

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневич

29.11.2013

Регистрационный № 129-1013

**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
СИНДРОМА ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ
ДИФФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО «Гомельский государственный медицинский университет», ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», учреждение «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»

АВТОРЫ: И.В. Пальцев, д-р мед. наук, доц. А.Л. Калинин, канд. мед. наук Л.С. Богуш, канд. мед. наук Е.В. Воропаев, канд. мед. наук С.Л. Ачинович, А.С. Прокопович, Е.Н. Сницаренко

Гомель, Минск 2013

Настоящая инструкция по применению (далее — инструкция) предназначена для врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-гастроэнтерологов, врачей-инфекционистов, иных врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП).

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Медицинская техника, оборудование для выполнения биохимических исследований.
2. ПЦР-анализатор.
3. Набор для пункционной биопсии печени.
4. Магнитно-резонансный томограф.
5. Соответствующие диагностические наборы и расходные материалы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Наличие у пациента ХДЗП (не зависимо от этиологии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Этап I. Определение и оценка показателей метаболизма железа

Данный этап выполняется врачами-терапевтами, врачами общей практики, врачами специалистами в амбулаторных и стационарных условиях в организации здравоохранения, имеющей достаточные диагностические мощности.

Основным критерием оценки метаболизма железа является лабораторный. О наличии СПЖ судят по превышению уровня сывороточного ферритина (СФ) более 250 мкг/л (для женщин — более 200 мкг/л), индекса насыщения трансферрина железом (НТЖ) — более 45%.

Вначале оценивается уровень сывороточного ферритина.

При нормальном уровне СФ (20–250 мкг/л для мужчин и 20–200 мкг/л для женщин) дальнейшая диагностика нарушений метаболизма железа прекращается, проводится лечение согласно установленным стандартам. В дальнейшем пациентам рекомендуется контроль уровня сывороточного ферритина 1 раз в год.

В случае отклонений уровня сывороточного ферритина от нормы определяют другие показатели метаболизма железа: сывороточное железо (СЖ), сывороточный трансферрин (СТ), общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС).

Далее производится расчет индекса насыщения трансферрина железом. Для расчета НТЖ в настоящее время используются 2 формулы:

$$\text{НТЖ} = \text{СЖ} / \text{ОЖСС} \times 100,$$

$$\text{НТЖ} = \text{СЖ} / \text{СТ} \times 3,9.$$

При сочетании низкого уровня СФ (<20 мкг/л) и уменьшения НТЖ (<20%) диагностируется железодефицитное состояние, пациент нуждается в дообследовании для уточнения причин и лечения данного состояния.

Низкий уровень СФ в сочетании с нормальным показателем НТЖ (20–45%) может быть обусловлен подавлением синтетической функции печени (нарушение синтеза белка ферритина). В этом случае пациенту рекомендуется базисная терапия ХДЗП с обязательным контролем уровня СФ в динамике.

Сочетание НТЖ >45% и СФ >250 мкг/л (более 200 мкг/л для женщин) является признаком СПЖ. В этом случае необходимо генотипирование для выявления мутаций гена HFE (II этап).

Ограничения использования НТЖ и СФ как маркеров СПЖ

1. Низкий уровень СТ на фоне нарушения синтетической функции печени или статуса питания может приводить к неадекватно высоким показателям НТЖ. Для исключения ложновысокого результата НТЖ всем пациентам необходимо параллельно оценивать статус питания и синтетическую функцию печени. В случае нарушения данных показателей высокий уровень НТЖ целесообразно рассматривать как не превышающий норму.

2. При некоторых состояниях (неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром) единственным признаком СПЖ может быть высокий уровень СФ. Однако изолированная гиперферритинемия (высокий уровень СФ в сочетании с нормальным уровнем НТЖ) может являться признаком активного воспалительного процесса любого генеза. Необходима оценка наличия других признаков воспаления, и в случае их выявления целесообразен контроль уровней СФ и НТЖ в динамике (через 1–3 мес.). При отсутствии других признаков воспаления изолированная гиперферритинемия является показанием для инструментальной диагностики сидероза печени (III этап).

Этап II. Молекулярно-генетическая диагностика мутаций гена HFE

Данный этап выполняется врачами лабораторной диагностики в учреждении, обладающем достаточными мощностями для проведения молекулярно-генетической диагностики (диагностические центры, научно-практические центры, научно-исследовательские лаборатории и др.).

Диагностика мутаций гена HFE рекомендована пациентам с высокими показателями СФ и НТЖ (НТЖ >45% и СФ >250 мкг/л).

В случае выявления гомозиготной мутации C282Y (генотип C282Y/C282Y) выставляется диагноз HFE-гемохроматоза (первичный СПЖ). В этом случае можно сразу переходить к флеботомии без пункционной биопсии печени, однако выполнение биопсии целесообразно для диагностики выраженности фиброза печени.

В случае выявления другого генотипа необходима оценка содержания железа в печени (III этап).

Этап III. Морфологическая и инструментальная диагностика СПЖ

Данный этап выполняется в стационарах, имеющих возможности для проведения биопсии печени под УЗИ-контролем с последующей оценкой накопления железа в печени (уровень городских и областных стационаров).

Для оценки степени накопления железа печенью необходима пункционная биопсия с окраской по методу Перлса. При наличии технической возможности целесообразно определение концентрации железа в печени методом атомно-

абсорбционной спектрометрии с последующим вычислением печеночного индекса железа (ПИЖ):

$$\text{ПИЖ} = (\text{мг Fe/г сухого вещества печени}) / \text{возраст пациента, годы}.$$

При наличии в стационаре магнитно-резонансного томографа в качестве альтернативы пункционной биопсии может использоваться МРТ печени (метод, показавший достаточно высокую чувствительность и специфичность в отношении диагностики сидероза печени).

При выявлении избыточного депонирования железа в печени переходят к лечению СПЖ путем флеботомий. При отсутствии избыточного отложения железа в печени необходимо дальнейшее наблюдение за пациентом, контроль метаболизма железа в динамике и базисная терапия ХДЗП согласно установленным протоколам.

Этап IV. Лечение СПЖ у пациентов с ХДЗП

Данный этап может выполняться врачами-специалистами в амбулаторных условиях (дневной стационар) в организации здравоохранения, имеющей достаточные диагностические мощности для контроля показателей метаболизма железа, а также возможности для эксфузии крови.

В настоящее время разработаны стандарты лечения первичного СПЖ (наследственного гемохроматоза). В то же время в отношении вторичного СПЖ нет единых подходов к лечению.

Общие рекомендации: рекомендовано ограничить употребление продуктов, богатых железом (красное мясо, мясные субпродукты: печень, почки, язык). Следует исключить прием алкоголя и избыточные количества витамина С. Однако диетические ограничения не имеют существенного влияния на метаболизм железа при уже сформированном СПЖ.

Наиболее эффективным и физиологичным способом лечения СПЖ являются флеботомии (кровопускания). Перед флеботомией необходимо убедиться в отсутствии противопоказаний к данной лечебной процедуре. Основным противопоказанием к флеботомии является наличие анемии средней и тяжелой степени тяжести. Также с осторожностью кровопускания назначаются пациентам с застойной сердечной недостаточностью, склонностью к артериальной гипотензии.

При отсутствии противопоказаний флеботомии проводят один раз в 1–2 недели, за один сеанс пациенту выпускают 500 мл крови, что эквивалентно приблизительно 250 мг железа. Целесообразно первое кровопускание сделать в объеме 250 мл для оценки реакции организма пациента. Переносимость флеботомий, как правило, хорошая, что позволяет проводить лечение в условиях дневного стационара поликлиники. Во избежание гемодинамических расстройств и ухудшения самочувствия после эксфузии крови объем циркулирующей крови возмещают аналогичным объемом хлорида натрия (0,9% — 500 мл). Во время лечения необходимо контролировать уровень гематокрита — нельзя допускать снижения более чем на 20% от предшествующего значения. После флеботомий необходимо рекомендовать избегать тяжелых физических нагрузок в течение 24 ч.

На фоне флеботомий необходим регулярный (один раз в месяц) контроль показателей метаболизма железа. При снижении НТЖ менее 45% и СФ менее 50 мкг/л флеботомии временно прекращают (для мобилизации запасов железа из

печени) с контролем через 1 мес. Если показатели вновь повышаются, лечение флеботомиями продолжают, в противном случае контроль осуществляют через 3 мес., а затем через 6 мес. Как правило, пациентам с HFE-гемохроматозом требуется пожизненное поддерживающее лечение, периодичность которого зависит от скорости достижения целевых уровней НТЖ и СФ. Пациенты с вторичной перегрузкой железом могут достаточно быстро достигнуть целевых уровней НТЖ и СФ, в дальнейшем параметры НТЖ и СФ необходимо контролировать каждые 6 мес.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

1. Во избежание диагностических ошибок и гипердиагностики СПЖ до генотипирования и инструментальных исследований рекомендована двукратная оценка параметров метаболизма железа (СФ, НТЖ).

2. У некоторых пациентов после флеботомии без последующей инфузионной терапии возможны отдельные проявления гиповолемических расстройств: головокружение, слабость, сердцебиение. Таким пациентам обязательно назначение инфузионной терапии в объеме, соответствующем проведенной эксфузии.

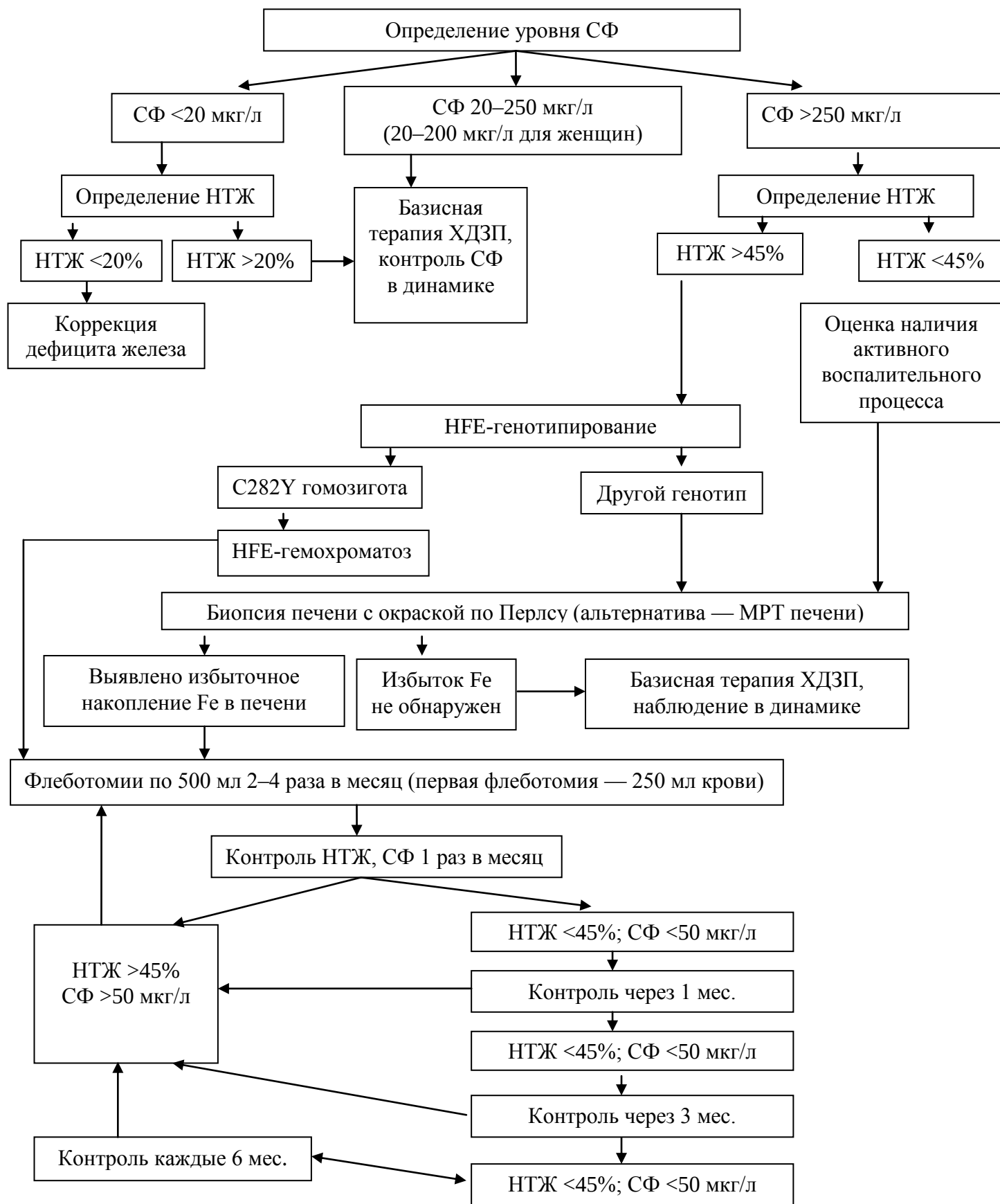


Рис. — Алгоритм диагностики и лечения СПЖ у пациентов с ХДЗП