

© Коллектив авторов, 2024
УДК 616.61-036.12:616.155.16
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19045>
ISSN – 2073-8137

Диагностическое значение фетального гемоглобина при хронической болезни почек

М. А. Вознюк, Б. Н. Левитан, Ю. А. Кривенцев

Астраханский государственный медицинский университет, Российская Федерация

Diagnostic value of fetal hemoglobin in chronic kidney disease

Vozniuk M. A., Levitan B. N., Kriventsev Yu. A.

Astrakhan State Medical University, Russian Federation

С целью разработки новых подходов к ранней диагностике хронической болезни почек было проведено количественное исследование концентрации фетального гемоглобина у 110 пациентов с данным заболеванием. Уровень фетального гемоглобина определялся посредством метода ракетного электрофореза в агаровом геле с додецилсульфатом натрия. Показатели фетального гемоглобина были статистически значимо ниже у пациентов с хронической болезнью почек по сравнению с группой контроля. Наиболее низкие значения фетального гемоглобина определялись в подгруппе пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии. При хроническом гломерулонефрите по сравнению с хроническим пиелонефритом выявлено достоверно более низкое процентное содержание фетального гемоглобина в крови. Результаты исследования открывают новые диагностические возможности у больных хронической болезнью почек.

Ключевые слова: фетальный гемоглобин, хроническая болезнь почек, хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит

In order to develop new approaches to the early diagnosis of chronic kidney disease, a quantitative study of fetal hemoglobin concentration in 110 patients with this disease was conducted. Fetal hemoglobin levels were determined using sodium dodecyl sulfate agar gel rocket electrophoresis. Fetal hemoglobin levels were statistically significantly lower in patients with chronic kidney disease compared to the control group. The lowest fetal hemoglobin values were determined in the subgroup of patients with stage 5 chronic kidney disease. In chronic glomerulonephritis, compared with chronic pyelonephritis, a significantly lower percentage of fetal hemoglobin in the blood was revealed. The results of the study open up new diagnostic possibilities in patients with chronic kidney disease.

Keywords: fetal hemoglobin, chronic kidney disease, chronic glomerulonephritis, chronic pyelonephritis

Для цитирования: 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>

For citation: Vozniuk M. A., Levitan B. N., Kriventsev Yu. A. Diagnostic value of fetal hemoglobin in chronic kidney disease. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(3):198-201. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19045> (In Russ.)

ДИ – доверительный интервал
КГ – контрольная группа
Ме – медиана
рСКФ – расчётная скорость клубочковой фильтрации
ХБП – хроническая болезнь почек
ЭПО – эритропоэтин
CKD EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRP – С-реактивный белок

Hb – общий гемоглобин
HbA – гемоглобин взрослого
HbF – фетальный гемоглобин
IFN- γ – интерферон- γ
IL – интерлейкин
IQR – интерквартильный размах
TNF- α – фактор некроза опухоли α

В настоящее время широкое распространение в научном сообществе получила теория тканевой гипоксии как одного из факторов патогенеза хронических заболеваний внутренних органов [1–3].

Было установлено, что в условиях тканевой гипоксии при ряде заболеваний, таких как хроническая болезнь печени, хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца [4, 5], миело-пролиферативные заболевания [6], сахарный диабет [7] и др., в крови повышается содержание фетально-

го гемоглобина (HbF). Это, по мнению авторов, свидетельствует о возможности его использования при проведении диагностики тканевой гипоксии [4, 5, 8].

Важной особенностью HbF по сравнению с гемоглобином взрослого (HbA) является его способность при развитии гипоксии более активно поглощать кислород и отдавать углекислый газ. Это имеет важное значение в условиях внутриутробного развития плода. Так, на момент родоразрешения его содержание в крови составляет около 80 % от общего гемоглобина (Hb). В дальнейшем уровень HbF резко снижается,

но в незначительном количестве продолжает синтезироваться, и у взрослых его содержание в крови составляет от 0,61 % до 2,9 % от HbA, а в абсолютных значениях – от 2,4 до 6,5 г/л [6–9].

Учитывая отсутствие в доступной литературе данных о содержании HbF в крови и о частом развитии анемии при хронической болезни почек (ХБП), представляет интерес установление его параметров при данной патологии.

Цель исследования: усовершенствование ранней диагностики ХБП на основе анализа результатов количественного исследования в крови фетального гемоглобина.

Материал и методы. Обследовано 110 пациентов с диагнозом ХБП (49 мужчин и 61 женщина в возрасте от 21 до 80 лет), находившихся на лечении в терапевтическом отделении Александрo-Мариинской областной клинической больницы г. Астрахани. Контрольная группа (КГ) представлена 43 практически здоровыми дoнорами соответствующего пола и возраста.

Диагноз ХБП устанавливался в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Специальное лабораторное обследование пациентов с ХБП, а также лиц КГ включало количественное определение концентрации HbF в цельной крови с помощью разработанного нами ранее метода ракетного электрофореза в агаровом геле с додецилсульфатом натрия (патент № 2310204 от 10.11.2007).

Результаты количественного определения концентрации HbF у лиц основной и контрольной групп систематизировались при помощи электронных таблиц программы Excel 2010 (Microsoft, США). Статистическая обработка данных осуществлялась посредством программы SPSS Statistics 26 (IBM, США).

Для сравнения независимых групп по количественному признаку, имеющему нормальное распределение, использовались t-критерий Уэлча или t-критерий Стьюдента для двух групп. При распределении, отличном от нормального, применялись критерий Манна – Уитни для двух сравниваемых групп и критерий Краскела – Уоллиса для трех и более. Для определения корреляционных связей результатов исследования, распределение которых было отлично от нормального, использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки зависимости одного показателя от другого использовался метод линейной регрессии.

Результаты и обсуждение. При сравнении полученных данных в группе пациентов с хронической болезнью почек и контрольной группы были получены следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1
Сравнение средних значений показателей Hb, HbF г/л и HbF % у пациентов с хронической болезнью почек и контрольной группы

Показатель	Me [IQR]		p
	ХБП (n=110)	контроль (n=43)	
Уровень Hb, г/л	94 [81–114]	145 [135,5–154,5]	<0,001*
Уровень HbF, г/л	1,06 [0,9–1,26]	2,75 [2,665–2,835]	<0,001*
Уровень HbF, %	1,1 [1,01–1,23]	1,9 [1,835–1,965]	<0,001*

* Различия показателей статистически значимы.

Медиана концентрации HbF в группе пациентов с хронической болезнью почек составила 1,06 [0,94–

1,26] г/л против 2,75 [2,665–2,835] г/л в КГ (p<0,001). Концентрация Hb при этом также была достоверно (p<0,001) снижена – соответственно 94 [81–114] г/л против 145 [135,5–154,5] г/л.

Для более точной характеристики изменений количественного состава гемоглобинов был изучен показатель HbF (%), для чего абсолютные значения HbF переводили в процентные по отношению к Hb. При сравнении показателя HbF (%) у пациентов с ХБП и лиц КГ были выявлены статистически значимые различия (p<0,001) с достоверно более низкими значениями при хронической болезни почек, соответственно 1,1 [1,01–1,23] % против 1,9 [1,835–1,965] % в контрольной группе.

Было проведено сравнение показателей HbF в зависимости от стадии ХБП. Согласно данным литературы при ХБП 1-й и 2-й стадий часто отсутствуют специфические симптомы со стороны почек и диагностика заболевания оказывается затруднительной [10]. В связи с этим было решено объединить показатели HbF, полученные у лиц из данных групп. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2
Сравнение средних значений показателей HbF (г/л) в зависимости от стадии хронической болезни почек

Группа	Количество пациентов	Уровень HbF, г/л		p
		Me [IQR]	min–max	
ХБП 1, 2	18	1,375 [1,12–1,55]	0,94–1,8	<0,001* p _{1, 2–3} =0,621 p _{1, 2–4} =0,028* p _{1, 2–5} <0,001* p _{3–4} =0,225 p _{3–5} <0,001* p _{4–5} =0,240
ХБП 3	13	1,24 [1,2–1,33]	0,9–1,66	
ХБП 4	19	1,06 [0,975–1,22]	0,79–1,49	
ХБП 5	60	0,97 [0,86–1,08]	0,44–1,33	

* Различия показателей статистически значимы.

При сравнении полученных значений HbF (г/л) в зависимости от стадии ХБП было установлено, что средние значения HbF в группах ХБП 1–2 и ХБП 3 со статистической значимостью отличались от группы пациентов с ХБП 5 (p_{1, 2–5}<0,001 и p_{3–5}<0,001). При этом в целом наблюдалось снижение данного показателя при прогрессировании ХБП от 1-й стадии к 5-й.

Сравнение показателей HbF (%) в соответствии со стадией ХБП представлено на рисунке 1.

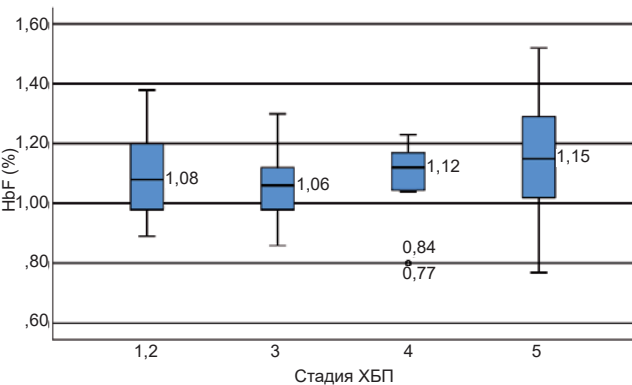


Рис. 1. Сравнение процентного содержания HbF от Hb в зависимости от стадии хронической болезни почек

Как следует из рисунка 1, у больных ХБП отсутствовали статистически значимые различия показате-

теля HbF (%) в зависимости от стадии заболевания ($p=0,266$). Отмечалась некоторая тенденция к увеличению процентного содержания HbF у пациентов с ХБП 5, однако большой разброс показателей нивелировал значимость данной тенденции.

Корреляционный анализ уровня HbF (г/л) и значений расчётной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), проведенный по формуле CKD EPI, позволил установить статистически значимую связь ($p<0,001$), которая имела прямой характер и была заметной тесноты по шкале Чеддока ($p=0,643$).

При оценке зависимости рСКФ по CKD EPI от HbF (г/л) было получено следующее регрессионное уравнение (1):

$$Y_{rGFR} = -60,14 + 80,615X_{HbFgl}, \quad (1)$$

где Y_{rGFR} – скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м²; X_{HbFgl} – уровень HbF (г/л). Регрессионная модель (1) объясняла 40,2 % дисперсии скорости клубочковой фильтрации.

Исходя из коэффициента регрессии, снижение уровня HbF на 0,1 г/л сопровождалось снижением рСКФ на 8,062 мл/мин/1,73 м².

На рисунке 2 изображен график регрессионной функции описанной модели.

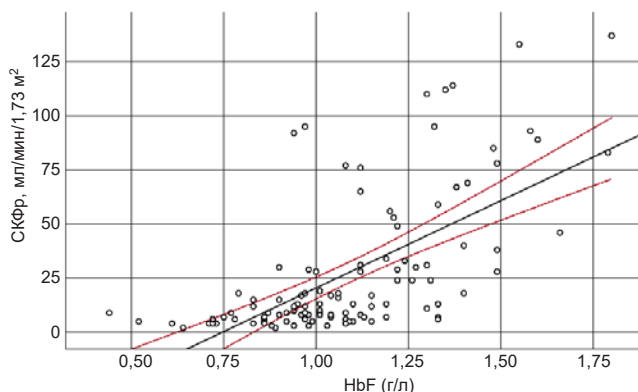


Рис. 2. График регрессионной функции зависимости расчетной скорости клубочковой фильтрации от уровня HbF (г/л)

При сравнении содержания HbF в зависимости от этиологии ХБП: гломерулонефрит, пиелонефрит – не учитывались редкие случаи комбинации этих заболеваний у пяти пациентов и другие редкие этиологические факторы, встретившиеся у двух пациентов. Статистический анализ позволил выявить следующие результаты.

В группе пациентов с хроническим пиелонефритом ($n=78$) среднее значение HbF (%) было выше, чем у пациентов с гломерулонефритом ($n=25$), и составило соответственно $1,15 \pm 0,17$ % (95 % ДИ: 1,12–1,19) и $1,04 \pm 0,14$ % (95 % ДИ: 0,98–1,09). При сравнении показателей HbF (%) с помощью t -критерия Стьюдента были установлены статистически значимые различия ($p=0,002$). При этом анализ абсолютных значений HbF, представленный на рисунке 3, статистически значимых различий не показал ($p=0,392$).

Известно, что снижение микроциркуляции на тканевом уровне, накопление внеклеточного матрикса в паравасальных пространствах, приводящие к нарушению доставки кислорода к тканям, через ряд промежуточных механизмов могут способствовать стимуляции продукции HbF и увеличению его абсолютного и процентного содержания в крови [11].

Подобные патогенетические механизмы, приводящие к тканевой гипоксии, по данным литературы,

наблюдаются в патогенезе ХБП, что предполагает высокую вероятность аналогичного повышения HbF в крови пациентов с данной патологией [12, 13].

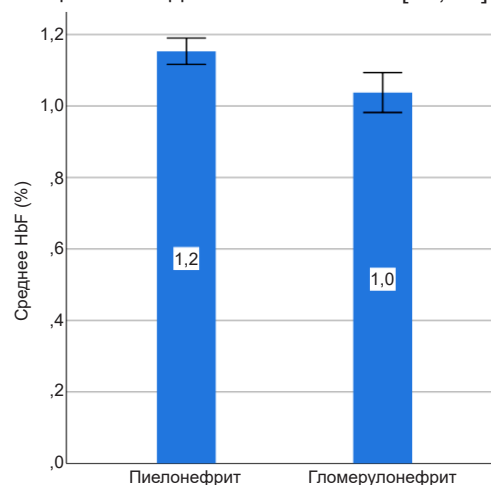


Рис. 3. Сравнение показателей HbF (%) при разной этиологии хронической болезни почек

В то же время представленные нами данные, напротив, свидетельствуют о снижении значений HbF у пациентов с ХБП, несмотря на присутствие фактора тканевой гипоксии, а также достоверное уменьшение уровня HbF при снижении СКФ. Это может объясняться множеством факторов. Наибольшую значимость среди них, вероятно, имеют снижение уровня эритропоэтина (ЭПО), нарушение чувствительности к ЭПО, а также абсолютный и относительный дефицит железа в организме пациентов с ХБП.

Так, доказанным является факт определяющей роли ЭПО в гемопоэзе эритроцитарного роста и синтезе Hb [14, 15]. При ХБП происходит повреждение клеток, ответственных за синтез ЭПО, что приводит к постепенному снижению уровней Hb и, вероятно, HbF, особенно на поздних стадиях болезни [16].

У пациентов с ХБП ослабление почечного клиренса приводит к накоплению гепсидина – ключевого регулятора обмена железа в организме. Имеются данные, что с его повышением связан функциональный дефицит железа при ХБП, а также наличие анемии у недиализных больных ХБП с достаточными запасами железа [17].

Несмотря на важный вклад ЭПО в процесс эритропоэза, было показано, что приблизительно 10 % пациентов с ХБП и анемией не отвечают на терапию препаратами ЭПО. Это связывают с нарушением чувствительности костного мозга к стимуляции ЭПО, вызванной повышенным уровнем воспалительных медиаторов, таких как CRP, IL-1, IL-6, IL-8, IFN- γ и TNF- α [18]. Парадоксально, но при ХБП уровень гепсидина повышается с активацией воспалительных цитокинов, в то время как неэффективный эритропоэз подавляет транскрипцию гепсидина. Эти механизмы могут объяснить эритропоэтин-резистентную анемию [19].

Имеются данные, что более высокий уровень IL-6 и IL-8 выявлен у пациентов с ХБП, этиологическим фактором которой был хронический гломерулонефрит, по сравнению с ХБП, вызванной пиелонефритом [20]. Вероятно, это может объяснить более выраженное снижение уровня HbF у пациентов с гломерулонефритом по сравнению с пиелонефритом, обнаруженное в ходе настоящего исследования.

Заключение. Выявление пониженного содержания в крови HbF по сравнению с референсными значениями может быть использовано в качестве одного из предикторов ХБП. Прогрессивное снижение уровня HbF, прямо коррелирующее с уменьшением скорости клубочковой фильтрации, отражает степень поражения почечной паренхимы. Снижение процентного содержания HbF по отношению к Hb свидетель-

ствует о более существенном влиянии повреждения почек на синтез фетального гемоглобина по сравнению с продукцией общего гемоглобина. У пациентов с гломерулонефритом наблюдается более выраженная супрессия синтеза HbF по сравнению с больными пиелонефритом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Piera-Velazquez S., Mendoza F. A., Jimenez S. A. Endothelial to Mesenchymal Transition (EndoMT) in the Pathogenesis of Human Fibrotic Diseases. *J. Clin. Med.* 2016;5(4):45. <https://doi.org/10.3390/jcm5040045>
2. Wei Y., Giunta S., Xia S. Hypoxia in Aging and Aging-Related Diseases: Mechanism and Therapeutic Strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(15):8165. <https://doi.org/10.3390/ijms23158165>
3. Singhal R., Shah Y. M. Oxygen battle in the gut: Hypoxia and hypoxia-inducible factors in metabolic and inflammatory responses in the intestine. *J. Biol. Chem.* 2020;295(30):10493-10505. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.011188>
4. 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>
5. Левитан Б. Н., Касьянова Т. Р., Титаренко Ю. Б. Значение фетального гемоглобина для диагностики тканевой гипоксии при хронических гепатитах и циррозах печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2016;11(3):466-467. [Levitan B. N., Kasyanova T. R., Titarenko Yu. B. Significance for diagnostics fetal hemoglobin tissue hypoxia in chronic hepatitis and liver cirrhosis *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus.* 2016;11(3):466-467. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11106>
6. Кривенцев Ю. А., Бисалиева Р. А., Никулина Д. М. Оценка диагностической значимости тестов на антенатальные компоненты гемоглобинового спектра. *Астраханский медицинский журнал.* 2015;10(1):62-68. [Kriventsev Yu. A., Bisaliev R. A., Nikulina D. M. Assessment of the diagnostic significance of tests for antenatal hemoglobin components. *Astrahanskij medicinskij zhurnal. – Astrakhan Medical Journal.* 2015;10(1):62-68. (In Russ.)].
7. Choi J. W., Lee M. H., Fujii T. Association between Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Fetal Hemoglobin Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomed. Res. Int.* 2021;8383875. <https://doi.org/10.1155/2021/8383875>
8. Шамратова В. Г., Исаева Е. Е., Усманова С. Р. Фетальный гемоглобин – маркер кислородного дефицита клеток при гиподинамии. *Вестник Башкирского университета.* 2015;20(1):101-104. [Shamratova V. G., Isaeva E. E., Usmanova S. R. Fetal hemoglobin is a marker of oxygen deficiency of cells during physical inactivity. *Vestnik Bashkirskogo universiteta. – Bulletin of Bashkir University.* 2015.20(1):101-104. (In Russ.)].
9. Thein S. L., Menzel S. Discovering the genetics underlying foetal haemoglobin production in adults. *Br. J. Haematol.* 2009;145(4):455-467. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07650.x>
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):117-314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
11. Munoz C. J., Lucas A., Williams A. T., Cabrales P. A. Review on Microvascular Hemodynamics: The Control of Blood Flow Distribution and Tissue Oxygenation. *Crit. Care Clin.* 2020;36(2):293-305. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.011>
12. Prommer H. U., Maurer J., von Websky K., Freise C., Sommer K. [et al.]. Chronic kidney disease induces a systemic microangiopathy, tissue hypoxia and dysfunctional angiogenesis. *Sci. Rep.* 2018;8(1):5317. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23663-1>
13. Evans R. G., Smith D. W., Lee C. J., Ngo J. P., Gardiner B. S. What Makes the Kidney Susceptible to Hypoxia? *Anat. Rec. (Hoboken).* 2020;303(10):2544-2552. <https://doi.org/10.1002/ar.24260>
14. Tsiftoglou A. S. Erythropoietin (EPO) as a Key Regulator of Erythropoiesis, Bone Remodeling and Endothelial Transdifferentiation of Multipotent Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Implications in Regenerative Medicine. *Cells.* 2021;10(8):2140. <https://doi.org/10.3390/cells10082140>
15. Eisele A. S., Cosgrove J., Magniez A., Tufenf E., Beuto T. [et al.]. Erythropoietin directly affects single hematopoietic stem cell differentiation after transplantation. *BioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.20.050146>
16. Hanna R. M., Streja E., Kalantar-Zadeh K. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. *Adv. Ther.* 2021;38(1):52-75. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01524-6>
17. Agarwal A. K., Yee J. Hepcidin. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2019;26(4):298-305. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.04.005>
18. Yugavathy N., Abdullah B. M., Lim S. K., Gafor A. H. B., Wong M. G. [et al.]. Precision Medicine in Erythropoietin Deficiency and Treatment Resistance: A Novel Approach to Management of Anaemia in Chronic Kidney Disease. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023;45(8):6550-6563. <https://doi.org/10.3390/cimb45080413>
19. Guedes M., Muenz D. G., Zee J., Bieber B., Stengel B. [et al.]. Serum biomarkers of iron stores are associated with increased risk of all-cause mortality and cardiovascular events in nondialysis CKD patients, with or without anemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021;32(8):2020-2030. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020101531>
20. Sertic J., Slavicek J., Bozina N., Malenica B., Kes P., Reiner Z. Cytokines and growth factors in mostly atherosclerotic patients on hemodialysis determined by biochip array technology. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007;45(10):1347-1352. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.321>

Поступила 13.06.2024

Сведения об авторах:

Вознюк Максим Алексеевич, ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования;
тел.: +79648832300; e-mail: tayson.91@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5902-6796>

Левитан Болеслав Наумович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой;
тел.: +79086169185; e-mail: boleev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6725-8290>

Кривенцев Юрий Алексеевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологической химии;
тел.: +79171935641; e-mail: rabbit1630@mail.ru