

УДК: 612.111.117.13: 547.698.4. 616.36- 002- 004

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕТАЛЬНОГО ГЕМОГЛОБИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

**Касьянова Т.Р., Левитан Б.Н., Кривенцев Ю.А., Никулина Д.М.**

*ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия»*

*Минздравсоцразвития России, Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru*

Проведено исследование уровня фетального гемоглобина у 55 больных хроническим гепатитом и 146 – циррозом печени. Увеличение концентрации фетального гемоглобина в первом случае наблюдалось у 48 человек, во втором – у 140. Средние значения данного показателя достоверно различаются как между группами больных с печеночной патологией, так и с контрольной группой. Отмечена зависимость уровня фетального гемоглобина от полового признака при циррозе печени, наличия проявлений портальной гипертензии, степени декомпенсации печеночного процесса.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, цирроз печени, фетальный гемоглобин, гипоксемия

## DIAGNOSTIC VALUE DETERMINATION FETAL HEMOGLOBIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS

**Kasyanova T.R., Levitan B.N., Kriventsev Y.A., Nikulina D.M.**

*Astrakhan State Medical Academy, Health Ministry of Russia, Astrakhan, e-mail: agma@astranet.ru*

A study of fetal hemoglobin levels in 55 patients with chronic hepatitis and 146 – cirrhosis of the liver. Increased concentrations of fetal hemoglobin in the first case was observed in 48 people in the second – at 140. The average values of this index vary significantly as between groups of patients with liver pathology and a control group. Marked dependence of the level of fetal hemoglobin by gender in liver cirrhosis, the presence of manifestations of portal hypertension, the degree of hepatic decompensation process.

**Keywords:** chronic hepatitis, liver cirrhosis, fetal hemoglobin, hypoxemia

Течение хронического гепатита (ХГ) и цирроза печени (ЦП) сопровождается развитием гипоксии различной степени выраженности [3]. Известно, что формирование хронической гипоксии характеризуется стойкими нарушениями окислительных процессов в тканях с последующим прогрессированием дистрофических процессов в различных тканях и органах и декомпенсацией функции жизненно важных органов, в том числе печени [1].

Изучение молекулярных механизмов гипоксии показало, что развитие в организме патологических процессов, сопровождающихся перестройкой интенсивности кроветворения и оксигенации тканей, характеризуется ростом гетерогенности гемоглобина [1, 6, 7]. Среди всех типов гемоглобина особый интерес представляет фетальный гемоглобин (HbF), который при одном и том же парциальном давлении более активно поглощает кислород и с большей готовностью отдает углекислоту, чем гемоглобин взрослого [1, 2, 6, 7]. В процессе эмбриогенеза содержание HbF в крови постепенно уменьшается параллельно увеличению количества взрослого гемоглобина (HbA1) и к моменту рождения составляет, по данным разных авторов, 50–80% [1, 2, 6, 9]. После рождения ребенка HbF продолжает убывать и к 2–3 году жизни составляет всего 1–1,5%, как и у взрослого. Количество HbF,

превышающее 1,5%, считается патологическим для взрослого человека и для детей старше 3 лет [6, 7, 8, 9].

Учитывая особенности данной фракции гемоглобина и его высокое сродство к кислороду, в последние годы активизировались работы, посвященные изучению роли HbF при хронических заболеваниях, протекающих с гипоксией [1, 2, 4, 5, 8]. В значительной степени это продиктовано усовершенствованием методов исследования HbF, преимущество среди которых отдается иммунохимическим тестам в связи с их высокой специфичностью и чувствительностью [6, 7]. При этом клинико-патогенетическое значение HbF у больных ХДЗП мало изучено, в связи с чем проведение подобного исследования является актуальным.

**Цель:** установить диагностическую значимость определения уровня HbF у больных ХГ и ЦП с учетом степени выраженности патологического процесса в печени и степени ее функциональной недостаточности.

### Материалы и методы исследования

Были обследованы 201 больной ХДЗП (106 мужчин и 95 женщин в возрасте от 30 до 66 лет), проходившие лечение в гастроэнтерологическом отделении ГУЗ Александрo-Мариинская областная клиническая больница г. Астрахани. Диагноз ХГ был установлен у 55 больных, ЦП – у 146. Группу контроля составили 50 практически здоровых доноров соответствующего возраста и пола.

Диагностика ХГ и ЦП осуществлялась на основании жалоб больных, анамнестических и клинических данных, результатов биохимических, иммунологических анализов, инструментальных методов обследования (УЗИ, биопсийная диагностика). У всех пациентов проводилось определение маркеров вирусов гепатита «В» и «С» методом иммуноферментного анализа и у части – полимеразной цепной реакции. Диагноз устанавливался в соответствии с существующими классификациями ХГ и ЦП.

У всех больных ЦП проведена комплексная оценка печеночно-клеточной недостаточности в соответствии с классификацией Child-Pugh. ЦП класса «А» имелся у 30 больных, класса «В» – у 91, класса «С» – у 25. В подавляющем большинстве случаев встречалась вирусная и смешанная этиология заболевания. Пациенты с явной бронхолегочной патологией, которая могла бы привести к вентиляционным нарушениям легких и гипоксемии, исключались из исследования.

НбF определялся по методике, разработанной на кафедре биохимии ГБОУ ВПО АГМА. Для количественного анализа НбF применялся способ ракетного электрофореза в агаровом геле с додецилсульфатом натрия (патент №2310204 от 10.11.2007) [7]. Авторами использовались чистые препараты НбF и моноспецифические антисыворотки к НбF, полученные самостоятельно и прошедшие строгий контроль чистоты и специфичности [1, 6, 7]. Описываемый способ был

успешно апробирован в научной лаборатории кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики Астраханской государственной медицинской академии в течение 2005–2009 гг.

Забор крови для исследования на НбF производили на 2-е сутки после поступления в стационар.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Для количественного сравнения признаков трех и более несвязанных групп использовались непараметрический критерий Крускала-Уоллиса (H), для двух выборок – параметрический критерий Стьюдента (*t*). Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты обследования и их обсуждение

Уровень НбF в контрольной группе составил  $1,53 \pm 0,06\%$ , что согласуется с литературными данными, при этом гендерные различия отсутствовали. В нашем исследовании превышение концентрации НбF более 1,5% выявлено у 48 больных ХГ и 140 – ЦП. Средние значения показателей НбF у больных ХГ, ЦП и лиц контрольной группы представлены в табл. 1.

Таблица 1

Средние показатели НбF у больных хроническим гепатитом и циррозом печени

Показатель	ХГ ( $n = 55$ )	ЦП ( $n = 146$ )	Контрольная группа ( $n = 50$ )
НбF (г\л)	$3,4 \pm 0,1^*$	$3,5 \pm 0,07^*$	$2,4 \pm 0,06$
Общий Нб (г\л)	$135,6 \pm 2,2^\wedge$	$119,0 \pm 2,68^\wedge$	$143 \pm 3,8$
Процент НбF от общего Нб	$2,5 \pm 0,08^{*\wedge}$	$3,07 \pm 0,07^{*\wedge}$	$1,53 \pm 0,06$

#### Примечания:

\* – достоверность различия показателей больных ХГ и ЦП с контрольной группой  $< 0,001$ ;  
 $^\wedge$  – достоверность различия показателей между больными ХГ и ЦП  $< 0,001$ .

Как следует из табл. 1, достоверные различия между средними показателями НбF в группах больных ХГ и ЦП в абсолютных цифрах отсутствовали. Для максимальной верификации полученных данных было проведено конвертирование количественных показателей НбF (г\л) в НбF (%) от общего гемоглобина. При анализе показателя НбF в % отношении с большой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ) были выявлены различия как с контрольной группой, так и между группами ХГ и ЦП. Это связано с существенной разницей в содержании общего Нб в сравниваемых группах, который в большей степени был снижен при ЦП и составил в среднем  $119,0 \pm 2,68$  г\л.

Сравнение средних показателей НбF у больных ХГ и ЦП в зависимости от этиологии заболевания (вирусная, алкогольная, смешанная) не выявило достоверных различий. Также достоверно незначимой оказалась разница средних параметров НбF в

зависимости от степени активности (I, II, III) ХГ и ЦП.

Интересными оказались результаты, полученные после сравнения значений НбF по половому признаку. Если у мужчин ( $n = 30$ ) и женщин ( $n = 25$ ) с ХГ достоверных различий найдено не было (НбF % соответственно  $2,4 \pm 0,11$  и  $2,5 \pm 0,13\%$ ) ( $p = 0,9$ ), то при ЦП они были обнаружены. Причем с высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ) содержание НбF % у мужчин ( $n = 76$ ) было ниже, чем у женщин ( $n = 70$ ) – соответственно  $2,8 \pm 0,09$  и  $3,35 \pm 0,1\%$ . При аналогичном сравнении в абсолютных цифрах достоверно значимых изменений не было обнаружено – соответственно  $3,32 \pm 0,06$  и  $3,7 \pm 0,09$  г\л.

Повышение средних значений показателей концентрации НбF % у женщин, по-видимому, можно объяснить более высокими компенсаторными возможностями женского организма, сохраняющимися, не-

смотря на развитие ЦП с его осложнениями и более тяжелым течением, чем при ХГ.

При сравнении средних параметров HbF у больных ЦП в соответствии с классами тяжести по Child-Pugh статистически достоверные различия были выявлены только между группами «А» и «С» в процентном соотношении ( $\lambda^2 = 8,01$ ,  $p = 0,01$ ), что объясняется прогрессированием хронической

гипоксии по мере нарастания печеночно-клеточной недостаточности.

Проводя настоящее исследование, нельзя было не учесть осложнения ЦП. В связи с этим больные были разделены по группам с наличием осложнений (варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП), асцит, гиперспленизм) и без них. Результаты исследования представлены в табл. 2.

**Таблица 2**

Показатели HbF в зависимости от наличия осложнений цирроза печени

Группа больных циррозом печени ( $n = 146$ )	Наличие осложнений		Отсутствие осложнений	
	HbF, г/л	HbF, %	HbF, г/л	HbF, %
ВРВП ( $n = 124$ )	$3,5 \pm 0,06$	$3,07 \pm 0,08$	$3,4 \pm 0,14$	$3,09 \pm 0,2$
Асцит ( $n = 64$ )	$3,5 \pm 0,09$	$3,3 \pm 0,12^*$	$3,4 \pm 0,07$	$2,9 \pm 0,09^*$
Гиперспленизм ( $n = 70$ )	$3,5 \pm 0,08$	$3,2 \pm 0,8^*$	$3,4 \pm 0,08$	$2,9 \pm 0,8^*$

**Примечание.** \* – достоверность различия показателей больных без осложнений и с осложнениями  $< 0,01$ .

Анализ полученных данных показал, что концентрация HbF была достоверно выше у больных ЦП с наличием асцита ( $t = 2,38$ ,  $p = 0,01$ ) и гиперспленизма ( $t = 2,4$ ,  $p = 0,01$ ), чем в группах пациентов без этих осложнений. Более высокие относительные цифры HbF у больных с гиперспленизмом, по-видимому, прежде всего, связаны со снижением у них уровня общего Hb, что характерно для данного осложнения и является прогностически неблагоприятным признаком.

С целью уточнения выраженности изменений уровня HbF при гиперспленизме разных степеней данная группа больных была разбита на подгруппы – I степень ( $n = 54$ ), II – ( $n = 16$ ). При этом различия между подгруппами не отличались достоверностью –  $p = 0,06$ .

Наличие или отсутствие ВРВП у пациентов с ЦП, как показало исследование, не влияло на уровень HbF.

Для решения вопроса – у кого же из больных ХДЗП в первую очередь встречаются высокие показатели HbF, мы выделили группу лиц с его концентрацией  $\geq 3\%$ . Было показано, что из 55 пациентов с ХГ таких оказалось 10 человек (4 мужчин и 6 женщин), 8 из них с умеренной и 2 – с высокой степенью активности патологического процесса в печени. У 4-х больных наблюдался выраженный холестатический синдром, у 3-х трансформация в ЦП. Только у двоих обследованных в анамнезе длительность заболевания до 1 года, у остальных от 5 до 8 лет.

Группа больных ЦП с HbF  $\geq 3\%$  была более многочисленной ( $n = 71$ ), ее составили 26 мужчин и 44 женщины. Высокая

активность патологического процесса была отмечена у 5 человек, выраженный холестатический синдром у – 15. У 47 больных имелся асцит, из них у 10 – тяжелый отечно-асцитический синдром, торпидный к диуретикам. Гиперспленизм различной степени выраженности отмечен у 40 пациентов, а ВРВП – у 60. Большая часть больных относилась к классу «В» по Child-Pugh ( $n = 60$ ), а 5 пациентов – к классу «С». Значения HbF в данной подгруппе варьировали от 3,9 до 4,6%.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у большинства больных ХДЗП наблюдается превышение нормальных значений HbF в крови, свидетельствующее о наличии у них хронической тканевой гипоксии. В большей степени такие изменения отмечены у больных ЦП с выраженными проявлениями портальной гипертензии. По нашему мнению, активация  $\gamma$ -гена фетального гемоглобина у данной категории больных и в первую очередь ЦП объясняется метаболическими нарушениями, связанными с эндотоксемией, когда затрагиваются процессы аэробного окисления, приводящие к развитию гипоксических состояний. С другой стороны, при ЦП с портальной гипертензией и нарушением печеночно-портального кровотока формируются порто-кавалльные анастомозы, а также внутрилегочные анастомозы и вазодилатации, которые могут приводить к усугублению гипоксии. Рост уровня HbF у таких больных объясним тем, что он, являясь хромопротеидом, эволюционно адаптированным к стабилизации тканевого газообмена в условиях хронической гипоксии с большим сродством к кислороду,

чем гемоглобин взрослого, реагирует на хроническую и именно тканевую гипоксию при патологии печени. Повышение концентрации НвF в эритроцитах происходит за счет развития приспособительных реакций эритрона в условиях гипоксии и связано с частичной дерепрессией  $\gamma$ -цепи глобина на фоне напряженного эритропоэза.

### Заключение

Использование в медицинской практике метода ракетного электрофореза в агаровом геле с додецилсульфатом натрия для количественного анализа НвF помогает выявить наличие хронической тканевой гипоксии у больных с патологией печени. Как показало данное исследование, частота встречаемости значений НвF, превышающих норму у взрослого человека, при ХДЗП достаточно велика. Причем величина изучаемого показателя в значительной степени зависит от пола пациента, выраженности проявлений синдрома портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности. Таким образом, определение уровня фетального гемоглобина у больных ХГ и ЦП позволит уточнить тяжесть заболевания и скорректировать лечение.

### Список литературы

1. Агапова А.Б. Клинико-диагностическое значение определения фетального гемоглобина у больных при некоторых заболеваниях, сопровождающихся гипоксией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Астрахань, 2003. – 22 с.
2. Бахмутова Л.А., Никулина Д.М., Кривенцев Ю.А. Клиническое значение изучения антенатальных типов гемоглобина для прогноза ранней адаптации у недоношенных

новорожденных детей // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т.8, №2. – С. 120–122.

3. Гарбузенко Д.В. Портопульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени // Пульмонология. – 2006. – №1. – С. 103–106.

4. Дьякова О.Н., Агапова А.Б., Панова Т.Н. Фетальный гемоглобин у больных хронической ишемической болезнью сердца // Естественные науки. – 2003. – № 7. – С. 42–45.

5. Корноухова И.Ю., Никулина Д.М., Агапова А.Б. Структурно-функциональные особенности эритроцитов и состояние системы гемоглобина у больных бронхиальной астмой // Европейский конгресс по астме: тезисы научных трудов. (Москва, 20-25 мая 2001 г.). – М., 2001. – Т. 2, №1. – С. 135.

6. Кривенцев Ю.А., Никулина Д.М. Строение и биологическая роль белков гемоглобинового профиля: учеб. пособие для вузов. – Астрахань: Изд-во Астр. мед. академии, 2007. – 100 с.

7. Кривенцев Ю.А., Никулина Д.М., Бисалиева Р.А. Способ количественного определения фетального гемоглобина человека // Патент России № 2310204. 2007. Бюл. № 31.

8. Никулина Д.М., Кривенцев Ю.А., Заклякова Л.В. Иммунохимический тест на антенатальные гемоглобины в гематологии // Астраханский медицинский журнал: тезисы материалов 6-й междунар. конф. «Достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины». (Астрахань-Москва, 19–24 мая 2008 г.) – Астрахань, 2008. – Т. 3, №3. – С. 106–110.

9. <http://mewo.ru/tumb/14/52> (дата обращения 20.07.2011).

### Рецензенты:

Астахин А.В., д.м.н., профессор, зам. глав. врача по клинико-экспертной работе ГОУ «Александро-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань;

Эсаулова Т.А., д.м.н., доцент, зав. терапевтической службой НУЗ «Медико-санитарная часть», г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 29.08.2011.