

Оглавление

Список основных сокращений	8
Предисловие	9
Глава 1. Краткие анатомо-физиологические данные	11
1.1. Анатомия печени	11
1.2. Анатомия билиарной системы	20
1.3. Функции печени	22
1.3.1. Белковый обмен	22
1.3.2. Углеводный обмен	23
1.3.3. Жировой обмен	25
1.3.4. Пигментный обмен	29
1.3.5. Выделительная функция печени	30
1.3.6. Детоксицирующая функция печени	32
Глава 2. Основные клинические синдромы	34
2.1. Желтухи	34
2.1.1. Нормальный метаболизм билирубина	34
2.1.2. Классификация и патогенез	38
2.1.3. Клиническая картина	48
2.1.4. Лабораторная и инструментальная диагностика	53
2.2. Синдром портальной гипертензии	55
2.2.1. Этиология и патогенез	56
2.2.2. Клиническая картина	61
2.2.3. Инструментальная диагностика	66
2.2.4. Лечение	74
2.3. Асцит	80
2.3.1. Этиология и патогенез	80
2.3.2. Клиническая картина и диагностика	84
2.3.3. Лечение асцита у больных циррозом печени	91
2.3.4. Прогноз	96
2.4. Спонтанный бактериальный перитонит	96
2.4.1. Этиология и патогенез	97
2.4.2. Клиническая картина	98
2.4.3. Диагностика	99
2.4.4. Лечение	100
2.4.5. Прогноз	101
2.5. Гепаторенальный синдром	101
2.5.1. Патогенез	101
2.5.2. Диагностика	102
2.5.3. Лечение	104
2.5.4. Профилактика	105
2.5.5. Прогноз	106
2.6. Гепатопульмональный синдром	106
2.6.1. Патогенез	106
2.6.2. Клиническая картина	109
2.6.3. Лабораторная и инструментальная диагностика	110
2.6.4. Лечение	112
2.6.5. Прогноз	112
2.7. Печеночная энцефалопатия	113
2.7.1. Патогенез	113
2.7.2. Клиническая картина	119
2.7.3. Диагностика	125
2.7.4. Лечение	125
2.7.5. Прогноз	129

Глава 3. Острые вирусные гепатиты В, С и D	130
3.1. Эпидемиология	130
3.2. Клиническая классификация	132
3.3. Острый вирусный гепатит В	143
3.3.1. Этиология	143
3.3.2. Эпидемиология	145
3.3.3. Патогенез	147
3.3.4. Клиническая картина	149
3.3.5. Неспецифические лабораторные тесты	152
3.3.6. Серологическая диагностика	153
3.3.7. Прогноз	155
3.4. Острый вирусный гепатит С	155
3.4.1. Этиология	155
3.4.2. Эпидемиология	156
3.4.3. Патогенез	158
3.4.4. Клиническая картина	159
3.4.5. Неспецифические лабораторные тесты	162
3.4.6. Серологическая диагностика	163
3.4.7. Прогноз	167
3.5. Острый вирусный гепатит D (В + D)	167
3.5.1. Этиология	167
3.5.2. Эпидемиология	167
3.5.3. Патогенез	168
3.5.4. Клиническая картина и диагностика	168
3.6. Лечение острых вирусных гепатитов	173
3.6.1. Базисная терапия	173
3.6.2. Синдромальная терапия	174
3.6.3. Противовирусная терапия	176
3.7. Иммунопрофилактика	180
Глава 4. Хронические гепатиты	182
4.1. Классификация хронических гепатитов	182
4.2. Хронический вирусный гепатит В	186
4.2.1. Патогенез	187
4.2.2. Клиническая картина	192
4.2.3. Диагностика	197
4.2.4. Лечение	201
4.2.5. Прогноз	206
4.3. Хронический вирусный гепатит С	206
4.3.1. Патогенез	208
4.3.2. Клиническая картина	210
4.3.3. Диагностика	212
4.3.4. Лечение	214
4.4. Хронический вирусный гепатит D (дельта)	217
4.4.1. Клиническая картина и диагностика	218
4.4.2. Лечение хронического гепатита D (В + D)	220
4.4.3. Прогноз	221
Глава 5. Аутоиммунный гепатит	222
5.1. Распространенность	222
5.2. Этиология и патогенез	223
5.3. Классификация аутоиммунного гепатита	225
5.4. Клиническая картина	227
5.5. Лабораторная и инструментальная диагностика	230
5.5.1. Лабораторные исследования	231
5.5.2. Иммунологические исследования	232
5.5.3. Инструментальная диагностика и биопсия печени	233
5.5.4. Диагностические критерии аутоиммунного гепатита	234
5.6. Лечение	235
5.7. Прогноз	239

Глава 6. Первичный билиарный цирроз печени	240
6.1. Распространенность	240
6.2. Этиология и патогенез	240
6.2.1. Аутоиммунные нарушения	240
6.2.2. Классификация морфологических изменений	244
6.3. Клиническая картина	247
6.3.1. Жалобы	247
6.3.2. Физикальное исследование	250
6.3.3. Системные проявления	252
6.4. Диагностика	253
6.4.1. Лабораторные методы исследования	253
6.4.2. Инструментальные методы диагностики	254
6.4.3. Трансплантация печени	261
Глава 7. Первичный склерозирующий холангит	263
7.1. Этиология и патогенез	264
7.2. Клиническая картина	267
7.2.1. Жалобы	267
7.2.2. Физикальное исследование	269
7.3. Лабораторные и инструментальные исследования	272
7.3.1. Лабораторные исследования	272
7.3.2. Инструментальные методы диагностики	273
7.3.3. Биопсия печени	275
7.4. Дифференциальный диагноз	275
7.5. Лечение	277
7.6. Прогноз	280
Глава 8. Алкогольная болезнь печени	281
8.1. Классификация	281
8.2. Этиология, патогенез и факторы риска	283
8.2.1. Метаболизм алкоголя	283
8.2.2. Факторы риска	286
8.2.3. Механизмы повреждения печени	291
8.3. Клиническая картина	297
8.3.1. Алкогольный стеатоз	299
8.3.2. Алкогольный гепатит	301
8.3.3. Алкогольный цирроз печени	309
8.4. Лечение	312
8.4.1. Лечение алкогольного стеатоза	313
8.4.2. Лечение алкогольного гепатита	315
8.4.3. Лечение алкогольного цирроза печени	317
8.5. Прогноз	317
Глава 9. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит	318
9.1. Этиология и патогенез	320
9.2. Клиническая картина и диагностика	323
9.3. Лечение	329
9.3.1. Немедикаментозные методы лечения	329
9.3.2. Медикаментозная терапия	329
9.4. Прогноз	331
9.5. Вторичный стеатоз и стеатогепатит	332
Глава 10. Лекарственные поражения печени	334
10.1. Патогенез	334
10.2. Клиническая картина и диагностика	339
10.3. Диагностика	344
10.4. Лечение	345
Глава 11. Циррозы печени	347
11.1. Классификация циррозов печени	347
11.2. Этиология и патогенез	352

11.2.1. Этиология	352
11.2.2. Механизмы формирования цирроза печени	352
11.3. Клиническая картина	357
11.3.1. Жалобы	358
11.3.2. Анамнез	359
11.3.3. Физикальное исследование	359
11.4. Лабораторная и инструментальная диагностика	366
11.5. Лечение	374
11.5.1. Патогенетическая терапия некоторых форм цирроза печени	375
11.5.2. Лечение осложнений цирроза печени	377
11.6. Прогноз	381
Глава 12. Наследственный гемохроматоз	382
12.1. Классификация	383
12.2. Патогенез	385
12.3. Клиническая картина	393
12.4. Диагностика	397
12.4.1. Лабораторная диагностика нарушений обмена железа	397
12.4.2. Генетическое тестирование	400
12.4.3. Пункционная биопсия печени	402
12.4.4. Дополнительные лабораторные и инструментальные исследования	402
12.5. Лечение	403
12.5.1. Немедикаментозное лечение	404
12.5.2. Медикаментозное лечение	406
12.5.3. Генетические методы лечения	407
12.5.4. Хирургические методы лечения	407
12.6. Прогноз	407
Глава 13. Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона–Коновалова)	408
13.1. Этиология и патогенез	409
13.2. Клиническая картина	413
13.3. Лабораторная и инструментальная диагностика	421
13.4. Лечение	427
13.4.1. Немедикаментозное лечение	428
13.4.2. Медикаментозное лечение	428
13.4.3. Трансплантация печени	430
13.5. Прогноз	430
Глава 14. Семейные негемолитические гипербилирубинемии	431
14.1. Синдром Жильбера	431
14.1.1. Этиология и патогенез	432
14.1.2. Клиническая картина	435
14.1.3. Диагностика	435
14.1.4. Лечение и профилактика	436
14.1.5. Прогноз	436
14.2. Синдром Криглера–Найяра	437
14.2.1. Этиология и патогенез	437
14.2.2. Клиническая картина	438
14.2.3. Диагностика	438
14.2.4. Лечение	439
14.2.5. Прогноз	439
14.3. Синдром Дабина–Джонсона	440
14.3.1. Этиология и патогенез	440
14.3.2. Клиническая картина	440
14.3.3. Диагностика	441
14.3.4. Лечение	442
14.4. Синдром Ротора	443
Глава 15. Желчнокаменная болезнь	445
15.1. Этиология и патогенез	445
15.1.1. Состав желчи и ее образование в норме	445
15.1.2. Образование желчных камней	450

15.2. Классификация	457
15.3. Клиническая картина и диагностика	459
15.3.1. Диагностика билиарного сладжа	459
15.3.2. Латентная форма (каменосительство)	461
15.3.3. Желчная колика	462
15.3.4. Острый холецистит	464
15.3.5. Хронический калькулезный холецистит	469
15.4. Лабораторные и инструментальные исследования	472
15.4.1. Клинический анализ крови	472
15.4.2. Ультразвуковое исследование	472
15.4.3. Рентгенологическое исследование желчного пузыря и желчных путей	474
15.4.4. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография	479
15.4.5. Компьютерная томография	480
15.5. Осложнения острого холецистита	481
15.6. Холедохолитиаз	485
15.6.1. Клиническая картина	486
15.6.2. Лабораторная и инструментальная диагностика	488
15.7. Лечение	489
15.7.1. Лечение больных ЖКБ с билиарным сладжем	490
15.7.2. Лечение больных ЖКБ II стадии	491
15.7.3. Лечение острого холецистита	493
15.7.4. Лечение холедохолитиаза	494
Глава 16. Анатомо-физиологические особенности поджелудочной железы	495
16.1. Анатомия поджелудочной железы	495
16.2. Физиология поджелудочной железы	503
16.2.1. Экзокринная функция	503
16.2.2. Эндокринная функция	509
Глава 17. Панкреатиты	510
17.1. Классификация панкреатитов	511
17.1.1. Классификация острого панкреатита	512
17.1.2. Классификация хронического панкреатита	514
17.2. Этиология и классификация	516
17.3. Патогенез	529
17.4. Клиническая картина	533
17.4.1. Острый панкреатит	535
17.4.2. Хронический панкреатит	544
17.5. Лабораторные и инструментальные исследования	554
17.6. Лечение	577
17.6.1. Острый панкреатит	577
17.6.2. Хронический панкреатит	579
17.6.3. Хирургическое лечение панкреатитов	581
Глава 18. Опухоли и кисты поджелудочной железы	582
18.1. Рак поджелудочной железы	583
18.1.1. Этиология и факторы риска	584
18.1.2. Клиническая картина	586
18.1.3. Лабораторные и инструментальные исследования	591
18.1.4. Лечение	599
18.2. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы	599
18.2.1. Инсулинома	603
18.2.2. Гастронома	608
18.2.3. Випома	612
18.2.4. Глюкагонома	613
18.2.5. Карциноидные опухоли	613
18.3. Кисты поджелудочной железы	615
18.3.1. Клиническая картина	617
18.3.2. Диагностика	619
18.3.3. Лечение	622
Литература	623
Алфавитный указатель	632

Первичный билиарный цирроз печени

Первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ) – это хроническое воспалительное заболевание внутрипеченочных желчных протоков аутоиммунного генеза, при котором происходит их постепенное разрушение, развивается выраженный внутрипеченочный холестаз и формируются цирроз печени и печеночная недостаточность (рис. 6.1).

В 1851 г. Addison и Gull впервые описали клиническую картину заболевания, прогрессирующего с выраженной прогрессирующей желтухой и отсутствием механических препятствий во внепеченочных желчевыводящих путях. В 1950 г. Ahrens с соавт. предложили называть это заболевание *первичным билиарным циррозом печени*. Хотя это название является общепризнанным и широко используется до настоящего времени, само по себе оно является весьма спорным, поскольку цирроз печени развивается только на поздних стадиях заболевания (Шерлок Ш., Дули Дж., 2002).

6.1. Распространенность

Заболеваемость ПБЦ существенно колеблется в зависимости от региона, где проводились эпидемиологические исследования. Так, по данным Nikolaos T. Pyrsopoulos (2009), в США распространенность ПБЦ составляет 65,4 случая для женщин и 12,1 случая для мужчин (в среднем 40,2 случая) на 100 000 населения. По данным международной статистики частота выявления ПБЦ колеблется от 1,9 случая на 100 000 населения в Австралии до 12,9–24 случаев на 100 000 населения в Великобритании. Не исключено, что эти различия связаны с неодинаковыми возможностями лабораторной и инструментальной диагностики ПБЦ, в частности с необходимостью подтверждения диагноза современным иммунологическим исследованием.

По невыясненным причинам среди больных ПБЦ женщины составляют 80–90%. Первые симптомы заболевания обычно появляются в возрасте старше 35 лет и никогда не регистрируются у детей и подростков.

6.2. Этиология и патогенез

6.2.1. Аутоиммунные нарушения

В настоящее время получено много доказательств того, что развитие ПБЦ связано с выраженными *иммунными нарушениями*, приводящими к разрушению мелких внутрипеченочных желчных протоков, некрозу гепатоцитов, развитию перипортального воспаления, фиброза и формированию цирроза печени. Известно, например, что у 95% больных ПБЦ обнаруживают высокие титры антимитохондриальных антител (АМА). Повышены также

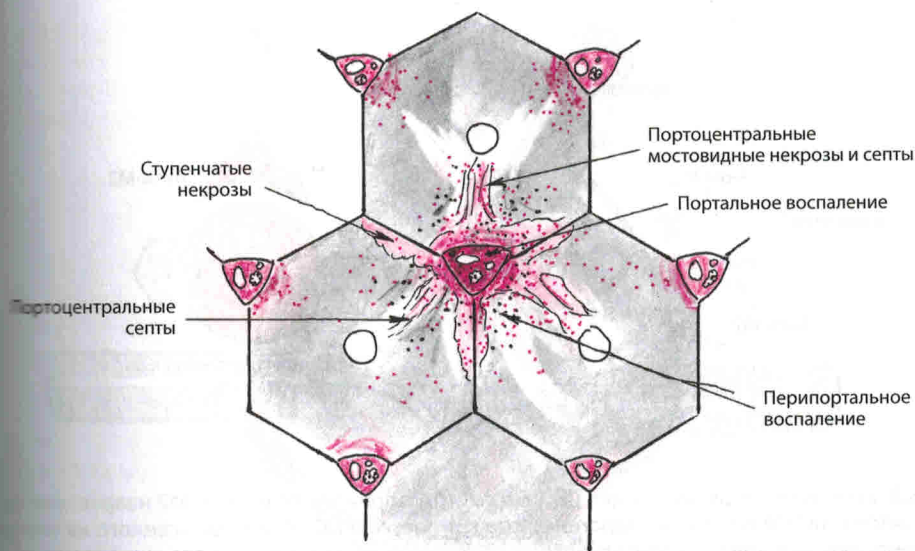


Рис. 6.1. Схема поражения внутрипеченочных желчных протоков и гепатоцитов при первичном билиарном циррозе печени. Характерно постепенное разрушение мелких внутрипеченочных желчных протоков, некрозы гепатоцитов (ступенчатые и мостовидные), развитие перипортального воспаления и фиброза, что, в конечном счете, ведет к формированию цирроза печени.

и других циркулирующих антител: антинуклеарных (АНА), анти тиреоидных, анти-рибонуклеопротеиновых, антигистоновых и др.

При гистологическом исследовании у больных ПБЦ выявляется выраженная инфильтрация желчных протоков цитотоксическими Т-лимфоцитами и СВ4-лимфоцитами, что оказывает на их роль в повреждении эпителия внутрипеченочных протоков.

На участие иммунной системы в патогенезе ПБЦ указывает также довольно часто обнаруживаемая связь с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как тиреоидит, ревматоидный артрит, гипотиреоз, синдром Шегрена, системная склеродермия (CREST-синдром: кальциноз, синдром Рейно, расстройства моторики пищевода, склеродактилия, интерстициоз легких).

В последнее время большинство исследователей признает важную роль в развитии ПБЦ изменений в системе генов тканевой совместимости человека (Human Leukocyte Antigen – HLA), расположенных в 7 областях (локусах) 6-й хромосомы.

Напомним, что на поверхности практически всех клеток организма, в том числе эпителиальных клеток внутрипеченочных желчных протоков, локализованы молекулы многоцепочечных антигенов тканевой гистосовместимости HLA, которые кодируются соответствующими HLA-генами 6-й хромосомы (см. главу 5). Предполагают, что возникновение ПБЦ связано с изменением под влиянием каких-то пока неизвестных факторов антигенной структуры эпителиальных клеток желчных протоков. Установлено, в частности, что действие специфичных для ПБЦ антимитохондриальных антител M2 направлено против компонента (E2) пируватдегидрогеназного комплекса (PDCE2), расположенного на внутренней мембране митохондрий эпителиальных клеток (см. рис. 6.2). Его появление ассоциировано со значительным увеличением количества антигенов тканевой совместимости HLA (HLA-A, HLA-B и HLA-C) и II класса (HLA-DR) на мембранах билиарного эпителия. При этом на поверхности эпителиальных клеток также экспрессируются молекулы с иммуногенными свойствами компонента E2.

Антимитохондриальные антитела M2 класса IgM связываются с апикальной мембраной эпителиальных клеток желчных протоков, на поверхности которых находятся измененные

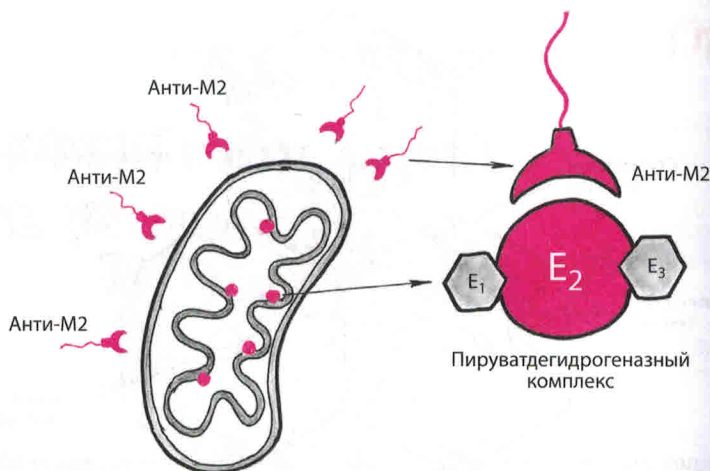


Рис. 6.2. Действие специфичных для ПБЦ антимитохондриальных антител M2 направлено против компонента (E2) пируватдегидрогеназного комплекса (PDCE2), расположенного на внутренней мембране митохондрий эпителиальных клеток, появление которого ассоциировано со значительным увеличением количества антигенов тканевой совместимости I и II класса (HLA-A, HLA-B, HLA-C и HLA-DR) на мембранах билиарного эпителия. В результате развивается иммунный ответ, который приводит к воспалительной реакции, цитолизу эпителиальных клеток и, в конечном счете, к прогрессирующему разрушению системы желчных протоков.

белки – антигены тканевой совместимости (HLA) класса II. Развивается иммунный ответ, который приводит к воспалительной реакции, цитолизу эпителиальных клеток и, в конечном счете, к прогрессирующему разрушению системы желчных протоков. Считается, что основную роль в повреждении внутрипеченочных желчных протоков играют активированные цитотоксические Т-лимфоциты, взаимодействие которых с эпителиальными клетками желчных протоков приводит к их цитолизу.

В печени больных ПБЦ обнаруживаются CD4-положительные PDCE2-специфичные Т-хелперы (1-го и 2-го типов), секретирующие провоспалительные цитокины (ИЛ-2 и др.), которые также способствуют повреждению клеток эпителия и стимулируют процесс воспаления. При этом количество и функциональная активность Т-супрессоров значительно снижены.

Выяснено, что именно повышенная активность Т-хелперов и пониженная – Т-супрессоров хорошо коррелируют с выраженностью воспалительного процесса в печени.

Таким образом, иммунное повреждение желчных протоков при ПБЦ напоминает реакцию отторжения трансплантата при пересадке костного мозга или внутренних органов (болезнь «трансплантат против хозяина»). Правда, в роли трансплантата выступают сами эпителиальные клетки желчных протоков с измененной структурой HLA-антигенов.

Повреждение мелких желчных протоков при формировании ПБЦ приводит к нарушению экскреции желчи в желчные каналцы и регургитации желчи обратно в гепатопаренхиму (рис. 6.3). Избыточное количество токсичных эндогенных желчных кислот, меди и других токсических компонентов желчи в клетках печени и эпителии желчных протоков приводит к еще большему их повреждению, некрозу и развитию перипортального воспаления, что стимулирует фибробластический процесс с преобладанием синтеза коллагена над его распадом. В дальнейшем, если внутрипеченочный холестаз не разрешается, постепенно формируется цирроз печени и, в конечном счете, развивается печеночноклеточная недостаточность.

К сожалению, современные представления о патогенезе ПБЦ не позволяют ответить на многие важные вопросы формирования болезни. Почему, например, изменение антигенной структуры клеточных мембран, в том числе антигенов тканевой совместимости,

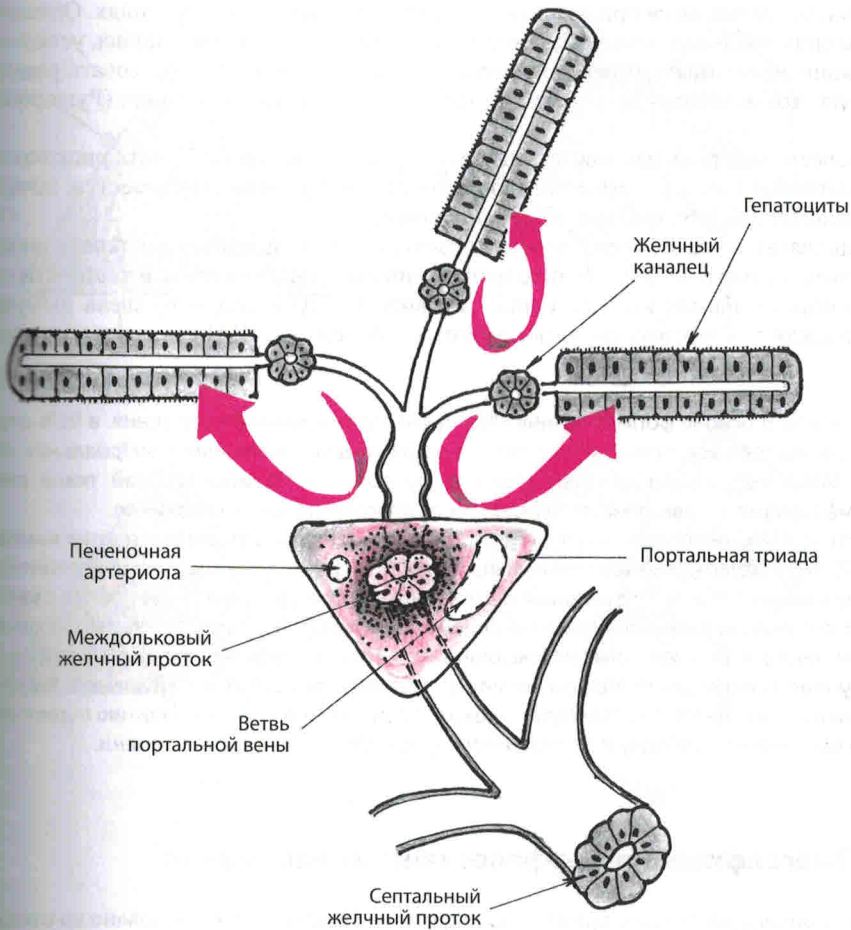


рис. 6.3. Повреждение мелких желчных протоков при формировании ПБЦ приводит к нарушению экскреции желчи в желчные каналцы и регургитации желчи обратно в гепатоцит (красные стрелки). При этом избыточное количество токсичных эндогенных желчных кислот и других токсичных компонентов желчи в клетках печени и эпителии желчных протоков приводит к еще большему их повреждению, некрозу и развитию перипортального воспаления, что стимулирует фибробластический процесс.

происходит в основном в клетках желчных протоков и практически не затрагивает другие органы и ткани, несмотря на то, что HLA-антигены присутствуют во всех клетках внутренних органов? Почему этот процесс во много раз чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин? Наконец, что является пусковым триггерным механизмом изменения антигенной структуры эпителия желчных протоков?

Пытаясь ответить на этот последний вопрос, многие исследователи предлагали свою версию триггерных факторов, «запускающих» процесс изменения антигенной структуры эпителия желчных протоков. В качестве таких триггерных факторов рассматривались, в частности, бактериальные или вирусные агенты, токсины, химические вещества и другие факторы окружающей среды, имеющие структурное сходство с E2-субъединицей печеночной глутаматдегидрогеназы и, возможно, пептидами HLA-антигенов II класса.

Шерлок и Дж. Дули (2002) не исключают, что обнаруживаемые при ПБЦ антимитохондриальные антитела (AMA) изначально были направлены против антигенов *энтеро-*

бактерий, появляющихся при латентных кишечных и мочевых инфекциях. Однако попытки выявления предполагаемых инфекционных агентов пока не увенчались успехом.

Влияние экзогенных эстрогенов, вероятно, также может способствовать развитию заболевания, что объясняет преобладание заболеваемости ПБЦ у женщин (Putsopoulos *et al.*, 2009).

Не совсем ясна роль наследственных факторов в развитии ПБЦ, хотя риск возникновения заболевания среди родственников первой степени родства (мать, сестра, дочь) превышает аналогичный показатель в общей популяции.

Предполагают, что заболевание может быть связано с определенной генетической предрасположенностью к возникновению нарушений иммунного статуса, в частности с наследственно обусловленной недостаточной активностью супрессорного звена иммунной системы. Между тем, частота случаев семейных заболеваний ПБЦ невелика и не превышает 17%.

Запомните: В основе формирования ПБЦ лежат аутоиммунные нарушения, в 95% случаев сопровождающиеся повышением титра специфических *антитимохондриальных антител* (AMA M2), инфильтрацией желчных протоков и перипортальной ткани печени Т-лимфоцитами и повышением активности провоспалительных цитокинов.

Действие AMA, цитотоксических Т-лимфоцитов и цитокинов направлено против компонента (E2) пируватдегидрогеназного комплекса (PDCE2), расположенного на внутренней мембране митохондрий эпителиальных клеток желчных протоков, и ассоциировано с увеличением количества и изменением антигенной структуры HLA-антигенов тканевой совместимости, также локализованных на клеточных мембранах эпителия желчных протоков.

Иммунное повреждение мелких желчных протоков приводит к нарушению экскреции желчи из гепатоцитов, что приводит к некрозу печеночных клеток, развитию перипортального воспаления, фиброзу и постепенному формированию цирроза печени.

6.2.2. Классификация морфологических изменений

Существующая в настоящее время классификация ПБЦ (рис. 6.4) основана на стадийности морфологических изменений, выявляемых при биопсии печени. Согласно этой классификации выделяют 4 стадии формирования заболевания: 1) стадия хронического негнойного деструктивного холангита; 2) стадия пролиферации холангиол и перидуктулярного фиброза; 3) стадия фиброза стромы в сочетании с воспалительной инфильтрацией паренхимы печени и 4) стадия цирроза печени.

Создание и внедрение этой классификации в клиническую практику лишней раз подчеркивает необходимость обязательной морфологической верификации диагноза ПБЦ, от которой, прежде всего, зависит выбор оптимальной тактики ведения больного. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что эта классификация по понятным причинам не отражает многочисленные клинические аспекты течения болезни, в частности степень нарушения функции печени, состояние компенсации или декомпенсации цирроза печени, наличие или иных внепеченочных патологических проявлений и т.п.

1-я стадия – *хронический негнойный деструктивный холангит* (рис. 6.4, б). Эта наиболее ранняя стадия формирующегося ПБЦ характеризуется фокальным воспалением и деструкцией междольковых и септальных желчных протоков, которые окружены клетками воспалительных инфильтратов. Портальные тракты расширены и инфильтрированы лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами и эозинофилами. Здесь же можно обнаружить сформированные лимфоидные фолликулы.

Клетки воспалительных инфильтратов не распространяются на паренхиму печени. Иногда около пораженных желчных протоков обнаруживаются гранулемы, состоящие из

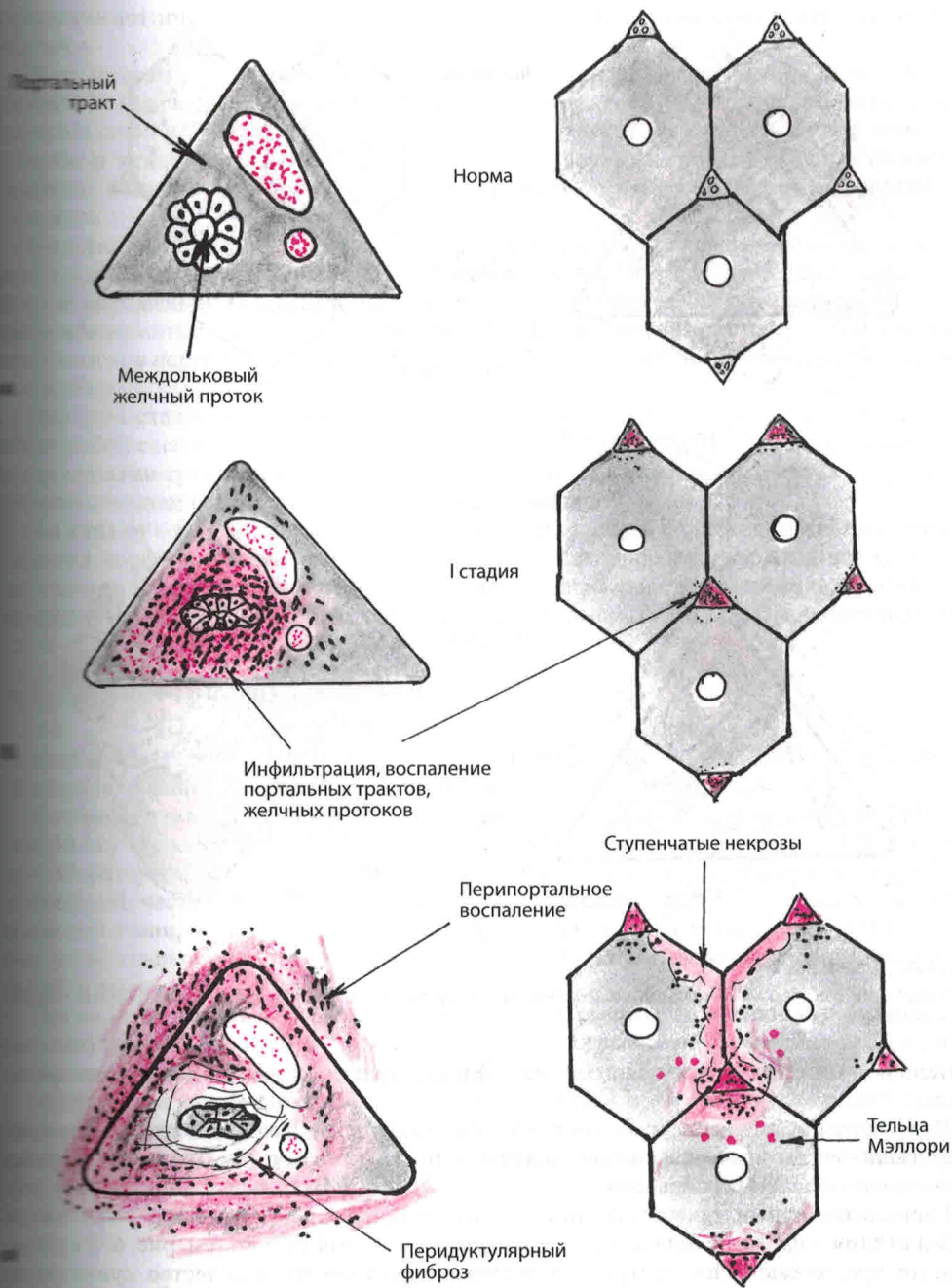


Рис. 5.4. Стадии развития морфологических изменений в печени и желчных протоках при ПБЦ. а – портальный тракт в норме; б – стадия хронического негнойного деструктивного холангита; в – стадия гиперплазии холангиол и перидуктулярного фиброза. Объяснение в тексте.

Наследственный гемохроматоз

Наследственный гемохроматоз (пигментный цирроз печени, бронзовый диабет) – группа генетически разнородных (табл. 12.1), но клинически схожих наследственных заболеваний, проявляющихся нарушением обмена железа в организме, его избыточным накоплением в тканях внутренних органов, что вызывает их повреждение. Наиболее часто поражаются печень, поджелудочная железа, сердце, кожа и железы внутренней секреции (рис. 12.1).

Впервые классическая триада в виде глюкозурии, цирроза печени и гиперпигментации кожи была описана французским врачом Trousseau в 1869 г. В 1889 г. Recklinghausen предложил современный термин «гемохроматоз» как отражающий одну из особенностей болезни – необычную окраску кожи и внутренних органов. В 1996 г. J.N.Feder и соавт. идентифицировали ген классического наследственного гемохроматоза (HFE), мутации которого в позиции 282 (C282Y) наиболее часто приводят к развитию заболевания. В начале нынешнего века были идентифицированы еще несколько генов, мутации в которых выявляются у части больных гемохроматозом.

Наследственный гемохроматоз – относительно частое, а по некоторым данным самое частое генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, наиболее распространенное среди белого населения Европы и Америки (Абдуллаев С.М., 2007), заболеваемость достигает 1:300. Среди африканцев и жителей США африканского происхождения заболеваемость не превышает в среднем 1:3300. У мужчин гемохроматоз выявляется в 5–10 раз чаще, чем у женщин.

Таблица 12.1

Молекулярно-генетическая классификация наследственного гемохроматоза
(по С.М.Абдуллаеву, 2007)

Гемохроматоз	Белок	Функция белка	Возраст манифестации заболевания, лет
HFE-зависимый	HFE	Повышает аффинность трансферрина к его рецептору; вероятно, модулирует экспрессию гепсидина	40–50
HJV-зависимый	Гемоювелин	Моделирует экспрессию гепсидина	20–30
HAMP-зависимый	Гепсидин	Снижает высвобождение железа эпителием кишечника, макрофагами и клетками плаценты	20–30
Tf R2-зависимый	Рецептор трансферрина 2	Влияет на поглощение железа гепатоцитами	40–50
Ферропортин-зависимый	Ферропортин	Обеспечивает транспорт железа через клеточную мембрану в энтероцитах, макрофагах и клетках плаценты	40–50

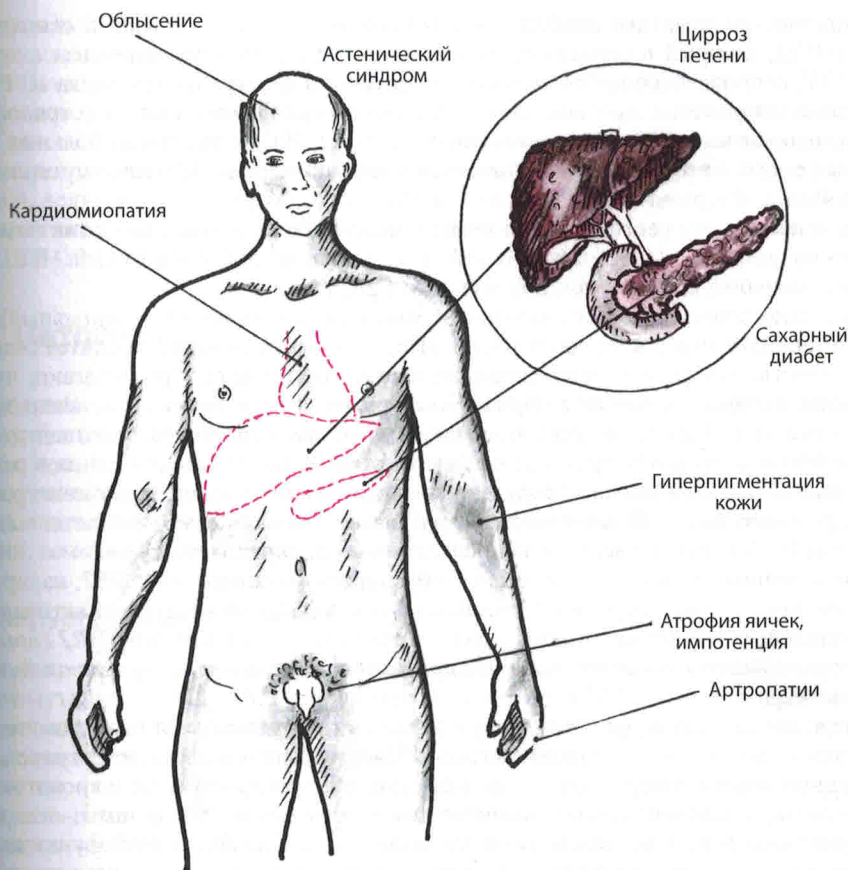


Рис. 12.1. Наиболее частые поражения внутренних органов при гемохроматозе.

По современным данным, от 85 до 90% случаев наследственного гемохроматоза обусловлено гомозиготным носительством мутации гена HFE C282Y. В остальных 10–15% случаев заболевание развивается вследствие других мутаций (Bellentani S. et al., 1997).

В популяции европейцев и белого населения США распространенность гомозиготного носительства C282Y гена HFE составляет 0,2–0,4%, а гетерозиготного C282Y полиморфизма чуть более 10%. В России частота выявления гетерозиготных носителей гена C282Y HFE несколько меньше – около 5%.

Значительный риск возникновения гемохроматоза по сравнению с общей популяцией отмечается лишь у гомозиготных пациентов, имеющих в своем генотипе два мутировавших гена C282Y HFE.

12.1. Классификация

В настоящее время различают, по меньшей мере, пять вариантов наследственного гемохроматоза, в основе возникновения которых лежат мутации различных генов, отвечающих за синтез белков, принимающих участие в метаболизме железа (см. табл. 12.1). Клинические проявления этих вариантов во многом сходны, хотя и требуют дифференцированного подхода к диагностике и лечению больных.

В клинической практике наиболее часто встречается *наследственный гемохроматоз типа 1 (HFE)*, который в подавляющем большинстве случаев ассоциирован с мутацией гена C282Y, сопровождающейся нарушением функции и деградацией белка HFE, ответственного за сохранение прочной связи основного переносчика железа – трансферрина с его рецептором на поверхности клеточных мембран. Из общего числа больных наследственным гемохроматозом 85–90% относятся к гомозиготным носителям мутации C282Y и только 4% – к гетерозиготным.

Лишь у небольшой части больных гемохроматозом типа 1 выявляется так называемая минорная мутация гена H63D, при которой также нарушается функция белка HFE, но в существенно меньшей степени, чем при мутации C282Y.

Значительно более редко встречающийся *гемохроматоз типа 2А (ювенильный)* вызван мутацией гена HJV (иногда он обозначается «HFE 2»), ответственного за синтез белка *ювелина*, участие которого в метаболизме железа не совсем ясно. Предполагают, что ювелин способствует сохранению нормального уровня другого белка – *гепсидина*, который, в свою очередь, ингибирует абсорбцию железа в кишечнике и способствует его задержке в макрофагах. Мутация гена HJV приводит к недостаточной выработке ювелина, в результате чего снижается также экспрессия гепсидина и усиливается поглощение железа энтероцитами.

Гемохроматоз типа 2В, который также развивается в юношеском возрасте, вызван мутацией гена HAMP, ответственного непосредственно за синтез гепсидина.

Наследственный *гемохроматоз типа 3* обусловлен мутацией гена *TfR2*, кодирующей синтез *рецептора трансферрина 2*, одной из функций которого является активация продукции гепсидина в ответ на избыток железа в организме. Мутации гена *TfR2* способствуют снижению выработки гепсидина, что приводит к неограниченному накоплению железа внутри клеток.

Наследственный *гемохроматоз типа 4* (аутосомно-доминантный гемохроматоз) обнаруживается у пациентов с мутациями в гене *SLC40A1*, кодирующем синтез транспортного белка *ферропортина*. Ферропортин, как известно, обеспечивает выход в кровоток железа из энтероцитов, а также из специализированных клеток иммунной системы – макрофагов, локализующихся в печени, селезенке и костном мозге. Снижение этой функции ферропортина в результате мутаций *SLC40A1* приводит к нарушению секреции железа в кровь макрофагами, хотя одновременно ограничивает всасывание железа в кишечнике.

Следует добавить, что наследственный гемохроматоз – далеко не единственное заболевание, при котором наблюдается избыточное накопление железа в организме. К числу таких заболеваний и клинических состояний, которые осложняются вторичным (приобретенным) *синдромом перегрузки железом* (СПЖ), могут быть отнесены (Герман Е.Н., Бурверов А.О., Маевская М.В. и др., 2009):

1. Анемии:
 - талассемия;
 - сидеробластная анемия;
 - сидероахрестическая анемия;
 - хроническая гемолитическая анемия.
2. Гемотрансфузии и парентеральное введение препаратов железа (посттрансфузионный СПЖ).
3. Избыточное содержание железа в потребляемых продуктах (алиментарный СПЖ).
4. Хронический вирусный гепатит В и С.
5. Алкогольная болезнь печени.
6. Неалкогольный стеатогепатит.
7. Поздняя кожная порфирия.
8. СПЖ в результате портокавального шунтирования крови.
9. Дисметаболический СПЖ.
10. СПЖ при злокачественных новообразованиях.
11. Южноафриканский СПЖ (гемосидероз Банту).

II. Висонатальный СПЖ.

III. Адерулоплазминемиа.

IV. Наследственная атрансферринемия и др.

На основании сходства клинических проявлений наследственного гемохроматоза и СПЖ многие авторы до сих пор склонны обозначать этот синдром термином «вторичная гемохроматозы». Между тем, несмотря на единство отдельных патогенетических механизмов, ведущих к перегрузке организма железом, тактика ведения больных с наследственным гемохроматозом и СПЖ в большинстве случаев существенно различается (см. рис. 12.5–12.6).

12.2. Патогенез

Молекулярные механизмы возникновения и прогрессирования нарушений метаболизма железа у больных наследственным гемохроматозом до сих пор изучены недостаточно. Вместе с тем, в последние годы выяснены многие важные детали этих нарушений, связанные с генетически обусловленным выпадением функций нескольких белков, регулирующих интенсивность обмена железа: HFE, трансферрин, трансферриновые рецепторы, гепатин, гемоювелин и ферропортин.

Роль нарушений функции HFE

Основной причиной наиболее распространенного наследственного гемохроматоза типа 1 является мутация гена C282Y, кодирующего синтез белка HFE, который играет ключевую роль в регуляции метаболизма железа в клетках почти всех органов и тканей, в том числе печени, сердца, костного мозга и эритроцитов кишечника.

Известно, что в норме в организме поддерживается баланс между поступлением и потребностью в железе. Напомним, что суточная потребность в железе у взрослого здорового человека составляет примерно 15–20 мг (см. рис. 12.2). Около 90% железа, поступающего в костный мозг и другие органы, это *эндогенное железо*, освобождающееся при распаде эритроцитов в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы селезенки и печени. *Экзогенное железо* поступает в организм с пищей обычно в количестве 10–15 мг (черные треугольники), хотя всасывается не более 10% от этого количества (1,0–1,5 мг). Кстати, обычные потери железа составляют примерно 1 мг/сут. В пище железо в основном находится в окисленном состоянии (Fe^{3+}) и входит в состав белков или солей органических кислот. В желудке под действием соляной кислоты происходит частичная ионизация железа (Fe^{2+}) с образованием его закисной двухвалентной формы (красные треугольники). Только в этой форме железо способностью белка ДМТ-1 всасывается в кишечнике, преимущественно в двенадцатиперстной кишке. Трехвалентное экзогенное железо (Fe^{3+}), не всосавшееся в кишечнике, выводится из организма в виде окисных соединений (на рисунке 12.2 – черные треугольники).

Всосавшееся двухвалентное железо может быть либо сохранено в пределах клетки в форме ферритина, либо перенесено через базолатеральную мембрану эритроцита в кровь при помощи еще одного белка *ферропортина*. Здесь под действием медьсодержащего фермента ферроксидазы (*церулоплазмينا*) железо окисляется до Fe^{3+} и связывается с *трансферрином* – гликопротеином, который является основной транспортной формой Fe^{3+} . В составе трансферрина железо доставляется по системе воротной вены в печень и далее в другие органы, попадая, в частности, в гепатоциты и клетки костного мозга (эритробласты).

При достижении клеточ-мишенной трансферрин в комплексе с двумя молекулами железосоединяется с *трансферриновым рецептором*, находящимся на поверхностной мембране клетки (см. рис. 12.3). Особенно богаты этими рецепторами клетки паренхимы печени, где железо может депонироваться в большом количестве. Прочность соединения трансферрина и трансферринового рецептора как раз и обеспечивает *белок HFE*, который, в свою

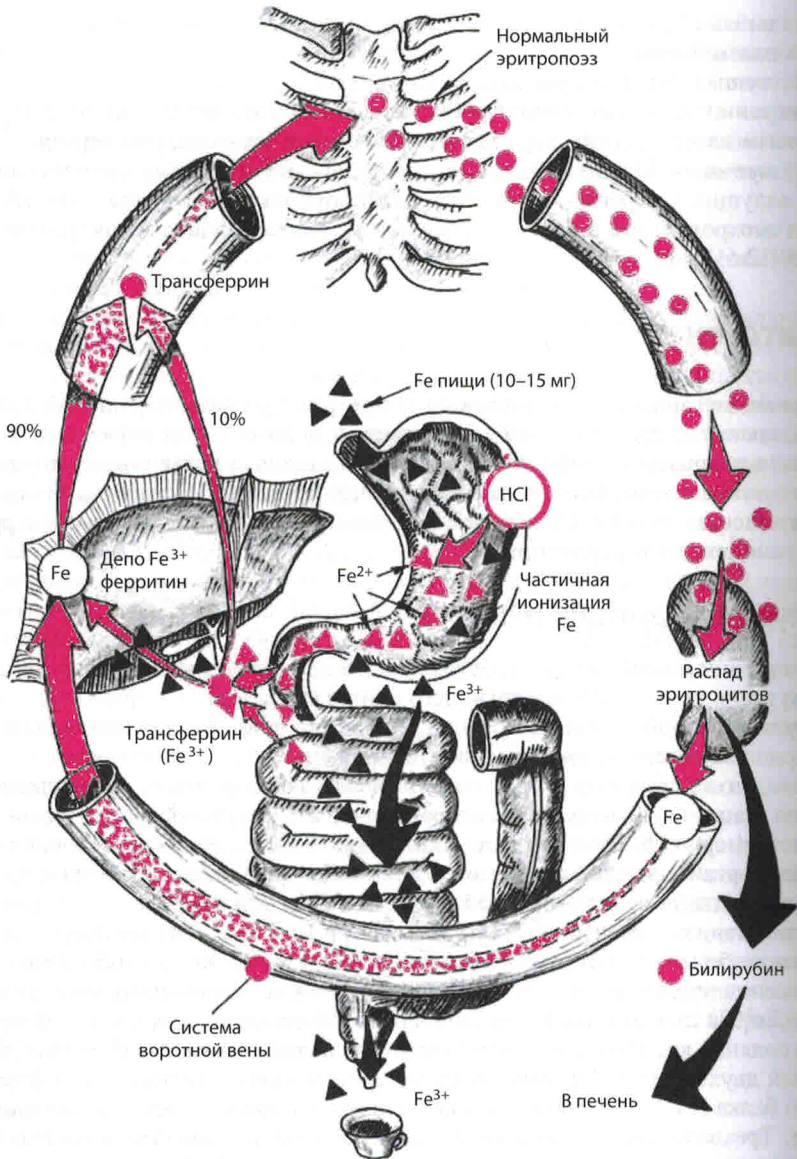


Рис. 12.2. Обмен железа в организме (общая схема).

очередь, тесно связан с трансферриновым рецептором и обладает способностью взаимодействовать с несущим железом трансферрином. Причем это свойство белков проявляется только в том случае, если сохраняется его ассоциация с важным стабилизирующим фактором – β_2 -микроглобулином. Без этого фактора HFE не может достичь нормальной локализации на мембране и быстро разрушается.

Образовавшийся на клеточной мембране комплекс – «трансферрин–трансферриновый рецептор» с включенным в него HFE и β_2 -микроглобулином вдавливается внутрь клетки, образуя углубление мембраны («ямку»), которая может замыкаться и отшнуровываться от мембраны (см. рис. 12.3). Внутри клетки образуется пузырек (эндосома), в котором упомянутый трансферриновый комплекс, ассоциированный с рецептором и белком HFE,

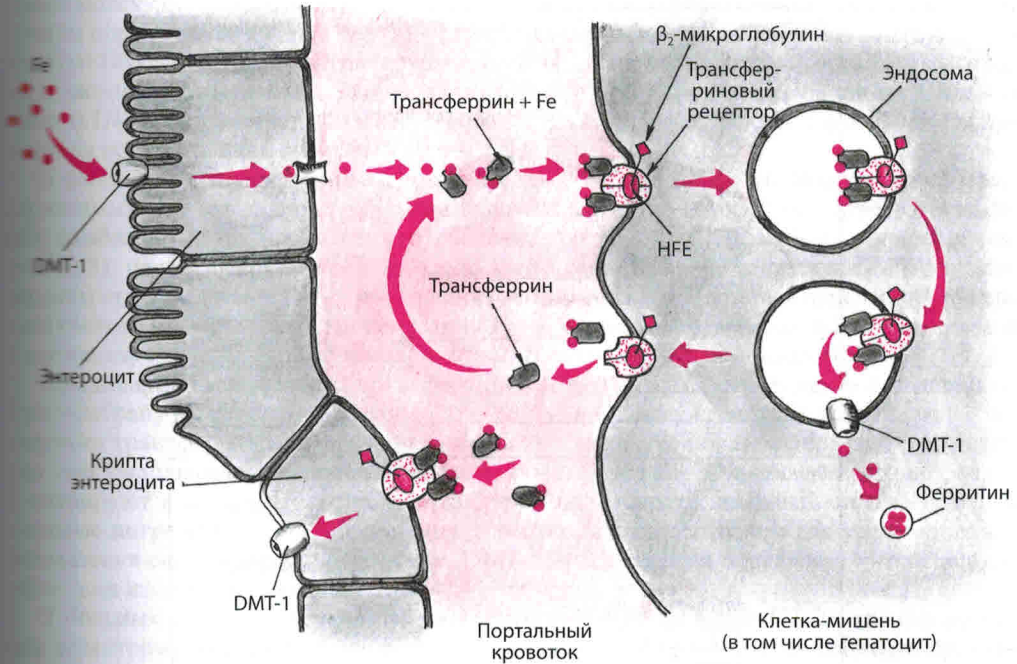


Рис. 12.3. Участие белка HFE в регуляции клеточного метаболизма железа. Объяснение в тексте.

После этого железо освобождается от трансферрина и с помощью DMT-1 транспортируется через мембрану эндосомы в цитоплазму, где оно используется для синтеза железосодержащих белков (гемоглобина, миоглобина, цитохромов, Fe-содержащих ферментов и др.) или депонируется в ферритине, который содержится почти во всех тканях и органах, особенно в большом количестве – в печени, селезенке и костном мозге. Пузырек с трансферрин/трансферрин-рецепторным комплексом возвращается к клеточной поверхности, где трансферрин вместе с сохранившимися на нем ионами железа, не попавшими в цитоплазму, освобождается от рецептора и вновь поступает в кровоток.

Считают, что в норме именно белок HFE регулирует метаболизм железа в клетке, подавая высвобождение железа из трансферрина в эндосому и отсюда в клеточную цитоплазму (см. рис. 12.4, а). У большинства больных с наследственным гемохроматозом типа 1, вызванным главными мутациями гена C282Y, отсутствует связь HFE и β_2 -микроглобулина, в результате чего мутантная форма HFE быстро деградирует и теряет свою способность связываться с трансферриновым рецептором и, соответственно, контролировать выход железа из эндосомы в цитоплазму клеток (см. рис. 12.4, б). Благодаря этому HFE-дефицитные клетки (например, гепатоциты) становятся перегруженными железом. При наследственном гемохроматозе, вызванном мутацией H63D (см. рис. 12.4, в), белок HFE сохраняет некоторую способность связываться с трансферриновым рецептором, поэтому гепатоциты в меньшей степени страдают от перегрузки железом.

Вторым следствием мутации гена C282Y и деградации белка HFE является значительное (в 3–4 раза больше, чем в норме) увеличение интенсивности поглощения железа энтероцитами из просвета кишечника. Механизм этого феномена не совсем ясен.

Как известно, всасывание железа и попадание его в энтероциты кишечника осуществляется в основном при участии специального белка-переносчика (DMT-1) (см. рис. 12.3). Особенность участия DMT-1 в транспорте железа в энтероциты состоит в том, что каждая молекула белка переносит железо только один раз; следующие ионы железа переносят уже

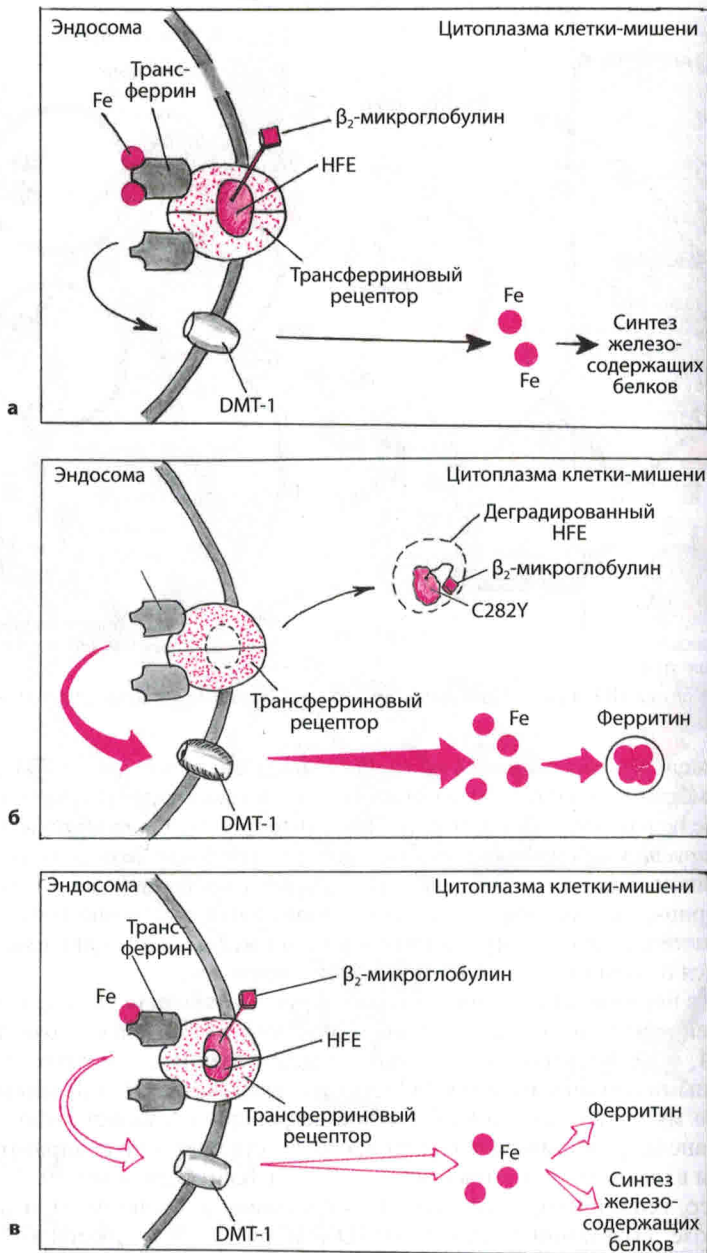


Рис. 12.4. В норме белок HFE регулирует метаболизм железа в клетке, подавляя высвобождение железа из трансферрина в эндосому и отсюда в клеточную цитоплазму (а). При наследственном гемохроматозе типа 1, вызванном мутациями гена C282Y, полностью отсутствует связь HFE и β_2 -микроглобулина, в результате чего мутантная форма HFE быстро деградирует и теряет способность связываться с трансферриновым рецептором и, соответственно, контролировать выход железа из эндосомы в цитоплазму клеток (б). Благодаря этому HFE-дефицитные клетки (например, гепатоциты) становятся перегруженными железом. При наследственном гемохроматозе, вызванном мутацией H63D (в), белок HFE сохраняет некоторую способность связываться с трансферриновым рецептором, поэтому гепатоциты в меньшей степени страдают от перегрузки железом.