



**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
СИНДРОМА ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С
ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
ПЕЧЕНИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»;

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»;

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»;

Учреждение «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»

АВТОРЫ: Пальцев И.В., д.м.н., доцент Калинин А.Л., к.м.н. Богуш Л.С.,
к.м.н. Воропаев Е.В., к.м.н. Ачинович С.Л., Прокопович А.С.,
Сницаренко Е.Н.

Настоящая инструкция по применению предназначена для врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-гастроэнтерологов, врачей-инфекционистов, иных врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП).

Перечень необходимого оборудования, реактивов, лекарственных средств, изделий медицинской техники и др.:

- медицинская техника, оборудование для выполнения биохимических исследований;
- ПЦР анализатор;
- набор для проведения пункционной биопсии печени;
- магнитно-резонансный томограф;
- соответствующие диагностические наборы и расходные материалы.

Показанием к диагностике СПЖ является наличие у пациента ХДЗП (не зависимо от этиологии).

Противопоказания к диагностике СПЖ отсутствуют.

Описание технологии используемого метода

Этап I. Определение и оценка показателей метаболизма железа

Данный этап выполняется врачами-терапевтами, врачами общей практики, врачами специалистами в амбулаторных и стационарных условиях в организации здравоохранения, имеющей достаточные диагностические мощности.

Основным критерием оценки метаболизма железа является лабораторный. О наличии СПЖ судят при превышении уровня сывороточного ферритина (СФ) более 250 мкг/л (для женщин – более 200 мкг/л), индекса насыщения трансферрина железом (НТЖ) – более 45%.

Вначале оценивается уровень сывороточного ферритина.

При нормальном уровне СФ (20-250мкг/л для мужчин и 20-200мкг/л для женщин) дальнейшая диагностика нарушений метаболизма железа прекращается, и проводится лечение пациента согласно установленным

стандартам. В дальнейшем пациентам рекомендуется контроль уровня сывороточного ферритина 1 раз в год.

В случае отклонений уровня сывороточного ферритина от нормы производится определение других показателей метаболизма железа: сывороточное железо (СЖ), сывороточный трансферрин (СТ), общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС).

Далее производится расчет индекса насыщения трансферрина железом. Для расчета НТЖ в настоящее время используются 2 формулы:

$$\text{НТЖ} = \text{СЖ} / \text{ОЖСС} * 100$$

$$\text{НТЖ} = \text{СЖ} / \text{СТ} * 3,9$$

При сочетании низкого уровня СФ (<20 мкг/л) и снижения НТЖ (<20%) диагностируется железодефицитное состояние, пациент нуждается в дообследовании для уточнения причин и лечения данного состояния.

Низкий уровень СФ в сочетании с нормальным показателем НТЖ (20-45%) может быть обусловлен снижением синтетической функции печени (нарушение синтеза белка ферритина). В этом случае пациенту рекомендуется базисная терапия ХДЗП с обязательным контролем уровня СФ в динамике.

Сочетание НТЖ >45% и СФ > 250мкг/л (более 200 мкг/л для женщин) является признаком СПЖ. В этом случае необходимо проведение генотипирования для выявления мутаций гена HFE (II этап).

Ограничения использования НТЖ и СФ как маркеров СПЖ

1. Низкий уровень СТ на фоне нарушения синтетической функции печени или нарушении статуса питания может приводить к неадекватно высоким показателям НТЖ. Для исключения ложно высокого результата НТЖ всем пациентам необходимо параллельно оценивать статус питания и синтетическую функцию печени. В случае нарушения данных показателей высокий уровень НТЖ целесообразно рассматривать как не превышающий норму.

2. При некоторых состояниях (неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром) единственным признаком СПЖ может быть высокий уровень СФ. Однако изолированная гиперферритинемия (высокий уровень СФ в сочетании с нормальным уровнем НТЖ) может являться признаком активного воспалительного процесса любого генеза. Необходима оценка наличия других признаков воспаления, и в случае их выявления целесообразен контроль уровней СФ и НТЖ в динамике (через 1-3 месяца). При отсутствии других признаков воспаления изолированная гиперферритинемия является показанием для инструментальной диагностики сидероза печени (III этап).

Этап II. Молекулярно-генетическая диагностика мутаций гена HFE

Данный этап выполняется врачами лабораторной диагностики в учреждении, обладающем достаточными мощностями для проведения молекулярно-генетической диагностики (диагностические центры, научно-практические центры, научно-исследовательские лаборатории и др.).

Диагностика мутаций гена HFE рекомендована пациентам с высокими показателями СФ и НТЖ (НТЖ >45% и СФ > 250мкг/л).

В случае выявления гомозиготной мутации C282Y (генотип C282Y/C282Y) выставляется диагноз HFE-гемохроматоза (первичный СПЖ). В этом случае можно сразу переходить к лечению флеботомиями без проведения пункционной биопсии печени, однако выполнение биопсии целесообразно для диагностики выраженности фиброза печени.

В случае выявления другого генотипа необходима оценка содержания железа в печени (III этап).

Этап III. Морфологическая и инструментальная диагностика СПЖ

Данный этап выполняется в стационарах, имеющих возможности для проведения биопсии печени под УЗИ контролем с последующей оценкой накопления железа в печени (уровень городских и областных стационаров).

Для оценки степени накопления железа печенью необходима пункционная биопсия с окраской по методу Перлса. При наличии технической возможности целесообразно определение концентрации железа в печени методом атомно-абсорбционной спектрометрии с последующим вычислением печеночного индекса железа (ПИЖ).

$$\text{ПИЖ} = (\text{мг Fe/г сухого вещества печени})/\text{возраст пациента, годы.}$$

При наличии в стационаре магнитно-резонансного томографа в качестве альтернативы пункционной биопсии может использоваться МРТ печени (метод, показавший достаточно высокую чувствительность и специфичность в отношении диагностики сидероза печени).

При выявлении избыточного депонирования железа в печени переходят к лечению СПЖ путем флеботомий. При отсутствии избыточного отложения железа в печени необходимо дальнейшее наблюдение за пациентом, контроль метаболизма железа в динамике и базисная терапия ХДЗП согласно установленным протоколам.

Этап IV. Лечение СПЖ у пациентов с ХДЗП

Данный этап может выполняться врачами-специалистами в амбулаторных условиях (дневной стационар) в организации здравоохранения, имеющей достаточные диагностические мощности для контроля показателей метаболизма железа, а также возможности для проведения эксфузии крови.

В настоящее время разработаны стандарты лечения первичного СПЖ (наследственного гемохроматоза). В то же время в отношении вторичного СПЖ нет единых подходов к лечению.

Общие рекомендации: рекомендовано ограничить употребление продуктов, богатых железом (красное мясо, мясные субпродукты: печень, почки, язык). Следует исключить прием алкоголя и избытка витамина С. Однако диетические ограничения не имеют существенного влияния на метаболизм железа при уже сформированном СПЖ.

Наиболее эффективным и физиологичным способом лечения СПЖ являются флеботомии (кровопускания). Перед проведением флеботомий необходимо убедиться в отсутствии противопоказаний к данной лечебной процедуре. Основным противопоказанием к проведению флеботомий является наличие анемии средней и тяжелой степени тяжести. Также с осторожностью кровопускания назначаются пациентам с застойной сердечной недостаточностью, склонностью к артериальной гипотензии.

При отсутствии противопоказаний флеботомии проводятся 1 раз в 1-2 недели, за один сеанс пациенту выпускается 500 мл крови, что эквивалентно приблизительно 250 мг железа. Целесообразно первое кровопускание сделать в объеме 250 мл для оценки реакции организма пациента. Переносимость флеботомий, как правило, хорошая, что позволяет проводить лечение в условиях дневного стационара поликлиники. Во избежание гемодинамических расстройств и ухудшения самочувствия пациентов после эксфузии крови проводят возмещение объема циркулирующей крови аналогичным объемом хлорида натрия (0,9% - 500мл). Во время лечения необходимо контролировать уровень гематокрита – нельзя допускать снижения более чем на 20% от предшествующего значения. После флеботомий пациентам необходимо рекомендовать избегать тяжелых физических нагрузок в течение 24 часов.

На фоне флеботомий необходим регулярный (раз в месяц) контроль показателей метаболизма железа. При снижении НТЖ менее 45% и СФ менее 50 мкг/л флеботомии временно прекращают (для мобилизации запасов железа из печени) с контролем через 1 месяц. Если показатели вновь повышаются, лечение флеботомиями продолжают, в противном случае контроль осуществляют через 3 месяца, а затем через 6 месяцев. Как правило, пациентам с НФЕ-гемохроматозом требуется пожизненное поддерживающее лечение, периодичность которого зависит от скорости достижения целевых уровней НТЖ и СФ. Пациенты с вторичной перегрузкой железом могут достаточно быстро достигнуть целевых уровней НТЖ и СФ, в

дальнейшем уровне НТЖ и СФ необходимо контролировать каждые 6 месяцев.

Возможные осложнения или ошибки при выполнении и пути их устранения

1. Во избежание диагностических ошибок и гипердиагностики СПЖ до генотипирования и проведения инструментальных исследований рекомендовано двукратное исследование параметров метаболизма железа (СФ, НТЖ).

2. У некоторых пациентов после проведения флеботомии без последующей инфузионной терапии возможны отдельные проявления гиповолемических расстройств: головокружение, слабость, сердцебиение. Таким пациентам обязательно проведение инфузионной терапии в объеме, соответствующем проведенной эксфузии.

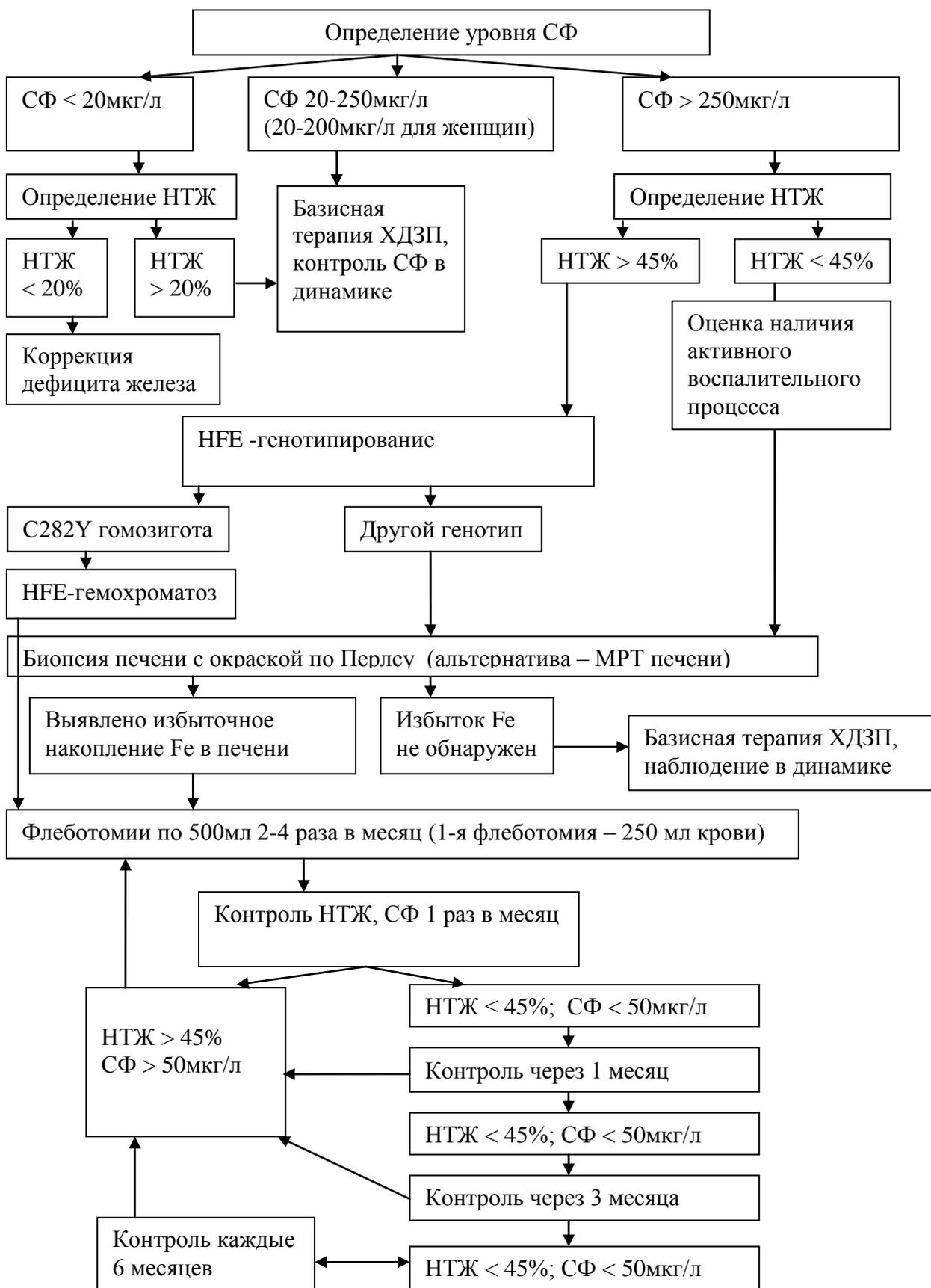


Рисунок 1 – Алгоритм диагностики и лечения СПЖ у пациентов с ХДЗП

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНСТРУКЦИИ «АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ»

Одной из важных проблем современной медицины являются хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП). Распространенность их достаточно широка и точно не изучена. При этом зачастую данные заболевания протекают латентно, медленно и незаметно прогрессируя, тем не менее, в терминальной стадии заканчиваются тяжелым и малокурабельным патологическим состоянием – циррозом печени. Одной из ведущих причин формирования ХДЗП является инфицирование вирусами, вызывающими поражение печени, в первую очередь - вирусы гепатитов В и С. Однако скорость прогрессирования хронических гепатитов у пациентов может существенно различаться, что зависит от многих факторов. В последнее время все большее значение в развитии и прогрессировании ХДЗП придается метаболическим нарушениям, и в частности – синдрому перегрузки железом (СПЖ). Печень является органом, активно депонирующим железо, которое в высокой концентрации потенцирует перекисное окисление липидов и фибротические процессы.

Одной из причин формирования СПЖ является мутация гена HFE. Известно 5 мутаций гена HFE, детерминирующих возникновение гемохроматоза, но наиболее часто встречаются два варианта, проявляющиеся у взрослых – мутации С282У и Н63Д. Эти мутации являются одной из наиболее распространенных генетических поломок, и в большинстве случаев они не приводят к фенотипическим проявлениям, поскольку большинство повреждений генома являются гетерозиготными [1]. Тем не менее, они могут

иметь значение при наличии других факторов, одним из которых может быть вирусная этиология ХДЗП.

Вероятная взаимосвязь между наличием генетических поломок и ХДЗП исследуется учеными в разных странах. Так, итальянские ученые, обследовав 143 пациента с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС), обнаружили СПЖ примерно в 20% случаев, однако частота мутаций гена HFE у них была не выше популяционной, вследствие чего был сделан вывод о преимущественной роли патологии печени и нарушений метаболизма в развитии данного синдрома [2].

Erhardt A. с соавт. при обследовании 401 больного ХГС и 295 здоровых лиц не выявили различий встречаемости мутаций гена HFE в основной и контрольной группах. Однако, данные исследования позволили расценить наличие мутаций как независимый фактор фиброза печени, способствующий прогрессированию процесса и развитию цирроза печени, поэтому учеными был сделан вывод о необходимости генотипирования гена HFE у больных ХГС [3].

Аналогичные данные были получены Nezode C. и соавт., установившими, что встречаемость C282Y и H63D среди больных ХГС не превышает частоту в общей популяции, но при этом у большинства больных наличие мутации сопровождается избыточным отложением железа в печени и значимо более выраженной степенью фиброза [4]. Австралийские ученые проводили оценку влияния мутаций C282Y и H63D на скорость прогрессирования ХГС. Результаты исследования показали, что у пациентов с быстрым прогрессированием фиброза печени частота мутаций гена HFE была очень высока и составила 64,2%, а у лиц с медленным прогрессированием болезни – 35,8% [5].

Самоходская Л.М. и соавт. изучали влияние полиморфизма генов цитокинов и гемохроматоза (C282Y, H63D) на темпы прогрессирования фиброза у больных ХГС. Было выяснено, что некоторые аллели, в числе

которых аллель H63D гена HFE, ассоциированы с быстрым прогрессированием фиброза у пациентов с ХГС [6].

В целом, наличие ХДЗП уже само по себе может влиять на метаболизм железа, зачастую в сторону повышенного его накопления и отложения в паренхиме органа. Однако формирование СПЖ – процесс очень длительный, и до фенотипических проявлений могут пройти десятилетия. Тем не менее, способствуя прогрессированию ХДЗП, СПЖ нередко выявляется на поздней, нередко терминальной стадии заболевания, когда лечение существенно затруднено. В связи с этим большое практическое значение имеет как можно более ранняя диагностика и лечение данного патологического состояния. Однако при наличии СПЖ фибротические процессы в печени могут преобладать над воспалительными, вследствие чего заболевание может иметь первично вялый, стертый характер, без существенных клинических проявлений. Тем не менее, в итоге развивается тяжелый фиброз с исходом в цирроз печени, и, возможно, первичный рак печени. К сожалению, практические врачи зачастую имеют недостаточный уровень информированности по данной проблеме [7]. Наличие признаков СПЖ в виде высоких уровней сывороточного ферритина и сывороточного железа нередко игнорируется, что приводит к гиподиагностике СПЖ. В результате такие пациенты не обследуются и не получают должного лечения, что в конечном счете приводит к быстрому прогрессированию ХДЗП, снижению качества и продолжительности жизни пациентов.

Таким образом, для своевременной диагностики и лечения СПЖ у пациентов с ХДЗП необходим четкий алгоритм действий, что поможет улучшить прогноз, повысить качество и продолжительности жизни пациентов с ХДЗП.

Литература:

1. Press, R. D. Hereditary Hemochromatosis / Richard D. Press // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. – 1999. – Vol. 123, N11. – P. 1053-1059.
2. Relative contribution of iron genes, dysmetabolism and hepatitis C virus (HCV) in the pathogenesis of altered iron regulation in HCV chronic hepatitis / L. Valenti [et al.] // Haematologica. – 2007. – Vol.92. – P.1037-1042.
3. HFE mutations and chronic hepatitis C: H63D and C282Y heterozygosity are independent risk factors for liver fibrosis and cirrhosis / A. Erhardt [et al.] // J. Hepatology. – 2002. – Vol.38. – P. 335-342.
4. Liver iron accumulation in patients with chronic active hepatitis C: prevalence and role of hemochromatosis gene mutations and relationship with hepatic histological lesions / C. Hezode [et al.] // J. Hepatology. – 1999. – Vol.31. – P. 979–984.
5. 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.
6. Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитокинов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С / Л. М. Самоходская [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.– 2007. – №2. – С.50-56.
7. Наследственный гемохроматоз (случай из клинической практики) / И.В. Пальцев [и др.] // Проблемы экологии и здоровья. – 2012. -№ 1 (31). – С. 105-108.

Авторы:

Ассистент кафедры пропедевтики
внутренних болезней УО «Гомельский
государственный медицинский университет» _____ Пальцев И.В.

Заведующий кафедрой пропедевтики
внутренних болезней УО «Гомельский
государственный медицинский
университет», д.м.н., доцент _____ Калинин А.Л.

Ассистент кафедры общей врачебной практики
ГУО «Белорусская медицинская академия
последипломного образования», к.м.н. _____ Богуш Л.С.

Заведующий ЦНИЛ УО «Гомельский
государственный медицинский
университет», к.м.н. _____ Воропаев Е.В.

Заведующий патологоанатомическим отделением
У «Гомельский областной клинический
онкологический диспансер», к.м.н. _____ Ачинович С.Л.

Заведующий клинико-диагностической
лабораторией ГУ «Республиканский
научно-практический центр радиационной
медицины и экологии человека» _____ Прокопович А.С.

Заведующая терапевтическим отделением
консультативной поликлиники
ГУ «Республиканский научно-практический
центр радиационной медицины
и экологии человека» _____ Сницаренко Е.Н.