

М.Б. Щербинина, д.м.н., профессор, Медицинский центр амбулаторного обслуживания детей и взрослых, г. Днепрпетровск

Показатели железа в организме: почему важно знать их уровень при хронических заболеваниях печени?

Железо – необходимый биохимический компонент важнейших процессов метаболизма, с одной стороны, и потенциально токсичный элемент, способный вызывать окислительные повреждения биологических мембран, белков и нуклеиновых кислот – с другой. В соответствии с этим гомеостаз железа в организме человека жестко регулируется. Большая часть данного элемента подвергается процессу рециркуляции: макрофаги селезенки и печени захватывают и разрушают состарившиеся эритроциты, осуществляют деградацию гемоглобина и освобождение железа, которое связывается с трансферрином или ферритином и вновь утилизируется. Ежедневные физиологические потери железа не превышают 1-2 мг и восполняются всасыванием эквивалентного количества железа в желудочно-кишечном тракте. Какие-либо механизмы, контролирующие выведение железа, у человека отсутствуют.

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 (СПЖ). Эти изменения влияют не только на течение заболевания и качество жизни, но и на прогноз заболевания, определяя выживаемость пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Развитие железодефицитных состояний является, возможно, одним из наиболее частых осложнений цирроза печени (ЦП). Так, по данным ряда исследователей из всех гематологических нарушений при ЦП такие изменения имеют место в 80-90% случаев. Железодефицитные состояния возникают за счет кровопотерь из эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, варикозно расширенных вен пищевода, геморроидальных вен и т.д.

Что касается избыточного накопления железа в организме, в связи с патологией печени различают наследственный (НГ) и вторичный гемохроматоз.

Наследственный гемохроматоз

В основе НГ (пигментный ЦП, «бронзовый» диабет) лежат генетически обусловленные нарушения метаболизма железа, связанные с мутацией HFE-гена (C282Y или H63D). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Среди белого населения Северной Европы и Америки распространенность заболевания составляет 1:250-300. В Европе превалирует мутация C282Y-HFE-гена, в США и Канаде – H63D-HFE-гена. Заболевание диагностируется в 5-10 раз чаще у мужчин, чем у женщин, обычно в возрасте 40-60 лет, у женщин – в большинстве случаев после менопаузы. В популяции доминирует мало- и бессимптомное течение заболевания. Большинство пациентов с характерным фенотипом НГ гомозиготны по мутантному C282Y, реже в нетяжелой форме заболевание проявляется у гетерозигот C282Y/H63D. У пациентов, имеющих C282Y/-, не наблюдается клинически выраженных признаков гемохроматоза, однако отмечается склонность к повышению содержания ферритина и процента насыщения трансферрином.

Мутации генов, ответственных за синтез белков, участвующих в метаболизме железа, приводят к нарушению баланса между поступлением и потерями железа, нарушением насыщения трансферрина, увеличением сывороточного ферритина, появлению свободного (не связанного с трансферрином) железа в крови. Процесс завершается патологическим накоплением в организме этого элемента и токсическим повреждением жизненно важных органов, прежде всего – печени, с формированием фиброза и цирроза. Наиболее уязвимыми органами-мишенями являются также сердце, поджелудочная железа и суставы. Развернутая стадия характеризуется классической триадой симптомов – пигментация кожи и слизистых оболочек, ЦП, сахарный диабет.

Признаки поражения печени могут обнаруживаться при случайном обследовании в виде немотивированного повышения трансаминаз или дебютировать симптомами портальной гипертензии, такими как асцит, гепатоспленомегалия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

Симптомы поражения сердца включают приступы сердцебиения, развитие аритмий и

признаков сердечной недостаточности. Тяжелая кардиомиопатия является основной причиной смерти молодых пациентов. К типичным симптомам НГ относят развитие сахарного диабета и дисфункцию половых желез. У мужчин часто наблюдается атрофия яичек, снижение полового влечения, импотенция, азооспермия, у женщин – аменорея, бесплодие.

Поражение суставов проявляется упорными артралгиями, наиболее часто вовлекаются пястно-фаланговые суставы, реже – коленные, тазобедренные, локтевые. Постепенно развивается тугоподвижность суставов. Среди других клинических проявлений НГ следует отметить выраженную немотивированную слабость, утомляемость, сонливость, приступы боли в животе различной интенсивности и локализации; гиперпигментацию кожи; склонность к различным инфекциям.

Вторичный гемохроматоз

Вторичный гемохроматоз, или СПЖ, развивается при ряде хронических заболеваний печени. Основными механизмами вторичной перегрузки железом у больных ЦП являются синдром гиперспленизма, портокавальное шунтирование и перераспределение железа в клетках макрофагальной системы. При этом гематологические изменения могут быть выражены и при отсутствии признаков активности печеночного процесса.

В настоящее время обсуждается вопрос информативности ферритина как показателя активности воспалительного процесса в печени. Показано, что уровень ферритина в сыворотке крови коррелирует со степенью некроза гепатоцитов и выраженностью воспалительного синдрома. Количество железа в печени служит прогностическим критерием эффективности лечения препаратами интерферона. Выявлена достоверная корреляция концентрации железа в печени со стадией поражения органа и частотой развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Были проведены исследования частоты мутации гена HFE и нарушения метаболизма железа в группах пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), алкогольной болезнью печени (АБП) и неалкогольным стеатогепатитом.

Исследования при ХГС связаны с уточнением влияния СПЖ на прогрессирование ЦП, а также на результативность противовирусной терапии и возможности коррекции метаболизма железа как адьювантного компонента противовирусной терапии. Так, было показано, что у 36% больных с ХГС отмечается повышение уровня сывороточного железа с аккумуляцией его в гепатоцитах и печеночных макрофагах. Позднее было установлено, что ХГС провоцирует СПЖ, который негативно влияет на прогноз заболевания. По результатам многочисленных исследований у таких пациентов избыточное накопление железа в печени наблюдается от 7 до 32% случаев. Единого мнения по этому вопросу нет. В ряде работ, касающихся мутаций HFE, показано, что частота гетерозиготного носительства C282Y и H63D мутаций у пациентов с ХГС не превышает частоту в популяции. В то же время у большинства пациентов-мужчин мутации HFE сопровождаются избыточным отложением железа в ткани печени и значительно более выраженной степенью фиброза. При полиморфизме гена гемохроматоза СПЖ выявляют у половины больных ХГС. Генетические исследования показывают мутантные аллели гена гемохроматоза с преобладанием «мягкой» мутации H63D. Это сопровождается достоверным

увеличением уровней показателей обмена железа сравнительно с показателями таких же пациентов без наличия мутаций и может быть одним из факторов прогрессирования болезни вследствие активизации воспалительно-некротического повреждения печени.

Отмечено, что хроническое потребление алкоголя также увеличивает содержание железа в организме. Однако при АБП мутация HFE не несет ответственности за небольшое вторичное повышение железа, достаточно характерное для этой патологии. Отсутствует стойкий положительный эффект от проведения кровопускания пациентам с АБП с нарушенным метаболизмом железа. Кроме того, в течение последних лет были идентифицированы много ранее неизвестных протеинов регуляции обмена железа, которые улучшили понимание основ механизмов СПЖ у больных с алкогольным поражением печени.

В работах по изучению обмена железа у пациентов с метаболическим синдромом было показано, что причина гиперсидероза может напрямую зависеть от неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП). У гомозигот C282Y, имеющих СПЖ и фиброз печени, могут отсутствовать какие-либо клинические проявления заболевания до развития ЦП. То же имеет место и при развитии НЖБП, которая годами протекает асимптомно и манифестирует клинически на стадии ЦП. Это требует продолжения поиска факторов, способствующих развитию и прогрессированию СПЖ.

Диагностика

Диагноз гемохроматоза устанавливается на основании характерной клинической и лабораторной картины. Клинический анализ крови, исследование показателей метаболизма железа необходимо для выявления лабораторных признаков СПЖ и включает определение уровня железа, ферритина и трансферрина сыворотки крови, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и расчетного коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ). Для НГ характерно повышение уровней железа и ферритина сыворотки, снижение показателей ОЖСС и трансферрина.

Концентрация ферритина в плазме крови очень низкая по сравнению с печенью, но напрямую зависит от общего запаса железа в организме. При гемохроматозе уровень сывороточного ферритина повышается более 200-300 нг/мл, а при тяжелой перегрузке железом может превышать 1000 нг/мл. Важным лабораторным признаком гемохроматоза служит повышение коэффициента НТЖ у мужчин выше 60%, у женщин – выше 50%.

Десфераловый тест позволяет подтвердить наличие перегрузки железом: после внутримышечного 0,5 г десфероксамина (десферал) суточная экскреция железа с мочой значительно превышает нормальный уровень (0-5 ммоль/сут).

Проведение серологического и молекулярно-генетического анализа позволяет подтвердить наследственную природу гемохроматоза. Это HLA-типирование, выявление антигенов HLA A1, A3, B7, B8, B12, B14, B35 и ПЦР-диагностика мутаций гена гемохроматоза (HFE-C282Y, HFE-H63D, HFE-S65C). Диагноз НГ устанавливается при наличии гомозиготных мутаций гена HFE (C282Y или H63D) или при выявлении сложных гетерозигот (сочетания гетерозиготных мутаций C282Y и H63D) у лиц с признаками перегрузки железом. Изолированные гетерозиготные мутации C282Y и H63D встречаются



М.Б. Щербинина

в популяции здоровых людей с частотой 10,6 и 23,4% случаев соответственно, что не является основанием для диагностики заболевания.

Компьютерная томограмма (КТ) органов брюшной полости выявляет повышенную плотность ткани печени вследствие отложений железа. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) печень у больного гемохроматозом имеет темно-серую или черную окраску. КТ и МРТ печени необходимы для исключения диагноза гепатоцеллюлярной карциномы.

Биопсия печени с полуколичественным или количественным определением содержания железа позволяет установить степень развития фиброза и концентрацию железа в ткани печени. Для диагностики гемохроматоза рекомендуется вычислять «индекс печеночного содержания железа», который равен отношению показателя содержания железа в ткани печени (в мкмоль/г сухого веса) к возрасту больного (в годах). Индекс >2,0 подтверждает диагноз НГ.

Лечение

Целью лечения является удаление из организма избытка железа и предупреждение необратимого поражения внутренних органов. Общепринятым методом лечения признают кровопускания. Начальный курс состоит из кровопусканий в объеме 500 мл 1 раз в неделю. После снижения уровня гемоглобина на 15-20 г/л, уровня MCV на 3-5 фл. и содержания сывороточного ферритина до 20-50 нг/мл переходят к поддерживающей терапии – удалению 500 мл крови каждые 2-4 мес у мужчин и каждые 3-6 мес у женщин. Лечение носит пожизненный характер.

При наличии анемии или других противопоказаний (например, сердечная недостаточность) к проведению кровопусканий применяется лечение хелаторами железа (дефероксамин), которые связывают избыток железа в тканях и сыворотке крови и выводят его с мочой и фекалиями. Однако период полураспада данного препарата короткий – всего 10 мин, что требует медленного введения: внутривенно в виде 3-4-часовых инфузий или подкожно, предпочтительно в виде 12-часовых или круглосуточных инфузий с помощью специальных помп.

Эффективность лечения определяется по динамике клинических и лабораторных данных. Состояние больных начинает улучшаться после курса кровопусканий: исчезает слабость, утомляемость, сонливость, уменьшаются размеры печени, может улучшиться течение сахарного диабета и кардиомиопатии. Лабораторный контроль включает исследование гемограммы, показателей ферритина, железа и НТЖ (1 раз в 3 мес), уровень экскреции железа с мочой.

Таким образом, показатели метаболизма железа могут помочь в ранней неинвазивной диагностике фиброза печени, определить прогноз его развития, а также как факторы, устранение которых повышает эффективность этиологической терапии при хронических заболеваниях печени.

Список литературы находится в редакции.