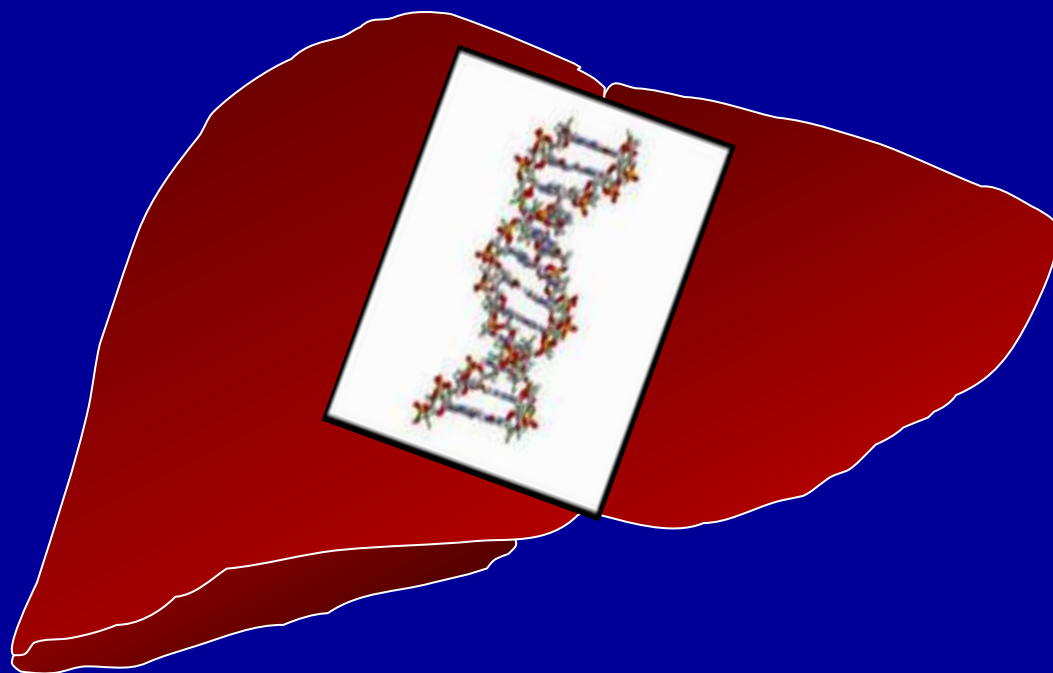


Генетические заболевания печени в практике врача





- Слова французского ученого Жана Доссе, лауреата Нобелевской премии за открытие главного локуса гистосовместимости человека (HLA), о том, что, «чтобы предупредить болезнь, ее нужно предвидеть», сейчас актуальны как никогда.

**Генетические
заболевания
печени**

```
graph TD; A[Генетические заболевания печени] --> B[Первичная печеночная манифестация]; A --> C[Первичная внепеченочная манифестация];
```

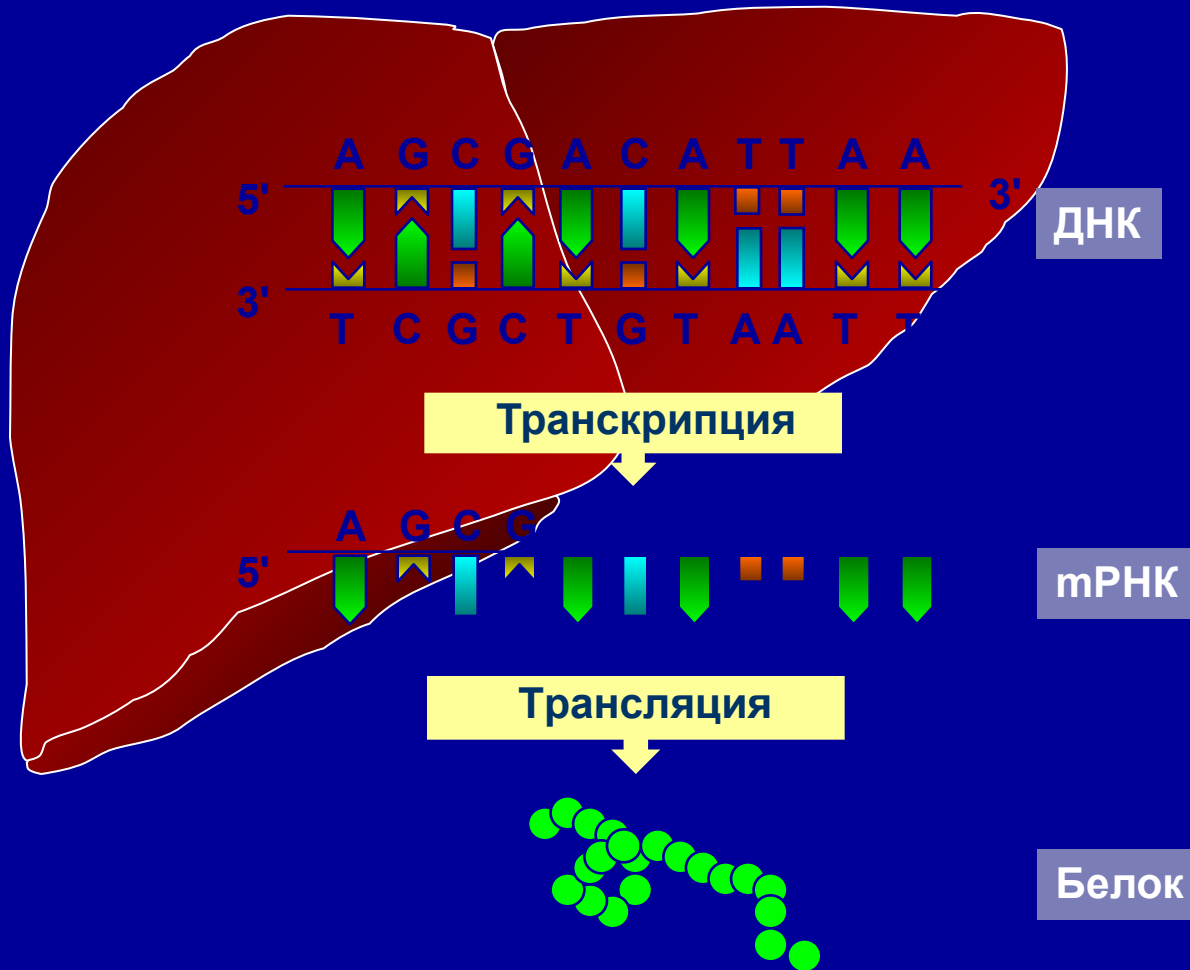
**Первичная
печеночная
манифестация**

**Первичная
внепеченочная
манифестация**

Генетические заболевания печени с первичной печеночной манифестацией

- Болезнь Вильсона
- Наследственный гемохроматоз
- Дефицит α 1-антитрипсина
- Кистозный фиброз
- Прогрессирующий наследственный внутрипеченочный синдром холестаза (дефект транспорта желчных кислот)
- Синдром Аладжиля (уменьшение числа и дисплазия внутрипеченочных протоков) в сочетании с другими аномалиями со стороны сердца, глаз, позвоночника, а также характерные особенности строения лицевого черепа и признаки внутриутробной гипотрофии. Диагностика основывается на констатации сочетания данных гистологического исследования биоптата печени и не менее трех аномалий или пороков развития других органов)
- Синдром Криглера-Найяра, тип 1 и 2 (дефицит УДФГТ) - семейная негемолитическая желтуха
- Наследственная тирозинемия , тип 1
- Болезни накопления гликогена , тип I, III, IV
- Болезни накопления липидов – липоидозы (Болезнь Гоше, Болезнь Тея-Сакса – Шаффера, Болезнь Нимана-Пика)
- Кожная порфирия (нарушение биосинтеза гема, приводящее к избыточному накоплению в организме порфиринов и их предшественников, а именно, порфобилиногена (ПБГ) и δ -аминолевулиновой кислоты (АЛК))
- Наследственная непереносимость фруктозы, галактоземия.

Этиология: синтетические аномалии в печени.



Методы диагностики

- основные методы диагностики хромосомных болезней – (цитогенетический анализ),
- методы диагностики генных болезней (молекулярно–генетический анализ)

Болезни накопления

- **Болезнь Вильсона**
- **Наследственный гемохроматоз**
- **Дефицит α 1-антитрипсина**
- **Гликогенозы**

*При уточнении генеза заболеваний печени у молодых пациентов
следует исключать болезни накопления !*

Пациент С. 26 лет

- Жалобы: на незначительную слабость, повышение t до 37,1-37,2 С° в вечерние часы.

Пациент С. 26 лет

- Анамнез: болен в течение года, когда обратил внимание на слабость, недомогание, повышение t до субфебрильных цифр.
При биохимическом исследовании крови: билирубин 23,6 мкмоль/л (N до 20), АЛТ- 89 ед/л, АСТ- 63 ед/л (N=35ед/л).
Обследование в госпитале ФСБ: АЛТ 69 ед/л, АСТ-115 ед/л, ГГТП-92 ед/л. При ЭГДС- единичные эрозии в желудке. Назначено: ранитидин, метронидазол, альмагель. Лечение без значительного эффекта.
Далее обследование в институте Вишневского: маркеры вирусного гепатита отрицательные, КТ: признаки портальной гипертензии и очагового процесса в печени

Пациент С .26 лет

- Предварительный диагноз?
- Рекомендуемое обследование?

Болезнь Вильсона- Коновалова

- Аутосомно-рецессивный тип наследования
- Токсическое накопление меди
- Частота: 1:30.000; частота аллелей 1:90
- Мутация гена АТР7В (ОМIM 277900) - аналогия с АТР7А (болезнь Менкеса)
- Ген расположен в хромосоме 13q14.3-q21.1
- > 400 описанных мутаций

Обмен Cu^{++} в организме

- Cu^{++} транспортируется в эпителий проксимальной части тонкой кишки, часть (40-75%) остается в клетке и экскретируется с фекалиями при десквамации эпителия.
- 25-60% абсорбированной Cu^{++} транспортируется с белком переносчиком по воротной вене в печень, где 90% ее депонируется.
- Cu^{++} включается в церулоплазмин в аппарате Гольджи при участии гена БВ. Лизосомы экскретируют 80% всей Cu^{++}

Патогенез болезни Вильсона

- Снижение экскреции Cu^{++} с желчью из гепатоцита, обусловленное дефицитом или полным отсутствием продукта гена БВ, который определяет транспорт Cu^{++} в аппарат Гольджи и последующее выделение Cu^{++} с желчью из лизосом.
- Нарушение включения Cu^{++} в апоцеруллоплазм (низкое содержание ЦПЛ в крови)

Токсическое влияние меди в печени

- Продукция свободных радикалов ↑
- Токсическое влияние на лизосомы
- Токсическое влияние на митохондрии
- Пероксидация липидов
- Ингибирование синтеза протеинов
- Снижение концентрации антиоксидантов

Механизмы токсического действия Cu^{++}

- Cu^{++} - прооксидант катализирует образование свободных радикалов и запускает процесс ПОЛ:
- - нарушается функция плазматических мембран, снижается содержание антиоксидантов (глутатиона и токоферола) - некроз гепатоцитов.
- - малоновый диальдегид стимулирует синтез коллагена - фиброз

Проявления болезни Вильсона

- **Манифестация**
- **Симптомы**
- **Печень.** Стеатоз печени, фиброз, цирроз с портальной гипертензией, хронический активный гепатит, фульминантная печеночная н-ть
- **Неврология.** Брадикинезия, ригидность, тремор, атаксия, дискинезия, дизартрия, слюнотечение, гипомимия
- **Психиатрия.** Изменение поведения, снижение работоспособности и способности к обучению, у 30% синдром шизофрении, маниакально-депрессивный психоз, классический невроз, у 6% эпилепсия.
- **Офтальмология.** Кольцо Кайзера-Флейшера, катаракта «подсолнечник»
- **Гематология.** Гемолиз, коагулопатия, лейкопения, тромбоцитопения
- **Почки.** Дефект канальцев, кальциноз, нефролитиаз
- **Сердечно-сосудистая система.** Кардиомиопатия, аритмия, автономная дисфункция, тяжелая гипотония.
- **Скелетно-мышечная система.** Остеомаляция, остеопороз, дегенерация хряща
- **ЖКТ.** Холелитиаз, панкреатит, спонтанный бактериальный перитонит
- **Эндокринология.** Аменорея, менорея, отставание в созревании, гинекомастия
- **Дерматология.** Голубые лунки, гиперпигментация, акантозис nigricans

Клинические проявления болезни Вильсона

- **Дети 4-5 лет**
печеночная манифестация (у 42% больных).
- **20-30 лет**
 - **Нейропсихическая манифестация**
(неврологические проявления у 34% больных,
психические проявления у 10% больных)
 - **Нейропсихическая + печеночная манифестация**
 - **Печеночная манифестация**
 - **Гематологическая манифестация у 15%**

Формы поражения печени при болезни Вильсона.

- **Острый гепатит - 25%** (маска – инфекционный гепатит: желтуха, астения, анорексия. Сохраняется изменение печеночных ферментов после выздоровления. Наличие Кумбс-отрицательной гемолитической анемии и низкий уровень мочевой кислоты - подозрение на БВ).
- **Хронический гепатит-** наиболее частая форма поражения у подростков и молодых больных. Подозрение на БВ: при наличии неврологической или психической симптоматики, или Кумбс-отрицательной гемолитической анемии, семейного анамнеза. У 50% определяется кольца Кайзера-Флейшера

Формы поражения печени при болезни Вильсона (продолжение)

- **Цирроз печени** — протекает бессимптомно или малосимптомно. Выявляется у всех больных с неврологическими проявлениями
- **Фульминантная печеночная недостаточность**- представляет собой редкую форму. Развивается у подростков и молодых пациентов. Заканчивается летальным исходом. Характерно наличие Кумбс-отрицательной гемолитической анемии, вследствие массивного высвобождения Cu^{++} из печени. Эффективный способ лечения - трансплантация печени.

Подозрение на Болезнь Вильсона.

- **Возраст менее 40 лет при наличии:**
 - **необъяснимых расстройств ЦНС + признаков или симптомов поражения печени; или**
 - **необъяснимого повышения трансаминаз; или**
 - **необъяснимой Кумбс отрицательной приобретенной гемолитической анемии при наличии поражения печени; или**
 - **необъяснимого цирроза печени;**
- наличие родственников с болезнью Вильсона Коновалова**

Скрининг на наличие Болезни Вильсона

- концентрация церулоплазмина в сыворотке крови < 20 мг/дл.
(норма = 20 -40 мг/дл.)
- кольцо Кайзера-Флейшера

Диагностика б-ни Вильсона

- Осмотр в щелевой лампе (кольцо Кайзера Флейшера)
- Церулоплазмин в сыворотке крови < 20 мг/дл
- Медь в моче > 3 -кратное повышение экскреции меди с мочой
- Пенициламиновый тест > 15 -кратное повышение выделения меди с мочой
- Содержание меди в печени > 250 $\mu\text{g/g}$ сухого веса
- Генетическое исследование

Подтверждение Болезни Вильсона

- Суточная экскреция Cu^{++} с мочой >100 мкг/сутки
- Биопсия печени с определением Cu^{++} в ткани печени – 250-3000 мкг/г сухого веса (норма = 15-55 мкг/г)
- Исследование с радиоактивной Cu^{64} или Cu^{67} (У здоровых 2 пика концентрации через 1-2 и 48 часов . У больных БВ нет второго пика)

Кольцо Кайзера Флейшера



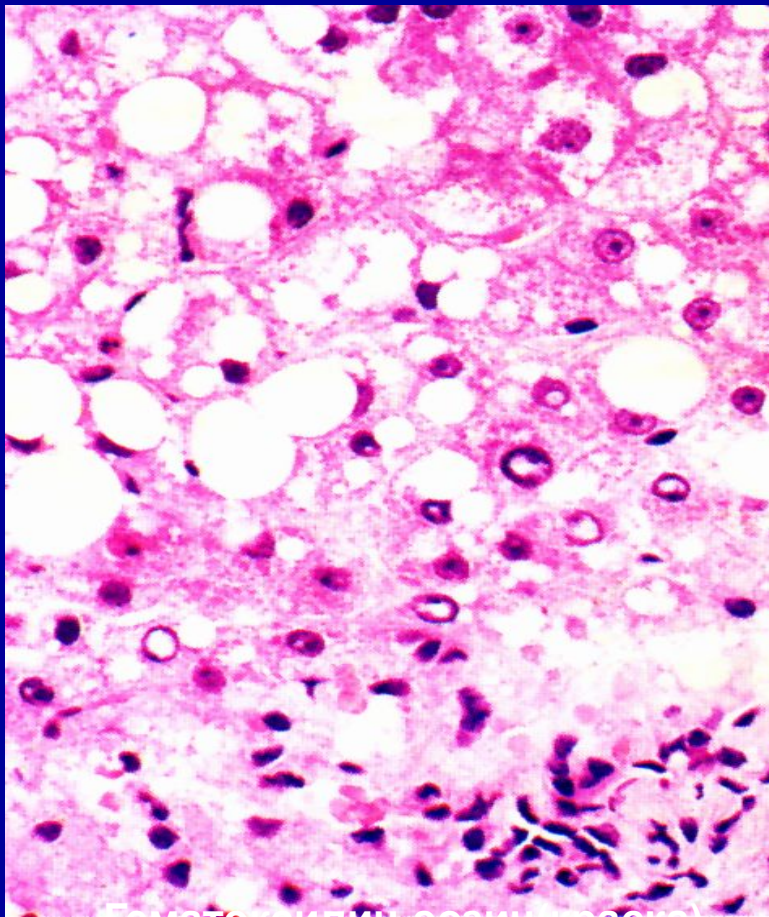
Кольцо Кайзера Флешнера



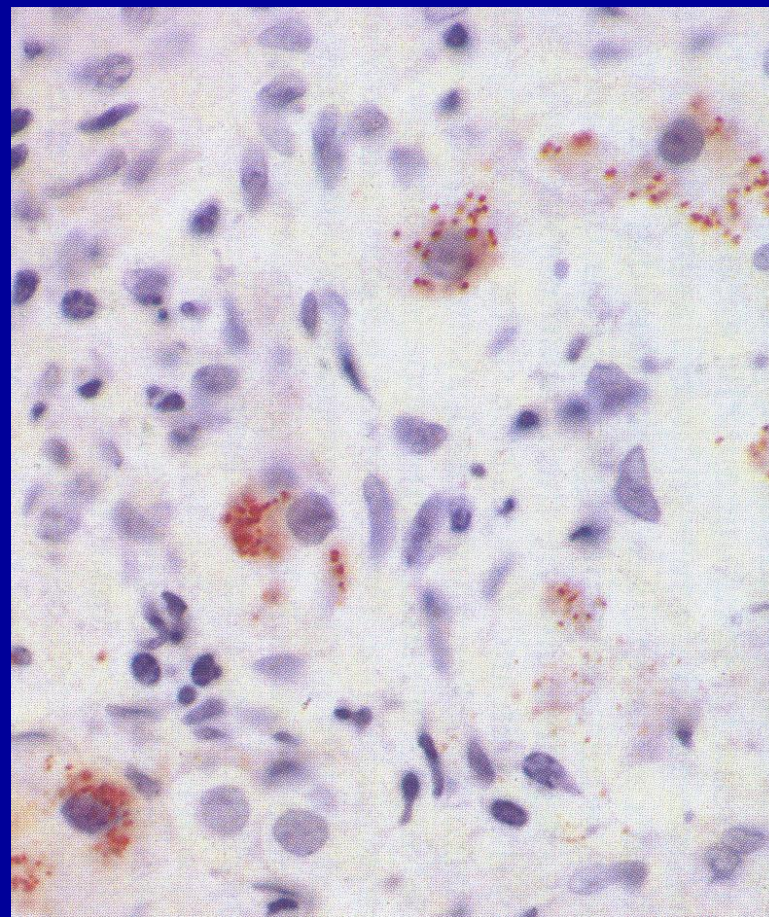
Катаракта «подсолнечник»



Болезнь Вильсона : гистология печени



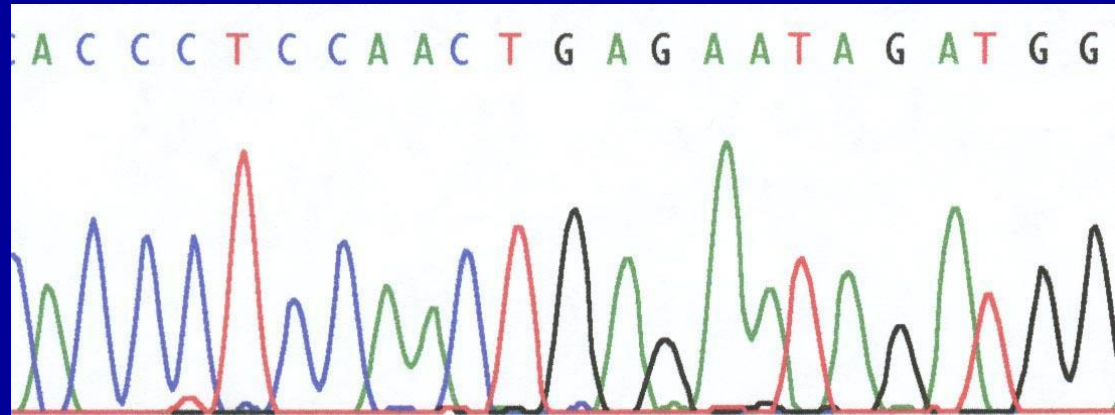
Гематоксилин-эозин(краска)



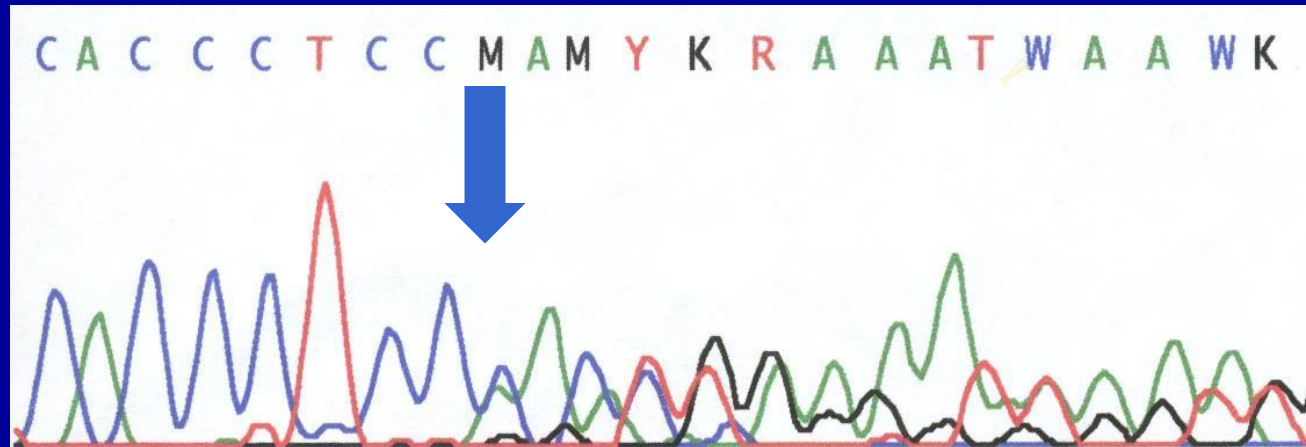
Роданин (окраска)

Генетическое исследование при б-ни Вильсона

норма



c.778_779insC



(Insertion of the Cytosine Base Following Nucleotide 778 in the ATP7B Gene 778_779insC)

Лечение Болезни Вильсона

- Диета (исключение из рациона продуктов с высоким содержанием Си: необработанная пшеница, бобы, горох, фасоль, моллюски, шоколад, печень, почки).
- Деионизированная или дистиллированная вода (если много Си в воде)
- Д- пеницилламин (купренил) – средство выбора и "золотой стандарт" в лечении БВ
- Трансплантация печени

Б-нь Вильсона: Медикаментозная терапия

Лекарство

Дозы

- ▶ Д-Пеницилламин 1.0 – 1.5 г/день
(взрослые)
20 мг/кг/день (дети)
- ▶ Триентин 1.0 – 1.8
г/день
- ▶ Цинк 150 мг/день

Д-пеницилламин (купренил) – золотой стандарт лечения б-ни Вильсона

- **1 этап- начальная доза 250-500 мг 1-2 раза в сутки, затем увеличивают дозу каждые 7 дней на 250 мг до 1-2 г/сутки под контролем экскреции Си с мочой до 2000-5000 мкг/сутки . Контроль клинического анализа крови и мочи каждые 2 недели в первые 2 месяца, затем ежемесячно в течение 6 мес.**
- **2 этап- поддерживающая доза 0,75-1,25 г/сутки (экскреция Си с мочой уменьшается до 500-1000мкг/сутки)**

Побочные эффекты Д-пенициллина (ранние : 1-ый месяц лечения)

- Ухудшение неврологической симптоматики (Си уходит из депо печени и ее концентрация повышается в печени). Коррекция лечения: снизить дозу препарата до 250 мг и постепенно повышать ее или заменить на другой медьхелатирующий препарат.
- Реакция гиперчувствительности (лихорадка, кожный зуд, лимфаденопатия). Временная отмена препарата и возобновление в дозе 250 мг/сут в комбинации с преднизолоном 20-30 мг /сут. В течение месяца дозу Д-пенициллина увеличивают, а преднизолон отменяют

Побочные эффекты Д-пенициллина (поздние)

- **Кожные изменения : пенициллиновая дерматопатия, пемфигус (группа различных по своей природе заболеваний, для которых характерно образование на невоспалённой коже или слизистых оболочках пузырей; то же, что пузырьчатка) , *acantosis nigricans*.**
- **Синдромы сходные с аутоиммунными заболеваниями: синдром Гудпасчера, системной красной волчанкой, миастенией, протеинурия > 1 г/сут. Коррекция лечения: отмена Д-пенициллина и назначение триентина в дозе 1-2 г в сутки в 3 приема)**



acanthosis nigricans

- (чёрный акантоз, дистрофия кожи пигментно-сосочковая)

Другие лекарственные препараты для лечения Болезни Вильсона

- **Триентин**- альтернативный медьхелатирующий препарат. Используется с 1969 года у пациентов интолерантных к Д-пеницилламину. Доза 1-2 г в сутки разделенные на 3 приема натоцак. Побочный эффект- сидеробластная анемия.
- **Сульфат или ацетат цинка (цинктерал)**. Препятствует абсорбции Си их ЖКТ, выводится с калом. Суточная доза 150 мг в 2-3 приема между приемами пищи. Используется у ассимптомных больных на ранних стадиях заболевания и в качестве поддерживающей терапии больным, которым проводилась терапия медьхелатирующими соединениями.



ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
НЕВРОЛОГИИ**

Москва 125367, Волоколамское шоссе, д. 80
Тел.: дирекция – (095) 490-20-02, клиника – 490-20-05, служба обеспечения – 490-20-04, факс – 490-22-10
E-mail: institute@neurology.ru, сайт в Интернет: <http://www.neurology.ru>

Выписка из амбулаторной карты 635/2000.

Больной Строченков П.А. 1975гг, находится под наблюдением в нейрогенетическом отделении НИИ неврологии РАМН с 2000г.

Диагноз: гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова).
Цирроз печени. Гепатоленальный синдром.

Прогноз для выздоровления неблагоприятный (заболевание наследственно-генетически обусловлено, связано с мутацией GLu 1069 Gln в 14 экзоне гена БВК на 13 хромосоме, ЧТО ПРИВОДИТ К ТОКСИЧЕСКОМУ ИЗБЫТКУ МЕДИ И ДЕФИЦИТУ ЦИНКА В ТКАНЯХ). Больному необходим по жизненноважным показаниям постоянный приём медедонного препарата **купренил** или его аналогов: бioniдин, металкаптаза, купремин, артамин в дозе 1250 мг (5 табл.) в сутки и **ПОСТОЯННЫЙ ПРИЁМ по жизненноважным показаниям ЦИНК ЗАМЕЩАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ: ПРЕПАРАТ ЦИНК- ТЕРАЛЬ ПО 5 ТАБЛ. В СУТКИ.**

Два раза в год весной и осенью необходимо проводить повторные курсы поддерживающей нейротрофической терапии: ГЕПТРАЛ ПО 1ТАБ. ХЗР- 3МЕС.; КАЛИЯ ОРОТАТ ПО 1ТХЗР- 3МЕС.; КОРТЕКСИН 10 МГ В/М № 20; МОРСКОЙ КАЛЬЦИЙ (ДЕТСКИЙ) С ТАУРИНОМ ПО 1ТХЗР- 3МЕС.

Пациентка К. 26 лет

Дата. 12.08.2008г.

- Жалобы на ощущение жжения и зуд кистей.
- Анамнез: летом 2006 года стала отмечать постоянное жжение и зуд кистей. При обследовании выявлено повышение АЛТ и АСТ до 1,5 , ГГТ до 2-х и ЩФ до 1,5 норм.. Обратилась к гастроэнтерологу в конце декабря, по результатам обследования был выставлен диагноз хронического гепатита с синдромом холестаза. Исследования на вирусы гепатитов В и С – отрицательные. Был назначен урсосан в дозе 750 мг/сутки, на фоне чего зуд кистей исчез и не возобновлялся до апреля 2008 года. 24.04.2008 была проведена операция миомэктомия, в это время пациентка временно прекратила прием урсосана. При динамических исследованиях крови в процессе лечения отмечалась положительная динамика: нормализовались показатели АЛТ и АСТ, снизились показатели ГГТ и ЩФ. С мая 2008 в анализах крови отмечена тромбоцитопения (107 тыс/мкл). За неделю до настоящего обращения возобновила прием урсосана в связи с возвратом зуда кистей.

Данные объективного осмотра:

- Кожные покровы бледно-розовые, умеренно-влажные, чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненны. Перкуторный звук ясный, легочный. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет, ЧСС 76 уд в мин. АД на правой руке 110 и 70 мм рт. ст. Appetit сохранен. Язык обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 12-10- 9 см. Селезенка не пальпируется, длинник ее 10 см. Стул регулярный, оформленный, обычного цвета , без патологических примесей. Дизурических расстройств нет. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Лабораторные исследования:

- Общий анализ крови: Нв.- 129г/л ,Эритро.- 5.0×10^{12} , Тромб.- 125×10^9 , Лейк.- $6,5 \times 10^9$; п/я- 2; с/я- 54; э.-1, лимф.-36; моно.-7, СОЭ - 8 мм/час.
- Биохимический анализ крови: АЛТ- 14 ед/л (N =0-40), АСТ-35 ед/л (N =0-40), ГГТП- 38 ед/л (N =0-50), Щел. фосф.- **305 ед/л** (N =0-115), общий бил.-20,2 мкмоль/л (N =5,0- 21), глюкоза -5,0 ммоль/л (N =3,9-5,5), ХС.-159 мг/дл. (N =150-250), ТГ 84 мг/дл (N =50-150), общий белок- 6,8 г%.(N= 6,0-8,0), Fe - 84 мкг/дл (N =40-160), электрофорез белков; .общий белок 6,8 г%.(N= 6,0-8,0), альбум. 58,3 (N =54-62) отн%, альфа 1 -2,7 (N =3,7-7,8) отн%, альфа 2 – 7,0.: (N =5,2-10,7) отн%, **Бета- 14,3** (N = 8,6 -13,7) отн%, **Гамма- 17,7** (N = 8,6 -13,7) отн%
- Коагулограмма: АЧТВ -1,08 (N = 0,75 -1,25), ПИ 87% (N = 86-110), фибриноген- 2,77 г/л (N = 1,8 -4,0)
- Вирусологическое исследование: HBsAg-отр., HBsAb-отр., HBcAbIgG-отр., HCV Ab-отр.

Инструментальные исследования:

- **УЗИ:** Печень не увеличена: левая доля 58x73 мм, правая доля- 121x132 мм, хвостатая доля – 29x 22 мм, контуры печени неровные, паренхима неоднородная, повышенной эхогенности. Сосудистый рисунок печени не изменен. Печеночные вены диаметром 5 мм, нижняя полая вена диаметром до 17 мм, кровоток по ним не изменен. Основной ствол воротной вены до 10 мм. Внутри и внепеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь увеличен, стенки 3 мм, деформирован, за счет перетяжки ближе к шейке, шейка извита, в просвете пузыря камней не выявлено. Поджелудочная железа нормальных размеров, контуры четкие ровные, паренхима неоднородная, гиперэхогенная. Главный панкреатический проток не расширен. Селезенка увеличена- 129x52 мм, паренхима без структурных изменений. Селезеночная вена в проекции ворот селезенки диаметром до 9 мм варикозно расширена, Свободной жидкости в брюшной полости не определяется.
Заключение : УЗ признаки умеренных диффузных изменений печени, деформации желчного пузыря, спленомегалии, увеличения диаметра селезеночной вены.
- **ЭГДС:** В пищеводе в терминальном отделе контурируется варикозно-расширенный участок вены (около 2 см), выступающий в просвет из толщи слизистой, диаметр вены 3 мм. Кардия зияет. В желудке светлая слизь. Слизистая розовая, эластичная, сочная. Угол и малая кривизна ровные. Привратник, луковица без изменений.
Заключение: ВРВП 1 ст. .

Дополнительные исследования:

- Церулоплазмин: 15 мг/дл (N = 20-60).
- Медь в плазме крови -0,33 мг/л (N = 0,7-1,4)
- Экскреция меди – 49,5 мкг/л (N <50)
- Консультация окулиста – при биомикроскопии переднего отрезка глазного яблока в свете щелевой лампы выявлено кольцо Кайзера –Флейшера.

Клинический диагноз:

- Болезнь Вильсона –Коновалова, висцеральная форма : цирроз печени с синдромом портальной гипертензии (спленомегалия ВРВП 1 ст).

Рекомендации:

- Полное исключение алкоголя, инсоляций, вакцинаций, необоснованного приема лекарств
- Из рациона исключить продукты, богатые медью.: орехи, грибы, бобовые, шоколад, ракообразных, минеральную воду, поливитамины, содержащие медь.
- Продолжить постоянный прием купренила в суточной дозе 1500 мг (по 2 т. 3 р в день) под регулярным (1 раз в 2-4 недели) контролем клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи.
- Анализ суточной экскреции меди с мочой через 1 месяц после начала приема суточной дозы купренила - 1500 мг.

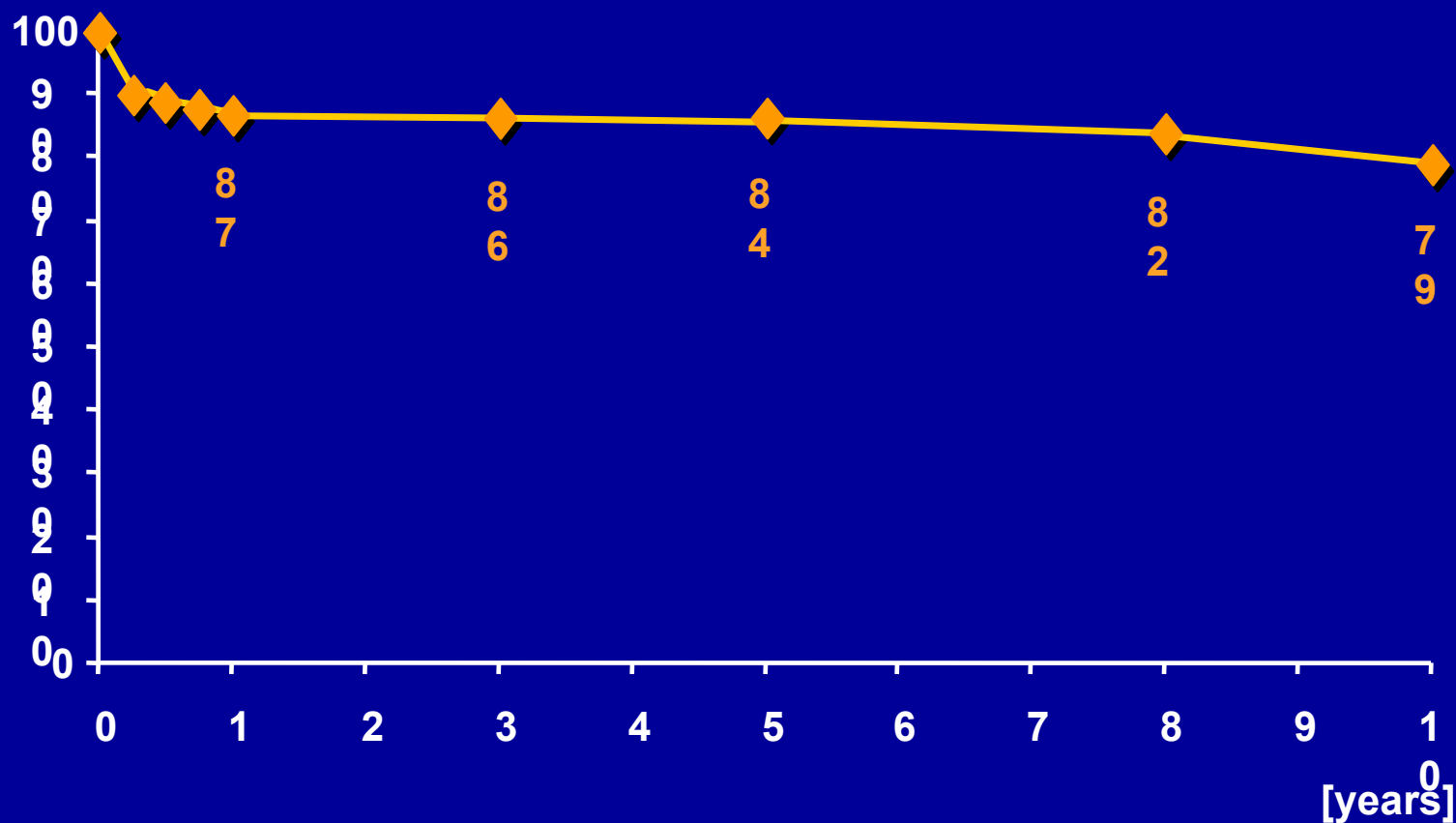
Кольцо Кайзера-Флейшера до (снимок справа) и после
(снимок слева) лечения



Б-нь Вильсона

Выживаемость после трансплантации печени

n = 624 patients



Гемохроматоз

Основные показатели обмена Fe в организме

- Всего 4-5 г:
 - Гемоглобин ~ 50%
 - Скелетные мышцы – 15%
 - Печень, селезенка, костный мозг – 35%
- В печени Fe откладывается в виде ферритина (реакция Перлса - отрицательная)
- Избыток отложения Fe – в виде гемосидерина (реакция Перлса - положительная)
- Нормальная диета содержит 10-11 мг Fe
- Усваивается – 1-2 мг
- Потеря в сутки:
 - 1 мг (через ЖКТ (70%), кожу, мочу (30%))
 - Женщины при менс – 15-20 мг

Обмен железа

- **1-2 мг железа в сутки всасывается в 12ПК и попадают в плазму в зависимости от потребности организма, накапливаясь в энтероцитах в виде ферритина (в энтероцитах содержится трансферрин и ферритин, которые регулируют в них абсорбцию железа). Запасы элиминируются по окончании жизненного цикла энтероцитов и при менструальной кровопотери. Железо разрушается макрофагами и превращается в трансферрин сыворотки крови, а также определяет выработку эритроцитов в костном мозге. При содержании железа выше 1000мг оно начинает накапливаться в гепатоцитах. Транспортная система энтероцитов кишечника через мембрану энтероцит/капилляр поддерживает оптимальный уровень абсорбции железа, поступающего с пищей.**

Синдром перегрузки железом

- **Первичное** увеличение содержания железа в крови, связанное с наследственным дефектом метаболизма, вследствие которого нарушается способность клеток организма абсорбировать железо.
- **Вторичное** увеличение уровня железа в крови - это патология не связанная с известными дефектами генов, обычно возникающая на фоне нарушения эритропоэза и заболеваний печени, для которых характерно повышенное накопление железа в печеночных клетках.

Состояния, сопровождающиеся повышением накопления железа клетками печени

- **Наследственный гемохроматоз.**
 - ***HFE ассоциированный*** [Мутация C282Y/C282Y. Мутация C282Y/H63D. Другие варианты мутаций HFE].
 - ***Не связанный с мутацией HFE.***
 - ***Гемохроматоз подростков(HFE2)***
[Мутация гена ,отвечающего за рецептор трансферрина -2 (HFE3). Мутация гена, отвечающего за ферропортин 1 (HFE4)]

Состояния, сопровождающиеся повышением накопления железа клетками печени

- **Вторичный гемохроматоз:**
 - Приобретенное увеличение накопления железа клетками печени (анемии, сопровождающиеся увеличением уровня железа в крови: талассемия, сидеробластная анемия, хроническая гемолитическая анемия, апластическая анемия, недостаточность пируваткиназы)
 - Увеличение уровня железа при парентеральном введении (трансфузии эритроцитарной массы, инъекции декстранов железа, многократный гемодиализ)
 - Хронические заболевания печени (порфирия, гепатит С, гепатит В, алкогольное поражение печени, стеатоз)

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГЕМОХРОМАТОЗ

наследственно обусловленное первичное расстройство обмена Fe, сопровождающееся повышенной абсорбцией Fe в кишечнике и первичным отложением его в гепатоцитах и паренхиматозных клетках других органов (поджелудочной железе, сердце, коже), приводящее к повреждению тканей и функциональным нарушениям органов.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный

Гетерозиготы – 1 из 10 человек (в Европе)

Гомозиготы – 1:300 [1:100 (Ирландия), 1:150 (Австралия)]

Манифестные формы поражения печени встречаются в общей популяции с частотой 2 случая на 1000

Наследственный гемохроматоз («Бронзовый диабет», «Пигментный цирроз»)

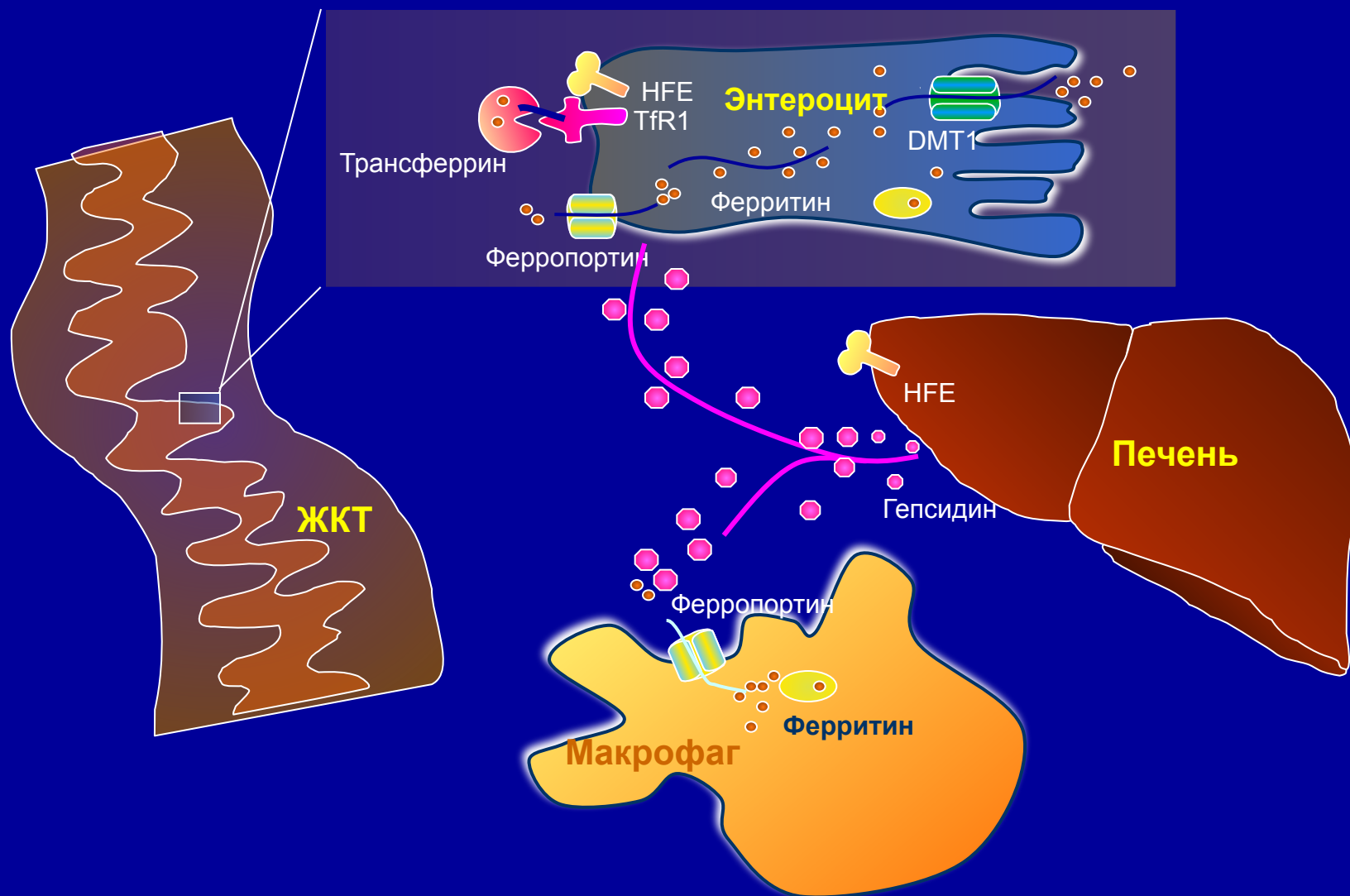
- ▶ Аутосомно-рецессивный тип наследования
- ▶ Диагноз обычно подтверждается через 5–10 лет после первых симптомов
- Муж. : жен. = 10 : 1
- ▶ Гетерозиготы – 1 из 10 человек (в Европе)
- ▶ Гомозиготы – 1:300 [1:100 (Ирландия), 1:150 (Австралия)]



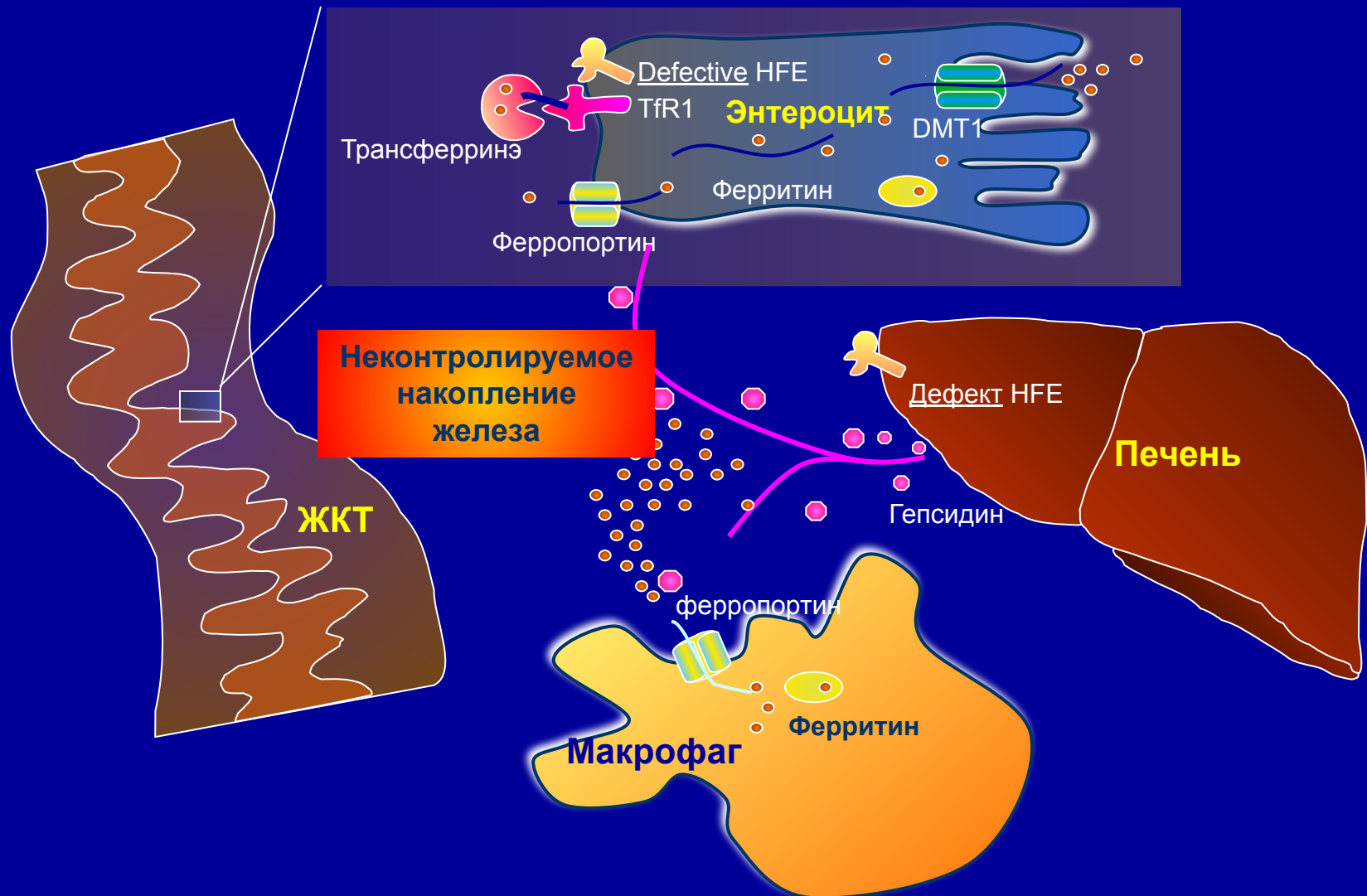
Состояния, сопровождающиеся повышением накопления железа клетками печени

- **Наследственный гемохроматоз.**
 - ***HFE ассоциированный*** [Мутация C282Y/C282Y (87-90%). Мутация C282Y/H63D. Другие варианты мутаций HFE].
 - ***Не связанный с мутацией HFE.***
 - ***Гемохроматоз подростков(HFE2)***
[Мутация гена ,отвечающего за рецептор трансферрина -2 (HFE3). Мутация гена, отвечающего за ферропортин 1 (HFE4)]

Наследственный гемохроматоз: HFE протеин- триггер генетического заболевания. Физиологическая регуляция Fe



Наследственный гемохроматоз:
HFE протеин- триггер генетического заболевания.
Патофизиология регуляции Fe при дефиците HFE

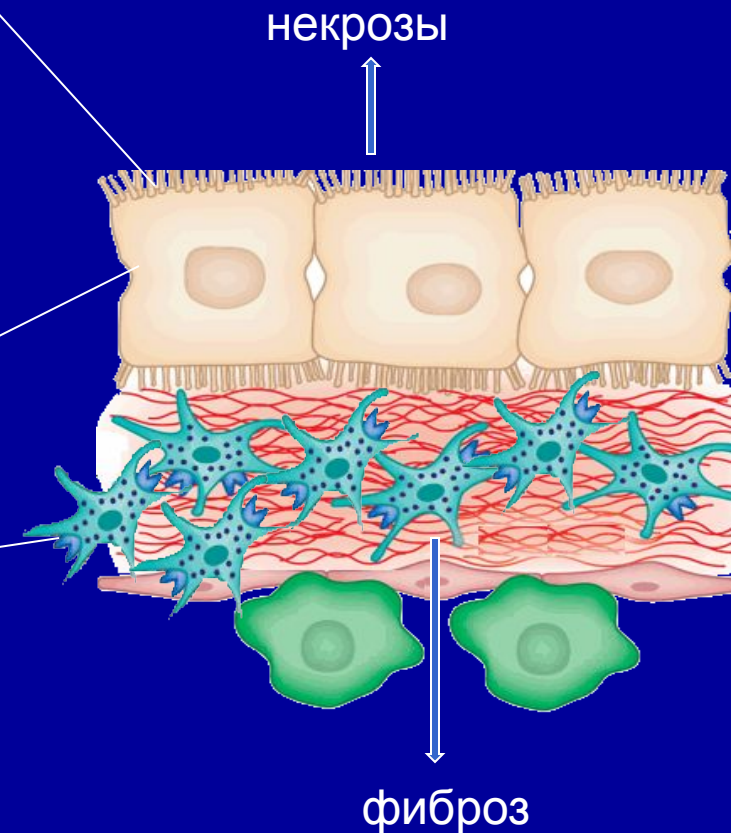


Механизмы тканевого повреждения

- Разрушение Fe-«загруженных» лизосом
- Пероксидация липидов
внутриклеточных органелл
- Стимуляция синтеза коллагена

Механизмы тканевого повреждения

- Разрушение Fe-«загруженных» лизосом
- Пероксидация липидов внутриклеточных органелл
- Стимуляция синтеза коллагена (активация звездчатых клеток)



Предикторы значимого фиброза

- Мужской пол (для групп < 50 лет)
- Длительность вирусной инфекции (преимущественно гепатита С)
- Ожирение, сахарный диабет (метаболический синдром)
- Ежедневное потребление алкоголя
- Запасы Fe

Наследственный гемохроматоз (Накопление Fe)

Концентрация ферритина в крови



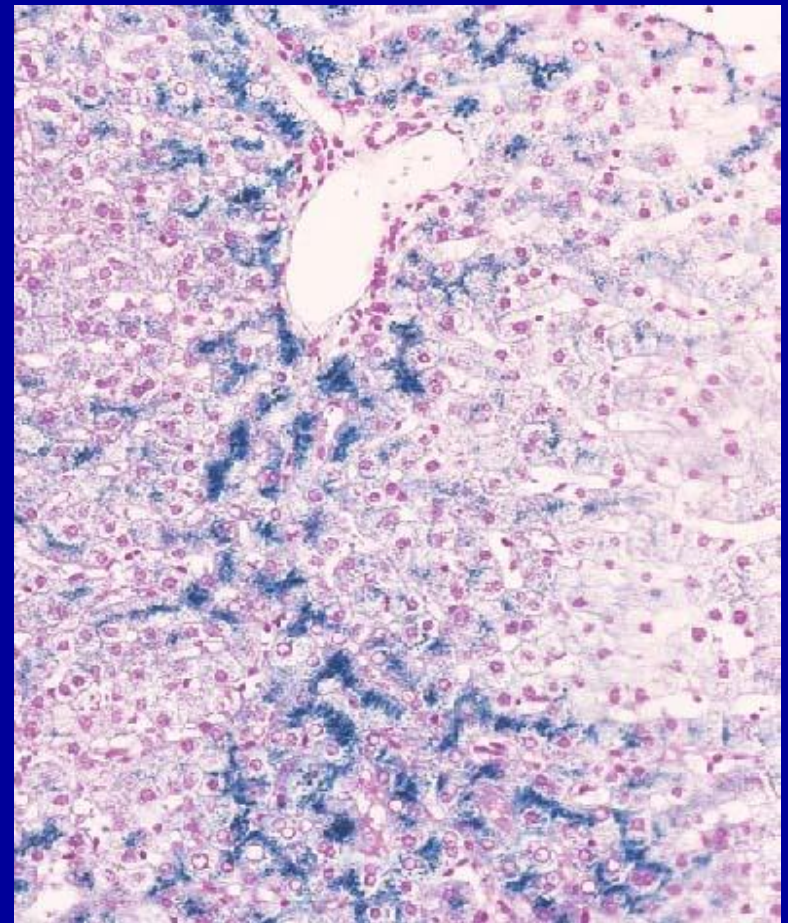
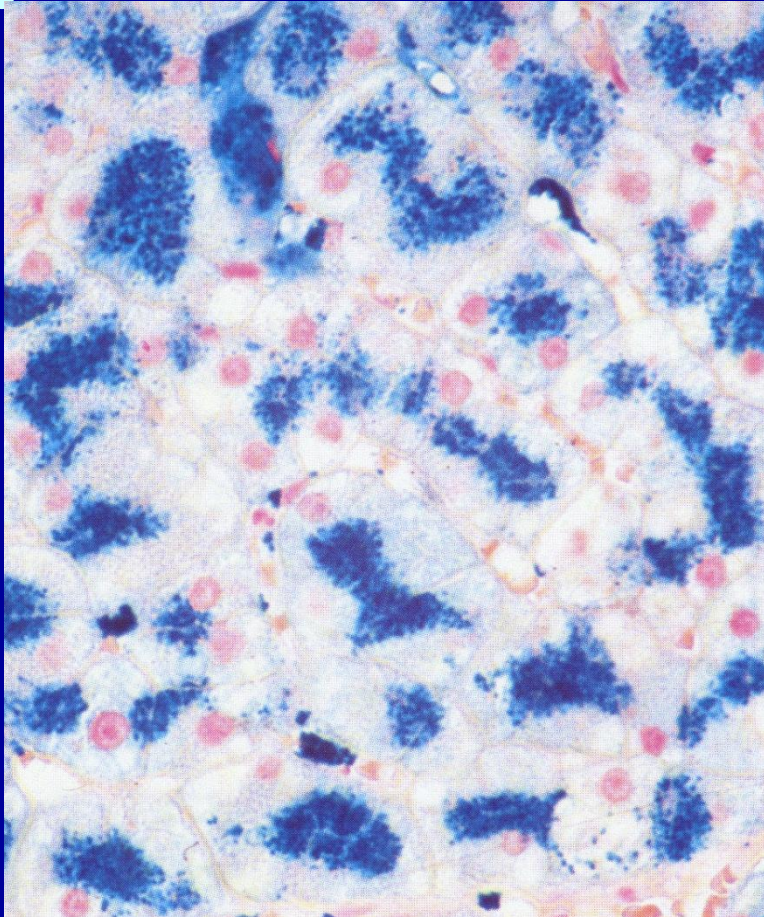
Клинические проявления гемохроматоза

- **Начальные симптомы гемохроматоза:**
 - Слабость
 - Утомляемость
 - Потеря веса
 - Изменения окраски кожи (дымчатая)
 - Боли в животе
 - Симптомы сахарного диабета
 - Снижение полового влечения
- **Симптомы и признаки развернутой стадии первичного гемохроматоза:**
 - Гепатомегалия ~ 90-95%
 - Пигментация кожи ~ 85-90%
 - Спленомегалия ~ 50%
 - Сосудистые звездочки ~ 30%
 - Артропатия ~ 25-50%
 - Сахарный диабет ~ 65%
 - Асцит ~ 50%
 - Желтуха ~ 70%
 - Сердечная аритмия ~ 10%
 - Застойная сердечная недостаточность ~ 10%
 - Исчезновение оволосения на теле ~ 20%
 - Атрофия яичек ~ 25%

Методы, характеризующие избыточное накопление железа

1. Концентрация железа и ферритина в сыворотке крови
2. Процент насыщения трансферрина - расчетный коэффициент отношения уровня сывороточного железа и ОЖСС (определять у молодых больных, у которых нет повышения железа и ферритина) $> 45\%$
3. Генетическое исследование
4. Биопсия печени (при отрицательном результате генетического исследования и для определения прогноза)
5. МРТ (для исключения гепатоцеллюлярной карциномы)

Наследственный гемохроматоз: гистологическая картина



Prussian blue

Клинические тесты ИГХ в порядке уменьшения их чувствительности

- **НТЖ (>45% или >35% в предклимактерическом периоде у женщин)**
- **Сывороточный ферритин**
- **Печеночный «железный индекс» (> 1,9)**
- **Количество Fe, удаленного при кровопускании (после 5-6 венесекций гемоглобин снижается до 10 г/дл = умеренная перегрузка Fe – диагноз ИГХ маловероятен)**

Наследственный гемохроматоз: Диагностический алгоритм.



Наследственный гемохроматоз: рекомендации по диете

- **Запрет на введение железа**
- **Умеренное потребление мяса**
- **Избегать употребления алкоголя**
- **Ограничение потребления витамина С (до 500 мг/день)**
- **Заместительная терапия минералами только в случае наличия симптомов их дефицита**

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОХРОМАТОЗА

- Диета

Исключить продукты с высоким содержанием Fe: сушеные белые грибы, печень и почки, персики, абрикосы, рожь, зелень петрушки, картофель, репчатый лук, тыква, свекла, айва, груши, фасоль, чечевица, толокно, горох, куриное яйцо, шпинат

Лечебные мероприятия, способствующие регрессу фиброза печени

- Прекращение приема алкоголя при алкогольных поражениях печени
- Длительная иммуносупрессивная терапия аутоиммунного гепатита
- Длительное лечение гепатита В (нуклеозидами)
- Успешное лечение хронического гепатита С и гепатита D (интерферонами)
- Лечение первичного билиарного цирроза печени (метотрексат и урсодезоксихолевая кислота)
- Удаление избытка меди при болезни Вильсона- Коновалова
- Кровопускания при гемохроматозе
- Лечение и профилактика сахарного диабета, ожирения, дислипидемии

Наследственный гемохроматоз: терапия

Начально, еженедельно удаление при флеботомии до 500 мл крови (500 ml соответствуют 250 mg Fe)

Продолжение флеботомий с удалением 500 мл каждые 2-3 мес.

У пожилых, в случае анемии или кардиопульмональных заболеваний:

во время флеботомии снижается объем удаленной крови до 250 мл

Регидратация и запрет физической нагрузки в течение 24 часов.

**Контрольные уровни: Норма для ферритина < 50 мг/л
(насыщение трансферинем < 35 %)
Гематокрит < 37 %**

Терапия пожизненная!

Лечение гемохроматоза

- **Дефероксамин** - комплексобразователь. Менее эффективен, чем венесекция. Используется при тяжелой кардиомиопатии и нарушении ритма сердца (в сочетании с венесекциями), при вторичном гемохроматозе с анемиями. Препарат связывает ионы железа формируя дефероксамин, который выделяется с мочой (60-70%) и с желчью (30-40%). Вводится в/в или подкожно. Доза-50мг/кг массы тела. Обычно хорошо переносится, но при уменьшении общих запасов железа в организме описаны случаи развития катаракты, ототоксичности и поражения сетчатки глаз.

Лечение гемохроматоза

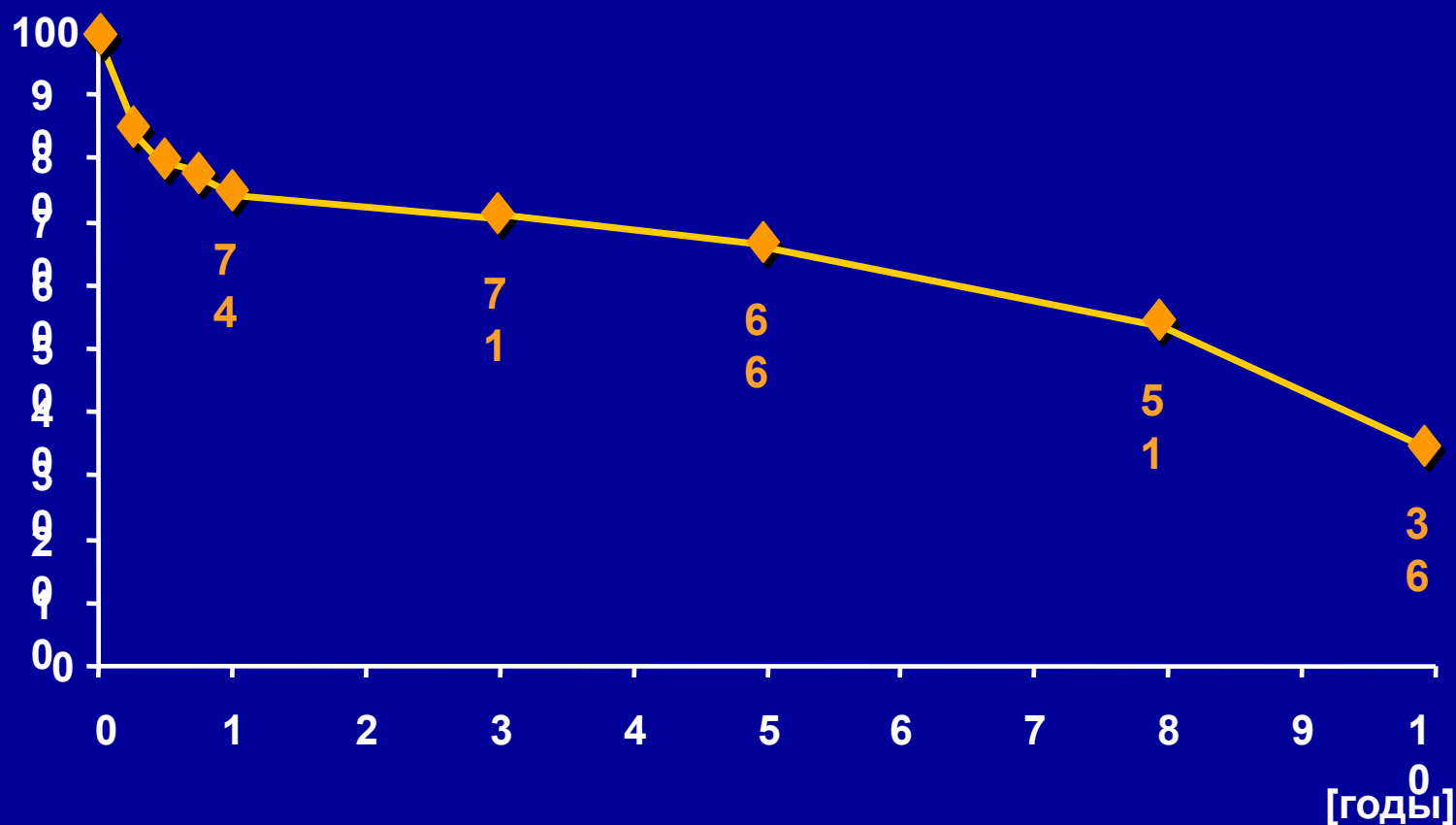
- **Дефезазирокс** (Эксиджад) – таблетки по 250 и 500 мг. Представляет собой тридентатный лиганд, который селективно связывает железо в соотношении 2:1. Не активен по отношению к цинку и меди. Выделение железа при применении дефезазирока происходит с калом. Прием 1 раз в день натощак за 30 минут до приема пищи в одно и то же время. Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, сыпь

Причины смерти больных ИГХ

1. Сердечная недостаточность ~ 30%
2. Печеночная недостаточность или портальная гипертензия ~ 25%
3. Гепатоцеллюлярная карцинома ~ 30%
(частота в 220 раз выше у больных ИГХ, чем в контрольных популяциях)

Наследственный гемохроматоз: Выживаемость после трансплантации печени

n = 358 пациентов



Data from European Liver Transplant Association (www.eltr.org) 6/2006

Наследственный гемохроматоз: заключение

- **Наследственный гемохроматоз – одно из наиболее распространенных генетических заболеваний печени**
- **Молекулярно-генетические исследования необходимо проводить рано до появления симптомов заболевания**
- **Проводить семейный скрининг**
- **Постоянные и длительные флеботомии предотвращают органные манифестации**
- **Не у каждого пациента с генетически подтвержденным гемохроматозом развиваются симптомы!**

Спасибо

за внимание