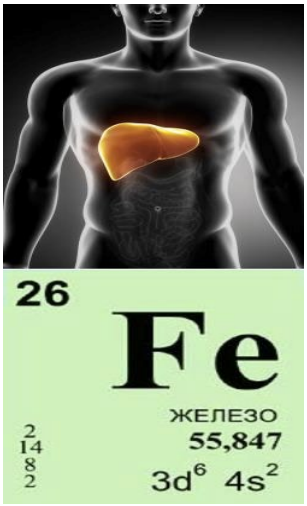
Министерство здравоохранения РФ
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
Кафедра госпитальной терапии с курсом аллергологии иммунологии имени акад. М.В. Черноруцкого

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА (СИНДРОМ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ) ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ В ПРАКТИКЕ ТЕРПЕВТА

Методические рекомендации



Санкт-Петербург
2017 г.

Авторы:

С.Н. Мехтиев – профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ, д.м.н.

О.А. Мехтиева – доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ, к.м.н.

Нарушения обмена железом (синдром перегрузки железом) при хронических заболеваниях печени в практике терапевта: методические рекомендации / С.Н. Мехтиев (и др.); – СПб.: Издательство , 2017. - с.

ISBN

Методические рекомендации предназначены для практикующих врачей-терапевтов, гастроэнтерологов и посвящены вопросам этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики и лечения различных вариантов синдрома перегрузки железом у больных хроническими заболеваниями печени, с целью повышения эффективности качества оказания помощи и эффективности проводимого лечения у данной категории пациентов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

1. Обмен железа в организме человека
2. Лабораторные показатели обмена железа
3. Способы диагностики синдрома перегрузки железом
4. Основные причины и механизмы развития синдрома перегрузки железом
5. Синдром перегрузки железом при некоторых хронических заболеваниях печени

   5.1. Наследственный гемохроматоз

   5.2. Синдром перегрузки железом при неалкогольной жировой болезни печени

   5.3. Синдром перегрузки железом при алкогольной болезни печени

   5.4. Синдром перегрузки железом при хроническом вирусном гепатите С и В

6. Алгоритм диагностики синдрома перегрузки железом при хронических заболеваниях печени
7. Дифференциальный диагноз при синдроме перегрузки железом
8. Принципы лечения синдрома перегрузки железом при хронических заболеваниях печени
9. Прогноз при синдроме перегрузки железом

Заключение

Тестовые вопросы

Список рекомендуемой литературы

Приложения

ВВЕДЕНИЕ

Синдром перегрузки железом (СПЖ) при хронических заболеваниях печени недостаточно полно освещен в литературе и мало известен практикующему врачу. При этом, СПЖ у данной категории больных часто является более тяжелым нарушением, нежели дефицит железа, и приводит к необратимым последствиям. Раннее обнаружение СПЖ позволяет предотвратить прогрессирование заболевания печени до цирротической стадии и уменьшает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

На сегодняшний день известна высокая распространенность первичного СПЖ – наследственного гемохроматоза (НГ) в популяции, а также обнаружены новые мутации в генах, регулирующих обмен железа. Тогда как далеко не все практикующие врачи осведомлены, что вторичный СПЖ, манифестирующий при развитии хронических заболеваний печени (ХЗП), наблюдается почти у каждого 3-го пациента (в 20-30% случаев), что требует новых знаний о подходах к диагностике, особенностях клинической картины, принципах лечения, профилактики и прогнозе данного состояния.

Данные рекомендации освещают вопросы этиологии, патогенеза, клинические особенности СПЖ при наиболее часто встречающихся ХЗП, подходы к диагностике и лечению этого состояния, на основе современных литературных источников и собственного опыта авторов.

1. ОБМЕН ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

В последние годы появились новые данные о метаболизме железа в организме человека, открыты важнейшие белки-регуляторы, участвующие в обмене этого микроэлемента (1, 13).

Железо – важнейший элемент, участвующий в метаболизме организмов, живущих в среде, богатой кислородом. Обладая выраженными окислительно-восстановительными свойствами, оно участвует в транспорте кислорода гемоглобином, в синтезе дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), в работе митохондриальных ферментов (рис. 1).

Железо входит в состав:

- гемоглобина
- миоглобина
- митохондриальных ферментов (пероксидаз, каталаз, цитохромов)
- коэнзима редуктазы рибонуклеотидов, необходимой для синтеза ДНК
- ферментов, участвующих в синтезе коллагена (пролингидроксилазы, лизингидроксилазы)
- белков (трансферин, ферритин, гемосидерин).



Рисунок 1. Роль железа в организме

У здорового человека содержится около 3-4 г железа (40-50 мг Fe/кг). Суточная потребность в этом элементе в пище составляет около 10 мг для мужчин и 20 мг для женщин детородного возраста. При этом, всасывается лишь 1-2 мг и почти столько же теряется со слущиваемым эпителием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эпидермисом, потом и мочой. Так поддерживается постоянный гомеостаз железа в организме. Основная масса необходимого железа ежедневно поступает в циркуляцию из клеток ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) (селезенка, печень, костный мозг) (рис. 2).



Рисунок 2. Обмен железа в организме (7)

Всасывание железа осуществляется эпителиальными клетками двенадцатиперстной кишки и начальных отделов тощей кишки и находится под строгим контролем белков-регуляторов обмена железа. Известно, что ***гемовое железо (Fe II),*** находящееся в составе гемоглобина и миоглобина (в мясных продуктах), усваивается человеком на 20-30% независимо от желудочной секреции и состава пищи. Гемовое железо легко эндоцитируется энтероцитом после сливания с транспортером гемового железа (HCP1) (рис. 3). ***Негемовое железо (Fe III),*** содержащееся в растительной пище, усваивается человеком на 1-7%, и во многом зависит от сопутствующих пищевых факторов (табл. 1).

Таблица 1

Вещества, влияющие на всасывание железа

Подавляют всасывание железа	Усиливают всасывание железа
Фитины, танины, оксалаты, соли кальция и фосфора, (чай, кофе, шпинат, зерно, кукуруза, рис, коровье молоко, сыр, яйца), дубильные вещества, пищевые волокна, некоторые медикаменты	Аскорбиновая, яблочная, янтарная, лимонная кислоты, медь, марганец, аминокислоты, животный белок, простые углеводы (сорбит, лактоза, фруктоза), алкоголь

Всасывание негемового железа – сложный энергозависимый транспортный процесс. Оно происходит после восстановления Fe III до Fe II при помощи соляной кислоты желудочного сока и дуоденального цитохрома - ферроредуктазы (Dcyt b). Затем Fe II переносится в энтероцит специальным транспортером двухвалентных ионов (ДМТ1).

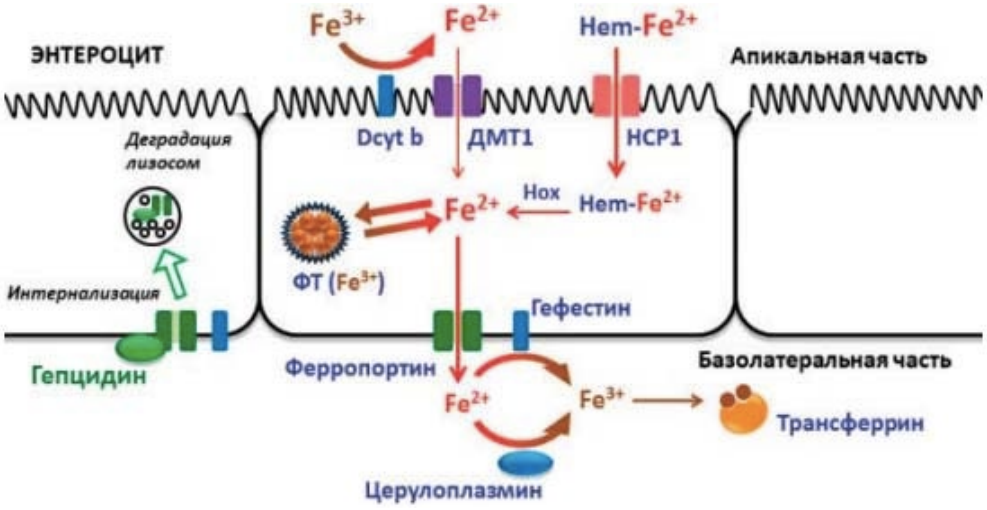


Рисунок 3. Механизмы всасывания железа (16)

Часть железа, которая не используется клеткой, депонируется в виде ферритина и гемосидерина. ***Ферритин*** – внутриклеточный комплекс, содержащий белок-апоферритин, связывающий до 4 тысяч атомов железа, причем железо, «входя» в ферритин вновь окисляется при помощи феррооксидаз в Fe III, а «выходя» из него восстанавливается с участием ферроредуктаз в Fe II. Существует 5 изоформ ферритина: щелочные изоформы печени и селезенки отвечают за депонирование железа, а кислые изоформы миокарда, плаценты, опухолевых клеток являются посредниками в процессах синтеза и участвуют в регуляции Т-клеточного иммунного ответа. Поэтому ферритин является еще и белком острого воспаления и опухолевого роста. ***Гемосидерин*** – нерастворимая часть ферритина, форма депонирования избыточного железа. Депо железа являются клетки печени, селезенки, костного мозга, мышечной ткани.

Поступление железа (Fe II) в кровь из энтероцита, а также из клеток печени, макрофагов селезенки, костного мозга осуществляется единственным белком-переносчиком – ***ферропротином.*** В 2001 году был открыт важнейший регулятор обмена железа и функции ферропортина – ***гепсидин.*** Этот белок, состоящий из 25 аминокислот, синтезируется печенью, а также, по некоторым данным, клетками жировой ткани при ожирении (19).

Ранее, он был известен как белок острой фазы, обладающий антибактериальными свойствами, благодаря способности уменьшать поступление железа к микроорганизмам, блокировать их размножение, разрушать бактериальные мембраны. Основными стимуляторами синтеза гепсидина при воспалении являются провоспалительные цитокины – интерлейкин 6 (ИЛ-6), туморнекротизирующий фактор альфа (ТНФ). Важно знать, что повышение уровня гепсидина, возникающее при воспалении, а также опухолевом процессе, приводит к развитию анемии хронического воспаления.

На сегодняшний день известно, что гепсидин регулирует сывороточную концентрацию железа, путем «выключения» работы ферропортина (железо накапливается в энтероцитах, макрофагах, гепатоцитах). При повышении железа в крови – увеличивается синтез гепсидина. В результате – блокируются процессы всасывания (угнетается работа DMT1), рециркуляции и высвобождения железа из депо.

Транспорт железа от энтероцитов и органов-депо к костному мозгу и другим тканям осуществляет – ***трансферрин,*** синтезируемый печенью**.** Он состоит из белка-апотрансферрина с доменами для связывания двух атомов железа. Причем, трансферрин способен переносить только Fe III. Поэтому на поверхности мембран клеток происходит окисление Fe II в Fe III при помощи

ферментов-ферроксидаз - гефестина и церулоплазмина. Трансферрин является отрицательным белком острой фазы, то есть его концентрация снижается при воспалении.

Железо (Fe III), связанное с трансферрином, поступает внутрь клетки посредством специальных ***трансферриновых рецепторов*** 1-го и 2-го типа (TfR) (рис. 4). Эти рецепторы, нагруженные трансферрином, путем эндоцитоза погружаются внутрь клетки, где железо, освобождаясь от апотрансферрина, вновь восстанавливается в Fe II под действием феррередуктаз. А трансферриновые рецепторы вместе с апотрансферрином экспонируются на поверхность мембраны клетки. Синтез трансферриновых рецепторов в клетке зависит от ее потребностей в железе и строго регулируется системой внутриклеточных белков (IRP1, IRP2, IRE). Важно знать, что образование комплекса трансферрина с трансферриновыми рецепторами и их эндоцитоз внутрь клетки контролируется белком- HFE.

Мутация гена HFE обуславливает развитие НГ.

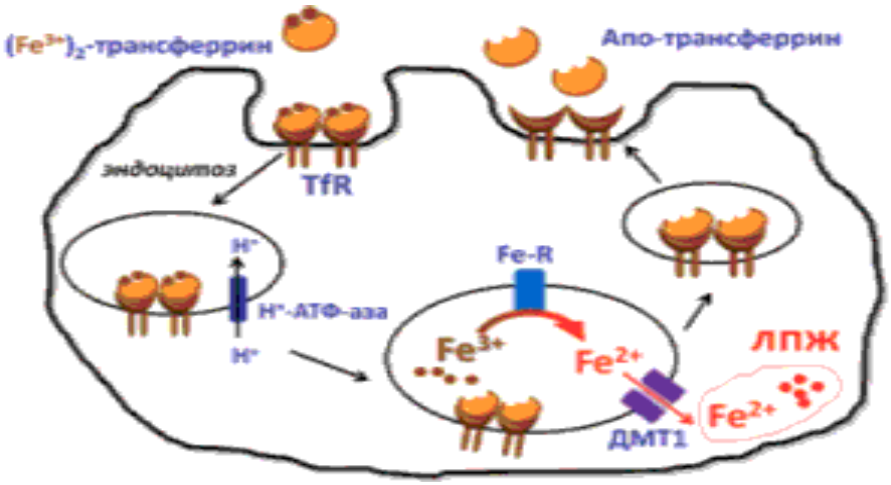


Рисунок 4. Захват железа клеткой (16)

TfR – рецептор трансферрина; Fe-R – эндосомальная Cu-НАДН-зависимая редуктаза железа (STEAP); ДМТ1 – Mn-зависимый переносчик двухвалентных металлов; ЛПЖ – лабильный пул железа.

2. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗОМ

Для определения состояния обмена железом применяются биохимические показатели крови, которые следует оценивать в комплексе (табл. 2)

Таблица 2

Показатель	Комментарии	Норма
Сывороточное железо (СЖ)	Отражает количество железа, связанного с трансферрином	6,6-26 мкмоль/л - у женщин, 11-28 мкмоль/л - у мужчин

	Показатель вариабелен в течение суток	
Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС)	отражает максимальную емкость трансферрина для заполнения железом	47-77 ммоль/л
Латентная железосвязывающая способность сывортоки (ЛЖСС)	потенциальная способность сыворотки к связыванию дополнительного железа. ЛЖСС=ОЖСС-СЖ	20-62 мкмоль/л
Трансферрин	Является отрицательным белком острой фазы	2,0-3,6 г/л
Насыщение трансферрина железом (НТЖ)	Вычисляется по формуле: СЖ/ОЖССх100 или СЖ/трансферрин х 3,9	20-40%
Ферритин (FERR)	Отражает тканевые запасы железа в органах депо Является белком острой фазы и повышается при воспалении, опухолевых и деструктивных процессах	15-200 мкг/л
Растворимые рецепторы трансферрина (sTfR)	Их количество пропорционально уровню трансферрина, не зависит от наличия воспаления, состояния печеночной ткани. Используется для диф.диагностики анемии хронических заболеваний (показатель не изменяется) и железо-дефицитной анемии (показатель повышен)	2,2-5,0 мг/л – у мужчин 1,9-4,4 мг/л – у женщин
Гепсидин	Является белком острой фазы. Повышен при некоторых вариантах СПЖ (иногда, при НЖБП) анемии хронического воспаления (АХЗ)	В настоящее время малодоступный лабораторный показатель
Трансферрин/ферритиновый индекс TfR-F	Рассчитывается по формуле: TfR-F= sTfR/logFERR	Новый показатель. Дает возможность провести дифференциальный

		диагноз между функциональным и истинным дефицитом железа при АХЗ: менее 1 (функциональный дефицит железа); АХЗ+ЖДА: 1-2; ЖДА: более 2 (истинный дефицит железа)

3.ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ

По имеющимся на сегодняшний день данным, организм человека не имеет средств контроля за экскрецией железа. Интестинальная абсорбция – основной этап, который тщательно регулируется. Поэтому, любые ситуации, связанные с избыточным поступлением железа в кровь (при парентеральном введении препаратов железа, переливании крови, гемолизе) или всасыванием (наследственные и приобретенные механизмы) могут приводить к СПЖ.

Таким образом, развитие СПЖ обуславливается как наследственными причинами, так и приобретенными факторами (табл. 3).

Среди основных этиологических факторов можно выделить «триаду»*:*

1. Гемолиз эритроцитов (сидероахрестические анемии, талассемия, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, микросфероцитоз, дефицит витамина В12)

2. Избыточное экзогенное поступление железа (диета, многократные гемотрансфузии, длительное бесконтрольное применение парентеральных препаратов железа, хронический гемодиализ)

3. Заболевания печени (хронический вирусный гепатит С, реже В, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), кожная порфирия)

Таблица 3

Основные причины развития СПЖ

Наследственный гемохроматоз	**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	• Гемолитические анемии • Гемотрансфузии и парентеральное введение препаратов железа • Избыточное употребление железа • Дисметаболический СПЖ при НЖБП

Мутации гена ферритина - тип 5 ГХ Соломоновых островов - тип 6 Ацерулоплазминемия Наследствен. атрансферринемия Неонатальный СПЖ	• Гепатит С и В • Алкогольная болезнь печени • Поздняя кожная порфирия • СПЖ при порто-кавальном шунтировании крови

При СПЖ, железо оказывает негативное влияние на организм. Как металл с переменной валентностью, железо может само становиться катализатором образования свободных радикалов и инициатором оксидативного стресса. При переходе Fe III в Fe II образуется токсичный свободный радикалы (OH^-), активирующий процессы перекисного окисления.

Перенасыщение трансферрина железом сопровождается включением дополнительного транспорта железа, связанного с альбумином. Данный комплекс легко проникает в клетки, не предназначенные для депонирования железа (миокард, гонады, поджелудочная железа и др.), и вызывает токсические эффекты.

При избыточном накоплении железа органах-депо, а также тканях, не являющимися таковыми, происходит усиление образования коллагена и прямое повреждение ДНК.

В организме человека существуют естественные антиоксиданты – хелаторы железа: мочевая кислота, церуллоплазмин, супероксиддисмутаза, ферритин, трансферрин. Однако, при выраженном избытке железа в организме работа этих систем защиты становится неэффективной.

Патогенез СПЖ у больных с хроническими заболеваниями печени остается не до конца ясен. Возможными механизмами могут являться:

- повышенное всасывание железа, вследствие нарушения контроля за всасыванием и распределением железа (при мутациях генов, кодирующих синтез белков-регуляторов обмена железом: НГ I-IV типов, снижение гепсидина, трансферрина, церулоплазмина). По данным некоторых авторов, мутантные гены в гетерозиготном состоянии (C282/N, H63D/N) обнаруживаются у 36,7% больных ХЗП при выявлении у них СПЖ.
- ПКН с нарушением синтеза гепсидина, трансферрина, церулоплазмина
- ПГ, синдром гиперспленизма, порто-кавальное шунтирование крови приводящие к перераспределению железа
- экзогенная перегрузка железом (бесконтрольное применение препаратов железа, витаминов С, В12, фолиевой кислоты, гемотрансфузии).

4. СПОСОБЫ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ

СПЖ выявляется при оценке совокупности признаков:

1. Особенности клинической картины (в зависимости от причины СПЖ)

2. Лабораторные маркеры перегрузки железом:

- повышение ферритина более 300 мкг/л у мужчин и женщин в менопаузе и более 200 мкг/л у женщин детородного возраста
- повышение НТЖ более 45%
- снижение ОЖСС менее 28 мкмоль/л
- повышение сывороточного железа

Рекомендации Европейского общества по изучению заболеваний печени (EASL) по лабораторной диагностике СПЖ, 2010 г. (21)

- Пациентам с предполагаемым СПЖ и симптомами ХЗП в первую очередь следует определить НТЖ и уровень ферритина в сыворотке (1В и 1С)
- При выявлении гиперферритинемии требуется исключить: хроническое злоупотребление алкоголем (анамнез), воспаление (СРБ), некроз (АСТ, АЛТ), опухоли (СОЭ, КТ брюшной полости), НЖБП и метаболический синдром.

Как правило, при воспалении повышение ферритина сочетается с нормальными показателями НТЖ. При наличии НТЖ более 45% показано генотипирование на наличие НГ. В ряде случаев требуется учитывать, что повышение НТЖ может быть «ложным» при нарушении синтетической функции печени и снижении синтеза трансферрина, а также при синдроме мальабсорбции белков.

Однако, по мнению специалистов, НТЖ - самый информативный показатель статуса железа и может использоваться для скрининга патогенетически значимых нарушений обмена железом у больных с хроническими заболеваниями печени (14).

3. Генетическое тестирование:

- 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. (21)

- HFE-тестирование должно проводиться всем пациентам с ХЗП неуточненнной этиологии, у которых выявлено увеличение насыщения трансферрином более 45% (1С)
- HFE-тестирование следует проводить лицам с кожной порфирией (1В), ГЦК (2С), хондрокальцинозом (2С), сахарным диабетом (СД) 1типа (2С)

- 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)

3. Морфологические исследования. Гепатобиопсия с окраской берлинской лазурью на железо (гемосидерин) по Перлсу и определением количественного содержания железа в препарате (печеночный индекс железа (HII) – Fe в печени/возраст. При НГ данный показатель более 1,9).

Рекомендации EASL по проведению гепатобиопсии при СПЖ, 2010 г. (21)

- 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)

В целом, биопсия печени для подтверждения СПЖ может быть проведена в случаях, когда его маркеры сомнительны, а также в целях дифференциальной диагностики заболеваний печени.

4. Магнитно-резонансная томография печени и сердца (МРТ) в режиме Т2. Может использоваться как метод дополнительного измерения содержания железа в печени, а также миокарде, как альтернатива биопсии.

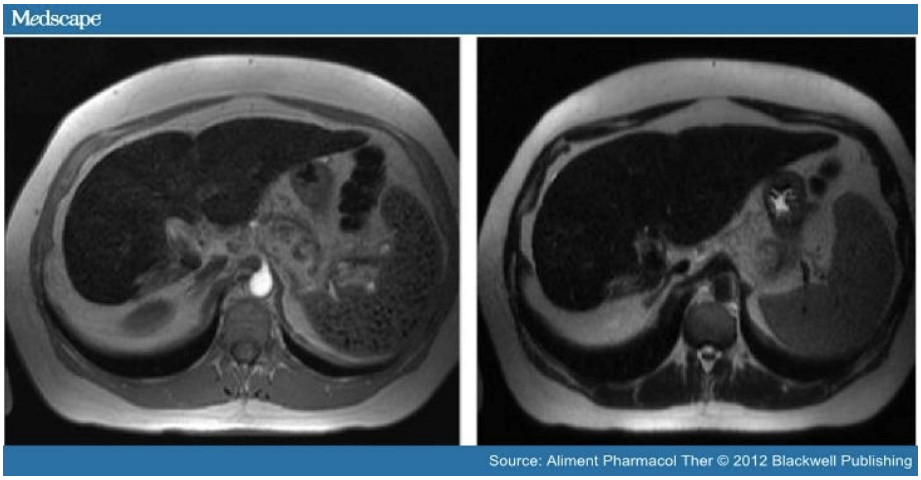


Рисунок 5. МРТ при СПЖ. Наблюдается гепатомегалия и «черное окрашивание» печени

5. Десфераловая проба – внутримышечое введение 0,5 г десферала с последующим анализом суточной экскреции железа. В норме – менее 1 мг/сут (менее 18 мкмоль/л), при СПЖ – 18-27 мкмоль/л, при НГ – более 27 мкмоль/л. Данную пробу рекомендуется проводить в сомнительных случаях СПЖ (см. Приложение 2).

5.СИНДРОМ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ ПРИ НЕКОТОРЫХ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

5.1. НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ГЕМОХРОМАТОЗ (НГ)

Наиболее распространенное наследственное заболевание у жителей Северной Европы, встречаемость которого составляет до 1:250. Манифестные формы поражения печени, связанного с НГ, среди всего населения наблюдаются с частотой 2 случая на 1000 жителей (8, 9, 15).

Мужчины болеют в 10 раз чаще, чем женщины, в возрасте 40-60 лет.

Заболевание известно еще с 19 века, как триада Труссо: сахарный диабет, пигментация кожи и цирроз печени.

На сегодняшний день установлено, что в основе НГ (в 95% случаев) лежат две мутации гена 6 хромосомы, кодирующего синтез HFE-белка: в локусе C282Y (замена цистеина на тирозин) и в H63D (замена гистидина на аспартат). Гомозиготное носительство выявляется у 0,3-0,8%, гетерозиготное у 8 - 10% больных.

Кроме этого, дополнительно выявлены «минорные» мутации генов, не связанные с HFE-белком, в результате которых нарушается синтез других белков, участвующих в обмене железом (ферропортина, гепсидина, трансферрина).

Классификация НГ

1.Гемохроматоз I типа, обусловленный мутацией HFE (C282Y/C282Y, C282Y/H63D)

2.Гемохроматоз II типа (ювенильный гемохроматоз) - мутации в гене, расположенном на 1 хромосоме (локус 1q21), ответственном за синтез гепсидина. Заболевание манифестирует в 10-30 лет, имеет быстропрогрессирующее течение с поражением печени и сердца.

3.Гемохроматоз III типа - мутации гена HJV (локус 7q22), кодирующего синтез рецептора трансферрина-2 (TfR2), являющимся модулятором продукции гепсидина. В основе заболевания - гиперабсорбция железа зрелыми энтероцитами.

4.Гемохроматоз IV типа (аутосомно-доминантный гемохроматоз) - мутация A77D в гене SLC40A1 (локус 2q32), кодирующем синтез транспортного белка ферропортина. Заболевание чаще дебютирует в пожилом возрасте и

характеризуется высоким уровнем ферритина и значительным накоплением железа в клетках ретикуло-эндотелиальной системы.

5.Гемохроматоз V типа (неонатальный гемохроматоз) - мутация гена ферритина. Редкое заболевание, но самая частая причина печеночной недостаточности и показаний для трансплантации печени у новорожденных.

Механизмы развития СПЖ при НГ

Вследствие генетически обусловленного нарушения синтеза важнейших белков-регуляторов обмена железа, при НГ происходит избыточное всасывание железа в тонкой кишке, а также неконтролируемое его поступление в клетки органов депо, а при их перегрузке – в ткани, не предназначенные для хранения железа (рис. 5).

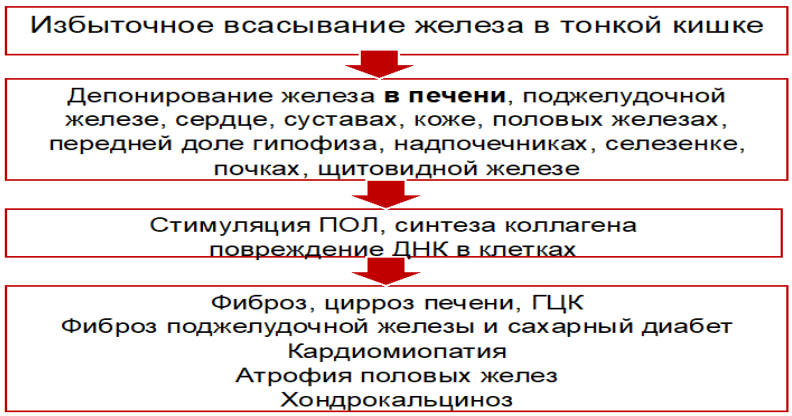


Рисунок 5. Механизмы развития гемохроматоза

Факторы, потенцирующие развитие и прогрессирование НГ:

- употребление алкоголя,
- вирусные инфекции (особенно гепатит С),
- наличие НЖБП,
- бесконтрольный прием аскорбиновой кислоты, препаратов железа.

Клиническая картина НГ зависит от стадии заболевания:

1 стадия – НГ без перегрузки железом
2 стадия – НГ с перегрузкой железом, без клинических проявлений
3 стадия – НГ с клиническими проявлениями (рис. 6).



Рисунок 6. Развернутая клиническая картина НГ (15)

У 10-25% больных НГ отмечается бессимптомное течение. Повышение сывороточных показателей обмена железа и симптомы поражения печени выявляются, как правило, случайно.

В остальных случаях обнаруживаются слабость, быстрая утомляемость, вялость, дискомфорт в правом подреберье, боли в суставах, гиперпигментация и сухость кожи, снижение либидо, гепатомегалия.

Триада НГ: цирроз печени, меланодермия, сахарный диабет наблюдаются в терминальной стадии заболевания. Чаще встречаются 1 или 2 клинических признака, перечисленные ниже:

- Портальный (мелкоузловой) цирроз печени выявляется у 97% больных, при этом почти у 30% больных развивается ГЦК.
- Меланодермия (бронзовая или серовато-коричневая окраска кожи, особенно в области рубцов, складок, открытых участков тела) – у 50-90% пациентов (рис. 7).



Рисунок 7. Меланодермия у пациента с НГ. Грифельно-серый цвет кожи с коричневым оттенком на открытых участках тела

- Сахарный диабет (панкреатогенный), внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы – у 30-60% больных
- Кардиомиопатия (вторичная рестриктивная) – у 20-30% пациентов. Проявляется развитием кардиомегалии, сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма. «Железное сердце – слабое сердце»
- Гипогонадизм (атрофия яичек, выпадение волос в подмышечных впадинах, импотенция, аменорея)
- Гипофункция гипофиза, щитовидной железы, надпочечников
- Артропатия, хондрокальциноз – у 25-50% больных (рис. 8). Характерно симметричное повреждение проксимальных межфаланговых суставов кистей (часто 2 и 3 пальцев), пястно-фаланговых сочленений, лучезапястных, коленных, тазобедренных, межпозвоночных суставов.



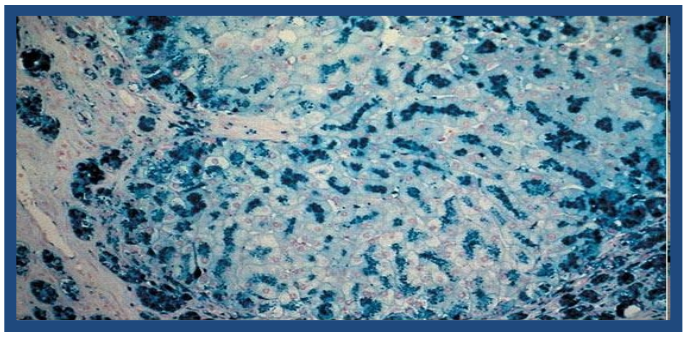
Рисунок 8. Артропатия при НГ. Симметричное поражение проксимальных суставов кистей 2 и 3 пальцев

Развитие клинической картины у гомозигот по мутации C282Y отмечено в среднем у 80% пациентов, у женщин несколько реже - в 60-70% случаев.

Критерии постановки диагноза НГ:

1. Наследственная отягощенность (наличие аналогичного заболевания печени у родственников)
2. Выявление других органных поражений (поджелудочная железа, сердце, суставы, эндокринные железы, кожа)
3. Повышение содержания ферритина более 300 мкг/л у мужчин и более 200 мкг/л у женщин детородного возраста, насыщения трансферрина железом более 45%, ОЖСС менее 28 мкмоль/л, трансферрина менее 200 мг/дл.
   Повышение уровня ферритина более 1000 мкг/л у гомозигот может свидетельствовать о ЦП независимо от возраста.

4. Выявление генетических маркеров НГ: гомозиготное носительство C282Y или гетерозиготное носительство C282Y/H63D.
5. Выявление в биоптате печени избыточного содержания железа при окраске по Перлсу (рис. 9). Печеночный индекс железа HII - более 1,9.



www.smed.ru

Рисунок 9. Биоптат печени пациента с НГ после окрашивания берлинской лазурью (по Перлсу). Выявляются гранулы гемосидерина в гепатоцитах, с преобладанием в периферических отделах долек.

Биопсия печени в настоящее время не является решающей для постановки диагноза НГ, в случае выявления гомозиготного носительства C282Y, в сочетании с характерной клинической симптоматикой и лабораторными признаками СПЖ.

6. Десфераловый тест – увеличение экскреции железа с мочой после введения 0,5 г десферала в/м. При НГ этот показатель более 27 мкмоль/л (1,5 мг/сут.).

5.2. СИНДРОМ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

На сегодняшний день установлено, что СПЖ обнаруживается у 1/3 больных НЖБП: у 30% пациентов с жировым гепатозом (ЖГ), у 34% больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) (4, 6, 11).

СПЖ у пациентов с НЖБП впервые был описан в 1997 г., R. Moirand, Y. Deugnier, которые предложили термин: *дисметаболический синдром перегрузки железом* (ДСПЖ, Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS)) (20).

В 1999 г. M. Mendler - доказали наличие СПЖ у пациентов с инулинорезистентностью (ИР) и метаболическим синдромом (Insulin resistance hepatic iron overload syndrom (IR-HIO)) (22). Был описан «железный фенотип» синдрома ИР.

В 2008 г. A. Riva – предложили критерии синдрома DIOS / IR-HIO.

Важно знать, что СПЖ у данной категории пациентов является фактором риска, предрасполагающим к развитию и прогрессированию инсулинорезистентности (ИР), сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний.

Так, установлено, что высокий ферритин более 400 мкг/л у мужчин и более 300 мкг/л у женщин с ожирением является маркером ИР. Гиперферритинемия, при исключении воспалительного процесса, требует тщательного контроля за уровнем гликемии у больных НЖБП, так как увеличивает риск СД в 4,6 раз (12). Повышенный уровень ферритина может быть также предиктором стеатоза печени и предшествовать его развитию, что свидетельствует о том, что причиной гиперферритинемии является не НЖБП, а гиперферритинемия, связанная с ожирением и ИР, приводит к НЖБП.

Предполагается, что наличие СПЖ ускоряет темпы фиброгенеза в ткани печени и риск ГЦК при НЖБП. Преимущественное накопление железа в гепатоцитах и клетках Куппфера в перисинусоидальном пространстве является триггерным механизмом прогрессирования ЖГ в НАСГ, затем в ФП и ЦП, а также ГЦК, с запуском в них проапоптоза или некроза, стимуляцией коллагенообразования.

Механизмы развития СПЖ при НЖБП

В основе развития СПЖ при НЖБП лежит ИР, гипергликемия и висцеральное ожирение.

При ИР и гиперинсулинемии происходит повышенная транслокация трансферриновых рецепторов на мембранах гепатоцитов, энтероцитов, приводщая к увеличению поступления железа в клетку, стимулированию синтеза ферритина и всасывания железа. В свою очередь, при перегрузке железом гепатоцитов нарушается поглощение и деградация инсулина печенью, что усугубляет гиперинсулинемию. Так формируется порочный круг.

Избыток железа (Fe III), катализируя образование свободных радикалов, нарушает процесс проведения инсулинового сигнала и соединение инсулина с инсулиновым рецептором. Стимулируется синтез глюкозы в печени.

При стойкой гипергликемии возникает гликирование трансферрина, приводящее к нарушению связывания Fe III и его транспорта к органам-потребителям.

Абдоминальная жировая ткань, обладающая собственной гормональной активностью, при липолизе выделяет провоспалительные цитокины (ТНФ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), что приводит к инфильтрации жировой ткани макрофагами, которые активно накапливают железо. Повышенная продукция

выше перечисленных цитокинов стимулирует синтез гепсидина, причем не только в гепатоцитах, но и в клетках жировой ткани. Гепсидин блокирует работу ферропортина, в результате чего тормозятся процессы абсорбции пищевого железа, высвобождения железа из клеток, соответственно стимулируется синтез ферритина. Таким образом, ферритином связывается избыток Fe III и уменьшается оксидативный стресс в клетке.

При этом, у некоторых пациентов, чаще подростков и фертильных женщин, а также лиц с морбидным ожирением (ИМТ более 40), может развиваться анемия хронического воспаления, с относительной недостаточностью железа (со снижением сывороточного железа и НТЖ), вследствие снижения его всасывания в тонкой кишке и перераспределения в клетки ретикуло-эндотелиальной системы, а не на нужды синтеза гемоглобина (6, 10).

Причинами гипоферремии при ожирении является прежде всего наличие хронического системного и локального воспаления, с повышением синтеза гепсидина, стимулируемого провоспалительными цитокинами. Может играть роль также алиментарный дефицит железа и повышенная потребность в нем при интенсивном развитии жировой ткани.

В целом, механизмы, вызывающие гипоферремию, приводят к накоплению железа в жировой ткани, что индуцирует окислительный стресс и воспалительную реакцию. Таким образом, формируется порочный круг.

Этот «железодефицитный» фенотип ожирения характеризуется как признаками железодефицита, так и ДСПЖ. В данном случае, оценка такого параметра крови, как количество растворимых трансферриновых рецепторов, может помочь в диагностике истинного дефицита железа, так как не зависит от активности воспалительного процесса, влияющего на содержание ферритина. Дополнительным предиктором наличия «функционального» дефицита железа служит также уровень С-реактивного белка (СРБ).

Факторы, усугубляющие СПЖ при НЖБП:

-Экзогенная нагрузка железом (алиментарная, препараты железа), в том числе поступление железа ингаляционным путем (металлургия, промышленные города).

Важно учитывать, что у некоторых пациентов с НЖБП развивается анемия хронического воспаления, при которой нередко бесконтрольно назначаются препараты железа, усугубляющие СПЖ.

-Употребление алкоголя.

-Гетерозиготность по мутациям HFE-гена (C282/N, H63/N).

-Нарушение экскреции мочевой кислоты (МК) почками (например, при диабетической нефропатии).

Как упоминалось выше, МК является естественным хелатором негемового железа (Fe III). При гиперферремии в крови усиливается продукция МК в ксантиноксидазной реакции. По данным некоторых исследователей, повышение уровня МК в крови и/или ее экскреции с мочой, как компенсаторная реакция организма, может быть ранним признаком формирования СПЖ. Так, при НТЖ ниже 30%, повышение МК и ее экскреции способствует адекватному выведению с мочой избытка железа и поддержанию его физиологического уровня. При НТЖ 30-45% наблюдается более выраженное повышение МК, при недостаточно эффективной экскреции. При НТЖ более 45% уровень уремии не соответствует механизму антиоксидантной защиты (5).

Критерии постановки диагноза дисметаболический СПЖ:

1. Наличие 2 и более компонентов метаболического синдрома (ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, гипергликемия или нарушение толерантности к глюкозе)
2. Гиперферритинемия при нормальном или незначительно повышенном НТЖ
3. Наличие стеатоза печени
4. Легкое или умеренное повышение содержания железа в печени (по данным МРТ или гепатобиопсии (рис. 10)).

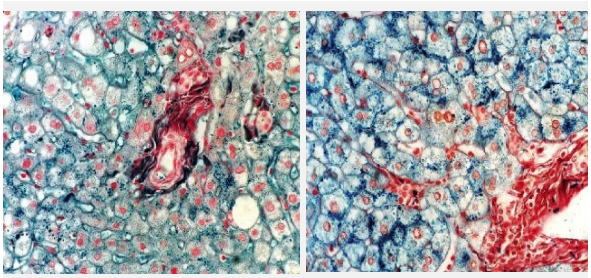


Рисунок 10. Признаки СПЖ при гистологическом исследовании печени пациента с НЖБП (17)

Портальная зона имеет более высокую оксигенацию и метаболизм и, соответсвтенно, активнее накапливает Fe III.

5. Дополнительными маркерами СПЖ при НЖБП могут служить также повышение уровня гепсидина (определение данного показателя в настоящее время мало доступно), мочевой кислоты в крови и/или ее суточной экскреции с мочой.

5.3. СИНДРОМ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

СПЖ при АБП выявляется наиболее часто, по сравнению с другими не наследственными хроническими заболеваниями печени - в 37% случаев.

Наличие избыточное накопления железа в ткани печени у данной категории больных является серьезным фактором риска, предрасполагающим к развитию и прогрессированию фиброзного процесса, ЦП и ГЦК (2).

Отсутствие четкой корреляции между количеством алкоголя и тяжестью поражения печени, свидетельствует о дополнительных факторах прогрессирования АБП, которыми являются: генетическая предрасположенность (в том числе наличие гетерозиготных мутаций генов, кодирующих синтез белков-регуляторов обмена железа), этнический фактор, женский пол, дефицит ИМТ или ожирение, курение, профессиональные интоксикации, гепатотропные вирусы. В этом перечне значимую роль играет также СПЖ.

Механизмы развития СПЖ при АБП

На сегодняшний день описаны следующие возможные механизмы развития СПЖ у пациентов с АБП:

- увеличение всасывания железа под действием алкоголя, аскорбиновой кислоты, алиментарных факторов (мясная пища)
- нарушение работы цитоплазматических белков регуляторов (IRP) под действием продуктов окисления этанола, что приводит к увеличению мобилизации железа из ферритина и синтеза трансферриновых рецепторов
- нарушение работы трансферрина (связывание трансферрина с ацетальдегидом, что приводит к угнетению гликозилирования трансферрина (присоединения к нему остатков сиаловых кислот) и образованию углеводдефицитного трансферрина (УДТ).

Факторы, усугубляющие СПЖ при АБП:

- Экзогенная нагрузка железом (красное вино, мясо)
- Необоснованное применение препаратов железа по поводу анемии (которая чаще всего не железо-, а фолиево-дефицитная)
- Гетерозиготность по мутациям HFE-гена (C282Y/N, H63D/N) – у 8-30%
- Стеатоз печени
- Перераспределение железа в печень (шунтирование крови), повышенное поступление железа в кровь (гиперспленизм) при развитии ПГ
- Нарушение синтеза в печени белков-регуляторов обмена железа (ферритина, трансферрина, гепсидина, церулоплазмина) при развитии ПКН

Критерии постановки диагноза СПЖ при АБП

У пациентов с АБП и СПЖ обнаруживается сочетание признаков:

1. Гепатомегалия и стеатоз печени

2. Эндокринные нарушения: нарушение толерантности к глюкозе или СД, гипогонадизм
3. Лабораторные маркеры: повышение уровня железа сыворотки крови, ферритина (часто более 500), НТЖ, углеводдефицитного трансферрина (УДТ). УДТ считается самым чувствительным маркером злоупотребления алкоголя более 6 г/сут. в течение более 2 недель.
4. Положительная десфераловая проба (увеличение экскреции железа с мочой более 18, но менее 27 мкмоль/л)
5. Накопление железа в ткани печени (положительная реакция Перлса). При этом, печеночный индекс железа (ПИ) – менее 1,5.

5.4. СИНДРОМ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

СПЖ при ХГС встречается у 30-36% пациентов. На сегодняшний день известно, что это значимый кофактор увеличения степени некро-воспалительных изменений в печени и прогрессирования заболевания до ЦП и ГЦК. При этом, степень аккумуляции железа прямо пропорциональна длительности HCV-инфекции и может выступать в ряде случаев «маркером» выраженности фиброзных изменений. Считается также, что СПЖ - модифицируемый фактор неблагоприятного ответа на противовирусную терапию (3).

Механизм развития СПЖ при HCV-инфекции

Аккумуляция железа в гепатоцитах является механизмом самосохранения вирусной популяции, способствующим увеличению репликативной активности. Это происходит в результате снижения экспрессии гена гепсидина под воздействием вируса HCV, что приводит к повышению активности ферропортина и, вследствие этого, всасывания железа в тонкой кишке и его высвобождения из энтероцитов и клеток РЭС. Кроме того, увеличивается экспозиция трансферриновых рецепторов на мембране гепатоцитов.

Еще одним механизмом развития СПЖ при ХГС является массивный некроз гепатоцитов с высвобождением железа, ферритина и захватом его макрофагами. Купфферовские макрофаги при накоплении в них железа вырабатывают цитокины, стимулирующие транформацию клеток Ито в миофибробласты и синтез ими коллагена (рис. 11).

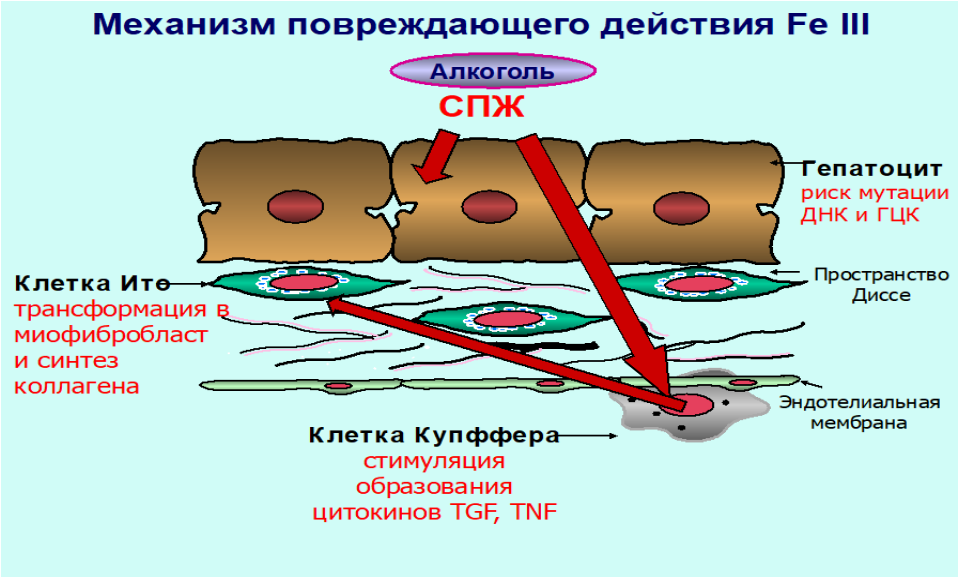


Рисунок 11. Механизм повреждающего действия СПЖ при хроническом гепатите С

Белки HCV стимулируют образование свободных радикалов в гепатоцитах, что усугубляет окислительный стресс, вызванный СПЖ, и прогрессирование фиброгенеза в ткани печени.

Факторы, усугубляющие СПЖ при гепатите С

-Экзогенная нагрузка железом (алиментарная, препараты железа)

-Употребление алкоголя

-Гетерозиготность по мутациям HFE-гена C282Y, H63D (?), S65C (гетерозиготность сама по себе не вызывает развитие НГ, но при сочетании с ХГС ассоциируется с более выраженным ФП и частотой ГЦК у этих пациентов)

-Наличие жировой болезни печени

-Наличие ПГ с синдромом гиперспленизма и портокавальным шунтированием крови

Критерии постановки диагноза СПЖ при ХГС

Клинические признаки СПЖ у больных ХГС, как правило отсутствуют. Основной способ диагностики СПЖ – лабораторный анализ на показатели обмена железом, при котором выявляются: высокий уровень ферритина и НТЖ.

Важно знать, что при проведении противовирусной терапии часто происходит рост уровня ферритина, обусловленный иммуностимулирующим

эффектом интерферона и рибавирина. Поэтому важно оценивать СПЖ до назначения лечения.

Дополнительным методом диагностики СПЖ у больных ХГС может служить с гепатобиопсия с положительной окраской на железо (реакция Перлса). Печеночный индекс железа HII, при этом, менее 1,5.

6. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ СПЖ

На сегодняшний день выделяются 3 группы пациентов, у которых необходимо проводить обследование на предмет СПЖ:

1 группа – с наличием клинических проявлений СПЖ:

-со стигмами хронических заболеваний печени с повышенными сывороточными маркерами СПЖ;

- с сахарным диабетом в сочетании с гепатомегалией;

-с гепатомегалией, признаками кардиомиопатии и сердечной недостаточности;

-с гепатомегалией и измененной пигментацией;

-с гепатомегалией и сексуальной дисфункцией;

-с гепатомегалией и симметричной полиартропатией.

2 группа – без клинических проявлений:

-со случайно выявленными гепатомегалией, повышенными сывороточными индексами железа;

3 группа – близкие родственники пациентов с СПЖ

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ СПЖ
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

• **Диагностика СПЖ необходима при всех хронических заболеваниях печени:**

- при вирусном гепатите С (усиливает риск ЦП, ГЦК, снижает эффективность противовирусной терапии

- при вирусном гепатите В (увеличивает риск ЦП, может указывать на возможность ко-инфекции HDV),

- при НЖБП (усиливает риск ЦП, ГЦК, усугубляет ИР, СД),

- при АБП (увеличивает риск ЦП, ГЦК).

• **Необходимо определять: ферритин, трансферрин, СЖ, ОЖСС, НТЖ по формуле: НТЖ = СЖ / ОЖСС х 100% или СЖ / трансферрин х 3,9.**

• Уровень СЖ очень вариабелен и не может служить критерием диагностики. Самый информативный показатель статуса железа – НТЖ.

• **При гиперферретинемии требуется исключить острое воспаление** (СРБ, фибриноген, гамма-глобулин, церулоплазмин, лейкоцитоз, СОЭ, прокальцитонин и др.), **цитолиз** (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 ПКН, 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 нормальном 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 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 более 27 мкмоль/сут (1,5 мг/сут.). При СПЖ 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 (ННІ)** = Fe в печени/возраст. В случае НГ данный индекс более 1,9

Рабочая схема диагностики СПЖ представлена в Приложении 1.

7. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ПРИ СПЖ

При выявлении признаков СПЖ у пациента с хроническим заболеванием печени требуется проведение дифференциального диагноза с другими состояниями, при которых может развиваться избыточное накопление железа в организме.

Так, при гемолизе эритроцитов (гемолитические анемии) обнаруживаются признаки нормо- или гипохромной анемии, ретикулоцитоз, непрямая гипербилирубинемия, уробилинурия, часто – спленомегалия.

Экзогенная перегрузка железом (пероральная, парентеральная, при гемотрансфузиях) выявляется при тщательном сборе анамнеза.

В любом случае повышения НТЖ более 45%, а также при обнаружении наследственной отягощенности по гемохроматозу, требуется проведение генетического скрининга.

Изменения показателей ферростатуса при различных заболеваниях целесообразно оценивать по совокупности параметров (табл. 4).

Таблица 4

Дифференциальный диагноз нарушений обмена железа

	НТЖ	Ферритин	Трансферрин	Железо сывороточное	ОЖСС	Гепсидин
Гемохроматоз	↑↑↑	↑↑↑	N /↑	↑	□	□
Хронический гепатит С	↑	↑↑	N	N / ↑	N	□
НЖБП	N /↑	↑↑	N	N, реже↑	N	↑
АЖБП	↑	↑↑	N	↑	N	□
Железодефицитная анемия	□□	□□	↑↑	□□	↑↑	□
Анемия хронического воспаления	N /□	↑↑	N / □	N /□	□	↑

В зависимости от вида заболевания печени СПЖ имеет свои особенности (табл. 5).

Таблица 5

Особенности СПЖ при различных хронических заболеваниях печени

НГ	СПЖ при НЖБП	СПЖ при АБП	СПЖ при ХГС
Причина, механизм			
Генетический дефект – повышение всасывания Fe и поступления его в клетки	ИР, гликирование трансферрина, повышение синтеза трансферриновых рецепторов, ферритина, гепсидина	Избыточное поступление железа с пищей, стимулирование всасывания железа и мобилизация железа из ферритина под действием этанола, нарушение работы трансферрина	Снижение синтеза гепсидина, с повышением активности ферропортина, гиперспленизм, ЖГ
Клинические особенности			
Поражение печени, ПЖ, сердца, суставов, эндокринных желез, меланодермия	Преимущественно поражение печени. Признаки МС: ожирение, АГ	Преимущественно поражение печени. Алкогольные стигмы	Преимущественно поражение печени. Реже - системные проявления
Лабораторные особенности			
↑ ферритина , ↑ НТЖ , ↓ гепсидина	↑ферритина, (N или ↑ НТЖ) ↑ гепсидина	↑ ферритина, (N или ↑ НТЖ) ↓ гепсидина	↑ ферритина , ↑ НТЖ

Выявление мутаций HFE (+) Десфераловый тест	↑ мочевой кислоты триглицеридов, ХС, ЛПНП, ЛПОНП ↑глюкоза, инсулин	↑углеводдефицитный трансферрин	Более выражен синдром цитолиза, ПКН
Морфологические особенности			
Накопление железа в гепатоцитах. НII более 1,9. ФП без выраженного воспаления	Накопление железа макрофагах, гепатоцитах. НII менее 1,9. Выражены признаки ЖГ	Накопление железа макрофагах, гепатоцитах. НII менее 1,9. Тельца Меллори	Накопление железа макрофагах, гепатоцитах, выражено воспаление НII менее 1,9

8. ЛЕЧЕНИЕ СПЖ

Основными задачами лечения СПЖ являются:

1. Удаление из организма избыточного количества железа.
2. Профилактика осложнений СПЖ (сахарного диабета, кардиомиопатии, прогрессирования фиброза и ЦП, печеночной недостаточности, ГЦК)

Показания для лечения СПЖ:

1. Клинически манифестный гемохроматоз
2. Бессимптомное (то есть исключены острое воспаление, опухоль) 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.
3. Насыщение трансферрина железом (НТЖ) более 45%.
4. При НЖБП – дополнительное показание: НТЖ более 30-45% в сочетании с гиперурикемией и/или повышенной суточной экскрецией мочевой кислоты, гипергликемией

Способы лечения СПЖ при хронических заболеваниях печени включают:

- этиотропную терапию (лечение НЖБП, HCV-инфекции, строгий отказ от алкоголя).
- строгое соблюдение диеты,
- лечебные кровопускания (флеботомии),
- применение хелаторов (при противопоказаниях к флеботомии),
- использование антиоксидантов
- эритроцитокриоаферез, цитаферез
- гирудотерапию
- трансплантацию печени (в терминальной стадии заболевания печени). При трансплантации печени двухлетняя выживаемость при НГ составляет 53%,

при других заболеваниях печени - 81%, что связано с развитием осложнений со стороны сердца и сепсисом у лиц с НГ.

1.Диета предполагает ограничение железа до 8-10 мг/сут., исключение алкоголя.

Требуется ограничить употребление телятины, говядины, мяса птицы, печени, желтка куриного яйца, квашеной капусты, гречневой крупы, яблок, гранат, толокна, аскорбиновой кислоты; увеличить в пищевом рационе количество моркови, зелени, винограда, молочных продуктов, чая.

Так, по данным исследований, диета с 50% уменьшением содержания железа приводит к снижению концентрации не только СЖ, НТЖ, но и трансаминаз. Употребление чая, содержащего танин, снижает всасывание железа на 62%. При совместном приеме молочных продуктов усвоение железа уменьшается на 50%. Употребление приправ, майонезов, соусов, содержащих ЭДТА, снижается усвоение железа на 25%.

Подробная диета при СПЖ представлена в Приложении 2.

2.Флеботомии - основной метод лечения СПЖ при НТЖ более 45%

Противопоказания:

1. Анемия средней и тяжелой степени
2. Гипоальбуминемия
3. Поражение сердца с застойной сердечной недостаточностью
4. Гипотония
5. Непереносимость процедуры

Схема лечения флеботомиями:

- Эксфузии до 300-400 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) и ограничением физических нагрузок в течение суток.
- 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 НТЖ≤ 30%.
- При достижении целевого уровня показателей железа - флеботомии проводятся 4–6 раз в год до поддержания уровня ферритина 50 мкг/л.

Флеботомии при НЖБП

Согласно клиническим рекомендациям Европейских обществ по изучению заболеваний печени, ожирения и диабета (EASL-EASD-EASO), проведение флеботомии с целью уменьшения запасов железа почти до уровня железодефицита улучшает статус по шкале NAS без прогрессирования фиброза, однако необходимы дополнительные данные.

Как свидетельствуют специалисты, флеботомии при НЖБП уменьшают ИР, выраженность воспалительных изменений в печени, замедляют темпы прогрессирования ФП и риски развития ГЦК.

Сигналом для данной терапии являются: высокий уровень ферритина (более 300-400 у мужчин, более 200-300 у женщин), повышение НТЖ более 45% или более 30-45%, в сочетании с гиперурикемией и/или СД.

Эффективность данной процедуры оценивается по уменьшению астенического синдрома, гепатомегалии, гиперферментемии, пигментации и компенсации СД.

Флеботомии при АБП

По данным исследований, уменьшают выраженность воспалительных изменений в печени, замедляют темпы прогрессирования ФП и риски развития ГЦК .

Показанием для данной терапии являются: высокий ферритин (более 400 у мужчин, более 300 у женщин) при отсутствии острого воспаления и цитолиза, повышение НТЖ более 45%.

Ограничением для флеботомии при АБП нередко бывает анемия (фолиево- В12-дефицитная). По данным специалистов, в отличие от НЖБП, при АБП нет такого стойкого ответа от флеботомий, в связи с отсутствием полного отказа от алкоголя.

Флеботомии при ХГС

По данным многих исследователей, кровопускания уменьшают выраженность воспалительных изменений в печени, замедляют темпы прогрессирования ФП, риски развития ГЦК и повышают частоту положительного ответа на противовирусную терапию у больных ХГС (3).

Долгосрочная поддерживающая терапия флеботомиями при ХГС с СПЖ является безопасной и эффективной альтернативой интерферонотерапии у лиц, не ответивших на лечение, и которым она противопоказана.

3.Хелаторы применяются при противопоказаниях для выполнения флеботомии. Чаще всего они назначаются при НГ, а также СПЖ, связанном с гематологическими заболеваниями (талассемия) и гемотрансфузиями, с

повышением уровня ферритна более 1000 мкг/л. Наиболее целесообразно использовать пероральный препарат деферазирокс или эксиджад 500 мг 1 раз в день натощак за 30 минут до еды (дозировка 10-20-40 мг/кг). Дефероксамин (десферал) требует длительных парентеральных инфузий. Важно учитывать высокую стоимость препаратов и возможные побочные эффекты (диспептические расстройства, нарушение функции почек, печени, зрения, слуха и др.)

4. Антиоксиданты являются весьма обоснованной терапией у больных с СПЖ, учитывая развитие выраженного оксидативного стресса.

Для этого могут применяться препараты янтарной кислоты (ремаксол, реамберин), липоевая кислота, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота.

Ряд авторов рекомендует активное использование у пациентов с НЖБП с СПЖ липоевой кислоты, оказывающей хелаторный эффект, связывая свободное негемовое железо (5).

ПРОГНОЗ ПРИ СПЖ

Прогноз при СПЖ определяется степенью и длительностью перегрузки железом.

При НГ прогноз считается благоприятным в случае начала лечения до развития ЦП, СД и отсутствия злоупотребления алкоголем. При поздней диагностике НГ 5-летняя выживаемость составляет до 93–72% (18% при отсутствии лечения), 10-летняя выживаемость - до 77–47% (0–6% при отсутствии терапии).

Важно помнить, что при НГ риск развития ГЦК имеется у 30% больных. Также он существенно повышается у лиц с НЖБП и ХГС (18).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПЖ часто связан с хроническими заболеваниями печени (НЖБП, АБП, вирусным гепатитом С и В) и является дополнительным фактором их прогрессирования, увеличивая активность воспаления, темпы фиброгенеза в печени и развития ГЦК.

Учитывая встречаемость СПЖ почти у 30% с патологией печени, врачи-клиницисты должны быть насторожены в отношении этого синдрома и знать о принципах его диагностики. Наиболее информативными показателями статуса железа являются уровень ферритина и НТЖ.

При выявлении гиперферремии необходимо исключать острый воспалительный процесс, онкопатологию.

Выявление гиперферритинемии у больных НЖБП повышает риск СД в 4,6 раз, что требует контроля гликемии у этих пациентов.

Лечение СПЖ улучшает прогноз у пациента, страдающего хроническим заболеванием печени. Основные подходы терапии СПЖ – соблюдение диеты с ограничением продуктов с высоким содержанием железа, флеботомии, применение антиоксидантов, а также коррекция модифицируемых факторов (ИР, ожирения, стеатоза печени).

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

1. Причина развития СПЖ:
   1. гемолиз эритроцитов
   2. хронический гепатит С
   3. неалкогольная жировая болезнь печени
   4. наследственный гемохроматоз
   5. все выше перечисленные
2. Для диагностики СПЖ у больного прежде всего необходимо определить:
   1. уровень сывороточного железа
   2. НТЖ и ферритин
   3. уровень гемоглобина
   4. уровень трансферрина
   5. ОЖСС и ЛЖСС
3. При повышении уровня ферритина и нормальном уровне НТЖ требуется исключить все, КРОМЕ:
   1. острого воспалительного процесса
   2. опухолевого процесса
   3. дисметаболического СПЖ у больного с ожирением
   4. хронического злоупотребления алкоголем
   5. печеночно-клеточной недостаточности
4. Генетическое тестирование на наличие наследственного гемохроматоза проводится всем пациентам с хроническими заболеваниями печени неуточненной этиологии, у которых выявлено повышение НТЖ:
   1. более 30%
   2. более 35%
   3. более 40%

4. более 45%
5. НТЖ не является значимым показателем

5. При наследственном гемохроматозе в терминальной стадии заболевания наблюдается классическая «триада»:
   1. кардиомиопатия, цирроз печени, артропатия
   2. гипогонадизм, гипокортицизм, гипотиреоз
   3. цирроз печени, сахарный диабет, артрит
   4. меланодермия, сахарный диабет, артропатия
   5. цирроз печени, меланодермия, сахарный диабет
6. Для дисметаболического СПЖ при НЖБП характерно:
   1. наличие двух и более компонентов метаболического синдрома
   2. повышение уровня ферритина при нормальном или незначительно повышенном уровне НТЖ
   3. наличие стеатоза печени
   4. повышение уровня гепсидина
   5. все признаки в совокупности
7. Факторами, усугубляющими развитие СПЖ у больных хроническим гепатитом С, являются все, КРОМЕ:
   1. употребления алкоголя
   2. наличия стеатоза печени
   3. вегетарианство
   4. наличия портальной гипертензии с синдромом гиперспленизма
   5. гетерозиготной мутации HFE-гена
8. Самый эффективный и безопасный способ лечения СПЖ – это:
   1. соблюдение диеты с ограничеснием железа впище до 8-10 мг/сутки
   2. лечебные флеботомии
   3. применение хелаторов железа
   4. применение антиоксидантов
   5. эритроцитокриаферез
9. Показанием для лечения СПЖ является все, КРОМЕ:
   1. повышение НТЖ более 45%
   2. клинически манифестный гемохроматоз
   3. повышение уровня ферритина более 200 мкг/л у женщин детородного возраста и более 300 мкг/л у мужчин (при исключении других причин гиперферретинемии)
   4. повышение уровня гепсидина
   5. повышение уровня ферритина более 300 мкг/л в сочетании с гиперурикемией и/или сахарным диабетом у лиц с НЖБП
10. Противопоказанием для проведения флеботомии при СПЖ является:

1. гипоальбуминемия
2. гипотония
3. анемия средней и тяжелой степени
4. поражение сердца с застойной сердечной недостаточностью
5. все выше перечисленные

ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ВОПРОСАМ

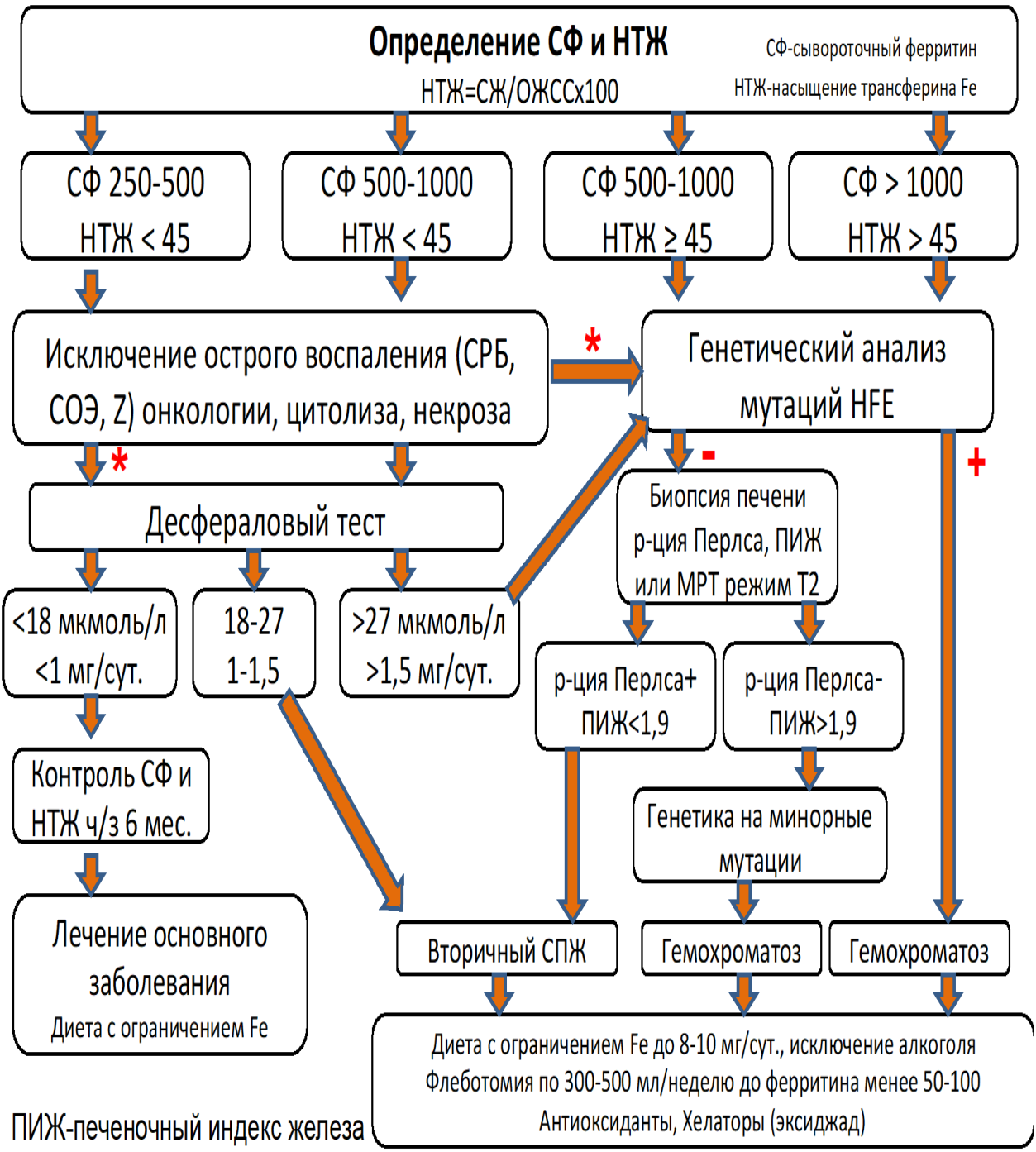
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	2	5	4	5	5	3	2	4	5

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ДМТ-1 –транспорте двухвалентный ионов
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖГ – жировой гепатоз
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИЛ – интерлейкин
ИР – инсулинорезистентность
ЛЖСС – латентная железосвязывающая способность сыворотки крови
МРТ – магнитно-резонансная томография
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
НГ – наследственный гемохроматоз
НЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НТЖ – насыщение трансферрина железом
ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки крови
ПКН – печеночно-клеточная недостаточность
РЭС – ретикуло-эндотелиальная система
СД – сахарный диабет
СЖ – сывороточное железо
СПЖ – синдром перегрузки железом
ТНФ – туморнекротизирующий фактор альфа
ФП – фиброз печени
ХГС – хронический гепатит С
ХЗП – хронические заболевания печени
HCP 1 – транспортер гемового железа
TfR- трансферриновый рецептор
HFE – фактор высокого железа
HII – печеночный индекс железа

Приложение 1

Алгоритм диагностики и лечения СПЖ при ХЗП



ПИЖ-печеночный индекс железа

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

Приложение 2

ДИЕТА ПРИ СИНДРОМЕ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ

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 ОРЕХИ: Грецкие,миндаль,арахис	ЖИВОТНЫЕ ПРОДУКТЫ: Печень свиная, говяжья Сердце, язык Желток яйца Сыры Мидии, устрицы РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРОДУКТЫ: Фасоль, бобы, горох Чечевица Греча Толокно Овсяные хлопья, геркулес Пшенная крупа Пшеничные отруби Семечки подсолнечные, тыквенные, кунжут Халва Орехи лесные Патока Грибы сушеные Сухофрукты, курага, урюк, чернослив, шиповник, сушеные яблоки Черника Мак Какао Морская капуста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беловол А.Н., Князькова И.И. От метаболизма железа – к вопросам фармакологической коррекции его дефицита // Клінічна фармакологія. – 2015. - №4 (190). – С. 46-50.
2. Богуш Л.С. Алгоритм диагностики нарушений обмена железом у больных хроническими диффузными заболеваниями печени // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. - №1. – С. 142-148.
3. Бурневич Э.З., Северов М.В., Северова М.М. Хронический гепатит С и синдром перегрузки железом // Гастроэнтерология. – 2014. - №2 (52). – С.69-74.
4. Герман Е.Н., Буеверов А.О., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Левина А.А. Гиперферритинемия у больного хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. - №1. – С 71-77.
5. Гурина Н.М., Скибун В.Н., Корпачева-Зиныч Л.В., Шупрович А.А., Лубянова И.П. Дисметаболический синдром перегрузки железом у больных сахарным диабетом 2 типа как вариант инсулинорезистентного синдрома с гиперпродукцией мочевой кислоты // Журнал НАМН Україні. – 2012. – Т.18. - №4. – С. 511-518.
6. Дворецкий Л.И., Ивлева О.В. Ожирение и железодефицит. Еще одна коморбидность? // Архив внутренней медицины. – 2015. - №5 (25). – С. 9-16.
7. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика анемий: Пособие для врачей. – Тверь: «Губернская медицина», 2001.
8. Еремина Е.Ю. Гемохроматоз в практике клинициста // Медицинский альманах. – 2015. - №1 (36). – С. 74-78.
9. Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Клинические рекомендации по ведению пациентов с гемохроматозом // Крымский терапевтический журнал. – 2012. - №2. – С.41-46.
10. Никоноров А.А., Тиньков А.А., Попова Е.В., Немерешина О.Н. и др. Железо и ожирение: потерпевший или подозреваемый // Микроэлементы в медицине. – 2015. - №16 (2). – С. 3-9.
11. Одинец Д.Ф. Синдром дисметаболической перегрузки железом у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. - 2015. - №2 (42). – С. 61-64.
12. Пальцев И.В., Калинин А.Л., Сницаренко Е.Н. Сыворотчный ферритин – предиктор сахарного диабета 2 типа у пациентов с хроническими гепатитами // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. - №1. – С. 65-68.

13. Полякова С.И., Анушенко А.О., Бакнов М.И., Смирнов И.Е. Анализ и интерпретация показателей обмена железа при разных формах патологии у детей // Российский педиатрический журнал. – 2014. - №3. – С. 17-23.
14. Полунина Т.Е., Маев И.В. Диагностика синдрома перегрузки железом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. - №5. – С.61-68.
15. Полунина Т.Е., Маев И.В. Наследственный гемохроматоз // Consilium Medicum. – Т.11Б №8. – С. 73-76.
16. Семенова Е., Кунина М., Стуклов Н. Роль меди и марганца в метаболизме железа // Врач. – 2013. - №12. – С. 47-53.
17. Туманский В.А., Фень С.В. Особенности депонирования разновалентного железа (FeII и FeIII) в печени при алкогольном и неалкогольном стеатогепатите // Патология. – 2015. - №3 (35). – С. 41-48.
18. 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.
19. Bekri S., Gual P., Anty R. et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severy obesity is independent from diabetes and NASH // Gastroenterology. – 2006. – V.131. – P.788-796.
20. Deugnier Y. et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation // Lancet. – 1997. – V.349. – P.95-97.
21. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the HFE Hemochromatosis // J. Hepatol. – 2010.
22. Mendler M.N., Turlin B., Moirand R. et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload // Gastroenterology – 1999. – V.117. – P. 1155-1163.