

## **Наследственный гемохроматоз**

*Белорусский государственный медицинский университет*

Приведены сведения о наследственном гемохроматозе, его эпидемиологии, этиологии, патогенезе, патоморфологии, клинической картине, диагнозу, дифференциальному диагнозу, прогнозу, лечению и профилактике.

**Ключевые слова:** наследственный гемохроматоз, патогнез, клиника, диагностика, лечение.

Гемохроматоз – это избыточное накопление железа в организме. К синдромам избыточного накопления железа относятся: наследственный гемохроматоз, приобретённый гемохроматоз (вторичная перегрузка железом) и парентеральный гемохроматоз (парентеральная перегрузка железом).

Наследственный (врождённый) гемохроматоз (НГ)-аутосомно-рецессивное нарушение обмена веществ, при котором наблюдается усиленное всасывание железа в кишечнике на протяжении многих лет. При этом происходит отложение его в паренхиматозных клетках печени, сердца, поджелудочной железы и эндокринных органов. В тканях накапливается избыточное количество железа, которое может достигать 20-60 г и более (норма 4-5 г). Если в организме ежедневно будет задерживаться по 5 мг потребляемого с пищей железа, то для накопления 50 г потребуется около 28 лет.

У пациентов с приобретённым (вторичным) гемохроматозом усиленное всасывание железа из желудочно-кишечного тракта обусловлено наличием какого-либо фонового заболевания. При этом избыточное накопление железа в организме вторично по отношению к некоторым патологическим процессам, таким как неэффективный эритропоэз, хронические заболевания печени и, редко, избыточный приём железа в лечебных целях.

Парентеральный гемохроматоз развивается у пациентов, которым вводится избыточное количество железа парентерально (при переливании эритроцитарной массы или железа с декстраном). Больным с тяжелой гипопластической анемией нередко требуется переливание эритроцитарной массы, однако спустя какое-то время у них в организме происходит избыточное накопление железа. К сожалению, в отдельных случаях врачи назначают инъекции железа с декстраном пациентам, анемия у которых обусловлена отнюдь не его дефицитом, в результате чего больные как бы «перегружаются» железом. Парентеральный гемохроматоз всегда носит ятрогенный характер. Если пациентам действительно требуются неоднократные трансфузии эритроцитарной массы (при отсутствии потери крови), им следует (для профилактики накопления железа в организме в избыточных токсичных концентрациях) вводить препараты, образующие с железом хелатные соединения.

Эпидемиология. Частота гена НГ среди всего населения составляет примерно 9%. Частота монозиготного носительства равна 0,45% (2,3). Это показывает, что, в отличие от прежних представлений, НГ относится к числу частых наследственно обусловленных нарушений обмена веществ. Манифестные формы поражения печени, связанного с НГ, встречаются среди всего населения 2 случая на 1000 жителей. Преобладающий возраст – 50-60 лет. Преобладающий пол – мужской (8:1).

Этиология. Результаты генетических исследований свидетельствуют, что дефектный ген НГ локализуется на коротком плече 6-ой хромосомы. Он кодирует трансмембранный гликопротеин по своему строению сходный с молекулярным комплексом гистосовместимости II класса. В гене обнаружена точечная мутация в виде замены гуанина в производимом полипептиде тирозином в аминокислотной последовательности на 282-м месте (мутация С282У). У гомозигот мутировавший ген приводит к изменению аффинитета рецепторов трансферрина к своему лиганду (трансферрину), что влечёт за собой избыточное накопление железа внутри клетки. Однако не каждая мутация С282У в обязательном порядке сопровождается избыточным накоплением железа, особенно у молодых женщин до менопаузы (1, 2, 3)

При обнаружении гетерозиготности вероятность развития перегрузки железом крайне мала (около 4%). Однако в случае носительства другие поражения печени, например гепатит С, могут протекать тяжелее и перегрузка железом печени, хотя и значительно меньшая, чем при клиническом НГ, может отрицательно влиять на течение основного заболевания и, возможно, на ответ на лечение.

В случаях поздней кожной порфирии, лечение которой до настоящего времени проводится с помощью кровопусканий, также часто обнаруживается мутация С282У (3, 4).

Патогенез. Типичная европейская диета содержит примерно 1-20 мг железа (в основном в составе соединений, содержащих железо). За сутки в норме из желудочно-кишечного тракта всасывается около 1-2 мг железа (т.е. 10% от поступившего с пищей и питьем) и такое же количество выводится из организма. У больных с дефицитом железа, НГ или неэффективным эритропоэзом количество всасываемого железа увеличивается до 3-6 мг/сутки. Всасывание происходит в верхних отделах тонкой кишки и является активным процессом, при котором железо может переноситься даже против градиента концентрации. Однако механизмы переноса неизвестны. В клетках слизистой оболочки железо находится в цитозоле. Некоторая его часть связывается и хранится в виде ферритина, который впоследствии используется, либо теряется в результате слущивания клеток. Часть железа, предназначенная для метаболизма в других тканях, переносится через мембрану клетки (механизм не изучен) и связывается с трансферрином – основным транспортным белком железа в крови (3, 6, 7).

Трансферрин является гликопротеином, синтезируемым в основном в печени. В норме трансферрин насыщен железом примерно на треть. Физиологическое поглощение железа ретикулоцитами и гепатоцитами зависит от рецепторов трансферрина на клеточной поверхности, которые обладают сродством преимущественно к трансферрину, связанному с железом. Комплекс железа с трансферрином входит внутрь клетки, где железо высвобождается. При насыщении клетки железом клеточные рецепторы трансферрина угнетаются. Когда происходит полное насыщение трансферрина, наблюдаемое при НГ, железо циркулирует в формах, не связанных с трансферрином, а в виде соединений с низкомолекулярными хелаторами. В такой форме железо легко поступает в клетки независимо от степени насыщения их железом (6, 7).

В клетках железо откладывается в виде ферритина – комплекса белка апоферритина с железом. В одной молекуле ферритина может находиться 4500 атомов железа. Скопления распавшихся молекул ферритина представляют собой

гемосидерин, который окрашивается в голубой цвет ферроцианидом. Количество гемосидерина увеличивается при НГ.

Липофусцин, или пигмент изнашивания, накапливается в связи с перегрузкой железом. Он имеет желто-коричневый цвет и не содержит железа (5).

Печень – основное место хранения железа, всосавшегося в кишечнике. При его предельном насыщении железо откладывается в других органах, включая ацинарные клетки поджелудочной железы, миокарда, приводящей системы сердца, передней доли гипофиза. При хронической перегрузке организма железом усиливается скорость перекисного окисления липидов, входящих в состав компонентов клеток, таких как мембраны органелл. Увеличение скорости перекисного окисления липидов приводит к повреждению органелл. Кроме того, стимулируется синтез коллагена липоцитами печени – клетками, ответственными за синтез соединительной ткани.

Злоупотребление алкоголем может ускорить накопление железа у лиц, генетически предрасположенных к НГ. У больных с НГ употребление алкоголя утяжеляет поражение печени (5).

Патоморфология. Где бы ни откладывалось железо, оно вызывает реакцию ткани в виде фиброза. В печени на ранних стадиях может отмечаться только фиброз портальных зон с отложением железа в перипортальных гепатоцитах и, в меньшей степени, в клетках Купфера. Затем фиброзные септы окружают группы долек и узлов неправильной формы. Архитектоника печени частично сохранена. Первоначально развивается фиброз печени, а в последующем – микронодулярный цирроз, с возможной трансформацией в первичный рак печени. Жировые изменения нехарактерны (3).

В поджелудочной железе выявляются фиброз и дегенерация паренхимы с отложением железа в ацинарных клетках, макрофагах, островках Лангерганса и в фиброзной ткани.

Выраженные изменения развиваются в мышце сердца, в волокнах которой отмечаются скопления железосодержащего пигмента. Часто наблюдается склерозирование коронарных артерий.

Атрофия эпидермиса может вызвать значительное истончение кожи. Характерно повышение содержания меланина в базальном слое.

Отложение железа и фиброз выявляются в эндокринных железах: в коре надпочечников, передней доле гипофиза и в щитовидной железе. Яички имеют небольшие размеры и мягкую консистенцию, интерстициальный фиброз, в стенках капилляров обнаруживается железо.

Клиническая картина. Клинические проявления НГ у мужчин встречаются в 8-10 раз чаще, чем у женщин. Избыток железа у женщин удаляется при менструациях и беременности.

Характерная симптоматика: вялость, апатия, пигментация кожи, гепатомегалия, снижение половой активности, выпадение волос в местах вторичного оволосения, часто сахарный диабет. Кожа истончена, сухая и блестящая. Грифельно-серая, пигментация наиболее выражена в подмышечных впадинах, в паху, на наружных половых органах, на старых рубцах и открытых частях тела. Она может появляться во рту. Такая пигментация обусловлена повышением меланина в базальном слое и его просвечиванием через атрофичные поверхностные слои эпидермиса.

Печень увеличена и уплотнена. В ряде случаев отмечаются боли в животе, обычно тупые, сопровождающиеся болезненностью печени. Иногда боль интенсивна,

симулирует острый живот, может сопровождаться коллапсом и приводить к смерти. Определенную роль этим проявлениям приписывают высвобождению из печени ферритина, который обладает вазоактивными свойствами. Признаки печеночноклеточной недостаточности обычно отсутствуют, асцит встречается редко. Кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода наблюдаются нечасто. Первичный рак печени развивается у 30% больных циррозом. Он может быть диагностирован при первых проявлениях НГ, особенно у пожилых больных (1, 2, 5).

Примерно у 70% больных НГ развивается сахарный диабет, который может осложняться нефропатией, невропатией, поражением периферических сосудов и пролиферативной ретинопатией. Развитию диабета способствует прямое повреждение поджелудочной железы отложениями железа (3, 5, 6).

Недостаточность гонадотропной функции гипофиза приводит к атрофии яичек, импотенции, потере либидо, атрофии кожи и выпадению волос в местах вторичного оволосения. Реже встречаются пангипопитуитаризм с гипотиреозом и недостаточностью коры надпочечников.

Поражение сердца наблюдается у 90% больных НГ и характеризуется прогрессирующей недостаточностью правых отделов, нарушениями ритма, иногда приводит к внезапной смерти. Оно может напоминать кардиомиопатию. Сердце имеет шаровидную форму. «Железное сердце»-слабое сердце (6).

Артропатия встречается у 70% больных и сопровождается болезненным тремором кистей. При этом поражаются пястно-фаланговые, тазобедренные, коленные, голеностопные, плечевые и лучезапястные суставы. Она может быть первым проявлением НГ и обусловлена острым синовитом, вызванным отложением кристаллов пирофосфата кальция. На рентгенограмме выявляют хондрокальциноз менисков и суставных хрящей, сужение суставной щели и образование характерных крючковидных остеофитов, особенно в пястно-фаланговых суставах.

У пациентов с НГ повышен риск возникновения бактериальных и вирусных осложнений (бронхит, пневмония, иерсиниоз, сепсис, гепатиты В и С и др.). Инфекционные осложнения могут быть связаны с нарушением функции фагоцитов и уменьшением уровня свободного трансферрина, обусловленного перегрузкой железом.

Диагноз. О возможности НГ следует думать во всех случаях бессимптомной гепатомегалии у мужчины с наличием астении, артралгии и хотя бы незначительного повышения уровня аминотрансфераз. Необходимо подчеркнуть, что обычные «печеночные функциональные пробы» часто мало изменены у больных с манифестными формами НГ даже в стадии цирроза.

Учитывая высокую частоту гетерозигот в популяции, полагаем, что заболевание развивается чаще, чем его диагностируют. Принимают во внимание, что наиболее постоянными и общими для НГ являются меланодермия (серовато-коричневого цвета) и гиперферремия (40-70 мкмоль/л, норма 12-30 мкмоль/л). Однако уровень сывороточного железа не самый лучший параметр в диагностике НГ. Могут наблюдаться сахарный диабет, поражения миокарда, артропатия и гипогонадизм. Целесообразно определять железосвязывающую способность сыворотки крови (насыщение трансферрина): если после 12-часового голодания насыщение трансферрина железом превышает 50% (норма < 30%), то возникает серьезное подозрение на НГ. Насыщение трансферрина и повышение уровня ферритина в

сыворотке (>200 мкг/л) при их совместной оценке отличаются высокой специфичностью и чувствительностью (>90%).

Генетическое тестирование проводится с использованием цельной крови. Генетический тест для определения НГ позволяет выявить точечные мутации С282У и Н63D в гене НГ (6, 7).

Перегрузка железом должна быть подтверждена при помощи биопсии печени (3, 4). Как правило, содержание железа при НГ составляет свыше 2 мг/г сухого остатка. На ранних стадиях у пациентов молодого возраста отложения железа обнаруживаются только в гепатоцитах и перипортальной области. У пожилых пациентов железо накапливается не только в гепатоцитах, но и в купферовских клетках и клетках жёлчных протоков. Цирроз печени носит микронодулярный характер, а регенеративные узелки иногда окрашиваются специальными красителями (применяемые для выявления железа)

Дифференциальный диагноз. При циррозе, не связанном с НГ (например, при алкогольной болезни печени и вирусном гепатите С), иногда могут повышаться уровни железа и ферритина в сыворотке. Клиническая картина также не всегда позволяет установить диагноз, так как сочетание сахарного диабета с циррозом печени встречается нередко и у больных циррозом могут наблюдаться импотенция, уменьшение оволосения и пигментация кожи. Однако при НГ проявления печеночноклеточной недостаточности обычно минимальные. Все сомнения разрешаются при биопсии печени. Хотя у страдающих алкоголизмом часто (57%) наблюдается сидероз печени, значительным он бывает редко (7%). При НГ накопление железа происходит преимущественно в гепатоцитах. Напротив, при вторичных формах перенасыщения организма железом гистологически определяется накопление железа в клетках ретикулоэндотелия.

Первичный рак печени на фоне НГ следует заподозрить при ухудшении состояния больного, сопровождающимся быстрым увеличением печени, болями в животе и асцитом. Возможно повышение уровня  $\alpha$ -фетопротеина.

Прогноз во многом определяется степенью и длительностью перегрузки железом. Поэтому важное значение имеют ранний диагноз и лечение. Если диагноз поставлен и лечение начато до того, как у пациента развился цирроз печени, продолжительность жизни не сокращается. К наиболее частым причинам смерти при НГ относят печёночную или диабетическую кому, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, сердечную недостаточность, первичный печеночно-клеточный рак, который развивается примерно у 30% больных. Ранняя диагностика и своевременное лечение НГ предупреждают возникновение этих осложнений.

Лечение. Из диеты исключают продукты, содержащие железо (печень, мясо, яйца, икру, кислые сорта яблок и др.). Основным средством для лечения больных НГ является дефероксамин (десферал, десферан и др.). Первые 7-10 дней препарат вводят внутримышечно по 0,5-1 г в сутки (по 5-10 мл 10% раствора), затем внутрь (0,5 г 3 раза в день), после чего проводят пролонгированное лечение поддерживающими дозами (0,5 г в 7 дней). Дефероксамин образует комплексное соединение с железом, обеспечивая его выведение из организма. Кроме того, назначают систематические кровопускания (примерно раз в неделю по 400-500 мл крови в течение первых 1-3 лет, затем по 400-500 мл каждые 1-3 месяца) до тех пор, пока уровни железа и ферритина в сыворотке не снизятся до нижней границы нормы. Кровопускания способствуют улучшению самочувствия и увеличению массы тела. Уменьшаются пигментация и

гепатоспленомегалия. Улучшаются биохимические показатели функции печени. У некоторых пациентов облегчается лечение диабета. Течение артропатии не изменяется. Может уменьшиться выраженность сердечной недостаточности. Если заболевание у мужчин диагностировано в возрасте до 40 лет, кровопускания могут привести к ослаблению проявлений гипогонадизма.

**Профилактика.** Состоит в своевременном и точном диагнозе НГ, так как терапия специфична, а успех лечения зависит от своевременного его начала и настойчивого проведения. Для раннего диагноза НГ (до развития повреждения тканей) важно обследовать ближайших родственников больного, особенно братьев и сестёр. Нормальным уровням железа и ферритина в сыворотке, а также степени насыщения трансферрина соответствуют нормальные запасы железа. Скрининг-тест на НГ, основанный на сочетании повышенного насыщения трансферрина и уровня ферритина у молодых гомозигот, обладает чувствительностью, равной 94%, и специфичностью, равной 86%. Если повышенные значения хотя бы одного из указанных показателей сохраняются длительное время, показана биопсия печени с определением содержания железа. При подтверждении диагноза НГ (гомозиготности) у родственника, его необходимо лечить кровопусканиями даже при отсутствии симптомов. Недавно появилась возможность генетического тестирования для подтверждения диагноза (7). Генотипирование гена НГ имеет особое значение у молодых и бессимптомных больных гемохроматозом.

#### **Литература**

1. Григорьев П. Я., Яковенко А. В. Клиническая гастроэнтерология. М.: МИА, 2001. – 704 с.
2. Краткое руководство по гастроэнтерологии / Белоусова Е. А., Бродов А. О. и др. Под редакцией Ивашкина В. Т. М.: М.-Вести, 2001. – 458 с.
3. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. рук. – М.: Гэотар- Мед, 2004. – 720 с.
4. Трэвис С. П. Гастроэнтерология. М.: Мед.лит., 2002. – 629 с.
5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пратич. Рук. – М.: Гэотар – Мед., 1999. – 864 с.
6. Adams P. C., Valberg L. S. Evolving expression of hereditary hemochromatosis // *Semin. Liver Dis.* – 1996. – V. 16. – p. 47-54.
7. Bacon V. R. Diagnosis and management of hemochromatosis // *Gastroenterology.* – 1997. – V. 113. – p. 995-999