

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»**

УДК 616.36-003.829.1-036.12:[612.392.45+616-005.1-08]-071(043.3/4)

**Пальцев
Игорь Владимирович**

**ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ
ГЕМОХРОМАТОЗА: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ
И ГОМЕОСТАЗА ГЛЮКОЗЫ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Минск, 2015

Работа выполнена в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Научный руководитель:

Калинин Андрей Леонидович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Официальные оппоненты:

Губкин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, первый проректор учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Пиманов Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации специалистов и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 24 марта 2015 г. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.15.01 при государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» по адресу: 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп.3, тел. (017) 292-60-72.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.15.01

кандидат медицинских наук, доцент



М.В. Штонда

ВВЕДЕНИЕ

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) по значимости занимают одно из ведущих мест в патологии человека и относятся к заболеваниям, характеризующимся широкой распространенностью, выраженной тенденцией к росту и высоким уровнем в структуре смертности. Значительный экономический и социальный ущерб, вызываемый данной патологией, связан с инвалидностью и смертностью от терминальных форм заболевания (К.П. Майер, 2004; Н.Н. Пименов, 2013; Н.Д. Ющук, 2013). Терминальной стадией большинства болезней печени является цирроз – тяжелое, малокурабельное заболевание с плохим прогнозом. Во многих случаях, например, при хроническом гепатите С (ХГС), формирование цирроза происходит медленно, в течение многих лет, причем зачастую это происходит при незначительных клинических проявлениях заболевания. Это делает чрезвычайно актуальным раннее выявление факторов риска прогрессирования ХДЗП, поскольку в дальнейшем это влияет на продолжительность и качество жизни пациентов (В.Т. Ивашкин, 2001; A.D. Clouston, 2007).

В последнее время всё большее значение в формировании и прогрессировании ХДЗП придается метаболическим нарушениям, в частности, синдрому перегрузки железом (СПЖ). Данный синдром имеет различную этиологию, и может иметь существенное значение в формировании и прогрессировании заболеваний печени (A. Piperno, 1998; C. Nezode, 1999; A. Erhardt, 2002). Одной из наиболее важных причин формирования СПЖ является генетическая поломка гена, детерминирующая развитие наследственного гемохроматоза (R.D. Press, 1999; A. Pietrangelo, 2010). Выявление факторов риска развития СПЖ и его ранняя диагностика позволяют вовремя провести адекватное лечение и, как следствие, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов с ХДЗП.

Проблема перегрузки железом в настоящее время освещена недостаточно. Зачастую СПЖ диагностируется поздно или не диагностируется вообще. Клиника СПЖ может длительное время не иметь выраженных проявлений, однако в исходе возможно развитие значительного фиброза печени, вплоть до цирроза (В. Н. Петров, 2000; C. Chapoutot, 2000, L.E. Powell, 2008). Все это указывает на необходимость разработки и внедрения четких, методически обоснованных диагностических и лечебных мероприятий по своевременному выявлению и лечению нарушений метаболизма железа у пациентов с хронической патологией печени.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы БРФФИ «Клиническое значение выявления мутаций С282У и Н63D в гене гемохроматоза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени», № госрегистрации 20092210 (срок выполнения 15.04.2009 г. – 31.03.2011 г.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: усовершенствовать диагностику, мониторинг хронических диффузных заболеваний печени у пациентов с мутациями в гене гемохроматоза и синдромом перегрузки железом.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку распространенности различных мутаций гена гемохроматоза у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени и у здоровых лиц.
2. Провести анализ клинико-лабораторных особенностей различных вариантов ХДЗП при наличии мутаций в гене гемохроматоза. Оценить возможности диагностики наиболее значимых мутаций гена HFE у пациентов с ХДЗП на основе определения параметров метаболизма железа.
3. Провести оценку распространенности сахарного диабета у пациентов с ХДЗП при наличии мутаций гена HFE. Выяснить значимость различных показателей метаболизма железа в диагностике сахарного диабета.
4. Разработать алгоритм диагностики и лечения синдрома перегрузки железом у пациентов с ХДЗП.

Объект исследования - 158 пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени и 65 здоровых добровольцев (первичных доноров крови).

Предмет исследования - клинические и лабораторные характеристики хронических диффузных заболеваний печени при наличии либо отсутствии мутаций гена гемохроматоза.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ХГС с мутациями С282У и Н63D гена HFE выявлены более высокие показатели, отражающие метаболизм железа, и более высокая распространенность СПЖ, наличие мутации гена HFE у пациентов с ХГС увеличивает риск формирования СПЖ в 5,6 раза, а при наличии СПЖ шансы выявления мутации гена HFE у пациентов с ХГС возрастают в 9,6 раза. По клиническим данным наличие мутаций проявлялось большей частотой и выраженностью гепатомегалии в сравнении с пациентами без мутаций.

2. В выявлении мутаций С282У и Н63D гена HFE у пациентов с ХГС наибольшую диагностическую значимость показал индекс насыщения трансферрина железом (НТЖ). Наличие мутации гена HFE у пациентов с ХГС проявляется более высокими показателями индексов фиброза печени и относительным риском формирования высокого фиброза, равным 9,6. Выявлена прямая достоверная корреляционная связь между показателями, характеризующими метаболизм железа, и индексами фиброза печени.

3. Среди пациентов, наблюдавшихся с диагнозом хронический криптогенный гепатит (ХКГ), распространенность мутаций гена HFE, формирующих группу риска развития гемохроматоза выше, чем в группе контроля. Суммарная частота наиболее значимых мутаций гена HFE - С282У/Н63D и С282У/С282У - составила 8,6 %. Наиболее высокая диагностическая значимость в выявлении С282У/Н63D и С282У/С282У мутаций гена HFE установлена для НТЖ.

4. У пациентов с ХКГ с гомозиготными мутациями гена HFE распространенность сахарного диабета (СД) выше (57,1 %), чем у больных с нормальным генотипом (12,8 %). Также у больных ХКГ с СД обнаружен высокий уровень сывороточного ферритина, наличие гиперферритинемии увеличивает риск выявления СД у пациентов с ХКГ в 4,2 раза. Сывороточный ферритин показал наибольшую диагностическую значимость в выявлении СД у пациентов с ХКГ. Среди пациентов с хроническими вирусными гепатитами с высоким уровнем сывороточного железа распространенность СД значительно выше (30,8 %), чем среди пациентов с нормальным уровнем железа крови (3,7 %). Наилучшая диагностическая значимость в выявлении СД выявлена для сывороточного ферритина.

Личный вклад соискателя

Автором совместно с научным руководителем определены тема и методологическое решение диссертационного исследования. Соискатель лично установил цель и задачи работы, выбрал методы и определил объем диссертационного исследования. Автором самостоятельно изучены и представлены в

статьях литературные источники по теме диссертации с анализом современных знаний об этиологии, патогенезе, клинике и диагностике различных вариантов гемохроматоза, роли синдрома перегрузки железом в формировании хронических заболеваний печени [4]. Автор проводил отбор пациентов, их клиническое обследование, принимал участие в заборе биологического материала (образцы крови для генотипирования). Соискателем самостоятельно осуществлены статистическая и графическая обработка полученных данных, их интерпретация, теоретическое обобщение результатов и написание работы.

В опубликованных статьях представлены результаты оценки распространенности мутаций C282Y и H63D гена гемохроматоза среди пациентов с ХДЗП [4, 9, 16], проведен анализ клинических и лабораторных особенностей течения заболеваний печени в зависимости от выявленного генотипа [1, 2, 6, 10-13, 15, 17]. Произведена оценка диагностической значимости различных параметров метаболизма железа в диагностике мутаций гена HFE, выявлении сахарного диабета [5, 8, 14, 19]. Оценивалось влияние нарушений обмена железа и наличия мутаций гена HFE на относительный риск формирования высокого фиброза печени [3, 7]. Изучена динамика показателей биохимического анализа крови пациентов в ходе лечения СПЖ [18]. Разработан алгоритм диагностики и лечения синдрома перегрузки железом у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (инструкция по применению № 129-1013) [20]. Суммарное доленое участие соискателя в публикациях, написанных в соавторстве, составило 85 %.

Апробация результатов диссертации

Результаты полученных в ходе работы исследований, включенных в диссертацию, докладывались на заседаниях Республиканских научно-практических конференций «Актуальные проблемы медицины:» 19-й (2010 г.), 20-й (2011 г.), 21-й (2012 г.), 22-й (2013 г.) научных сессий УО «Гомельский государственный медицинский университет», на 64-й Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины» (2010 г., г. Минск), на I Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Научные стремления 2010» (2010 г., г. Минск), на областной научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы диагностики и лечения заболеваний лиц пожилого и старческого возраста», посвященной 70-летию Гомельского областного клинического госпиталя ИОВ (2011г., г. Гомель), на научно-практической конференции «Современные технологии в клинической лабораторной диагностике» (2012 г., г. Гомель), на международной научно-практической конференции «Чернобыльские чтения-

2012» (2012 г., г. Гомель), на международной научно-практической конференции «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике» (2013 г., г. Гомель).

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе статей в научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, – 8 (5,1 авторских листов), материалов конференций, съездов и симпозиумов и тезисов докладов – 11 (2,6 авторских листов). В единоличном авторстве опубликовано 6 печатных работ (2,1 авторских листов). По теме диссертации МЗ РБ утверждена 1 инструкция по применению.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, состоящей из 5 глав, заключения, библиографического списка и приложений. Полный объем диссертации составляет 103 страницы компьютерного текста, содержит 24 таблицы и 29 иллюстраций (23 страницы). Раздел «Библиографический список» включает два подраздела: «Список использованных источников», включающий 202 работы (79 – на русском языке и 123 – на иностранных языках), и «Список публикаций соискателя», в котором приводится 20 работ автора по теме диссертации (18 страниц).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнялось на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» и гастроэнтерологического отделения У «Гомельская городская клиническая больница № 3» в период 2009–2013 гг. Всего в исследовании приняло участие 158 пациентов с ХДЗП. Данное исследование было одобрено Этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Отбор пациентов в исследование проводился на основе критериев включения и исключения.

Основные критерии включения:

1. Документально подтвержденные диагнозы хронических диффузных

заболеваний печени, длительное (не менее 6 месяцев) наблюдение у гастроэнтеролога ГУ «РНПЦРМ и ЭЧ».

2. Наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Основные критерии исключения:

1. Наличие у пациентов тяжелых соматических заболеваний, не связанных с заболеваниями печени.

Дизайн исследования

Проведено исследование, которое включало следующие этапы:

1. Клиническое, лабораторное и инструментальное исследование пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (158 пациентов).

2. Выявление мутаций гена гемохроматоза у пациентов с ХДЗП (158 пациентов).

3. Выявление мутаций гена гемохроматоза у здоровых добровольцев (65 первичных доноров крови).

4. Оценка влияния мутаций гена HFE у пациентов с ХГС на клинические проявления заболевания, показатели метаболизма железа, риска развития синдрома перегрузки железом, а также показатели неинвазивной оценки фиброза печени. В исследовании приняли участие 39 пациентов с ХГС. Проведение сравнительной оценки информативности различных показателей метаболизма железа в диагностике наиболее значимых мутаций гена HFE у пациентов с хроническими вирусными гепатитами.

5. Оценка распространенности различных вариантов мутаций гена HFE среди пациентов, наблюдавшихся с диагнозом «криптогенный гепатит», а также анализ информативности показателей метаболизма железа в диагностике наиболее значимых мутаций гена HFE. В исследовании принял участие 81 пациент с признаками патологии печени из числа наблюдавшихся с диагнозом «хронический криптогенный гепатит» (ХКГ).

6. Оценка распространенности сахарного диабета у пациентов с ХДЗП с различными мутациями гена HFE, анализ информативности показателей метаболизма железа в диагностике сахарного диабета. В исследовании приняли участие 42 пациента с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) и 81 пациент с ХКГ.

Все пациенты, включенные в исследование, были подвержены комплексному клиническому, лабораторному, инструментальному и морфологическому обследованию для верификации диагнозов и выявления сопутствующей патологии. Диагнозы ХДЗП выставлялись в соответствии с классификацией, принятой в г. Лос-Анджелес (1994 г) на всемирном конгрессе гастроэнтерологов и дополненной Desmet и соавт. (1995 г).

Клиническое обследование пациентов состояло из субъективных и объек-

тивных методов. Субъективное обследование больных включало сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни. Основные объективные методы обследования включали осмотр, пальпацию и перкуссию внутренних органов.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства по общепринятым стандартным методикам выполняли на аппарате «VOLUSON I» фирмы «GE Healthcare» (США). Общий анализ крови проводился с использованием автоматического гематологического анализатора Sell-Din 3700 (фирма «АВБОТТ», США). Биохимический анализ крови пациентов проводился на биохимическом анализаторе Architect 8000 (фирма «АВБОТТ», США) с использованием реактивов фирмы BioSystems (Испания).

Все пациенты были обследованы на маркеры вирусных гепатитов с использованием реактивов фирмы BioSystems (анализатор Architect 8000, фирма «АВБОТТ», США). В случае выявления маркеров для подтверждения вирусной этиологии заболевания проводилось выявление ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С в образцах плазмы крови методом полимеразной цепной реакции с использованием коммерческих наборов реагентов производства ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия).

Всем пациентам проводилась неинвазивная оценка фиброза печени с помощью расчета индексов фиброза печени APRI, FIB-4 и Forns. Оценка теста APRI: если полученное значение больше 1,0, то вероятность значительного фиброза велика, если меньше 0,5, то мала. Оценка теста FIB-4: вероятность значительного фиброза печени мала (порядка 90 %), если значение меньше 1,45, и велика, если значение больше 3,25. Оценка теста Forns: значение меньше 4,2 соответствует отсутствию фиброза больше 1-й степени с вероятностью 96 %.

Пациентам, направленным на лечение методом флеботомии, для подтверждения диагноза ХДЗП с СПЖ была выполнена пункционная биопсия печени. Данное малоинвазивное вмешательство проводилось под ультразвуковым контролем (УЗ аппарат «Алока SSD-630» фирмы «Алока», Япония). Использовался автоматический биопсийный пробоотборник High Speed-Multi фирмы VIP (Германия) с набором игл 16G. Материал фиксировался в 10% растворе формалина с последующей заливкой в парафин по стандартной методике. Гистологические срезы толщиной 4 мкм окрашивались гематоксилином и эозином.

Для определения активности патологического процесса производился расчет индекса гистологической активности по В.В. Серову. Для определения стадии хронического гепатита производился расчет гистологического индекса степени фиброза. Для определения железа в ткани печени производилась окраска биоптатов по методу Перлса.

Для выявления мутаций гена HFE у всех пациентов были взяты пробы крови в одноразовые пробирки с 0,1мл 6% ЭДТА. В качестве материала для исследования использовалась ДНК, выделенная из цельной крови пациентов с ис-

пользованием комплекта реагентов для выделения ДНК из клинического материала «ДНК-сорб-В» и «Цитолизин» фирмы «АмплиСенс» (Россия).

Статистическая обработка полученных в результате исследования данных проводилась в операционной среде «WINDOWS XP» с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 7.0», (США) и «MEDCALC Software» (Бельгия).

Распределение количественных признаков оценивалось с помощью теста Шапиро-Уилка и теста Левена на равенство дисперсий. В случае нормального распределения проводилось вычисление среднего арифметического значения (M) и среднего квадратического отклонения (s), при несоответствии нормальному распределению вычислялась медиана (Me), минимальное (Min) и максимальное (Max) значения, 25-й ($Q1$) и 75-й ($Q3$) процентиля, 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ). Анализ первичных данных по количественному или качественному признаку двух независимых выборок осуществлялся с помощью теста U Манна-Уитни. При анализе качественного (бинарного) признака двух независимых выборок использовался метод двустороннего теста точного критерия Фишера. За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95 % ($p < 0,05$) (О.Ю. Реброва, 2006). Оценка взаимосвязи количественных признаков выполнялась с помощью корреляции по Пирсону (в случае нормального распределения исследуемых признаков) или по Спирмену (при распределении, не соответствующем нормальному) с определением коэффициента корреляции (R). Для определения информативности метода исследования строили характеристические кривые (ROC-кривые). Помимо чувствительности и специфичности определяли отношение правдоподобия положительного результата (ОППР), отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР), положительную прогностическую ценность (ППЦ), отрицательную прогностическую ценность (ОПЦ) (Н. Паклин, 2008). Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При генотипировании пациентов с ХГС мутации С282У и Н63D гена гемохроматоза обнаружены в 38,5 % случаев (95 % ДИ 23,4–53,4 %). Из них у 13 пациентов (33,3 %, 95 % ДИ 19,1–50,2) были выявлены простые гетерозиготные мутации С282У/Н и Н63D/Н, одна (2,6 %, 95 % ДИ 0,1–13,5) компаундная гетерозигота С282У/ Н63D и одна (2,6 %, 95 % ДИ 0,1–13,5) гомозигота по аллелю Н63D.

При клиническом обследовании было выявлено, что для пациентов с ХГС с мутациями гена HFE характерна высокая распространенность болевого син-

дрома– 86,7 % (95 % ДИ 59,5–98,3 %), в группе без мутаций болевой синдром встречался статистически значимо реже – в 50 % случаев (95 % ДИ 29,1–70,9 %, $p=0,037$). Также у пациентов с мутациями выявлялась большая распространенность гепатомегалии ($p=0,044$) и статистически значимо большие размеры печени, определяемые с помощью ультразвуковой диагностики: КВР ($p=0,009$), ПЗР ($p=0,021$), ККР ($p=0,026$).

Наиболее значимые отличия в биохимическом анализе крови были получены при сравнении показателей, характеризующих метаболизм железа. У пациентов с ХГС с мутациями гена HFE выявлены статистически значимо более высокие показатели сывороточного Fe ($p=0,001$), ферритина ($p=0,048$) и НТЖ ($p=0,011$) в сравнении с пациентами без мутаций. Признаки СПЖ (высокие уровни сывороточного Fe, ферритина, а также высокий показатель НТЖ– более 45 %) были выявлены в 7 (46,7 %) случаях у пациентов с мутациями в гене HFE. В группе пациентов без мутаций данные показатели превышали норму значительно реже – в 2 случаях (9,1 %), различие было статистически значимым ($p=0,015$). Для оценки степени взаимосвязи наличия мутации в гене HFE и развития СПЖ рассчитывались показатели RR (относительный риск) и OR (отношение шансов). RR составил 5,6 (95 % ДИ 1,3–23,5 %, $p=0,018$), следовательно, наличие мутаций гена HFE увеличивает риск развития СПЖ у пациентов с ХГС в 5,6 раза. OR составило 9,6 (95 % ДИ 1,6–56,4, $p=0,012$), соответственно, шансы выявления мутации гена HFE в 9,6 раза выше у пациентов с ХГС при наличии СПЖ.

Индекс насыщения трансферрина показал наибольшую диагностическую ценность в определении пациентов с ХГС с мутациями гена гемохроматоза. ППК для данного показателя составила $0,839 \pm 0,0715$ (95 % ДИ 0,686–0,936). При точке разделения на уровне 50,8 % чувствительность маркера соответствовала 60,0 % (95 % ДИ 32,3–83,6 %), специфичность – 95,8 % (95 % ДИ 78,8–99,3 %), ОППР – 14,4, ОПОР – 0,42, ППЦ – 90,0 %, ОПЦ – 79,3 %.

Наличие мутации гена HFE у больных ХГС проявляется более высокими (в сравнении с пациентами без мутаций) показателями индексов фиброза печени и относительным риском формирования высокого фиброза, равным 9,6 (95 % ДИ 1,28–72,1 %, $p=0,028$).

При проведении корреляционного анализа обнаружена прямая достоверная корреляционная связь между показателями, характеризующими метаболизм железа и индексами фиброза печени (таблица 1).

Таблица 1 – Корреляционная связь (R) показателей метаболизма железа и индексов фиброза печени

Показатель	APRI	FIB-4	Forns
Fe	0,53 (p=0,001)	0,57 (p<0,001)	0,50 (p=0,002)
Ферритин	0,63 (p=0,002)	0,68 (p=0,001)	0,71 (p<0,001)
НТЖ	0,48 (p=0,013)	0,63 (p=0,001)	0,55 (p=0,004)

Примечание – APRI, FIB-4, Forns – индексы фиброза печени.

В группе пациентов, наблюдавшихся с диагнозом ХКГ, мутации С282У и Н63D гена HFE обнаружены в 48 % случаев (95 % ДИ 31,1–53,5 %). Из них простые (минорные) гетерозиготные мутации были выявлены у 23 (28,4 %, 95 % ДИ 18,9–39,5 %) пациентов, из которых 19 (23,5 %, 95 % ДИ 14,8–34,2 %) были носителями мутации по аллелю Н63D, 4 (4,9 %, 95 % ДИ 1,4–12,2 %) – С282У. Сложные (компаундные) гетерозиготы С282У/Н63D обнаружены у 4 (4,9 %, 95 % ДИ 1,4–12,2 %) пациентов. Гомозиготных мутаций было выявлено 7, из них 3 (3,7 %, 95 % ДИ 0,8–10,4 %) – по аллелю С282У, 4 (4,9 %, 95 % ДИ 1,4–12,2 %) – Н63D (рисунок 1).

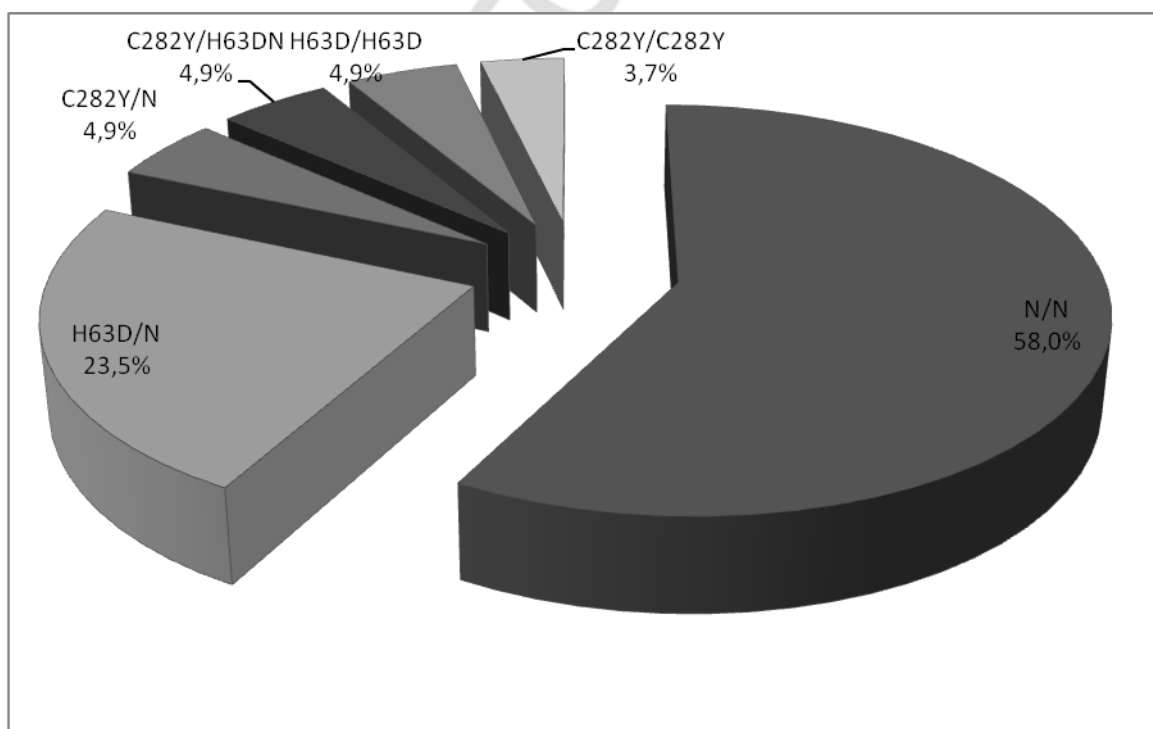


Рисунок 1 – Распространенность мутаций гена HFE у пациентов с ХКГ

В группе здоровых добровольцев были получены следующие результаты. Нормальный генотип (N/N) выявлен в 45 случаях (69,2 %, 95 % ДИ 56,6–80,1 %), в 17 случаях обнаружена гетерозиготная мутация H63D (H63D/N) (26,2 %, 95 % ДИ 16,0–38,5 %), гетерозиготная мутация C282Y (C282Y/N) в 2 случаях (3,1 %, 95 % ДИ 0,4–10,7 %), гомозиготная мутация H63D (H63D/H63D) – 1 случай (1,5 %, 95 % ДИ 0–8,3 %).

Суммарная частота наиболее значимых мутаций гена HFE – C282Y/H63D и C282Y/C282Y – среди пациентов, наблюдавшихся с диагнозом ХКГ, составила 8,6 % (95 % ДИ 3,6–17 %). В группе контроля аналогичных мутаций выявлено не было, различие в частотах было статистически значимым ($p=0,017$). Полученные данные указывают на значительный вклад данных мутаций в формирование хронической патологии печени.

Наиболее высокую диагностическую значимость в выявлении C282Y/H63D и C282Y/C282Y мутаций гена HFE показал НТЖ. ППК для данного показателя составила $0,916 \pm 0,073$ (95 % ДИ 0,833–0,966), при точке разделения на уровне 45,8 % чувствительность маркера соответствовала 85,7 % (95 % ДИ 42,2–97,6 %), специфичность – 90,5 % (95 % ДИ 81,5–96,1 %), ОППР – 9,06, ОПОР – 0,16, ППЦ – 46,2 %, ОПЦ – 98,5 %. Уровень сывороточного железа показал специфичность, аналогичную НТЖ, но более низкую чувствительность. ППК для данного показателя составила $0,854 \pm 0,092$ (95 % ДИ 0,758–0,923), при точке разделения на уровне 32,5 мкмоль/л чувствительность маркера соответствовала 71,4 % (95 % ДИ 29,3–95,5 %), специфичность – 90,5 % (95 % ДИ 81,5–96,1 %), ОППР – 7,55, ОПОР – 0,32, ППЦ – 41,7 %, ОПЦ – 91,7 %.

Среди пациентов с криптогенным ЦП гетерозиготные мутации H63D в гене гемохроматоза были обнаружены у 9 (25,7 %, 95 % ДИ 12,5–43,3 %) пациентов. Все остальные (74,3 %, 95 % ДИ 56,7–87,5 %) больные являлись гомозиготами гена HFE по аллелю дикого типа (норма). Гомозигот по мутантному аллелю и компаундных гетерозигот выявлено не было. При анализе клинических данных были получены некоторые отличия в частоте выявления диспептического синдрома. В остальном клиническое течение ЦП у пациентов имеет незначительные особенности. У пациентов с гетерозиготной мутацией H63D с криптогенным циррозом печени выявлены более высокие показатели сывороточного железа по сравнению с пациентами без мутаций, различия статистически значимы ($p=0,025$).

Анализ распространенности сахарного диабета среди пациентов с ХВГ показал следующее. В группе больных ХВГ с мутациями в гене гемохроматоза выявлена более высокая частота СД по сравнению с пациентами с нормальным генотипом (18,7 % и 8,3 % соответственно). Это предполагает определенное значение мутаций в гене HFE в патогенезе нарушений углеводного обмена. Среди пациентов с ХВГ с высоким уровнем сывороточного железа распростра-

ненность СД значительно выше (30,8 %, 95 % ДИ 12,4–58,0 %), чем среди пациентов с нормальными показателями железа крови (3,7 %, 95 % ДИ 0–19,8 %), различие статистически значимо ($p=0,03$).

Уровень сывороточного ферритина показал наибольшую диагностическую ценность в диагностике СД у пациентов с ХВГ. ППК для сывороточного ферритина составила $0,766 \pm 0,13$ (95 % ДИ 0,605–0,885). При точке разделения на уровне 408 мкг/л чувствительность маркера соответствовала 60 % (95 % ДИ 15,4–93,5 %), специфичность – 82,9 % (95 % ДИ 66,3–93,5 %), ОППР – 3,5, ОПОР – 0,48, ППЦ – 33,3 %, ОПЦ – 93,5 %. Полученные данные позволяют предполагать определенную роль СПЖ в формировании патологии поджелудочной железы и нарушения обмена углеводов.

У пациентов с ХКГ с гомозиготными мутациями H63D и C282Y распространенность СД выше, чем у больных с нормальным генотипом (57,1 % и 12,8 % соответственно, $p=0,017$). В группе пациентов с ХКГ с СД уровень сывороточного ферритина статистически значимо выше по сравнению с пациентами без СД ($p=0,002$), а наличие гиперферритинемии увеличивает риск выявления СД у пациентов с ХКГ более чем в 4 раза (отношение шансов равно 4,2, 95 % ДИ 1,3–13,7, $p=0,016$). Из показателей метаболизма железа наибольшую диагностическую значимость показал сывороточный ферритин (при точке разделения 234 чувствительность равна 69,2 %, специфичность 77,6 %, ППК – $0,791 \pm 0,083$, ОППР составило 3,09, ОПОР – 0,4). Диагностическая значимость данного показателя не отличалась от значимости уровня сывороточной глюкозы ($p=0,198$).

Среди пациентов с ЦП с гетерозиготными мутациями H63D гена гемохроматоза распространенность СД была выше (33,3 %, 95 % ДИ 7,5–70,1 %), чем у пациентов с нормальным генотипом (3,85 %, 95 % ДИ 0–11 %), различие статистически значимо ($p=0,044$).

В ходе исследования проводилось лечение 5 пациентов с ХДЗП с СПЖ: один пациент с наследственным гемохроматозом (гомозиготная мутация C282Y), остальные – больные ХГС, трое из которых имели мутации гена HFE (одна гомозиготная и 2 гетерозиготные мутации H63D). Флеботомии выполнялись по общепринятой методике – эксфузия 500 мл крови с последующей инфузией 500 мл 0,9 % NaCl, 2-3 раза в месяц под контролем показателей анализов крови. В результате лечения произошло не только снижение основных показателей, характеризующих метаболизм железа, но и статистически значимо ($p=0,043$) снизилась активность АЛТ в сыворотке крови, что отражает снижение активности патологического процесса

В ходе исследования был разработан алгоритм диагностики и лечения синдрома перегрузки железом у пациентов с ХДЗП, приведенный ниже (рисунок 2).

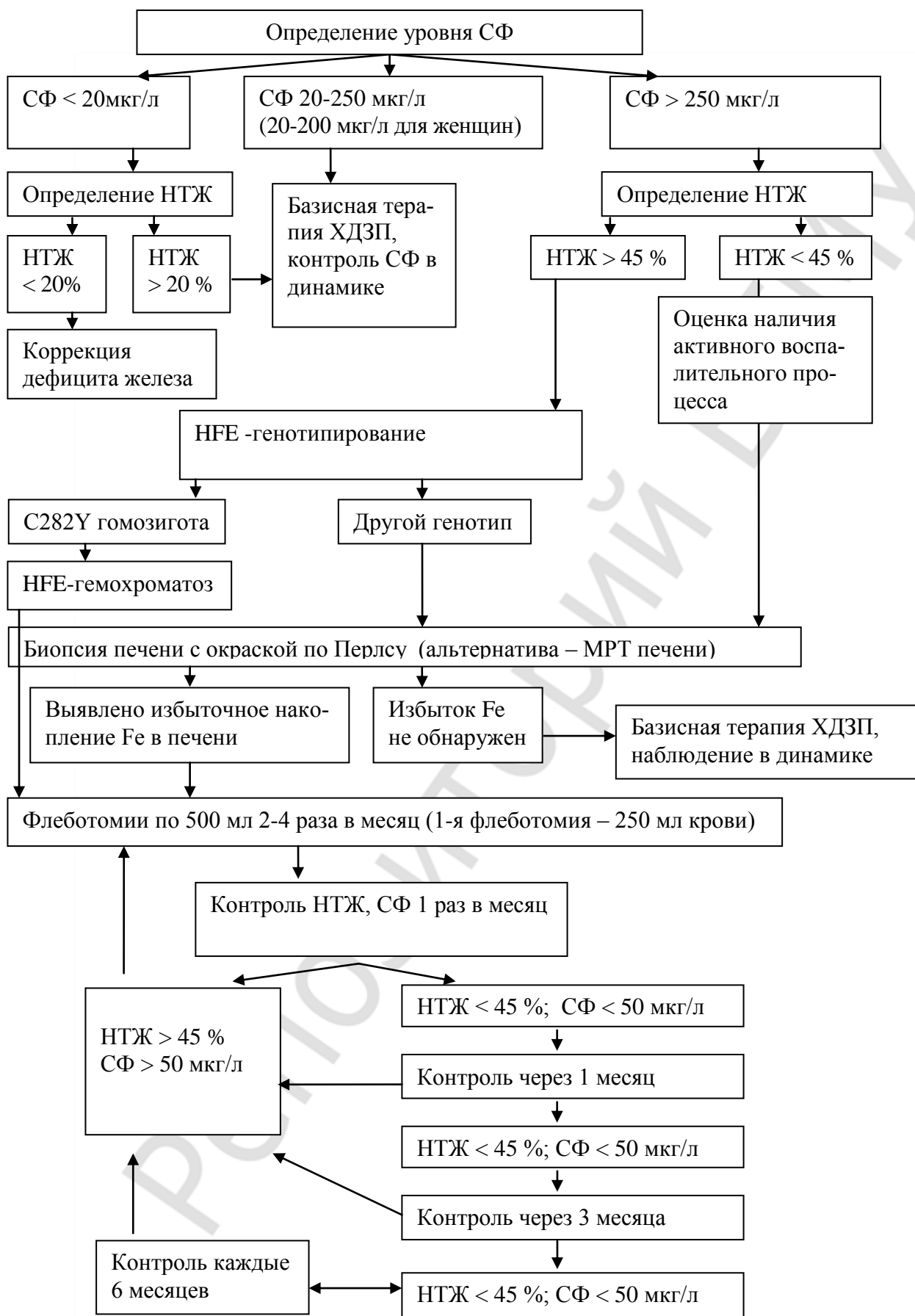


Рисунок 2 – Алгоритм диагностики и лечения СПЖ у пациентов с ХДЗП

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты

1. Для пациентов с ХГС с мутациями гена HFE характерна более высокая распространенность болевого синдрома (86,7 %, 95 % ДИ 59,5–98,3 %, $p=0,037$), большая распространенность гепатомегалии ($p=0,044$) и статистически значимо большие размеры печени, определяемые с помощью ультразвуковой диагностики: КВР ($p=0,009$), ПЗР ($p=0,021$), ККР ($p=0,026$). Также у пациентов с ХГС с мутациями гена HFE выявлены статистически значимо более высокие показатели сывороточного Fe ($p=0,001$), ферритина ($p=0,048$) и НТЖ ($p=0,011$) в сравнении с пациентами без мутаций, распространенность СПЖ у пациентов с мутациями была статистически значимо более высокая – 46,7 % против 9,1 % у пациентов без мутаций ($p=0,015$). Наличие мутаций гена HFE у пациентов с ХГС увеличивает у них риск развития СПЖ в 5,6 раза. При наличии СПЖ шансы выявления мутации гена HFE возрастают в 9,6 раза. В диагностике мутаций гена HFE у пациентов с ХГС наибольшую диагностическую ценность показал индекс насыщения трансферрина. ППК для данного показателя составила $0,839 \pm 0,0715$ (95 % ДИ 0,686–0,936). При точке разделения на уровне 50,8 % чувствительность маркера соответствовала 60,0 % (95 % ДИ 32,3–83,6 %), специфичность – 95,8 % (95 % ДИ 78,8–99,3 %), ОППР – 14,4, ОПОР – 0,42, ППЦ – 90,0 %, ОПЦ – 79,3 % [3, 7, 15].

2. Наличие мутации гена HFE у больных ХГС проявляется более высокими (в сравнении с пациентами без мутаций) средними показателями индексов фиброза печени. Среди пациентов с ХГС носительство минорных мутаций (38,5 %) гена HFE формировало относительный риск развития высокого фиброза, равный 9,6 (95 % ДИ 1,28–72,1, $p=0,028$). О существенной роли СПЖ в прогрессировании ХДЗП также говорит прямая достоверная корреляционная связь между показателями, характеризующими метаболизм железа (сывороточное железо, ферритин, НТЖ), и индексами фиброза печени. Лечение СПЖ методом флеботомий позволяет снизить активность воспалительного процесса в печени, что проявляется достоверным снижением активности АЛТ в крови ($p=0,043$) [7, 18].

3. Среди пациентов, наблюдавшихся с диагнозом ХКГ, выявлена достаточно высокая распространенность мутаций гена HFE, формирующих группу риска развития гемохроматоза. Суммарная частота наиболее значимых мутаций гена HFE - C282Y/H63D и C282Y/C282Y – составила 8,6 % (95 % ДИ 3,6–17 %). В группе контроля аналогичных мутаций выявлено не было, различие в частотах было статистически значимым ($p=0,017$). Полученные данные указывают на значительный вклад данных мутаций в формирование хронической патологии печени. Наиболее высокую диагностическую значимость в выявлении мутаций

C282Y/H63D и C282Y/C282Y гена HFE показал НТЖ. ППК для данного показателя составила $0,916 \pm 0,073$ (95 % ДИ 0,833–0,966), при точке разделения на уровне 45,8 % чувствительность маркера соответствовала 85,7 % (95 % ДИ 42,2–97,6 %), специфичность – 90,5 % (95 % ДИ 81,5–96,1 %), ОППР – 9,06, ОПОР – 0,16, ППЦ – 46,2 %, ОПЦ – 98,5 %. Уровень сывороточного железа показал специфичность, аналогичную НТЖ, но более низкую чувствительность. ППК для данного показателя составила $0,854 \pm 0,092$ (95 % ДИ 0,758–0,923), при точке разделения на уровне 32,5 мкмоль/л чувствительность маркера соответствовала 71,4 % (95 % ДИ 29,3–95,5 %), специфичность – 90,5 % (95 % ДИ 81,5–96,1 %), ОППР – 7,55, ОПОР – 0,32, ППЦ – 41,7 %, ОПЦ – 91,7 % [1, 2, 4, 6, 8–14, 16, 17].

4. У пациентов с ХКГ с гомозиготными мутациями H63D и C282Y распространенность СД выше, чем у больных с нормальным генотипом (57,1 % и 12,8 % соответственно, $p=0,017$). В группе пациентов с ХКГ с СД уровень сывороточного ферритина статистически значимо выше по сравнению с пациентами без СД ($p=0,002$), а наличие гиперферритинемии увеличивает риск выявления СД у пациентов с ХКГ более чем в 4 раза (отношение шансов равно 4,2, 95 % ДИ 1,3–13,7, $p=0,016$). Из показателей метаболизма железа наибольшую диагностическую значимость в выявлении СД показал сывороточный ферритин (при точке разделения 234 чувствительность равна 69,2 %, специфичность 77,6 %, ППК – $0,791 \pm 0,083$, ОППР составило 3,09, ОПОР – 0,4). Среди пациентов с ХВГ с высоким уровнем сывороточного железа распространенность СД значительно выше (30,8 %, 95 % ДИ 12,4–58,0 %), чем среди пациентов с нормальными показателями железа крови (3,7 %, 95 % ДИ 0–19,8 %, $p=0,03$). Уровень сывороточного ферритина показал наибольшую диагностическую ценность в выявлении СД у пациентов с ХВГ. ППК для сывороточного ферритина составила $0,766 \pm 0,13$ (95 % ДИ 0,605–0,885). При точке разделения на уровне 408 мкг/л чувствительность маркера соответствовала 60 % (95 % ДИ 15,4–93,5 %), специфичность – 82,9 % (95 % ДИ 66,3–93,5 %), ОППР – 3,5, ОПОР – 0,48, ППЦ – 33,3 %, ОПЦ – 93,5 % [5, 19].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Всем пациентам с хроническими диффузными заболеваниями печени, независимо от этиологии, необходимо определять показатели метаболизма железа: уровень сывороточного железа, трансферрина, ферритина, индекс насыщения трансферрина. При выявлении повышенных показателей сывороточного ферритина и НТЖ необходимо дальнейшее обследование пациента [4, 8, 20].

2. При наличии лабораторных признаков синдрома перегрузки железом всем пациентам показано генотипирование для определения мутаций гена HFE.

Также наличие лабораторных признаков СПЖ является показанием для пункционной биопсии печени с окраской по Перлсу для определения выраженности накопления железа в печени. При подтверждении СПЖ рассматривается вопрос о лечении пациента методом флеботомий. В случае выявления гомозиготной мутации C282Y у пациентов с признаками СПЖ лечение флеботомиями возможно без проведения пункционной биопсии печени [7, 14, 18, 20].

3. Пациенты с ХДЗП с высоким уровнем сывороточного ферритина входят в группу высокого риска нарушений углеводного обмена. Следовательно, наличие гиперферритинемии у пациента с ХДЗП является показанием для углубленного исследования метаболизма углеводов (тест толерантности к глюкозе и др.) независимо от уровня тощачковой глюкозы, выявленной при первичном обращении пациента [5, 19].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах

1. Пальцев, И.В. Лабораторные показатели крови у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом перегрузки железом / И.В. Пальцев, А.Л. Калинин, А.С. Прокопович // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – №3 (26). – С. 64–71.

2. Наследственный гемохроматоз (случай из клинической практики) / И.В. Пальцев, С.Л. Ачинович, А.Л. Калинин, О.И. Анিকেев // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 3 (33). – С. 151–155.

3. Пальцев, И.В. Неинвазивная оценка фиброза печени у больных хроническими гепатитами с гиперферритинемией / И.В. Пальцев // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – № 1 (27). – С. 86–89.

4. Пальцев, И.В. Мутации гена HFE как фактор риска развития гемохроматоза у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / И.В. Пальцев, А.Л. Калинин // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – № 4 (26). – С. 53–57.

5. Пальцев, И.В. Нарушения углеводного обмена у больных хроническими вирусными гепатитами с мутациями в гене гемохроматоза / И.В. Пальцев, А.Л. Калинин, В.М. Мицура // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – №1 (41). – С. 31–33.

6. Пальцев, И.В. Оценка влияния алкоголя на показатели метаболизма железа у пациентов с хроническими криптогенными гепатитами / И.В. Пальцев, А.Л. Калинин // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2013. – № 2 (06). – С. 112–120.

7. Пальцев, И.В. Взаимосвязь мутаций в гене гемохроматоза, синдрома перегрузки железом и фиброза при хроническом гепатите С / И.В. Пальцев, А.Л. Калинин // Здравоохранение. – 2013. – № 7. – С. 4–9.

8. Пальцев, И.В. Показатели обмена железа в диагностике мутаций гена гемохроматоза у пациентов с хроническими криптогенными гепатитами / И.В. Пальцев // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 1 (39). – С.80–84.

Материалы конференций и тезисы докладов

9. Распространенность мутаций гена HFE среди больных хроническими диффузными заболеваниями печени / И.В. Пальцев, А.Л. Калинин, Д.И. Гавриленко, Е.Н. Сницаренко, И.В. Альховик, Л.А. Кобрусева // 25 лет после Чернобыльской катастрофы. Преодоление ее последствий в рамках Союзного государства: материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 12-13 апреля 2011 г. /

под общ. ред. А.В. Рожко. – Гомель: Респ. науч.-практ. центр РМиЭЧ, 2011. – С. 132–133.

10. Пальцев, И.В. Показатели обмена железа у больных хроническими гепатитами / И.В. Пальцев, А.Л. Калинин, Т.О. Маланчева // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. респ. науч.-практ. конф. и 19 науч. сессии Гом. гос. мед. ун-та: в 4 т., Гомель, 23–24 февр. 2010 г./ Гом. гос. мед. ун-т; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2010. – Т.3. – С. 170–172.

11. Пальцев, И.В. Синдром перегрузки железом у больных хроническими гепатитами с положительным тестом алкогольной зависимости / И.В. Пальцев // Научные стремления 2010: сб. науч. ст. I респ. науч.-практ. конф. с междунар. участ. – Минск, 2010. – С. 470–473.

12. Лабораторные изменения у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с мутациями в гене гемохроматоза / И.В. Пальцев, В.М. Мицура, А.Л. Калинин, Е.В. Воропаев, О.В. Осипкина // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. респ. науч.-практ. конф., посвящ. 20-летию Гом. гос. мед. ун-та, Гомель, 24–25 февраля 2011 г.: в 4 т. / Гом. гос. мед. ун-т; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2011. – Т.3. – С. 126–129.

13. Пальцев, И.В. Клинико-лабораторные особенности течения циррозов печени при наличии мутации H63D в гене HFE / И.В. Пальцев, Д.И. Гавриленко, А.Л. Калинин // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. респ. науч.-практ. конф., посвящ. 20-летию Гом. гос. мед. ун-та, Гомель, 24–25 февраля 2011 г.: в 4 т. / Гом. гос. мед. ун-т; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2011. – Т.3. – С. 124–126.

14. Значимые показатели биохимического анализа крови у больных хроническими криптогенными гепатитами с компаунд гетерозиготными мутациями в гене HFE / И.В. Пальцев А.Л. Калинин, Е.Н. Сницаренко, Е.В. Воропаев // Чернобыльские чтения – 2012: материалы международной науч.-практ. конф., Гомель, 19–20 апреля 2012 г.; под общ. ред. А.В. Рожко. – Гомель: ГУ «РНПЦРМ и ЭЧ», 2012. – С. 210–211.

15. Показатели метаболизма железа у больных хроническими гепатитами с мутациями в гене HFE / И.В. Пальцев А.Л. Калинин, А.С. Прокопович, Л.В. Романьков // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. респ. науч.-практ. конф. и 21-й итоговой сессии Гом. гос. мед. ун-та, Гомель, 16–17 февраля 2012 г.: в 4 т. / Гом. гос. мед. ун-т; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2012. – Т. 3. – С. 148–150.

16. Пальцев, И.В. Анализ распространенности мутаций гена гемохроматоза у больных хроническими криптогенными гепатитами и циррозами печени / И.В. Пальцев // Современные проблемы радиационной медицины: от теории к практике: материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 31 января 2013 г.;

под общ. ред. А.В. Рожко. – Гомель: Респ. науч.-практ. центр РМиЭЧ, 2013. – С. 48–49.

17. Пальцев, И.В. Клинико-лабораторные особенности криптогенных циррозов печени у пациентов с гетерозиготной мутацией H63D гена гемохроматоза / И.В. Пальцев, Д.И. Гавриленко // Научные стремления 2012: молодежный сб. науч. ст. – 2012. – Вып. № 4. – С. 104–110.

18. Пальцев, И.В. Флеботомия в лечении синдрома перегрузки железом у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени / И.В. Пальцев // Научные стремления 2013: молодежный сб. науч. ст. – 2013. – Вып. № 5. – С. 87–90.

19. Пальцев, И.В. Анализ показателей метаболизма железа и углеводного обмена у больных хроническими криптогенными гепатитами и циррозами печени с мутациями в гене гемохроматоза / И.В. Пальцев // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. V респ. науч.-практ. конф. с междунар. участ. студентов и молодых ученых, 7–8 мая 2013 г.: в 4 т. / Гом. гос. мед. ун-т; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2013. – С. 147–150.

Инструкции

20. Инструкция по применению «Алгоритм диагностики и лечения синдрома перегрузки железом у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени»: утв. Минздравом РБ 29 ноября 2013 г., регистрационный № 129-1013/ И.В. Пальцев, А.Л. Калинин, Л.С. Богуш, Е.В. Воропаев, С.Л. Ачинович, А.С. Прокопович, Е.Н. Сницаренко. – Минск, 2013. – 16 с.

РЭЗІЮМЭ

Пальцаў Ігар Уладзіміравіч

Асаблівасці хранічных дыфузных захворванняў печані, асацыяраваных з мутацыямі ў гене гемахраматозу: клініка-лабараторныя характарыстыкі перагрузкі жалезам і гемеастазу глюкозы

Ключавыя словы: хранічныя дыфузныя захворванні печані (ХДЗП), хранічны гепатыт С (ХГС), сіндром перагрузкі жалезам (СПЖ), ферыцін, індэкс насычэння трансферрыну (НТЖ).

Мэта працы: удасканаліць дыягностыку, маніторынг хранічных дыфузных захворванняў печані ў пацыентаў з мутацыямі ў гене гемахраматозу і сіндромам перагрузкі жалезам.

Аб'ект даследавання: хворыя хранічнымі гепатытамі і цырозамі печані, здаровыя добраахвотнікі (кантрольная група).

Прадмет даследавання: клінічныя і лабараторныя паказчыкі, якія характарызуюць працяканне ХДЗП, параметры метабалізму жалеза, С282Y і H63D мутацыі гена HFE.

Метады даследавання: клінічныя, лабараторныя, інструментальныя, марфалагічныя, малекулярна-генетычныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: Праведзены аналіз распаўсюджанасці мутацый С282Y і H63D гена гемахраматозу ў пацыентаў з ХДЗП. Выяўлены клінічныя і лабараторныя асаблівасці ХДЗП у пацыентаў з рознымі мутацыямі гена гемахраматозу. Устаноўлена высокая частата мажорных мутацый сярод пацыентаў з ХДЗП нявіруснай этыялогіі (8,6 %). Наяўнасць мінорных мутацый гена HFE павялічвае рызыку фарміравання СПЖ у пацыентаў з ХГС у 5,6 разоў, а таксама павялічвае адносны рызыкі фарміравання высокага фіброзу ў 9,6 разоў. Паказчыкі метабалізму жалеза мелі высокую дакладную прамую карэляцыю з паказчыкамі індэксаў фіброзу печані. Найбольшую дыягнастычную значнасць у дыягностыцы мутацый гена гемахраматозу ў пацыентаў з ХДЗП паказаў НТЖ. Высокую дыягнастычную значнасць у дыягностыцы сахарнага дыябету ў пацыентаў з ХДЗП паказаў ферыцін. Распрацаваны алгарытм дыягностыкі і лячэння СПЖ у пацыентаў з ХДЗП.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: Распрацаваны алгарытм дыягностыкі і лячэння СПЖ у пацыентаў з ХДЗП можа быць выкарыстаны ўрачамі ўсіх спецыяльнасцяў (тэрапеўты, гаэтраэнтэролагі і інш.), якія займаюцца дыягностыкай і лячэннем захворванняў печані.

Галіна прымянення: унутраныя хваробы, гаэтраэнтэрологія, інфекцыйныя хваробы.

РЕЗЮМЕ

Пальцев Игорь Владимирович

Особенности хронических диффузных заболеваний печени, ассоциированных с мутациями в гене гемохроматоза: клинико-лабораторные характеристики перегрузки железом и гомеостаза глюкозы

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП), хронический гепатит С (ХГС), синдром перегрузки железом (СПЖ), ферритин, индекс насыщения трансферрина (НТЖ).

Цель работы: усовершенствовать диагностику, мониторинг хронических диффузных заболеваний печени у пациентов с мутациями в гене гемохроматоза и синдромом перегрузки железом.

Объект исследования: больные хроническими гепатитами и циррозами печени, здоровые добровольцы (контрольная группа).

Предмет исследования: клинические и лабораторные показатели, характеризующие течение ХДЗП, параметры метаболизма железа, С282У и Н63D мутации гена HFE.

Методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические, молекулярно-генетические, статистические.

Полученные результаты и их новизна: проведен анализ распространенности мутаций С282У и Н63D гена гемохроматоза у пациентов с ХДЗП. Изучены клинические и лабораторные особенности ХДЗП у пациентов с различными мутациями гена гемохроматоза. Установлена высокая частота мажорных мутаций среди пациентов с ХДЗП невирусной этиологии (8,6 %). Наличие минорных мутаций гена HFE увеличивает риск формирования СПЖ у пациентов с ХГС в 5,6 раза, а также увеличивает относительный риск формирования высокого фиброза в 9,6 раза. Показатели метаболизма железа имели высокую достоверную прямую корреляцию с показателями индексов фиброза печени. Наибольшую диагностическую значимость в диагностике мутаций гена гемохроматоза у пациентов с ХДЗП показал НТЖ. Высокую диагностическую значимость в диагностике сахарного диабета у пациентов с ХДЗП показал ферритин. Разработан алгоритм диагностики и лечения СПЖ у пациентов с ХДЗП.

Рекомендации по использованию: разработанный алгоритм диагностики и лечения СПЖ у пациентов с ХДЗП может быть использован врачами всех специальностей (терапевты, гастроэнтерологи и др.), которые занимаются диагностикой и лечением заболеваний печени.

Область применения: внутренние болезни, гастроэнтерология, инфекционные болезни.

SUMMARY

Igor Paltsev

Features of chronic diffuse liver diseases associated with hemochromatosis gene mutations: clinical and laboratory characteristics of iron overload and glucose homeostasis

Key words: chronic diffuse liver diseases (CDLD), chronic hepatitis C (CHC), iron overload syndrome (IOS), ferritin, transferrin saturation (TS).

Objective: to improve the diagnosis, monitoring of chronic diffuse liver diseases in patients with hemochromatosis gene mutations and iron overload syndrome.

Subject of the study: patients suffering from chronic hepatitis and liver cirrhosis, healthy volunteers (control group).

Object of the study: clinical and laboratory indicators of CDLD, indicators of iron metabolism, C282Y and H63D mutations of HFE gene.

Methods: clinical, laboratory, instrumental, morphological, molecular and genetic, statistical.

The results obtained and their novelty: C282Y and H63D mutations of hemochromatosis gene were studied in patients with CDLD. Clinical and laboratory signs of CDLD were examined in patients with various hemochromatosis gene mutations. The study revealed high prevalence of major mutations among patients with CDLD of non-viral etiology (8.6%). The presence of minor HFE gene mutations gives a 5.6 time increase to the risk of IOS development in CHC patients, and a 9.6 time increase to the relative risk for high fibrosis development. The indicators of iron metabolism showed a high authentic direct correlation with the indicators of liver fibrosis indices. TS showed the highest diagnostic value in the diagnosis of hemochromatosis gene mutations in the patients with CDLD. Ferritin showed the highest diagnostic value in the diagnosis of diabetes in the patients with CDLD. The algorithm for diagnosis and treatment of IOS in patients with CDLD was developed.

Recommendations for use: the developed algorithm for the diagnosis and treatment of IOS in the patients with CDLD can be used by doctors of all specialties (internist, gastroenterologist, etc.) dealing with diagnosis and treatment of liver diseases.

Applications: gastroenterology, internal and infectious diseases.