

## СИНДРОМ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И РИСК ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Мелькина Е.С., Федуленкова Л.А., Носкова К.К., Петраков А.В., Варванина Г.Г., Дроздов В.Н.

ГУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Мелькина Елена Сергеевна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

E-mail: gastroenter@rambler.ru

### РЕЗЮМЕ

В статье отражены результаты исследования обмена железа у 185 больных с циррозом печени различной этиологии. Установлена частота железодефицита у 28,6% больных и синдрома перегрузки железом — 18,9%. Определена роль пола и этиологии цирроза в возникновении частоты синдрома перегрузки железом и железодефицита. Установлена взаимосвязь нарушений обмена железа с частотой осложненного течения цирроза, тяжестью цирроза печени по Чайлд-Пью, выраженностью цитолитического синдрома.

**Ключевые слова:** цирроз печени; дефицит железа; синдром перегрузки железом.

### SUMMARY

The paper presents the results of a study of iron metabolism in 185 patients with cirrhosis of different etiologies. The frequency of iron deficiency in 28.6% of patients and the syndrome of iron overload - 18.9%. The gender and etiology of cirrhosis role in the frequency of occurrence of the syndrome of iron overload and iron deficiency. The iron metabolism disorders in relationship with the frequency of complicated cirrhosis, the severity of liver cirrhosis, according to Child-Pugh's grade of severity of liver disease, the severity of cytolytic syndrome.

**Keywords:** liver cirrhosis; iron deficiency; iron overload syndrome.

Продолжительность жизни больных циррозом печени во многом определяется этиологическим фактором, стадией заболевания в момент постановки диагноза, степенью активности патологического процесса, особенностями развития осложнений, адекватностью проводимого лечения [1]. В среднем этот показатель не превышает 8,6 года [2]. Осложнения цирроза печени представляют значительную угрозу жизни пациента. Учитывая тот факт, что в метаболизме железа печень играет ключевую роль, становится очевидным, что хронические заболевания печени будут сопровождаться различными нарушениями обмена железа: дефицитом железа или синдромом перегрузки железом.

Одним из наиболее частых осложнений ЦП является развитие железодефицитных состояний, которые не только влияют на течение заболевания и качество жизни больного, но также играют роль в показателе выживаемости больных хроническими заболеваниями печени [3]. В настоящее время, несмотря на многочисленные исследования, недостаточно данных о распространенности

железодефицитных состояний у больных ЦП. Однако некоторые исследователи указывают, что у 80% больных ЦП развивается ЖДА [2]. По данным зарубежных авторов, из всех гематологических нарушений у больных ЦП в 90% отмечаются железодефицитные состояния [4].

В клинической картине ЦП ведущее значение могут играть симптомы нарушения обмена железа, значительно осложняя его течение, а иногда и определять прогноз заболевания. При этом гематологические изменения могут быть выражены и при отсутствии признаков активности печеночного процесса. Основными механизмами вторичной перегрузки железом у больных циррозом печени являются синдром гиперспленизма, portoкавальное шунтирование и перераспределение железа в клетках макрофагальной системы. Вторичный гемохроматоз может также развиваться после многократных, повторных гемотрансфузий и у больных хроническим вирусным гепатитом (при хроническом гепатите С — 50–80%) [5].

Работы В. Sylwik (2008) были посвящены изучению влияния алкоголя на развитие синдрома

перегрузки железом у больных хроническими заболеваниями печени. Отмечено, что хроническое потребление алкоголя увеличивает содержание железа в организме. Много ранее неизвестных протеинов регуляции обмена железа были идентифицированы за последние годы, которые улучшили понимание основ механизмов перегрузки железом у больных с алкогольным поражением печени [6]. Количество депонированного железа при алкогольной болезни печени и постштуповом сидерозе оценивается как весьма умеренное (менее 5 г). В результате проведенных исследований было выявлено влияние этиологического фактора на развитие вторичного гемосидероза у больных хроническими заболеваниями печени. Так, в работе А.В. Кузнецова и соавт. (2009) были исследованы показатели обмена железа у больных хроническим гепатитом С — вирусной этиологии и ВИЧ-коинфекции. Выявлено, что у данной группы больных существенно повышается концентрация ферритина в плазме крови [7]. В работе L. Valenti (2007) было установлено, что хронический гепатит С провоцирует синдром перегрузки железом, который негативно влияет на прогноз заболевания. Увеличенная сатурация трансферрина была обнаружена у 20%, гиперферритинемия — 22% и

гистологическое отложение железа — у 32% пациентов [8].

В работах по изучению влияния метаболического синдрома на обмен железа у больных хроническими заболеваниями печени было показано, что причина гиперсидероза может быть связана не только с хроническим заболеванием печени, но и напрямую зависеть от развития метаболического синдрома [9].

Задачей нашего исследования было изучить частоту нарушений обмена железа в группе больных циррозом печени и их влияние на основные клинические характеристики больных.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 185 больных — 43,7% мужчин и 56,2% женщин с циррозом печени различной этиологии, средний возраст  $53,9 \pm 10,2$  года, клиническая характеристика больных представлена в *табл. 1*.

Общий анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе

Таблица 1

ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ $M \pm m$ ( $n = 185$ )		
Характеристика	Количество человек	% в группе
Мужчины	81	43,7
Женщины	104	56,2
Возраст:		
средний в группе	$53,9 \pm 10,2$	
мужчины	$46,4 \pm 1,8$	
женщины	$53,6 \pm 1,5$	
Этиология ЦП:		
алкогольная	102	$55,1 \pm 6,7$
вирусная	23	$12,4 \pm 2,8$
смешанная (алкогольн. + вирусная) ПБЦ	24	$12,9 \pm 2,7$
	36	$19,4 \pm 3,1$
Класс по Child-Pugh:		
А	78	$42,1 \pm 7,9$
В	69	$37,3 \pm 6,1$
С	38	$20,5 \pm 4,8$
ВРВП отсутствует	71	$38,4 \pm 5,4$
ВРВП (1-3 ст.)	114	$61,6 \pm 8,4$
I	68	$36,7 \pm 5,0$
II	32	$17,3 \pm 4,2$
III	14	$7,5 \pm 2,0$
Резистентный асцит	63	$34 \pm 7,6$
Транзиторный асцит	14	$7,5 \pm 4,1$
Без асцита	108	$58,4 \pm 9,5$

Coulter<sup>®</sup> А<sup>с</sup> фирмы Beckman Coulter Inc. Показатели обмена железа (железо сыворотки; норма 10,7–32,2 мкмоль/л, латентная железосвязывающая способность сыворотки (ЛЖСС); норма 27,8–53,7 мкмоль/л, ферритин; норма 10–250 мкг/л, трансферрин; норма 200–260 мг/дл) и С-реактивный белок (СРБ); норма до 5 мг/л определены на автоматическом биохимическом анализаторе *Olympus*, Германия, с использованием коммерческих наборов фирмы *Olympus*, Германия. Насыщение железа трансферрином (НТЖ); норма 16–50%, и общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС); норма 44,8–71,6 мкмоль/л, рассчитывались по результатам установленных концентраций железа и ЛЖСС, уровень гипсидина определяли методом иммуноферментного анализа, использовали набор реактивов *Hepsidin Prohormone ELISA*, *IBL international GmbH*, Германия (норма 60–80 пкг/мл), растворимого рецептора трансферрина *Human sTfR ELISA BioVendor*, Чешская Республика (норма 1,0–2,9 мкг/мл). Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи пакета статистических программ *Statistika 6.0* и *Biostat*. Рассчитывались среднее значение, стандартное квадратичное отклонение, медиана, 95%-ный доверительный интервал среднего значения. Достоверность разницы определялись по критерию Стьюдента при нормальном распределении и по критерию Манна — Уитни — при отсутствии нормального распределения полученных результатов. Достоверность разницы непараметрических показателей определялась по критерию  $\chi^2$  или критерию Фишера в зависимости от численности сравниваемых групп, корреляционный анализ проводился по методу Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведения исследования больные были разделены на три группы в зависимости от уровня железа сыворотки и насыщения трансферрина железом. Больные со снижением насыщения трансферрина железом ниже 16%, были отнесены в группу больных с дефицитом железа — 53 (28,6%), с нормальными показателями насыщения трансферрином железа отнесены в группу с нормальным уровнем железа — 97 (52,4%) больных; с превышением насыщения трансферрина железом выше 50% отнесены в группу с перегрузкой железом — 35 (18,9%) больных. По полученным нами данным, практически у каждого второго больного циррозом печени отмечается нарушение обмена железа. Средний возраст больных в выделенных по состоянию обмена железа группах достоверно не отличался. У мужчин достоверно чаще отмечался синдром перегрузки ( $\chi^2 = 8,5$ ;  $p = 0,01$ ). Распределение женщин и мужчин по частоте нарушения обмена железа представлено на *рис. 1*. Были также изучены основные маркеры обмена железа в этих трех группах больных (*табл. 2*). Показатели обмена железа соответствовали критерию разделения больных.

При анализе взаимосвязи характера нарушений обмена железа с клиническими характеристиками больных было установлено, что реже всего нарушения обмена железа встречались у больных ПБЦ — у 10 (25%) больных, в то время как у больных с вирусной этиологией цирроза нарушения обмена железа отмечались у 13 (56,5%) больных, при циррозе алкогольной этиологии — у 53 (52%), а при

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ			
	Больные с перегрузкой железом (n = 35)	Больные с нормальным обменом железа (n = 97)	Больные с дефицитом железа (n = 53)
Гемоглобин (г/дл)	11,74 ± 2,51	11,80 ± 2,62	9,31 ± 1,91
Эритроциты (× 10 <sup>12</sup> /л)	3,45 ± 0,85	3,86 ± 0,94	3,51 ± 0,70
МСН (пкг)	34,33 ± 3,43	30,93 ± 3,62	26,85 ± 4,55
МСV (фл)	94,50 ± 8,13	87,43 ± 9,05	78,15 ± 10,57
МСНС (г/дл)	36,28 ± 1,83	35,38 ± 1,92	34,05 ± 2,14
Железо в крови (мкмоль/л)	32,22 ± 10,57	17,67 ± 6,50	6,01 ± 2,60
ОЖСС (мкмоль/л)	51,60 ± 13,89	58,05 ± 13,60	66,43 ± 17,45
НЖСС (мкмоль/л)	19,73 ± 7,46	40,82 ± 11,50	60,58 ± 16,84
НТЖ (%)	63,15 ± 11,69	30,81 ± 9,70	9,42 ± 3,69
Ферритин (мкг/л)	77,58 ± 59,97	140,90 ± 61,34	184,15 ± 82,66
Трансферрин (мг/дл)	200,01 ± 88,45	276,17 ± 83,47	324,72 ± 109,75

Примечание: \* Достоверность разницы по критерию Ньюмена — Кейлса,  $p < 0,05$ .

смешанной этиологии цирроза — у 12 (50%) ( $\chi^2 = 7,24$ ;  $p = 0,084$ ). Частота дефицита железа достоверно не изменялась в зависимости от этиологии цирроза и колебалась от 19,4% у больных ПБЦ до 34,7% у больных с циррозом печени вирусной этиологии. Синдром перегрузки железом встречался только у 2 (5,6%) больных с ПБЦ, что было достоверно реже ( $p < 0,05$ ), чем у больных с другой этиологией цирроза печени. У больных с циррозом печени алкогольной, вирусной и смешанной этиологии синдром перегрузки железа встречался примерно с одинаковой частотой и составлял 21,6, 21,7 и 25% больных соответственно.

Нарушения обмена железа реже отмечались у больных с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью — у 26 (33%) больных ( $\chi^2 = 12,4$ ;  $p = 0,002$ ), в то время как при классах В и С отклонения от нормального обмена железа — у 43 (62,3%) и 19 (50%).

Не отмечалось достоверно статистической разницы в частоте различных вариантов нарушения обмена в зависимости от наличия у больного асцита и степени варикозного расширения вен пищевода.

Была изучена частота таких клинико-лабораторных синдромов, как цитолитический и холестатический. Оценивалось повышение лабораторных показателей цитолиза (АСТ и АЛТ) более чем в 2 раза от нормы и повышение ЩФ более 2 раз от нормы как показатель холестаза в группах больных в зависимости от состояния обмена железа. Результаты исследования представлены на рис. 2. У больных с дефицитом железа чаще повышался уровень АЛТ ( $\chi^2 = 11,9$ ;  $p = 0,003$ ), а у больных с синдромом перегрузки железом достоверно чаще повышались активность

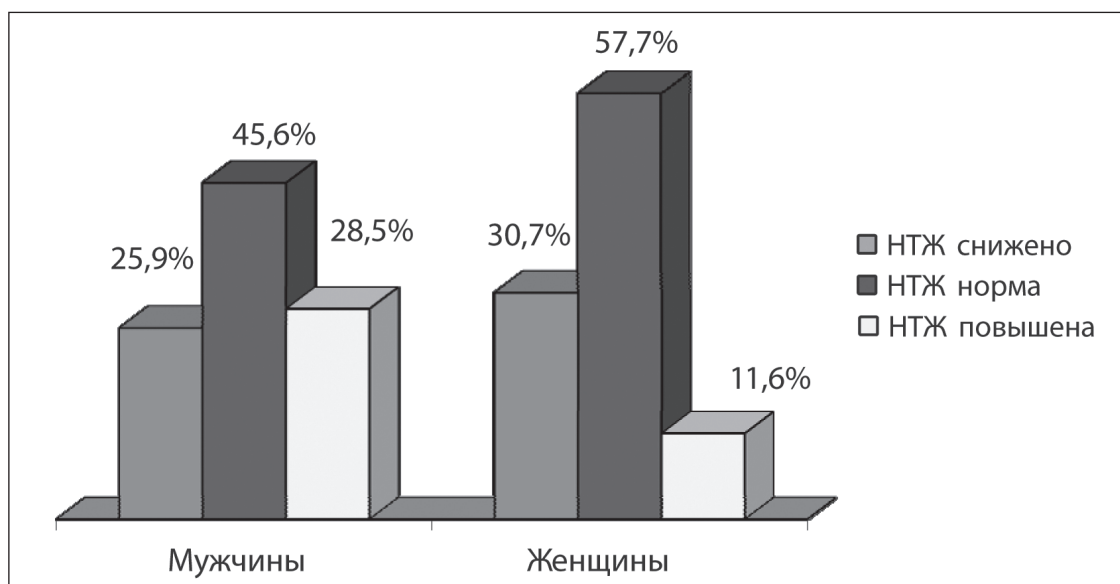


Рис. 1. Частота нарушения обмена железа у женщин и мужчин с циррозом печени

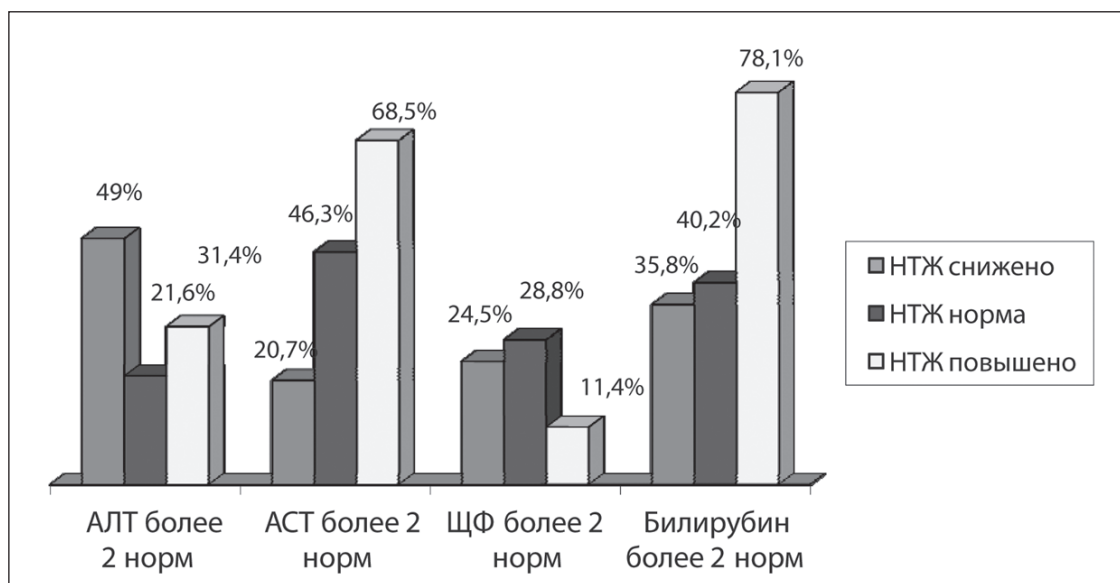


Рис. 2. Частота лабораторных нарушений у больных с различными вариантами нарушения обмена железа

АСТ ( $\chi^2 = 20,46; p < 0,001$ ) и билирубин за счет не-прямой фракции ( $\chi^2 = 16,1; p < 0,001$ ), в то время как лабораторные симптомы холестаза (повышение активности ЩФ и прямого билирубина) достоверно не отличались у больных в зависимости от состояния обмена железа. Такая динамика ферментов свидетельствовала о тяжести поражения печеночной клетки у больных с синдромом перегрузки железа, так как повышение АСТ говорит о поражении внутриклеточных структур, а повышение непрямого билирубина — о снижении детоксикационной функции гепатоцита.

Дефицит железа у больных циррозом печени сопровождался увеличением частоты анемического

синдрома: он отмечался у 92% больных со снижением НТЖ; с нормальными значениями показателей обмена железа анемия встречалась у 52% пациентов с дефицитом, а среди больных с перегрузкой железа — у 65% ( $\chi^2 = 25,8; p < 0,001$ ).

Проведенное исследование показало, что у 47,5% процентов больных цирроз печени сопровождается нарушением обмена железа. Это приводит к увеличению числа осложнений цирроза и усиливает тяжесть его течения. Своевременная диагностика и коррекция нарушений обмена железа позволит предотвратить осложненное течение цирроза и увеличить продолжительность жизни больного циррозом печени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Садовникова И.И. Циррозы печени и их осложнения // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 5. — № 2. — С. 37.
2. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных и алкогольных заболеваний печени // Клини. медицина. — 2002. — № 3. — С. 14–18.
3. Фуркало С.Н., Кондратьев В.А. Портальная гипертензия: современные интервенционные методики лечения // Місцево Лікуванню. — 2004. — № 6. — С. 11.
4. Cylwik B., Chrostek L., Szmikowski M. The effect of alcohol on the regulation of iron metabolism // Pol. Merkur. Lekarski. — 2008. — Vol. 25, № 147. — P. 273.
5. Ripol C., Garcia-Tsao G. Management of gastropathy and gastric vascular ectasia in portal hypertension // Clin. Liver Dis. — 2010. — Vol. 14, № 2. — P. 281–295.
6. Knutson M.D., Oukka M., Koss L.M. et al. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin I overexpression and down-regulated by hepcidini // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — Vol. 102. — P. 1324–1328.
7. Кузнецова А.В., Дуботолкина Е.В., Лойфман Е.А. Показатели обмена железа при хроническом гепатите С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 5. — С. 92.
8. Valenti L., Pulixi E.A., Arosio P. Relative contribution of iron genes, dysmetabolism and hepatitis C virus (HCV) in the pathogenesis of altered iron regulation in HCV chronic hepatitis // Heamatologica. — 2007. — Vol. 92, № 8. — P. 1037–1042.
9. Kulnigg S., Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease // Aliment Pharmacol Ther. — 2006. — Vol. 24. — P. 1507–1523.