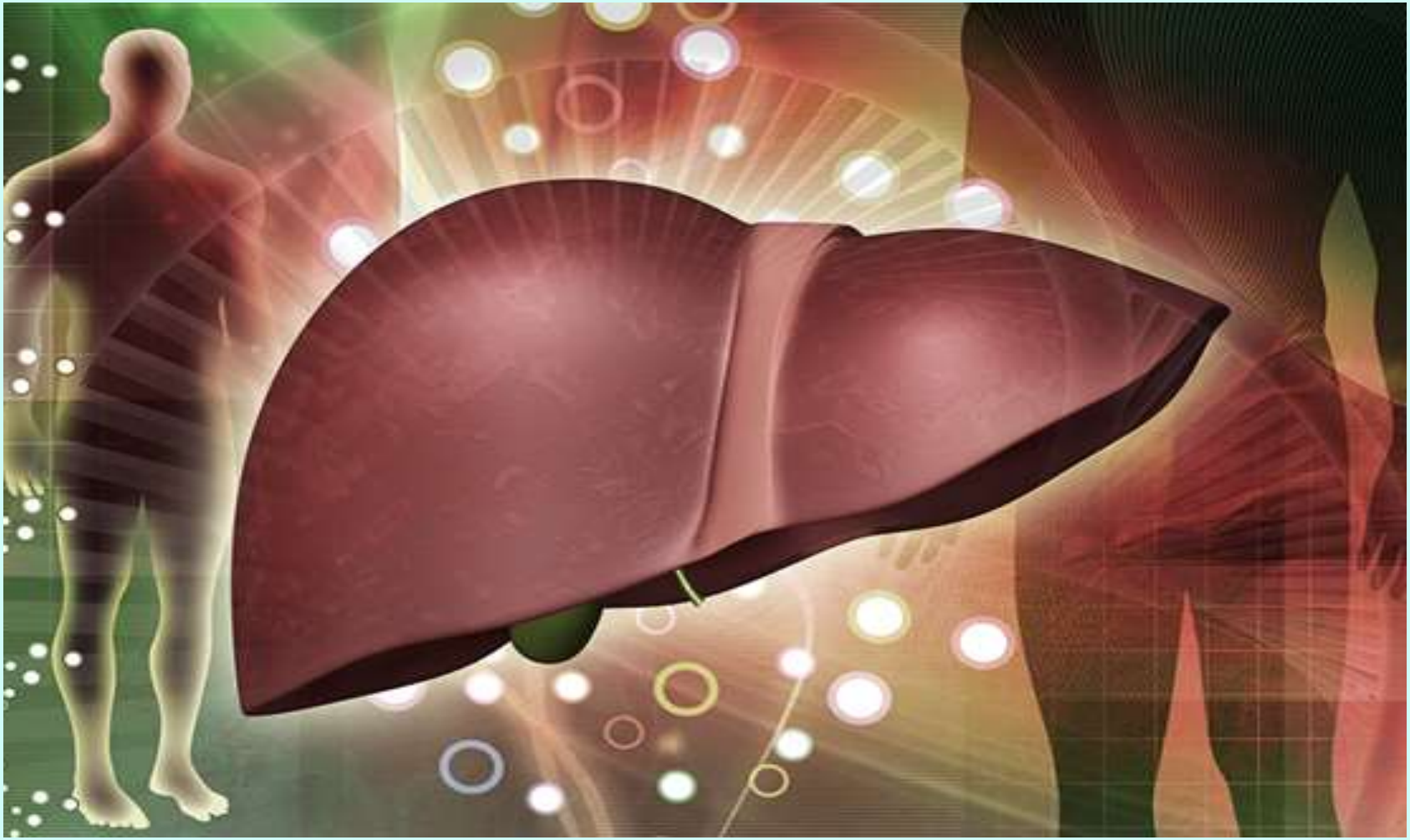
Наследственный гемохроматоз
Синдром перегрузки железом



доцент Мехтиева Ольга Александровна

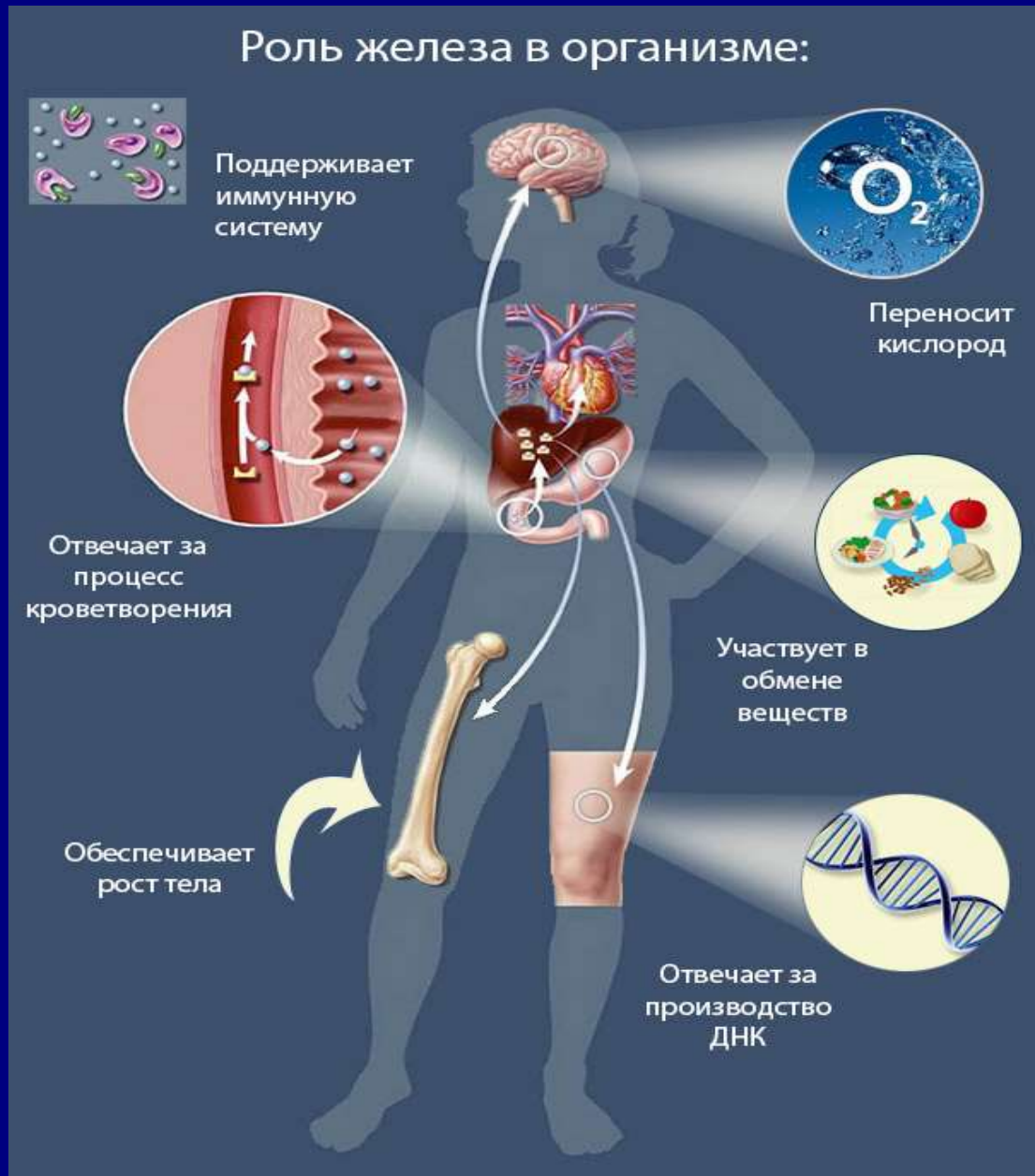
2017 год

Роль железа в организме

Роль в процессе метаболизма, роста и пролиферации клеток

Входит в состав:

- гемоглобина,
- миоглобина,
- митохондриальных ферментов (пероксидаз, каталаз, цитохромов)



Железо – металл с переменной валентностью

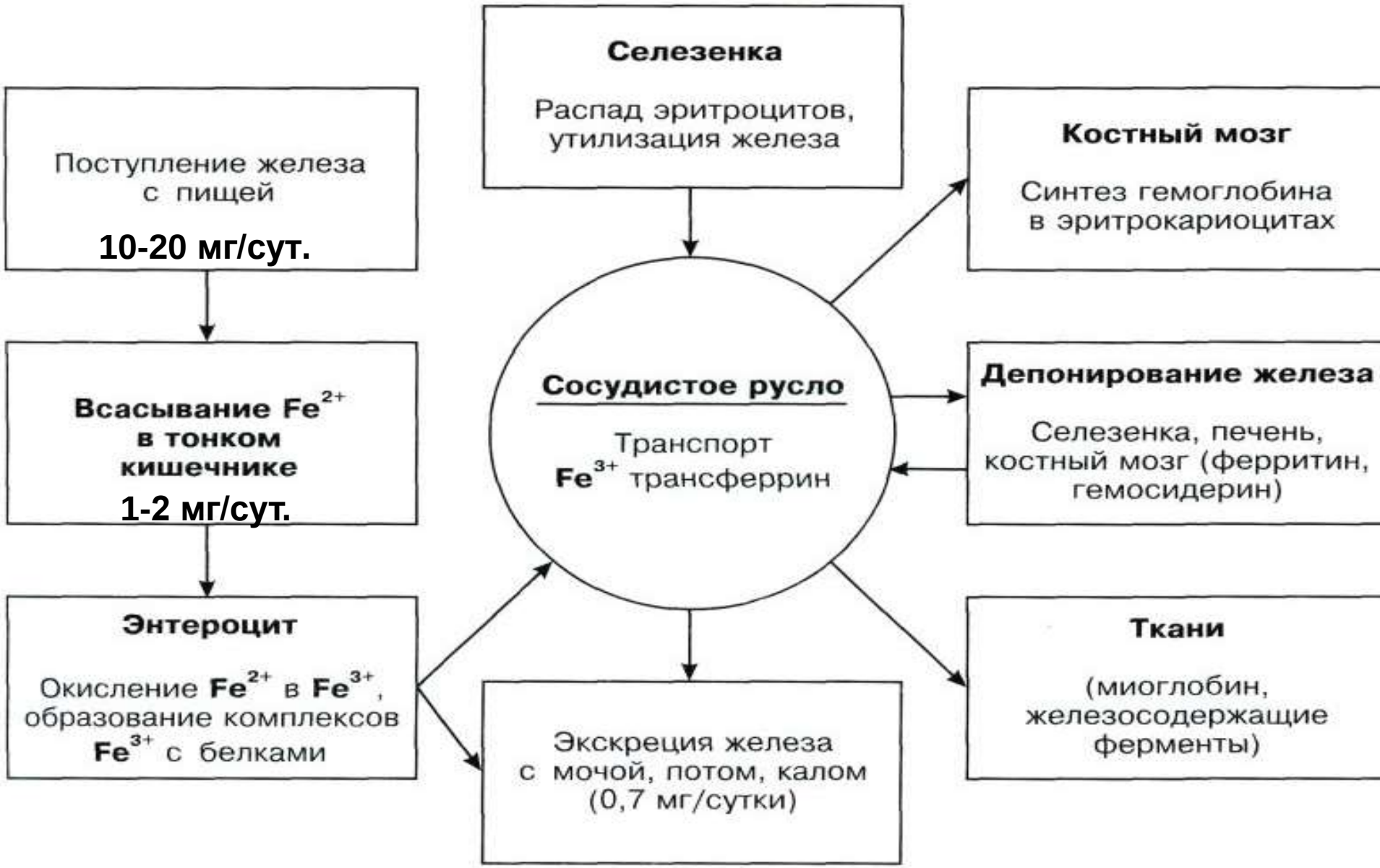
- В составе негемовых энзимов (каталазы, пероксидазы, цитохромы) нейтрализуют активные формы кислорода
- Увеличение пула Fe III является катализатором образования свободных радикалов и инициатором оксидативного стресса
- Естественные антиоксиданты – хелаторы:

- мочевая кислота,
- церуллоплазмин,
- супероксиддисмутаза,
- ферритин, трансферрин

У здорового человека содержится около 3-4 г железа (40-50 мг Fe/кг).



Обмен железа в организме



Количество железа в организме определяется равновесием между его поступлением и выделением



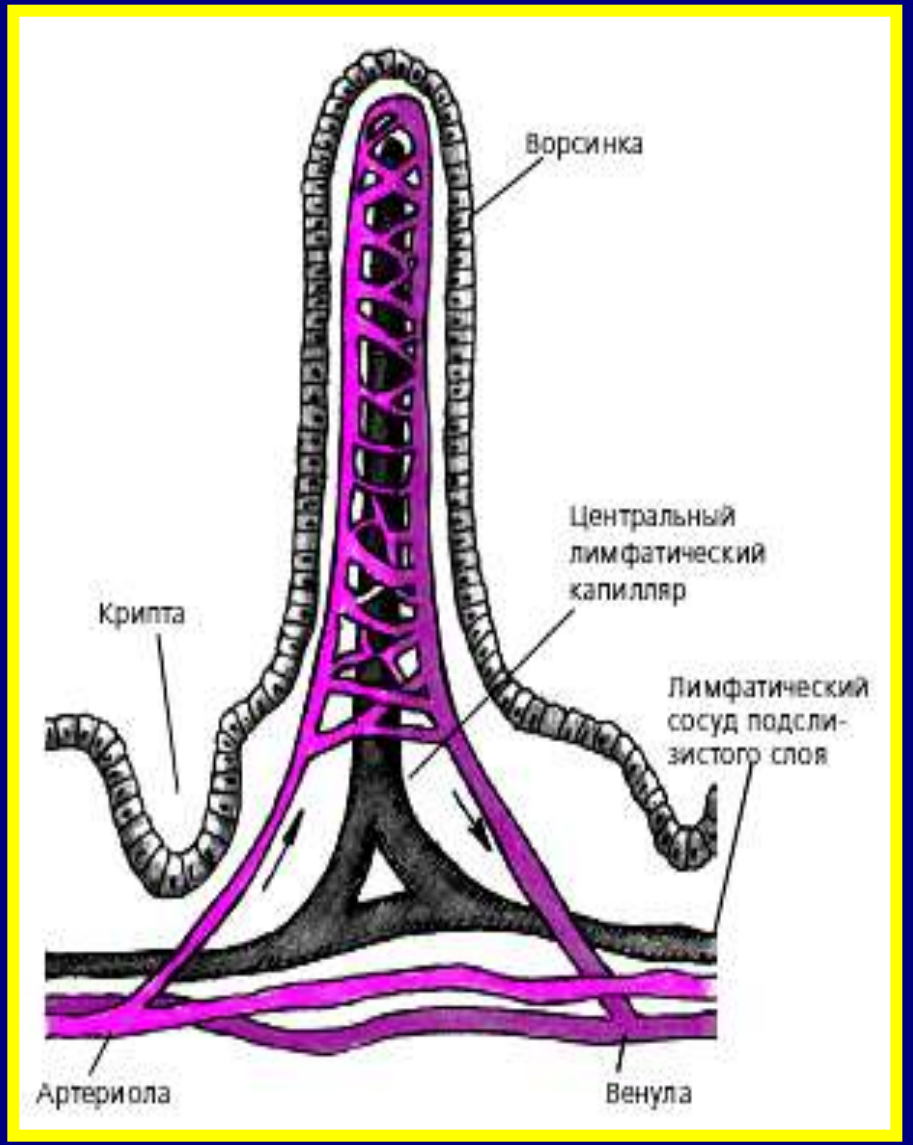
Человеческий организм не имеет средств контроля за экскрецией железа

Интестинальная абсорбция - главный этап, который тщательно регулируется

Интестинальная абсорбция железа

- **Высокоспециализированные эпителиальные клетки запрограммированы** на абсорбцию железа на уровне зрелых клеток ворсинок. Этот процесс разворачивается в течение двух трех дней.

- Связан с миграцией полипотентных клеток-предшественников, находящихся внутри кишечных крипт, на ворсинки.



Регуляция абсорбции железа находится под воздействием

1. Общего содержания железа в организме
2. Эритропоэтической активности
3. Наличия гипоксии
4. Особенностей питания
5. Функциональной активности белков-регуляторов обмена железа (гепсидина, ферропортина, гефестина, церулоплазмина)

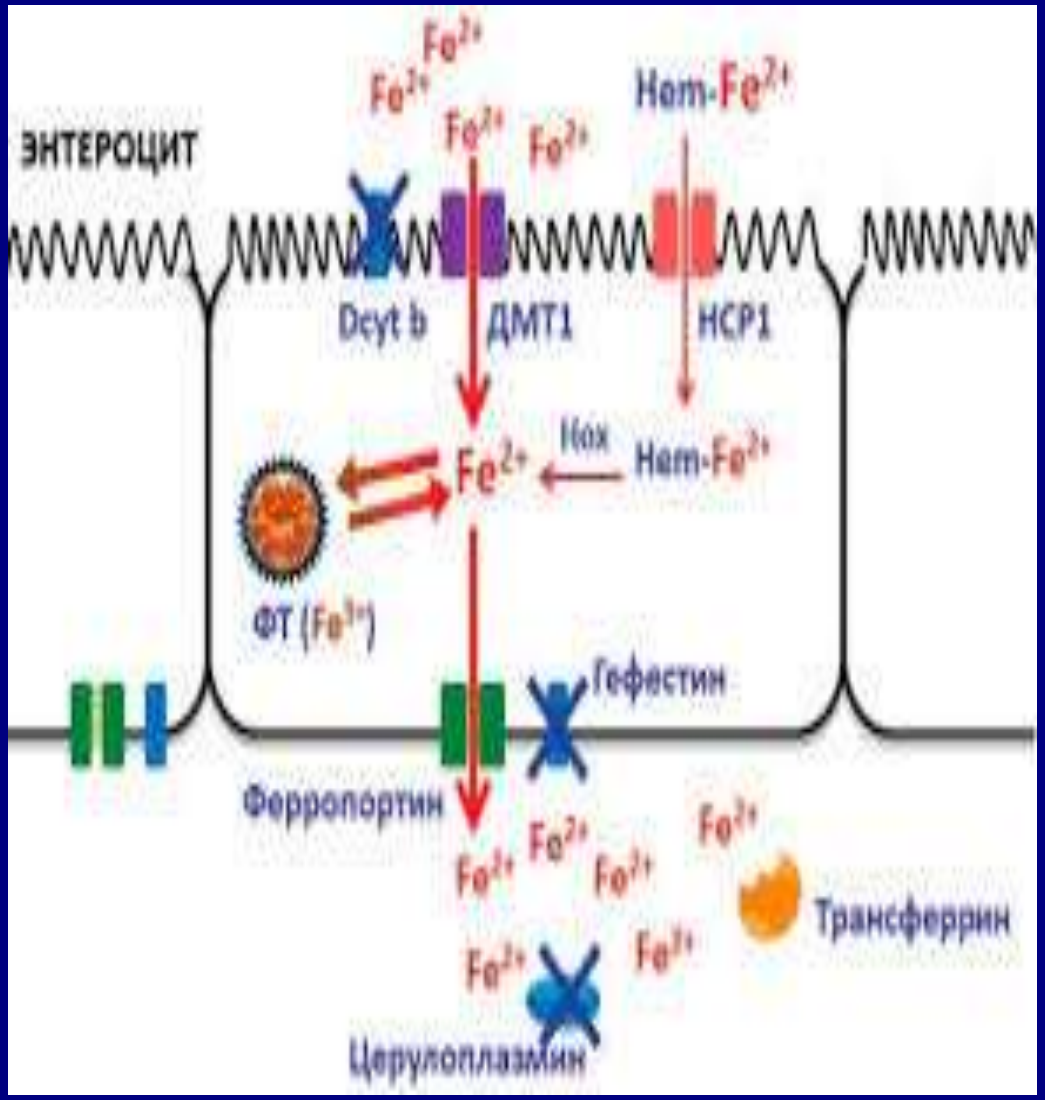
Поступление железа в организм (интестинальная абсорбция)

- ***Гемовое железо (Fe II)*** находится в составе гемоглобина и миоглобина в мясных продуктах, усваивается человеком на 20-30% независимо от желудочной секреции и состава пищи



Поступление гемового железа в энтероцит

- Гемовое железо эндоцитируется после сливания с транспортером гемового железа HCP1
- Затем железо освобождается в энтероците после отторжения молекулы гемоксигеназой



Поступление железа в организм (интестинальная абсорбция)

- ***Негемовое железо (Fe III)*** содержится в растительной пище, усваивается человеком 1-7%, и во многом зависит от сопутствующих пищевых факторов



Усвоение негемового железа составляет 1-7% и зависит от различных факторов.

Вещества, подавляющие всасывание :

- **Фитины, танины, фосфопротеины, оксалаты (кукуруза, рис, зерно, чай, кофе, шпинат, молоко), некоторые медикаменты, избыток кальция.**

Вещества, усиливающие всасывание :

- **Витамин С, медь, мясо, рыба, аминокислоты.**

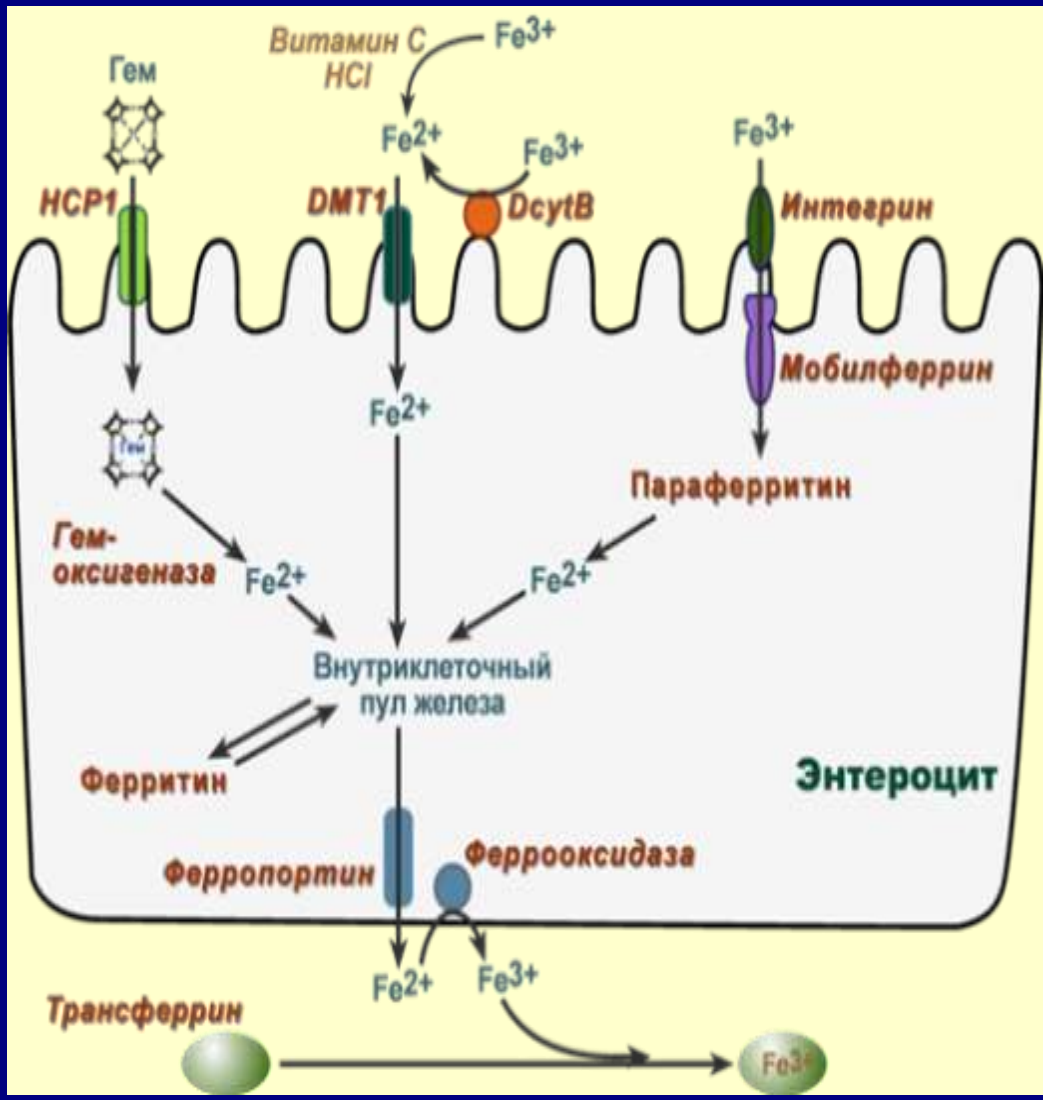
(Н.Д.ДУРМАНОВ, А.С.ФИЛИМОНОВ 2010)

Поступление негемового железа в энтероцит

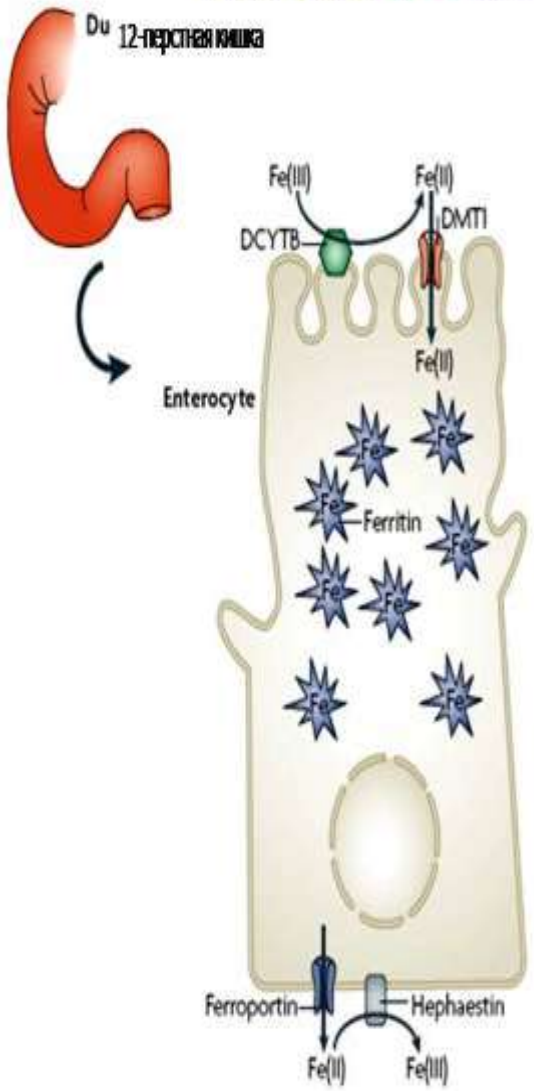
1. На уровне апикального полюса энтероцита атомы железа редуцируются ферриредуктазой (DcytB), затем дивалентные катионы захватываются DMT1 - транспортером.

2.Второй механизм – комплекс муцин-интегрин-мобильферритин

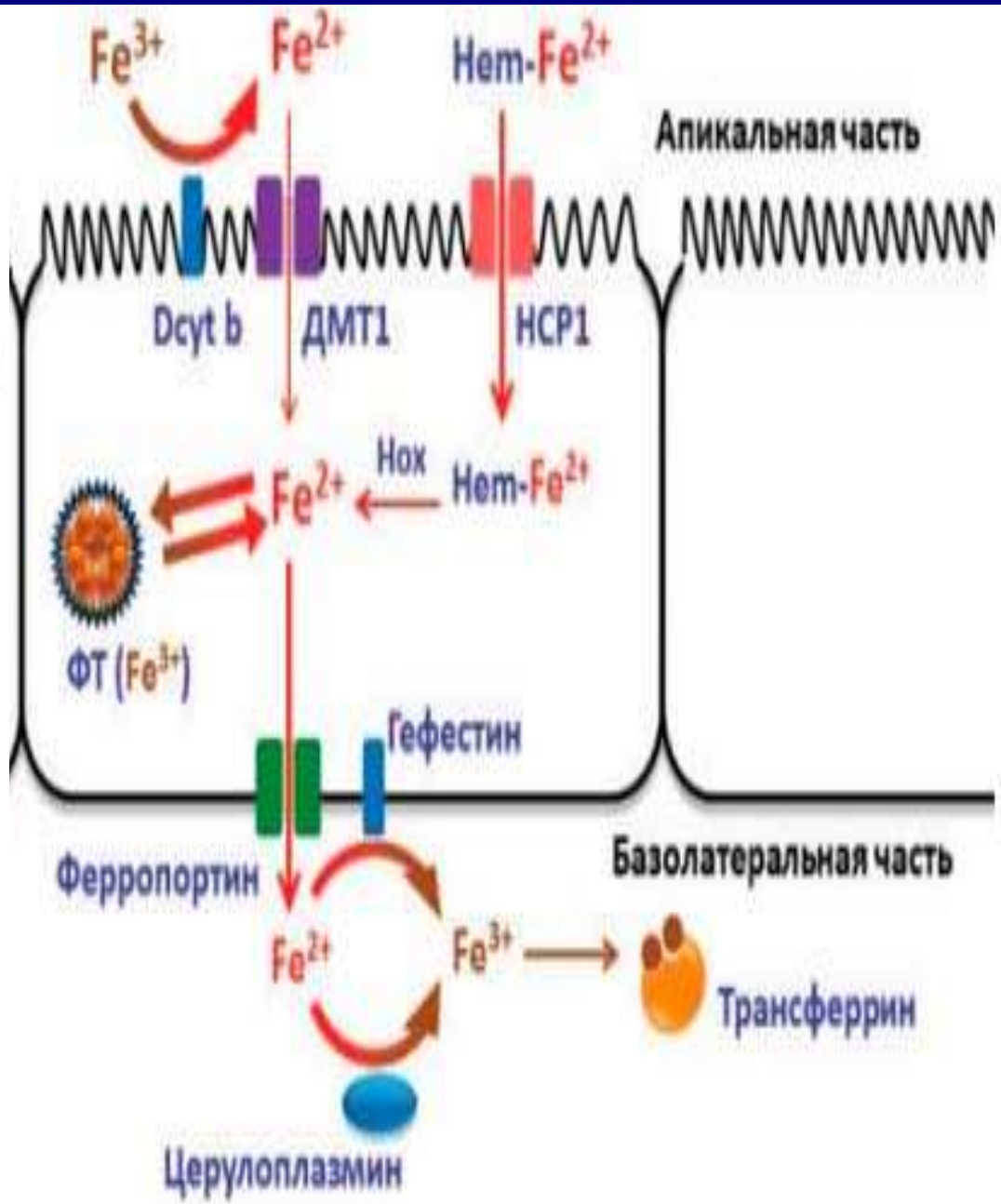
3. Роль HCl и аскорбиновой кислоты



Транспорт Fe через энтероцит

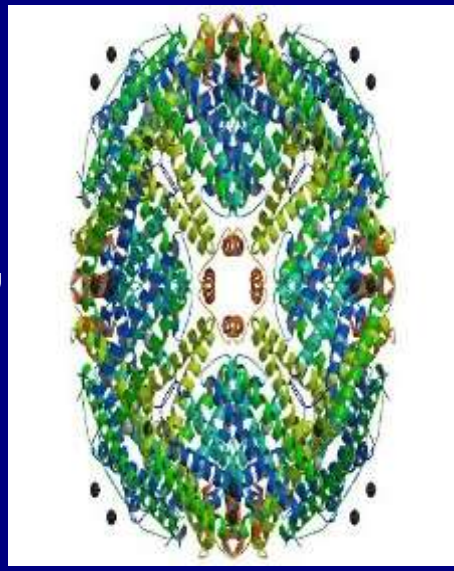


- DCYTB
  - восстанавливает Fe на поверхности клетки.
- DMT1
  - транспортер двухвалентных металлов в клетку.
- Ferroportin
  - транспортер Fe из клетки.
- Hephaestin
  - медь-содержащая оксидаза, окисляет Fe на поверхности клетки.



Депо железа в организме

Ферритин – внутриклеточный белок, связывающий 16-20% Fe III. Отражает тканевые запасы железа (в нетоксичной форме) в печени, селезенке, мышцах, костном мозге, энтероцитах (15-200 мкг/л)

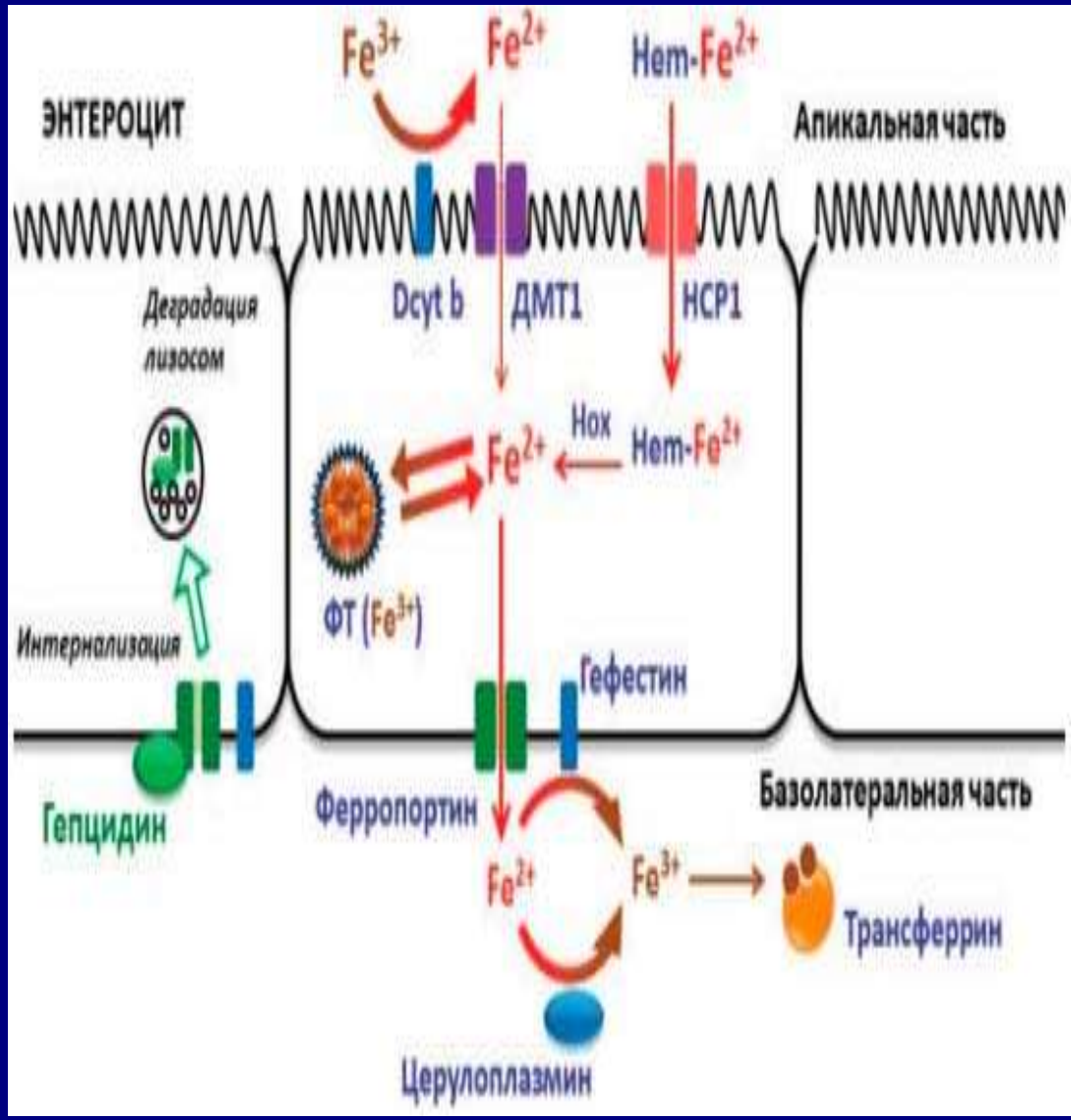


! Только при отсутствии инфекционно-воспалительных, опухолевых и деструктивных процессов в организме

Гемосидерин – нерастворимая часть ферритина

Транспорт железа из энтероцита в кровь

- Ферропортин - транспорт Fe II из энтероцитов (гепатоцитов, макрофагов)
- Феррооксидазы Гефестин Церулоплазмин Окисление Fe II в Fe III, что необходимо для связывания Fe с трансферрином



Регуляция интестинальной абсорбции

Гепсидин – важнейший гормон, регулирующий обмен железа

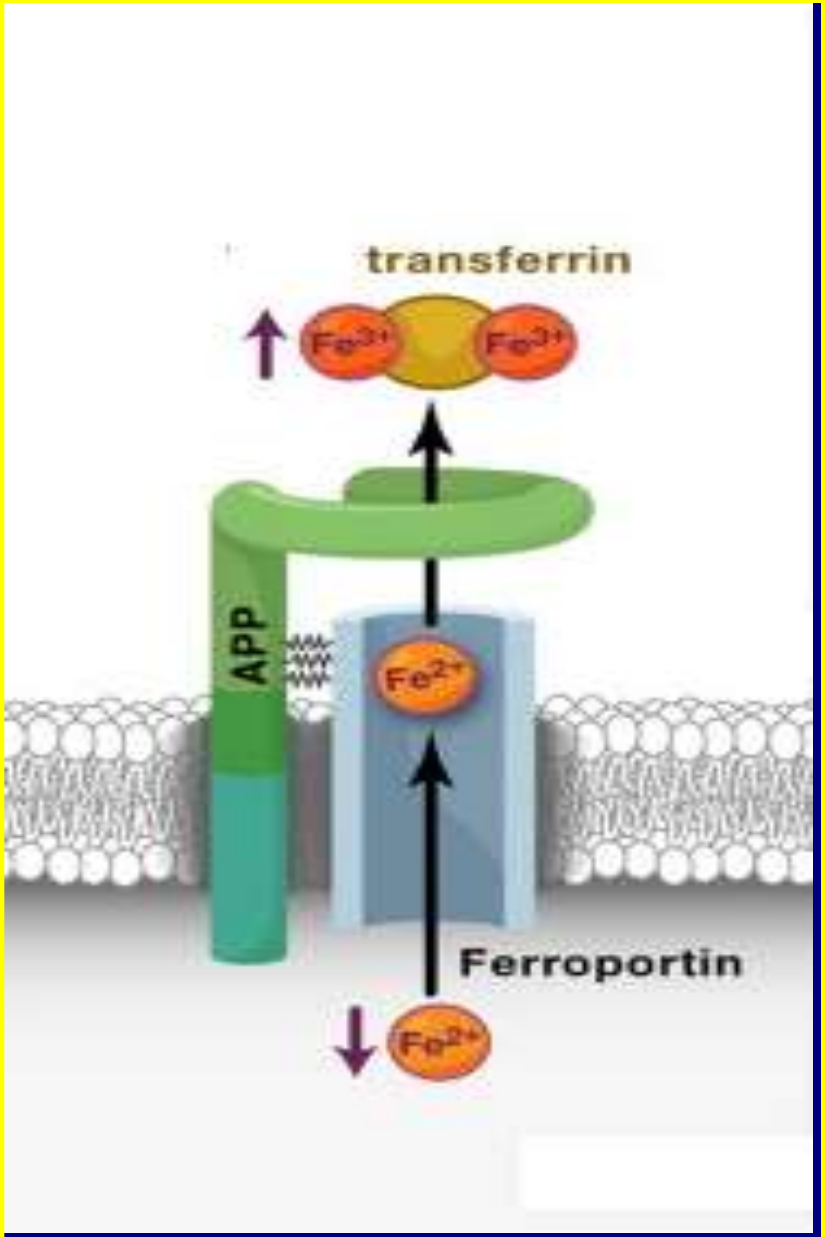
- Синтезируется печенью, состоит из 25 аминокислот
- Регулирует внеклеточную концентрацию железа, путем выключения функции ферропортина (железо накапливается в энтероцитах, макрофагах, гепатоцитах)
- В результате – блокируются процессы всасывания, рециркуляции и высвобождения железа из депо

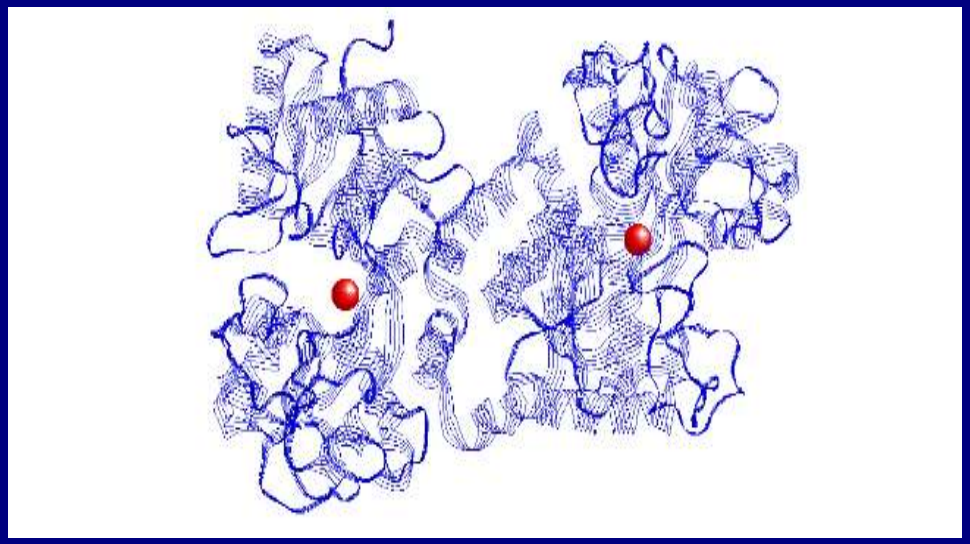


Регуляция продукции гепсидина

- В норме продукция гепсидина в печени регулируется уровнем железа в крови и степенью оксигенации ткани печени (при повышении железа в крови – повышается синтез гепсидина)
- При патологии (инфекция, опухоли) с повышением выработки провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ТНФ) стимулируется образование гепсидина и развивается анемия хронического воспаления

Транспорт железа в кровяном русле





Трансферрин – β-глобулин, синтезирующийся в печени, главной функцией которого является транспорт Fe III

Основные лабораторные показатели, связанные с трансферрином

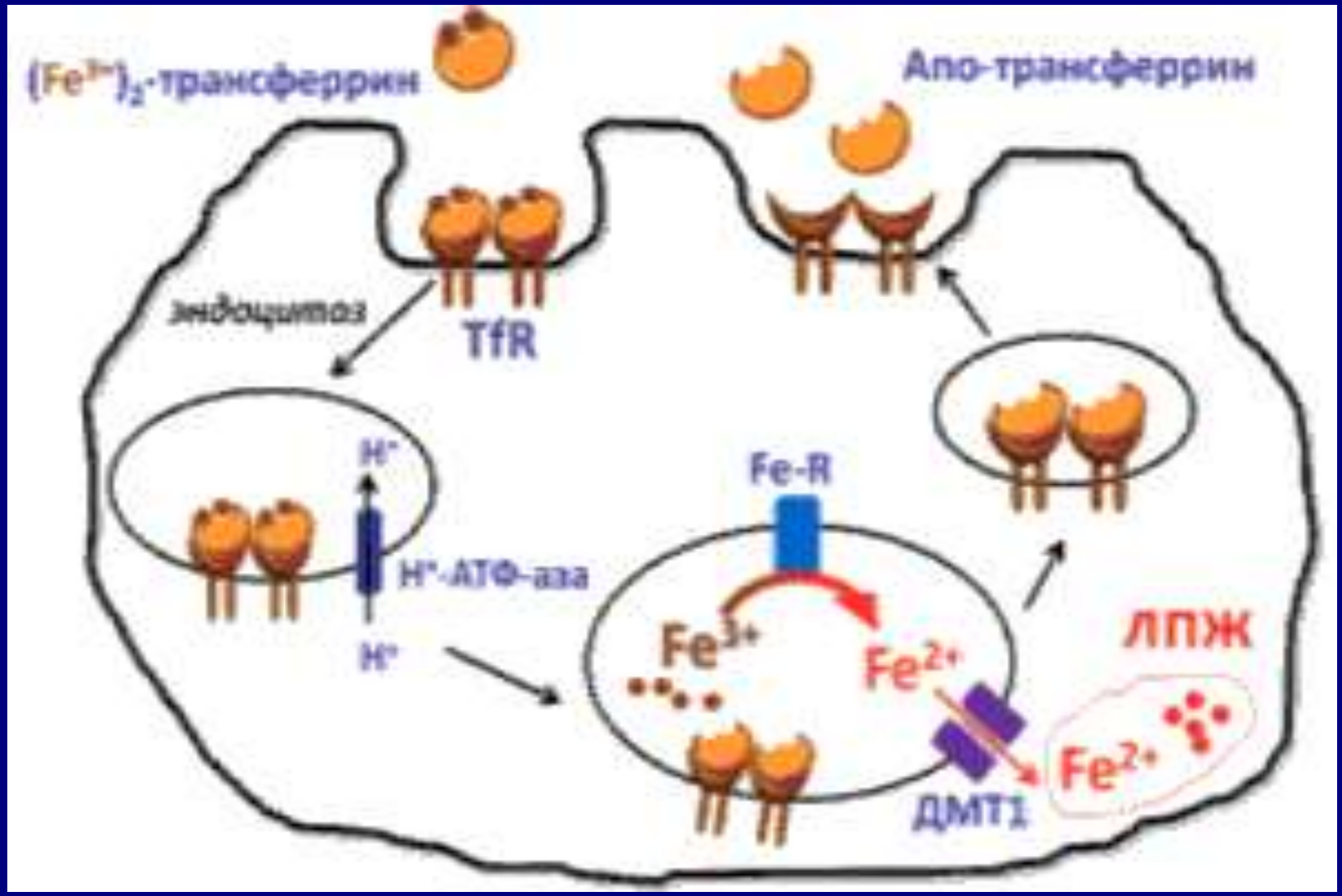
- Уровень трансферрина (2,0-3,6 г/л)
- Уровень сывороточного железа (СЖ) – отражает количество железа, связанного с трансферрином

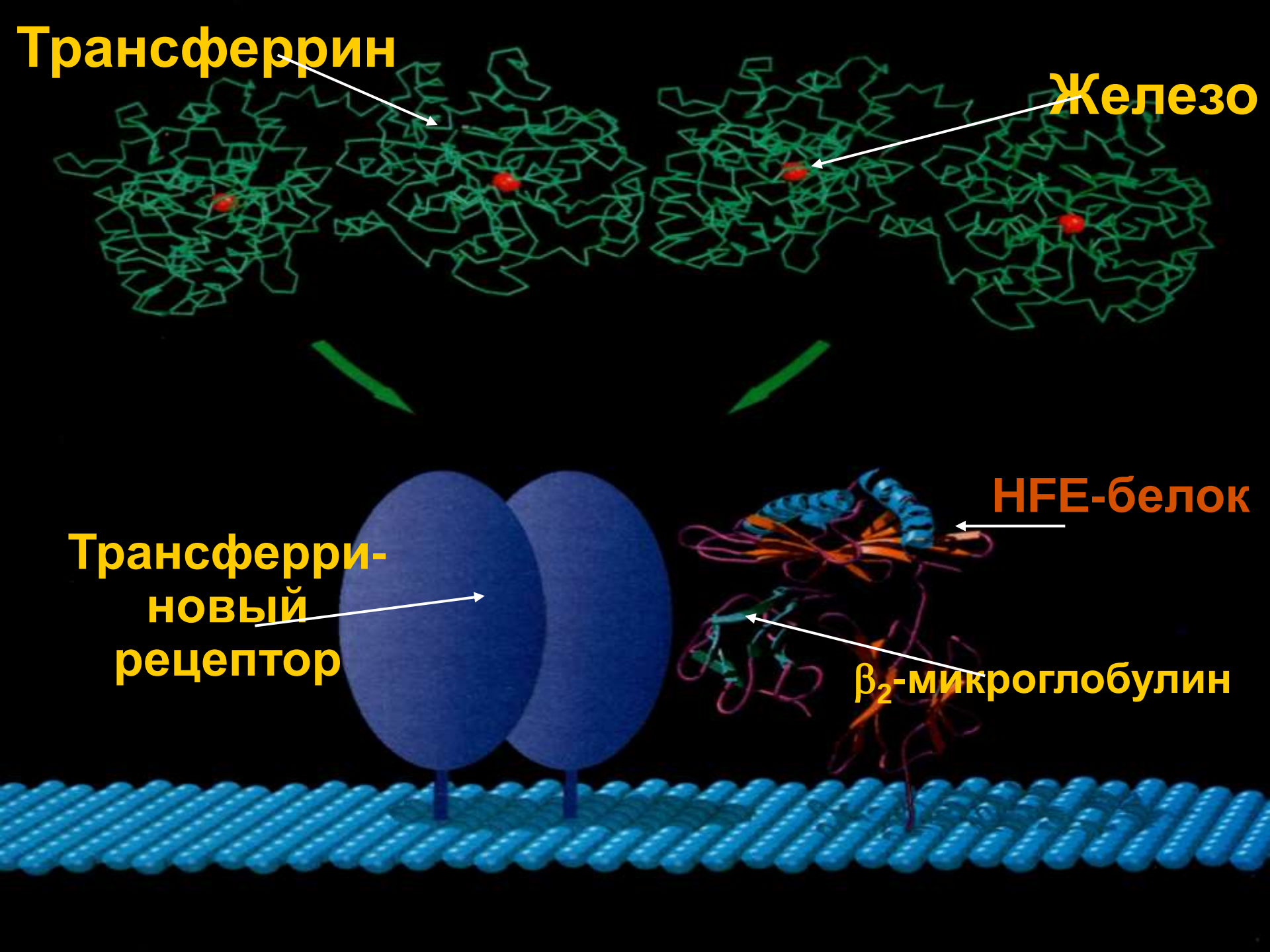
(6,6-26 мкмоль/л у женщин, 11-28 мкмоль/л у мужчин). !Вариабельно в различное время суток

Но, при СПЖ, происходит дополнительный транспорт Fe, связанного с альбумином (NTBI)

- ОЖСС – отражает максимальную емкость трансферрина для заполнения железом (47-77 ммоль/л)
- ЛЖСС – потенциальная способность сыворотки к связыванию дополнительного железа. **ЛЖСС=ОЖСС-СЖ** (20-62 мкмоль/л)
- Насыщение трансферрина железом – **СЖ/ОЖССх100 или СЖ/трансферрин х 3,9** (14-30%)
- Трансферриновые рецепторы

Захват железа клеткой из трансферрина

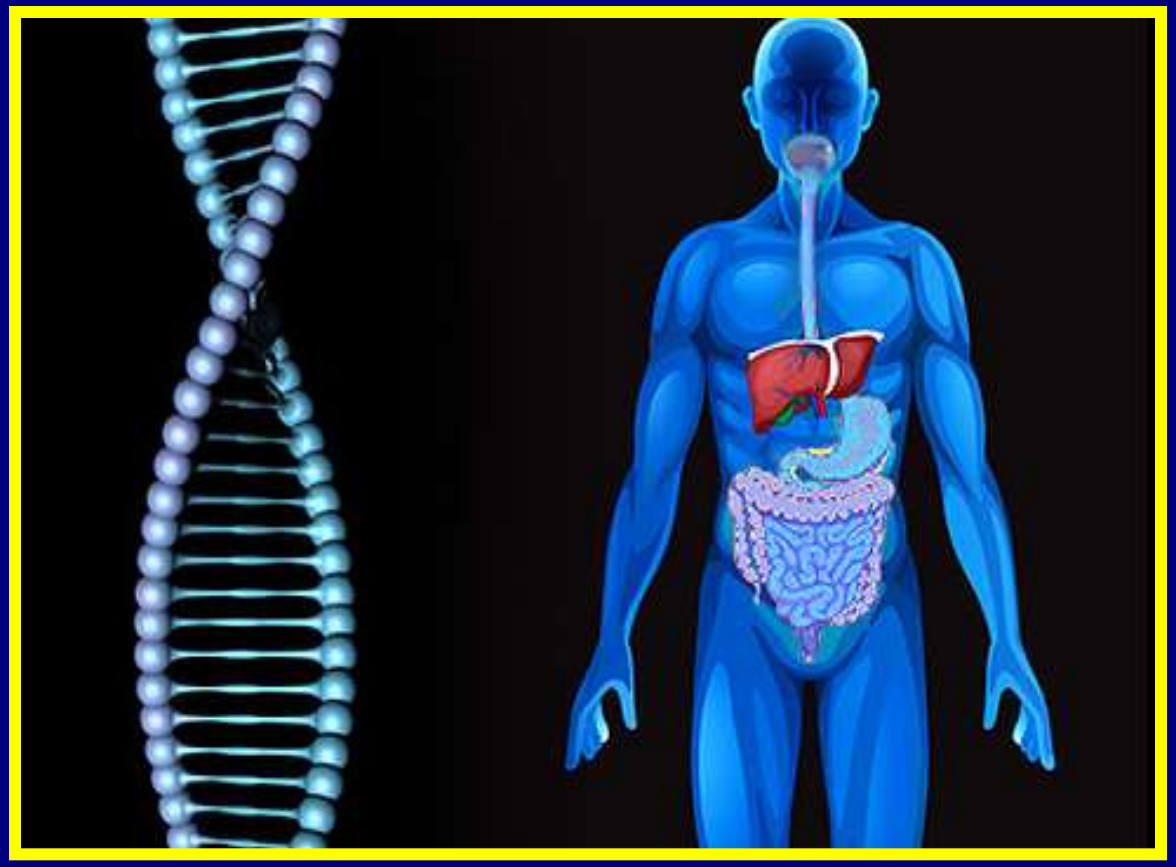



Трансферрин
Железо
HFE-белок
Трансферри-
новый
рецептор
β2-микроглобулин

Причины синдрома перегрузки железом (СПЖ)

Наследственный ГХ	Приобретенный СПЖ
• **Обусловленный мутацией гена HFE – тип 1** (C282Y, C282Y/H63D) • **Не обусловленный мутацией гена HFE:** Ювенильный ГХ – **тип 2** Мутации TFR2 – **тип 3** Мутации гена ферропортина- **тип 4** Мутации гена ферритина - **тип 5** ГХ Соломоновых островов - **тип 6** Ацерулоплазминемия Наследствен. атрансферринемия Неонатальный СПЖ	• Гемолитические анемии • Гемотрансфузии и парентеральное введение препаратов железа • Избыточное употребление железа • Дисметаболический СПЖ • Гепатит С • Алкогольная болезнь печени • Поздняя кожная порфирия • СПЖ при порто-кавальном шунтировании крови

Идиопатический (наследственный) гемохроматоз



Наследственный гемохроматоз (сидерофилия, бронзовый диабет, пигментный ЦП)

Накопление железа в паренхиматозных клетках с повреждением тканей и органов

-полисистемное заболевание

-аутосомно-рецессивный тип наследования HLA A3, B7, B14 – локус **6 хромосомы**)

-в основе: генетический дефект, приводящий к увеличенному всасыванию железа в ЖКТ и отложению его в гепатоцитах



Наследственный гемохроматоз

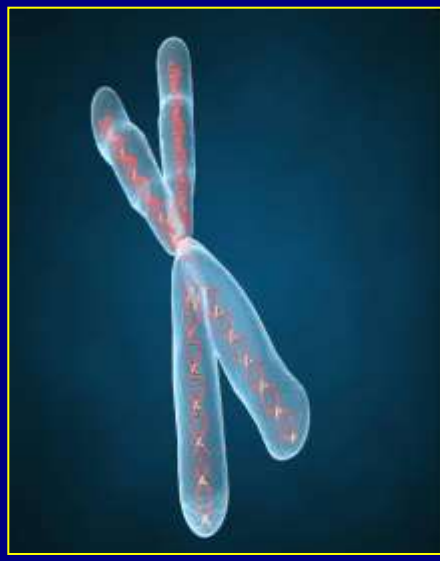
В 1865 г. – первое описание

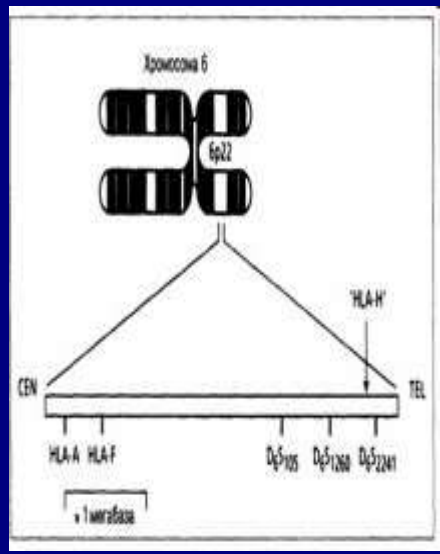
Триада Труссо: сахарный диабет, пигментация кожи, цирроз печени

В 1889 г. Reclinghausen F.D. ввел термин “гемохроматоз”

В 1935 г. Sheldon G.H обнаружил тесную связь гемохроматоза с антигенами гистосовместимости HLA и впервые определил как наследственное нарушение метаболизма

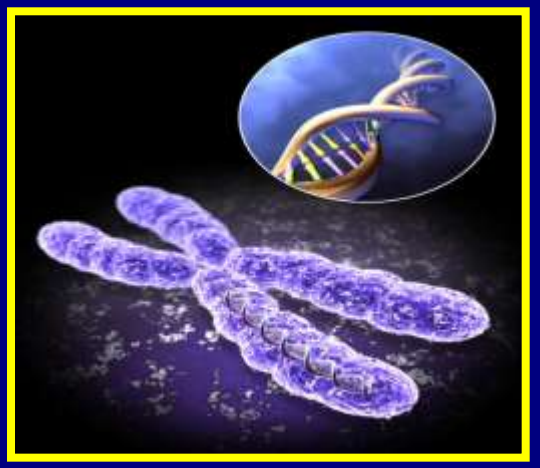
В 1976 г. Simon и соавт. связал гемохроматоз с мутацией гена, расположенного на коротком плече 6 хромосомы.





Наследственный гемохроматоз

- В 1996 г. J.N. Feder идентифицировал ген наследственного гемохроматоза HLA-H. Когда оказалось, что это название уже использовано, ген переименовали в HFE



- В 2000–2004 гг. описаны мутации других генов, приводящие к развитию гемохроматоза



- По мнению генетиков сцепленные с болезнью мутации возникли в эволюции человека недавно
- Большинство больных ПГХ являются потомками одного кельтского предка, жившего 60-70 поколений назад

Эпидемиология гемохроматоза

- Наиболее распространенное наследственное заболевание у жителей Северной Европы (1:250)
- Мужчины болеют в 10 раз чаще, чем женщины, в возрасте 40-60 лет

Гомозиготы: 0,3 - 0,8%

Гетерозиготы: 8-10%



Типы наследственного гемохроматоза

Обусловленный мутацией гена HFE

1. Гемохроматоз I типа – 95% всех случаев (C282Y/C282Y, C282Y/H63D)

Не обусловленный мутацией гена HFE

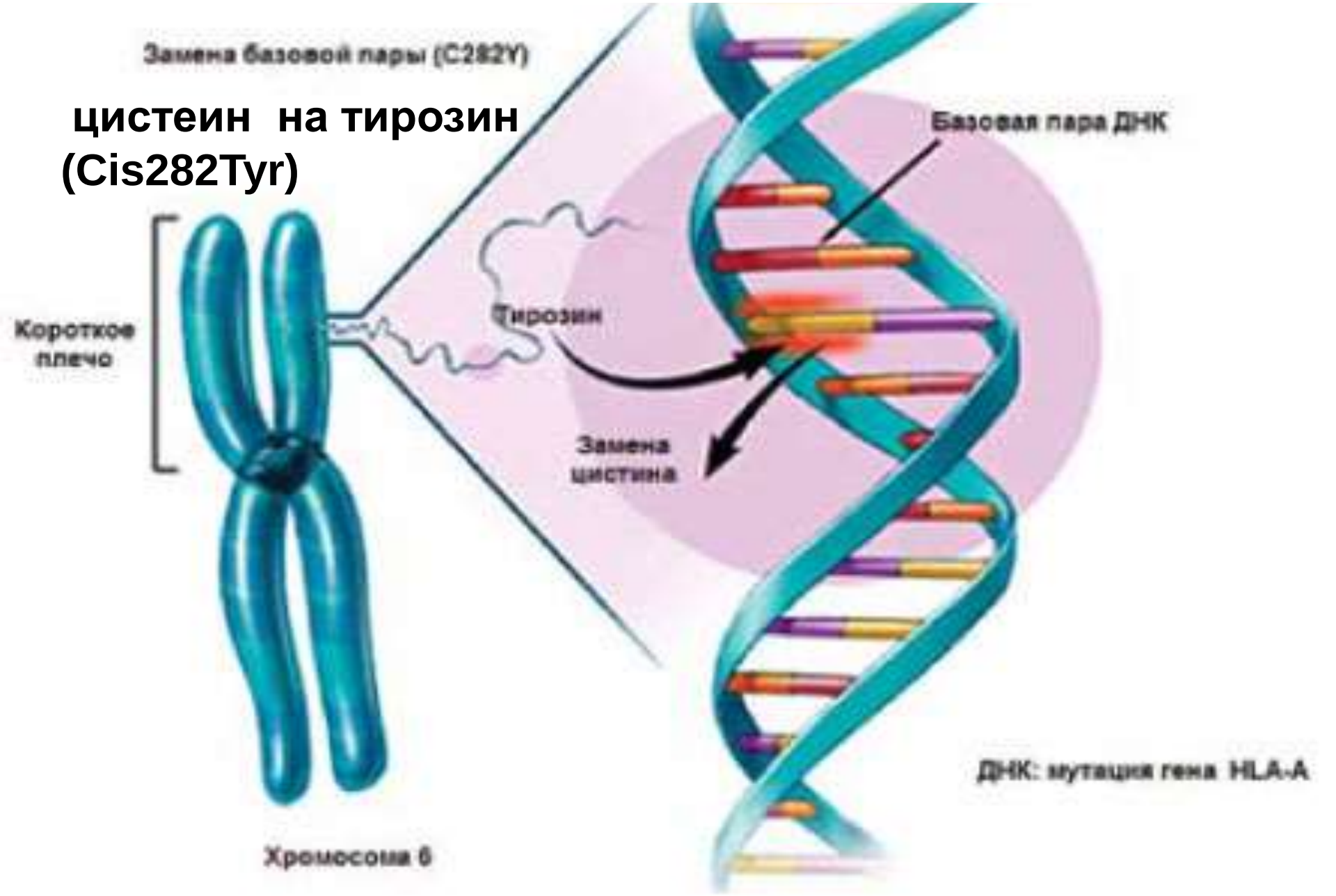
2. Гемохроматоз II типа - ювенильный гемохроматоз.
3. Гемохроматоз III типа – мутация трансферринового рецептора
4. Гемохроматоз IV типа – мутация гена ферропортина
5. Гемохроматоз V типа – мутация гена ферритина

6. Гемохроматоз VI типа – ГХ Соломоновых островов



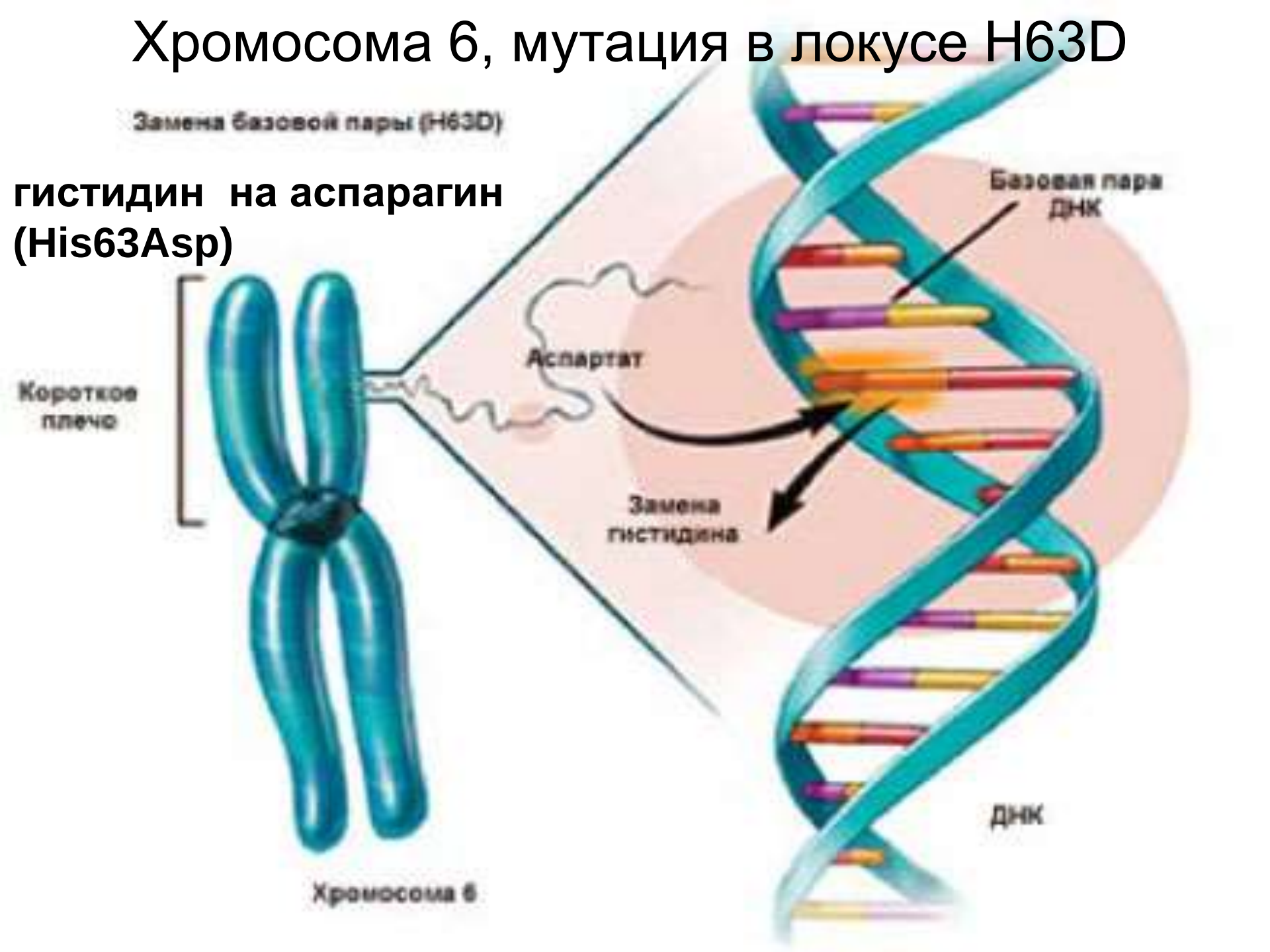
Хромосома 6, мутация в локусе C282Y

цистеин на тирозин (Cis282Tyr)



Хромосома 6, мутация в локусе H63D

гистидин на аспарагин (His63Asp)



Гемохроматоз II типа (ювенильный гемохроматоз)

- Мутации в гене, расположенном на 1 хромосоме (локус 1q21), ответственном за синтез **гепсидина**.
- Манифестирует в 10—30 лет
- Быстропрогрессирующее поражение печени и сердца

Гемохроматоз III типа (наследственный HFE-неассоциированный гемохроматоз)

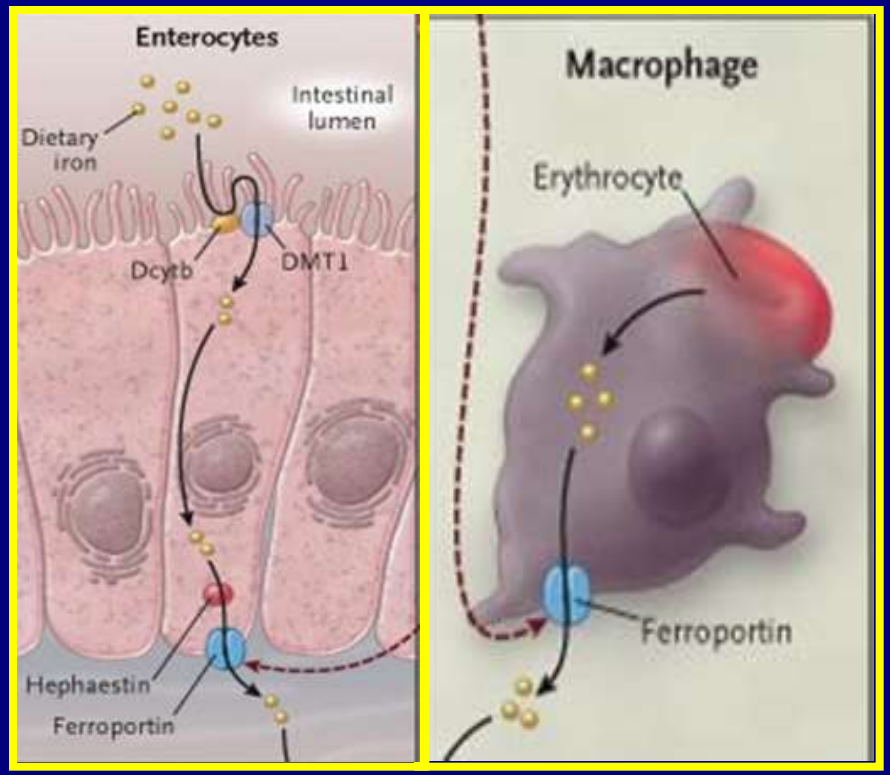
- Мутации гена HJV (локус 7q22), кодирующего синтез рецептора трансферрина-2 (TfR2), являющимся модулятором продукции гепсидина

- Утрата функции RTf 2 проявляется в недооценке насыщения трансферрином клетками крипт и, гиперабсорбцией железа зрелыми энтероцитами



Гемохроматоз IV типа (аутосомно-доминантный гемохроматоз)

- Обнаруживается мутация A77D в гене SLC40A1 (локус 2q32), кодирующем синтез транспортного белка ферропортина.
- Чаще дебют в пожилом возрасте.
- Характерны высокий ферритин, поражение печени, сердца, ПЖ



Гемохроматоз V типа
Неонатальный гемохроматоз

Мутация гена ферритина

Наблюдается задержка внутриутробного развития

Редкое заболевание, но самая частая причина печеночной недостаточности и показаний для трансплантации печени у новорожденных



Патогенез гемохроматоза

Избыточное всасывание железа в тонкой кишке

Депонирование железа **в печени**, поджелудочной железе, сердце, суставах, коже, половых железах, передней доле гипофиза, надпочечниках, селезенке, почках, щитовидной железе

Стимуляция ПОЛ, синтеза коллагена
повреждение ДНК в клетках

Фиброз, цирроз печени, ГЦК
Фиброз поджелудочной железы и сахарный диабет
Кардиомиопатия
Атрофия половых желез
Хондрокальциноз

Патоморфология гемохроматоза



Бронзовая печень

Увеличение ферритина содержащего 23% железа

Патоморфология гемохроматоза



Черный цвет печени из-за скопления в ней гемосидерина содержащего 35% железа

Патоморфология гемохроматоза



Клинические проявления при синдроме перегрузки железом



Клиническая картина зависит от стадии гемохроматоза

1. Гемохроматоз без перегрузки железом
2. Перегрузка железом без клинических проявлений
3. Стадия клинических проявлений

Ранние клинические признаки наследственного гемохроматоза

•Чаще мужчины старше 40 лет, предъявляющие жалобы на слабость, вялость, боль в животе, боли в суставах, гиперпигментация и сухость кожи, снижение либидо



•Симптомы поражения печени выявляются случайно или уже на стадии ЦП и его осложнений.

Клинические проявления гемохроматоза

- **У 10-25% больных** - бессимптомное течение (случайное выявление повышенных сывороточных показателей обмена железа)

Триада:

1. Портальный (мелкоузловой) цирроз печени – у 97%: ощущение тяжести и боль в правом подреберье, ПГ, гепатомегалия;

   У 15-30% больных – ГЦК!

2. Меланодермия (бронзовая или серовато-коричневая окраска кожи, особенно в области рубцов, складок, открытых участков тела) – у 50-90%;

3. Сахарный диабет – у 30-60%

Меландермия при гемохроматозе





Грифельно-серый цвет кожи с коричневым оттенком

Клинические проявления гемохроматоза



4.Кардиомиопатия – у 20-30% (СН, нарушения ритма сердца) «железное сердце – слабое сердце»

5.Гипогонадизм (атрофия яичек, выпадение волос в подмышечных впадинах, импотенция, аменорея)

6.Гипофункция гипофиза, щитовидной железы, надпочечников

7.Артропатия, хондрокальциноз – у 25-50%

Артропатия при гемохроматозе





Симметричное поражение суставов 2 и 3 пальцев

Артропатия при гемохроматозе



Специфично повреждение

- Проксимальных межфаланговых суставов кистей
- Пястно-фаланговых сочленений
- Лучезапястных
- Коленных, тазобедренных
- Межпозвоночных суставов

Стадия клинических проявлений гемохроматоза

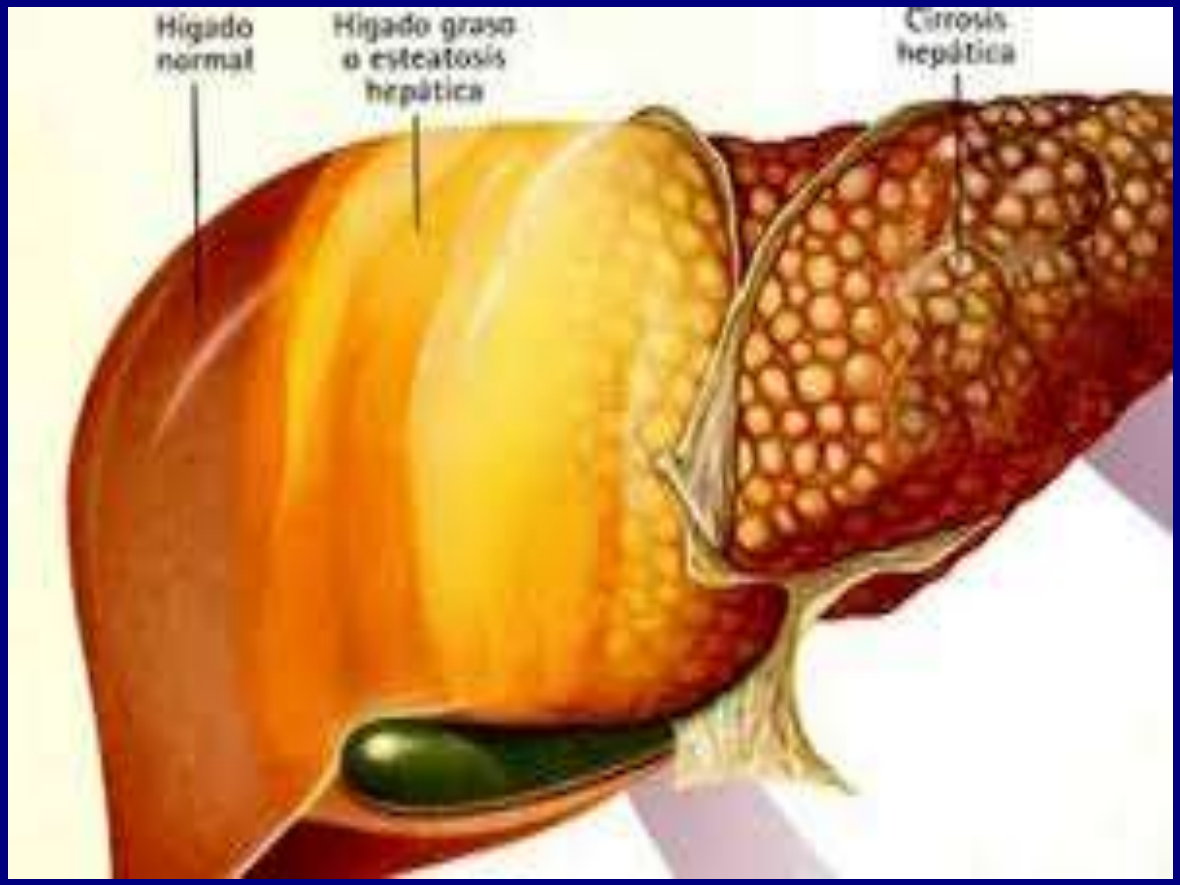


Дифференциальный диагноз гемохроматоза

Приобретенный синдром накопления железа:

1. Гемолиз эритроцитов (сидероахрестические анемии, талассемия, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, микросфероцитоз, дефицит витамина В12)
2. Избыточное поступление железа (диета, многократные гемотрансфузии, длительное бесконтрольное применение парентеральных препаратов железа, хр.гемодиализ)
3. Заболевания печени с вторичным накоплением железа (хронический вирусный гепатит С, алкогольная болезнь печени, НЖБП, кожная порфирия)

Синдром перегрузки железом и НЖБП



Актуальность

- СПЖ выявляется у 1/3 больных НЖБП

  У 30% - с ЖГ, у 34% - с НАСГ
- СПЖ - фактор риска, предрасполагающий к развитию и прогрессированию ИР, СД II типа и сердечно-сосудистых заболеваний
- Наличие гиперферритинемии у больных НЖБП увеличивает риск СД в 4,6 раз
- Увеличение НТЖ ассоциировано с ростом уровня инсулина и индекса HOMA-R
- СПЖ является фактором, ускоряющим темпы фиброзирования в ткани печени и риск ГЦК при НЖБП

Дисметаболический синдром перегрузки железом — ДСПЖ

- 1997 г. R. Moirand, Y. Deugnier впервые описали Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS).
- 1999 г. M.Mendler - insulin resistance hepatic iron overload syndrom (IR-HIO)
- 2008 г. A. Riva – предложили

критерии синдрома DIOS / IR-HIO:

1. Наличие 2 и более компонентов МС
2. Гиперферретинемия при N или слегка повышенном НТЖ
3. Наличие стеатоза печени
4. Легкое или умеренное повышение содержания железа в печени

«Железный фенотип» синдрома ИР

- Вариант синдрома ИР, при котором на фоне умеренного увеличения запасов железа в организме наблюдается повышение уровня ферритина в крови без увеличения НТЖ
- Для ДСПЖ характерны признаки МС:
  - АГ
  - Дислипидемия и ожирение
  - Повышенные уровни глюкозы, инсулина в крови
  - Повышенный уровень мочевой кислоты
  - Повышенный уровень гепсидина

Высокий ферритин более 400 у мужчин и более 300 у женщин – маркер ИР (Brudevold. R., 2009)

Механизмы СПЖ при НЖБП

- ИР и гиперинсулинемия – повышенная транслокация TRf-рецепторов на мембранах клеток – повышение поступление Fe в клетку – стимулирование синтеза ферритина и всасывания железа
- Гликирование трансферрина – нарушение связывания Fe III и его транспорта к органам-потребителям
- Повышение активности гепсидина – снижение ферропортина - блокируются процессы высвобождения железа из депо – повышение синтеза ферритина.
- СПЖ с функциональной недостаточностью Fe

Факторы, усугубляющие СПЖ при НЖБП

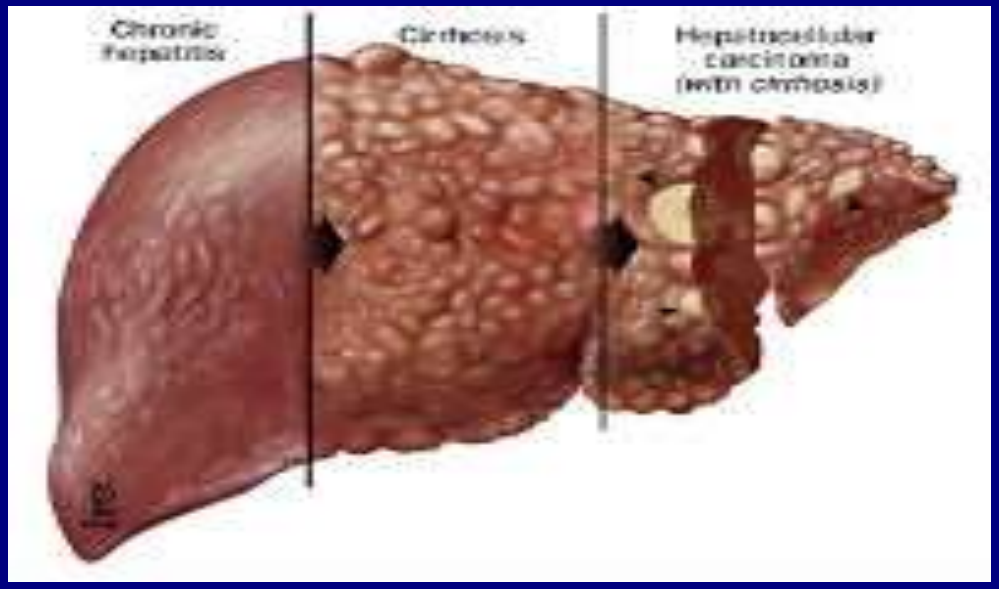
- Экзогенная нагрузка железом, в том числе поступление железа ингаляционным путем (металлургия, промышленные города)
- Употребление алкоголя
- Гетерозиготность по мутациям HFE-гена
- Нарушение экскреторной функции почек (при дисметаболической нефропатии на фоне СД) – снижена экскреция мочевой кислоты и выведение с ней железа

Связь ДСПЖ с метаболизмом пуринов

- Мочевая кислота (МК) – хелатор негемового железа
- Повышение уровня МК и ее экскреции с мочой может быть ранним признаком возможного повышения НТЖ
- При НТЖ ниже 30% - компенсаторное повышение МК и ее экскреции способствует адекватному выведению с мочой избытка МК и железа и поддержанию их физиологического уровня.
- При НТЖ 30-45% - более выражено повышение МК, при недостаточно эффективной экскреции (часто связанной с дисметаболической нефропатией на фоне СД).
- При НТЖ более 45% уровень урикемии не соответсветствует механизму антиоксидантной защиты.

Гурина Н.М., Скибун В.Н., 2012

Синдром перегрузки железом и хронический вирусный гепатит С



Актуальность

- СПЖ при ХГС встречается у 30-36% пациентов
- Значимый кофактор увеличения степени некровоспалительных изменений в печени и прогрессирования ХГС до ЦП и ГЦК
- Степень аккумуляции железа прямо пропорциональна длительности HCV-инфекции и может выступать в ряде случаев «маркером» выраженности фиброзных изменений
- Модифицируемый фактор неблагоприятного ответа на противовирусную терапию

Massard J., 2006, Fujita N., 2007, Price L., 2009, Lange C., 2011

Роль HCV в развитии СПЖ

- Аккумуляция железа в гепатоцитах – механизм самосохранения вирусной популяции, в результате увеличения репликативной активности
- HCV снижают экспрессию гена гепсидина

(↑ активность ферропортина и всасывание железа в ЖКТ, Trf2 на мембране гепатоцитов)

- Белки HCV стимулируют образование свободных радикалов в гепатоцитах, что усугубляет окислительный стресс при СПЖ
- Некроз гепатоцитов с высвобождением ферритина и захватом его макрофагами

Факторы, усугубляющие СПЖ при HCV-инфекции

- Экзогенная нагрузка железом
- Употребление алкоголя
- Гетерозиготность по мутациям HFE-гена C282Y, H63D (?), S65C
- Наличие жировой болезни печени
- Наличие ПГ с синдромом гиперспленизма и портокавальным шунтированием крови


Диагностика при синдроме перегрузки железом

Кого необходимо обследовать на предмет СПЖ?

Группы пациентов с СПЖ

1 группа – с наличием клинических проявлений

- Со стигмами хронических заболеваний печени с повышенными сывороточными маркерами;
- С диабетом в сочетании с гепатомегалией;
- С признаками КМП и СН;
- С измененной пигментацией;
- С сексуальной дисфункцией;
- С симметричной полиартропатией.

2 группа – без клинических проявлений

- С измененным индексом железа;
- Со случайно выявленной гепатомегалией;
- С накоплением железа клетками печени.

3 группа – близкие родственники пациентов с СПЖ

Способы диагностики СПЖ

1. Клиническая картина
2. Лабораторные исследования
3. Морфологические исследования
4. МРТ
5. Генетическое тестирование

Лабораторная диагностика при ГХ



↑ железо сыворотки крови

↑ ферритин сыворотки крови – более 200-250

– % насыщения трансферрина – более 45%

– Трансферрин

– Trf-Rec

↓ОЖСС

↓ Гепсидин

(+) Десфераловая проба (в/м введение 500 мг десферала) – увеличение экскреции железа с мочой до 18 - 27 мкмоль/сут (1-1,5 мг/сут.).

Рекомендации EASL по лабораторной диагностике СПЖ, 2010 г.

- Пациентам с предполагаемым СПЖ и симптомами ХЗП в первую очередь следует определить НТЖ и ферритин в сыворотке (1B и 1C)
- При выявлении гиперферритинемии требуется исключить:

- злоупотребление алкоголем (анамнез),
- воспаление (СРБ),
- некроз (АСТ, АЛТ),
- опухоли (СОЭ, КТ брюшной полости),
- НЖБП и МС, ХГС

Исследование показателей обмена железа у больных НЖБП

- Учитывая частую ассоциацию с СПЖ пациентам рекомендуется оценивать показатели обмена железа
- СПЖ характеризутся:

↑↑ ферритина (у всех больных)

N или ↑ НТЖ (у 5-10% больных), N ОЖСС

↑ гепсидина (у 40-50% больных)

- Дополнительный маркер СПЖ:

↑ мочевой кислоты в крови и ее суточной экскреции с мочой

Исследование показателей обмена железа у больных ХГС

- Учитывая частую ассоциацию ХГС с СПЖ пациентам рекомендуется оценивать показатели обмена железа
- Наличие СПЖ у больных ХГС необходимо выявлять до начала противовирусной терапии (ПВТ), так как во время нее всегда отмечается рост ферритина
- Рост уровня ферритина во время ПВТ является положительным прогностическим фактором ответа на лечение

Ferrara F., Ventura P., Ladergo J.M., 2009

Морфологические исследования при СПЖ

Гепатобиопсия с окраской на железо (гемосидерин) **по Перлсу** и определением количественного содержания железа в препарате (**печеночный индекс железа** (HII) – Fe в печени/возраст – более 1,9)

Биопсия печени в настоящее время не является решающей для постановки диагноза НГ.

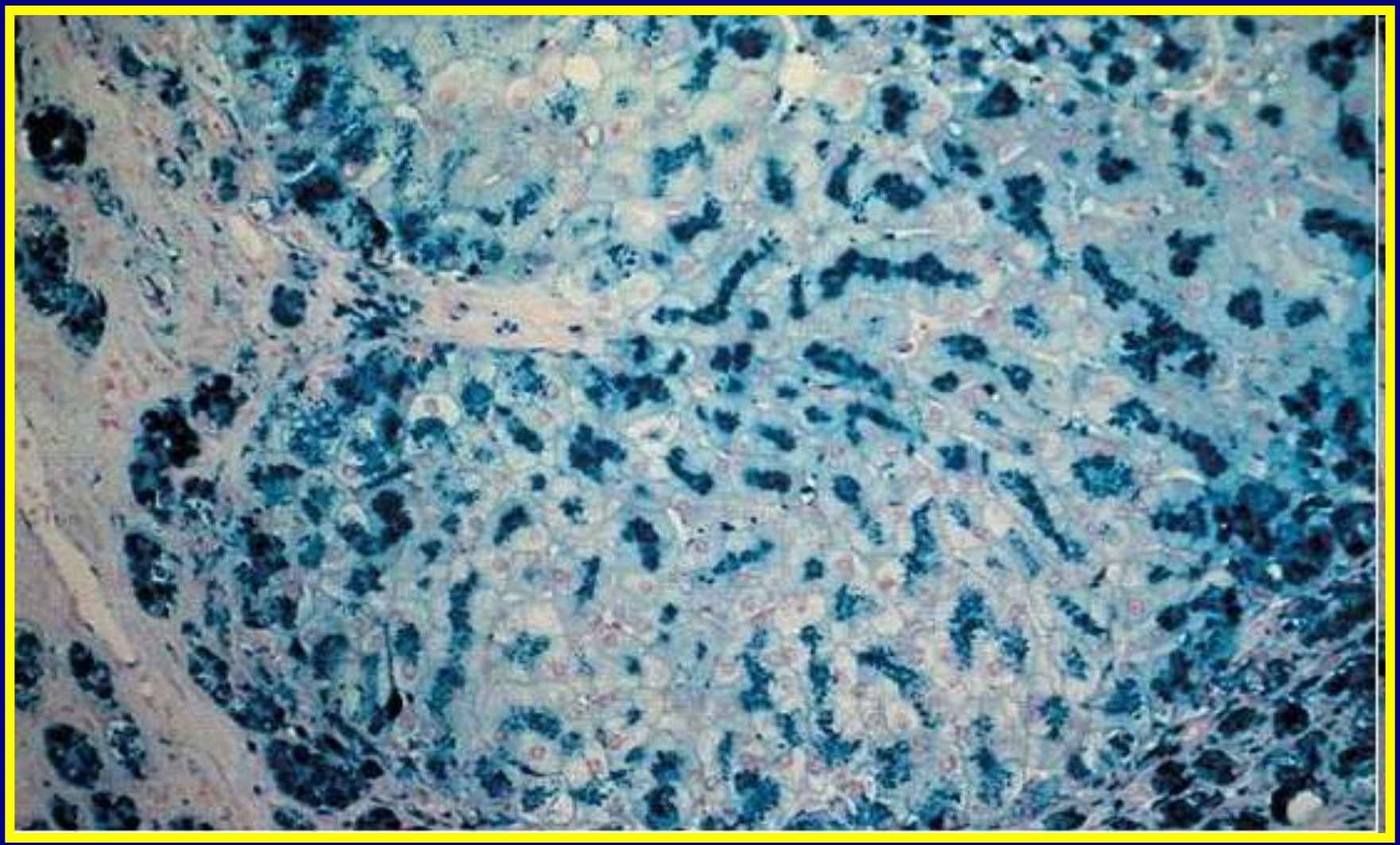
Рекомендации EASL по проведению гепатобиопсии при СПЖ, 2010 г.

- У C282Y гомозигот с увеличением запасов железа, биопсия печени не является необходимой процедурой для подтверждения диагноза гемохроматоз (1C)

- Биопсия печени рекомендуется лицам с повышением уровня ферритина более 1000 мг/л, уровня АСТ, гепатомегалией (1C)

Биоптат печени больного гемохроматозом

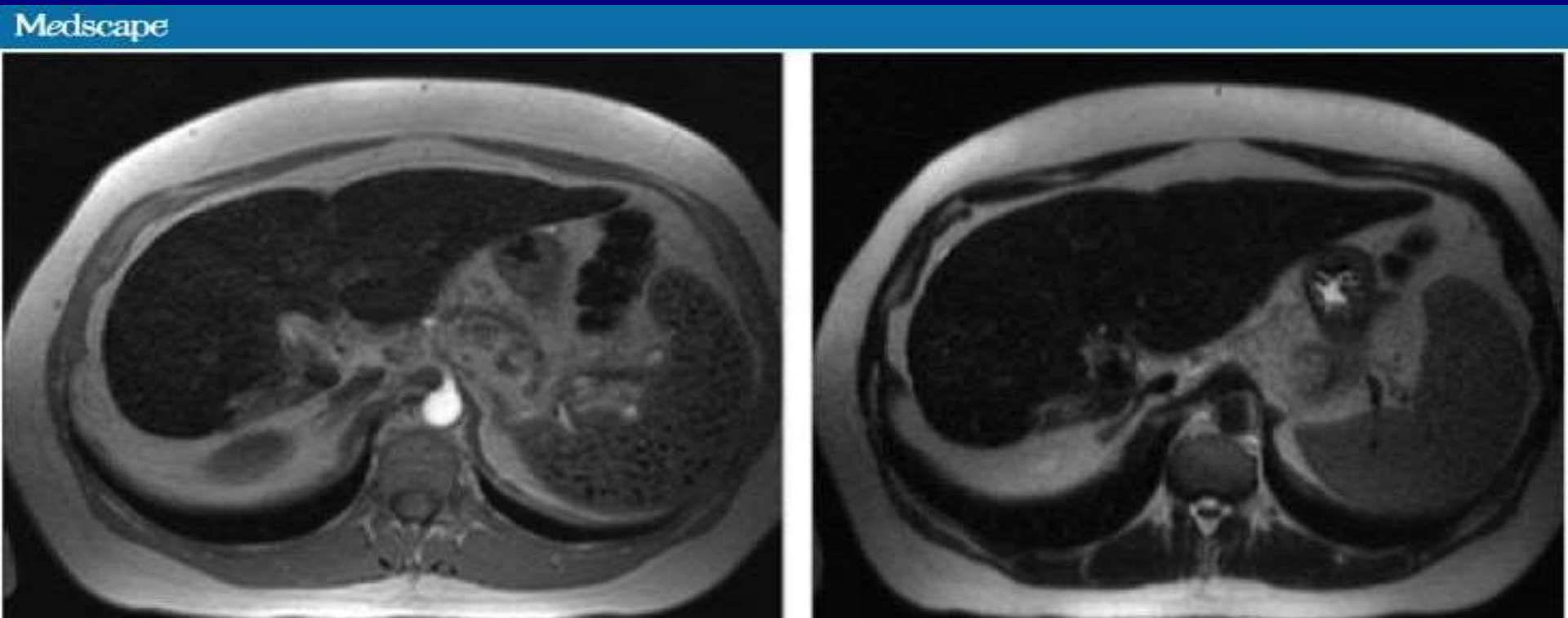
(после окрашивания по Перлсу, берлинской лазурью):



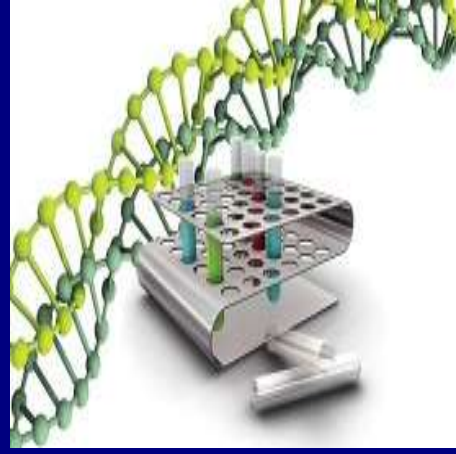
МРТ в диагностике СПЖ

- Альтернатива биопсии печени для измерения уровня в ней железа
- FerriScan (R2-МРТ)

МРТ печени и сердца по программе Т2*



Генетическое исследование при СПЖ



- HLA-типирование и идентификация мутации HFE-белка - выявление гомозиготного или гетерозиготного носительства гена: генотипы C282Y/C282Y (Cys282Tyr), или C282Y/H63D (His63Asp)
- Дополнительное генотипирование – выявления минорных мутаций в генах HAMP, HJV, SLC40A1, TFR2, не связанных с HFE

Рекомендации EASL по генетическому тестированию, 2010 г.

- HFE-тестирование должно проводиться всем пациентам с ХЗП неуточненнной этиологии, у которых выявлено увеличение насыщения трансферрином более 45% (1C)
- HFE-тестирование следует проводить лицам с кожной порфирией (1B), ГЦК (2C), хондрокальцинозом (2C), СД 1типа (2C)
- Диагноз HFE - гемохроматоза не должен базироваться только на гомозиготности по C282Y, но также требует наличия повышения запасов железа в организме (1B)
- Дополнительное генетическое тестирование на минорные гены проводится после исключения гомозиготности по C282Y, если перегрузка железом подтверждена гепатобиопсией или МРТ и исключены другие гематологические нарушения и поражения печени (1C)

Лечение СПЖ



Задачи лечения

1. Удаление из организма избыточного количества железа.
2. Профилактика прогрессирования ФП и других осложнений заболевания (сахарный диабет, кардиомиопатия, печеночная недостаточность)

Диета при СПЖ

1. Ограничить потребление железа до 8-10 мг/сут.: телятины, говядины, мяса птицы, печени, желтка куриного яйца, квашеной капусты, гречневой, крупы, яблок, гранат, толокна, орехов, аскорбиновой кислоты и т.д.)



1. Увеличить потребление моркови, зелени, винограда, молочных продуктов, чая.

   При совместном приеме **молочных продуктов, чая** усвоение железа уменьшается на **50-60%.**



3. Исключение алкоголя



Лечебное кровопускание – основной способ лечения при СПЖ

- До 500 мл крови 1 раз в неделю (у пожилых 250 мл крови)
- Снижение гематокрита после каждого сеанса не более 20%
- До достижения уровня ферритина ≤ 50 мкг/л (легкой анемии) и процента насыщения трансферрина железом ≤ 30%
- Флеботомии проводятся 4–6 раз в год до поддержания уровня ферритина 20-50 мкг/л



Показания к флеботомии

- Клинически манифестный гемохроматоз
- Бессимптомное повышение ферритина более 200 мкг/л у женщин и более 300 мкг/л у мужчин и женщин в постменопаузе

Противопоказания

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

Флеботомия при НЖБП с СПЖ

- Уменьшает ИР, улучшая чувствительность тканей к инсулину
- Уменьшает выраженность

воспалительных изменений в печени

- Замедляет темпы прогрессирования ФП и риски развития ГЦК
- Сигнал для терапии:

- высокий ферритин (более 300-400 у мужчин, более 200-300 у женщин),
- НТЖ более 30-45%,
- гиперурикемия и СД



Guillygomarch A., 2001, Гурина Н.М., 2012

Флеботомия при ХГС с СПЖ

- Кровопускания уменьшают выраженность некровоспалительных изменений в печени
- Замедляют темпы прогрессирования ФП и риски развития ГЦК
- Повышают частоту положительного ответа на ПВТ



Yano M., 2004, Kato J., 2007, Sartori M., Andorno S. 2010

Экстракорпоральные методы

- Эритроцитокрио-аферез
- Цитаферез



- Гирудотерапия



Лечение СПЖ

- Хелаторы – при противопоказаниях к флеботомии

- Дефероксамин (десферал)

- Деферазирокс (эксиджад)

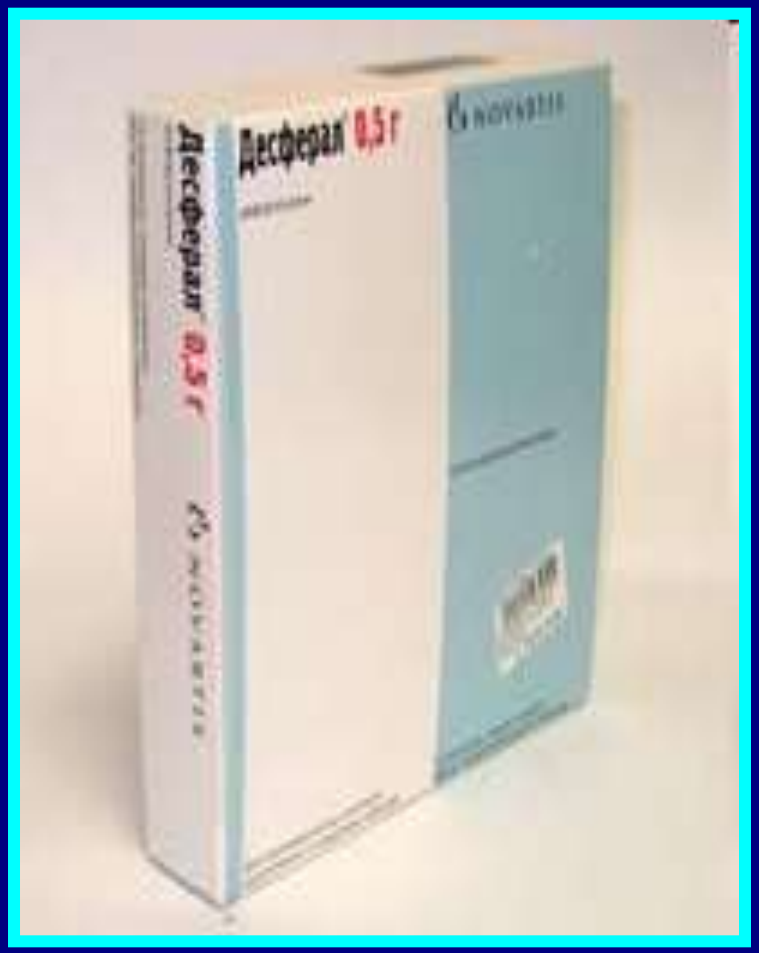
- Антиоксиданты (ремаксол, α-липоевая кислота, мексидол)

- Синдромальное лечение стеатоза печени, цирроза, сахарного диабета, СН

- Трансплантация печени

Дефероксамин (десферал)

- Дефероксамин связывает ионы железа и выделяется с мочой (на 60-70%) и желчью (30-40%)
- Назначается в/м 0,5-1,0 г/сут. или в виде 8-12-часовых внутривенных инфузий 5 дней в неделю
- Доза составляет 20-40 мг/кг/сут.



Деферазирокс (эксиджад)

Эксиджад (125, 250, 500 мг деферазирокса) является пероральным препаратом, который селективно связывает железо и выводит преимущественно с калом

Фармакодинамика увеличение экскреции железа (до 0,119; 0,329 и 0,445 мг Fe/кг веса/день) при применении в дозировках 10, 20 и 40 мг/кг/день, соответственно



Принимают 1 раз в день натощак за 30 минут до приема пищи

Трансплантация печени

Двухлетняя выживаемость при ГХ - 53%

При других заболеваниях печени - 81%



Связано с развитием осложнений со стороны сердца и сепсисом

Прогноз при первичном ГХ и СПЖ

- Определяется степенью и длительностью перегрузки железом
- Благоприятный – при начале лечения до развития ЦП и СД
- Неблагоприятный – при развитии ЦП, СН, злоупотреблении алкоголем
- Риск ГЦК (у 30% больных ГХ)
- В случаях поздней диагностики ГХ - 5-летняя выживаемость составляет до 93–72% (18% в отсутствие лечения), 10-летняя выживаемость - до 77–47% (0–6% в отсутствие лечения)

Adams P.C., Reboussin D.M., Barton J.C. et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population// N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P 1769–1778.

Выводы

- При выявлении гепатомегалии и других признаков поражения печени необходимо проводить скрининг на НГ или вторичный СПЖ
- Диагностика СПЖ - ферритин, НТЖ
- СПЖ часто связан с НЖБП, АБП, ХГС и является дополнительным фактором их прогрессирования

  (увеличивает активность воспаления, темпы фиброгенеза в печени и развития ГЦК)
- Выявление гиперферритинемии у больных НЖБП повышает риск СД в 4,6 раз
- Основной метод лечения СПЖ – диета, флеботомия, антиоксиданты

БУДЬТЕ ЗДОРОВЫ!

