

Т.Е.ПОЛУНИНА, д.м.н., профессор, И.В.МАЕВ, профессор, д.м.н., МГМСУ, Москва

Синдром перегрузки железа

Синдром перегрузки железа — это первичное увеличение железа крови, связанное с наследственным дефектом метаболизма, вследствие которого нарушается способность клеток организма абсорбировать железо. Вторичное увеличение железа крови — патология, не связанная с известными дефектами генов, обычно возникает на фоне нарушения эритропоэза, заболеваний печени, являющихся основными факторами, предрасполагающими к развитию синдрома перегрузки железа (табл. 1) [14].

Нормальный обмен железа в организме человека представлен на *рисунке 1*. Уровень железа в плазме связан с ежедневным поступлением 20 мг железа в костную ткань, формированием гемоглобина в эритроцитах. Большая часть железа находится в плазме, связанной с гемоглобином, и формируется в ретикулоэндотелиальных макрофагах.

В эритроцитах содержится трансферрин и ферритин, которые регулируют в них абсорбцию железа. Около 1–2 мг железа в течение дня всасывается в дуоденальных энтероцитах и попадает в плазму (в зависимости от потребности организма) и накапливается в эритроцитах в виде ферритина. Между трансферрином и ферритином осуществляется динамическое равновесие. Трансферрин связывает железо и переносит его к мембранному переносчику. Регуляция активности мембранного переносчика осуществляется апоферритином (белковая часть ферритина). Когда энтероциты заканчивают свой жизненный цикл, эти запасы элиминируются и выводятся из организма с менструальной кровью. Это важный момент в экскреции железа из организма. Железо разрушается макрофагами и превращается в

трансферрин сыворотки крови, а также отвечает за выработку эритроцитов в костном мозге. В случае превышения содержания железа более 1000 мг, оно откладывается в гепатоцитах. Таким образом, транспортная система энтероцитов кишечника через мембрану энтероцит — капилляр способна поддерживать оптимальный уровень абсорбции железа, поступающего с пищей.

На *рисунке 2* представлен патогенез синдрома накопления железа. Большинство лиц, страдающих C282Y мутацией, имеет прогрессивное увеличение железа и его составляющих в плазме крови, проявляющееся в повышении трансферрина и уровня железа. При наследственном гемохроматозе вышеуказанное состояние развивается с детства. Предотвратить накопление железа можно, исключая из питания содержащие его продукты или активно его утилизируя. Профилактический эффект имеет менструация и беременность, которые приводят к отсутствию симптоматики у девочек и молодых женщин. У муж-

■ Частота гомозиготного носительства гена составляет примерно 1:300.

Таблица 1. Классификация состояний, сопровождающихся повышением накопления железа клетками печени

Группы	Этиология	Заболевания и состояния
Наследственный гемохроматоз	HFE- ассоциированный	C282Y/C282Y; C282Y/H63D; другие варианты мутаций HFE
	Не связанный с мутацией HFE	
	Гемохроматоз подростков (HFE 2)	Мутация гена, отвечающего за рецептор трансферрина-2 (HFE 3); мутация гена, отвечающего за ферропортин 1 (HFE 4)
Вторичный гемохроматоз	Приобретенное увеличение накопления железа клетками печени (анемии, сопровождающиеся увеличением железа крови)	Талассемия; сидеробластная анемия; хроническая гемолитическая анемия; апластическая анемия; недостаточность пируваткиназы
	Увеличение железа при парентеральном введении	Трансфузии эритроцитарной массы; инъекции декстранов железа; многократный гемодиализ
	Хронические заболевания печени	Порфирия; гепатит С; гепатит В; алкогольное поражение печени; стеатоз

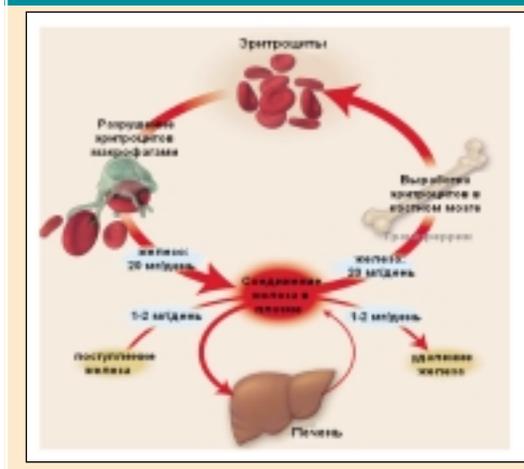
чин в репродуктивном возрасте повышение уровня железа возникает в 3 раза чаще, чем у женщин. В первой фазе у пациентов с С282Y заболевание прогрессирует, проявляясь в биохимических показателях, таких как повышение содержания сывороточного железа. Во второй фазе происходит накопление железа в паренхиматозных органах, в частности в печени, что сопровождается повышением уровня ферритина в сыворотке крови. Повышение уровня железа связано со многими факторами: циркуляцией уровня гепсидина — гормона, регулирующего содержание железа; активности белков, включенных в метаболизм гема (гепсидин и гаптоглобин); железа, не содержащегося в геме. Третья фаза зависит от различий течения заболевания у мужчин и женщин, повышения сывороточного ферритина и проявлением клинической симптоматики поражений орга-

■ Наследственный гемохроматоз — наиболее распространенное наследственное заболевание у представителей белого населения, живущих в Северной Европе.

нов-мишеней, в частности печени. Токсический эффект редукуяльно-активного железа проявляется в развитии оксидантного стресса и фиброгенеза.

На *рисунке 3* представлен механизм всасывания железа из пищи в полости 12-перстной кишки при нормальном гене HFE — панель А и при мутированном гене HFE — панель В. При нормальном гене HFE трансформация железа в плазму крови для пополнения его ежедневных потерь осуществля-

Рисунок 1. Нормальный обмен железа в организме человека. Адаптировано из [14]

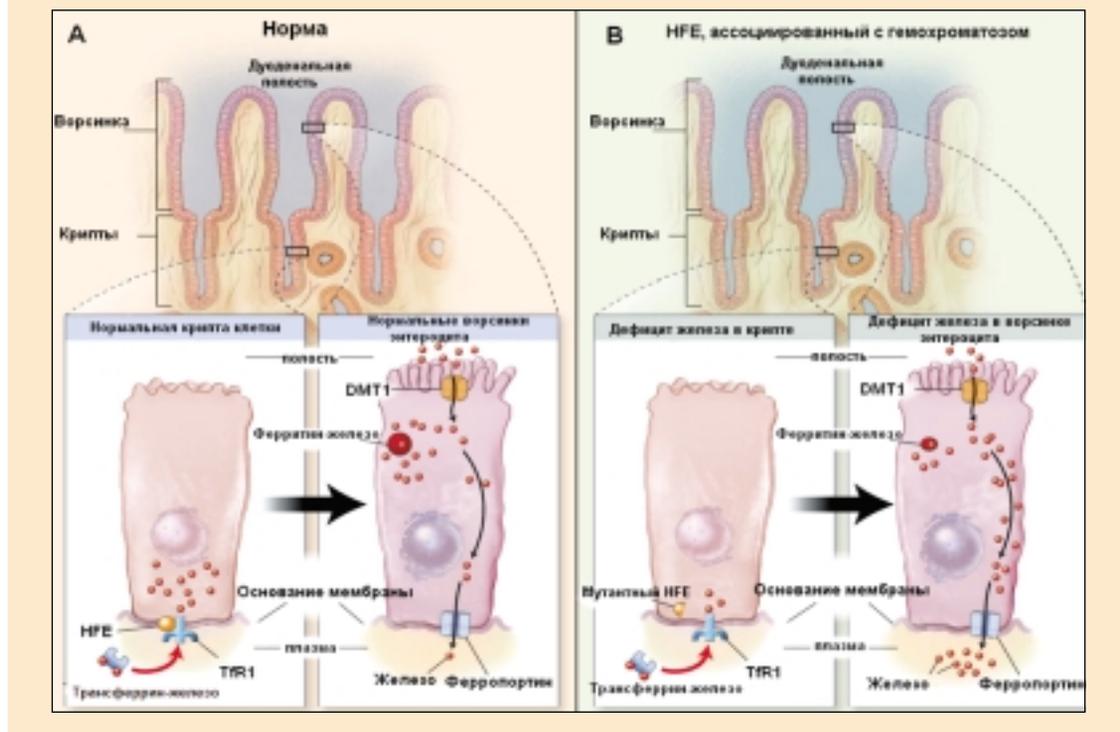


ется с помощью дивалентного транспортера железа (DMT1) и ферропортина. Регуляция поступления железа осуществляется при взаимодействии трансферринового рецептора TfR1 с нормальным геном HFE, подавляющем перенос комплекса трансферрин-железо через мембрану, и железо в виде ферритина накапливается в эритроците. Наличие гена HFE с мутацией С282Y приводит к неспособности его взаимодействия с TfR1 и регуляции железа в эритроците. Это приводит к тому, что все железо, поступающее с пищей, абсорбируется энтероцитом, и фактически все передается в кровотоки, независимо от реальных потребностей в эритропоэзине.

Рисунок 2. Многофакторная структура патогенеза HFE гомозиготного гемохроматоза. Адаптировано из [14]



Рисунок 3. Крипт-модель обмена железа в организме. Адаптировано из [14]



Модель обмена железа на основе гепсидина представлена на рисунке 4. В этой модели норма поступления железа в плазму зависит, прежде всего, от синтеза гепсидина: когда уровень железа в плазме высокий, то увеличивается синтез гепсидина, уменьшая при этом поступление железа от энтероцитов и макрофагов (см. панель С). Это происходит за счет взаимодействия с железо-экспортными белками типа ферропортин. Когда уровень железа в плазме понижается, то синтез гепсидина уменьшается, позволяя увеличить поступление железа в

плазму крови из энтероцитов и макрофагов. Механизмы, лежащие в основе модуляции синтеза гепсидина, в настоящее время мало изучены, но с большой долей вероятности можно заключить, что ген HFE играет в этом механизме важную роль. При наличии нормального гена HAMP мутированный ген HFE может изменять синтез гепсидина, приводя к неконтролируемому выделению

■ Большая часть гомозиготных носителей C282Y не имеет фенотипического проявления НГ.

Рисунок 4. Модель обмена железа на основе гепсидина. Адаптировано из [14]

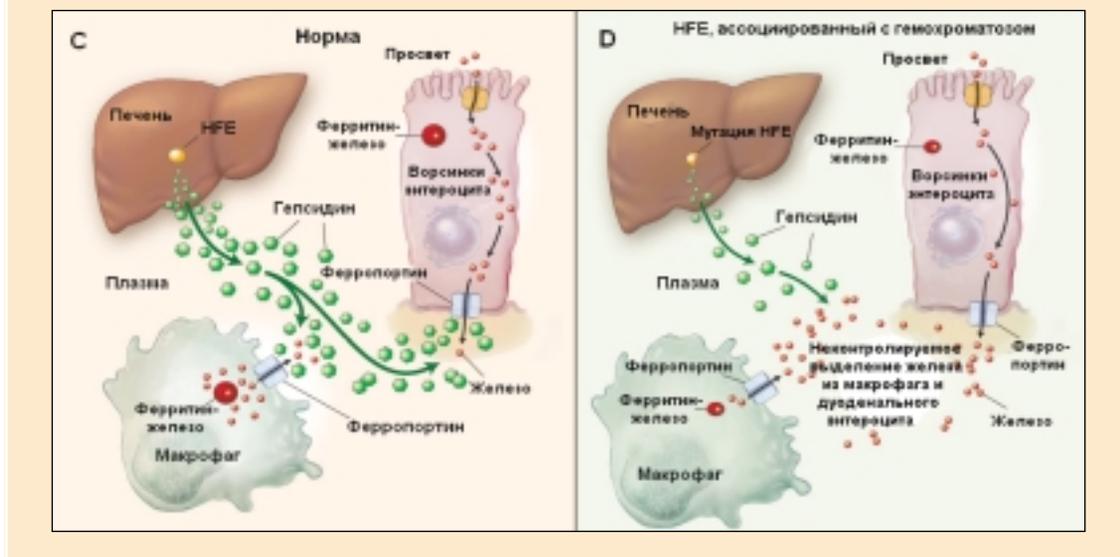
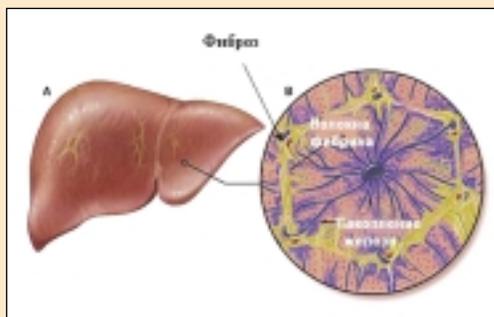


Рисунок 5. Накопление железа в печени (А) и гистологическая картина при гемохроматозе (В). Адаптировано из [16]



железа из макрофагов и дуоденальных энтероцитов (см. панель D).

Наиболее часто встречается аутосомно-рецессивно наследуемая форма НГ, для примера: в северной Европе — 1 на 250 человек популяции. Вышеуказанная форма НГ была описана еще в 1935 г. Джозефом Шелдоном. Наличие гена, отвечающего за данную патологию, было выявлено лишь в 1996 г, когда было произведено дублирование гена HFE.

В HFE закодирована информация основного комплекса гистосовместимости, и его мутация приводит к нарушению абсорбции железа и дальнейшему накоплению в таких органах, как печень (рис. 5), поджелудочная и эндокринные железы, сердце, суставы и кожа [8, 12]. Известно, что трансферриновый

■ Несмотря на различную кумуляцию железа при HFE-ассоциированном НГ, появление симптомов заболевания возникает при общем количестве железа > 20 г.

рецептор 1, отвечающий за транспорт железа в клетку, это комплекс из белка, кодируемого HFE, и β_2 -микроглобулина (β_2M) [7]. Мутация гена HFE вызывает изменение белка, что ведет к нарушению связывания его с β_2 -микроглобулином и нарушению абсорбции железа. В настоящее время

исследуется клеточный механизм, ответственный за вышеуказанный процесс [15].

Были выявлены две основные мутации HFE (рис. 6–7). Первая возникает вследствие замены цистеина на тирозин на 282 шаге (C282Y). Вторая — в результате замены гистидина на аспарат на 63 шаге (H63D). В ходе исследований было выявлено, что 85% пациентов с типичной формой НГ гомозиготны по C282Y [16]. Кроме того, 3–5% пациентов имеют гетерозиготную форму (C282Y/H63D). Однако в настоящее время доказано существование дефектов белков, не связанных с мутацией HFE, а возникающих из-за повреждения других генов, ответственных за обмен железа, таких как ферропор-

Рисунок 6. Хромосома 6, HLA-A ген и мутация в локусе C282Y. Адаптировано из [16]

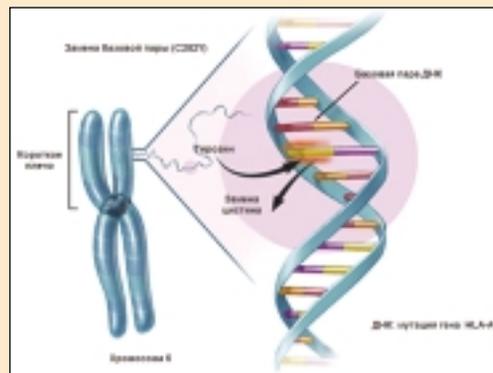
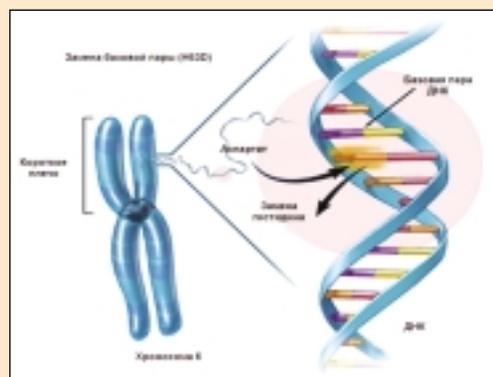


Рисунок 7. Хромосома 6, H63D ген и мутация в локусе H63D. Адаптировано из [16]

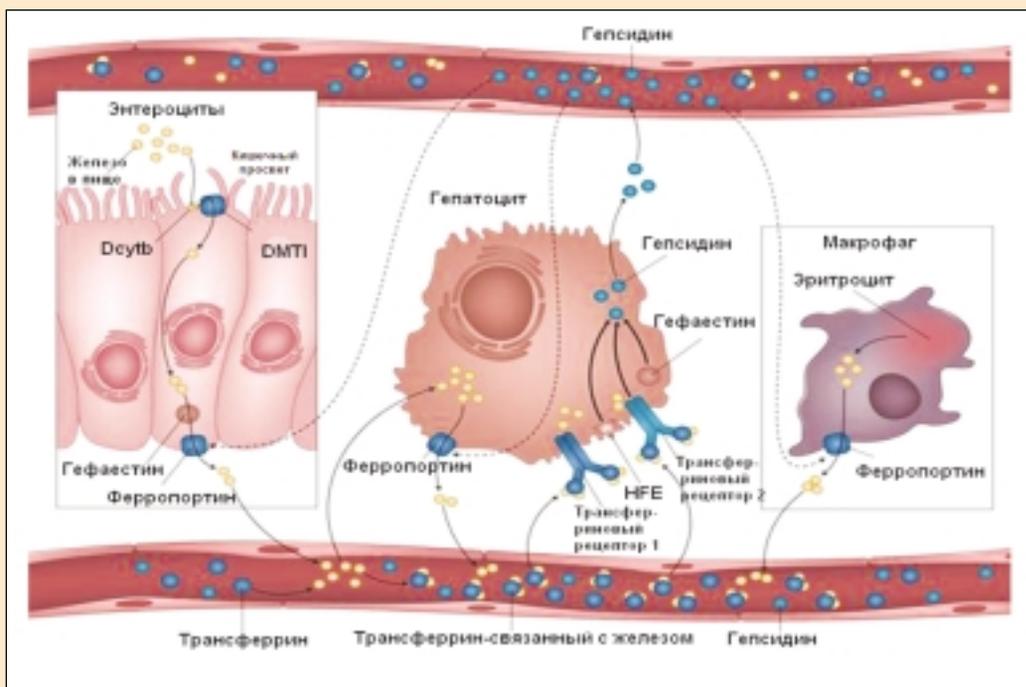


тин-1, который участвует в транспорте железа через мембрану энтероцита, трансферриновый рецептор-2 гепатоцитов и гепсидин — белок, синтезируемый в печени, регулирующий абсорбцию железа.

На рисунке 8 представлена интерпретация ключевых протеинов обмена железа. В дуоденальном энтероците железо, поступающее с пищевыми продуктами, соединяется с дуоденальной клеточной редуктазой (Dcytb) и транспортируется в клетку для дивалентного связывания с использованием ферропортина для циркуляции. Гепфаэстин облегчает выделение железа из энтероцита. Гепатоцит поглощает свободное и связанное железо из кровотока через трансферриновые рецепторы 1 и 2. Рецептор трансферрина — 2 чрезвычайно чувствителен к уровню связанного железа и регулирует экспрессию железа и гормона гепсидина, который отвечает за формирование HFE. Гепсидин секретируется в кровоток, регулирует снижение ферропортина и зависит от наличия содержания железа в энтероцитах, макрофагах и гепатоцитах.

Раньше диагноз наследственного гемосидероза (НГ) ставили при наличии сочетания увеличения сывороточного железа с отложением железа в клет-

Рисунок 8. Ключевые белки при обмене железа. Адаптировано из [11]



ках печени, взятых при биопсии, и/или наличии симптоматических проявлений, возникающих вследствие прогрессирующей гибели клеток (цирроза), нарушения работы сердца, диабета, артритов, изменения пигментации кожи. Внедрение тестов на наличие вариаций мутации гена HFE типов C282Y и H63D в настоящее время играет важную роль для диагностики рассматриваемой патологии [17]. Однако в настоящее время достаточно большое количество проведенных исследований подтверждают, что гетерозиготное носительство гена C282Y/C282Y не вызывает клинически значимого повреждения клеток печени железом [13]. Таким образом, мутация типа C282Y не является основным фактором и может быть вызвана обычными генетическими вариантами.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

НГ — наиболее распространенное наследственное заболевание у представителей белого населения, живущих в Северной Европе. Частота гомозиготного носительства гена примерно 1:300. Частота гетерозиготного носительства среди белого населения 1:10–12 [1,17]. Манifestные формы поражения печени, связанного с гемохроматозом, встречаются среди всего населения с частотой 2 случая на 1000 жителей. Если и отец, и мать являются гетерозиготными (носителями дефектного гена), то вероятность появления гомозиготных детей (имеющих дефектный ген и клинически больных) составляет 1:4, гетерозиготных — 1:2.

Примерно у трети гетерозиготных носителей обнаруживается умеренное повышение параметров обмена железа. В отличие от гомозиготных пациентов, которые в итоге все заболевают, у гетерозиготных не развиваются манифестные формы. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. У гомозиготных лиц, начиная с рождения, в организме начинает постепенно накапливаться железо, пока, наконец, спустя многие годы, не манифестируют симптомы заболевания, обусловленные поражением органов вследствие задержки железа. К 50-летнему возрасту у мужчин в организме может накопиться 20 г железа — количество, достаточное для того, чтобы повреждения тканей стали заметными при обследовании. В этот период у мужчин возникает подозрение на гемохроматоз [6].

Было выдвинуто предположение о том, что скрининговое исследование популяции с применением генетического тестирования может быть достаточно эффективным для определения НГ, т.к. проходит достаточно длительное время между реальным началом заболевания и выявлением клинических проявлений. Лечение достаточно простое, а исследования доступны. Однако вскоре выяснилось, что фенотипические проявления выявляются не у всех гомозиготных носителей C282Y, и вследствие получения таких данных встал вопрос о необходимости большого исследования популяции. Исследования, проводимые Бейтлером и коллегами (2002 г.), показали, что из 41038 жителей округа Сан-Диего 25% мужчин и 50% женщин гомозиготных носителей ге-

на C282Y не имеют значительного повышения уровня ферритина [10]. Таким образом, большая часть гомозиготных носителей C282Y не имеет фенотипического проявления НГ. На основании этого и других исследований было предположено, что проведение генетического скринингового исследования не является необходимым.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА НГ

До появления генетических тестов диагностика НГ основывалась на выявлении симптомов и лабораторных данных, свидетельствующих о накоплении железа клетками печени. В настоящее время в результате диспансерного осмотра, включающего определение сывороточного железа, ферритина и ферментов печени, генетическое тестирование родственников больных НГ (семейный скрининг), а также исследования, проводимые для определения частоты встречаемости различных вариаций мутации гена HFE в популяции, большая часть больных выявляется на ранних стадиях заболевания до развития значительных повреждений органов. При использовании вышеуказанных методов диагностики можно выявить гемохроматоз до развития основных симптомов (рис. 9).

В норме абсорбируется около 1–2 мг в день железа, поступающего с пищей, для поддержания уровня 2–3 г общего железа, необходимого организму. Такое поглощение железа поддерживает гомеостаз при суточной потере железа, составляющей 1–2 мг в день. При HFE-ассоциированном НГ поглощение железа возрастает от 1,5 до 2,5 мг в день за счет участия в процессе всасывания 12-перстной кишки. Несмотря на различную кумуляцию железа при HFE-ассоциированном НГ, появление симптомов заболевания возникает при общем количестве железа > 20 г.

Предварительный диагноз гемохроматоза устанавливается при насыщении трансферрина > 45%.

Лечебное кровопускание (500 мл крови), позволяющее вывести 250 мг железа с каждой процедурой, проводится еженедельно.

Наиболее часто гемохроматоз с выраженными симптомами диагностируют у мужчин старше 40 лет. Характерны жалобы на слабость, вялость, боль в животе, боли в суставах и снижение либидо (рис. 9). Артропатии при HFE-ассоциированном НГ симметричны и поражают сложные суставы. Специфично повреждение проксимальных суставов фаланг (рис. 10), пястно-фаланговых сочленений, запястий, коленей и межпозвоночных суставов. Также к клиническим проявлениям заболевания относятся гепатомегалия, цирроз, диабет и поражение кожи (рис. 9).

Рисунок 9. Клинические симптомы и проявления гемохроматоза. Адаптировано из [16]



Однако при выявлении НГ с помощью диспансерного осмотра и семейного скрининга симптомов гораздо меньше [9]. Наиболее частые жалобы при семейном скрининге — артралгии и снижение либидо. При обследовании наиболее часто выявляется диабет.

ДИАГНОСТИКА НГ

Больных, страдающих НГ, можно разделить на три группы. В первую группу входят пациенты: со стигмами хронических заболеваний печени с повышенным печеночным индексом; с диабетом в сочетании с гепатомегалией; с признаками сердечной недостаточности; с измененной пигментацией; с сексуальной дисфункцией; с симметричной полиартропатией.

Ко второй группе относятся больные без клинических проявлений: с измененным индексом железа; со случайно выявленной гепатомегалией; с выявленным накоплением железа клетками печени.

Третью группу составляют близкие родственники пациентов с НГ.

На рисунке 11 представлен алгоритм диагностики НГ. В процессе сбора анамнеза у пациента выясняются клинические признаки гемохроматоза (рис. 9). При наличии признаков НГ проверяют биохимические маркеры повышения железа, уровень насыщения трансферрина и ферритина в сыворотке. Предварительный диагноз гемохроматоза устанавливается при насыщении трансферрина > 45% (или > 35% в предклимактерическом периоде у женщин). Уровень трансферрина оценивается в двух последующих исследованиях даже в том случае, если уровень ферритина в сыворотке крови нормален. При исключении других причин повышения насыщения трансферрина проводятся генетические исследования на мутацию C282Y и H63D гена HFE. При генотипе C282Y/C282Y или C282Y/H63D подтверждают диагноз наследственного гемохроматоза. Другие виды генотипа HFE (C282Y/wt, H63D/wt и

Рисунок 10. Повреждения суставов при гемохроматозе. Адаптировано из [16]



wt/wt) и постоянно высокий уровень ферритина в сыворотке крови может свидетельствовать о наличии более редких мутаций гена HFE или дополнительной гетерозиготной мутации в другом, связанном с железом гене. Такие исследования являются менее доступными и более дорогостоящими, чем основные исследования гена HFE. Альтернативным подходом для постановки диагноза гемохроматоза, известном еще до открытия гена HFE, является биопсия печени.

При отсутствии других причин перегрузки железа в организме (например, переливания крови с по-

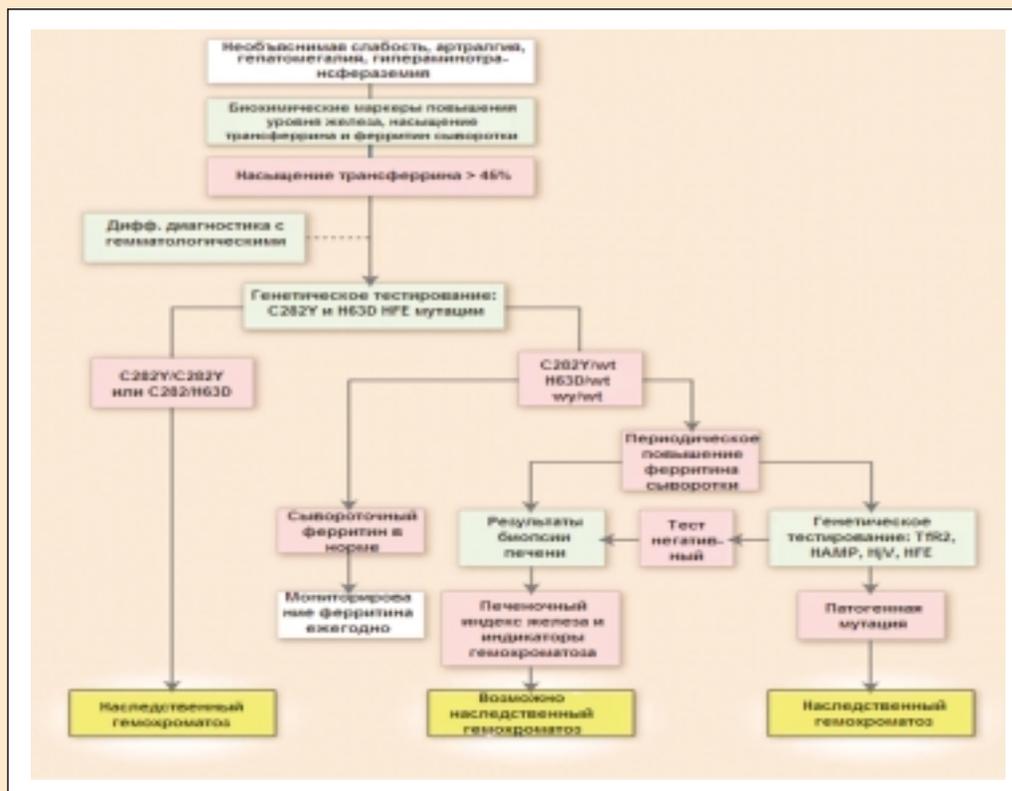
вышенным содержанием железа), полученные данные биопсии паренхимального распределения железа с перипортальным градиентом и индексом железа в биоптате печени выше 1,9 (индекс вычисляется как концентрация железа в биоптате в мкмоль/г печени, разделенная на возраст в годах) являются основанием для подозрения диагноза НГ.

ИССЛЕДОВАНИЯ СЫВОРОТОЧНОГО ЖЕЛЕЗА

Для диагностики гемохроматоза должна присутствовать настороженность при исследовании сывороточного железа, т.к. первыми признаками являются насыщаемость трансферрина и уровень ферритина. Предпочтительнее рассматривать сывороточное железо натощак, т.к. его уровень варьируется в течение дня при выделении его с мочой и при употреблении мяса. Насыщаемость трансферрина (НТ) рассчитывается путем деления уровня сывороточного железа на общую связывающую способность трансферрина. Триггером для определения мутации HFE обычно является $НТ > 45\%$. Определение сывороточного ферритина также имеет значение, но одного этого анализа недостаточно, т.к. возможно повышение уровня фер-

■ Альтернативным подходом для диагноза гемохроматоза, известном еще до открытия гена HFE, является биопсия печени.

Рисунок 11. Диагностика наследственного гемохроматоза. Адаптировано из [14]



ритина при воспалительном процессе. Для диагностики гемохроматоза лучше определять НТ и уровень ферритина вместе.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Генетическое тестирование мутации гена HFE следует назначать всем пациентам с повышением НТ и ферритина, а также близким родственникам больных с подтвержденным НГ. Необходимо регулярно проводить обследование членов семей, больных гемохроматозом, у которых определено гомозиготное носительство гена C282Y (рис. 12), для своевременного обнаружения признаков увеличения железа в крови. Пациентов с гетерозиготным типом (C282Y/H63D) необходимо тщательно обследовать и собрать клинические данные, свидетельствующие о повреждении клеток печени, повышении сывороточного железа. Также им необходимо провести биопсию печени для определения степени накопления железа в гепатоцитах.

БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ

Биопсия печени в настоящее время не является решающей для постановки диагноза НГ. Однако ее результаты крайне важны при подозрении на наличие НГ, т.к. она дает возможность клинической оценки количества железа и серьезности повреждения гепатоцитов и долек, степени фиброза печени, а также наличия сопутствующих заболеваний печени, которые невозможно определить неинвазивными методами исследования.

Индекс накопления железа (ИНТ) в печени измеряется на свежем или обработанном парафином материале и составляет в норме 1,500 мкг/г. Исследо-

ватели утверждают, что у большинства пациентов с HFE-ассоциированным НГ фиброз печени не развивается до достижения ИНТ уровня 14,000 мкг/г сухого веса, а сопутствующая алкогольная интоксикация является только потенцирующим фактором для развития фиброза у больных с накоплением железа в печени [13].

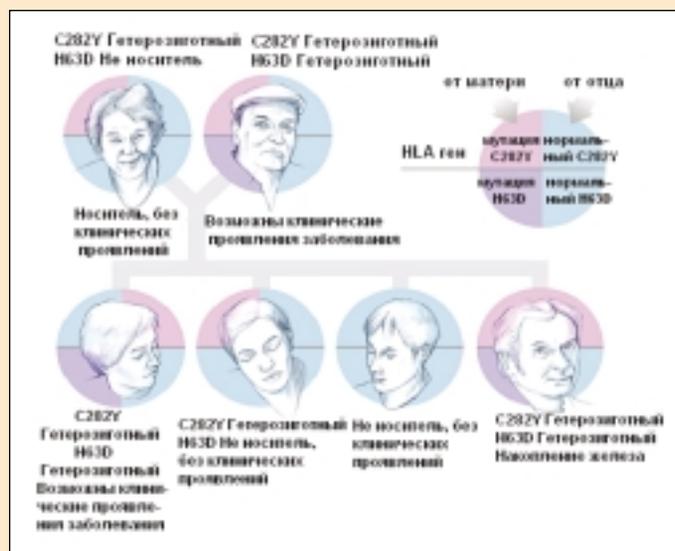
Несмотря на то что биопсия печени может предоставить весьма ценную информацию, она является инвазивным методом исследования и связана с определенным риском осложнений. Поэтому в настоящее время используются современные методы определения некоторых клинических и биохимических факторов для выявления цирроза у пациентов с HFE-ассоциированным НГ. Было отмечено, что для пациентов моложе 40 лет, с гомозиготным типом C282Y, уровнем ферритина < 1000 нг/мл, нормальными печеночными ферментами не характерно развитие цирроза печени, поэтому в данном случае биопсию печени не проводят [7].

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОХРОМАТОЗА

Терапия гемохроматоза проста и эффективна. Венесекция (кровопускание, флеботомия) зарекомендовала себя как эффективная процедура, позволяющая удалить избыток железа без значительных побочных эффектов. Если начать лечение кровопусканием до развития цирроза, то вероятно снижение заболеваемости и смертности. Некоторые клинические симптомы гемохроматоза лучше поддаются лечению этим методом. Недомогание, усталость, боли в животе, пигментация кожи и необходимость инъекций инсулина при развитии диабета снижаются быстрее, чем артропатии и гипогонадизм. Учитывая это, можно отметить, что раннее выявление и начало лечения путем венесекции должно быть крайне эффективно.

Лечебное кровопускание (500 мл крови), позволяющее вывести 250 мг железа с каждой процедурой, должно проводиться еженедельно. У некоторых пациентов допустима венесекция 2 раза в неделю, в отличие от пожилых пациенток, которым можно пускать только половину порции крови 1 раз в неделю. Для получения положительного эффекта необходимо проведение процедуры до достижения уровня сывороточного ферритина < 50 нг/мл и насыщенности трансферрина 50%. Необходимо контролировать уровень гематокрита до каждой венесекции. По данным американской Ассоциации исследователей заболеваний печени, гематокрит не должен снижаться больше чем на 20% при каждой флеботомии. У каждого пациента без осложнений с каждой порцией крови уровень сывороточного ферритина падает на 30 нг/мл. Эта информация может быть использована как руководство для установления точного количества удаленного железа из мест его на-

Рисунок 12. Гомозиготный и гетерозиготный тип наследования. Адаптировано из [16]



копления. Очень важно помнить, что у некоторых пациентов с далеко зашедшим НГ существование около 30 г аккумулированного железа вероятно потребует нескольких лет проведения недельных или двухнедельных курсов веносекции. Эта методика не должна приводить к анемии у пациентов, ее задача заключается в том, чтобы «вымывать» железо из мест его накопления.

Перед окончанием курса флеботомии необходимо изменить частоту проведения данной процедуры. У большинства пациентов одна порция крови должна браться каждые 2–4 месяца с соответствующим контролем количества железа

по уровню сывороточного ферритина и насыщения трансферрина. Частота проведения веносекции должна решаться индивидуально в каждом конкретном случае.

Обычно длительному проведению кровопусканий у пациентов со значительной кумуляцией железа препятствует возникающая анемия. Это редко встречается у больных НГ, гораздо чаще такая реакция возникает у пациентов с неэффективным эритропоезом с вторичной кумуляцией железа. В данном случае в качестве альтернативного лечения может быть допустима терапия комплексобразователями. Лечение дефероксаминем включает подкожное введение препарата, вызывающего выделение с мочой от 50 до 100 мг железа в день. Однако надо заметить, что проведение веносекции доступнее, быстрее и экономически выгоднее.

Необходимо отметить, что при применении лечения, снижающего уровень железа, цирроз печени сохраняется. Несмотря на веносекцию, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) продолжает развиваться, что представляет определенную угрозу для пациентов с циррозом. На самом деле смертность от ГЦК составляет 30% всех смертей от НГ. Стоит заметить, что в случае пересадки печени пациентам с недиагностированным и не леченным НГ, послеоперационная выживаемость у них ниже, чем при других хронических заболеваниях печени. Значительная роль в этом принадлежит сердечной недостаточности и инфекционным осложнениям.

Использование хелаторов (дефероксамин мезилат) играет менее важную роль при лечении НГ, чем кровопускание. Их применение позволяет удалять значительно меньшие количества железа (не более 100 мг в неделю). Дефероксамин следует назначать больным с тяжелой кардиомиопатией и нарушением ритма сердца. В этой группе больных сочетанное лечение кровопусканием и хелаторами позволяет ускорить удаление избытков железа из организма.

■ Для получения положительного эффекта необходимо проведение процедуры до достижения уровня сывороточного ферритина <50 нг/мл и насыщаемости трансферрина 50%.

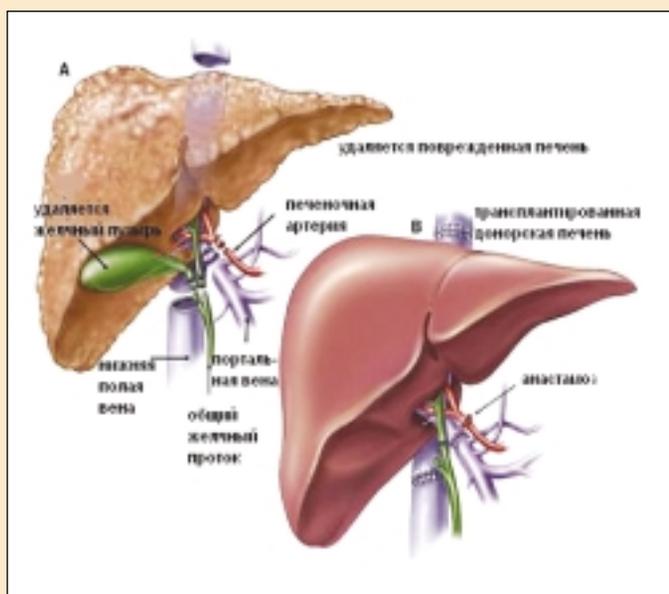
Дефероксамин (десферал) обычно используется у больных с вторичным гемохроматозом при анемиях, в том случае, когда кровопускания противопоказаны. Дефероксамин связывает ионы железа, формируя деферриоксамин, который выделяется с мочой (на 60–70%) и желчью (30–40%). Препарат желателен вводить внутривенно или подкожно.

Доза составляет 50 мг/кг/веса. Препарат обычно хорошо переносится. При уменьшении общих запасов железа на фоне лечения были описаны развитие катаракты, ототоксичность и поражение сетчатки глаза. Эти проявления обычно уменьшаются

при отмене препарата и снижении дозы [1].

Наиболее рациональным и современным является использование деферазирокса (эксиджада). Препарат выпускается в форме таблеток для орального применения и содержит 125, 250 или 500 мг деферазирокса. Эксиджад является пероральным препаратом, который селективно связывает железо (например, радикалы Fe³⁺). К вышеуказанному действию можно добавить, что деферазирокс не активен по отношению к цинку и меди, уровень которых в сыворотке может изменяться в зависимости от эффективности деферазирокса. Клиническая значимость вышеуказанных данных до конца не ясна. Результаты исследования фармакодинамики препарата демонстрируют возможность увеличения экскреции железа (до 0,119; 0,329 и 0,445 мг Fe/кг веса/день) при применении деферазирокса (в дози-

Рисунок 13. Трансплантация печени. Адаптировано из [17]



ровках 10, 20 и 40 мг/кг/день, соответственно). При этом выделение железа происходит преимущественно с калом.

При наличии гипомоторной дискинезии кишечника, при отсутствии стула у пациента в течение 3 дней рационально применять слабительные. С целью уменьшения интоксикации продуктами обмена и предотвращения усугубления симптомов гемохроматоза рекомендуется такой препарат, как Дульколакс (бисакодил), безопасность и эффективность которого при лечении запора, даже при длительном применении, клинически доказана. Тем более, что данные нового, независимого обзора исследований, касающиеся частоты, распространенности и лечения запора, опубликованные в настоящее время в *American Journal of Gastroenterology* (18), развеивают многие устоявшиеся мифы о вредном воздействии слабительных на слизистую оболочку кишечника и невозможности применять их при многих формах гипотонии кишечника.

Дульколакс (бисакодил) обеспечивает свое направленное действие в толстой кишке благодаря оболочке Comfort Coating и назначается взрослым и детям старше 12 лет по 1–2 таблетки на прием, детям 6–12 лет — по 1 таблетке 1 раз в сутки на ночь или утром за 30 минут до еды.

■ ИССЛЕДОВАНИЕ ЧЛЕНОВ СЕМЬИ НА НАЛИЧИЕ ГЕМОХРОМАТОЗА

Всем близким родственникам больных с HFE-ассоциированным гемохроматозом должно быть предложено скрининговое исследование для выявления гемохроматоза. Оно должно включать генетическое тестирование на наличие мутаций HFE гена, определение сывороточного железа для получения данных о насыщенности трансферрина и ферритина. При нормальных показателях крови и отсутствии гомозиготного носительства C282Y или гетерозиготного носительства (C282Y/H63D) наличие HГ у близких родственников обычно не характерно. Но повышение уровня насыщения трансферрина и сывороточного ферритина в сочетании с гетерозиготным или гомозиготным носительством мутаций гена HFE свидетельствует в пользу постановки диагноза HГ и необходимости проведения курса флеботомии. Первое появление в семье больного гемохроматозом требует обязательного тестирования родителей. Если же мутация гена HFE не найдена у родителей, следует проверить его наличие у других детей в семье. При скрининговом исследовании выявляют повышение индекса накопле-

ния железа в печени у более чем 25%; начальные проявления фиброза — у 10–15%; цирроз — у 3% родственников.

■ ПАЦИЕНТЫ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Были проведены исследования частоты мутации гена HFE и нарушение метаболизма железа в группах пациентов с порфирией (ПФ), неалкогольным стеатогепатитом (НСГ), хроническим гепатитом С (ХГС) и алкогольным поражением печени (АПП). В группе пациентов с ПФ около половины пациентов имеют мутацию гена HFE, и достоверно известно, что эта патология хорошо поддается лечению венесекцией.

Вследствие этого всем пациентам с ПФ следует пройти исследование, выявляющее мутации HFE. В случаях выявления АПП похоже, что мутация HFE не несет ответственности за небольшое вторичное повышение железа, что достаточно характерно для этой патологии. Также нет стойкого положительного эффекта от проведения кровопускания пациентам с АПП с нормальным или нарушенным метаболизмом железа. Было проведено около 12 исследований в группе пациентов с ХГС для выявления связи с HFE мутацией и нарушением метаболизма железа. Практически все исследования показали более частую встречаемость мутации HFE у больных с гепатитом С, чем в контрольных группах. Некоторые исследования демонстрируют связь между повышением железа и мутацией HFE, такую же, как между развитием фиброза при тяжелых заболеваниях печени: циррозах и трансформацией в гепатоцеллюлярную карциному, требующих пересадку печени (рис. 13). В настоящее время рекомендовано проведение теста на мутацию HFE, если у пациента с ХГС выявлено нарушение обмена железа. В заключение можно добавить, что данные в группе с НСГ указывают на увеличение частоты встречаемости мутации HFE и эффективность флеботомии и хелаторной терапии. Но все вышеприведенные факты требуют дальнейших исследований.

Частота обнаружения HbsAg у больных HГ более чем в 2 раза превышает таковую у здоровых лиц контрольной группы. Существует утверждение, что перенасыщение железом способствует развитию хронической вирусной инфекции, возможно, вследствие блокады иммунной реактивности организма на фоне перегрузки железом.

■ HГ И АЛКОГОЛЬ

Клинические наблюдения показывают, что больные HГ употребляют больше алкоголя, чем здоровые

■ **Несмотря на венесекцию, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) продолжает развиваться, что представляет определенную угрозу для пациентов с циррозом.**



Дульколакс®

Надежное облегчение

- Предсказуемый эффект
- Точное быстрое действие
- Удобен в употреблении



**Boehringer
Ingelheim**

Представительство компании «Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ»:
тел.: (495) 411 78 01; факс: (495) 411 78 02;
e-mail: info@mos.boehringer-ingelheim.com

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

люди. Известно, что алкоголь стимулирует всасывание железа из кишечника. Правда, концентрация железа в печени у лиц, злоупотребляющих алкоголем, никогда не бывает столь высокой, как у пациентов с НГ.

Больному с НГ лучше отказаться от дополнительного поступления железа с пищей. Следует воздержаться от употребления некоторых продуктов и напитков, содержащих железо, например: гречневой каши, приготовленных потрохов животных и птиц, яблок, гранатов, красных вин сорта бордо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром перегрузки железа (первичное и вторичное увеличение железа крови) — это патология, возникающая на фоне нарушения эритропоэ-

за, заболеваний печени, являющихся основными факторами, предрасполагающими к накоплению железа в клетках печени, а также накопления железа при парентеральном введении. Синдром перегрузки часто выявляется в современной клинической практике. Качество диагностики в настоящее время улучшилось благодаря использованию генетического тестирования. За последние нескольких лет было обнаружено, что пенетрантность у гомозиготных носителей гена C282Y составляет около 50%. Так как нарушения обмена железа достаточно хорошо поддаются терапии, имеет смысл использовать флеботомию как основной тип лечения, а также назначать хелаторы железа (деферазирокс) 1 раз в день натощак за 30 минут до приема пищи в одно и то же время.



ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов А.Т., Иваников И.О., Сюткин В.Е. Диагностика и лечение хронических заболеваний печени: Руководство. — М.: «Принт-Ателье», 2005. — 304 с. + вкл.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. /Под редакцией В.Т. Ивашкина. — М.: ООО Издат. дом «М-Вести», 2002. — 416 с., с ил.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчевыводящих путей: Практическое руководство. Пер.с англ. /Под редакцией З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: «Гэотар Медиа», 1999. — 864 с.

4. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство. Пер. с нем. /Под редакцией А.А. Шептулина. — М.: «Гэотар Медиа» 2000. — 432 с.
5. Bacon B.R., Britton R.S. Hereditary hemochromatosis. In: Feldman M., Friedman L.S., Sleisenger M.H., and Scharschmidt B.F., editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Vol. 2. 7th ed. Philadelphia: Harcourt Health Sciences; — 2002: 1261—8.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

ОРГАНИЗАТОР
LBS INTERNATIONAL CONFERENCES

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ
Первая общероссийская ассоциация врачей частной практики

МЕДИА-ПАРТНЕРЫ
ПРЕМИУМ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК Врачи ТЕХНОЛОГИИ

ВТОРОЙ ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ
ЧАСТНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
5 - 6 ноября 2008, Marriott Tverskaya Hotel, Москва

СРЕДИ ДОКЛАДЧИКОВ:

 ВЛАДИМИР ГУРДУС Президент, ЗАО ГК «Медика»	 СЕРГЕЙ МИСЮЛИН Президент, НП «Содействие объединению частных медицинских центров и клиник»	 АЛЕКСЕЙ КАМЕНЕВ Президент, Первая общероссийская ассоциация врачей частной практики
---	---	--

ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Стратегический менеджмент для медицинских организаций
- Новые инструменты повышения качества и финансовой эффективности медицинского центра
- Методы эффективного использования ИТ в медицине
- Инвестиции в частное здравоохранение. Государственно-частное партнерство
- Государственная политика в области развития частной медицины России
- Проблемы лицензирования частной медицинской деятельности

ИНФОРМАЦИЯ И РЕГИСТРАЦИЯ: WWW.LBSGLOBAL.COM тел. (495) 926-78-70