



Лукашик С.П. ✉, Карпов И.А., Мятникова И.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Гемохроматоз: современное состояние проблемы. Часть 2. Подходы к лечению

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Лукашик С.П. – анализ и интерпретация результатов, редактирование статьи; Карпов И.А. – концепция, дизайн статьи, одобрение статьи для опубликования; Мятникова И.В. – сбор данных, анализ, подготовка статьи.

Резюме

Цель. Информировать врачей об обновленных подходах к ведению пациентов с гемохроматозом на основании рекомендаций Европейской ассоциации по изучению печени.

Материалы и методы. Проведен анализ литературных данных для объективизации доказательности рекомендаций. Рекомендации разработаны группой экспертов, выбранных и одобренных Советом управляющих Европейской ассоциации по изучению печени.

Результаты. Гемохроматоз характеризуется повышением насыщения трансферрина и прогрессирующим накоплением железа в организме с преимущественным поражением печени. Раннее лечение гемохроматоза с помощью флеботомий может предотвратить развитие цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, диабета, артропатии и других осложнений. Целью лечения является уровень ферритина 50 мкг/л во время индукционной фазы и 100 мкг/л во время поддерживающей фазы.

Выводы. Раннее лечение гемохроматоза может предотвратить формирование цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, диабета, артропатии и других осложнений.

Ключевые слова: гемохроматоз, трансферрин, диагностика, тестирование

Lukashyk S. ✉, Karpov I., Myatnikova I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Hemochromatosis: State of the Problem Identified. Part 2. Treatment Approaches

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: analysis and interpretation of the results, editing of the article – Lukashyk S.; concept, design of the article, approval of the article for publication – Karpov I.; data collection, analysis, article preparation – Myatnikova I.

Abstract

Purpose. Inform physicians about updated approaches to the management of patients with hemochromatosis based on the recommendations of the European Association for the Study of the Liver.

Materials and methods. An analysis of the literature data was carried out to objectify the evidence of the recommendations. The recommendations are developed by a panel of experts chosen and approved by the European Association for the Study of the Liver (EASL).

Results. Haemochromatosis is characterised by elevated transferrin saturation and progressive iron loading that mainly affects the liver.

Early treatment of hemochromatosis with phlebotomy can prevent the development of cirrhosis, hepatocellular carcinoma, diabetes, arthropathy, and other complications. Treatment goal are 50 µg/L ferritin levels during the induction phase and 100 µg/L during the maintenance phase.

Conclusions. Early treatment can prevent cirrhosis, hepatocellular carcinoma, diabetes, arthropathy and other complications.

Keywords: hemochromatosis, transferrin, diagnosis, testing

■ ВВЕДЕНИЕ

Гемохроматоз – генетически обусловленное заболевание, наследуемое по ауто-сомно-рецессивному типу, связанное с избыточным всасыванием железа в желудочно-кишечном тракте, что приводит к увеличению циркулирующего пула железа и отражается в патологической депозиции его избытка в печени и других органах [1].

Основным методом лечения гемохроматоза являются флеботомии [2–4]. Пациентам с перегрузкой организма железом, не связанным с гемохроматозом, кровопускания не рекомендуются [5, 6].

В статье рассматриваются подходы к лечению классического HFE-гемохроматоза, регламентированные обновленным в 2022 г. руководством Европейской ассоциации по изучению печени (англ. European Association for the Study of the Liver (EASL)).

■ ЦЕЛЬ

Информировать врачей об обновленных подходах к ведению пациентов с гемохроматозом на основании рекомендаций EASL.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Руководящие принципы разработаны группой экспертов, выбранных и одобренных Советом управляющих EASL. Доказательства и рекомендации руководящих принципов были классифицированы в соответствии с системой рабочей группы OCEBM (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) по уровням доказательств (табл. 1) [7, 8].

Помимо доказательств при классификации рекомендаций также учитывались логичность проведенных исследований, соотношение риска и пользы, этические обязательства и осуществимость рекомендаций (табл. 2).

Сила рекомендаций отражает степень лежащих в основе доказательств (1, 2, 3, 4, 5). Утверждениям и определениям группа экспертов оценки не присваивала.

Таблица 1
Уровень доказательности на основе данных Оксфордского центра доказательной медицины (адаптировано из The Oxford 2011 Levels of Evidence [7, 8])
Table 1
Level of evidence based on the Oxford Centre for Evidence-based Medicine (adapted from The Oxford 2011 Levels of Evidence [7, 8])

Степень доказа-тельности	Тип данных	Простая модель для вы-соких, средних и низких доказательств
1	Систематические обзоры (с гомогенностью) рандомизиро-ванных контролируемых исследований	Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска
2	Рандомизированные контролируемые исследования или обсервационные исследования с явными (впечатляющи-ми) эффектами; систематические обзоры исследований более низкого качества (нерандомизированные, ретро-спективные)	
3	Систематические обзоры исследований более низкого качества (нерандомизированные, ретроспективные)	Дальнейшие исследования (если они будут проведены), возможно, повлияют на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку
4	Исследования серии случаев, исследования «случай – кон-троль» или исследования с историческим контролем	
5	Мнение экспертов (суждения на основании механизмов)	Любая оценка эффекта явля-ется неопределенной

Таблица 2
Класс рекомендаций
Table 2
Grades of recommendation

Класс рекомендаций	Формулировка	Критерий
Сильная рекомендация (доказатель-ства убедительны)	Должен рекомендоваться Не рекомендуется	Доказательность, непротиворе-чивость результатов, соотноше-ние риска и пользы, предпо-чтения пациентов, этические обязательства, осуществимость
Слабая рекомендация (относительная убедительность) или неопределенная рекомендация (до-статочных доказательств нет)	Может предлагаться Не предлагается	

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ
Гемохроматоз и беременность

Рекомендации:

- Женщинам с установленным диагнозом гемохроматоза, планирующим беремен-ность, следует избегать состояний, сопровождающихся дефицитом железа в орга-низме (уровень доказательности 4, сильная рекомендация, сильный консенсус).
- Решение о проведении флеботомий беременным с легкой и умеренной степенью перегрузки железом без признаков выраженного фиброза печени принимается в каждом конкретном случае индивидуально; у большинства женщин проведение флеботомий во время беременности может быть приостановлено (уровень до-казательности 5, слабая рекомендация).

Заявление:

Ведение пациенток с гемохроматозом до и во время беременности частично определяется стадией заболевания печени и внепеченочными проявлениями гемохроматоза (консенсус).

Специальных исследований для уточнения исходов гемохроматоза для матери и плода не проводилось. Однако известно, что нормальная беременность сама по себе может негативно влиять на баланс железа в организме женщины [9], а возникающий при этом дефицит железа как раз и является важным фактором риска преждевременных родов, послеродовых инфекций, задержки роста плода и др. Поэтому женщинам, планирующим беременность, и беременным рекомендуется избегать формирования анемии и даже латентного дефицита железа [10]. Пациентки с гемохроматозом не являются исключением. Согласно мнению экспертов, у женщин, планирующих беременность, следует рассмотреть возможность уменьшения терапевтических флеботомий при уровне ферритина крови ≥ 45 мкг/л, что является пороговым значением показателя, предложенным недавними рекомендациями [11]. По мнению экспертов, прекращение проведения флеботомий во время беременности, учитывая естественное течение гемохроматоза, вряд ли может иметь негативные последствия. В то же время эксперты указывают на необходимость индивидуального подхода в принятии решения по терапевтической тактике у каждой конкретной пациентки.

Еще одним фактором риска неблагоприятных исходов для матери и плода при гемохроматозе является наличие у беременных выраженного фиброза или цирроза печени. Поэтому, по мнению экспертов, всем пациенткам с гемохроматозом, планирующим беременность, рекомендуется установить стадию хронизации заболевания печени и определять тактику лечения индивидуально, руководствуясь в том числе данными признаками.

Терапия выбора для пациентов с гемохроматозом**Рекомендация:**

Пациенты с гемохроматозом и признаками перегрузки железом должны получать лечение, снижающее запасы железа в организме (уровень доказательности 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Заявление:

Терапией выбора для пациентов с гемохроматозом являются флеботомии.

Эритроцитаферез представляет альтернативную терапевтическую стратегию. Эритроцитаферез эффективен и экономически оправдан в фазе индукции, поскольку сокращает количество последующих терапевтических вмешательств. У некоторых пациентов эритроцитаферез является предпочтительным методом лечения (консенсус).

Флеботомии при гемохроматозе – самый простой и наиболее эффективный метод удаления избытка железа из организма [12, 13].

В настоящее время не существует убедительных доказательств положительного влияния флеботомий на качество жизни пациентов с гемохроматозом, снижения у них риска формирования рака печени, диабета и заболеваний сердца [14]. Однако в отдельных исследованиях было продемонстрировано, что кровопускания

уменьшают утомляемость, боли в суставах, улучшают печеночные показатели, приводят к регрессии выраженного фиброза и улучшают выживаемость пациентов [2, 15]. Кроме того, показано, что если терапия гемохроматоза начата своевременно (до развития цирроза и/или сахарного диабета), прогрессирование заболевания и смертность пациентов удастся снизить [14, 16, 17].

Лечение гемохроматоза состоит из двух фаз: начальной, или индукционной, направленной на истощение запасов железа в организме, и поддерживающей, направленной на предотвращение повторного его накопления [18, 19]. Во время лечения проводятся регулярные осмотры пациентов и мониторинг их лабораторных показателей. Необходимо помнить, что при гемохроматозе параметры общего анализа крови характеризуются повышением гемоглобина, гематокрита, среднего объема эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроцитах и насыщения эритроцитов гемоглобином [20, 21]. При обнаружении у пациентов анемии, в том числе при проведении кровопусканий, следует провести тщательное дополнительное обследование для выявления ее причин.

Как правило, переносимость флеботомий удовлетворительная. Однако некоторыми экспертами высказываются опасения по поводу появления у пациентов возможных осложнений и/или нарушения их качества жизни, учитывая инвазивный характер процедур и связанную с этим необходимость частого посещения пациентами медицинских учреждений [22]. На этапе поддерживающей фазы пациенты с неосложненным гемохроматозом (без повреждения органов-мишеней) могут становиться донорами крови.

Еще одним методом коррекции избыточного содержания железа в организме при гемохроматозе является эритроцитаферез. Результаты исследований продемонстрировали, что после проведения эритроцитафереза у пациентов уменьшалась утомляемость и быстрее снижался уровень ферритина. В то же время целевые значения показателя достигались не раньше, чем после регулярных кровопусканий [23]. В небольшом рандомизированном исследовании продемонстрировано, что в поддерживающей фазе эритроцитаферез по сравнению с флеботомиями сокращал количество процедур, необходимых для снижения запасов железа в организме [24], и продолжительность лечения, а на этапе индукции способствовал уменьшению общих материальных затрат на лечение [7].

Другое исследование продемонстрировало, что при индивидуальном подходе к пациентам с гемохроматозом, основанном на учете пола, массы тела, объема циркулирующей крови и фактического гематокрита, эритроцитаферез позволял более точно регулировать объем удаленных эритроцитов, однако становился более сложной, дорогой и менее конкурентоспособной процедурой [25]. Результаты рандомизированного перекрестного исследования показали, что на этапе поддерживающей фазы эритроцитаферез способствовал уменьшению количества необходимых процедур, но не имел преимуществ в общей стоимости лечения за год [26].

В отдельных случаях для лечения гемохроматоза эритроцитаферез может быть методом выбора, поскольку в результате его выполнения у пациентов наблюдаются менее выраженные гемодинамические нарушения по сравнению с флеботомиями и возвращаются назад ценные компоненты крови [25].

Лицам, подверженным риску развития перегрузки железом (с генотипами высокого риска и высоким коэффициентом насыщения трансферрина железом, но без

повышенного уровня ферритина), может быть рекомендовано регулярное донорство крови, особенно если нарушения показателей обмена железа у них выявлены в молодом возрасте [27–31].

Альтернативные методы лечения

Рекомендация:

К альтернативным методам лечения относится применение хелаторов железа. Показанием к их назначению является невозможность выполнения флеботомий. Назначаются хелаторы железа после тщательного анализа рисков и пользы от их применения (уровень доказательности 4, слабая рекомендация, консенсус).

Заявление:

Большинство накопленных данных по лечению гемохроматоза хелаторами железа относится к препарату деферазирокс (DFX), однако доказательств его эффективности все еще недостаточно. При приеме DFX могут возникать нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушение функции почек. Препарат не следует использовать у пациентов с тяжелым заболеванием печени. DFX не одобрен для лечения гемохроматоза Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency (EMA)).

Хелатирующая терапия относится к альтернативным методам лечения гемохроматоза. Показаниями к ее назначению являются сложность выполнения венесекций, тяжелая угрожающая жизни перегрузка железом сердца (обычно возникает при ювенильном гемохроматозе), состояния, при которых кровопускания могут нанести вред пациенту, и невозможность проведения эритроцитафереза.

Пациентам с тяжелым прогрессирующим течением гемохроматоза, которые плохо переносят классические флеботомии (например, из-за низкого исходного уровня гемоглобина или нестабильной гемодинамики при наличии сердечной недостаточности), лечение подбирается индивидуально: в качестве альтернативы рассматриваются так называемые мини-флеботомии в сочетании с введением дефероксамина (DFO).

В клинической практике хелатирующие препараты должны назначаться только квалифицированными специалистами, поскольку опыт их применения весьма ограничен. Тот факт, что DFO является безопасной альтернативой флеботомиям, был установлен на примере 3 пациентов с гемохроматозом [32].

В одноцентровом ретроспективном когортном обсервационном исследовании с включением пациентов с синдромом перегрузки железом изучалось влияние на концентрацию железа в печени деферипрона (DFP). Препарат получали 32 пациента. Результаты исследования продемонстрировали достижение более эффективного контроля уровня железа в печени и не показали, что применение DFP в дозе >90 мг/кг/сут было связано с повышенным риском агранулоцитоза или нейтропении [33].

Наибольшее количество исследований при гемохроматозе проведено с применением DFX. В исследовании I/II фазы DFX назначался 49 пациентам с гемохроматозом и нормальной функцией почек в виде диспергируемых таблеток [34]. У части пациентов при дозе 15 мг/кг/сут наблюдались нежелательные явления. В результате авторы исследования рекомендовали дозу DFX 10 мг/кг/сут, при которой средняя концентрация ферритина в сыворотке крови снизилась на 75% за 48 недель. Переносимость и эффективность DFX в дозе 10–15 мг/кг (в виде

диспергируемых таблеток) у 10 пациентов с гемохроматозом была подтверждена в исследовании II фазы [35].

У пациентов с ювенильным гемохроматозом терапией выбора являются флеботомии [36]. Однако при наличии тяжелых клинических проявлений может потребоваться комбинированная или альтернативная хелатирующая терапия. В зависимости от тяжести и стадии заболевания, клинических проявлений, сопутствующих заболеваний и противопоказаний к определенному лечению у пациентов с ювенильным гемохроматозом можно сочетать назначение флеботомий и хелатирующих препаратов [37, 38]. Существует несколько отчетов о случаях, в которых описано лечение пациентов с ювенильным гемохроматозом и угрожающей жизни перегрузкой железом сердца комбинацией хелатирующих железо препаратов: DFP перорально в сочетании с внутривенным введением DFO [39].

В то же время в недавних исследованиях с включением пациентов с HJV-гемохроматозом, у которых наблюдалось позднее начало и более легкая форма заболевания [40–43], показана эффективность только флеботомий как в фазе индукции, так и на этапе поддерживающей фазы.

Показания к назначению хелатосодержащей терапии и возможные нежелательные явления при приеме препаратов должны обсуждаться с пациентами. До назначения DFX пациентам проводятся аудиологическое и офтальмологическое исследования, уточняются показатели, характеризующие функциональное состояние печени и почек. В динамике лечения показатели функции печени и почек мониторируются не реже одного раза в месяц, ежегодно проводятся аудиологическое и офтальмологическое исследования.

Некоторым пациентам с гемохроматозом дополнительно в терапию могут включаться ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые за счет повышения pH желудка будут способствовать снижению абсорбции негемового железа. Так, в одном из исследований сообщалось, что применение ИПП у пациентов с HFE-гемохроматозом значительно уменьшало потребность в кровопусканиях во время поддерживающей фазы лечения [44]. Эффективность применения ИПП в фазе индукции в клинических исследованиях не изучалась.

Хелатирующие железо препараты противопоказаны во время беременности.

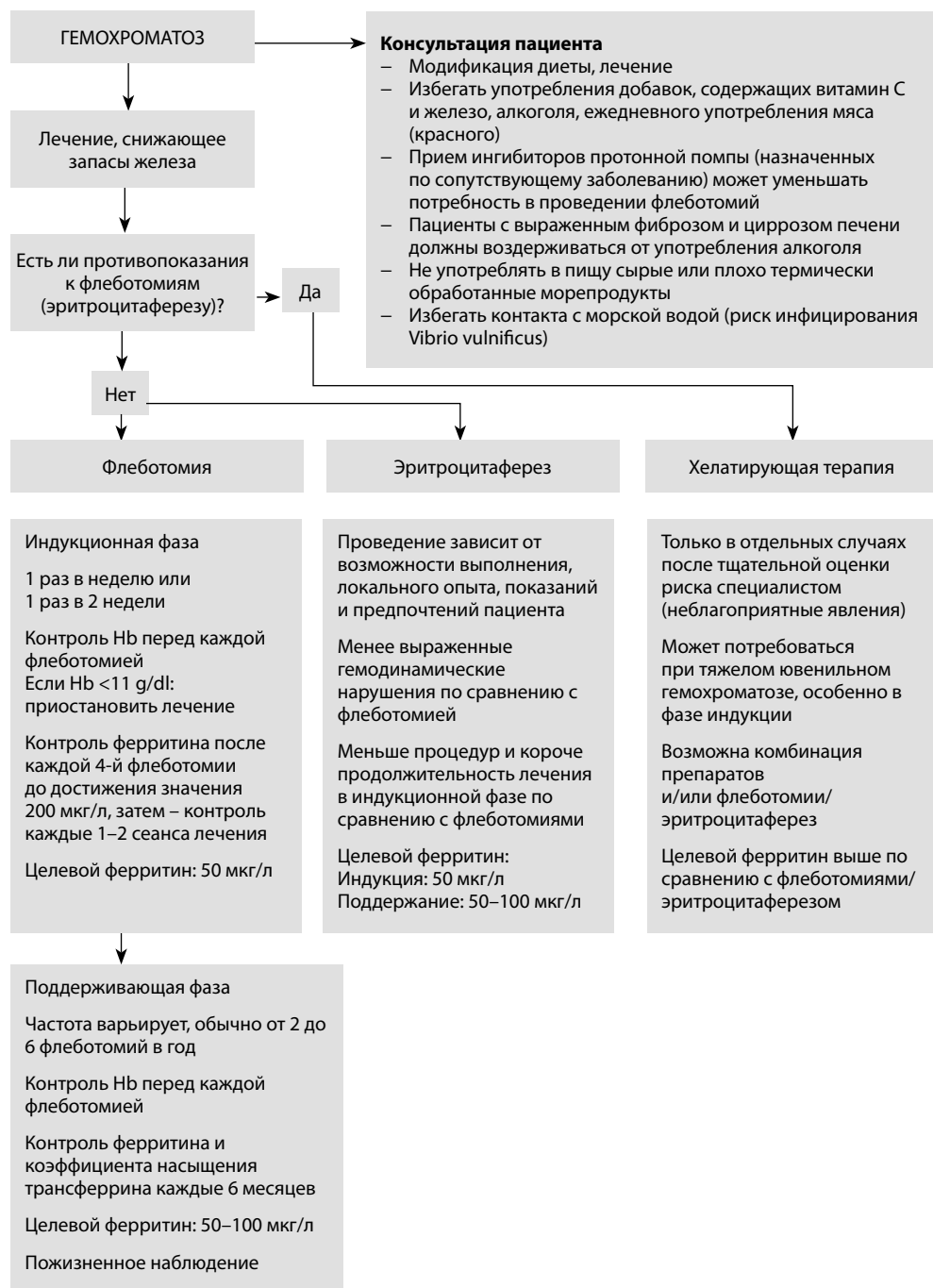
Варианты лечения гемохроматоза кратко представлены на рисунке.

Цель лечения гемохроматоза

Рекомендации:

- Лечение кровопусканиями включает две фазы: индукционную и поддерживающую. Во время индукционной фазы кровопускание следует проводить один раз в неделю (или один раз в две недели) до достижения целевых показателей ферритина: снижение до 50 мкг/л (но не ниже, чтобы избежать развития дефицита железа) (уровень доказательности 4, сильная рекомендация, сильный консенсус).
- В поддерживающей фазе уровень ферритина необходимо сохранять в диапазоне 50–100 мкг/л (уровень доказательности 4, слабая рекомендация).

Рекомендации научных обществ и групп экспертов по целевым значениям показателей обмена железа во время лечения разнятся. Так, руководство Европейского общества гепатологов 2010 г. (EASL 2010) рекомендовало для пациентов с



Лечение гемохроматоза Treatment of hemochromatosis

Примечание: Hb – гемоглобин.

HFE-ассоциированным гемохроматозом достижение целевого уровня сывороточного ферритина <50 мкг/л в индукционной фазе и 50–100 мкг/л в поддерживающей фазе. В то же время Американская ассоциация по изучению болезней печени в 2011 г. (AASLD 2011) рекомендовала достижение целевого уровня ферритина 50–100 мкг/л в обеих фазах [45]. В голландском руководстве 2007 г. рекомендуется в фазе индукции достигать целевого уровня ферритина <50 мкг/л и поддерживать его в пределах референтного значения в дальнейшем [46]. В 2016 г. группа экспертов по гемохроматозу определила целевой уровень ферритина 50–100 мкг/л для всех пациентов, находящихся на лечении [47]. В 2018 г. Британское общество гематологии рекомендовало достигать в фазе индукции уровня ферритина 20–30 мкг/л и насыщение трансферрином <50%, затем поддерживать значения ферритина <50 мкг/л и насыщение трансферрином <50% у всех пациентов [48]. По версии датского руководства 2019 г., в фазе индукции ферритин должен быть <100 мкг/л, в поддерживающей фазе – 50–100 мкг/л и насыщение трансферрином <60% [49]. Американский колледж гастроэнтерологии для пациентов с гемохроматозом недавно определил единый целевой уровень ферритина крови – 50–100 мкг/л [50, 51].

В 2018 г. на основании опубликованных исследований и руководств также были сформулированы рекомендации по лечению HFE-ассоциированного гемохроматоза международной группы экспертов: предлагается в индукционную фазу достигать значений ферритина 50 мкг/л, затем поддерживать его в диапазоне 50–100 мкг/л [52]. В то же время эксперты группы Delphi прокомментировали, что во время поддерживающей фазы целевые значения показателей должны быть более мягкими: допустим уровень ферритина <200 мкг/л у женщин и <300 мкг/л у мужчин. Снижение ферритина до 50 мкг/л во время поддерживающей фазы плохо переносится пожилыми пациентами. Однако эти рекомендации не изучались в клинических исследованиях.

Объем и частота кровопусканий в фазе индукции обычно составляют 400–500 мл еженедельно или каждые 2 недели (в зависимости от массы тела и переносимости пациентом процедуры), затем, во время поддерживающей фазы, флеботомии проводятся каждые 1–4 месяца в зависимости от показателей обмена железа [18, 19, 52]. Скорость накопления железа при гемохроматозе после флеботомий у разных пациентов варьирует: в среднем без лечения ферритин в крови повышается примерно на 100 мкг/л в течение года [53].

Во время проведения флеботомий за пациентами устанавливается тщательное наблюдение. Уровень гемоглобина контролируется во время каждого сеанса кровопускания как в фазе индукции, так и в поддерживающей фазе. При концентрации гемоглобина в общем анализе крови менее 12 г/дл частота кровопусканий уменьшается; в отдельных случаях может рассматриваться уменьшение одномоментно удаляемого объема крови. Если показатель уменьшается до 11 г/дл, кровопускание следует прекратить, а анализы крови и клиническое обследование пациента контролируются в динамике.

Уровень ферритина исследуется один раз в месяц (или после каждой 4-й флеботомии). При снижении показателя <200 мкг/л измерения проводятся каждые 1–2 сеанса до достижения целевого уровня. В дальнейшем, во время поддерживающей фазы, мониторинг осуществляется каждые 6 месяцев. Цель мониторинга во время поддерживающей фазы – поддержание целевого диапазона показателя и коррекция дальнейшего лечения. В исследованиях было установлено, что снижение

ферритина <50 мкг/л у пациентов с HFE-гемохроматозом приводило к снижению уровня гепсидина (даже в отдаленные сроки после последней флеботомии) [54]. Это указывает на сохранение у пациентов с гемохроматозом способности модуляции уровня гепсидина за счет снижения запасов железа в организме. Кровопускание, приводящее к уровню ферритина <20 мкг/л, у пациентов с идиопатическим гемохроматозом значительно повышало абсорбцию негемового железа из пищи [55]. Кроме того, у пациентов с гемохроматозом может развиваться симптоматический дефицит железа [56]. Неожиданные значительные изменения уровней ферритина или насыщения трансферрина во время флеботомии не характерны для гемохроматоза и должны навести на мысль об альтернативном диагнозе.

Открытым вопросом остается мониторинг насыщения трансферрина, поскольку целевые уровни, основанные на доказательной базе, в настоящее время отсутствуют. Установлено, что у пациентов с гемохроматозом насыщение трансферрина железом может оставаться повышенным, даже когда уровень ферритина находится в пределах целевого диапазона, поэтому поддержание ферритина в сыворотке на уровне 50 мкг/л или ниже не указывает на контроль насыщения трансферрина. Данные observational исследований предполагают ассоциацию длительно существующего повышенного показателя трансферрина ($>50\%$) при значениях ферритина <50 мкг/л при HFE-гемохроматозе с более тяжелыми общими и суставными симптомами [57].

Во время проведения флеботомий рекомендуется периодически проверять значения фолиевой кислоты и кобаламина в крови. При необходимости следует назначать витаминные добавки.

Рекомендации по питанию:

- Изменения в питании не заменяют базисную терапию гемохроматоза (уровень доказательности 5, сильная рекомендация, сильный консенсус).
- Пациентам по возможности следует избегать употребления в пищу продуктов и пищевых добавок, обогащенных железом (уровень доказательности 5, сильная рекомендация, консенсус), а также приема витамина С, особенно до достижения целевых показателей, характеризующих снижение запасов железа (уровень доказательности 4, слабая рекомендация, консенсус).
- Должно быть ограничено употребление в пищу красного мяса (уровень доказательности 4, слабая рекомендация).
- Должно быть ограничено употребление алкогольных напитков во время фазы истощения запасов железа. Пациентам с перегрузкой железом и/или нарушениями функции печени следует избегать употребления алкоголя или употреблять его в очень ограниченных количествах. Пациентам с циррозом печени следует воздерживаться от употребления алкоголя (уровень доказательности 4, слабая рекомендация, консенсус).

Заявления:

Пациентам с гемохроматозом в умеренных количествах следует употреблять фрукты, особенно цитрусовые, и их соки, и не сочетать их с другими продуктами питания (консенсус).

Алкоголь при гемохроматозе является фактором канцерогенеза: связан с повышенным риском развития некоторых злокачественных новообразований, включая рак печени.

У пациентов с гемохроматозом и перегрузкой железом в отдельных географических регионах употребление в пищу сырых или недоваренных моллюсков, а также контакт раневых поверхностей тела с морской водой были связаны с редкой, но серьезной системной бактериальной инфекцией, вызванной *Vibrio vulnificus* и другими сидерофильными патогенами (сильный консенсус).

Основным методом лечения пациентов с гемохроматозом являются флеботомии. Однако изменения в рационе питания и образе жизни могут помочь пациентам уменьшить депонирование железа в организме и предотвратить или ограничить повреждение органов-мишеней, а также осложнения заболевания. Пациентам следует объяснить преимущества здорового образа жизни и питания (такого же, как и у лиц без гемохроматоза), избегать употребления алкоголя, препаратов железа и витамина С.

Рекомендации по ограничениям в питании базируются на данных, полученных в клинических исследованиях. Так, установлено, что аскорбиновая кислота является мощным усилителем усвоения организмом негемового железа, обладает физиологической антиоксидантной и коферментной активностью [58]. В то же время в определенных условиях аскорбиновая кислота может действовать как прооксидант и источник свободных радикалов. Взаимодействия между железом и аскорбиновой кислотой сложны, и вытекающие из этого взаимодействия последствия для здорового организма и организма в условиях патологии пока еще не до конца изучены [58]. Однако было описано, что у пациентов с тяжелой талассемией и перегрузкой железом пероральный прием витамина С был ассоциирован с сердечной недостаточностью, вероятно, за счет мобилизации железа из его запасов в ретикулоэндотелиальной системе, увеличения его доступности и образования свободных радикалов [59]. В сообщениях о спорадических случаях предполагалось, что при тяжелом гемохроматозе высокие дозы витамина С, принимаемые с пищей или пищевыми добавками, могут ускорить отложение железа и способствовать ухудшению функции сердца [60, 61]. Несмотря на то, что данные об эффектах дополнительного приема витамина С у пациентов с гемохроматозом ограничены, целесообразно рекомендовать пациентам избегать его дополнительного приема (особенно при перегрузке железом и во время индукционной фазы терапии), а в случае необходимости ограничиться дозировкой до 500 мг в день.

Известно, что в организме хорошо усваивается гемовое железо, и состав пищи на его биодоступность влияет мало. Однако пациенты с гемохроматозом имеют более высокую абсорбцию железа (как гемового, так и негемового) в кишечнике из пищи и более слабый механизм регуляции обратной связи при высоких концентрациях ферритина в крови по сравнению со здоровым контролем [62]. Установлено, что негемовое железо лучше абсорбируется из мяса, когда оно употребляется в пищу совместно с овощами. Поэтому существует рекомендация, согласно которой для снижения поступления железа в организм (снижение его абсорбции в кишечнике) употребление мяса с пищей следует ограничить. Овощи и фрукты ограничивать не рекомендуется. В то же время фрукты с высоким содержанием витамина С (и соки из них) лучше употреблять в пищу отдельно (не сочетать их с другими продуктами). И наоборот, некоторые продукты в рационе питания (например черный чай) у пациентов с гемохроматозом могут оказывать ингибирующее действие на всасывание железа из

кишечника [62]. Таким образом, модификация рациона питания может служить дополнительной ограничительной мерой поступления железа в организм, предотвратить его накопление и снизить частоту проводимых с лечебной целью флеботомий. Однако данные о значительной клинической пользе таких рекомендаций и улучшении качества жизни пациентов с гемохроматозом ограничены [62].

В настоящее время хорошо известно, что у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени на показатели обмена железа и его накопление в печени влияет длительное злоупотребление алкоголем. Последнее способствует более быстрому прогрессированию фиброза печени, увеличивает риск формирования цирроза и ГЦК, а также смертность, связанную с патологией печени [63–66]. Однако клинические исследования, показавшие влияние алкоголя на прогрессирование и тяжесть хронических заболеваний печени, имеют определенные ограничения [66], а действие умеренных доз алкоголя на показатели обмена железа пока недостаточно изучено [64, 65].

Установлено, что как связанные с алкоголем заболевания печени, так и перегрузка печени железом ассоциированы с выраженным окислительным стрессом, перекисным окислением липидов, процессами фибро- и канцерогенеза. В метаанализе, проведенном в 2010 г., сообщалось о повышенном риске смертности от цирроза печени у мужчин и женщин, употребляющих 12–24 г этанола в день, а также у женщин, употребляющих этанол в количестве менее 12 г в день. Более того, злоупотребление алкоголем было связано с повышенным риском формирования нескольких злокачественных новообразований, включая рак печени, причем у отдельных пациентов риск начинался при дозе 10 г/сут [63, 66]. На модели грызунов продемонстрировано, что алкоголь, вызывая окислительный стресс, подавляет транскрипцию гепсидина в печени, чем значительно уменьшает защитный эффект последнего, направленный на предотвращение накопления железа в организме [67]. Поэтому у пациентов с подозрением или диагностированным синдромом перегрузки железом следует тщательно собирать анамнез с акцентом на злоупотребление алкоголем.

Учитывая профиброгенное и канцерогенное действие алкоголя и железа на печень, пациентам с гемохроматозом следует рекомендовать избегать его употребления или уменьшить его количество. В последнем случае суточная доза алкоголя должна быть ниже порогового значения формирования связанных с алкоголем заболеваний печени [66].

Vibrio vulnificus – распространенный грамотрицательный возбудитель, является представителем обычной морской флоры (обитает главным образом в теплых прибрежных водах) и может контаминировать морепродукты. У восприимчивых лиц, в том числе пациентов с синдромом перегрузки железом, вибрион вызывает тяжелые или угрожающие жизни инфекции (инфекции кожи и мягких тканей и первичную септицемию) с уровнем смертности >50% при развитии фульминантного сепсиса [68, 69]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что высокий уровень сывороточного железа является триггером быстрого роста, репликации и диссеминации возбудителя и, наоборот, опосредованная гепсидином острая гипоферремия в ответ на внедрение в организм вибриона является важным защитным механизмом хозяина [70]. Таким образом, дефицит гепсидина и высокие уровни циркулирующего железа, типичные для гемохроматоза, подвергают пациентов (особенно при перегрузке железом) риску тяжелых инфекции, вызванных *Vibrio vulnificus*.

У пациентов с нормальным уровнем ферритина крови и нормальной насыщенностью трансферрина риск заражения *Vibrio vulnificus* и тяжелого течения заболевания, вероятно, снижается.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bacon B.R., Powell L.W., Adams P.C. Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterology*. 1999;116(1):193–207. doi: org/10.1016/S0016-5085(99)70244-1
2. Milman N., Pedersen P., á Steig T. Clinically overt hereditary hemochromatosis in Denmark 1948–1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients. *Ann Hematol*. 2001;80(12):737–744. doi: 10.1007/s002770100371
3. Ong S.Y., Gurrin L.C., Dolling L. Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(12):e607–e614. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30214-4
4. Bardou-Jacquet E., Morandeau E., Anderson G.J. Regression of Fibrosis Stage With Treatment Reduces Long-Term Risk of Liver Cancer in Patients With Hemochromatosis Caused by Mutation in HFE. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(8):1851–1857. doi: 10.1016/j.cgh.2019.10.010
5. Lainé F., Ruivard M., Loustaud-Ratti V. Metabolic and hepatic effects of bloodletting in dysmetabolic iron overload syndrome: A randomized controlled study in 274 patients. *Hepatology*. 2017;65(2):465–474. doi: 10.1002/hep.28856
6. Adams L.A., Crawford D.H., Stuart K. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: A prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2015;61(5):1555–1564. doi: 10.1002/hep.27662
7. Zoller H., Schaefer B., Vanclooster A. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *Journal of Hepatology*. 2022;77(2):479–502. doi: org/10.1016/j.jhep.2022.03.033
8. Group O.L. of E.W. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. 2011.
9. Milman N. Iron in pregnancy: How do we secure an appropriate iron status in the mother and child? *Ann Nutr Metab*. 2011;59(1):50–54. doi: 10.1159/000332129
10. Kempinen L., Mattila M., Ekholm E. Gestational iron deficiency anemia is associated with preterm birth, fetal growth restriction, and postpartum infections. *J Perinat Med*. 2021;49(4): 431–438. doi: 10.1515/jpm-2020-0379
11. Ko C.W., Siddique S.M., Patel A. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology*. 2020;159(3):1085–1094. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.046
12. Adams P.C., Barton J.C. How I treat hemochromatosis. *Blood*. 2010;116(3):317–325. doi: 10.1182/кровь-2010-01-261875
13. Brissot P., de Bels F. Current approaches to the management of hemochromatosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006; 36–41. doi: 10.1182/asheducation-2006.1.36
14. Prabhu A., Cargill T., Roberts N. Systematic Review of the Clinical Outcomes of Iron Reduction in Hereditary Hemochromatosis. *Hepatology*. 2020;72(4):1469–1482. doi: 10.1002/hep.31405
15. Powell L.W., Kerr J.F. Reversal of "cirrhosis" in idiopathic haemochromatosis following long-term intensive venesection therapy. *Australas Ann Med*. 1970;19(1):54–57. doi: 10.1111/imj.1970.19.1.54
16. Niederau C., Fischer R., Purschel A. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1996;110(4):1107–1119. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8613000
17. Adams P.C., Speechley M., Kertesz A.E. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1991;101(2): 368–372. doi: 10.1016/0016-5085(91)90013-6
18. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):3–22. doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001
19. Brissot P. Optimizing the diagnosis and the treatment of iron overload diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(3):359–370. doi: 10.1586/17474124.2016.1119043
20. Barton J.C., Bertoli L.F., Rothenberg B.E. Peripheral blood erythrocyte parameters in hemochromatosis: evidence for increased erythrocyte hemoglobin content. *J Lab Clin Med*. 2000;135(1):96–104. doi: 10.1016/S0022-2143(00)70026-6
21. McLaren C.E., Barton J.C., Gordeuk V.R. Determinants and characteristics of mean corpuscular volume and hemoglobin concentration in white HFE C282Y homozygotes in the hemochromatosis and iron overload screening study. *Am J Hematol*. 2007;82(10):898–905. doi: 10.1002/ajh.20937
22. Brissot P., Ball S., Rofail D. Hereditary hemochromatosis: patient experiences of the disease and phlebotomy treatment. *Transfusion*. 2011;51(6):1331–1338. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02997.x
23. Sundic T., Hervig T., Hannisdal S. Erythrocytapheresis compared with whole blood phlebotomy for the treatment of hereditary haemochromatosis. *Blood Transfus*. 2014;12:P. s84–89. doi: 10.2450/2013.0128-13
24. Rombout-Sestrirenkova E., Nieman F.H., Essers B.A. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial. *Transfusion*. 2012;52(3):470–477. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03292.x
25. Rombout-Sestrirenkova E., van Kraaij M.G.J., Koek G.H. How we manage patients with hereditary haemochromatosis. *Br J Haematol*. 2016;175(5):759–770. doi: 10.1111/bjh.14376
26. Rombout-Sestrirenkova E., Winkens B., Essers B.A. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the maintenance treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized crossover trial. *Transfusion*. 2016;56(1):261–270. doi: 10.1111/trf.13328
27. Marrow B., Clarkson J., Chapman C.E. Facilitation of blood donation amongst haemochromatosis patients. *Transfus Med*. 2015; 25(4): 239–242. doi: 10.1111/tme.12182
28. Stefashyna O., Stern M., Infanti L. Pattern of care of blood donors with early-uncomplicated hereditary haemochromatosis in a Swiss blood donation centre. *Vox Sang*. 2014;106(2):111–117. doi: 10.1111/vox.12078
29. Pauwels N.S., De Buck E., Compennolle V. Worldwide policies on haemochromatosis and blood donation: a survey among blood services. *Vox Sang*. 2013;105(2):121–128. doi: 10.1111/vox.12038
30. Røsvik A.S., Ulvik R.J., Wentzel-Larsen T. Blood donors with hereditary hemochromatosis. *Transfusion*. 2010;50(8):1787–1793. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02627.x
31. De Buck E., Pauwels N.S., Dieltjens T. Is blood of uncomplicated hemochromatosis patients safe and effective for blood transfusion? A systematic review. *J Hepatol*. 2012;57(1):1126–1134. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.040

32. Nielsen P, Fischer R, Buggisch P. Effective treatment of hereditary haemochromatosis with desferrioxamine in selected cases. *Br J Haematol*. 2003;123(5):952–953. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04708.x
33. Binding A, Ward R, Tomlinson G. Deferiprone exerts a dose-dependent reduction of liver iron in adults with iron overload. *Eur J Haematol*. 2019;103(2):80–87. doi: 10.1111/ejh.13244
34. Phatak P, Brissot P, Wurster M. A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. *Hepatology*. 2010;52(5):1671–1779. doi: 10.1002/hep.23879
35. Cançado R, Melo M.R., de Moraes Bastos R. Deferasirox in patients with iron overload secondary to hereditary hemochromatosis: results of a 1-yr Phase 2 study. *Eur J Haematol*. 2015;95(6):545–550. doi: 10.1111/ejh.12530
36. Kong X, Xie L, Zhu H. Genotypic and phenotypic spectra of hemojuvelin mutations in primary hemochromatosis patients: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):171. doi: 10.1186/s13023-019-1097-2
37. Piperno A, Bertola F, Bentivegna A. *Juvenile Hemochromatosis*. GeneReviews®. Ed. Adam M.P. et al. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993.
38. Griffiths W.J.H., Besser M., Bowden D.J. Juvenile haemochromatosis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(7):524–530. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30392-8
39. Fabio G., Minonzio F., Delbini P. Reversal of cardiac complications by deferiprone and deferoxamine combination therapy in a patient affected by a severe type of juvenile hemochromatosis (JH). *Blood*. 2007;109(1):362–364. doi: 10.1182/blood-2006-04-016949
40. Koyama C., Hayashi H., Wakusawa S. Three patients with middle-age-onset hemochromatosis caused by novel mutations in the hemojuvelin gene. *J Hepatol*. 2005;43(4):740–742. doi: 10.1016/j.jhep.2005.06.024
41. Ravasi G. et al. A severe hemojuvelin mutation leading to late onset of HFE2-hemochromatosis. *Dig Liver Dis*. 2018;50(8):859–862.
42. Hamdi-Rozé H., Ben Ali Z., Ropert M. Variable expressivity of HJV related hemochromatosis: “Juvenile” hemochromatosis? *Blood Cells Mol Dis*. 2019;74:30–33. doi: 10.1016/j.bcmd.2018.10.006
43. Takami A., Tatsumi Y., Sakai K. Juvenile Hemochromatosis: A Case Report and Review of the Literature. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(8):195. doi: 10.3390/ph13080195
44. Vanclooster A., van Deursen C., Jaspers R. Proton Pump Inhibitors Decrease Phlebotomy Need in HFE Hemochromatosis: Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2017;153(3):678–680.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.006
45. Bacon B.R., Adams P.C., Kowdley K.V. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(1):328–343. doi: 10.1002/hep.24330
46. Swinkels D.W., Jorna A.T.M., Raymakers R. a. P. Synopsis of the Dutch multidisciplinary guideline for the diagnosis and treatment of hereditary haemochromatosis. *Neth J Med*. 2007;65(11):452–455.
47. Vanclooster A., Wollersheim H., Vanhaecht K. Key-interventions derived from three evidence based guidelines for management and follow-up of patients with HFE haemochromatosis. *BMC Health Serv Res*. 2016;16(1):573. doi: 10.1186/s12913-016-1835-2
48. Fitzsimons E.J., Cullis J.O., Thomas D.W. Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update). *Br J Haematol*. 2018;181(3):293–303. doi: 10.1111/bjh.15164
49. Milman N.T., Schioed F.V., Junker A.E. Diagnosis and Treatment of Genetic HFE-Hemochromatosis: The Danish Aspect. *Gastroenterology Res*. 2019;12(5):221–232. doi: 10.14740/gr1206
50. Kowdley K.V., Brown K.E., Ahn J. Correction: ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(12):1927. doi: 10.14309/ajg.00000000000000469
51. Kowdley K.V., Brown K.E., Ahn J. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(8):1202–1218. doi: 10.14309/ajg.00000000000000315
52. Phatak P.D., Barton J.C. Phlebotomy-mobilized iron as a surrogate for liver iron content in hemochromatosis patients. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2003;8(6):429–432. doi: 10.1080/1024533032000158832
53. Adams P.C., Kertesz A.E., Valberg L.S. Rate of iron reaccumulation following iron depletion in hereditary hemochromatosis. Implications for venesection therapy. *J Clin Gastroenterol*. 1993;16(3):207–210. doi: 10.1097/00004836-199304000-00008
54. Piperno A., Girelli D., Nemeth E. Blunted hepcidin response to oral iron challenge in HFE-related hemochromatosis. *Blood*. 2007;110(12):4096–4100. doi: 10.1182/blood-2007-06-096503
55. Lynch S.R., Skikine B.S., Cook J.D. Food iron absorption in idiopathic hemochromatosis. *Blood*. 1989;74(6):2187–2193.
56. Barton J.C., Bottomley S.S. Iron deficiency due to excessive therapeutic phlebotomy in hemochromatosis. *Am J Hematol*. 2000;65(3):223–226. doi: 10.1002/1096-8652(200011)65:3<223::aid-ajh8>3.0.co;2-9
57. Bardou-Jacquet E., Laine F., Guggenbuhl P. Worse Outcomes of Patients With HFE Hemochromatosis With Persistent Increases in Transferrin Saturation During Maintenance Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(10):1620–1627. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.039
58. Kontoghiorghe G.J., Kolnagou A., Kontoghiorghe C.N. Trying to Solve the Puzzle of the Interaction of Ascorbic Acid and Iron: Redox, Chelation and Therapeutic Implications. *Medicines (Basel)*. 2020;7(8):45. doi: 10.3390/med7080045
59. Nienhuis A.W. Vitamin C and iron. *N Engl J Med*. 1981;304(3):170–171. doi: 10.1056/NEJM198101153040311
60. McLaren C.J., Bett J.H., Nye J.A. Congestive cardiomyopathy and haemochromatosis—rapid progression possibly accelerated by excessive ingestion of ascorbic acid. *Aust N Z J Med*. 1982;12(2):187–188.
61. Schofield R.S., Aranda Jr., Hill J.A. Cardiac transplantation in a patient with hereditary hemochromatosis: role of adjunctive phlebotomy and erythropoietin. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(6):696–698. doi: 10.1016/s1053-2498(00)00212-6
62. Moretti D., van Doorn G.M., Swinkels D.W. Relevance of dietary iron intake and bioavailability in the management of HFE hemochromatosis: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(2):468–479. doi: 10.3945/ajcn.112.048264
63. Harrison-Findik D.D. Role of alcohol in the regulation of iron metabolism. *World J Gastroenterol*. 2007;13(37):4925–4930. doi: 10.3748/wjv.13.i37.4925
64. Hsu C.C., Kowdley K.V. The Effects of Alcohol on Other Chronic Liver Diseases. *Clin Liver Dis*. 2016;20(3):581–594. doi: 10.1016/j.cld.2016.02.013
65. Hagström H. Alcohol Consumption in Concomitant Liver Disease: How Much is Too Much? *Curr Hepatol Rep*. 2017;16(2):152–157. doi: 10.1007/s11901-017-0343-0
66. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(1):154–181. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018
67. Evans G.W., Johnson E.C. Effect of iron, vitamin B-6 and picolinic acid on zinc absorption in the rat. *J Nutr*. 1981;111(1):68–75. doi: 10.1093/jn/111.1.68
68. Barton J.C., Acton R.T. Hemochromatosis and *Vibrio vulnificus* wound infections. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(9):890–893. doi: 10.1097/MCG.0b013e31819069c1
69. Horseman M.A., Surani S. A comprehensive review of *Vibrio vulnificus*: an important cause of severe sepsis and skin and soft-tissue infection. *Int J Infect Dis*. 2011;15(3):e157–166. doi: 10.1016/j.ijid.2010.11.003
70. Arezes J., Jung G., Gabayan V. Hepcidin-induced hypoferremia is a critical host defense mechanism against the siderophilic bacterium *Vibrio vulnificus*. *Cell Host Microbe*. 2015;17(1):47–57. doi: 10.1016/j.chom.2014.12.001