

КЛІНІЧНІ МАСКИ СПАДКОВОГО ГЕМОХРОМАТОЗУ – АКТУАЛЬНА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА

У статті обґрунтовується важливість фенотипічного скринінгу спадкового гемохроматозу при різних захворюваннях у дітей і дорослих. Представлені варіанти клінічних масок синдрому перевантаження залізом, які необхідно включати у план диференційної діагностики з метою попередження несприятливого прогнозу у разі неправильної інтерпретації клінічної симптоматики гемохроматозу.

В статтє обосновано значение фенотипического скрининга наследственного гемохроматоза при разных заболеваниях у детей и у взрослых. Представлены варианты клинических масок синдрома перегрузки железом, которые необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики с целью предупреждения неблагоприятного исхода в случаях неверной интерпретации клинической симптоматики гемохроматоза.

The significance of phenotypic screening strategies for Hereditary Hemochromatosis in children and adults pathology is discussed in the article. Clinical masks of iron overload syndrome are defined as being necessary to concern in difficult differential diagnostic procedures to prevent the impairment of the main disease progress in some cases of Hemochromatosis which clinical signs might be explained improperly.

Термін „гемохроматоз” був запропонований F.D. von Recklinghausen ще у 1889 році як назва захворювання внаслідок надміру заліза, що клінічно проявляється поєднанням цукрового діабету з гіперпігментацією шкіри і цирозом печінки. До того, як був встановлений спадковий характер захворювання, гемохроматоз називали „бронзовий діабет”, „гемомеланоз”, „пігментний цироз”, „сидерофілія”.

Ідентифікація гена гемохроматозу HFE у короткому плечі хромосоми 6 стала важливою віхою в історії молекулярно-генетичних досліджень. Упродовж останніх років встановлено, що спадковий гемохроматоз – найбільш поширене аутосомно-рецесивне захворювання населення Європи з частотою від 5 до 8 гомозигот на 1000 осіб, а гетерозигот – до 13% [6]. Білок HFE утворюється у всіх тканинах, за винятком головного мозку, але найбільший вміст HFE знайдено в глибоких криптах дванадцятипалої кишки. Мутантний ген HFE втрачає здатність зв'язуватись з рецептором трансферину, що призводить до зниження вмісту заліза в клітинах слизової оболонки кишечника – ентероцитах. Низький рівень заліза в ентероцитах спричиняє неадекватно високу абсорбцію заліза в тонкому кишечнику з подальшим розвитком синдрому перевантаження залізом [6].

Поява перших клінічних проявів спадкового гемохроматозу залежить від рівня накопичення заліза в тканинах. Клінічну симптоматику гемохроматозу спостерігали у дітей-підлітків і навіть у новонароджених: неонатальний гемохроматоз завжди завершується летально внаслідок гепатаргії. Тяжкий перебіг хвороби у мужчин і ранній дебют гемохроматозу у хлопчиків зумовлені фізіологічними втратами заліза молодими жінками (менструальні крововтрати, вагітність, пологи, лактація). Внаслідок таких особливостей понад 90% хворих на синдром перевантаження залізом – це мужчины, хоча ген спадкового гемохроматозу не зчеплений із статтю.

У 50% хворих залізо накопичується у передній частці гіпофізу з наступним розвитком процесів фіброзу аденогіпофіза та полігландулярною недостатністю, включно з гіпотиреозом. Якщо частота йоддефіцитних станів серед населення Прикарпатського регіону досягає 44-52% [3], а поширеність гіпотиреозу в популяції досягає 10%, то недостатнє гормоноутворення у щитоподібній залозі не слід спрощено асоціювати із залізодефіцитною анемією [3] – серед цих хворих необхідно виключити випадки вторинного гіпотиреозу як наслідок гемохроматозу.

Гіперпігментація шкіри – меланодермія – зумовлена накопиченням меланіну (як прояв гіпокортицизму при полігландулярній недостатності) і гемосидерина у шкірі пахових і пахвинних ділянок, на шиї. Шкіра суха, блискуча, хворих постійно турбує свербіж – часто у них помилково діагностують „нейродерміт”. Якщо залізо відкладається у синовіальній оболонці і хрящовій тканині суглобів, то артралгії і артропатії у таких випадках часто помилково трактують як ревматоїдний артрит, первинний ідіопатичний або вторинний дегенеративний остеоартроз.

У 35% хворих на гемохроматоз розвивається застійна серцева недостатність. Наявність спадкового гемохроматозу підвищує вірогідність смерті від інфаркту міокарда у 14 разів. Отже, при аналізі ризиків демографічних втрат в регіоні і ризику втрати здоров'я, при плануванні

епідеміологічних досліджень [4] рекомендуємо аналізувати також і поширеність спадкової патології серед населення даного регіону.

Мутантний ген гемохроматозу, порушуючи захоплення заліза криптальними клітинами, викликає псевдо-сигнал про низький вміст заліза в організмі. Така псевдо-сидеропенія може спричинити розвиток „сидеропенічної езофагопатії” з клінічними проявами гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, яку вважають хворобою XXI століття. Гепатоцелюлярний рак розвивається у третини хворих з цирозом печінки при спадковому гемохроматозі. Отже, можна стверджувати, що спадковий гемохроматоз у деяких випадках – це або клінічна маска або преморбідний фон патології шлунково-кишкового тракту.

Дитячий тип гемохроматозу зумовлений мутаціями генів HAMP і HJV, характеризується значно тяжчим перебігом, ніж класичний гомозиготний HFE гемохроматоз дорослих [6]. У результаті специфічної кардіоміопатії тільки у молодих пацієнтів спостерігали синдром раптової смерті. Дуже цікавими виявились фенотипічні особливості організму хворої дитини: діти-носії мутантного гена гемохроматозу толерантні до дефіциту заліза у продуктах харчування; у них знижена резистентність до деяких бактеріальних інфекцій, що спричиняє моделюючий вплив на перебіг багатьох інфекційних хвороб. Концентрація вільного заліза у тканинах і слизових оболонках відображає важливий механізм захисту макроорганізму від бактеріальних інвазій. Під час інфікування знижується вміст естроцелюлярного заліза – цей феномен відомий як гіпоферемія інфікованого організму [7]. Тому мікроорганізми потребують такі системи для засвоєння заліза, які уможливають їхнє виживання за умов гіпоферемії. Більшість бактерій знижує поглинання заліза при його надмірі на відміну від сидерофільних мікроорганізмів, до яких належать *Haemophilus influenzae* та *Helicobacter pylori* [1].

Головний білок, який здійснює транспорт заліза – трансферин – синтезується в гепатоцитах. Відсоток насичення трансферину залізом – це відношення рівня сироваткового заліза до загальної залізов’язуючої здатності сироватки крові. Висока чутливість (90%) цього показника при синдромі перевантаження залізом свідчить про доцільність його застосування при фенотипічній діагностиці гемохроматозу. Якщо відсоток насичення трансферину залізом перевищує 45%, то це свідчить про надмірне всмоктування заліза у слизовій верхніх відділів травного тракту. У таких випадках хворі підлягають генетичному обстеженню на спадковий гемохроматоз відповідно до міжнародних критеріїв діагностики цієї спадкової патології [6].

Фенотипічний скринінг спадкового гемохроматозу на сьогодні здійснюється згідно державних програм у таких країнах: США, Канада, Великобританія, Франція, Австралія. На першість час найбільш дешевим і радикальним методом лікування спадкового гемохроматозу і вираженого вторинного синдрому перевантаження залізом вважається флеботомія у поєднанні з дієтою з мінімальним вмістом заліза, а також представлені спостереження про застосування хелатотерапії [8].

„Захворювання населення в Україні здебільшого реєструється лише тоді, коли хворий звертається за допомогою, тому населення України не може похвалитися ні якістю, ні тривалістю життя” [2] – тому й діагноз спадкового гемохроматозу в Україні встановлюється дуже рідко. До відкриття гена спадкового гемохроматозу HFE у 1996 році захворювання вважалось рідкісним і не характерним для дитячого віку, що зумовило відсутність настороженості до даної патології у педіатрів, а також у лікарів інших фахових спрямувань. Значення даної проблеми полягає ще і в тому, що підтверджений діагноз спадкового гемохроматозу вимагає обстеження родичів пацієнта, як це необхідно при будь-якій спадковій патології.

За останнє десятиріччя в Україні активно впроваджуються різні харчові добавки із збагаченим вмістом заліза. Розроблені програми профілактики залізодефіциту [3] сприятимуть зміцненню здоров’я населення тільки за умов дотримання такого положення: Не встановивши причину анемії, не дослідивши стан процесів метаболізму заліза в організмі хворого – не слід призначати лікування препаратами заліза. Безконтрольна профілактика дефіциту заліза загрожує розвитком тяжкого генералізованого гемосидерозу при спадковому і набутому гемохроматозі.

Схильність до розвитку набутого гемохроматозу характерна для гетерозиготних носіїв мутантних генів, а вони становлять 13% населення. Набутий (вторинний) гемохроматоз може спричинити надмірне поступлення заліза в організм людини при тривалому застосуванні препаратів заліза, при високому вмісті заліза у питній воді. Значним є інгаляційний шлях поступлення заліза внаслідок забруднення повітря пилом із високим вмістом сполук заліза як це спостерігається в промислових регіонах нашої країни. Серед причин „омолодження” захворюваності українського населення слід називати не тільки брудне повітря, отруєну хімічними викидами воду і радіоактивну землю [2, 5], але також належить зазначити недиагностовані клінічні маски спадкової патології.

Таким чином, моніторинг параметрів ферокінетики у хворих із синдромом анемії з метою адекватної корекції основної патології попереджує розвиток летальних ускладнень гемохроматозу. Феротерапія не полегшить перебіг основного захворювання у випадках інфікування *Helicobacter pylori* [1], гельмінтозу, лямбліозу, гемобластозу, целіакії незважаючи на те, що при цих патологічних станах часто відмічається виражена залізодефіцитна анемія [7]. Комплексне обстеження важливе для диференційної діагностики ще й тому, що трансферин і феритин також є білками гострої фази запалення. Вони приймають участь у процесах стимуляції продукції гепатоцитами недавно виділеного пептида названого гепсидином, якому надають роль головного регулятора метаболізму заліза. При хронічних захворюваннях гепсидин викликає анемію, патогенез якої зумовлений виділенням заліза через моноцитарно-макрофагальну систему[6].

Отже, вивчення патологічних станів обміну заліза в організмі, має велике практичне значення, враховуючи вплив концентрації заліза на експресію генів, проліферацію і апоптоз клітин [6]. Синдром перевантаження залізом – це фенотипічний варіант мутації одного з чотирьох генів-регуляторів обміну заліза, що зумовлює унікальну клініко-генетичну особливість даного захворювання, представляє можливість подальших перспективних наукових досліджень у відношенні встановлення зв'язків між генотипом і фенотипом: різні мутації генів при одній хворобі. Відомі типи гемохроматозу належить трактувати і як клінічні маски багатьох захворювань (що дуже утруднює їх диференційну діагностику), і як преморбідний фон для різних патологічних станів, і як потужний модулюючий фактор перебігу інфекційних хвороб.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Коссак І.Б., Коссак Б.Й. Медико-соціальні та клініко-генетичні аспекти скринінгу гемохроматозу і сидеропенії при гелікобактерній інфекції у дітей // Вплив екопатологічних чинників на стан здоров'я дітей: Матеріали Всеукраїнського симпозіуму педіатрів. – Тернопіль, 2004. – С. 47-48.
2. Пелех М.Г., Федорусь М.М. Особливості захворюваності населення України // Здоровий спосіб життя: Збірник наукових статей. – Львів: 2006. – Вип. 10. – С. 38-41.
3. Томашевська О.Я., Бумбар О.І., Томашевська Н.Я., Дзись І.Є. Нова програма профілактики цукрового діабету, йодо-, вітамано- та залізодефіциту в організмі // Здоровий спосіб життя: Збірник наукових статей. – Львів: 2006. – Вип. 10. – С. 48-56.
4. Феленчак Ю.Б. Аналіз ризиків демографічних втрат в регіоні // Здоровий спосіб життя: Збірник наукових статей. – Львів: 2007. – Вип. 16. – С. 42-44.
5. Шевчук Л.Т. Екологічна ситуація як фактор індивідуального й суспільного здоров'я та тривалості життя населення // Здоровий спосіб життя: Збірник наукових статей. – Львів: 2006. – Вип. 9. – С. 60-70.
6. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis – a new look at an old disease // N. Engl. J. Med. – 2004. – V.350, №3. – P. 2383-2397.
7. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // N.Engl.J.Med. – 2005. – V. 352, №10. – P.1011-1023.
8. White D. New data on Hemochromatosis // 65-та наукова конференція з міжнародною участю студентів та молодих вчених: Тези доповідей. – Львів, 2004. – С. 558-559.

Ю.О.МАРКЕВИЧ, М.П.ПАВЛОВСЬКИЙ

ДІАБЕТИЧНА СТОПА. КЛАСИФІКАЦІЯ, ДІАГНОСТИКА І КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ

Проведено аналіз обстеження та лікування 1280 хворих на цукровий діабет важкого ступеня з гнійно-некротичними ураженнями нижніх кінцівок. Проведено 1352 операції на нижніх кінцівках, із них 158 (11,7%) ампутацій на рівні гомілки і стегна.

Проведен анализ обследования и лечения 1280 больных сахарным диабетом тяжелой степени с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей. Произведено 1352 операции на нижних конечностях, из них 158 (11,7%) ампутаций на уровне голени и бедра.

We have analyzed the results of the investigation and treatment of 1280 patients with severe diabetic foot treated at the surgery department during last 10 years. There were 1352 operation on the lower extremities and 158 (11,7%) among them were "high" amputation above or under the knee.