

УДК: 616-003.829.1-07-08

## Клинические практические рекомендации по ведению пациентов с гемохроматозом

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова

*Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь***Ключевые слова:** гемохроматоз, ферритин, трансферрин

**Г**емохроматоз (ГХ) представляет собой болезнь накопления железа, при которой чрезмерно увеличенное его всасывание в кишечнике приводит к его скоплению в тканях с последующим их повреждением и функциональной недостаточностью органов, особенно печени, поджелудочной железы, сердца и гипофиза [1]. Гемохроматоз означает прогрессирующую и массивную перегрузку тканей железом, что приводит к фиброзу и недостаточности органов.

### История заболевания

Впервые заболевание было описано М. Troisier в 1871 г. как симптомокомплекс, характеризующийся сахарным диабетом, пигментацией кожи, циррозом печени, связанными с накоплением железа в организме. В 1889 г. Reclinghausen ввел термин «гемохроматоз», отражающий одну из особенностей болезни: необычную окраску кожи и внутренних органов [2]. Было установлено, что железо вначале накапливается в паренхиматозных клетках печени, а затем может откладываться и в других органах (поджелудочной железе, сердце, суставах, гипофизе).

### Распространённость

По данным Института расстройств железа (Гринвилл, Южная Каролина) в США насчитывается около 1 млн. человек, предрасположенных к гемохроматозу и около 150 тыс. больных, у которых эта болезнь диагностирована. Таким образом, вероятность развития гемохроматоза составляет 0,33%. Около 10% населения являются гетерозиготными носителями рецессивных генов гемохроматоза [3].

### Классификация

Различают первичный (классический, генетический, врожденный) и вторичный (приобретенный) гемохроматоз. Первичный гемохроматоз – это врожденное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с патологией гена насыщения тканей железом (HFE); этот ген прочно сцеплен с А-локусом комплекса HLA на 6-й хромосоме. Вторичный гемохроматоз – перегрузка железом с повреждением тканей, вторичная по отношению к другому заболеванию, обычно талассемии или сидеробластической анемии. Синонимами термина «гемохроматоз», встречавшимися в различное время в литературе, являются следующие: HFE-гемохроматоз, бронзовый диабет, пигментный цирроз печени, синдром Труазье-Ано-Шоффара, сидерофилия, гемомеланоз.

### Различают следующие формы вторичного гемохроматоза:

- 1) посттрансфузионный (при хронической анемии, в лечении которой длительно применялись переливания крови);
- 2) алиментарный (гемохроматоз африканского племени банту вследствие избыточного употребления железа с пищей и водой; алкогольный цирроз печени; вероятно, болезнь Кашина-Бека и др.);
- 3) метаболический (нарушение превращения железа при промежуточной В-талассемии, у больных циррозом печени при развитии или наложении портокавального анастомоза, при закупорке протока поджелудочной железы, кожной порфирии и др.);
- 4) смешанного происхождения (большая талассемия, некоторые виды дизэритропоэтической анемии – железорефрактерная, сидероахрестическая,



**Рис.1 Алгоритм диагностики генетических причин гиперферритинемии**

сидеробластная) [4].

В клинических практических рекомендациях по ведению пациентов с гемохроматозом, сформулированных Европейской ассоциацией по изучению болезней печени (EASL) в 2010 году, были выделены группы пациентов, нуждающихся в генетическом тестировании (EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis, 2010) [5]: 1) общая популяция: генетический скрининг на HFE-НС не рекомендуется, потому что пенетрантность болезни является низкой, и только у нескольких гомозигот C282Y перегрузка железом будет прогрессировать (1 B). 2) популяция пациентов: HFE тестирование должно проводиться пациентам с хроническими заболеваниями печени неуточненной этиологии, у которых выявлено увеличение насыщения трансферрином (1 C). 3) HFE тестирование следует проводить следующим группам пациентов: – порфирия cutanea tarda (1 B); – верифицированный хондрокальциноз (2 C); – гепатоцеллюлярная карцинома (2 C); – сахарный диабет 1 типа (2 C); 4) HFE тестирование не рекомендуется проводить пациентам: – с артритом или артралгией неуточненной этиологии (1 C); – сахарным диабетом 2 типа (1 B).

### Рекомендации по диагностике HFE-гемохроматоза [5]:

- пациентам с предполагаемым синдромом перегрузки железом в первую очередь необходимо провести измерение сатурации трансферрина и уровень ферритина в сыворотке (1 B), а HFE-тестиро-

вание следует проводить только пациентам с повышением сатурации трансферрина (1 A).

- пациентам с симптомами заболеваний печени также нужно проводить измерение сатурации трансферрина и уровня ферритина в сыворотке крови (1 C) и HFE-тестирование проводится только в случае повышения сатурации трансферрина (1 B).

- HFE-тестирование на C282Y и H63D полиморфизм необходимо проводить всем пациентам с необъяснимым повышением уровня ферритина и сатурации трансферрина (1 B).

- Диагноз HFE-гемохроматоза не должен базироваться только на гомозиготности по C282Y, но также требует наличия повышения запасов железа в организме (1 B).

- C282Y/H63D гетерозиготы и H63D гомозиготы с повышением уровня сывороточного ферритина (>200 мг/л у женщин, >300 мг/л у мужчин), увеличением сатурации трансферрина (>45% у женщин, >50% у мужчин) или повышением запасов железа в печени являются первыми кандидатами на исследование других причин гиперферритинемии (1 C).

- У C282Y гомозигот с увеличением запасов железа, биопсия печени не является необходимой процедурой для подтверждения диагноза гемохроматоз. Биопсия печени может быть предложена следующим категориям пациентов: C282Y гомозиготам с уровнем сывороточного ферритина более 1000 мг/л, повышением уровня АСТ, гепатомегалией или в возрасте старше 40 лет (1 C).

- Генетическое тестирование на т.н. «другие гены гемохроматоза» (TFR2, SLC40A1, HAMP, HJV) необхо-

димо проводить пациентам после исключения гомозиготности по C282Y, если 1) перегрузка железом подтверждена с помощью прямой оценки, т.е. с помощью МРТ или биопсии печени; и 2) были исключены другие гематологические нарушения и поражения печени (2 С).

В рекомендациях EASL [5] также был сформулирован алгоритм диагностики генетических причин гиперферритинемии (рис.1). Согласно этому алгоритму, пациентов с повышением концентрации ферритина в сыворотке крови до проведения генетического тестирования необходимо проверить на наличие наиболее частых причин гиперферритинемии: таких как хроническое злоупотребление алкоголем (по данным анамнеза), воспаление (определить уровень С-реактивного белка (СРБ)), некроз клеток (определить уровень АЛТ, АСТ), опухоли (для этого необходимо в общем анализе крови определить СОЭ, а также провести компьютерную томографию органов брюшной полости) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и/или метаболический синдром (МС) (мониторинг артериального давления, определение индекса массы тела (ИМТ), общего холестерина, триглицеридов и глюкозы крови). При исключении данных состояний и сохранении гиперферритинемии несмотря на лечение других возможных причин, необходимо определить сатурацию трансферрина. После подтверждения повышения этого показателя следует проводить НФЕ-генотипирование. Если пациент является гомозиготой по C282Y, диагноз гемохроматоз считается подтвержденным.

Если же сатурация трансферрина почти нормальная или даже низкая, наличие или отсутствие перегрузки железом будет руководить дальнейшим диагностическим поиском. Рекомендуется провести оценку запасов железа в печени с помощью прямых методов (магнитно-резонансной томографии или биопсии печени). Если содержание железа в печени повышено, то перед проведением генетического тестирования на предмет наличия генетических болезней перегрузки железом, не связанных с гемохроматозом, необходимо повторно проверить на злоупотребление алкоголем и МС (это м.б. ацерулоплазмиемия). При нормальной концентрации железа также необходимо перед проведением генетического тестирования на мутации L-ферритин гена (гиперферритинемия – катарактный синдром) исключить часто встречающиеся причины гиперферритинемии

### Критерии постановки диагноза гемохроматоз [6]:

1. Синдром перегрузки железом, включая:
  - а) концентрацию железа в печени  $\geq 200$  мкмоль/г;
  - б) печеночный индекс железа  $\geq 1,9$  ммоль/кг•год.
2. Подтверждение генетической природы заболевания.
3. Процент насыщения трансферрина железом:
  - а) у женщин до наступления менопаузы  $\geq 50\%$ ;
  - б) у женщин после наступления менопаузы и у

мужчин  $\geq 60\%$ .

4. Ферритин крови:

- а) у женщин до наступления менопаузы  $\geq 200$  мкг/л;
- б) у женщин после наступления менопаузы и у мужчин  $\geq 300$  мкг/л.

5. Общая железосвязывающая способность сыворотки  $< 28$  мкмоль/л.

Диагноз ГХ подтверждается также выявлением в биоптате печени обильного отложения железа, дающего положительную реакцию при окраске по Перлсу.

Согласно клиническим рекомендациям EASL 2010 года [5], диагноз гемохроматоза считается установленным при наличии подтвержденной гомозиготности по C282Y, накопления железа в органах и соответствующей клинической симптоматики.

### В развитии заболевания различают три стадии:

- 1) без наличия перегрузки железом при генетической предрасположенности;
- 2) перегрузка железом без клинических проявлений;
- 3) стадия клинических проявлений.

Клинические проявления заболевания развиваются обычно после наступления зрелого возраста, когда запасы железа в организме достигают 20-40 г и более [7]. Чаще всего гемохроматоз развивается в зрелом возрасте, постепенно и начинается с неспецифических проявлений. Редкой формой гемохроматоза является ювенильный ГХ, возникающий в молодом возрасте (15–30 лет) и характеризующийся прежде всего симптомами поражения печени и сердца. В начальной стадии заболевания в течение многих лет пациент предъявляет периодические жалобы на выраженную общую слабость, повышенную утомляемость, снижение массы тела, ноющую боль в правом подреберье, боли в суставах в связи с хондрокальцинозом (артропатией, связанной с отложением солей кальция (пирофосфата, гидроксиапатита, ортофосфата кальция) в суставном хряще крупных суставов), изменения со стороны кожи (сухость, атрофия), у мужчин — снижение половой функции, уменьшение яичек в размере [8].

### Развернутая стадия характеризуется классической триадой симптомов (рис. 2):

- 1) пигментация кожи и слизистых оболочек;
- 2) цирроз печени;
- 3) сахарный диабет.

Самый ранний и частый симптом ГХ — пигментация, выраженность которой зависит от давности процесса. Кожа приобретает бронзовый или дымчатый оттенок, который более выражен на открытых частях тела (лицо, шея, руки), на ранее пигментированных местах, в подмышечных впадинах, на поло-

вых органах [8].

У подавляющего большинства пациентов наблюдается гепатомегалия, что связано с отложением железа, в первую очередь в печени. Печень становится плотной, с гладкой поверхностью, может быть чувствительной при пальпации. У 25–50% больных выявляется спленомегалия. Относительно редко встречаются внепеченочные знаки. При биохимическом исследовании крови заметного цитолиза и холестаза как правило нет, обнаруживают положительные осадочные пробы и диспротеинемию. В терминальной стадии развиваются асцит, печеночно-клеточная недостаточность, симптомы портальной гипертензии.

Примерно у 80% больных имеет место сахарный диабет, чаще инсулинозависимый, который редко осложняется ацидозом и комой.

Другие эндокринные расстройства наблюдаются у 1/3 пациентов и проявляются гипопункцией гипофиза, надпочечников, щитовидной железы. У мужчин снижается потенция, атрофируются яички, исчезают волосы на туловище (гипогенитализм), а у женщин наступают аменорея и бесплодие.

Поражение сердца (20–30% больных) проявляется кардиомиопатией, застойной сердечной недостаточностью и аритмией.

У 25–50% пациентов отмечаются артропатии, которые почти всегда сопровождаются артралгиями. Чаще всего поражаются II и III пястные суставы. У всех больных с ГХ наблюдается отложение кальция в суставных хрящах.

Особое значение имеют инфекционные (бактериальные и вирусные) осложнения при ГХ, которые могут быть связаны с нарушением функции фагоцитов и уменьшением уровня свободного трансферрина, что обусловлено перегрузкой железом.

Среди других проявлений ГХ обсуждается ускорение развития атеросклероза и повышенная склонность к развитию опухолевых процессов различной локализации.

В терминальной стадии ГХ наблюдаются признаки функциональной недостаточности органов и систем, декомпенсация сахарного диабета. Причиной смерти таких больных может быть кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, сердечная и печеночно-клеточная недостаточность, диабетическая кома, асептический перитонит.

### **Заболевания, требующие исключения ГХ:**

- хронические диффузные заболевания печени (включая гепатоцеллюлярную карциному);
- сахарный диабет;
- гиперпигментация кожи;
- поздняя кожная порфирия;
- кардиомиопатии, аритмии;
- импотенция, снижение либидо;
- аменорея;
- бесплодие;

- артропатии;
- гипопункция недостаточность.

Если выявлена гомозиготность по C282Y, дальнейшая тактика ведения пациентов зависит от уровня ферритина сыворотки крови (рис.3). При нормальном уровне этого показателя рекомендуется наблюдение и контроль ферритина 1 раз в год. При повышении ферритина сыворотки крови первоначальное обследование должно включать определение уровня глюкозы крови и активности АЛТ и АСТ.

Дальнейшие исследования должны проводиться в соответствии с клиническими особенностями (рекомендуется проведение сканирования печени, ЭКГ, эхокардиографии, Рo-графии суставов, измерение гонадотропных гормонов). Для определения стадии фиброза печени у пациентов с уровнем сывороточного ферритина более 1000 мг/л необходимо проводить биопсию печени, если при сканировании печени не обнаружен цирроз печени.

### **Лечение гемохроматоза**

Пациентам, страдающим ГХ, рекомендуется диета, богатая белками, ограничение продуктов, содержащих железо (мясо, печень, яблоки и др.). Также рекомендуют препараты кальция и богатые кальцием продукты (молоко, творог, твердые сыры). Запрещают прием алкоголя. Наиболее доступным способом, способствующим удалению избытка железа из организма, являются кровопускания. Хелаторы железа также доступны и показаны тем пациентам, которые не переносят кровопускания, либо последние им противопоказаны. Также в литературе упоминается о возможности использования эритроцитозеза, но этот метод не получил широкого распространения в клинической практике.

Таким образом, наиболее эффективным методом и основой лечения гемохроматоза являются систематические кровопускания под контролем самочувствия больного, картины красной крови, показателей обмена железа и повторных пункций печени. Первоначально при каждой венепункции удаляют по 500 мл крови. Кровопускания повторяются с недельными интервалами до развития умеренной анемии. Далее интервалы постепенно увеличивают до 3 месяцев, продолжая лечение до полного исчезновения избыточного депонирования железа в печени [5].

Согласно существующим рекомендациям, во время каждой венесекции необходимо мониторировать эритроциты, гемоглобин и гематокрит. При определении анемии флеботомии следует прекратить до момента нормализации этих показателей. Мониторинга уровня сывороточного ферритина достаточно для контроля за истощением запасов железа. Частота мониторинга зависит от абсолютной концентрации ферритина в сыворотке крови: при высоких уровнях – мониторинг проводится каждые 3 месяца, при нормализации показателей – измере-



Рис.3 Алгоритм ведения пациентов, гомозиготных по C282Y

ния становятся более частыми [5].

До настоящего времени не появилось доказательной базы, основываясь на которую можно говорить о конечных точках лечебных кровопусканий. Настоящие рекомендации базируются на: 1) существующих теоретических данных о необходимости достижения дефицита железа для снижения уровня железа в тканях до нормальных значений; 2) клинических рекомендациях, свидетельствующих о том, что лучше использовать понятие «целевые уровни», а не «нормальный уровень», так как, в противном случае, это может привести к различной интерпретации и трактовке этого понятия в практике. Стандартная клиническая практика заключается в том, что необходимо достигнуть уровня сывороточного ферритина менее 50 мг/л [5].

В настоящее время нет достаточного количества данных, на основании которых можно говорить об оптимальном терапевтическом режиме или целевых показателях сывороточного железа. При достижении истощения запасов железа целью является предотвратить повторное его накопление. Стандартная клиническая практика говорит о том, что необходимо поддерживать уровень сывороточного ферритина на значении 50-100 мг/л. Обычно это достигается после 3-6 месяцев кровопусканий. Также пациентам может быть предложен альтернативный подход, заключающийся в прекращении кровопусканий с мониторингом уровня сывороточного ферритина и возобновлением короткой терапевтической программы в тот момент, когда в сыворотке крови ферритин достигает верхней границы нор-

мы. После терапевтических кровопусканий некоторые пациенты принимают ИПП (их прием связан со снижением абсорбции железа, а также снижением необходимости в проведении повторных венесекций). Особая группа пациентов – пациенты, у которых существуют состояния, приводящие к потере железа – пептические язвы, заболевания кишечника и гематурия, что требует тщательного наблюдения за ними [5].

Таким образом, суммируя все выше изложенное и на основании клинических практических рекомендаций по ведению пациентов с гемохроматозом (EASL, 2010), были сформулированы основные положения по тактике ведения больных с гемохроматозом [5]:

- Пациентам с HFE-НС и наличием избытка железа показаны терапевтические кровопускания (1 С).
- Пациентов, гомозиготных по C282Y без наличия избытка железа необходимо мониторировать ежегодно, а лечение начинать тогда, когда уровень ферритина превысит верхнюю границу нормы (2 С).
- Флеботомия заключается в удалении 400-500 мл крови (200-250 мг железа) еженедельно или каждые 2 недели.
- Рекомендуются адекватная гидратация до и после лечения, а также ограничение физических нагрузок на протяжении 24 часов после флеботомии (1 С).
- Флеботомии также показаны пациентам с выраженным фиброзом или циррозом (2 С).
- Перед проведением флеботомий пациентам с гемохроматозом должны быть скринированы на предмет наличия осложнений (СД, заболевания сус-

тавов, ендокринні порушення (гіпотиреоз), захворювання серцево-судинної системи, порфірию cutanea tarda і остеопороз (1 С).

- Необхідно особливе увагу приділяти пацієнтам з ускладненнями гемохроматоза (цирроз печінки, СД, артропатії, гіпогонадізм, порфірія cutanea tarda) незалежно від того, являється ли гемохроматоз основною причиною цих захворювань і єсть ли об'легчення симптомів или удіушення во время проведення флеботомій (1 С).

- Для того чтобы уденьшит риск доплнительних ускладнень, пацієнтам с гемохроматозом слідуєт провести імунізацію протів гепатита А і В (2 С).

### Литература

1. Metwally M. A., Zein C. O., Zein N. N. Clinical significance of hepatic iron deposition and serum iron values in patients with chronic hepatitis C infection. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – N 99. – P.286–291.

2. Negro F., Samii K., Rubbia-Brandt L., et al. Hemochromatosis gene mutation in chronic hepatitis C patients with and without liver siderosis // *J.med.Virol.*–2000.– Vol.60.– P. 21-27.

3. Смирнов О.А. Частота и морфологическая характеристика гемосидероза печени // *Российский медицинский журнал.* – 2002. – №6. – С.11–13.

4. Bruce R. Bacon et al., *Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD Practice Guideline.*

5. *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis.* *J Hepatol* (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001.

6. Adams P.C., Reboussin D.M., Barton J.C. et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1769-1778.

7. Allen K.J., Gurrin L.C., Costantine C.C. et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358 (3). – P. 221-230.

8. Bacon BR, Olynyk JK, Brunt EM, Britton RS, Wolff RK. HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases. *Ann Intern Med* 1999; 130(12):953–962.

## Клінічні практичні рекомендації щодо ведення пацієнтів з гемохроматозом

І.Л. Кляритська, О.В. Максимова

У статті розглядаються питання поширеності, клініки, діагностики і лікування гемохроматоза у відповідності з останніми погоджувальними документами

## Clinical Practice Guidelines for Hemochromatosis

I.L. Klyarytskaya, E.V. Maksymova

The article examines the prevalence, clinical manifestations, diagnosis and treatment of hemochromatosis according to the latest consensus documents