

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Перегрузка железом – патологическое состояние, которое характеризуется количественным увеличением в организме элементного железа, сопровождающимся повреждением органов и тканей вследствие токсического действия его избытка. В статье изложены общие сведения о синдроме перегрузки железом, последствиях перегрузки железом, главных генетических нарушениях, обуславливающих перегрузку железом. Представлена характеристика клинических проявлений классического гемохроматоза (HFE-гемохроматоза), методов диагностики, причин неполной пенетрантности HFE-гена, тактики в особых клинических ситуациях (не-C282Y-гомозигота), лечения (питание, инициация и проведение флеботомий), правил контроля, прогноза.

Ключевые слова: *перегрузка железом, HFE-ген, гемохроматоз, диагностика, лечение.*

N. N. Silivontchik

INHERITED DISEASES OF IRON OVERLOAD

Iron overload is a pathological condition that is characterized by the quantitative increase in the body of the elemental iron, accompanied by organ and tissue damage due to toxic effects of its excess in article sets out general information about iron overload syndrome, effects of iron overload, the major genetic irregularities, leading to an overload of iron. The characteristic of clinical manifestations of classical hemochromatosis (HFE hemochromatosis), methods of diagnosis, causes incomplete HFE-gene penetrance, tactics in special clinical situations (not-C282Y-gomozigota), treatment (nutrition, initiation and holding phlebotomy), control rules, prognosis.

Key words: *iron overload, HFE-gen, hemochromatosis, diagnosis, treatment.*

Перегрузка железом (ПЖ) – патологическое состояние, которое характеризуется количественным увеличением в организме элементного железа, сопровождающимся повреждением органов и тканей вследствие токсического действия его избытка [1, 4, 12, 15]. Наряду с дефицитом представляет собой широко распространенный тип нарушения обмена железа, характерный для большой группы заболеваний, фенотипически сходных, но различных по происхождению – генетических (первичная ПЖ) и вторичных или приобретенных синдромов ПЖ. Распространенность ПЖ объясняется отсутствием механизмов экскреции железа, изменением качества питания, накоплением в популяциях мутаций генов белков-регуляторов всасывания железа и увеличением продолжительности жизни [1, 2, 3, 8]. Кроме этого дополнительными факторами формирования ПЖ могут являться злоупотребление алкоголем, ку-

рение, заместительная гормональная терапия, хронические гемотрансфузии, необоснованное и бесконтрольное назначение железосодержащих лекарственных средств и пищевых добавок.

Для генетических заболеваний принято использовать термин «гемохроматоз» (ГХ), наряду с которым существуют негемохроматозные формы (таблица 1).

В настоящее время самым распространенным (и изученным) является HFE-ассоциированный ГХ. Вопросы практического менеджмента ГХ регламентируются Практическим руководством Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD, 2001) и Клиническим практическим руководством Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2010) [14, 17]. В 2013 г. утверждена инструкция по применению Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Алгоритмы диагностики, лечение

Таблица 1. Главные характеристики генетических нарушений [11]

Генетические заболевания с ПЖ	Ген	Хромосома	Транс-миссия	Манифестация	Клиническая экспрессия
<i>Гемохроматозные формы</i>					
<i>HFE</i> -гемохроматоз (тип 1, классический гемохроматоз)	<i>HFE</i>	6p21.3	рецессивная	поздняя	суставная и печеночная
Ювенильный гемохроматоз (тип 2A)	<i>HJV</i> (гемоювелин)	1p21	рецессивная	ранняя	сердечная и эндокринная
Ювенильный гемохроматоз (тип 2B)	<i>HAMP</i> (гепсидин)	19q13.1	рецессивная	ранняя	сердечная и эндокринная
Гемохроматоз рецептора трансферрина 2 (тип 3)	<i>TfR2</i> (рецептор трансферрина 2)	7q22	рецессивная	поздняя	печеночная
Болезнь ферропортина типа В	<i>SLC40A1</i> (ферропортин типа В)	2q32	доминантная	поздняя	суставная и печеночная
<i>Негемохроматозные формы</i>					
Болезнь ферропортина типа А (тип 4)	<i>SLC40A1</i> (ферропортин типа А)	7q32	доминантная	поздняя	редкая
А(гипо)церуло-плазминемия	Церулоплазмин	3q232-q25	рецессивная	поздняя	неврологическая
А(гипо)трансферринемия	Трансферрин	3q21	рецессивная	ранняя	гематологическая

и мониторинг наследственных заболеваний печени» (регистрационный № 093–0612).

В отношении приобретенных синдромов ПЖ, которые сопровождают целый ряд хронических заболеваний, прежде всего хронических диффузных заболеваний печени (печень – главное депо железа) используется термин «вторичная перегрузка железом».

Общая характеристика HFE-гемохроматоза (тип 1, классический гемохроматоз)

Гемохроматоз (НГХ, OMIM 235200) – HLA-ассоциированное врожденное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, связанное с высоким всасыванием железа гастроинтестинальной слизистой, ведущим к патологической депозиции избытка железа в печени и других органах [6]. Обусловлен мутациями структурного *HFE*-гена, кодирующего одноименный белок, который является фактором, регулирующим интестинальную абсорбцию железа и препятствующим избыточному его всасыванию на уровне слизистой кишечника. Мутации ведут к недостаточности белка *HFE*, наиболее частые – *C282Y*, *H63D*, *S65C*.

Мутации *HFE* гена являются самыми распространенными генетическими поломками у представителей североευропейского происхождения, а накопление такого их количества объясняют преимущественно их носителей в период хронического железодефицита [1, 6]. По сводным данным EASL (2010) суммарная частота носителей генотипов риска среди европейцев (гомозиготы и гетерозиготы по *C282* аллелю) составляет 6,2%, среди коренных жителей Беларуси согласно результатам исследования сотрудников Института цитологии и генетики Национальной академии наук Л. Н. Сивицкой, Е. Н. Кушнеревич, Н. Г. Даниленко, О. Г. Давыденко – 3,7%, частота генотипа *C282Y/C282Y* – соответственно 0,7–0,8% и 0,38%, средняя частота мутации *H63D* – 15,7% и 14,0% [4]. Таким образом, каждый 22-й коренной белорус является носителем мутантных генов, являющихся причиной избыточного накопления железа.

У больных ГХ процесс избыточного накопления железа начинается с рождения, происходит медленно в течение всей жизни и до 40 лет практически незаметен [1, 6]. В начале заболевания депозиты железа откладываются в печени, а затем, по мере прог-

Таблица 2. Естественное течение: неполная пенетрантность мутаций гена *HFE* (the French Haute Autorité de Santé – HAS) [11]

Стадии	Число лиц	Генотипы
Стадия 0 Генетическая предрасположенность	100%	• Гомозиготы <i>C282Y</i> (генотип <i>C282Y/ C282Y</i>) • Компаундные гетерозиготы (генотип <i>C282Y/H63D</i>) • Другие генотипы
Стадия 1 Биохимическая экспрессия: повышение НТЖ	75%	• Гомозиготы <i>C282Y</i> • Компаундные гетерозиготы (генотип <i>C282Y/H63D</i>)
Стадия 2 Биохимическая экспрессия: повышение НТЖ, повышение СФ	50%	• Гомозиготы <i>C282Y</i> • Компаундные гетерозиготы (генотип <i>C282Y/H63D</i>)
Стадия 3 Клиническая экспрессия: артропатия, астения	25%	• Гомозиготы <i>C282Y</i> • Компаундные гетерозиготы (генотип <i>C282Y/H63D</i>) – в 10% случаев легкий избыток железа в печени
Стадия 4 Клиническая экспрессия: ГЦР, кардиопатия, СД, ЦП	<10%	Гомозиготы <i>C282Y</i> (генотип <i>C282Y/ C282Y</i>)

Таблица 3. Причины неполной пенетрантности *HFE*-гена [11]

Факторы	Комментарии
Диета	Имеется корреляция между уровнем СФ и потреблением гемового железа у больных гемохроматозом, особенно у женщин менопаузального возраста Запасы железа ниже у больных гемохроматозом, регулярно потребляющих чай (торможение всасывания железа)
Пол	У женщин гемохроматоз проявляется реже, что связывают с физиологическими событиями (менструации, роды, лактация)
Алкоголь	Долговременное хроническое употребление алкоголя усиливает накопление железа: прямой эффект – подавление экспрессии и/или активности гепсидина, не прямой эффект – через повреждение ткани печени Экссессивное потребление алкоголя приводит к раннему и тяжелому фиброзу печени у гомозигот с <i>C282Y</i>
Метаболический синдром	Висцеральная жировая ткань способна продуцировать гепсидин, регулирующий уровень железа У больных ГХ с увеличенной жировой массой запасы железа могут быть снижены из-за внепеченочной продукции гепсидина
Воспаление	Снижение насыщения трансферрина у гомозигот по <i>C282Y</i>
Лекарства	Ингибиторы протонной помпы через подавление желудочной кислотопродукции уменьшают всасывание железа Нифедипин модулирует мобилизацию из печени и экскрецию железа с мочой
Другие мутации	Сопутствующая мутация гена гепсидина (<i>HJV</i>)

рессирования – практически во всех внутренних органах (поджелудочная железа, сердце, эндокринные железы, кожа). К 40–60 годам в организме формируется паренхиматозный (печень, сердце, эндокринные железы) запас железа, равный 20 и более (до 60) граммам [5, 12]. Продолжающееся неконтролируемое накопление железа приводит к повреждению органов-мишеней. Как правило, клиническая манифестация ГХ у мужчин начинается в возрасте 40–60 лет, а у женщин, благодаря регулярным физиологическим кровопотерям, симптомы заболевания появляются только после менопаузы – этим объясняется, почему ГХ диагностируется в 2–10 раз чаще у мужчин, чем у женщин.

Из числа мутаций лишь генотип *C282Y/C282Y* может ассоциироваться со значительной ПЖ (таблица 2).

Известен целый ряд факторов, модифицирующих пенетрантность мутаций *HFE*-гена (таблица 3).

Последствия перегрузки железом

Избыток железа оказывает негативное воздействие и ключевая роль отводится железоиндуцированному оксидантному стрессу – усилению перекисного окисления липидов за счет катализования железом свободных радикалов, что приводит к усилению образования коллагена в местах отложения железа. Прямое взаимодействие железа с ДНК приводит к прямому ее повреждению (в частности, к увеличению риска ГЦР) [4, 5, 9, 12]. Последствиями ПЖ при ГХ являются повреждение клеток и тканей, фиброз, цирроз печени, увеличение риска злокачественной трансформации (прежде всего гепатоцеллюлярного рака), а также кардиоваскулярной патологии с нарушениями ритма и недостаточностью кровообращения, сахарного диабета [9, 10].

Диагностика классического гемохроматоза

До настоящего времени в практической медицине сохраняется представление о ГХ как о редком за-

болеванием. Симптомы ГХ, особенно на начальных стадиях, часто неспецифичны (утомляемость, артралгия, потеря либидо, отклонения лабораторных тестов), в связи с чем правильный диагноз устанавливается редко и поздно. Предположение клинициста о возможности ГХ является ключевым моментом постановки диагноза, так как позволяет инициировать выполнение скрининговых исследований с возможным последующим молекулярно-генетическим тестированием на носительство мутаций *HFE*-гена. Стратегия направлена на раннее обследование целевых групп – групп высокого риска носительства мутаций гена *HFE*. К группам высокого риска относятся [14, 17]:

пациенты с наличием патологических симптомов (заболевание печени неуточненной этиологии или предположительно известной причины с установленными изменениями сывороточных маркеров железа, сахарный диабет особенно в сочетании с гепатомегалией, изменением печеночных ферментов, атипичным заболеванием сердца, атипичной артропатией или преждевременной сексуальной дисфункцией, *Porphyria cutanea tarda*);

пациенты без жалоб и симптомов заболевания (сibsы – родные братья и сестры пациентов с установленным ГХ, пациенты с изменениями сывороточных маркеров железа, пациенты с необъяснимым подъемом активности печеночных ферментов, бессимптомной гепатомегалией или изменениями печени, обнаруженными при компьютерной или магниторезонансной томографии).

Диагностические мероприятия начинаются со скрининговых тестов – определения непрямых серологических маркеров ПЖ – коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ) и сывороточного ферритина (СФ) сывороточного железа (СЖ) [8, 15, 17]. В отдельных случаях, если пациенту выполняется биопсия печени, началом диагностики может стать определение прямого морфологического маркера ПЖ – железосодержащего пигмента гемосидерин

Обзоры и лекции

печени (ГСП) с уточнением его количества и характера распределения.

Частота, относительный риск и положительная прогностическая ценность (ППЦ) мутаций *HFE*-гена при различных состояниях и симптомах, которые являются поводом для поиска ГХ, представлены в таблице 4.

Таблица 4. Частота и относительный риск мутаций *HFE*-гена при различных состояниях и симптомах (сводные данные EASL, 2011) [14]

Заболевания, состояния и симптомы	Генотип C282Y/C282Y		
	%	OR	ППЦ, % (95% ДИ)
Сахарный диабет 1 типа	1,26	4,5	
Заболевания печени	5,3	10	–
Заболевания печени при НТЖ > 45%	7,7	–	–
Гепатоцеллюлярный рак	5,5–10	–	–
Porphyria cutanea tarda			48 (24–95)
Повышенный СФ			1,6–17,6
Повышенный НТЖ			4,3–21,7

При ПЖ увеличение концентрации СФ идет пропорционально интенсивности избытка железа и отражает состояние депо железа [1]. Коэффициент НТЖ является ключевым диагностическим параметром – его уровень отражает вероятность наличия ГХ, а значения, превышающие 45 %, весьма точно определяют 97,9 % гомозигот по C282Y без ложноположительных результатов среди здоровых представителей популяции [1, 17]. Показатель СФ в комбинации с НТЖ обладает высокой негативной прогностической ценностью (97%), что является весьма удобным для исключения ГХ. В сочетании с высоким НТЖ уровень СФ выше 1000 мкг/л является весьма точным предиктором формирования фиброза печени [17].

Вместе с тем серологические маркеры обмена железа неспецифичны и зависят от целого ряда факторов и могут быть повышены у здоровых, что затрудняет интерпретацию полученных значений [1]. Так, по сводным данным EASL повышенный уровень СФ имеют от 4 до 41% в популяции здоровых (в зависимости от cut-off и методов скрининга), а от 0,2 до 1,3% имеют уровень выше 1000 мкг/д; повышение СФ отмечается при воспалительно-некротическом процессе любого генеза [14]. Повышенные значения коэффициента НТЖ отмечаются у 1,2–7% в неселективной популяции, а низкий уровень трансферрина при нарушении функции печени или мальнутриции может стать причиной ложноположительных результатов [14].

Обнаружение значений НТЖ и СФ, превышающих норму, является показанием для проведения генотипирования на носительство мутаций *HFE* гена [2, 3, 8, 17].

Морфологическое исследование при выявленном генотипе C282Y/C282Y выполняется в отдельных случаях – для установления самого факта ПЖ в случаях,

когда изменения сывороточных маркеров железа сомнительны, для определения стадии заболевания, для дифференциальной диагностики причин ПЖ (по степени гемосидероза и характеру распределения гемосидерина) [17].

В ходе семейного скрининга проводится обследование sibсов больного ГХ: оценка наличия и характера клинической симптоматики, общий анализ крови, биохимические тесты (АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, билирубин, альбумин), ПТИ или МНО, основные показатели обмена железа (НТЖ и СФ), молекулярно-генетическое исследование (поиск мутаций гена *HFE*).

Диагноз ГХ устанавливается на основании: а) выявления генотипа C282Y/C282Y и б) наличия ПЖ [14].

Все перечисленные методы исследования являются доступными практическому здравоохранению в Республике Беларусь.

Особые клинические ситуации

В части случаев возникают нестандартные ситуации, которые требуют разрешения. Одна из типичных – выявление других мутаций гена или гетерозиготного состояния *HFE* (не-C282Y-гомозигота). При таких генотипах следует прежде всего исключить вторичную ПЖ, так как компаундные гетерозиготы C282Y/H63D не имеют клинически значимой ПЖ, но в 20–25% случаев характеризуются умеренным повышением НТЖ и в 10% случаев – легким избытком железа в печени, а гомозиготы H63D, гетерозиготы C282Y, гетерозиготы H63D никогда не могут обуславливать отклонения уровня сывороточного железа и СФ в отсутствие ассоциированной причины нарушения метаболизма железа [11]. В случае повышения НТЖ у не-C282Y-гомозиготы необходимо получить доказательства поражения печени или гематологических нарушений, а также избытка железа при прямом определении (МРТ или биопсия печени).

Другая типичная ситуация, когда НТЖ слабо повышен, нормальный или снижен, СФ повышен, мутации *HFE*-гена не выявлены. В этом случае может быть выполнена МРТ (если аппарат хорошо калиброван и имеется валидный алгоритм исследования) и определено распределение железа в печени, селезенке, поджелудочной железе и костном мозге, а также может быть выполнена биопсия печени для получения информации о повреждении печени (стеатоз или стеатогепатит, степень фиброза). В данной ситуации наиболее частым диагнозом является dysmetabolic iron-overload syndrome (DIOS)/insulin resistance-associated hepatic iron overload (IR-HIO) при неалкогольной жировой болезни печени [13, 16]. В отсутствие метаболического синдрома и/или при наличии достоверной ПЖ (концентрация железа в печени высокая), возможно наличие редких генетических причин ПЖ, особенно: 1) болезнь ферропортина типа А, 2) а(гипо)церуло-плазминемия (диагностика этих заболеваний на практике не доступна).

Лечение гемохроматоза

Лечение необходимо проводить и на стадии бессимптомного течения при высоких значениях маркеров ПЖ, и на стадии клинических проявлений, что позволяет максимально, на сколько это возможно, уменьшить повреждение органов. В настоящее время подходы к лечению для ГХ стандартизированы и главным методом терапии являются кровопускания [17].

Диетические рекомендации предполагают избегать продуктов питания, богатых железом и витамином С, ограничивать потребление алкоголя, по возможности употреблять чай. Однако диета со строгим ограничением железа трудно реализуема и мало эффективна – доказано, что одна дополнительная флеботомия в год позволяет освободить пациента от необходимости диетических ограничений железа.

Современные подходы к выполнению венесекций с целью удаления избытка железа основаны на критериях доказательной медицины и регламентированы международными согласительными документами [14, 17]. Пациенты с установленным ГХ должны быть строго ориентированы на проведение терапевтических флеботомий до полной ликвидации избыточного содержания железа в организме.

Показания к инициации флеботомий – установление генотипа C282Y/C282Y и наличие ПЖ. Цель флеботомий – удаление избытка железа. Частота флеботомий – 1 раз в 1–2 недели, объем удаляемой крови – 400–500 мл (200–250 мг железа). Для контроля лечения после каждых 10–12 флеботомий выполняется исследование СФ, и когда его значение опускается ниже 50 нг/мл, частые флеботомии следует прекратить и начать поддерживающие с интервалом, позволяющем сохранять значение СФ между 25–50 нг/мл [14, 17].

Прогноз

Развитие клинических симптомов не происходит, если лечение начато на досимптомной стадии. Продолжительность жизни на фоне лечения по достижении нормализации функции печени приближается к среднепопуляционной. Без лечения заболевание прогрессирует и может приводить к смерти.

Литература

1. *Болезни перегрузки железом (гемохроматозы): руководство для врачей / под ред. А. Г. Румянцева, Ю. Н. Токарева. – М.: ИД Медпрактика–М, 2004. – 328 с.*

2. *Сивицкая, Л. Н., Кушнеревич Е. И. Наследственный гемохроматоз: частота мутаций C282Y и H63D гена HFE в белорусской популяции // Вест. нац. акад. наук Беларуси. Сер. биол. наук. – 2007. – № 5. – С. 14–19.*

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

4. *Arthur, M. J. Iron overload and liver fibrosis // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – Vol. 11. – P. 1124–1129.*

5. *Bacon, B. R., Britton R. S. Hepatic injury in chronic iron overload. Role of lipid peroxidation // Chem. Biol. Interact. – 1989. – Vol. 70. – P. 183–226.*

6. *Bacon, B. R., Powell L. W., Adams P. C. et al. Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroad // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116. P. 193–207.*

7. *Bekri, S., Gual P., Anty R. et al. Increased adipose tissue expression of hepsidin in severe obesity in independent from diabetes and NASH // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 131. – P. 788–796.*

8. *Borgaonkar, M. R. Hemochromatosis. More common than you think // Can. Fam. Physician. – 2003. – Vol. 49. – P. 36–43.*

9. *Britton, R. S., Ramm G. A., Olynyk L. et al. Pathophysiology of iron toxicity // Adv. Exp. Med. Biol. – 1994. – Vol. 356. – P. 239–253.*

10. *Deugnier, Y. Iron and liver cancer / Y. Deugnier // Alcohol. 2003; 30: 145–150.*

11. *Deugnier, Y., Brissot P., Oliver L. Iron and liver: Update 2008 // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48. 113–123.*

12. *Deugnier, Y., Turlin B. Pathology of hepatic iron overload // World. J. Gastroenterol. – 2007. Vol. 13. – P. 4755–4760.*

13. *Deugnier, Y., Turlin B., le Quilleuc D. et al. A reappraisal of hepatic siderosis in patients with end-stage cirrhosis: practical implications for the diagnosis of hemochromatosis // Am. J. Surg. Pathol. – 1997. – Vol. 21. – P. 669–675.*

14. *EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis // J. Hepatol. – 2010. doi: 10.1016 / j. jhep. 2010.03.001.*

15. *Franchini, M. Hereditary iron overload: update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. Hemochromatosis – a new look at an old disease // Am. J. Hematol. – 2006. – Vol. 81. – P. 202–209.*

16. *Mendler, M. H., Turlin B., Moirand R. et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 117. – P. 1155–1163.*

17. *Tavill, A. S. AASLD Practice Guidelines: Diagnosis and management of hemochromatosis // Hepatology. – 2001. – Vol. 33. – P. 1321–1328.*