



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ  
Кафедра педиатрии ИПО

Зав.кафедрой: д.м.н, проф Таранушенко Т.Е.

Проверил: д.м.н., ассистент Моргун А.В.

Реферат

На тему: «Гемохроматоз»

Выполнила:  
Врач-ординатор Васильева О.Л.

Красноярск, 2019 г.

## Содержание

1. Определение
2. Эпидемиология гемохроматоза
3. Этиология и патогенез
4. Клинические проявления
5. Диагностика
6. Лечение
7. Прогноз
8. Список литературы

## 1. Определение

Гемохроматоз (МКБ 10: E83.1– Нарушения обмена железа) – состояние, характеризующееся избыточным накоплением железа в органах и тканях, что сопровождается:

- появлением свободных ионов железа в плазме крови, внеклеточном пространстве и внутри клеток;
- окислительными повреждениями белков и клеточных структур, ведущими к гибели клеток;
- дегенеративно-дистрофическими изменениями и фиброзной трансформацией вовлеченных в процесс органов и тканей;
- необратимыми нарушениями структуры и функций печени, сердца, поджелудочной железы и других органов эндокринной системы.

## 2. Эпидемиология гемохроматоза

Заболеваемость среди жителей европейского сообщества гемохроматозом составляет от 1:250 человек.

Показатели заболеваемости гемохроматозом среди представителей негроидной расы ниже, чем у людей других этнических групп (0,14:1000 населения); в то же время, например, среди испанцев эти значения выше: 0,27:1000 населения.

Наследственный гемохроматоз встречается с частотой 1,5-3:1000 населения. Самая распространенная форма наследственного гемохроматоза (более 95% всех случаев) опосредована двумя мутациями в гене HFE, локализованном в 6-й хромосоме (гемохроматоз I типа): C282Y и H63D.

В мире гомозиготами по мутациям C282Y и H63D являются 1,9 и 8,1% населения соответственно. Гемохроматоз I типа часто встречается у жителей Северной Европы. Так, примерно 93% населения Ирландии являются гомозиготными по мутации C282Y.

### 3.Этиология и патогенез

Перегрузка железом, вызывающая гемохроматоз, может происходить тремя способами: массивное пероральное потребление железа, повышенная абсорбция железа при нормальном потреблении железа, а также чрезмерное производство или массивное и частое переливание эритроцитов.

#### Классификация

В таблице представлена классификация синдромов перегрузки железом в зависимости от причины его возникновения.

Классификация причин, вызывающих перегрузку железом:

Причины	
Наследственный гемохроматоз, связанный с мутацией HFE:	C282Y/C282Y C282Y/H63D другие HFE мутации
Наследственный гемохроматоз, не связанный с мутацией HFE, обусловленный	Гемоувелином (HJV) Рецептором трансферрина -2 (TfR2) Ферропортом (SLC40A1) Гепсидином (HAMP) Африканской перегрузкой железа
Вторичная перегрузка железом	Железодефицитная анемия Талассемия Сидеробластическая анемия Хроническая гемолитическая анемия Апластическая анемия Недостаточность пируваткиназы Пиридоксин-чувствительная анемия
Синдром парентеральной перегрузки железом	Переливание эритроцитарной массы Введение препаратов железа Длительный гемодиализ
Хронические болезни печени	Порфирии Гепатит С Гепатит В Алкогольная болезнь печени Безалкогольная болезнь печени Портокавальное шунтирование крови

Дисметаболический синдром перегрузки железом	
Другие причины:	Неонатальная перегрузка железа Ацерулоплазминемия Врожденная атрансферринемия

Наследственный гемохроматоз (НГ) – полисистемное заболевание, в основе которого лежат генетически обусловленные нарушения метаболизма железа, приводящие к его избыточному накоплению в организме и токсическому повреждению органов и тканей

В соответствии с установленным генетическим дефектом и характерной клиниколабораторной картиной заболевания выделяют 4 типа наследственного гемохроматоза [3,4,]:

I тип – наследуется по аутосомно-рецессивному механизму, обусловлен мутациями гена HFE, расположенного на 6 хромосоме. Наиболее часто (у 87-90% больных) регистрируется мутация C282Y – замена цистеина на тирозин в 282-ой аминокислоте. Реже встречается мутация H63D – замена цитидина на гуанин в 63-ей аминокислоте [4,10];

II тип – ювенильный гемохроматоз встречается редко, обусловлен мутациями гена HAMP, ответственного за синтез гепсидина. Гепсидин ответственен за уменьшение всасывания железа в кишечнике, ограничение его высвобождения из депо в печени и контроль за поглощением железа ретикулоэндотелиальными клетками. Заболевание манифестирует в возрасте 10-30 лет. Он проявляется выраженной перегрузкой железом и быстро прогрессирующей симптоматикой поражения печени и сердца.

III тип – генетическую основу составляют мутации гена HJV, кодирующего синтез рецептора для трансферрина, который в свою очередь участвует в регуляции выработки гепсидина при перегрузке организма железом.

IV тип – генетическую основу составляют мутации гена SLC40A1, кодирующего синтез транспортного белка ферропортина, осуществляющего трансмембранный перенос железа в энтероцитах. Клинический дебют приходится чаще всего на пожилой возраст. У больных наблюдается накопление железа в ретикулоэндотелиальной системе, значительно повышается уровень ферритина в сыворотке крови. На поздних стадиях повышается коэффициент насыщения трансферрина железом и появляется органная симптоматика — цирроз печени, сахарный диабет, поражение сердца, суставов и др.

У больных гемохроматозом абсорбция железа в кишечнике повышается даже при нормальном содержании этого микроэлемента в пище. Избыточное накопление железа в клетках печени и других внутренних органов ведет к дегенеративным изменениям в них и к фиброзу в сочетании с незначительно выраженной воспалительной реакцией.

Избыточное всасывание железа при гемохроматозе способствует увеличению количества депонируемого железа до 20-60 г. Этот избыток откладывается в основном в паренхиматозных клетках печени, поджелудочной железы и сердца.

Ежегодно при наследственном гемохроматозе в организме больного накапливается 0,5-1,0 г железа. Клиническая симптоматика заболевания возникает после достижения содержания общего железа уровня 20 г.

Концентрация железа в печени (в норме 7-100 мкг на 100 мг сухой массы) у всех больных гемохроматозом превышает 1000 мкг на 100 мг (то есть составляет 1% сухой массы печени). Количество железа в печени и поджелудочной железе увеличивается в 50-100 раз, в сердце - в 5-25 раз, в селезенке, почках и коже - примерно в 5 раз. К сорока годам прогрессирующее повреждение тканей приводит к циррозу печени.

Первоначально железо откладывается в клетках внутренних органов в водорастворимой форме, содержащей 23% железа и белок ферритин. В дальнейшем, по мере прогрессирования заболевания железо накапливается во внутренних органах в виде гранул белка гемосидерина, содержащих 35% железа, окруженных однослойной мембраной. Гемосидерин с трудом мобилизуется, состоит из молекул ферритина и при окрашивании дает положительную реакцию с берлинской лазурью (реакция Перлса).

Повреждение тканей при гемохроматозе происходит в результате избыточного накопления железа. Этот процесс связан с разрывом перегруженных железом лизосом и перекисным окислением липидов субклеточных органелл.

Вторичная или приобретенная перегрузка железом развивается вследствие многократных трансфузий эритроцитарной массы и/или наличия неэффективного эритропоза, характерного для больных с некоторыми формами наследственных гемолитических анемий ( $\beta$ -талассемия, серповидно-клеточная анемия) и миелодиспластическими синдромами. Каждая трансфузия 250 мл эритроцитарной массы, полученная из 420 мл донорской крови, содержит 200 мг железа, которое освобождается макрофагами селезенки и печени и рециркулирует в организме реципиента. Соответственно, после 20 гемотрансфузий содержание железа в организме реципиента увеличивается, по-меньшей мере, вдвое. Избыток железа, не

использованный для нужд эритропоэза, доставляется трансферрином в гепатоциты для длительного хранения. Регулярные гемотрансфузии приводят к переполнению железом емкостей трансферрина и клеток печени и, как результат, появлению в плазме крови NTBI, накоплению железа в органах, не предназначенных для хранения запасов железа, в том числе в сердце, что ведет к развитию токсической кардиомиопатии. Последняя проявляется аритмиями, нарушением сократительной способности сердца и служит основной причиной смерти больных большой  $\beta$ -талассемией, с раннего детства получающих регулярные заместительные трансфузии эритроцитной массы. Другими клиническими последствиями посттрансфузионной перегрузки железом являются развитие фиброза/цирроза печени, сахарного диабета и других эндокринопатий

#### 4. Клинические проявления

В стадийном течении гемохроматоза выделяют бессимптомную перегрузку организма железом, синдром перегрузки железом с ранними неспецифическими проявлениями, и синдром перегрузки железом с клинически выраженным поражением органов-мишеней, сопровождающимся тяжелым нарушением их функции и осложнениями.

Симптомы заболевания зависят от органа, который более всего поражен, однако почти все пациенты жалуются на значительную слабость и быструю утомляемость. Никаких специфических симптомов гемохроматоза не существует. Чаще всего диагноз ставится на стадии заболевания, когда уже пострадали несколько систем. От первых симптомов заболевания до верификации диагноза проходит обычно не менее десяти лет.

У женщин с гемохроматозом симптомы заболевания проявляются в более позднем возрасте, чем у мужчин, из-за менструальной кровопотери, потери «материнского железа» во время беременности и антиоксидантным эффектом эстрогена, и заболевание до наступления климактерического периода клинически ничем себя не проявляет.

Приблизительно у 50% у пациентов с симптомами наследственного гемохроматоза наблюдается сахарный диабет, риск его возникновения значительно возрастает у гетерозигот.

Цирроз печени присутствует у 70% пациентов с гемохроматозом. В этой группе пациентов заметно повышается частота гепатоцеллюлярной карциномы, которая является основной причиной смерти.

В случаях превышения запасов железа в пять раз и более возникает гиперпигментация кожи, которая является результатом осаждения железа и меланина. Цвет кожи грифельно-серый и наиболее выраженная пигментация в подмышечных областях, в паху, наружно половых органах, на старых рубцах и открытых частях, во рту. Возможно наличие пигментации слизистой оболочки и сетчатки глаз.

Поражение суставов при гемохроматозе проявляется в виде артралгии (обычно второго и третьего метакарпофаланговых суставов). Деформации суставов при гемохроматозе обычно не наступает, хотя возможны дегенеративные изменения суставов. У этих пациентов, как правило, в синовиальной жидкости можно найти кристаллы пирофосфата кальция. Для полиартрита при гемохроматозе характерно, что даже после нормализации запасов железа он может по-прежнему прогрессировать.

Отложение железа в волокнах сердечной мышцы и клетках проводящей системы сердца может привести к нарушению ритма сердца и/или

дилатационной кардиомиопатии, с развитием в дальнейшем сердечной недостаточности. В некоторых случаях происходит полная компенсация левожелудочковой недостаточности после нормализации уровня железа в организме.

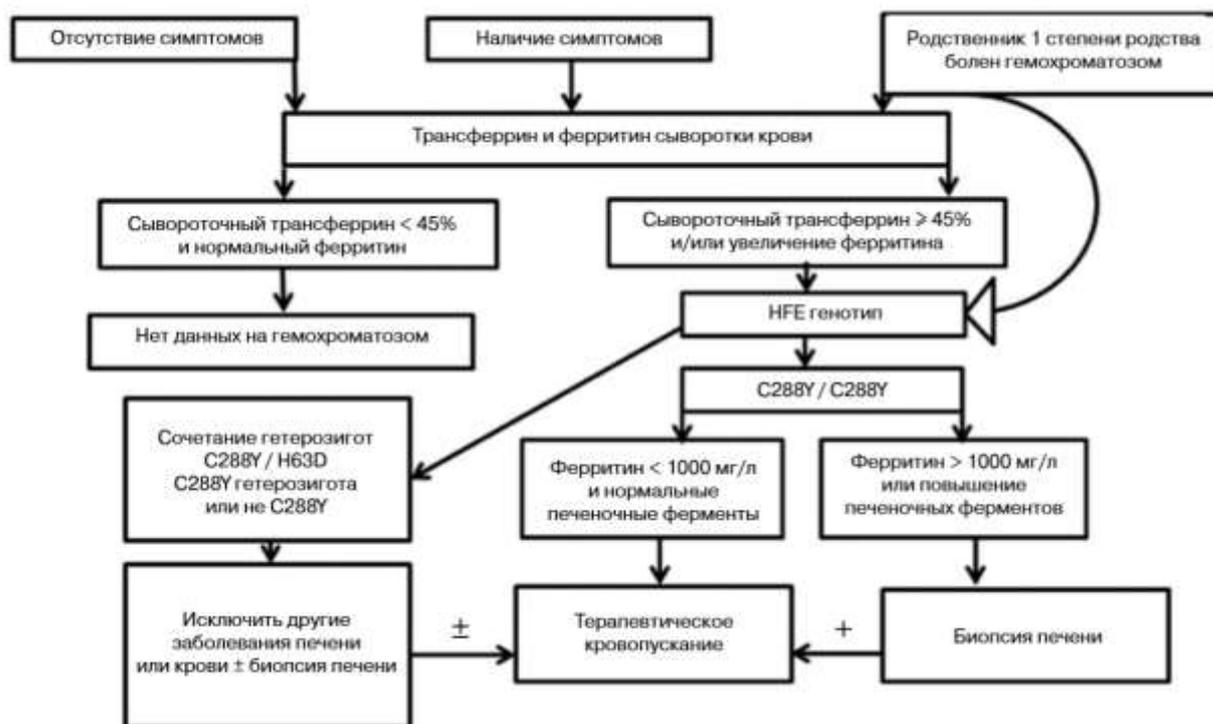
При гемохроматозе возможно развитие гипогонадизма и соответственно импотенции, обусловленного гипоталамической и/или гипофизарной недостаточностью, приводящей к нарушению высвобождения гормона гонадотропина.

Отложение железа в щитовидной железе обычно вызывает гипотиреоз.

Перегрузка железом макрофагов может привести к нарушению фагоцитоза и снижению иммунитета, что приводит к увеличению риска инфицирования от *Listeria*, *Yersinia enterocolitica* и *Vibrio vulnificus*.

## 5. Диагностика

### Алгоритм диагностики гемохроматоза:



**Жалобы и анамнез:** при первичном обследовании больных с подозрением на гемохроматоз рекомендуется обращать внимание на наличие немотивированной слабости, утомляемости, болей в правом подреберье, артралгий, снижение либидо, импотенцию, гиперпигментацию кожи, нарушения ритма сердца, сахарный диабет.

**Физикальное обследование:** рекомендуется проводить осмотр, включающий измерение роста и массы тела, оценку состояния кожных покровов и костно-суставной системы; выявление гепатоспленомегалии, признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной системы.

Диагностика перегрузки железом базируется на следующих шагах:

Определение уровня сывороточного ТРФ и ОЖСС, если у пациентов сывороточный трансферрин < 45% и нормальный уровень ферритина, то диагностический поиск должен быть прекращен, данных за гемохроматоз нет. В тех случаях, когда сывороточный трансферрин ≥ 45% и/или увеличен уровень ферритина в сыворотке крови, то продолжается диагностический поиск.

Следующим шагом диагностических мероприятий является генетическое исследование – определение HFE генотипа. При выявлении гомозиготы (C288Y/C288Y) диагноз наследственного гемохроматоза подтвержден.

Затем для верификации диагноза и определения тактики ведения пациента необходимо оценить уровень активности аминотрансфераз и концентрации ферритина в сыворотке крови (<1000 мг/л и/или >1000 мг/л), и в зависимости от этих показателей принимается решение о терапевтической тактике и необходимости проведения пункционной биопсии печени (см. схему).

У пациентов при сочетании гетерозигот C288Y/H63D, а также C288Y гетерозигот или не C288Y – необходимо тщательное исключение других заболеваний печени или крови (при необходимости проведение пункционной биопсии печени) и затем принимается решение о лечебных кровопусканиях.

Наиболее информативным методом диагностики перегрузки железом служит биопсия печени с последующими морфологическим и гистохимическим (окраска по Перльсу) исследованиями, а также биохимическим анализом концентрации железа в ткани печени (Liver Iron Content, LIC). В норме LIC составляет 0,17–1,8 мг/г сухого веса печени, при гемохроматозе может превышать 15 мг/г, что ассоциируется с высоким риском поражения сердца и смерти от прогрессирующего фиброза печени.

Современным информативным и неинвазивным методом диагностики перегрузки железом является МРТ печени и сердца в T2-взвешенном режиме, который позволяет выявить накопление железа в этих органах на доклинической стадии.

## 6.Лечение

1. Диета. Нет достоверных доказательств того, что те или иные диеты влияют на прогрессирование гемохроматоза. Однако некоторые авторы считают, что больным наследственным гемохроматозом показана диета с исключением чая и цитрусовых, которые, по их мнению, способствуют накоплению железа. Безусловно, больным гемохроматозом должен быть строго запрещен алкоголь, который является основным гепатотоксичным веществом. Кроме того, было доказано, что этанол снижает синтез гепсидина.

2.Хелаторы – лекарственные препараты, обладающие способностью связывать и выводить из организма избыточное железо.

К хелаторам железа, зарегистрированным в РФ, относится деферазирокс (Эксиджад, Джадену). Представляет собой комплексообразующий тройной лиганд, обладающий высоким сродством к  $Fe^{3+}$  и связывающий его в соотношении 2:1. Препарат усиливает экскрецию железа преимущественно с калом.

Деферазирокс, может использоваться у детей старше 2 лет. Начальная доза деферазирокса у детей составляет 20 мг/кг/сут внутрь. При необходимости доза может быть постепенно (с шагом 5 мг/кг/сут) повышена до максимальной, составляющей 40 мг/кг/сут.

Препарат хорошо абсорбируется при приеме внутрь. Таблетка растворяется в воде (или яблочном соке) и принимается в виде напитка 1 раз в день.

Препарат позволяет выводить избыток железа не только из плазмы, но и из паренхимы органов, в т. ч. из сердца. Эффективность хелации составляет 28% при широком диапазоне доз и уровней нагрузки железа. Метаболизм деферазирокса происходит в печени, а его метаболиты выводятся преимущественно с калом (84% дозы).

Пациентам при достижении целевой концентрации СФ (обычно 500–1 000 мкг/л) необходимо предусмотреть постепенное снижение дозы препарата, чтобы обеспечить поддержание концентрации СФ в этом целевом диапазоне. Если концентрации СФ остается существенно ниже 500 мкг/л, рекомендуется прекратить лечение препаратом.

Деферазирокс обладает хорошей переносимостью. Нежелательные явления, возникающие во время проведения лечения, как правило, легкой и средней тяжести. Деферазирокс противопоказан больным с почечной недостаточностью или серьезными почечными нарушениями.

При использовании Деферазирокса у детей необходимо помнить о дозозависимых осложнениях. Проблемы со слухом у младших детей с относительно низкой нагрузкой железа могут возникать чувствительные

нервные нарушения по отношению высокочастотных звуков, шум в ушах и глухота. Токсические влияния на глаза: симптоматика может состоять из ночной слепоты, нарушений цветового видения, визуальных полей и снижения остроты зрения. Замедление роста может возникать при введении слишком больших доз ( $> 40$  мг/кг). Скорость роста быстро восстанавливается при снижении дозы до стандартной возрастной – менее 40 мг/кг/сут. Можно наблюдать рахитоподобные костные поражения, наряду с изменениями метафизов, что приводит к укорочению туловища.

Мониторинг показателей, отражающих степень перегрузки железом:

- креатинин сыворотки – дважды до начала терапии деферазироксом и далее ежемесячно;
- содержание белка в моче (общий анализ мочи) – ежемесячно;
- активность АЛТ, АСТ – ежемесячно;
- контроль зрения и слуха – до начала хелаторной терапии и далее ежегодно;
- рост и масса тела – ежегодно у пациентов до 18 лет.

Мониторинг содержания железа в печени и сердце проводится с помощью МРТ в режиме T2\* с частотой 1 раз в год у больных с умеренной и тяжелой перегрузкой железа.

По показаниям проводятся исследование костного мозга и биопсия печени с последующими морфологическими и гистохимическими исследованиями, а также количественным анализом содержания железа в ткани печени (при тяжелой перегрузке железом – ежегодно).

3.Терапией выбора при первичном гемохроматозе у взрослых пациентов является кровопускание. Уменьшая количество эритроцитов, которые являются основным мобилизатором железа в организме, тем самым уменьшается и сводится к минимуму токсическое действие железа.

Рекомендовано проведение кровопусканий по 500 мл 1 или 2 раза в неделю до достижения целевого уровня ферритина 50–100 мкг/л, и затем данный уровень ферритина необходимо поддерживать пожизненно.

В настоящее время разрабатываются такие методы терапии, как мини-гепсидин, агонист BMP6 и антагонист Tmprss6, которые, возможно, будут доступны по стоимости терапии, не будут иметь серьезных побочных эффектов и будут использоваться для терапии наследственного гемохроматоза.

## 7. Прогноз

Прогноз гемохроматоза благоприятный у тех пациентов, которым мероприятия по выведению избытка железа из организма были начаты до начала формирования цирроза печени и других осложнений гемохроматоза, что возможно при ранней диагностике заболевания.

Средняя продолжительность жизни больных (без признаков фиброза и цирроза печени), которые лечились кровопусканием, значительно выше, чем у пациентов, которым кровопускание не проводилось.

Прогноз без лечения неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни пациентов после установления диагноза при отсутствии лечения не превышает 4-5 лет. Причиной гибели могут быть печеночная или диабетическая кома, острое кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, сердечная недостаточность.

Основными причинами смертности больных гемохроматозом являются цирроз печени (32%) и гепатоцеллюлярная карцинома (23,1%).

## 8.Список используемой литературы:

- Н.Б. Волошина, М.Ф. Осипенко, Н.В. Литвинова, А.Н. Волошин.  
Гемохроматоз – современное состояние проблемы. Терапевтический архив .  
2018; 03: 107-112
- Национальные клинические рекомендации. Перегрузка железом: диагностика и лечение. / Национальное гематологическое общество, 2018 – 14 с.
- Красильникова М.В.. "Хелаторная терапия у детей" Медицинский совет, № 1, 2016, pp. 123-127.
- Еремина Е.Ю.. "Гемохроматоз" Практическая медицина, no. 7 (92), 2015, pp. 40-44.
- Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии // Клиническая онкогематология – 2015. – №4. – С.355-361
- Rombout-Sestrienkova E, van Kraaij MGJ, Koek GH. How we manage patients with hereditary haemochromatosis. British Journal of Haematology. 2016; 175(5): 759-770.
- Государственный реестр лекарственных средств. Деферазирокс.