

УДК [616.36-002.12-578.891]-085

Гиперферритинемия у больного хроническим гепатитом С

Е.Н. Герман, А.О. Буеверов, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин, А.А. Левина¹
(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, ¹Гематологический научный центр РАМН)

Hyperferritinemia at the patient with chronic hepatitis C

Ye.N. German, A.O. Buyeverov, M.V. Mayevskaya, Ch.S. Pavlov,
V.T. Ivashkin, A.A. Levina

Цель публикации клинического наблюдения.

Представить больного хроническим гепатитом С с выраженной гиперферритинемией и отсутствием доминантных мутаций гена наследственного гемохроматоза.

Особенности клинического наблюдения.

У больного К., 38 лет, несмотря на достижение быстрого вирусологического ответа на комбинированную противовирусную терапию пегилированным интерфероном α -2а и рибавирином, сохранялась повышенная активность трансаминаз и наблюдался двукратный рост исходно повышенного уровня сывороточного ферритина.

Заключение. Ретроспективная оценка сложившейся клинической ситуации позволяет предположить, что ферритин в представленном случае выступал в роли острофазового белка. С другой стороны, учитывая гиперферментемию и лимфаденопатию (появившуюся на 20-й неделе лечения), можно выдвинуть версию о манифестации нестандартного побочного действия противовирусных препаратов, развившегося по типу идиосинкразии. После завершения курса лечения клинико-лабораторные изменения редуцировались. Констатирован устойчивый вирусологический ответ.

Ключевые слова: гепатит С, ферритин, синдром перегрузки железом, лечение.

The aim of clinical case presentation. To represent the patient with chronic hepatitis C with severe hyperferritinemia and absence of dominant mutations of hereditary hemochromatosis gene.

Clinical case data. Patient K., 38 years, despite of rapid virologic response at combined antiviral therapy by pegylated interferon α -2a and ribavirin, had persistently high activity of transaminases and initially high level of serum ferritin increase twice.

Conclusion. Retrospective evaluation of developed clinical situation allows to assume, that ferritin in this case acted as acute-phase protein. On the other hand, taking into account high level of serum transaminases and lymphadenopathy (developed at the 20-th week of treatment), atypical side effect of the antiviral agents of idiosyncrasy type can be suspected. After cessation of the treatment course clinical and laboratory abnormalities reduced. Sustained virologic response was ascertained.

Key words: hepatitis C, ferritin, syndrome of iron overload, treatment.

Среди достижений современной гепатологии на первое место, вероятно, следует поставить успехи в лечении гепатита С. Применение индивидуально подобранных схем и доз противовирусных препаратов позволяет ожидать у некоторых категорий больных получение устойчивого вирусологического ответа, превышающее 90%. Ситуация существенно осложняется при сочетании HCV-инфекции с

другой патологией печени – коинфекцией HBV, HDV, ВИЧ, болезнью Вильсона, наследственным гемохроматозом и вторичными синдромами перегрузки железом, алкогольной болезнью печени, неалкогольным стеатогепатитом. В таких случаях особенно важен тщательный поиск всех этиологических факторов для выработки оптимальной тактики комплексной или этапной терапии.

Больной К., 38 лет, обратился в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова в июне 2007 г. с жалобами на слабость, потливость, тянущие боли в правом подреберье умеренной интенсивности, без иррадиации, возникающие вне связи с приемом пищи или физической нагрузкой, проходящие самостоятельно.

Установлено, что в июне 2007 г. при плановом обследовании перед операцией по поводу варикозной болезни вен нижних конечностей были выявлены антитела к HCV, 5-кратное повышение активности АлАТ и АсАТ. Исследование маркеров вируса С показало, что пациент инфицирован генотипом HCV 2a с высокой вирусной нагрузкой ($2,3 \times 10^6$ копий/мл). Обратился в названную клинику с направляющим диагнозом «хронический гепатит С» для выбора лечебной тактики.

Из анамнеза: пациент в возрасте 17–18 лет эпизодически внутривенно вводил наркотические вещества с последующей полной отменой; алкоголем не злоупотребляет.

При физикальном обследовании отмечались избыточная масса тела – индекс массы тела (ИМТ) 35 кг/м^2 и умеренная гепатомегалия (печень выступала на 2 см из-под края реберной дуги).

На основании жалоб, анамнеза и данных лабораторного исследования предварительный диагноз сформулирован как хронический гепатит С, генотип 2a, с признаками биохимической активности, стеатоз печени, ожирение II степени.

Учитывая молодой возраст, генотип вируса и желание лечиться, пациент рассматривался в качестве кандидата для проведения противовирусной терапии. Для исключения других заболеваний печени, выявления возможных противопоказаний и оценки факторов, влияющих на противовирусный ответ, был госпитализирован в клинику.

В анализах крови обращало внимание незначительное повышение СОЭ, увеличение активности сывороточных трансаминаз – АлАТ превышала норму в 9 раз, АсАТ – почти в 16 раз [2]. Следует отметить высокий коэффициент де Ритиса (отношение АсАТ/АлАТ) – 1,7, что не характерно для хронического вирусного гепатита на доцирротической стадии. Другие показатели, отражающие функцию печени, не выходили за пределы нормальных значений. При проведении инструментальных исследований признаков портальной гипертензии не выявлено. При УЗИ органов брюшной полости – печень незначительно увеличена, признаки стеатоза.

Пациенту с хроническим гепатитом С перед началом *противовирусной терапии* (ПВТ) помимо рутинных биохимических тестов целесообразно исследовать все показатели, косвенно влияющие на ожидаемый вирусологический ответ, а также исключить другие заболевания печени, которые могут протекать бессимптомно и манифестировать на фоне лечения (табл. 1 и 2).

При скрининговом исследовании выявлено повышение уровня железа сыворотки крови в 1,5 раза, что послужило основанием для расширенного обследования в гематологическом научном центре РАМН (табл. 3). При этом отмечались повышение в 1,5 раза *насыщения трансферрина железом* (НТЖ), увеличение содержания самого трансферрина и количества его рецепторов. Особо следует подчеркнуть высокий уровень ферритина сыворотки, который был увеличен в 6 раз, и 7-кратное повышение концентрации ферритина эритроцитов. На основании полученных данных высказано предположение о наличии у пациента синдрома перегрузки железом [2, 3].

Известно, что в норме в организме поддерживается баланс между поступлением и потерями

Таблица 1

Показатели для исключения других заболеваний печени у пациента К.

Заболевание	Показатель	Данные пациента К.
Аутоиммунный гепатит	ASMA, ADNA	Отрицательные
Метаболические заболевания (болезнь Вильсона)	Церулоплазмин	Норма
$\alpha 1$ -антитрипсиновая недостаточность	$\alpha 1$ -антитрипсин	“
Гепатиты В и D	Маркеры вирусов В и D	Отрицательные

Таблица 2

Показатели, влияющие на вирусологический ответ и развитие побочных эффектов противовирусной терапии

Функциональный статус	Показатель	Данные пациента К.
Инсулинорезистентность	$QUICKI = 1 / [\log(I_0) + \log(G_0)]$	Норма
Показатели обмена железа	Сывороточное железо, ферритин, насыщение трансферрина и др.	Изменены
Функция щитовидной железы	ТТГ	Норма

Примечание. I_0 – инсулин в сыворотке крови натощак, G_0 – глюкоза сыворотки крови натощак, ТТГ – тиреотропный гормон.

Таблица 3

Показатели обмена железа у пациента К.

Показатель	Данные пациента К.	Норма
Железо сыворотки, мкмоль/л	38	12,5–25,5
Общая железосвязывающая способность крови, мкмоль/л	65,3	40–70
НТЖ, %	58,2	25–35%
Трансферрин, г/л	2,75	2,6
Tgf-Res, мг/мл	3,5	1,5–2,5
Ферритин сыворотки, мкг/л	1191,7	80,0–200,0
Ферритин эритроцитов, мкг/г Нб	70,1	5,0–10,0
Гепсидин, пг/мл	5	60–80

железа. Наиболее интенсивное его всасывание осуществляется в двенадцатиперстной и тощей кишке. Геминное железо проникает в клетку через мембрану без дополнительных переносчиков, активное поглощение свободного железа происходит в апикальной мембране зрелых эритроцитов. После ферментативного восстановления трехвалентного железа в двухвалентное оно импортируется в клетку при помощи транспортера двухвалентных металлов и может быть либо сохранено в пределах клетки в форме ферритина, либо перенесено через базолатеральную мембрану в кровь при помощи ферропортина.

В кровяном русле железо связывается с трансферрином и транспортируется к другим клеткам, на мембранах которых связывается с рецептором трансферрина. Особенно богаты этими рецепторами клетки паренхимы печени, где железо может депонироваться в большом количестве. В мышечной ткани оно используется для синтеза миоглобина, в костном мозге (при созревании эритроцитов) – в синтезе гемоглобина. Циркулирующие эритроциты, как правило, составляют наибольший пул железа. В конце срока жизни эритроциты путем фагоцитоза захватываются клетками ретикулоэндотелиальной системы (макрофагами). Эти клетки впоследствии экскретируют железо при участии специального экспортного белка HFE. Такое железо находится в трехвалентной форме, что позволяет ему связываться с трансферрином.

При увеличенном количестве внутриклеточного железа печень синтезирует и выделяет белок гепсидин, имеющий двойное функциональное предназначение. *Во-первых*, он стимулирует захват железа макрофагами, *во-вторых*, уменьшает поглощение последнего эритроцитами. Белок HFE уменьшает сродство рецепторов трансферрина к субстрату, нагруженному железом. При мутациях гена HFE нарушается способность белка HFE осуществлять данную регуляцию,

что ведет к повышенному всасыванию и, как следствие, накоплению железа в тканях и органах.

В дифференциальной диагностике синдрома перегрузки железом определенное значение придается белку гепсидину [4]. Концентрация сывороточного железа в норме определяет базальный уровень гепсидина, синтезируемого гепатоцитами. Сывороточный гепсидин, в свою очередь, регулирует потоки железа в организме, в частности, влияет на высвобождение железа из эритроцитов и макрофагов и на поглощение его макрофагами в зависимости от концентрации по принципу обратной связи. При мутациях гена HFE нарушается активация гепсидина, его количество уменьшается, что приводит к нерегулируемому высвобождению железа из макрофагов и эритроцитов, проникновению его в ткани и, как следствие, к перегрузке железом (рис. 1). Железо как металл с переменной валентностью при избыточном накоплении в тканях инициирует окислительный стресс и реакции перекисного окисления липидов.

Синдром перегрузки железом подразделяется на первичный, представленный различными вари-

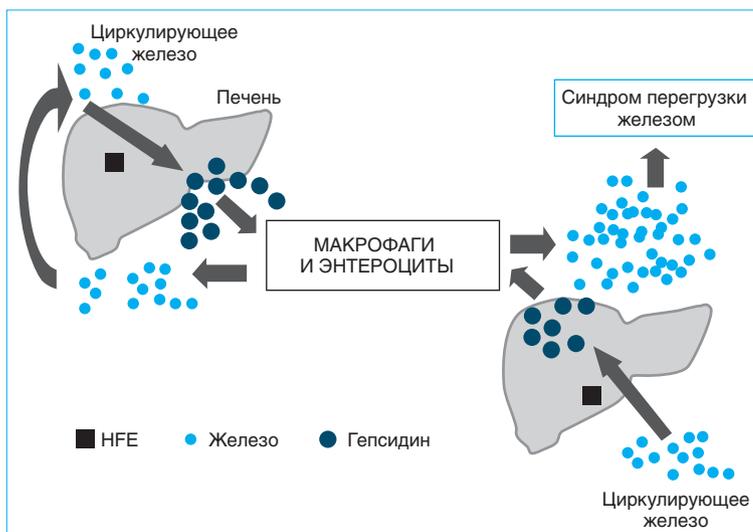


Рис. 1. Участие гепсидина и HFE в обмене железа

Таблица 4

Синдром перегрузки железом

Наследственный гемохроматоз	Приобретенный синдром перегрузки железом
<p><i>Обусловленный мутацией гена HFE – тип 1 (C282Y; C282Y/H63D)</i></p> <p><i>Не обусловленный мутацией гена HFE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ювенильный гемохроматоз – тип 2 • Мутации трансферринового рецептора 2-го типа TFR 2 – тип 3 • Мутации гена ферропортина (Ireg 1), SLC11A3 – тип 4 • Мутации гена ферритина – тип 5 • Гемохроматоз Соломоновых островов – тип 6 <p><i>Прочие</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Южно-африканский синдром перегрузки железом • Неонатальный синдром перегрузки железом • Ацерулоплазминемия • Наследственная атрансферринемия 	<ul style="list-style-type: none"> • Анемии (талассемия; сидеробластная анемия; хроническая гемолитическая анемия) • Гемотрансфузии и парентеральное введение препаратов железа • Избыточное содержание железа в потребляемых продуктах • Гепатит С • Алкогольная болезнь печени • Неалкогольный стеатогепатит • Поздняя кожная порфирия • Синдром перегрузки железом в результате портокавального шунтирования крови • Дисметаболический синдром перегрузки железом

антами наследственного гемохроматоза, и вторичный (табл. 4). Что касается пациента К., то при его обследовании доминантных мутаций гена HFE не обнаружено. Тем не менее, это не позволяет окончательно исключить наследственный гемохроматоз (вариант, не обусловленный мутацией гена HFE). Кроме того, показатели обмена железа у наблюдавшегося пациента могут отражать вторичный синдром перегрузки железом, сопровождающийся имеющиеся у него хронический гепатит С и, вероятно, неалкогольный стеатогепатит [1].

Пациенту была проведена пункционная биопсия печени (рис. 2 и 3). Основанием для этого послужило, *во-первых*, уточнение активности и степени фиброза, *во-вторых*, косвенная оценка содержания железа в печени и выраженности проявлений неалкогольного стеатогепатита. Для определения железа биоптаты окрашивали берлинской лазурью (реакция Перлса), при этом отложения гемосидерина не обнаружены. Гистологическое заключение: хронический гепатит С, активность 2 балла, фиброз 3 балла по METAVIR.

Для уточнения диагноза был проведен десфераловый тест, который позволяет подтвердить наличие перегрузки железом. После внутримышечного введения 0,5 г дефероксамина суточная экскреция железа с мочой превысила нормальный уровень (10,2 ммоль/л), однако тест считается положительным, если результат составляет 18–27 мкмоль/л.

Итак, в пользу синдрома перегрузки железом в рассматриваемом наблюдении свидетельствовали: повышение содержания сывороточного железа, гиперферритинемия, увеличение количества рецепторов к трансферрину, сниженный уровень

гепсидина. Против: отсутствие отложения железа в печени и доминантных мутаций гена HFE, а также отрицательный десфераловый тест. На основании проведенного обследования клинический диагноз сформулирован следующим образом.

Сочетанные заболевания:

- гемохроматоз, обусловленный минорными мутациями (не HFE гена)?;
- хронический гепатит С (генотип 2а, высокая вирусемия, активность 2 балла, фиброз 3 балла по METAVIR).

Сопутствующее заболевание – неалкогольный стеатогепатит на фоне ожирения II степени.

Пациенту было начато противовирусное лечение пегилированным интерфероном α -2a (Пегасис) 180 мкг/сут и рибавирином 1200 мкг/сут, которое он переносил удовлетворительно. Через 4 нед зафиксирован быстрый вирусологический ответ – концентрация РНК вируса гепатита С снизилась до неопределяемого значения. Однако на 20-й неделе терапии К. обратился с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С, сухой кашель, усиливающийся в положении лежа на правом боку, и боли в грудной клетке, преимущественно за грудиной, без связи с физической нагрузкой, не проходящие при приеме нитратов.

При объективном обследовании состояние удовлетворительное. Кожный покров бледно-розовой окраски, чистый. Масса тела – 102 кг, рост – 184 см, ИМТ – 30,0 кг/м². Частота дыхания – 16 в минуту, при аускультации – дыхание жесткое, проводилось во все отделы, побочные дыхательные шумы не выслушивались. Частота сердечных сокращений – 76 в минуту, АД 120/80 мм рт. ст.

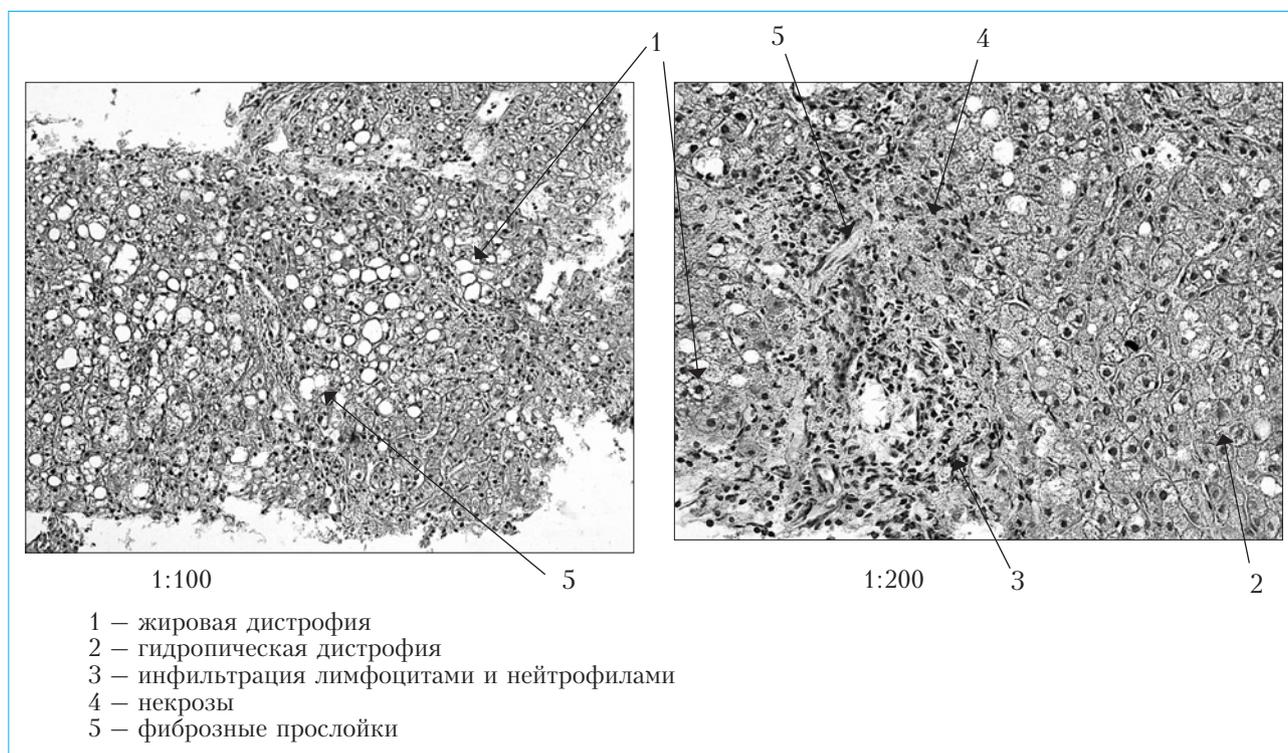


Рис. 2. Результаты, полученные при пункционной биопсии печени

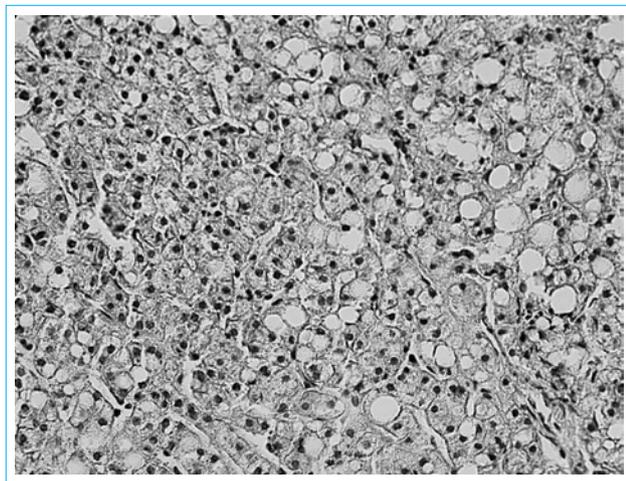


Рис. 3. Пункционная биопсия печени. Окраска по Перлсу

Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги по срединно-ключичной линии справа, плотная. Селезенка не пальпируется.

При проведении дифференциальной диагностики рассматривалась возможность плевропневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, а также дебюта специфического процесса в легких (туберкулез, злокачественное образование, саркоидоз, лимфогранулематоз).

В анализах крови: нормохромная анемия, относительная нейтропения, повышение СОЭ,

увеличение уровня АЛАТ в 4,5 раза, АсАТ и ГГТП в 4 раза; гиперферритинемия (13,5 норм). Титры антиядерных и антигладкомышечных антител имели пограничные значения – 1:40.

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости в С3 правого легкого выявлено очаговое образование 0,7×0,5 см, плотностью 60 НУ, обнаружены также увеличенные до 16 мм паратрахеальные и перикардальные лимфатические узлы. Очаговое образование прилежало к междолевой плевре. В забрюшинном пространстве парааортально определялись множественные лимфатические узлы размером до 7 мм. В брюшной полости также визуализировались множественные лимфоузлы: в воротах печени, в структуре гепатодуоденальной связки, мезентериальные, окопочечные, парапанкреатические (диаметром до 10 мм). Все лимфоузлы имели четкие контуры, обладали однородной структурой и не имели тенденции к слиянию. Брыжейка и клетчаточные пространства на уровне сканирования структурны. Внеорганных образований не выявлено. Печень увеличена в поперечных размерах, контуры ровные, четкие. Селезенка 12,6×5,5×14,5 мм, структура однородная.

Через 20 нед ПВТ мы столкнулись с клинической синдромопатией, которая не укладывалась в критерии традиционных побочных эффектов противовирусных препаратов. Во-первых, пациента стали беспокоить лихорадка и кашель, боли в грудной клетке в отсутствие явных клинико-инст-

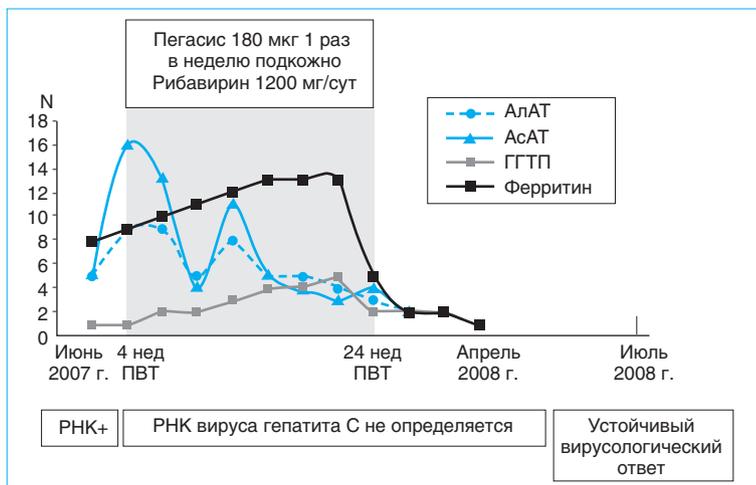


Рис. 4. Динамика АлАТ, АсАТ, ГГТП и ферритина в течение 24 нед противовирусного лечения хронического гепатита С у пациента К.

рументальных данных за наличие пневмонии. При этом отмечались такие КТ-признаки, как гепатоспленомегалия, лимфаденопатия и очаговое образование в правом легком. Во-вторых, несмотря на отсутствие определяемой концентрации РНК HCV, сохранялась повышенная активность сывороточных трансаминаз (хотя и менее выраженная, чем до начала терапии) и четырехкратно стала превышать норму активность ГГТП. Наконец, более чем в 2 раза по сравнению с исходным повысился уровень сывороточного ферритина.

Учитывая описанные изменения, пациент был обследован в НИИ фтизиопульмонологии РАМН, где данных о наличии специфического процесса в легких не получено. Для исключения онкологической патологии была выполнена позитронно-эмиссионная томография: признаков онкопроцесса не выявлено, патологические очаги гиперметаболической активности не определялись.

Между тем завершение обследования совпало с окончанием 24-недельного курса противовирусного лечения. Ретроспективная оценка состояния на фоне терапии и результаты динамического наблюдения за пациентом отражены на рис. 4.

Уже через 4 нед от начала лечения РНК HCV в крови не обнаруживалась. Однако тенденция к снижению активности сывороточных трансаминаз наметилась гораздо позже, чем вирусологический ответ, уровень ферритина же, напротив, имел явную направленность к повышению. На 20-й неделе возникла описанная выше клиническая ситуация, но после завершения терапии пациент перестал жаловаться на кашель, потливость. Спустя месяц перестал отмечать повышенную утомляемость. Через 3

мес все лабораторные показатели снизились до пределов референсных значений. По результатам КТ в легких сохранялся уплотненный очаг с прежними характеристиками (вероятнее всего, участок фиброза, сформировавшийся после перенесенной ранее пневмонии), в брюшной полости – единичный, диаметром 10 мм, лимфатический узел в воротах печени. Спустя 6 мес РНК HCV в сыворотке крови не определяется (зафиксирован устойчивый вирусологический ответ).

На момент окончания курса ПВТ сформулирован следующий клинический диагноз: хронический гепатит С, генотип 2а, леченный пегилированным интерфероном α -2а и рибавирином, с развитием лекарственной непереносимости по типу идиосинкразии (гиперсенситивный гепатит, генерализованная лимфаденопатия). Сопутствующее заболевание – неалкогольный стеатогепатит на фоне ожирения II степени.

Заключение

Ретроспективная оценка сложившейся клинической ситуации позволяет предположить, что исходные изменения лабораторных показателей, в том числе гиперферритинемия, были обусловлены воспалительным процессом в печени. Таким образом, ферритин в представленном случае выступал в роли острофазового белка, что подтверждается нормализацией лабораторных параметров после завершения полного курса противовирусной терапии. Сложнее интерпретировать дальнейший рост концентрации ферритина на фоне успешного (судя по подавлению репликации вируса) лечения больного назначенными средствами. В сочетании с сохраняющейся гипертрансаминаземией и лимф-

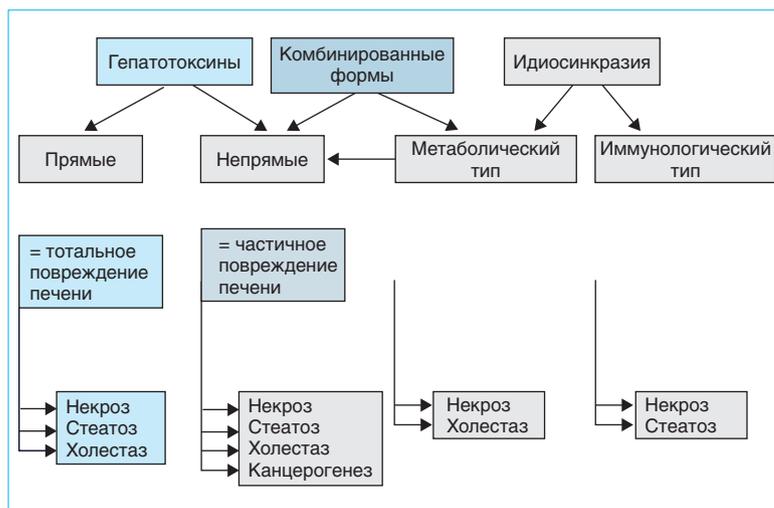


Рис. 5. Потенциальные патогенетические механизмы лекарственно-индуцированных поражений печени

аденопатией можно выдвинуть версию о манифестации нестандартного побочного действия противовирусных препаратов, развившегося по типу идиосинкразии (рис. 5). Тем не менее, описанные

осложнения не воспрепятствовали завершению курса терапии, что позволило достичь основной цели — устойчивого вирусологического ответа.

Список литературы

1. Буеверов А.О., Маевская М.В. Хронический гепатит С и сочетанная патология печени. // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. — 2008. — № 6. — С. 9–15.
2. Гастроэнтерология: национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 380–382, 612–616, 650–657.
3. Маммаев С.Н., Лукина Е.А., Павлов Ч.С. и др. Показатели метаболизма железа и антиоксидантная активность у больных хроническим вирусным гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 2. — С. 32–37.
4. Pietrangelo A., Trautwein C. Mechanisms of disease: the role of hepcidin in iron homeostasis — implications for hemochromatosis and other disorders // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — N 1. — P. 39–45.