):3684–3703. DOI: 10.3748/wjg.v25.i28.3684.
4. Piano S, Romano A, Di Pascoli M, Angeli P. Why and how to measure renal

- function in patients with liver disease. *Liver Int.* 2017. 37 Suppl 1:116–122. DOI: 10.1111/liv.13305.
5. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2018; 69(5):1207. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.009.
6. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology*; 2014; 60 (2):622–32. DOI: 10.1002/hep.26980.
7. Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, Davenport A. Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome. *Semin. Nephrol.* 2019; 39(1):17–30. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.002.
8. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J. Hepatol.* 2019; 71(4):811–822. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.002.
9. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2009; 361(13):1279–90. DOI: 10.1056/NEJMra0809139.
10. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim M. K., Parikh C. R. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J. Hepatol.* 2019. 71, 811–822. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002>.
11. Levitan B, Skvortsov V, Kasyanova T, Vozniuk M. The diagnostic role of fetal hemoglobin and blood oxygen saturation in chronic liver diseases. *Archiv euromedica.* 2021;11(4):77–78. <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2021/11/4.20>.
12. Вознюк М. А., Левитан Б. Н., Кривенцев Ю. А. Диагностическое значение фетального гемоглобина при хронической болезни почек. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2024;19(3):198–201. doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19045>
- Vozniuk MA., Levitan BN., Kriventsev Yu A. Diagnostic value of fetal hemoglobin in chronic kidney disease. *Medical News of North Caucasus.* 2024; 19 (3): 198–201. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19045>
13. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология* 021; 25 (5): 10–82. doi:10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2021;25(5):10–82. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-5-10-82
14. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С и соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии.* 2021;31(6):56–102. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102>.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(6):56–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102>
- Статья поступила / Received 18.11.2024
Получена после рецензирования / Revised 26.11.2024
Принята в печать / Accepted 09.12.2024

Сведения об авторах

Вознюк Максим Алексеевич, ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования. E-mail: tayson.91@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5902-6796

Левитан Болеслав Наумович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования. E-mail: boleev@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6725-8290

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань

Автор для переписки: Левитан Болеслав Наумович. E-mail: boleev@mail.ru

About authors

Vozniuk Maxim A., assistant at Dept of Faculty Therapy and Occupational Diseases with a Course of Postgraduate Education. E-mail: tayson.91@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5902-6796

Levitan Boleslav N., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy and Occupational Diseases with a Course of Postgraduate Education. E-mail: boleev@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6725-8290

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Corresponding author: Levitan Boleslav N. E-mail: boleev@mail.ru

Для цитирования: Вознюк М. А., Левитан Б. Н. Изменения показателей фетального гемоглобина в крови пациентов циррозом печени с гепаторенальным синдромом 2 типа и с хронической болезнью почек. *Медицинский алфавит.* 2024; [34]: 14–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-34-14-17>

For citation: Vozniuk M. A., Levitan B. N. Changes in fetal hemoglobin levels in patients with liver cirrhosis with type 2 hepatorenal syndrome and chronic kidney disease. *Medical alphabet.* 2024; [34]: 14–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-34-14-17>



DOI: 10.33667/2078-5631-2024-34-17-26

Клинические и организационные аспекты дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона: опыт городского центра воспалительных заболеваний кишечника

Ю. П. Успенский¹, С. В. Иванов^{1,2}, Ю. А. Фоминых^{1,2}, Е. П. Лыкова³, А. С. Панасюк³, К. В. Дикарев⁴, А. А. Гахраманова¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Санкт-Петербург

³СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург

⁴СПб ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение. Первичная диагностика язвенного колита и болезни Крона – воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) – достаточно трудна, требует комплексной оценки клинических и анамнестических данных, результатов илеколоноскопии с мультифокальной биопсией и в ряде случаев получения результатов визуализирующих методов диагностики.

Цель исследования: оценка продолжительности временного периода, требующегося для установления диагноза ВЗК, и оценка потенциальных последствий несвоевременного установления данного диагноза.