

Синдром перегрузки железом (СПЖ) при хронических заболеваниях печени



Причины синдрома перегрузки железом (СПЖ)

Наследственный ГХ	Приобретенный СПЖ
<ul style="list-style-type: none">• Обусловленный мутацией гена HFE – тип 1 (C282Y, C282Y/H63D)• Не обусловленный мутацией гена HFE:<ul style="list-style-type: none">Ювенильный ГХ – тип 2Мутации TFR2 – тип 3Мутации гена ферропортина- тип 4Мутации гена ферритина - тип 5ГХ Соломоновых островов - тип 6АцерулоплазминемияНаследствен. атрансферринемияНеонатальный СПЖ	<ul style="list-style-type: none">• Гемолитические анемии• Гемотрансфузии и парентеральное введение препаратов железа• Избыточное употребление железа• Гепатит С• Алкогольная болезнь печени• Поздняя кожная порфирия• СПЖ при портокавальном шунтировании крови• Дисметаболический СПЖ при ЦЖБП

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ СПЖ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

- **Диагностика СПЖ необходима при всех хронических заболеваниях печени**, прежде всего вирусном гепатите С (т.к. усиливает риск ЦП, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), снижает эффективность противовирусной терапии), гепатите В (риск ЦП, возможность ко-инфекции HDV), НЖБП (риск ЦП, ГЦК, усугубление ИР, СД), алкогольной болезни печени (риск ЦП, ГЦК).
- **Необходимо определять: ферритин, трансферрин, сывороточное железо (СЖ), ОЖСС, насыщение трансферрина железом (НТЖ) = $\text{СЖ} / \text{ОЖСС} \times 100\%$ или $\text{СЖ} / \text{трансферрин} \times 3,9$.**
- Уровень СЖ очень variabelен и не может служить критерием диагностики. Самый информативный показатель статуса железа – НТЖ.
- **При гиперферритинемии требуется исключить острое воспаление** (СРБ, фибриноген, гамма-глобулин, церулоплазмин, лейкоцитоз, СОЭ, прокальцитонин и др.), **цитоллиз** (АЛТ, АСТ), **опухолевый процесс**. В этих случаях, как правило, НТЖ в норме.
- **НТЖ требуется оценивать с учетом уровня трансферрина**, т.к. при снижении трансферрина (при печеночно-клеточной недостаточности, остром воспалении) может быть «ложновысокие» показатели НТЖ.
- **Дисметаболический синдром перегрузки железом при НЖБП (критерии диагностики):**
 1. Наличие 2 и более компонентов метаболического синдрома
 2. Гиперферритинемия при N или слегка повышенном НТЖ
 3. Наличие стеатоза печени
 4. Легкое или умеренное повышение содержания железа в печени (при гепатобиопсии или МРТ)
 5. Дополнительным маркером СПЖ при НЖБП может служить гиперурикемия и/или повышение суточной экскреции мочевой кислоты.
- **Показания для генетического анализа на наследственный гемохроматоз (НГ):** НТЖ более 45%, ферритин более 300 нг/мл у мужчин, 200 – у женщин
- **Десфераловая проба** (в/м введение 500 мг десферала) проводится для дифференциальной диагностики СПЖ и НГ. В случае НГ определяется увеличение суточной экскреции железа с мочой до 18-27 мкмоль/сут (1-1,5 мг/сут.).
- **Биопсия печени с окраской на гемосидерин (по Перлсу)** рекомендуется лицам с повышением уровня ферритина более 1000 мг/л и гепатомегалией, для дифференциального диагноза с НГ. При этом, важно **определение печеночного индекса железа (НИ) = $\text{Fe в печени} / \text{возраст}$** . В случае НГ данный индекс – более 1,9

Дифференциальный диагноз нарушений обмена железа

	НТЖ	Ферритин	Трансфер- рин	Железо сыворо- точное	ОЖСС	Гепсидин
Гемохроматоз	↑↑↑	↑↑↑	N / ↑	↑	↓	↓
Хронический гепатит С	↑	↑↑	N	N / ↑	N	↓
НЖБП	N / ↑	↑↑	N	N, реже ↑	N	↑
АЖБП	↑	↑↑	N	↑	N	↓
Железодефицит- ная анемия	↓↓	↓↓	↑↑	↓↓	↑↑	↓
Анемия хронического воспаления	N / ↓	↑↑	N / ↓	N / ↓	↓	↑

Дифференциальный диагноз

Первичный гемохроматоз	Вторичный СПЖ при НЖБП
Причина	
Генетический дефект – повышение всасывания Fe и поступления его в клетки	ИР, гликирование трансферрина, повышение синтеза трансферриновых рецепторов, ферритина, гепсидина
Клинические признаки	
Поражение печени, ПЖ, сердца, суставов, эндокринных желез, меланодермия	Преимущественно поражение печени. Признаки МС: ожирение, АГ
Лабораторные особенности	
↑ ферритина , ↑ НТЖ , ↓ гепсидина Выявление мутаций HFE (+) Десфераловый тест	– ферритина, (N или ↑ НТЖ) ↑ гепсидина – мочевой кислоты – триглицеридов, ХС, ЛПНП, ЛПОНП – глюкоза, инсулин
Морфологические особенности	
Накопление железа в гепатоцитах. НП более 1.9.	Накопление железа макрофагах, гепатоцитах. НП менее 1.9.

Дифференциальный диагноз

Первичный гемохроматоз

Вторичный СПЖ при АБП

Причина

Генетический дефект – повышение всасывания Fe и поступления его в клетки

Избыточное поступление железа с пищей, стимулирование всасывания железа и мобилизация железа из ферритина под действием этанола, нарушение работы трансферрина

Клинические признаки

Поражение печени, ПЖ, сердца, суставов, эндокринных желез, кожи

Преимущественно поражение печени. Алкогольные стигмы

Лабораторные особенности

↑ ферритина , ↑ НТЖ , ↓ гепсидина
Выявление мутаций HFE
(+) Десфераловый тест

– ферритина, (N или ↑ НТЖ)
↓ гепсидина
– углеводдефицитный трансферрин

Морфологические особенности

Накопление железа в гепатоцитах.
НII более 1,9.
ФП без выраженного воспаления

Накопление железа макрофагах, гепатоцитах. НII менее 1,9.
Тельца Медлори

Дифференциальный диагноз

Первичный гемохроматоз	Вторичный СПЖ при HCV
------------------------	-----------------------

Причина

Генетический дефект – повышение всасывания Fe	Снижение синтеза гепсидина, с повышением активности ферропортина, гиперспленизм, ЖГ
---	---

Клинические признаки

Поражение печени, ПЖ, сердца, суставов, эндокринных желез, меланодермия	Преимущественно поражение печени. Реже - системные проявления
---	---

Лабораторные особенности

Повышение уровня ферритина и сатурации трансферрина Выявление мутаций C282Y/C282Y или C282Y/H63D	Более выражен синдром цитолиза, ПКН
---	-------------------------------------

Морфологические особенности

Накопление железа в гепатоцитах, ФП без выраженного воспаления	Накопление железа макрофагах, гепатоцитах. выражено воспаление
--	--

Алгоритм диагностики и лечения СПЖ при ХЗП

Определение СФ и НТЖ

$$\text{НТЖ} = \text{СЖ} / \text{ОЖСС} \times 100$$

СФ-сывороточный ферритин
НТЖ-насыщение трансферина Fe

СФ 250-500
НТЖ < 45

СФ 500-1000
НТЖ < 45

СФ 500-1000
НТЖ ≥ 45

СФ > 1000
НТЖ > 45

Исключение острого воспаления (СРБ, СОЭ, Z) онкологии, цитолиза, некроза

Генетический анализ мутаций HFE

Десфераловый тест

Биопсия печени
p-ция Перлса, ПИЖ
или МРТ режим T2

<18 мкмоль/л
<1 мг/сут.

18-27
1-1,5

>27 мкмоль/л
>1,5 мг/сут.

p-ция Перлса+
ПИЖ<1,9

p-ция Перлса-
ПИЖ>1,9

Контроль СФ и
НТЖ ч/з 6 мес.

Генетика на минорные
мутации

Лечение основного
заболевания
Диета с ограничением Fe

Вторичный СПЖ

Гемохроматоз

Гемохроматоз

Диета с ограничением Fe до 8-10 мг/сут., исключение алкоголя
Флеботомия по 300-500 мл/неделю до ферритина менее 50-100
Антиоксиданты, Хелаторы (эксиджад)

ПИЖ-печеночный индекс железа

* При исключении др. причин гиперферритинемии у мужчин <40 лет и фертильных женщин

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА СПЖ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

1. ДИЕТА с ограничением железа до 8-10 мг/сут., исключение алкоголя

2. ФЛЕБОТОМИИ -основной метод лечения

Показания для флеботомии:

- Клинически манифестный гемохроматоз
- Бессимптомное повышение ферритина более 200 мкг/л у женщин и более 300 мкг/л у мужчин и женщин в постменопаузе или более 500 мкг/л у мужчин моложе 40 лет и у женщин до наступления менопаузы
- Насыщение трансферрина железом (НТЖ) более 45%
- При НЖБП – дополнительное показание: НТЖ более 30-45% в сочетании с гиперурикемией, повышенной суточной экскрецией мочевой кислоты, гипергликемией

Противопоказания:

- Анемия средней и тяжелой степени
- Гипоальбуминемия
- Поражение сердца с застойной СН
- Гипотония
- Непереносимость процедуры

Схема лечения флеботомиями:

- До 350-500 мл крови 1 раз в неделю (первый сеанс и у пожилых - 250 мл), с обязательной гидратацией до и после процедуры (внутривенное ведение 400 мл раствора реополиглюкина, Рингера, физиологического раствора)
- Эксфузия 500 мл крови соответствует 250 мг железа (30 нг/мл ферритина)
- Контроль гематокрита перед флеботомией. Снижение гематокрита после каждого сеанса должно быть не более 20%
- Флеботомии регулярно проводятся до достижения уровня ферритина ≤ 50 мкг/л и процента насыщения трансферрина железом $\leq 30\%$.
- При достижении целевого уровня показателей железа - флеботомии проводятся 4–6 раз в год до поддержания уровня ферритина 50 мкг/л.

3. При противопоказаниях к флеботомии – ХЕЛАТОРЫ (деферазирокс или оксиджад 500 мг 1 раз в день натощак за 30 минут до еды (дозировка 10-20-40 мг/кг) - при гемохроматозе, резко выраженной гиперферретинемии (более 1000), с учетом всех побочных эффектов!

4. АНТИОКСИДАНТЫ: ремаксол, липоевая кислота, адеметионин, УДХК

Диета при СПЖ

Низкое содержание (менее 0,9 мг/100 г)	Среднее содержание (1,0-4,9 мг/100 г)	Высокое содержание (более 5 мг/100 г)
ОВОЩИ: Морковь Кабачки Огурцы Тыква ФРУКТЫ: Бананы Гранат Клубника Виноград Апельсин, мандарин Ананас ЖИВОТНЫЕ ПРОДУКТЫ: Белок яйца Речная рыба, треска, сельдь МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ: Молоко коровье Сливки Сливочное масло Творог	ОВОЩИ: Картофель, свекла капуста, в т.ч. цветная томаты, шпинат, кукуруза ФРУКТЫ: Яблоки, груши, персики, абрикосы, нектарины смородина черная вишня, черешня клюква, брусника малина, кизил крыжовник, изюм ЖИВОТНЫЕ ПРОДУКТЫ: Индейка, курица кролик, телятина, говядина, баранина свинина Колбаса, сосиски Креветки Морская рыба, скумбрия, сазан Икра кетовая Мед КРУПЫ: Пшеничная, овсяная, рис Хлеб Макароны	ЖИВОТНЫЕ ПРОДУКТЫ: Печень свиная, говяжья Сердце, язык Желток яйца Сыры Мидии, устрицы РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРОДУКТЫ: Фасоль, бобы, горох Чечевица Греча Толокно Овсяные хлопья, геркулес Пшеничная крупа Пшеничные отруби Семечки подсолнечные, тыквенные, кунжут Халва Орехи лесные Патока Грибы сушеные Сухофрукты, курага, урюк, чернослив, шиповник, сушеные яблоки Черника Мак Какао