

УДК 616.36-036.12:612.392.45]-08:615.811.1

И.В. Пальцев

ФЛЕБОТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель

Введение. Заболевания гепатобилиарной системы являются актуальной проблемой современной медицины. Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) имеют различную этиологию, но в своем исходе могут заканчиваться циррозом печени – тяжелым, трудно поддающимся лечению заболеванием. Важным фактором прогрессирования ХДЗП является наличие синдрома перегрузки железом (СПЖ). СПЖ может развиваться как на фоне имеющейся патологии печени, в частности, у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС), так и вследствие генетической предрасположенности. Так, наличие мутации в гене гемохроматоза (ген HFE) может явиться предиктором формирования СПЖ. Известно несколько мутаций данного гена, наиболее распространенными из которых являются мутации H63D и C282Y. В большинстве случаев наследственный гемохроматоз развивается у носителей гомозиготной мутации C282Y, однако и иные мутации могут потенцировать формирование СПЖ при наличии других факторов, поражающих печень, например, вирусов гепатитов [1, 2].

Основным методом оценки метаболизма железа является лабораторный. При наличии высоких показателей сывороточного железа, ферритина, а также индекса насыщения трансферрина железом (НТЖ) диагностируется СПЖ.

Откладывающееся в печени железо потенцирует фиброгенез и активирует перекисное окисление липидов с повреждением паренхимы органа, что способствует прогрессированию ХДЗП. Следовательно, своевременная диагностика и лечение СПЖ способна приостановить развитие патологического процесса в печени. Наиболее эффективным и безопасным методом удаления из организма излишков железа является флеботомия (кровопускание) [3, 4]. Цель такого лечения - предупреждение формирования цирроза печени. Как правило, эксфузия крови проводится один раз в неделю, при этом выпускается 500 мл крови. После эксфузии для профилактики гиповолемических расстройств целесообразно проводить восстановление объема циркулирующей крови растворами кровезаменителей.

Цель: оценить эффективность кровопусканий в лечении больных ХДЗП с синдромом перегрузки железом.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 5 пациентов с синдромом перегрузки железом. Из них один пациент с наследственным гемохроматозом (гомозиготная мутация C282Y), остальные четверо пациентов – больные ХГС, трое из которых имели мутации гена гемохроматоза (одна гомозиготная и 2 гетерозиготных мутации H63D). Диагноз ХДЗП с СПЖ подтвержден морфологически (пункционная биопсия под контролем

ультразвукового исследования). У пациента с наследственным гемохроматозом наблюдалась интенсивная окраска гепатоцитов на железо по методу Перлса. В остальных случаях окраска по Перлсу была умеренно и слабовыраженной.

Всем пациентам выполнялись кровопускания по общепринятой методике – эксфузия 500 мл крови с последующей инфузией 500 мл 0,9% NaCl. Кровопускания выполнялись с периодичностью 2-3 раза в месяц под контролем уровней сывороточного железа, ферритина, НТЖ, гемоглобина. Лечение выполнялось на базе дневного стационара ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Генотипирование пациентов для определения мутаций в гене HFE проводилось на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета с помощью ПЦР анализатора Rotor-Gene 3000.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «STATISTICA 7.0». Распределение количественных признаков оценивалось с помощью теста Шапиро-Уилка и теста Левена на равенство дисперсий. При несоответствии нормальному распределению вычислялась медиана (Me), минимальное (Min) и максимальное (Max) значения, 25-й (Q1) и 75-й (Q3) процентиля. Анализ первичных данных по количественному признаку двух зависимых выборок осуществлялся с помощью критерия Вилкоксона для парных выборок.

Результаты и обсуждение. Для достижения целевых показателей (НТЖ < 45%, ферритин менее 50 мкг/л) пациентам понадобилось разное количество кровопусканий. За время наблюдения (5 месяцев) наибольшее количество флеботомий было произведено пациенту с НГ – 15 раз (7,5 литра крови), однако целевые уровни НТЖ и ферритина достигнуты не были (лечение данного пациента продолжается). Пациенту с ХГС и гомозиготной мутацией H63D выполнено 8 флеботомий. Двум пациентам с ХГС и простой гетерозиготой H63D – по 6 и 8 флеботомий соответственно, больному ХГС с нормальным генотипом – 10 флеботомий. Все пациенты отмечали хорошую переносимость лечения, побочных эффектов (слабость, головокружения и др.) отмечено не было.

В таблице 1 показаны изменения основных показателей анализа крови, контролируемых во время лечения.

Как видно из данных, представленных в таблице, у пациентов при кровопусканиях происходило снижение основных показателей, характеризующих метаболизм железа, а также снижение уровня гемоглобина. Обращает на себя внимание статистически значимое понижение активности АЛТ, что отражает снижение активности патологического процесса в печени. На фоне лечения отмечалось улучшение самочувствия пациентов, уменьшилась слабость, тяжесть в правом подреберье. У пациента с наследственным гемохроматозом улучшился аппетит, уменьшилась интенсивность серо-синей окраски кожных покровов.

Таблица 1 – Показатели анализа крови у пациентов до и после флеботомий

Показатель		Me	Min	Max	Q1	Q3	p
Гемоглобин, г/л	До флеботомий	162	144	172	161	170	0,043
	После флеботомий	132	118	138	125	135	
Сывороточное железо, мкмоль/л	До флеботомий	44,5	35,2	54,6	42,1	52,4	0,079
	После флеботомий	14,9	8,0	45,2	8,9	34,7	
Ферритин, мкг/л	До флеботомий	654	538	1200	554	720	0,079
	После флеботомий	34	11	1280	34	130	
НТЖ, %	До флеботомий	85	50	91	68	90	0,067
	После флеботомий	17	9	91	11	45	
АЛТ, Ед/л	До флеботомий	85	51	217	57	179	0,043
	После флеботомий	45	25	133	27	105	

Далее на рисунках отражена динамика основных показателей метаболизма железа у всех пациентов (рисунки 1, 2, 3).

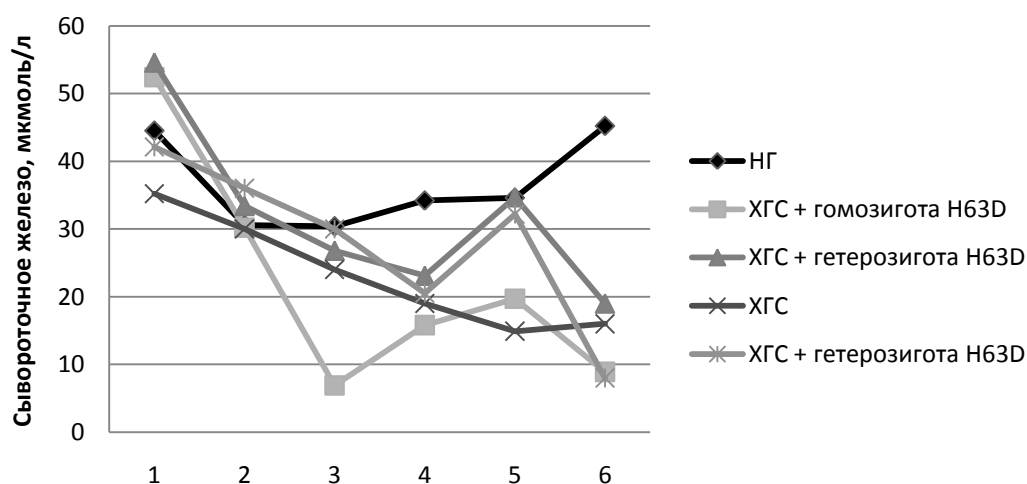


Рисунок 1 – Динамика уровня сывороточного железа у пациентов

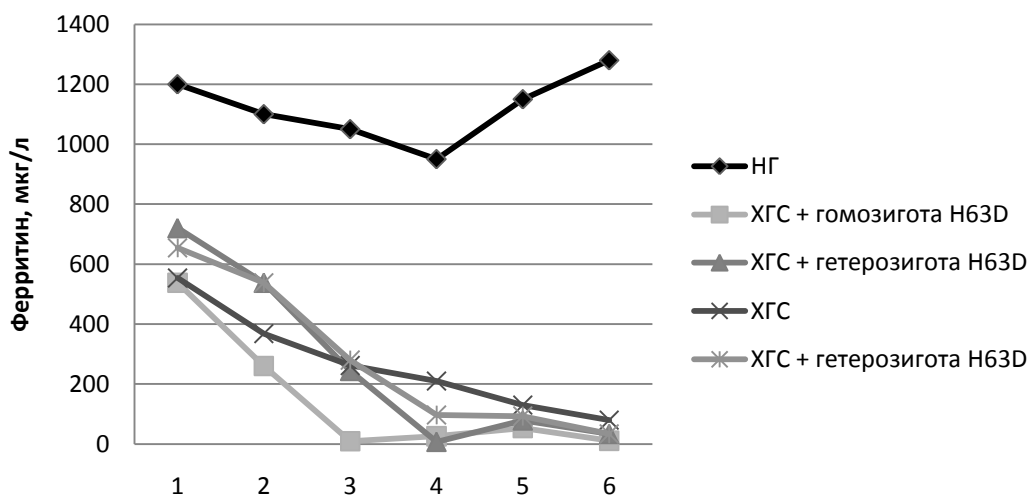


Рисунок 2 – Динамика уровня сывороточного ферритина у пациентов

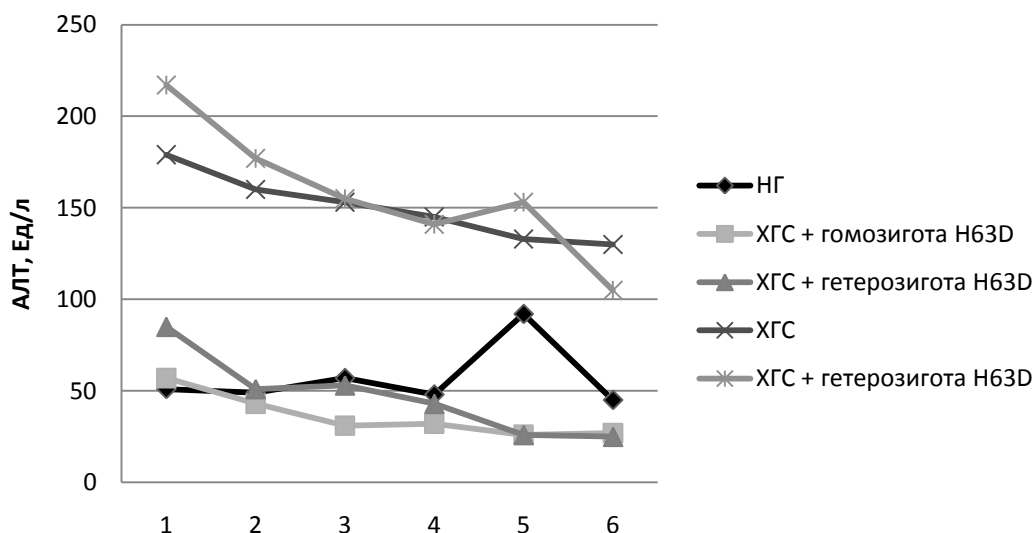


Рисунок 3 – Динамика активности АЛТ сыворотки крови у пациентов

Как видно из данных, представленных на рисунках, у пациентов с ХГС достаточно быстро было достигнуто снижение показателей метаболизма железа до нормальных уровней. В то же время у пациента с НГ показатели остаются высокими, не смотря на систематические кровопускания.

Заключение. Таким образом, флеботомии позволяют не только снизить вероятность активного фиброгенеза в печени (за счет уменьшения депо железа), но и уменьшают активность воспалительного процесса, что проявляется снижением активности АЛТ в сыворотке крови. Частота и продолжительность кровопусканий у пациентов с СПЖ может быть различной. Наиболее длительного лечения требуют пациенты с наследственным гемохроматозом, в то время как у пациентов с СПЖ на фоне ХГС может быть достаточно 6-10 флеботомий.

В целом, полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что кровопускание является эффективным и безопасным методом лечения синдрома перегрузки железом у пациентов с ХДЗП.

Список литературных источников:

1. Richardson, M.M. A combination of genetic polymorphisms increases the risk of progressive disease in chronic hepatitis C / M. M. Richardson [et al.] // J. Med. Genet. – 2005. – Vol. 42. – P.45-49.
2. Tavill, A.S. Diagnosis and management of hemochromatosis / A. S. Tavill // Hepatology. - 2001. – vol.33, №1. – P.1321-1328
3. Walkden, D. Phlebotomy patterns in haemochromatosis patients and their contribution to the blood supply / D Walkden, K Badami, G McGonigal // N Z Med J. – 2012. – Vol.126, №7. – P.29-34.
4. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial / E. Rombout-Sestrienkova / Transfusion. – 2012. – Vol.52, №3. – P. 470-477.

I.V. Paltsev

PHLEBOTOMY IN TREATMENT OF IRON OVERLOAD SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES

Gomel state medical university, Gomel

Summary

Treatment of 5 patients with chronic diffuse liver diseases with iron overload syndrome is made. It has been revealed that phlebotomies are effective method allowing quickly enough (6-10 exsanguinations) to normalise indicators of iron metabolism in patients with chronic virus hepatitis C with presence and without presence of H63D mutation of hemochromatosis gene. However at hereditary hemochromatosis (homozygous mutation C282Y) more long-term treatment is necessary. Besides, in the course of treatment in patients statistically significant depression of ALT activity was observed.