

СИНДРОМ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ: ФОКУС НА НЕАЛКОГОЛЬНУЮ ЖИРОВУЮ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А.

На сегодняшний день синдром перегрузки железом (СПЖ) при хронических заболеваниях печени (ХЗП) недостаточно полно освещен в литературе и мало известен практикующему врачу. При этом, СПЖ у данной категории больных часто является более тяжелым нарушением, нежели дефицит железа, и может приводить к необратимым последствиям (2, 5, 16).

В последние годы регистрируется высокая распространенность первичного СПЖ – наследственного гемохроматоза (НГ) в популяции (до 1:250 среди жителей Северной Европы, манифестные формы – 2:1000), а также обнаружены новые мутации в генах, регулирующих обмен железа (8, 18, 23). Тогда как далеко не все клиницисты осведомлены, что вторичный СПЖ, возникающий при развитии ХЗП, в том числе при такой частой на сегодняшний день патологии, как неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), наблюдается почти у каждого 3-го пациента (в 20-30% случаев). Нередко при этом, по данным некоторых авторов, у 36,7% больных ХЗП обнаруживаются мутантные гены в гетерозиготном состоянии (С282/Н, Н63D/Н), которые сами по себе не приводят к развитию НГ, однако при возникновении патологии печени способствуют манифестации СПЖ (18, 28).

Результаты исследований свидетельствуют, что раннее обнаружение и лечение СПЖ у пациентов с ХЗП позволяет предотвратить прогрессирование заболевания печени до цирротической стадии и значительно уменьшает риск гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (2, 4, 26, 31).

В этой связи необходимы новые подходы к диагностике, оценке клинической картины, лечению данного состояния и практическому специалисту актуально получение ответов на следующие вопросы:

1. Каковы роль железа и его метаболизм в организме человека?
2. Какие существуют механизмы СПЖ?
3. Как проводить диагностику СПЖ у пациента с ХЗП?
4. Каковы механизмы и особенности клинических проявлений нарушений обмена железа при НЖБП?
5. Какие существуют способы лечения СПЖ?

Роль железа и его метаболизм в организме человека

В литературе последних лет появились новые данные о метаболизме железа (Fe) в организме человека, в связи с открытием белков-регуляторов, участвующих в обмене этого микроэлемента (1, 17, 20).

Известно, что железо является важнейшим элементом, участвующим в метаболизме организмов, живущих в среде, богатой кислородом. Обладая выраженными окислительно-восстановительными свойствами, оно необходимо для транспорта кислорода гемоглобином, синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), работы митохондриальных ферментов. Как металл с переменной валентностью, железо в составе негемовых энзимов (каталазы, пероксидазы, цитохрома) нейтрализует активные формы кислорода. Однако, увеличение пула Fe III может являться катализатором образования свободных радикалов и инициатором оксидативного стресса. С целью компенсации, в организме предусмотрены естественные антиоксиданты – хелаторы Fe III, к которым относятся мочева кислота, церуллоплазмин, супероксиддисмутаза, ферритин, трансферрин.

У человека в норме содержится около 3-4 г железа (40-50 мг Fe/кг). Суточная потребность в этом элементе в пище составляет около 10 мг для мужчин и 20 мг для женщин детородного возраста. При этом, всасывается лишь 1-2 мг и почти столько же теряется со слущиваемым эпителием желудочно-кишечного тракта, эпидермисом, потом и мочой. Основная масса необходимого железа ежедневно поступает в циркуляцию из клеток ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) (селезенка, печень, костный мозг).

Всасывание железа осуществляется эпителиальными клетками двенадцатиперстной кишки и начальных отделов тощей кишки и находится под строгим контролем белков-регуляторов обмена железа.

Известно, что *гемовое железо (Fe II)*, находящееся в составе гемоглобина и миоглобина (в мясных продуктах), усваивается человеком на 20-30% независимо от желудочной секреции и состава пищи. Гемовое железо легко эндоцитируется энтероцитом после сливания с транспортером гемового железа (HCP1). *Негемовое железо (Fe III)*, содержащееся в растительной пище, усваивается человеком на 1-7%, и во многом зависит от сопутствующих пищевых факторов (табл. 1).

Таблица 1

Вещества, влияющие на всасывание железа

Подавляют всасывание железа	Усиливают всасывание железа
Фитины, танины, оксалаты, соли кальция и фосфора, (чай, кофе, шпинат, зерно, кукуруза, рис, коровье молоко, сыр, яйца), дубильные вещества, пищевые волокна, некоторые медикаменты	Аскорбиновая, яблочная, лимонная кислоты, медь, марганец, аминокислоты, животный белок, простые углеводы (сорбит, лактоза, фруктоза), алкоголь

Всасывание негемового железа – сложный энергозависимый транспортный процесс. Оно происходит после восстановления Fe III до Fe II при помощи соляной кислоты желудочного сока и дуоденального цитохрома - ферроредуктазы (Dcyt b). Затем Fe II переносится в эритроцит специальным транспортером двухвалентных ионов (DMT1).

Часть железа, которая не используется клеткой, депонируется в виде ферритина и гемосидерина в печени, селезенке, костном мозге, мышечной ткани. **Ферритин** – внутриклеточный комплекс, содержащий белок-апоферритин, связывающий до 4 тысяч атомов железа. Существует 5 изоформ ферритина: щелочные изоформы печени и селезенки отвечают за депонирование железа, а кислые изоформы миокарда, плаценты, опухолевых клеток являются посредниками в процессах синтеза и участвуют в регуляции Т-клеточного иммунного ответа. Поэтому ферритин является еще и белком острого воспаления и опухолевого роста. **Гемосидерин** – нерастворимая часть ферритина, форма депонирования избыточного железа.

Поступление железа (Fe II) в кровь из эритроцита, а также из клеток печени, макрофагов селезенки, костного мозга осуществляется единственным белком-переносчиком – **ферропротинном**. В 2001 году был открыт важнейший регулятор обмена железа и функции ферропортина – **гепсидин**. Этот белок, состоящий из 25 аминокислот, синтезируется печенью, а также, по некоторым данным, клетками жировой ткани при ожирении (24).

Ранее, он был известен как белок острой фазы, обладающий антибактериальными свойствами, благодаря способности уменьшать поступление железа к микроорганизмам, блокировать их размножение, разрушать бактериальные мембраны. Основными стимуляторами синтеза гепсидина при воспалении являются провоспалительные цитокины – интерлейкин 6 (ИЛ-6), туморнекротизирующий фактор альфа (TNF). На сегодняшний день известно, что именно гепсидин, уровень которого повышается при воспалении, а также опухолевом процессе, играет основную роль в развитии анемии хронического воспаления (35). Гепсидин регулирует сывороточную концентрацию железа, путем «выключения» работы ферропортина (в этом случае железо накапливается в эритроцитах, макрофагах, гепатоцитах). При повышении железа в крови – увеличивается синтез гепсидина. В результате – блокируются процессы всасывания (угнетается работа DMT1), рециркуляции и высвобождения железа из депо.

Транспорт железа от эритроцитов и органов-депо к костному мозгу и другим тканям осуществляет – **трансферрин**, синтезируемый печенью. Этот белок способен переносить только Fe III. Поэтому на поверхности мембран клеток происходит окисление Fe II в Fe III при помощи ферментов-

ферроксидаз - гепестина и церулоплазмина. Трансферрин является отрицательным белком острой фазы.

Железо (Fe III), связанное с трансферрином, поступает внутрь клетки посредством специальных *трансферриновых рецепторов* 1-го и 2-го типа (TfR). Под действием внутриклеточных ферроредуктаз Fe III вновь восстанавливается в Fe II. Синтез трансферриновых рецепторов в клетке зависит от ее потребностей в железе и строго регулируется системой внутриклеточных белков (IRP1, IRP2, IRE). Образование комплекса трансферрина с TfR и их эндоцитоз внутрь клетки контролируется белком-HFE, при мутации гена которого развивается НГ.

Механизмы развития СПЖ

По имеющимся на сегодняшний день данным, организм человека не имеет средств контроля за экскрецией железа. Интестинальная абсорбция – основной этап, который тщательно регулируется. Поэтому, любые ситуации, связанные с избыточным поступлением железа в кровь (при парентеральном введении препаратов железа, переливании крови, гемолизе) или всасыванием (наследственные и приобретенные механизмы) могут приводить к СПЖ.

Таким образом, развитие СПЖ обуславливается как наследственными причинами, так и приобретенными факторами (табл. 2).

Среди основных этиологических факторов можно выделить «триаду»:

1. *Гемолиз эритроцитов* (сидероахрестические анемии, талассемия, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, микросфероцитоз, дефицит витамина B₁₂)

2. *Избыточное экзогенное поступление железа* (диета, многократные гемотрансфузии, длительное бесконтрольное применение парентеральных препаратов железа, хронический гемодиализ)

3. *Заболевания печени* (хронический вирусный гепатит С, реже В, алкогольная болезнь печени, НЖБП, кожная порфирия)

Таблица 2

Основные причины развития СПЖ

Наследственный гемохроматоз	Приобретенный СПЖ
<ul style="list-style-type: none"> • Обусловленный мутацией гена HFE – тип 1 (C282Y, C282Y/H63D) Не обусловленный мутацией гена HFE («минорные» мутации): Ювенильный гемохроматоз – тип 2 Мутации TFR2 – тип 3 Мутации гена ферропортина- тип 4 Мутации гена ферритина - тип 5 	<ul style="list-style-type: none"> • Гемолитические анемии • Гемотрансфузии и парентеральное введение препаратов железа • Избыточное употребление железа • Дисметаболический СПЖ при НЖБП • Гепатит С и В • Алкогольная болезнь печени

Гемохроматоз Соломоновых островов - тип 6 Ацерулоплазминемия Наследственная атрансферринемия Неонатальный СПЖ	<ul style="list-style-type: none"> • Поздняя кожная порфирия • СПЖ при порто-кавальном шунтировании крови
---	---

При СПЖ, железо оказывает негативное влияние на организм. Перенасыщение трансферрина железом сопровождается включением дополнительного транспорта железа, связанного с альбумином. Данный комплекс легко проникает в клетки, не предназначенные для депонирования железа (миокард, гонады, поджелудочная железа и др.), и вызывает токсические эффекты. При избыточном накоплении железа в органах-депо, а также в тканях, не являющихся таковыми, происходит усиление образования коллагена и прямое повреждение ДНК. При переходе Fe III в Fe II образуются токсичные свободные радикалы, активирующие процессы перекисного окисления. При выраженном СПЖ в организме работа собственных антиоксидантных систем защиты становится неэффективной.

Тем не менее, патогенез СПЖ у больных с ХЗП остается не до конца ясным. Возможными механизмами могут являться:

- повышенное всасывание железа, вследствие нарушения контроля за всасыванием и распределением железа (при гомозиготных и гетерозиготных мутациях генов, кодирующих синтез белков-регуляторов обмена железом (НГ I-IV типов), при снижении синтеза в печени гепсидина под воздействием вируса гепатита С);
- печеночно-клеточная недостаточность с нарушением синтеза в печени белков-регуляторов обмена железа (ферритина, трансферрина, гепсидина, церулоплазмина);
- портальная гипертензия, синдром гиперспленизма, порто-кавальное шунтирование крови, приводящие к перераспределению железа (накоплению в клетках печени, селезенки);
- экзогенная перегрузка железом (бесконтрольное применение препаратов железа, витаминов С, В₁₂, фолиевой кислоты; гемотрансфузии; употребление большого количества красного мяса, вина; поступление железа ингаляционным путем (металлургия, промышленные города);
- употребление алкоголя, который стимулирует всасывание железа;
- наличие стеатоза печени, абдоминального ожирения, гипергликемии и инсулинорезистентности (ИР), при которых нарушается работа трансферрина (вследствие его гликолирирования), повышается поступление железа в печень и синтез ферритина (подробнее, см. ниже).

Признаки СПЖ

СПЖ выявляется при оценке совокупности признаков:

1. Клинические признаки в зависимости от причины СПЖ весьма variabelны. Могут наблюдаться проявления стеатоза или цирроза печени, меланодермия, гипогонадизм, дисфункция надпочечников, гипотиреоз, артропатия, сахарный диабет (СД) 2 типа, гиперурикемия (5, 13, 18, 29).

2. Лабораторные маркеры СПЖ:

Показатели клинического анализа крови при СПЖ не являются специфичными, гемоглобин, эритроциты, цветовой показатель могут быть даже снижены (например, при гемолитической анемии, талассемии). При НГ, а также СПЖ, связанном с ХЗП нередко обнаруживаются повышение уровня гемоглобина.

Согласно мнению специалистов, лабораторными маркерами СПЖ являются (26):

-повышение уровня ферритина более 300 мкг/л у мужчин и женщин в менопаузе и более 200 мкг/л у женщин детородного возраста

-повышение уровня сывороточного железа (СЖ)

-снижение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), представляющей собой максимальную емкость трансферрина для заполнения железом

-повышение насыщения трансферрина железом (НТЖ) более 45% (вычисляется по формуле $\text{СЖ}/\text{ОЖСС} \times 100$ или $\text{СЖ}/\text{трансферрин} \times 3,9$)

Рекомендации Европейского общества по изучению заболеваний печени (EASL) по лабораторной диагностике СПЖ, 2010 г. (26)

- Пациентам с предполагаемым СПЖ и симптомами ХЗП в первую очередь следует определить НТЖ и уровень ферритина в сыворотке (уровень доказательности 1В и 1С)
- При выявлении гиперферритинемии требуется исключить: хроническое злоупотребление алкоголем, воспаление, некроз гепатоцитов, опухоли, НЖБП и метаболический синдром.

Как правило, при воспалении повышение ферритина сочетается с нормальными показателями НТЖ. В ряде случаев требуется учитывать, что повышение НТЖ может быть «ложным» при ПКН и снижении синтеза трансферрина, а также при синдроме мальабсорбции белков. Однако, по мнению специалистов, НТЖ - самый информативный показатель статуса железа и может использоваться для скрининга патогенетически значимых нарушений обмена железом у больных с ХЗП (18).

3. Генетическое тестирование применяется для исключения первичного СПЖ. На сегодняшний день доступными методами диагностики НГ являются:

- HLA-типирование и идентификация мутации HFE-белка с определением гомозиготного или гетерозиготного носительства гена: генотипы C282Y/C282Y (Cys282Tyr), или C282Y/H63D (His63Asp)
- Дополнительное генотипирование, направленное на выявление минорных мутаций в генах HAMP, HJV, SLC40A1, TFR2, не связанных с HFE

Рекомендации EASL по генетическому тестированию, 2010 г. (26)

- HFE-тестирование должно проводиться всем пациентам с ХЗП неуточненной этиологии, у которых выявлено увеличение насыщения трансферрином более 45% (1C)
- HFE-тестирование следует проводить лицам с кожной порфирией (1B), ГЦК (2C), хондрокальцинозом (2C), сахарным диабетом (СД) 1 типа (2C)
- Диагноз HFE - гемохроматоза не должен базироваться только на гомозиготности по C282Y, но также требует наличия повышения запасов железа в организме (1B)
- Дополнительное генетическое тестирование на минорные гены проводится после исключения гомозиготности по C282Y, если перегрузка железом подтверждена гепатобиопсией или магнитно-резонансной томографией (МРТ) и исключены другие гематологические нарушения и поражения печени (1C)

4. Морфологическое исследование. Для подтверждения СПЖ в случаях, когда его маркеры сомнительны, а также в целях дифференциальной диагностики заболеваний печени показано проведение биопсии печени с окраской берлинской лазурью на железо (гемосидерин) по Перлсу и определением количественного содержания железа в препарате (печеночный индекс железа (ПИЖ) – Fe в печени/возраст). При НГ данный показатель более 1,9.

Рекомендации EASL по проведению гепатобиопсии при СПЖ, 2010 г. (26)

- У C282Y гомозигот с увеличением запасов железа, биопсия печени не является необходимой процедурой для подтверждения диагноза гемохроматоза (1C)
- Биопсия печени рекомендуется лицам с гепатомегалией, повышением уровня ферритина более 1000 мг/л, активности трансаминаз (1C)

5. МРТ печени и сердца в режиме T2 может использоваться как метод дополнительного измерения содержания железа в печени, а также миокарде, как альтернатива биопсии (11).

6. Десфераловая проба проводится в сомнительных случаях СПЖ и при необходимости проведения дифференциального диагноза между первичным и вторичным СПЖ. После внутримышечного введения 0,5 г десферала

производится последующий анализ суточной экскреции железа. В норме этот показатель составляет менее 1 мг/сут (менее 18 мкмоль/л), при СПЖ – 18-27 мкмоль/л, при НГ – более 27 мкмоль/л (4, 11).

Механизмы развития и клинические проявления СПЖ при НЖБП

На сегодняшний день установлено, что СПЖ обнаруживается примерно у 1/3 больных НЖБП: у 30% пациентов с жировым гепатозом (ЖГ), у 34% больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) (4, 6, 15).

Впервые СПЖ у пациентов с НЖБП был описан в 1997 г., R. Moirand, Y. Deugnier, которые предложили термин: *дисметаболический синдром перегрузки железом* (ДСПЖ, Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS)) (25). В 1999 г. M. Mendler - доказали наличие СПЖ у пациентов с ИР и метаболическим синдромом (Insulin resistance hepatic iron overload syndrom (IR-НЮ)) (32). Был описан «железный фенотип» синдрома ИР. В 2008 г. A. Riva – предложили критерии синдрома DIOS / IR-НЮ (34).

Важно знать, что СПЖ у данной категории пациентов является фактором риска, предрасполагающим к развитию и прогрессированию ИР, СД и сердечно-сосудистых заболеваний. Так, установлено, что высокий ферритин более 400 мкг/л у мужчин и более 300 мкг/л у женщин с ожирением является маркером ИР (34). Гиперферритинемия, при исключении воспалительного процесса, требует тщательного контроля за уровнем гликемии у больных НЖБП, так как увеличивает риск СД в 4,6 раз (16). Повышенный уровень ферритина может быть также предиктором стеатоза печени и предшествовать его развитию, что свидетельствует о том, что причиной гиперферритинемии является не НЖБП, а гиперферритинемия, связанная с ожирением и ИР, приводит к НЖБП (14, 15).

В основе развития СПЖ при НЖБП лежит ИР, гипергликемия и висцеральное ожирение.

При ИР и гиперинсулинемии происходит повышенная транслокация трансферриновых рецепторов на мембранах гепатоцитов, энтероцитов, приводящая к увеличению поступления железа в клетку и стимулированию синтеза ферритина (27). В свою очередь, при перегрузке железом гепатоцитов нарушается поглощение и деградация инсулина печенью, что усугубляет гиперинсулинемию. Избыток железа (Fe III), катализируя образование свободных радикалов, нарушает процесс проведения инсулинового сигнала и соединение инсулина с инсулиновым рецептором. Стимулируется синтез глюкозы в печени. При стойкой гипергликемии возникает гликирование трансферрина, приводящее к нарушению связывания Fe III и его транспорта к органам-потребителям.

Абдоминальная жировая ткань, обладающая собственной гормональной активностью, при липолизе выделяет провоспалительные цитокины (ТНФ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), что приводит к инфильтрации жировой ткани макрофагами, которые активно накапливают железо. Это индуцирует окислительный стресс и воспалительную реакцию. Таким образом, формируется порочный круг. Повышенная продукция выше перечисленных цитокинов стимулирует синтез гепсидина, причем не только в гепатоцитах, но и в клетках жировой ткани (24). Гепсидин блокирует работу ферропортина, в результате чего тормозятся процессы абсорбции пищевого железа, высвобождения железа из клеток, соответственно стимулируется синтез ферритина. При этом, в результате повышенного синтеза гепсидина, у некоторых пациентов, чаще подростков и фертильных женщин, а также лиц с морбидным ожирением (индекс массы тела более 40), может даже развиваться анемия хронического воспаления, с недостаточностью железа, вследствие уменьшения его всасывания в тонкой кишке и перераспределения в клетки РЭС, а не на нужды синтеза гемоглобина (6, 7, 14).

Этот «железодефицитный» фенотип ожирения характеризуется как признаками относительного железодефицита, так и ДСПЖ. В данном случае, оценка такого параметра крови, как количество растворимых трансферриновых рецепторов, может помочь в диагностике истинного дефицита железа, так как не зависит от активности воспалительного процесса, влияющего на содержание ферритина. Дополнительным предиктором наличия «функционального» дефицита железа служит также уровень С-реактивного белка.

Преимущественное накопление железа в гепатоцитах и клетках Купфера в перисинусоидальном пространстве запускает процессы проапоптоза, некроза, коллагенообразования и является триггерным механизмом прогрессирования ЖГ в НАСГ, с последующим развитием ФП, ЦП и ГЦК.

Дополнительным фактором, усугубляющим СПЖ у пациентов с НЖБП, по мнению некоторых авторов, может быть нарушение экскреции мочевой кислоты (МК) почками (например, при диабетической нефропатии) (5). МК, являясь естественным хелатором негемового железа (Fe III), в условиях гиперферремии усиленно продуцируется в ксантинооксидазной реакции. Первоначально, повышение уровня МК в крови и/или ее экскреции с мочой свидетельствует о включении компенсаторной реакции организма. Так, при НТЖ ниже 30%, повышение МК и ее экскреции способствует адекватному выведению с мочой избытка железа и поддержанию его физиологического уровня. При НТЖ 30-45% наблюдается более выраженное повышение МК,

при недостаточно эффективной экскреции. При НТЖ более 45% уровень урикемии не соответствует механизму антиоксидантной защиты (5).

Критерии постановки диагноза ДСПЖ:

1. Наличие 2 и более компонентов метаболического синдрома (ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, гипергликемия или нарушение толерантности к глюкозе)
2. Гиперферритинемия при нормальном или незначительно повышенном НТЖ
3. Наличие стеатоза печени
4. Легкое или умеренное повышение содержания железа в печени (по данным МРТ или гепатобиопсии, ПИЖ менее 1,9 (рис. 1)).

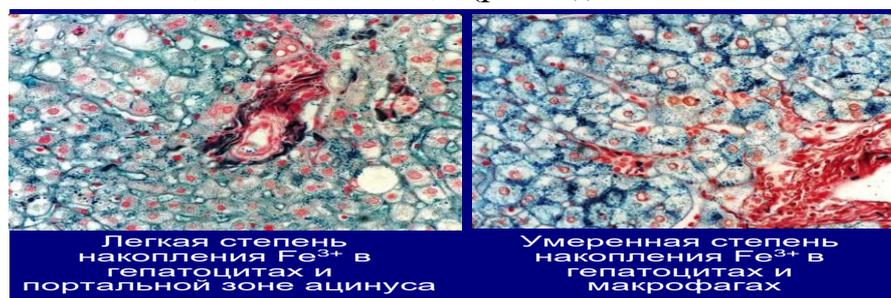


Рисунок 1. Признаки СПЖ при гистологическом исследовании печени пациента с НЖБП (21)

Дополнительными маркерами СПЖ при НЖБП могут служить также повышение уровня гепсидина (определение данного показателя в настоящее время мало доступно), МК в крови и/или ее суточной экскреции с мочой.

Лечение СПЖ при ХЗП

Согласно мнению большинства специалистов, показаниями для лечения СПЖ у больных ХЗП являются:

1. Клинически манифестный НГ
2. Повышение ферритина более 200 мкг/л у женщин и более 300 мкг/л у мужчин и женщин в постменопаузе, или более 500 мкг/л у мужчин моложе 40 лет и у женщин до наступления менопаузы (при исключении острого воспаления, опухолевого процесса, алкогольного эксцесса).
3. НТЖ более 45%.
4. При НЖБП целесообразно рассматривать дополнительное показание: НТЖ 30-45% в сочетании с гиперурикемией и/или повышенной суточной экскрецией мочевой кислоты и гипергликемией (5).

Способы лечения СПЖ при ХЗП включают: этиотропную терапию, строгий отказ от алкоголя, соблюдение диеты с ограничением содержания железа до 8-10 мг/сут., лечебные кровопускания (флеботомии), с эксфузией до 300-400 мл крови 1 раз в неделю, до достижения целевого уровня ферритина ≤ 50 мкг/л и НТЖ $\leq 30\%$, использование антиоксидантов.

Согласно клиническим рекомендациям Европейских обществ по изучению заболеваний печени, ожирения и диабета (EASL-EASD-EASO), проведение флеботомии с целью уменьшения запасов железа почти до уровня железодефицита улучшает статус больных НЖБП по шкале NAS без прогрессирования фиброза, однако необходимы дополнительные данные. Как свидетельствуют специалисты, флеботомии при НЖБП уменьшают ИР, выраженность воспалительных изменений в печени, замедляют темпы прогрессирования ФП и риски развития ГЦК (12).

При противопоказаниях к флеботомии (прежде всего, в случае НГ с повышением уровня ферритина более 1000 мкг/л, сочетающимся с анемией средней и тяжелой степени, выраженной гипотонией, гипоальбуминемией, СН) используются хелаторы железа (деферазирокс или эксиджад, менее предпочтительно, дефероксамин (десферал)). Однако, высокая стоимость препаратов и возможные побочные эффекты (диспептические расстройства, нарушение функции почек, печени, зрения, слуха и др.) ограничивают их применение.

В терапию СПЖ всем больным целесообразно включать антиоксиданты. Для этого могут применяться препараты янтарной кислоты (ремаксол), урсодезоксихолевая кислота (урдокса), глицирризиновая кислота (фосфоглив), липоевая кислота, адеметионин (5, 9).

Так, например, установлено, что антиоксидантный эффект ремаксола связан с повышением активности глутатионпероксидазы и каталазы, важнейших ферментов, участвующих в разрушении активных форм кислорода, перекисей. Препарат также способствует увеличению уровня восстановленного глутатиона и подавлению активности ксантиноксидазы, что приводит к снижению продукции высокоактивных форм кислорода (9).

Фосфоглив, как антиоксидант, способен ингибировать образование супероксидного радикала и перекиси водорода (10).

Антиоксидантное действие урсодезоксихолевой кислоты связано с изменением метаболизма простагландинов и жирных кислот, а также снижением оксидативной активации Купферовских клеток гидрофобными желчными кислотами. Несомненным достоинством данного препарата у пациентов с ХЗП и СПЖ является опосредованное антифибротическое действие, обусловленное снижением содержания активаторов фиброгенеза и угнетением активности звездчатых клеток (22, 30).

Для улучшения оказания помощи пациентам с ХЗП предлагается авторский алгоритм верификации и лечения у них СПЖ (рис. 2).

Согласно данному алгоритму, для оценки состояния обмена железа, у всех больных ХЗП необходимо прежде всего определять уровень

сывороточного ферритина и НТЖ. В случае обнаружения гиперферретинемии и повышения НТЖ более 45%, или менее 45% у мужчин моложе 40 лет и фертильных женщин (при исключении у них острого воспалительного процесса, онкопатологии, алкогольного эксцесса и выраженного цитолиза) следует проводить генетический анализ на мутации HFE-гена. Если у больного ХЗП с высокой гиперферретинемией более 500 мкг/л и НТЖ более 45% не выявлены мутации, характерные для НГ I типа (C282Y/C282Y, C282Y/H63D), а также гетерозиготные мутации (C282Y/N, H63D/N), целесообразно выполнение биопсии печени со специальной окраской на гемосидерин (по Перлсу) и определением ПИЖ, который при вторичном СПЖ менее 1,9. В ряде случаев, при умеренном повышении показателей ферритина и НТЖ, в особенности у молодых мужчин и женщин фертильного возраста, для дифференциальной диагностики с НГ может быть использован десфераловый тест.



Рисунок 2. Алгоритм диагностики и лечения СПЖ у пациента с ХЗП

Z – лейкоцитоз, СФ – сывороточный ферритин

При подтверждении диагноза СПЖ всем пациентам рекомендуется ограничить употребление железа в пище до 8-10 мг/сут., проводить лечение флеботомиями (до достижения целевого уровня ферритина менее 50 мкг/л, НТЖ менее 30%) и антиоксидантами (фосфоглив, ремаксол, урдокса). Хелаторы железа используются только в случаях НГ при противопоказаниях к флеботомиям.

Таким образом, СПЖ часто связан с ХЗП и является дополнительным фактором их прогрессирования, увеличивая активность воспаления, темпы фиброгенеза в печени и развития ГЦК. Учитывая встречаемость СПЖ почти у 30% с патологией печени, врачи-клиницисты должны быть насторожены в отношении этого синдрома и владеть информацией о принципах его диагностики и лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беловол А.Н., Князькова И.И. От метаболизма железа – к вопросам фармакологической коррекции его дефицита // Клінічна фармакологія. – 2015. - №4 (190). – С. 46-50.
2. Богуш Л.С. Алгоритм диагностики нарушений обмена железом у больных хроническими диффузными заболеваниями печени // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. - №1. – С. 142-148.
3. Бурневич Э.З., Северов М.В., Северова М.М. Хронический гепатит С и синдром перегрузки железом // Гастроэнтерология. – 2014. - №2 (52). – С.69-74.
4. Герман Е.Н., Буеверов А.О., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Левина А.А. Гиперферритинемия у больного хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. - №1. – С 71-77.
5. Гурина Н.М., Скибун В.Н., Корпачева-Зиных Л.В., Шупрович А.А., Лубянова И.П. Дисметаболический синдром перегрузки железом у больных сахарным диабетом 2 типа как вариант инсулинорезистентного синдрома с гиперпродукцией мочевой кислоты // Журнал НАМН України. – 2012. – Т.18. - №4. – С. 511-518.
6. Дворецкий Л.И., Ивлева О.В. Ожирение и железодефицит. Еще одна коморбидность? // Архив внутренней медицины. – 2015. - №5 (25). – С. 9-16.
7. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика анемий: Пособие для врачей. – Тверь: «Губернская медицина», 2001.
8. Еремина Е.Ю. Гемохроматоз в практике клинициста // Медицинский альманах. – 2015. - №1 (36). – С. 74-78.
9. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике // Архив внутренней медицины. – 2016. - №2 (28). – С.16-21.

10. Ипатова О.М. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике // М.: ГУ НИИ биомедиц. РАМН. – 2005. – 318 с.
11. Клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичной перегрузки железом / под ред. акад. Савченко В.Г. – Москва, 2014. – 17 с.
12. Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Т. 64. – С. 1388–1402.
13. Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Клинические рекомендации по ведению пациентов с гемохроматозом // *Крымский терапевтический журнал*. – 2012. - №2. – С.41-46.
14. Никоноров А.А., Тиньков А.А., Попова Е.В., Немерешина О.Н. и др. Железо и ожирение: потерпевший или подозреваемый // *Микроэлементы в медицине*. – 2015. - №16 (2). – С. 3-9.
15. Одинец Д.Ф. Синдром дисметаболической перегрузки железом у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. - 2015. - №2 (42). – С. 61-64.
16. Пальцев И.В., Калинин А.Л., Сницаренко Е.Н. Сывороточный ферритин – предиктор сахарного диабета 2 типа у пациентов с хроническими гепатитами // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2014. - №1. – С. 65-68.
17. Полякова С.И., Анушенко А.О., Бакнов М.И., Смирнов И.Е. Анализ и интерпретация показателей обмена железа при разных формах патологии у детей // *Российский педиатрический журнал*. – 2014. - №3. – С. 17-23.
18. Полунина Т.Е., Маев И.В. Диагностика синдрома перегрузки железом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2010. - №5. – С.61-68.
19. Полунина Т.Е., Маев И.В. Наследственный гемохроматоз // *Consilium Medicum*. – Т.11, №8. – С. 73-76.
20. Семенова Е., Кунина М., Стуклов Н. Роль меди и марганца в метаболизме железа // *Врач*. – 2013. - №12. – С. 47-53.
21. Туманский В.А., Фень С.В. Особенности депонирования разновалентного железа (FeII и FeIII) в печени при алкогольном и неалкогольном стеатогепатите // *Патология*. – 2015. - №3 (35). – С. 41-48.
22. Федосьина Е.А., Маевская М.В. Применение урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном и алкогольном стеатогепатите // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2010. – Т.20, №3. – С. 29-36.

23. 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.
24. Bekri S., Gual P., Anty R. et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH // *Gastroenterology*. – 2006. – V.131. – P.788-796.
25. Deugnier Y. et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation // *Lancet*. – 1997. – V.349. – P.95-97.
26. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the HFE Hemochromatosis // *J. Hepatol.* – 2010.
27. Fernandez-Real J.M., Abel L., Wifredo R. Cross-talk between iron metabolism and diabetes // *Diabetes*. – 2002. - №51. – P.2348-2354.
28. Geier A., Reugels M., Weiskirchen R. et al. Common heterozygous hemochromatosis gene mutation are risk factors for inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C // *Liver Int.* – 2004. - №24. – P. 285-294.
29. Kell D.B. Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases // *BMC Med. Genomics*. – 2009. -2:2. Doi: 10.1186/1755-8794-22.
30. Lukivskaya O.,Zavodnik L., Knas M., Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis // *Adv. Med. Sci.* – 2006. – Vol. 51. – P.54-59.
31. Massard J., Ratziu V., Thabut D. et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C // *J. Hepatol.*, - 2006. - №44. – P. 19-24.
32. Mendler M.N., Turlin B., Moirand R. et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload // *Gastroenterology* – 1999. – V.117. – P. 1155-1163.
33. Mueller M. et al. *Liver Int.* 2017. – Aug. 29. doi: 10.1111/liv.13562. [Epub ahead of print].
34. Riva A., Trombini P., Mariani R. et al. Reevaluation of clinical and histological criteria for diagnosis of dysmetabolic iron overload syndrome // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol.14. – P. 4745-4752.
35. Rivera S., Custodio A.O. et al. Hepsidin excess induces the sequestration of iron and exacerbates tumor-associated anemia // *Blood*. – 2005. - №105 (4). – P. 1797-1802.
36. Valenti L. et al. *World. J. Gastroenterol.* - 2014; 20: 3002-3010.
37. Valenti L., Pulixi E.A., Arosio P. Relative contribution of iron genes, dysmetabolism and hepatitis C virus in the pathogenesis of altered iron

regulation in HCV chronic hepatitis // Hematologica. – 2007. - №92 (8). – P.1037-1042.