

time trends over 20 years / E. Hedlund, A. Lange, N. Hammer // Eur. J. Epidemiol. — 2007. — Vol. 22. — P. 493–503.

16. Myocardial Infarction Redefined - A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction / J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36. — P. 959–1062.

17. Over 20 000 avoidable coronary deaths in England and Wales in 2000: the failure to give effective treatments to many eli-

gible patients / S. Capewell [et al.] // Heart. — 2006. — Vol. 92. — P. 521–523.

18. Reduced between-hospital variation in short term survival after acute myocardial infarction: the result of improved cardiac care? / N. F. Murphy [et al.] // Heart. — 2005. — Vol. 91. — P. 726–730.

19. Trends in case-fatality in 117,718 patients admitted with acute myocardial infarction in Scotland / S. Capewell [et al.] // Eur. Heart J. — 2000. — № 21. — P. 1833–1840.

Поступила 06.09.2010

УДК 616.36-036.12-008.6:546.72]:616.15-074

**ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФFUЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ
С СИНДРОМОМ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ**

И. В. Пальцев¹, А. Л. Калинин¹, А. С. Прокопович²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, г. Гомель

Изучены лабораторные признаки синдрома перегрузки железом у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Выявлено, что для пациентов с данным синдромом характерна более высокая активность печеночных ферментов, отражающих наличие синдрома холестаза. Частым (50%) признаком синдрома перегрузки железом является низкое содержание гемоглобина в эритроцитах в сочетании с нормальным уровнем гемоглобина крови.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, синдром перегрузки железом.

**LABORATORY INDICATORS OF BLOOD IN PATIENTS WITH IRON OVERLOAD
SYNDROME SUFFERING FROM CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES**

I. V. Paltsev¹, A. L. Kalinin¹, A. S. Procopovich²

¹Gomel State Medical University

²Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Laboratory signs of iron overload syndrome in patients with chronic diffuse liver diseases have been studied. It has been revealed, that patients with this syndrome have higher levels of hepatic enzymes activity reflecting the presence of the syndrome of cholestasis. A frequent (50 %) sign of iron overload syndrome is low content of haemoglobin in eritrosites with the combination of a normal level of blood haemoglobin.

Key words: chronic diffuse liver diseases, iron overload syndrome.

Введение

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) продолжают оставаться весьма актуальной медицинской проблемой во всем мире. Продолжает расти заболеваемость и смертность больных от данной патологии, что обуславливает необходимость раннего выявления и своевременного адекватного лечения и профилактики развития и прогрессирования болезней печени [1, 2]. В настоящее время достоверно известно, что ведущими этиологическими факторами данной патологии являются вирусы гепатитов и алкоголь [3, 4]. Однако нередко практические врачи сталкиваются с трудностями в постановке диагноза ввиду отсутствия явных причин развития заболевания. В связи с этим следует обращать внимание на возможность возникновения болезней накопления, поскольку печень, участвующая во всех

обменных процессах в организме, является одним из наиболее часто поражаемых органов. Одним из возможных вариантов нарушений обмена веществ может быть перегрузка организма железом, возникающая вследствие врожденных или приобретенных нарушений метаболизма железа [5].

Железо относится к тем микроэлементам, биологические функции которых изучены наиболее полно. Биологическая ценность железа определяется многогранностью его функций, незаменимостью другими металлами в сложных биохимических процессах, активным участием в клеточном дыхании, обеспечивающем нормальное функционирование тканей и организма человека. Ценным его свойством является способность легко окисляться и восстанавливаться, образовывать сложные соединения со значительно отличающимися биохими-

ческими свойствами, непосредственно участвовать в реакциях электронного транспорта.

Железо, находящееся в организме человека, можно разделить на две группы: клеточное и внеклеточное [6].

Ферритин и гемосидерин — запасные соединения железа в клетке, находящиеся, главным образом, в ретикулоэндотелиальной системе печени, селезенки и костного мозга. Приблизительно одна треть резервного железа организма человека, преимущественно в виде ферритина, падает на долю печени. Запасы железа могут быть при необходимости мобилизованы для нужд организма.

Известно, что гепатоциты и купферовские клетки печени участвуют в создании резервного железа, причем в нормальной печени большая часть его обнаружена в гепатоцитах в виде ферритина. Ферритин выполняет в организме двойственную функцию. Он запасает в клетках растворимое железо, которое при необходимости может быть легко задействовано для синтеза различных веществ. В то же время ферритин защищает организм от токсического действия ионов металлов. Гемосидерин является вторым запасным соединением железа в клетке и содержит значительно больше железа, чем ферритин.

Во внеклеточных жидкостях железо находится в связанном состоянии — в виде железобелковых комплексов. Концентрация его в плазме широко варьирует, у здорового человека составляет 8,8–28,8 мкмоль/л с достаточно большими суточными колебаниями, достигающими 7,2 мкмоль/л. Общее содержание железа во всем объеме циркулирующей плазмы у взрослого человека составляет 3–4 мг. Уровень железа в плазме крови зависит от ряда факторов: взаимоотношения процессов разрушения и образования эритроцитов, состояния запасного фонда железа в желудочно-кишечном тракте.

Железосвязывающий белок трансферрин содержится в небольшом количестве в плазме крови (1,8–3,82 г/л). Общая железосвязывающая способность плазмы, практически характеризующаяся концентрацией трансферрина, колеблется от 44,8 до 80,6 мкмоль/л. Синтезируется трансферрин преимущественно в паренхиматозных клетках печени. Кроме транспортной, трансферрин обладает защитной функцией — предохраняет ткани организма от токсического действия железа.

Наиболее точным показателем запасов железа в организме является процент насыщения трансферрина железом (норма — 20–45 %). Увеличение этого показателя свыше 45 % является признаком повышенного содержания железа в организме.

Нарушение метаболизма железа при дефекте работы белков, регулирующих его об-

мен, могут приводить к развитию синдрома перегрузки железом (СПЖ). Он может как самостоятельно вызывать патологию печени, так и способствовать прогрессированию уже имеющихся ХДЗП [7], так как избыток железа вызывает токсическое повреждение паренхиматозных органов. Это определяет большую актуальность и значимость оценки риска развития и своевременного выявления синдрома перегрузки железом.

Цель работы

Оценить лабораторные показатели у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом перегрузки организма железом.

Материал и метод

Нами было проведено обследование пациентов с хроническими диффузными болезнями печени на базе поликлинического отделения Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека (РНПЦРМиЭЧ). Клиническое исследование включало сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование гепатобилиарной системы. Всего обследовано 32 человека с хроническими гепатитами различной этиологии минимальной и слабовыраженной активности, из них 22 — мужчины и 10 — женщины.

В комплексный план обследования пациентов входил биохимический анализ крови. Оценивались уровни общего и прямого билирубина, общего белка, глюкозы, холестерина, триглицеридов, мочевины, креатинина, тимоловой пробы, церрулоплазмينا, С-реактивного протеина, активность аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, щелочной фосфатазы, глютаминовой транспептидазы.

Из инструментальных исследований оценивались ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастроуденоскопия, радиоизотопное сканирование печени с Tl^{99} . Диагноз выставлялся в соответствии с критериями классификации, принятой на международном съезде гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1994).

Общий анализ крови проводился с использованием автоматического гематологического анализатора Sell-Din 3700. Оценивался уровень гемоглобина, количество эритроцитов, а также эритроцитарные индексы (MCV, MCH, MCHC):

- MCV — средний объем эритроцита в фемтолитрах (фл) (норма 80–99 фл).

- MCH — среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах (норма 27–34 пг). Следует отметить, что MCH — более объективный показатель, чем цветовой показатель, который не отражает синтез гемоглобина и его содержание в эритроците, а во многом зависит от объема клетки.

- MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците (норма 33–37 %), отражает степень насыщения эритроцита гемоглобином.

В лабораторное обследование пациентов были включены показатели метаболизма железа: общее железо сыворотки крови, общая железосвязывающая способность сыворотки крови, ферритин, трансферрин, высчитывался индекс насыщения трансферрина. Анализ проводился на биохимическом анализаторе Architect 8000.

Полученные результаты обрабатывались статистическими методами с помощью программ «Microsoft Excel» и «Statistica», 6.0. Сравнение групп проводилось с помощью критерия Манна-Уитни, долей – точного критерия Фишера.

Результаты и их обсуждение

Все обследованные пациенты были разделены на две группы. В 1 группу вошло 12 больных (37,5 %) с СПЖ, у которых было выявлено по-

вышение процента насыщения железом трансферрина (наиболее достоверный признак синдрома перегрузки железом), уровней сывороточного железа и ферритина. 2 группа — 20 пациентов с нормальными показателями метаболизма железа (без СПЖ). Средний возраст больных в обеих группах значимо не различался (1 группа — $46,67 \pm 4,3$, 2 группа — $49,7 \pm 3,1$, $p = 0,273$).

Средние уровни сывороточного железа, ферритина и индекса насыщения трансферрина у пациентов обеих групп имел статистически значимые различия. Сравнительный анализ показателей представлен в таблице 1.

Отдельно проанализированы показатели обмена железа у пациентов 1 группы (рисунок 1).

Таблица 1 — Показатели обмена железа у пациентов с ХДЗП

Показатель	1 группа	2 группа
Сывороточное железо, мкмоль/л	$27,24 \pm 3,13$	$17,27 \pm 1,3$ * $p = 0,0098$
Ферритин, мкг/л	$366 \pm 49,9$	$93,67 \pm 16,3$ * $p = 0,0001$
ОЖСС, мкмоль/л	$55,14 \pm 5,99$	$65,51 \pm 2,95$
Трансферрин, г/л	$2,57 \pm 0,19$	$2,95 \pm 0,19$
% насыщения трансферрина	$49,44 \pm 7,06$	$30,13 \pm 2,98$ * $p = 0,01$



Рисунок 1 — Показатели обмена железа у больных 1 группы

Изолированное повышение сывороточного железа (более $28,8$ мкмоль/л) выявлено в 25 % случаев. У 33,3 % больных отмечалось сочетанное повышение уровней железа и ферритина, у 41,7 % пациентов определялся только высокий уровень сывороточного ферритина (более 250 мкг/л), в то время как содержание железа в крови оставалось в пределах нормы.

Функциональное состояние печени и активность воспалительного процесса в ней отражают клиничко-лабораторные синдромы, в первую очередь, синдромы цитолиза и холестаза. У пациентов обеих групп оценивались уровни билирубина и активность аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (как проявление синдрома цитолиза). Показатели уровней глутаминовой транспептидазы и щелочной фосфа-

тазы отражали наличие синдрома холестаза. Полученные данные представлены в таблице 2.

Как видно из данных, приведенных в таблице 2, у пациентов с наличием СПЖ выявлена более высокая активность глутаминовой транспептидазы, отражающей наличие синдрома холестаза, что может свидетельствовать о более тяжелом поражении органа, возможно связанном с токсическим действием избытка железа.

Поскольку одной из основных функций железа является транспорт кислорода, гемовое железо является одним из основных пулов железа в организме. Поэтому изменение метаболизма железа может отражаться на характеристиках эритроцитов пациентов. Основные показатели, определенные с помощью автоматического гематологического анализатора, представлены в таблице 3.

Таблица 2 — Показатели синдромов цитолиза и холестаза у больных ХДЗП

Показатель	1 группа	2 группа	p
Гаммаглутамилтранспептидаза, Ед	313 ± 142	76,3 ± 18,2	0,008
Аланиновая трансаминаза, Ед	70,7 ± 23,2	51,2 ± 11,97	0,32
Аспарагиновая трансаминаза, Ед	62,9 ± 24,6	46,7 ± 8,57	0,46
Щелочная фосфатаза, Ед	241 ± 97,2	193 ± 81,3	0,29
Общий билирубин, мкмоль/л	25,7 ± 3,6	28,4 ± 7,2	0,25

Таблица 3 — Основные показатели «красной» крови пациентов

Показатель	1 группа	2 группа	p
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,71 ± 0,2	4,74 ± 0,1	0,25
Гемоглобин, г/л	154,3 ± 4,7	139,6 ± 2,9	0,025
MCV, фл	87,2 ± 1,5	85,3 ± 2,96	0,43
MCH, пг	29,45 ± 0,7	30,26 ± 0,58	0,18
MCHC, %	33,8 ± 0,51	34,2 ± 0,29	0,19

Уровни эритроцитов у больных обеих групп практически не различались. Гемоглобин был достоверно выше у пациентов 1 группы.

При оценке эритроцитарных индексов было обнаружено, что среднее содержание гемогло-

бина в эритроцитах у 6 (50 %) пациентов 1 группы было ниже нормы, в то время как у больных 2 группы частота снижения этого показателя составила 20 % (n = 4), различие было статистически значимым (p = 0,0455) (рисунок 2).

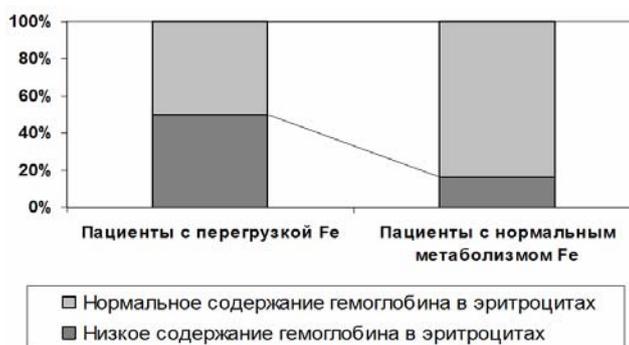


Рисунок 2 — Частота выявления низкого содержания гемоглобина в эритроцитах

Заключение

В результате проведенных исследований выявлено, что у пациентов с хроническими диффузными болезнями печени синдром перегрузки железом имеет достаточно широкое распространение — 37,5 % от общего числа обследованных больных. Для данной патологии характерна более высокая активность глутаминовой транспептидазы, отражающей наличие синдрома холестаза, что может быть свидетельством того, что СПЖ утяжеляет течение хронических заболеваний печени.

Низкое содержание гемоглобина в эритроцитах в сочетании с нормальным уровнем гемоглобина крови является частым (50 %) признаком синдрома перегрузки железом. Полученные нами результаты соответствуют литературным данным, согласно которым низкое содержание гемоглобина в эритроцитах характерно для больных с гемохроматозом. Такое сочетание может быть использовано как скрининговый метод отбора пациентов для дальнейшего обследования, поскольку определение параметров

метаболизма железа достаточно дорого и недоступно для большинства лечебных учреждений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Еремина, Е. Ю. Факторы прогрессирования хронических гепатитов и циррозов печени / Е. Ю. Еремина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2008. — № 6. — С. 101–106.
2. Маммаев, С. Н. Клинико-эпидемиологические особенности вируса гепатита С / С. Н. Маммаев, А. М. Абдуллаева, Ш. Р. Рамазанов // 13-я Российская конференция «Гепатология сегодня». Материалы конференции. — М., 2008. — С. 32.
3. Хазанов, А. И. Хроническая интоксикация алкоголем и заболевания печени / А. И. Хазанов, С. В. Плюшин, С. А. Белянин // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — № 1. — С. 43–52.
4. Миронов, Т. К. Особенности клинического течения хронических гепатитов смешанной вирусной (HBV+HCV) этиологии / Т. К. Миронов, Р. И. Одинаев, М. И. Сатарова // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — № 5. — С. 44–48.
5. Богущ, Л. С. Алгоритм диагностики нарушений обмена железа у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / Л. С. Богущ // Проблемы экологии и здоровья — 2008. — № 3. — С. 142–148.
6. Диагностическое значение комплексного исследования показателей метаболизма железа в клинической практике / С. П. Щербинина [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2005. — Т. 50, № 5. — С. 23–28.
7. Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитоклинов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С / Л. М. Самоходская [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — № 2. — С. 50–56.

Поступила 26.06.2010