

# Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени

С. Н. Мехтиев<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Мехтиева, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Резюме.** Статья посвящена вопросам терапии синдрома перегрузки железом (СПЖ) при хронических заболеваниях печени (ХЗП). Рассмотрены роль железа и его метаболизм в организме человека, механизмы и диагностика СПЖ у пациента с ХЗП, особенности клинических проявлений нарушений обмена железа и способы лечения СПЖ.

**Ключевые слова:** синдром перегрузки железом, неалкогольная жировая болезнь печени, хронические заболевания печени.

**Abstract.** The article is dedicated to the issues of therapy of iron overload syndrome (IOS) in chronic hepatic diseases (CHD). Role of iron and its metabolism in human organism were considered, as well as the mechanisms and diagnostics of IOS in a patient with CHD, features of clinical manifestations of iron metabolism disorders and methods of IOS treatment.

**Keywords:** iron overload syndrome, non-alcoholic fat hepatic disease, chronic hepatic diseases.

**Н**а сегодняшний день синдром перегрузки железом (СПЖ) при хронических заболеваниях печени (ХЗП) недостаточно полно освещен в литературе и малоизвестен 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 третьего пациента (в 20–30% случаев). Нередко при этом, по данным некоторых авторов, у 36,7% больных ХЗП обнаруживаются мутантные гены в гетерозиготном состоянии (C282/N, H63D/N), которые сами по себе не приводят к развитию НГ, однако при возникновении пато-

логии 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 мочевая кислота (МК), церулоплазмин, супероксиддисмутаза, ферритин, трансферрин.

У человека в норме содержится около 3–4 г железа (40–50 мг Fe/kg). 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.

<sup>1</sup> Контактная информация:  
clini-expert@mail.ru

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).

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 энтероцит специальными транспортерами 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 T-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 энтероцита, а также из клеток печени, макрофагов селезенки, костного мозга осуществляется единственным белком-переносчиком — ферропортином. В 2001 г. 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 — ИЛ-6 и ФНО-α. На сегодняшний день известно, что именно гепсидин, уровень которого повышается при воспалении, а также опухолевом

Вещества, влияющие на всасывание железа

Таблица 1

| 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 |

Основные причины развития СПЖ

Таблица 2

| Наследственный гемохроматоз   | Приобретенный СПЖ  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Обусловленный мутацией гена HFE — тип 1 (C282Y, C282Y/H63D)</li> <li>• Не обусловленный мутацией гена HFE («минорные» мутации):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Ювенильный гемохроматоз — тип 2</li> <li>Мутации TFR2 — тип 3</li> <li>Мутации гена ферропортина — тип 4</li> <li>Мутации гена ферритина — тип 5</li> <li>Гемохроматоз Соломоновых островов — тип 6</li> <li>Ацерулоплазминемия</li> <li>Наследственная атрансферринемия</li> <li>Неонатальный СПЖ</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Гемолитические анемии</li> <li>Гемотрансфузии и парентеральное введение препаратов железа</li> <li>Избыточное употребление железа</li> <li>Дисметаболический СПЖ при НЖБП</li> <li>Гепатит С и В</li> <li>Алкогольная болезнь печени</li> <li>Поздняя кожная порфирия</li> <li>СПЖ при портокавальном шунтировании крови</li> </ul> |

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 энтероцитах, 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 энтероцитов 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 — гефестина и церулоплазмينا. 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 тща-

тельно 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 (sideroахрестические анемии, талассемия, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, микросфероцитоз, дефицит витамина B<sub>12</sub>);
- 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).

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 тканях, не являющихся таковыми, происходит усиление образования кол-

лагена 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, церулоплазмينا);
- портальная гипертензия, синдром гиперспленизма, портокавальное шунтирование крови, приводящие к перераспределению железа (накоплению в клетках печени, селезенки);
- экзогенная перегрузка железом (бесконтрольное применение препаратов железа, витаминов С, В<sub>12</sub>, 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 вариабельны. Могут наблюдаться проявления стеатоза или цирроза печени, меланодермия, гипогонадизм, дисфункция надпочечников, гипотиреоз, артропатия, сахарный диабет 2-го типа, гиперурикемия [5, 13, 18, 29].

### 2. Лабораторные маркеры СПЖ

Показатели клинического анализа крови при СПЖ не являются специфичными, гемоглобин, эритроциты, цвето-

вой показатель могут быть даже снижены (например, при гемолитической анемии, талассемии). При НГ, а также СПЖ, связанном с ХЗП, нередко обнаруживается 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 СЖ/ОЖСС × 100 или СЖ/трансферрин × 3,9).

*Рекомендации Европейского общества по изучению заболеваний печени (European association for the study of the liver, EASL) по лабораторной диагностике СПЖ, 2010 [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 повышенные ферритина сочетается с нормальными показателями НТЖ. В ряде случаев требуется учитывать, что повышение НТЖ может быть «ложным» при печеночно-клеточной недостаточности 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:

- НЛА-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 минор-

ных мутаций в генах HAMP, HJV, SLC40A1, TFR2, не связанных с HFE.

*Рекомендации EASL по генетическому тестированию, 2010 [26]:*

- HFE-тестирование должно проводиться всем пациентам с ХЗП неуточненной этиологии, у которых выявлено увеличение насыщения трансферрином более 45% (1С).
- HFE-тестирование следует проводить лицам с кожной порфирией (1В), ГЦК (2С), хондрокальцинозом (2С), сахарным диабетом (СД) I типа (2С).
- Диагноз HFE-гемохроматоза не должен базироваться только на гомозиготности по C282Y, но также требует наличия повышения запасов железа в организме (1В).
- 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 (1С)

### 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 [26]:*

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

### 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 и Y. Deugnier, которые предложили термин «дисметаболический синдром перегрузки железом» (ДСПЖ, Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS)) [25]. В 1999 г. M. Mendler и соавт. доказали наличие СПЖ у пациентов с ИР и метаболическим синдромом (Insulin resistance hepatic iron overload syndrom (IR-ННО)) [32]. Был описан «железный фенотип» синдрома ИР. В 2008 г. A. Riva и соавт. предложили критерии синдрома DIOS/IR-ННО [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 раза [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, что 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 воз-

никает 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 (ФНО, 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 вышеперечисленных 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 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 вклю-

чении 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 двух 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)).

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

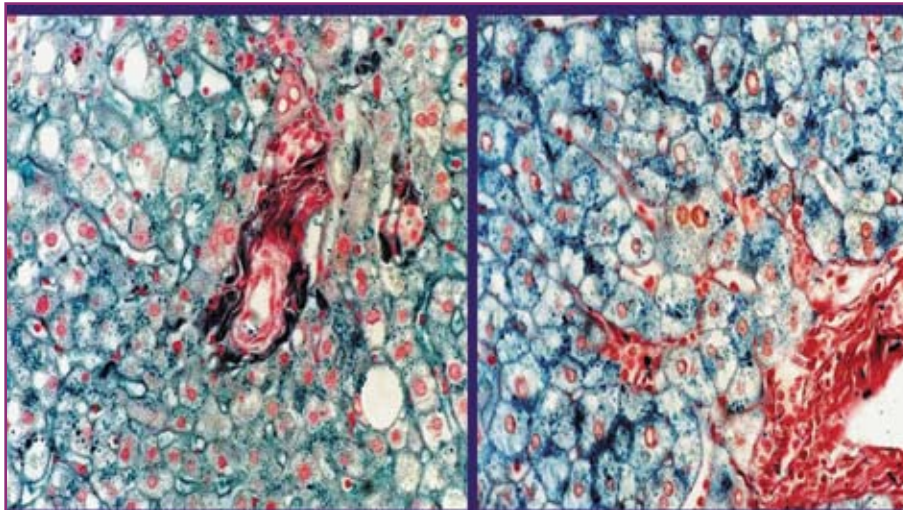
### Лечение СПЖ при ХЗП

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  $\leq 50$  мкг/л и НТЖ  $\leq 30\%$ , использование антиоксидантов.

Согласно клиническим рекомендациям Европейских обществ по изучению заболеваний печени, ожирения и диа-



Легкая степень накопления  $Fe^{3+}$  в гепатоцитах и портальной зоне ацинуса

Умеренная степень накопления  $Fe^{3+}$  в гепатоцитах и макрофагах

Рис. 1. Признаки СПЖ при гистологическом исследовании печени пациента с НЖБП [21]

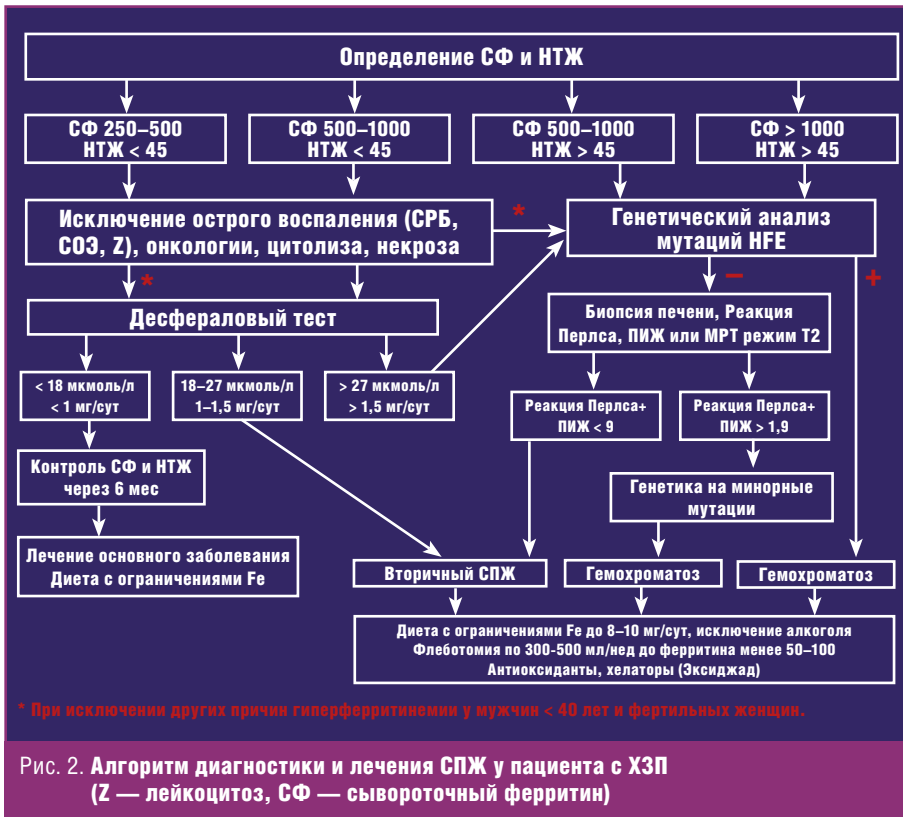


Рис. 2. Алгоритм диагностики и лечения СПЖ у пациента с ХЗП (Z — лейкоцитоз, СФ — сывороточный ферритин)

бета (EASL, Европейского общества изучения диабета (European association for the study of diabetes, EASD), Европейского общества изучения ожирения (European Association for the Study of Obesity, EASO)), проведение флеботомии с целью уменьшения запасов железа почти до уровня железodefицита 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 фиброза печени 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 (дефералокс (Эксиджад), менее предпочтителен дефероксамин (Десферал)).

Однако высокая стоимость препаратов и возможные побочные эффекты (диспептические расстройства, нарушение функций почек, печени, зрения, слуха и др.) ограничивают их применение.

В терапию СПЖ всем больным целесообразно включать антиоксиданты. Для этого могут применяться препараты янтарной кислоты, урсодезоксихолевая кислота (Урдокса), глицирризиновая кислота, липоевая кислота, адemetионин [5, 9].

Так, например, установлено, что антиоксидантный эффект янтарной кислоты 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 ксантинооксидазы, что приводит к снижению продукции высокоактивных форм кислорода [9].

Глицирризиновая кислота как антиоксидант способна 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 клеток Купфера 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]. В исследовании J. Holoman и соавт. [38] продемонстрировано, что на фоне применения УДХК снижалась сывороточная концентрация N-терминального пептида коллагена III типа и матриксных металлопротеиназ и одновременно повышался уровень их тканевых ингибиторов, что клинически выражается в замедлении развития фиброза.

По последним данным [39], прием УДХК в больших дозах значительно снижает концентрацию сывороточных маркеров фиброза у больных неалкогольным стеатогепатитом. В рандомизированное двойное слепое исследование 2009 г. было включено 126 пациентов с НАСГ (АлАТ > 50 МЕ/л), которые в течение 12 мес получали высокие дозы УДХК (30 мг/кг/сут) либо плацебо. Целью исследования было оценить эффективность и безопасность высоких доз УДХК. Через 12 мес уровень АлАТ снизился в группе, принимающей УДХК (p < 0,001), каких-либо значительных побочных эффектов не отмечено.



Цитопротективное действие УДХК на клетки билиарного эпителия связано с предотвращением выхода цитохрома С из митохондрий, что приводит к уменьшению апоптоза холангиоцитов и каспаз. Иммуномодулирующий эффект УДХК ассоциирован с уменьшением экспрессии молекул HLA (Human Leucocyte Antigen) I и II классов на клетках билиарного эпителия и снижением выброса провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 2, 6, ФНО- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ ). УДХК обладает также литолитическим, холеретическим действием.

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 гиперферритинемии 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 гиперферритинемией 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.

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 (глицирризиновая кислота, янтарная кислота, УДХК (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. ■

#### Литература

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. Бозуи 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-Зинич Л. В., Шупрович А. А., Лубянова И. П. Дисметаболический синдром перегрузки железом у больных сахарным диабетом 2-го 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 железозодефицит. 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. Еремича Е. Ю. Гемохроматоз в практике клинициста // *Медицинский альманах*. 2015. № 1 (36). С. 74–78.
9. Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В. Ремасол: механизмы действия и применение в клинической практике // *Архив внутренней медицины*. 2016. № 2 (28). С. 16–21.
10. Инатова О. М. Фосфогливи: 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. М., 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. Клярятская 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., Немерещина О. Н. и др. Железо и ожирение: потерявший 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-го 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., Стуков 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. Федосына 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., Wjfredo 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., Ratzju 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.
38. Holman J. et al. Serum markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Correlation to morphology and effect of therapy // *J. Hepatol*. 2000. N 32. P. 210.
39. Ratzju V. Presentation title: A multicentric, double-blind, randomized placebo-controlled trial of high dose ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Abstract T1013.