

НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПЕРЕГРУЗКА ЖЕЛЕЗОМ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендации утверждены
на IV Конгрессе гематологов России
(апрель 2018г)

2018

Коллектив авторов под руководством академика В.Г. Савченко

Авторы и эксперты:

- Лукина Е.А.¹, д.м.н., профессор, зав. отделением орфанных заболеваний
- Сметанина Н.С.², д.м.н. профессор, зам. Директора
- Цветаева Н.В.¹, к.м.н., ведущий научный сотрудник
- Михайлова Е.А.¹ д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник
- Сысоева Е.П.¹, к.м.н., старший научный сотрудник

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Минздрава России, Москва
2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской
гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава
России, Москва

Рекомендации обсуждены на заседании Проблемной комиссии по гематологии (март 2018г).

Оглавление

Список сокращений	4
Краткая информация: определение, этиология и патогенез	5
Классификация	6
Клинические признаки.....	8
Диагностика	8
Лечение.....	9
Мониторинг показателей, отражающих степень перегрузки железом	11
Литература	13

Список сокращений

НГ - наследственный гемохроматоз

НТЖ – насыщение трансферрина железом

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

ПОЛ - перекисное окисление липидов

ТНФ - фактор некроза опухоли

ИЛ-6 – интерлейкин 6

Ген HFE - ген, кодирующий структуру белка наследственного гемохроматоза 1 типа

ЭКГ – электрокардиограмма

УЗИ – ультразвуковое исследование

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

МРТ – магнитно-резонансная томография

КТ – компьютерная томография

1. Краткая информация

Определение

Перегрузка железом (МКБ 10:E83.1– Нарушения обмена железа) – состояние, характеризующееся избыточным накоплением данного микроэлемента 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.

Этиология и патогенез

Железо – необходимый микроэлемент, играющий ключевую роль в процессах метаболизма, роста и пролиферации клеток. Вместе с тем, избыточное содержание железа сопряжено с цитотоксическими эффектами, которые обусловлены способностью железа, как металла с переменной валентностью, запускать цепные свободнорадикальные реакции, приводящие к перекисному окислению липидов (ПОЛ) биологических мембран, токсическому повреждению белков и нуклеиновых кислот. Таким образом, как дефицит, так и перегрузка железом имеют катастрофические последствия для организма, поэтому содержание данного микроэлемента жестко регулируется [1,2,3,4,5].

В организме здорового человека содержится около 3 - 5 г железа, из которого большая часть - 2100 мг железа, входит в состав клеток крови и костного мозга. Практически все метаболически активное железо находится в связанном с белками состоянии; свободные ионы железа могут присутствовать в крайне низких концентрациях. В физиологических условиях ежедневно теряется не более 0,05% (< 2,5 мг) от общего количества железа. Эти потери включают железо, удаляющееся со слущивающимся эпителием кожи и желудочно-кишечного тракта, с потоотделением. Столько же (1-2 мг) железа ежедневно всасывается в кишечнике.

Для эритропоэза требуется ежедневно около 20-30 мг железа, тогда как ежедневное поступление пищевого железа из кишечника составляет всего 1-2 мг. Необходимые 20-30 мг железа ежедневно возвращаются в циркуляцию макрофагами селезенки и печени. Этот

процесс носит название «рециркуляции железа» и имеет гораздо большее физиологическое значение, чем всасывание железа в кишечнике [1,2,3].

Процессы всасывания, рециркуляции и хранения запасов железа регулируются специальным гормоном – гепсидином, который продуцируется клетками печени. В физиологических условиях продукция гепсидина клетками печени регулируется уровнем железа в крови и степенью оксигенации ткани печени. При патологических условиях продукция гепсидина регулируется провоспалительными цитокинами, из которых главную роль играет интерлейкин-6 [3,6,7]. На экспериментальных моделях и добровольцах было показано, что внутривенное введение провоспалительных цитокинов (ТНФ, ИЛ-6) сопровождается повышением продукции гепсидина с последующим развитием гипоферремии и железодефицитного эритропоэза, а при длительном воздействии повреждающих факторов – развитием анемии, механизм которой идентичен таковому при анемии воспаления (или анемии хронических заболеваний) [1,3,8,9]. В организме человека отсутствуют физиологические механизмы выведения железа, в соответствии с этим нарушение механизмов регуляции гомеостаза железа, избыточное всасывание или парентеральное поступление железа быстро приводят к развитию перегрузки железом [1,6,].

Эпидемиология

Распространенность наследственного гемохроматоза (НГ) варьирует от 1 : 250 индивидуумов, проживающих в Северной Европе, до 1 : 3300 - среди черного населения США и стран Африки. При проведении генетического скрининга было установлено, что гомозиготная мутация гена HFE регистрируется у 1 из 500 обследованных, тогда как число клинически установленных случаев НГ составляет 1 : 5 000 [4,10,11]. Таким образом, значительное количество случаев заболевания не распознается или диагностируется поздно, на стадии необратимого поражения внутренних органов (цирроз печени, сахарный диабет, дилатационная кардиомиопатия).

Классификация

В соответствии с основным механизмом развития перегрузки железом (или, синоним – гемохроматоз) выделяют первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные) гемохроматозы [4,10].

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 [4,10].

В соответствии с установленным генетическим дефектом и характерной клинико-лабораторной 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, ответственного за синтез гепсидина [4,12];

III тип – генетическую основу составляют мутации гена, кодирующего синтез рецептора для трансферрина [4,12,13];

IV тип – генетическую основу составляют мутации гена SLC40A1, кодирующего синтез транспортного белка ферропортина [4,13].

Из 4 представленных типов НГ наиболее распространенным и изученным является тип I (HFE-ассоциированный или классический гемохроматоз).

Вторичная или приобретенная перегрузка железом развивается вследствие многократных трансфузий эритроцитарной массы и/или наличия неэффективного эритропоэза, характерного для больных с некоторыми формами наследственных гемолитических анемий (β -талассемия, серповидно-клеточная анемия) и миелодиспластическими синдромами. Каждая трансфузия 250 мл эритроцитной 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 НТВИ, 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 β -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 [4,12,14].

Клинические признаки

Основные клинические проявления перегрузки железом включают [4,10,13]:

- немотивированная слабость, утомляемость, сонливость;
- гиперпигментация кожи;
- признаки поражения печени: немотивированное повышение и/или симптомы портальной гипертензии: асцит, гепатоспленомегалия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка;
- симптомы поражения сердца: экстрасистолия, мерцательная аритмия и другие нарушения ритма, нарушение сократительной способности сердца, как проявление токсической кардиомиопатии;
- поражение суставов: упорные артралгии, наиболее часто вовлекаются пястно-фаланговые суставы, реже – коленные, тазобедренные, локтевые; постепенно развивается тугоподвижность суставов;
- развитие сахарного диабета и дисфункции половых желез.

2. Диагностика

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.

Лабораторная и инструментальная диагностика

Лабораторные критерии перегрузки железом включают:

- стойкое повышение содержания сывороточного ферритина (свыше 1000 мкг/л) в отсутствии очевидного воспалительного, деструктивного или опухолевого процесса;
- снижение содержания трансферрина в сыворотке крови и ОЖСС,
- повышение коэффициента НТЖ (> 60%)
- повышенная экскреция железа с мочой (спонтанная и индуцированная введением дефероксамина – «десфераловый тест»).

Морфологические критерии:

- повышенное количество сидеробластов в костном мозге,
- отложения гемосидерина в тканях (окраска по Перлсу),
- повышение содержания железа в ткани печени ($\geq 3-7$ мг/г сухого веса, при норме 0,17-1,8 мг/г)

Радиологические критерии:

- магнитно-резонансная томография печени и сердца по специальной программе T2* позволяет выявить накопления железа на доклинической стадии.

3. Лечение

Хелаторы – лекарственные препараты, обладающие способностью связывать и выводить из организма избыточное железо. Согласно современной концепции, больные получающие регулярные заместительные трансфузии эритроцитной массы нуждаются в проведении адекватной хелаторной терапии, целью которой служит элиминация потенциально токсичного железа внутри клеток и во внеклеточном пространстве (NTBI), снижение общих запасов железа в организме, что позволит предотвратить токсические эффекты свободного железа [15, 16, 17,18,19].

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрирован 1 лекарственный препарат – хелатор железа: деферазирокс (Эксиджад). Деферазирокс является пероральным хелатором железа, период полувыведения которого составляет 8-16 часов, что позволяет принимать данный препарат 1 раз в день. Клинические исследования показали, что деферазирокс способен контролировать токсичный пул лабильного железа плазмы и удалять отложения железа из ткани печени и сердца.

Назначение хелаторной терапии деферазироксом показано в следующих клинических ситуациях:

- 1) наличие доказанной перегрузки железом у трансфузионно-зависимых больных:
 - с наследственной патологией эритрона: талассемия, серповидно-клеточная болезнь и другие редкие формы наследственных гемолитических анемий;
 - с миелодиспластическими синдромами (МДС) низкой степени риска (рефрактерная анемия, рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами, 5q-синдром), с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года;
 - апластической анемией;
 - первичным миелофиброзом с благоприятным или промежуточным прогнозом;
- 2) наличие доказанной перегрузки железом у больных гемобластозами или МДС, ожидающих проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток.

Дозы и длительность хелаторной терапии

У больных с низкой трансфузионной нагрузкой (<2 единиц эритроцитной массы в месяц) назначение деферазирокса в дозе 20 мг/кг/сут является достаточным для снижения содержания железа в ткани печени. У больных со средней (2-4 единицы/месяц) и высокой (>4 единиц/месяц) трансфузионной нагрузкой эффективными дозами деферазирокса являются 30 мг/кг/сут и 40 мг/кг/сут, соответственно. Выбор начальной дозы деферазирокса определяется терапевтической целью: поддержание нейтрального баланса железа или достижение отрицательного баланса железа, т.е. обеспечение активного выведения железа из организма (рис.1). При снижении СФ до 800-1000 мкг/л рекомендуется снизить дозу препарата до 5-10 мг/кг/сут для сохранения нейтрального баланса железа. В случае снижения СФ <500 мкг/л целесообразно прервать хелаторную терапию, продолжить мониторинг СФ и при его повышении возобновить прием деферазирокса.

Необходимость в проведении хелаторной терапии у трансфузионно-зависимых больных сохраняется до тех пор, пока продолжается гемотрансфузионная терапия и/или пока перегрузка железом остается клинически значимой. Лечение, как правило, хорошо переносится; из побочных эффектов следует отметить желудочно-кишечные расстройства, преходящие кожные высыпания и небольшое повышение уровня сывороточного

креатинина. В редких случаях, при назначении высоких доз деферазирокса наблюдается стойкое повышение креатинина, требующее коррекции дозы хелатора.

У больных, ожидающих аллогенную трансплантацию гемопоэтических клеток, хелаторная терапия проводится до момента трансплантации. В посттрансплантационном периоде назначение деферазирокса не рекомендуется, так как в сочетании с иммуносупрессивной терапией существенно возрастает риск токсического повреждения почек.



Рисунок 1. Схема коррекции дозы деферазирокса в зависимости от терапевтической цели (СФ – сывороточный ферритин; LIC – содержание железа в ткани печени)

Мониторинг показателей, отражающих степень перегрузки железом

Для контроля эффективности хелаторной терапии необходимо мониторировать показатели, отражающие степень перегрузки железом. Наиболее доступным является определение сывороточных показателей метаболизма железа - ферритина, ОЖСС, НТЖ.

Кратность определения этих показателей – ежемесячно в ходе подбора дозы хелатора, далее каждые 3-6 месяцев в зависимости от терапевтической цели.

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).

С целью контроля безопасности хелаторной терапии необходимо проводить следующие исследования:

- 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.

Хелаторная терапия у детей

Принципы хелаторной терапии у детей аналогичны таковым у взрослых. Начальная доза дефероксамина у детей составляет 20-30 мг/кг/сут. Учитывая влияние данного лекарственного препарата на рост ребенка, начало лечения возможно в возрасте старше 3 лет, при этом необходимо тщательно контролировать рост ребенка. В случае замедления темпов роста необходимо снизить дозу дефероксамина или перейти на деферазирокс, который 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. Контроль эффективности и безопасности хелаторной терапии проводится в соответствии с теми же принципами, что и у взрослых.

Литература

1. Sussman H.H. Iron in cancer. Pathobiology. 1992, 60, p. 2-9.
2. Finch C.A., Huebers H.A. Iron metabolism. Clin. Physiol.Biochem. 1986, 4, p. 5-15.
3. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии // Клиническая онкогематология – 2015. – №4. – С.355-361
4. Adams PC. Hemochromatosis. Clin Liver Dis 8: 735-753, 2004.
5. Cabantchik Z. Y., Brener W, Zanninelli G. LPY-labile plasma iron in iron overload. Best Pract Res Clin Haematol 18: 277-287, 2005.
6. Denz H., Orth B., Huber P. et al. Immune activation and anemia of chronic disorders. Blood. 1993, 81, p. 1404-1409.
7. Ganz T. Hepcidin – a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. Best Pract Res Clin Haematol 18: 171-182, 2005.
8. Ilickstein H, El R. B., Shvartsman M, Cabantchik Z. Y. Intracellular labile iron pools as direct targets of iron chelators: a fluorescence study of chelator action in living cells. Blood 106: 3242-3250, 2005.
9. Means R.T., Krantz S.B. Progress in understanding the pathogenesis of anemia of chronic disease. Blood, 1992, 80, 1639-1644.
10. Kuntz E., Kuntz H-D. Haemochromatosis. In: "Hepatology - Principles and Practice". 2002, Springer-Verlag Berlin, p.556-565.
11. Mims MP, Guan Y, Pospisilova D, et al. Identification of a human mutation of DMT 1 in a patient with microcytic anemia and iron overload. Blood 103: 1337-1342, 2005.
12. Ponka P. Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells. Blood 89: 1-25, 1997.
13. Porter J.B. Monitoring and treatment of iron overload: state of the art and new approaches. Sem.Hematol. 2005. v.42, 2, suppl. 1, p.14-18.
14. Roetto A, Camaschella C. New insights into iron homeostasis through the study of non-HFE hereditary haemochromatosis. Best Pract Res Clin Haematol 18: 235-250, 2005

15. Sarigianni M, Liakos A, Vlachaki E, Paschos P. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosis of liver iron overload: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jan;13(1):55-63.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2014.05.027. Epub 2014 Jun 30
16. Xia S, Zhang W, Huang L, Jiang H. Comparative efficacy and safety of deferoxamine, deferiprone and deferasirox on severe thalassemia: a meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013 Dec 23;8(12):e82662. doi: 10.1371/journal.pone.0082662.
17. Maggio A, Filosa A, Vitrano A, et al. Iron chelation therapy in thalassemia major: a systematic review with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials. *Blood Cells Mol Dis.* 2011 Oct 15;47(3):166-75. doi: 10.1016/j.bcmed.2011.07.002.
18. Taher A, Cappellini MD, Vichinsky E, et al. Efficacy and safety of deferasirox doses of >30 mg/kg per d in patients with transfusion-dependent anaemia and iron overload. *Br J Haematol.* 2009 Dec;147 (5):752-9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07908.x.
19. Bollig C1, Schell LK, Rücker G, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017, Aug.,15;8, CD007476 doi: 10.1002/14651858.CD007476.pub3.