

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
«ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНОЙ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ»**

Москва 2014 г.

Коллектив авторов и экспертный совет:

Лукина Е.А. (1), Цветаева Н.В. (1), Сметанина Н.С.(2),

1. ФГБУ Гематологический Научный Центр МЗ РФ, Москва

2. ФГБУ ФКНЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева МЗ РФ,
Москва

Проект клинических рекомендаций рассмотрен 29 октября 2013г. на заседании Экспертной группы по Редким заболеваниям отделения Орфанных заболеваний ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, на заседании Профильной комиссии по специальности «Гематология» 7.02.2014 г, Экспертном Совете по орфанным заболеваниям 24 сентября 2014г, утвержден на заседании Профильной комиссии по специальности «Гематология» 7 ноября 2014.

Содержание

1.Методология сбора доказательств.....	4
2.Метаболизм железа в норме и при патологии.....	7
3. Перегрузка железом	12
3.1 .Посттрансфузионная перегрузка железом	12
3.2 Критерии диагностики посттрансфузионной перегрузки железом	13
4. Хелаторная терапия.....	13
4.1 Дозы и длительность хелаторной терапии.....	14
4.2 Мониторинг показателей, отражающих степень перегрузки железом.....	15
7. Литература.....	16

1. МЕТОДОЛОГИЯ СБОРА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором > 0.3;

Поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора / селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл.1).

Таблица 1.

Рейтинговая схема для оценки силы доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ
1-	Мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с отсутствием или очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и высокой вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в ее соответствии принципам доказательной медицины. Результат изучения влиял на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусировалось на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивалось независимо, как минимум двумя независимыми членами авторского коллектива. Различия в оценке обсуждались на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций.

На основании анализа доказательств последовательно были разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой схемой рекомендаций (табл.2).

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (табл.2)

Таблица 2.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций [13]

Уровни доказательств	Описание
А	Рекомендации основаны: по меньшей мере, на одном мета-анализе, систематическом обзоре или РКИ, оцененных как 1++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих устойчивость результатов или группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 1+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов
В	Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 2++
Д	Рекомендации основаны на доказательствах уровня 3 или 4 Или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной клинической практики (Good Practice Points – GPPs):

доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

3. МЕТОДОЛОГИЯ ВАЛИДИЗАЦИИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Методы валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также была проведена экспертная оценка изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных Федеральных центров РФ и практическими врачами.

Окончательная редакция:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму. Последние изменения и окончательная редакция данных рекомендаций были рассмотрены и утверждены 24 сентября 2014г. на заседании Мультидисциплинарного Экспертного совета по орфанным заболеваниям при Федеральных центрах МЗ РФ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Перегрузка железом – состояние, характеризующееся избыточным накоплением данного микроэлемента в органах и тканях, что сопровождается:

- появлением свободных ионов железа в плазме крови, внеклеточном пространстве и внутри клеток;
- окислительными повреждениями белков и клеточных структур, ведущими к гибели клеток;
- дегенеративно-дистрофическими изменениями и фиброзной трансформацией вовлеченных в процесс органов и тканей;
- необратимыми нарушениями структуры и функций печени, сердца, поджелудочной железы и других органов эндокринной системы.

2. МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Железо – необходимый микроэлемент, играющий ключевую роль в процессах метаболизма, роста и пролиферации клеток. На уровне организма исключительная роль железа определяется важными биологическими функциями белков, в состав которых входит этот биометалл: гемоглобин и миоглобин, ферменты, участвующие в процессах биологического окисления, ферменты, нейтрализующие активные формы кислорода и поддерживающие окислительно-восстановительный баланс в организме (пероксидазы, каталазы, цитохромы). Вместе с тем, избыточное содержание железа сопряжено с цитотоксическими эффектами, которые обусловлены способностью железа, как металла с переменной валентностью, запускать цепные свободнорадикальные реакции, приводящие к перекисному окислению липидов (ПОЛ) биологических мембран, токсическому повреждению белков и нуклеиновых кислот. Клинические последствия перегрузки железом изучены на примере больных наследственным гемохроматозом (НГ), у которых накопление железа в паренхиматозных органах ассоциируется с дегенеративными изменениями клеточной паренхимы и прогрессирующим развитием фиброзной ткани, что ведет к необратимому нарушению функции жизненно важных органов, прежде всего печени, поджелудочной железы и сердца.

Таким образом, как дефицит, так и перегрузка железом имеют катастрофические последствия для организма, поэтому содержание данного микроэлемента жестко регулируется, что позволяет говорить о гомеостазе железа.

2.1. Метаболизм железа в норме

В организме здорового человека содержится около 3 - 5 г железа, из которого большая часть - 2100 мг железа, входит в состав клеток крови и костного мозга. Практически все метаболически активное железо находится в связанном с белками состоянии; свободные ионы железа могут присутствовать в крайне низких концентрациях. Идентифицировано более 20 белков, участвующих в метаболизме железа, из которых основными являются: трансферрин, трансферриновые рецепторы, ферритин, белки-транспортеры (DMT-1, ферропортин), феррооксидазы и гепсидин.

Основные белки метаболизма железа

Трансферрин (ТРФ) осуществляет внеклеточный транспорт железа от мест его всасывания (в кишечнике) или освобождения (катаболизма эритроцитов в селезенке и печени) к местам нового использования, главным образом, к эритроидным предшественникам в костном мозге. С трансферрином сыворотки связаны 3 стандартных лабораторных показателя метаболизма железа: уровень сывороточного железа (СЖ), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) и насыщение трансферрина железом (НТЖ).

Показатель СЖ отражает количество железа, транспортирующегося в данный момент клеткам-потребителям. В основном, это - железо, связанное с трансферрином. Однако в кровотоке может циркулировать и некоторое количество железа, связанного с другими белками плазмы, например, альбумином. Это, так называемое, nontransferrin bound iron (NTBI) обладает способностью быстро, в нерегулируемой форме, диффундировать в клетки и проявлять токсические эффекты. Содержание NTBI в плазме нарастает при развитии перегрузки железом, по мере заполнения железом всех свободных емкостей трансферрина.

ОЖСС отражает резервную, незаполненную железом емкость трансферрина, и в норме составляет 50-70 ммоль/л. При перегрузке железом характерными лабораторными симптомами являются повышение СЖ и снижение ОЖСС. В качестве дополнительной характеристики используется расчетный показатель *НТЖ*, который вычисляется по соотношению показателей СЖ и ОЖСС и в норме составляет от 20 до 40%. При перегрузке железом коэффициент НТЖ значительно превышает норму (> 50%).

Утилизация железа, доставленного трансферрином к клеткам-потребителям, осуществляется с помощью специальных рецепторов, расположенных на поверхностной мембране клетки - *трансферриновые рецепторы* (ТРФ-рецепторы). Большая часть железа, поступившего в цитоплазму клетки («лабильный пул железа», LIP), используется

для синтеза гемоглобина, а в неэритроидных клетках – для синтеза ДНК, РНК и железосодержащих ферментов. Оставшаяся небольшая часть железа хранится внутриклеточно в безопасной и нетоксичной форме - в составе молекулы ферритина.

Ферритин связывает 16-20% железа от его общего количества в организме и является преимущественно внутриклеточным белком, депонирующим железо и освобождающим его по мере необходимости. В сыворотке крови здоровых людей содержится небольшое количество ферритина, основными источниками которого, предположительно, являются моноциты крови и макрофаги печени и селезенки. В физиологических условиях уровень сывороточного ферритина (СФ) отражает запасы железа в организме: снижение СФ ≤ 40 мкг/л характерно для истинного железодефицита, повышение СФ > 1000 мкг/л – для первичных и вторичных гемохроматозов. При наличии очага воспаления или опухолевого роста повышение уровня СФ носит характер острофазового ответа. Помимо воспаления, гиперферритинемия может наблюдаться при массивном некрозе органов и тканей, когда в плазму крови освобождается значительное количество внутриклеточного ферритина. *Таким образом, уровень СФ может служить показателем тканевых запасов железа только в отсутствие инфекционно-воспалительных, опухолевых и деструктивных процессов в организме.*

DMT-1 (divalent metal transporter) – транспортный белок, осуществляющий доставку (импорт) ионов пищевого железа в энтероциты 12-перстной кишки.

Ферропортин – единственный известный в настоящее время транспортный белок, осуществляющий выход (экспорт) двухвалентных ионов железа из клеток (энтероцитов, макрофагов, гепатоцитов).

Гепсидин – низкомолекулярный белок, получивший название гормона, регулирующий внеклеточную концентрацию железа путем выключения функции ферропортина.

Феррооксидазы (церулоплазмин, гефестин) – белки, осуществляющие перевод двухвалентных ионов железа в трехвалентные, что необходимо для связывания железа с трансферрином.

Всасывание и транспорт железа

В организме человека железо не синтезируется. В антенатальном периоде плод получает около 300 мг железа через плаценту от матери. После рождения ребенка стартовый запас железа быстро увеличивается за счет поступления пищевого железа: сначала - из лактоферрина молочных продуктов, в дальнейшем – за счет гемового железа и железа растительных продуктов. После достижения возрастной нормы, в среднем

равной 4 г, содержание железа поддерживается на постоянном уровне путем замещения неизбежных потерь всасыванием пищевого железа. В физиологических условиях ежедневно теряется не более 0,05% (< 2,5 мг) от общего количества железа. Эти потери включают железо, удаляющееся со слущивающимся эпителием кожи и желудочно-кишечного тракта, с потоотделением. Столько же (1-2 мг) железа ежедневно всасывается в кишечнике.

Всасывание железа происходит в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. С помощью транспортера DMT-1 пищевое железо доставляется в энтероциты, затем поступает в плазму крови или задерживается в энтероцитах. Этот процесс регулируется гепсидином: если содержание железа в организме избыточно, железо задерживается в энтероцитах и в дальнейшем удаляется из организма вместе со слущивающимся эпителием. В случае сидеропении железо, не задерживаясь, поступает в кровоток и соединяется с трансферрином. Включение железа в трансферрин возможно при наличии двух условий: 1) выход железа из энтероцита обеспечивается ферропортином; 2) двухвалентное железо переводится в трехвалентное гепсидином. При поломке этих механизмов (например, генетических дефектах) всасывание железа нарушается, развивается тяжелая гипохромная анемия.

В составе трансферрина железо поступает через систему воротной вены в печень, где часть железа остается в гепатоцитах и хранится в виде запасного фонда, преимущественно внутриклеточно в составе ферритина. Печень располагает наиболее значительными запасами железа, которое при необходимости может быстро освобождаться для метаболических процессов. Большая часть железа транспортируется в костный мозг - к местам синтеза гемоглобина. Меньшая часть железа доставляется другим клеткам-потребителям, имеющим рецепторы для трансферрина. В основном это - активно пролиферирующие клетки с высокой потребностью в железе.

Рециркуляция железа

Из костного мозга железо в составе эритроцитов поступает в кровоток, где циркулирует в течение трех месяцев (время жизни нормальных эритроцитов). В дальнейшем, специализированные макрофаги селезенки и печени захватывают и разрушают состарившиеся (или поврежденные) эритроциты, осуществляют деградацию гемоглобина и освобождение железа, которое затем вновь поступает в плазму крови и связывается с трансферрином. Соединение железа с трансферрином возможно при наличии ферропортина, который обеспечивает выход железа из макрофага в плазму, и церулоплазмину, который окисляет двухвалентное железо в трехвалентное. Далее железо

вновь поступает в трансферриновый компартмент плазмы крови и повторно утилизируется, т.е. доставляется к активно пролиферирующим клеткам, преимущественно, эритроидным клеткам костного мозга, синтезирующим гемоглобин. Ежедневно для эритропоэза требуется около 20-30 мг железа, тогда как ежедневное поступление пищевого железа из кишечника составляет всего 1-2 мг. Необходимые 20-30 мг железа ежедневно возвращаются в циркуляцию макрофагами селезенки и печени. Этот процесс носит название «рециркуляции железа» и имеет гораздо большее физиологическое значение, чем всасывание железа в кишечнике.

Регуляция внеклеточной концентрации железа

Процессы всасывания, рециркуляции и хранения запасов железа регулируются специальным гормоном – гепсидином, который продуцируется клетками печени. Механизм действия гепсидина состоит в блокаде функции ферропортина: после соединения гепсидина с молекулами ферропортина, расположенными на поверхностной мембране клетки, комплекс гепсидин-ферропортин интернализируется (поступает внутрь клетки) и разрушается в лизосомах. В результате выключения функции ферропортина железо накапливается внутри энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов, то есть блокируются процессы всасывания, рециркуляции и освобождения железа из запасных фондов, что ведет к снижению содержания железа в плазме крови.

В физиологических условиях продукция гепсидина клетками печени регулируется уровнем железа в крови и степенью оксигенации ткани печени. Повышение концентрации железа в крови сопровождается повышением продукции гепсидина, что ведет к внутриклеточной секвестрации железа, и, как следствие, к развитию гипоферремии. Снижение концентрации железа в крови подавляет продукцию гепсидина, что ведет к восстановлению функции ферропортина, активации процессов всасывания и рециркуляции, повышению уровня железа в крови. Таким образом, поддерживается баланс между поступлением и потреблением железа в норме.

При патологических условиях (т.е. при воздействии на организм патологических факторов: инфекционных или повреждающих агентов, опухолевых антигенов) продукция гепсидина регулируется провоспалительными цитокинами, из которых главную роль играет интерлейкин-6. На экспериментальных моделях и добровольцах было показано, что внутривенное введение липополисахаридов или провоспалительных цитокинов (ТНФ, ИЛ-6) сопровождается повышением продукции гепсидина с последующим развитием гипоферремии и железодефицитного эритропоэза, а при длительном воздействии

повреждающих факторов – развитием анемии, механизм которой идентичен таковому при анемии воспаления (или анемии хронических заболеваний).

3. Перегрузка железом

В организме человека отсутствуют физиологические механизмы выведения железа, в соответствии с этим нарушение механизмов регуляции гомеостаза железа, избыточное всасывание или парентеральное поступление железа быстро приводят к развитию перегрузки железом. В основе нарушений механизмов регуляции, ведущих к неконтролируемому всасыванию и накоплению железа в жизненно важных органах, лежат наследственные дефекты метаболизма железа. В соответствии с установленным генетическим дефектом и характерной клинико-лабораторной картиной выделяют 4 типа наследственных гемохроматозов, из которых наиболее распространенным и изученным является тип I (HFE-ассоциированный или классический гемохроматоз).

Вторичная или приобретенная перегрузка железом развивается вследствие многократных трансфузий эритроцитарной массы и/или наличия неэффективного эритропоэза, характерного для больных с некоторыми формами наследственных гемолитических анемий (β -талассемия, серповидно-клеточная анемия) и миелодиспластическими синдромами.

3.1. Посттрансфузионная перегрузка железом

Каждая трансфузия 250 мл эритроцитарной массы, полученная из 420 мл донорской крови, содержит 200 мг железа, которое освобождается макрофагами селезенки и печени и рециркулирует в организме реципиента. Соответственно, после 20 гемотрансфузий содержание железа в организме реципиента увеличивается, по-меньшей мере, вдвое. Избыток железа, не использованный для нужд эритропоэза, доставляется трансферрином в гепатоциты для длительного хранения. Регулярные гемотрансфузии приводят к переполнению железом емкостей трансферрина и клеток печени и, как результат, появлению в плазме крови NTBI (железа не связанного с трансферрином), накоплению железа в органах, не предназначенных для хранения запасов железа, в том числе в сердце, что ведет к развитию токсической кардиомиопатии. Последняя проявляется аритмиями, нарушением сократительной способности сердца и служит основной причиной смерти больных большой β -талассемией, с раннего детства получающих регулярные заместительные трансфузии эритроцитарной массы. Другими клиническими последствиями посттрансфузионной перегрузки железом являются развитие фиброза/цирроза печени, сахарного диабета и других эндокринопатий.

3.2 Критерии диагностики посттрансфузионной перегрузки железом

Лабораторные критерии:

- стойкое повышение уровня сывороточного ферритина (свыше 1000 мкг/л) в отсутствии очевидного воспалительного, деструктивного или опухолевого процесса;
- снижение уровня сывороточного трансферрина и ОЖСС,
- повышение коэффициента НТЖ (> 60%)
- повышенная экскреция железа с мочой (спонтанная и индуцированная введением дефероксамина – «десфераловый тест»).

Морфологические и биохимические критерии:

- повышенное количество сидеробластов в костном мозге,
- отложения гемосидерина в тканях (окраска по Перлсу),
- высокая концентрация железа в ткани печени ($\geq 3-7$ мг/г сухого веса, при норме 0,17-1,8 мг/г сухого веса)

Радиологические критерии:

- магнитно-резонансная томография печени и сердца по специальной программе T2* позволяет выявить накопления железа на доклинической стадии.

4. Хелаторная терапия

Хелаторы – лекарственные препараты, обладающие способностью связывать и выводить из организма избыточное железо. Согласно современной концепции, больные получающие регулярные заместительные трансфузии эритроцитной массы нуждаются в проведении адекватной хелаторной терапии, целью которой служит снижение уровня токсичного железа внутри клеток и во внеклеточном пространстве (НТВИ), снижение общих запасов железа в организме, что позволит предотвратить токсические эффекты свободного железа.

В Российской Федерации зарегистрированы 2 лекарственных препарата – хелатора железа: дефероксамин (Десферал) и деферозирокс (Эксиджад). Дефероксамин предназначен для парентерального (подкожного или внутривенного) введения и имеет очень короткий период полувыведения. В соответствии с этим, для достижения терапевтического эффекта дефероксамин назначается в виде длительных (8-12 часов) инфузий 5 дней в неделю, что существенно ухудшает качество жизни больных и зачастую служит причиной отказа от лечения. Деферазирокс является пероральным хелатором

железа, период полувыведения которого составляет 8-16 часов, что позволяет принимать данный препарат 1 раз в день. Эффективность деферазирокса в дозе 20-30 мг/кг веса в день оказалась сопоставимой с эффективностью дефероксамина в дозе 40-60 мг/кг/день в виде длительных инфузий 5 дней в неделю. Клинические исследования показали, что деферазирокс способен контролировать токсичный пул лабильного железа плазмы и удалять отложения железа из ткани печени и сердца.

Назначение хелаторной терапии деферазироксом показано в следующих клинических ситуациях:

- 1) наличие доказанной перегрузки железом у трансфузионно-зависимых больных:
 - с наследственной патологией эритрона: талассемия, серповидно-клеточная анемия и другие редкие формы наследственных гемолитических анемий;
 - с миелодиспластическими синдромами (МДС) низкой степени риска (рефрактерная анемия, рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами, 5q-синдром), с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года;
 - первичным миелофиброзом с благоприятным или промежуточным прогнозом;
- 2) наличие доказанной перегрузки железом у больных гемобластомами или МДС, ожидающих проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток.

4.1 Дозы и длительность хелаторной терапии

У больных с низкой трансфузионной нагрузкой (< 2 единиц эритроцитной массы в месяц) назначение деферазирокса в дозе 10 мг/кг/день является достаточным для снижения содержания железа в ткани печени. У больных со средней (2-4 единицы/месяц) и высокой (> 4 единиц/месяц) трансфузионной нагрузкой эффективными дозами деферазирокса являются 20 мг/кг/день и 30 мг/кг/день, соответственно.

Необходимость в проведении хелаторной терапии у трансфузионно-зависимых больных сохраняется до тех пор, пока продолжается гемотрансфузионная терапия и/или пока перегрузка железом остается клинически значимой. Лечение, как правило, хорошо переносится; из побочных эффектов следует отметить желудочно-кишечные расстройства, преходящие кожные высыпания и небольшое повышение уровня сывороточного креатинина. В редких случаях, при назначении высоких доз деферазирокса наблюдается стойкое повышение креатинина, требующее коррекции дозы хелатора.

У больных, ожидающих аллогенную трансплантацию гемопоэтических клеток, хелаторная терапия проводится до момента трансплантации. В посттрансплантационном

периоде назначение деферализума не рекомендуется, так как в сочетании с иммуносупрессивной терапией существенно возрастает риск токсического повреждения почек.

4.2 Мониторинг показателей, отражающих степень перегрузки железом

Для контроля эффективности хелаторной терапии необходимо мониторировать показатели, отражающие степень перегрузки железом. Наиболее доступным является определение сывороточных показателей метаболизма железа - ферритина, ОЖСС, НТЖ, частота исследования которых может составлять 1 раз в 1-3 месяца в зависимости от целей и дозы хелаторной терапии. Высоко информативно определение содержания железа в печени и сердце с помощью МРТ в режиме T2*. Данное исследование рекомендуется проводить 1 раз в 6-12 месяцев. По показаниям проводятся исследование костного мозга и биопсия печени с последующими морфологическими и гистохимическими исследованиями, а также биохимическим анализом содержания железа в ткани печени.

Литература

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Москва, Ньюдиамед, 2005, 409с.
2. Долгов В.В., Луговская С.А., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика нарушений метаболизма железа. С-Петербург. Vital Diagnostics, 2002, 51 с.
3. Левина А.А., Андреева А.П., Замчий А.А. Определение концентрации ферритина в сыворотке крови радиоиммунным методом. Гематология и трансфузиология. 1984, № 5, с. 57-60.
4. Adams PC. Hemochromatosis. Clin Liver Dis 8: 735-753, 2004.
5. Cabantchik Z. Y., Brener W, Zanninelli G. LPY-labile plasma iron in iron overload. Best Pract Res Clin Haematol 18: 277-287, 2005.
6. Cheng Y, Zak O, Aisen P, et al. Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex. Cell 116: 483-485, 2004.
7. Denz H., Orth B., Huber P. et al. Immune activation and anemia of chronic disorders. Blood. 1993, 81, p. 1404-1409.
8. Finch C.A., Huebers H.A. Iron metabolism. Clin. Physiol.Biochem. 1986, 4, p. 5-15.
9. Floyd R.A. Role of oxygen radicals in cancerogenesis and brain ischemia. FASEB J., 1990, 4, p. 2587-2597.
10. Ganz T. Hcpidin – a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. Best Pract Res Clin Haematol 18: 171-182, 2005.
11. Guyader C.D., Thirouard A.-S., Erdtmann L. et al. Liver iron is surrogate marker of severe fibrosis in chronic hepatitis. J.Hepatol. 2007: 587-596.
12. Gunshin H, Mackenzie B, Berger, et al. Cloning and characterization of mammalian proton-coupled metal-ion transporter gene. Nature 388: 482-488, 1997.
13. Hellman N., Gitlin J.D. Ceruloplasmin metabolism and function. Annual Review of Nutrition. 2002, V.22, p. 439-458.
14. Ilickstein H, El R. B., Shvartsman M, Cabantchik Z. Y. Intracellular labile iron pools as direct targets of iron chelators: a fluorescence study of chelator action in living cells. Blood 106: 3242-3250, 2005.
15. Kuntz E., Kuntz H-D. Haemochromatosis. In: “Hepatology - Principles and Practice”. 2002, Springer-Verlag Berlin, p.556-565.
16. Lukina E.A., Levina A.A., Mokeeva N.A.. The diagnostic significance of serum ferritin indices in patients with malignant and reactive histiocytoses. Brit.J.Haematol. 1993, 83, 326-329.
17. Mims MP, Guan Y, Pospisilova D, et al. Identification of a human mutation of DMT 1 in a patient with microcytic anemia and iron overload. Blood 103: 1337-1342, 2005.
18. Means R.T., Krantz S.B. Progress in understanding the pathogenesis of anemia of chronic disease. Blood, 1992, 80, 1639-1644.
19. Napier I, Ponka P, Richardson DR. Iron trafficking in the mitochondrion: novel pathways revealed by disease. Blood 105: 1867-1974, 2005.
20. Ponka P. Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells. Blood 89: 1-25, 1997.
21. Ponka P, Beaumont C, Richardson DR. Function and regulation of transferrin and ferritin. Semin Hematol 35: 35-54, 1998.

22. Porter J.B. Monitoring and treatment of iron overload: state of the art and new approaches. *Sem.Hematol.* 2005. v.42, 2, suppl. 1, p.14-18.
23. Richardson D.R. Role of iron in cell cycle progression and cellular proliferation. *Book of Abstracts: BioIron 2005*, p. 7.
24. Roetto A, Camaschella C. New insights into iron homeostasis through the study of non-HFE hereditary haemochromatosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 18: 235-250, 2005.
25. Sussman H.H. Iron in cancer. *Pathobiology.* 1992, 60, p. 2-9.
26. Xu X., Pin S., Gathinji M., et al. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Ann N Y Acad Sci* 1012: 299-305, 2004.