

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-03-11>

От анемии – к гемохроматозу: как спасти сердце?

З.Д. Михайлова, доктор медицинских наук, доцент,
А.Д. Сайдов

Городская клиническая больница №38, Нижний Новгород
E-mail: zinaida.mihailowa@yandex.ru

Представлен клинический случай пациента с хроническим миеломоноцитарным лейкозом, развитием вторичного посттрансфузионного гемохроматоза с возможным поражением сердца и хронической сердечной недостаточностью, легочной гипертензией, а также окклюзионным тромбозом глубоких вен левой нижней конечности и последствиями ишемического инсульта как осложнениями тромбоцитоза.

Ключевые слова: анемия, трансфузии эритроцитарной массы, гемохроматоз, сердце, хелаторы железа, тромбоцитоз, тромбоз.

Для цитирования: Михайлова З.Д., Сайдов А.Д. От анемии – к гемохроматозу: как спасти сердце? *Врач.* 2022; 33 (3): 56–62. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-03-11>

Гемосидероз – очаговые отложения железа (паренхимальная перегрузка), не вызывающие нарушения в тканях. Гемохроматоз (ГХ) – состояние, при котором отложение железа (ретикулоэндотелиальная перегрузка) может вызывать повреждение тканей и нарушение функции органа [1].

Выделяют первичный (наследственный) и вторичный (приобретенный) ГХ [1–10].

Наиболее частыми причинами вторичного ГХ являются гемолитическая и ятрогенная трансфузионная перегрузка железом, которая клинически протекает тяжелее и приводит к поражению сердца [8, 9]. Регулярные гемотрансфузии приводят к переполнению железом емкостей трансферрина и клеток печени и, как результат, появлению в плазме крови *nontransferrin bound iron* (NTBI) (некоторое количество железа, связанного с другими белками плазмы, например, альбумином; способно быстро, в нерегулируемой форме, диффундировать в клетки и проявлять токсические эффекты), накоплению железа в органах, не предназначенных для хранения запасов железа, в том числе в сердце, что ведет к развитию токсической кардиомиопатии (КМП) [6]. Кроме того, причинами вторичного ГХ могут быть:

- анемии, сопровождающиеся перегрузкой железом: связанные с массивным неэффективным эритропоезом, рефрактерные гипопластические анемии;

- заболевания, протекающие с умеренной перегрузкой железом – хронические болезни печени, врожденная атрансферринемия, поздняя кожная порфирия;
- местная перегрузка железом (легочная, почечная);
- другие виды перегрузки железом (ацерулоплазминемия и др.) [1].

Поражение сердца при ГХ относят в группу специфических КМП (ассоциированные со специфическим системным или несистемным заболеванием) [8, 11, 12].

Чем опасна перегрузка железом? Увеличение пула железа III может являться катализатором образования свободных радикалов и инициатором оксидативного стресса. С целью компенсации в организме предусмотрены естественные антиоксиданты – хелаторы железа III, к которым относятся мочевая кислота, церулоплазмин, супероксиддисмутаза, ферритин, трансферрин [13].

При избыточном содержании железа в сыворотке и полном насыщении трансферрина железо депонируется в миокарде через кальциевые каналы L-типа и эндосомы. Вначале железо откладывается в эндокарде желудочков и только потом – в предсердиях (последовательность: эпикард → миокард → эндокард). Запускается перекисное окисление липидов, разрушение клеточных мембран – гибель кардиомиоцитов [5].

Частота поражения сердца, по данным разных авторов, варьируется и зависит от вида ГХ (первичный или вторичный), с большей частотой при наследственном ГХ – от 0,9–3,1 [7, 14–16] до 20–30 [17] и 75–86% [18, 19].

В исследовании с участием 3531 пациента с наследственным ГХ только у 30 (0,85%) обнаружена дилатационная КМП. В более позднем исследовании (1996–2009) у 34 (3,1%) из 1085 пациентов с наследственным ГХ диагностирована КМП, в 5 случаях зафиксирована смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, преимущественно с уровнем ферритина >1000 нг/мл [7].

Пациенты мужского пола и больные с повышенным уровнем ферритина в сыворотке подвержены более высокому риску хронической сердечной недостаточности (ХСН) (10,2%), нарушений ритма сердца (6,9%) и преждевременной смерти [8, 20].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наследственный ГХ может протекать под маской сахарного диабета типа 2, цирроза печени, ИБС, КМП или артрита [2].

КМП при ГХ может привести к развитию ХСН, но чаще имеет малосимптомное течение. Первоначальный симптом – одышка при физической нагрузке [3, 4, 8, 9, 21].

Клинические проявления перегрузки железом включают симптомы поражения сердца – экстрасистолия, фибрилляция предсердий и другие нарушения

ритма и проводимости, синдром слабости синусового узла, диастолическая и систолическая дисфункция как проявление токсической КМП (рестриктивной или дилатационной), внезапная сердечная смерть (ВСС), легочная гипертензия, вальвулопатии, перикардит, некомпактный миокард [1, 3–9, 11, 14, 17, 22, 23].

Перегрузка железом связана с нарушением функции эндотелия и увеличением толщины интима-медиа сонных артерий, что приводит к усилению окислительного стресса. Первоначально пациенты могут отмечать одышку при физической нагрузке из-за диастолической дисфункции, приводящей к ограничительной гемодинамике и повышенному давлению наполнения, с более поздними проявлениями систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [7]. Пациентов беспокоят тахикардия, одышка; нарушения ритма и проводимости [5].

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные критерии перегрузки железом:

- стойкое повышение уровня сывороточного ферритина (>1000 мкг/л);
- снижение трансферрина в сыворотке крови и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС);
- повышение коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ) ($>60\%$);
- повышенная экскреция железа с мочой (спонтанная и индуцированная введением дефероксамина).

Морфологические критерии:

- биопсия печени;
- изучение пунктата костного мозга (КМ) (при окраске по Перлсу) – повышенное количество сидеробластов в КМ;
- отложения гемосидерина в тканях;
- повышение содержания железа в ткани печени.

Радиологические критерии:

- магнитно-резонансная томография (МРТ) печени и сердца в режиме T2 позволяет выявить накопления железа на доклинической стадии [1, 6].

Необходимы также ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ и эхокардиография (ЭхоКГ) [2, 3, 5, 6, 13, 14, 17, 23].

МРТ измеряет время, необходимое протонам, чтобы расслабиться до их базового энергетического уровня после возбуждения импульсом электромагнитного излучения. Значения T2 <20 мс указывают на ненормальную нагрузку железом сердца, а значения <10 мс – на серьезную нагрузку. Выявлена корреляция между значениями T2, фракцией выброса (ФВ) ЛЖ и клиническим статусом, о чем свидетельствует лечение ХСН. Кроме того, МРТ сердца позволяет проводить периодический мониторинг для оценки изменений уровня железа в сердце и может использоваться параллельно с другими методами оценки сердечной функции [14].

При ЭхоКГ выявляют диастолическую дисфункцию (повышение ригидности миокарда в виде торможения его расслабления и снижение скорости притока крови в фазу быстрого наполнения); утолщение миокарда; расширение камер сердца; признаки вторичной рестриктивной КМП. При стресс-ЭхоКГ диагностируют ишемические нарушения [5]. Диагностика поражений сердца на доклинических стадиях позволит начать лечение и надеяться на обратимость процесса [5].

В зависимости от уровня ферритина в сыворотке крови различают следующие степени избытка железа в организме:

- 1000–2000 нг/мл – легкая степень;
- 2000–4000 нг/мл – средняя;
- >4000 нг/мл – тяжелая [24].

При легкой степени перегрузки железом за пациентом следует тщательно наблюдать, проводить мониторинг ферростатуса и рассматривать такого пациента в качестве кандидата на хелаторную терапию. При средней и тяжелой перегрузке железом показана терапия хелаторами железа, чтобы не допустить развития гемосидероза и недостаточности функции жизненно важных органов [24].

По данным [25, 26], пациенты (прежде всего с лимфопролиферативными заболеваниями и миелодиспластическими синдромами), получившие >20 трансфузий, требуют тщательного наблюдения, систематического проведения оценки ферростатуса (не реже 1 раза в 3 мес). Им с профилактической целью могут быть назначены препараты рекомбинантного эритропоэтина.

В то же время реальный риск осложнений, вызванных избытком железа в организме, наступает у больных, получивших около 40–50 доз донорских эритроцитов. Таким пациентам показано назначение хелаторов железа [2–4, 7–9, 22, 24]. При анемии II–III степени, выраженной гипотонии, гипоальбуминемии, ХСН, значении T2 <10 мс (по данным МРТ) необходимо назначать хелатирующую (дефероксамина мезилат; деферазирокс; деферипрон – в России не зарегистрирован) терапию. Целью лечения является достижение уровня НТЖ $<50\%$ [2–4, 6–10, 13, 17, 20, 23]. Лечение может быть временно прервано, когда ферритин сыворотки стабильно держится на уровне <500 мкг/л [6].

Для контроля эффективности хелаторной терапии необходимо мониторировать содержание ферритина, ОЖСС, НТЖ (ежемесячно – при подборе дозы хелатора, далее – каждые 3–6 мес). С целью контроля безопасности терапии рекомендовано определять креатинин сыворотки (до начала терапии и далее ежемесячно); уровень трансаминаз и содержание белка в моче (ежемесячно); остроту зрения и слуха (до начала терапии), далее – ежегодно. Мониторинг содержания железа в печени и сердце проводят с помощью МРТ в режиме T2 с частотой 1 раз в год у больных с умеренной и тяжелой перегрузкой железом [1, 6].

По показаниям при поражении сердечно-сосудистой системы назначают антиаритмическую терапию, антикоагулянты, выполняют имплантацию кардиостимулятора. Проводят лечение ХСН [8, 10, 12].

Прогноз. Основными причинами смерти больных являются осложнения сахарного диабета, ХСН, нарушения ритма сердца и ВСС, первичный рак печени, печеночная недостаточность, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, интеркуррентные инфекции. При вторичной перегрузке железом прогноз определяется основным заболеванием и своевременностью назначения хелаторной терапии [6, 8].

Приводим клинический случай.

Пациент Т., 63 лет, госпитализирован в гематологическое отделение городского стационара с диагнозом: хронический миеломоноцитарный лейкоз, промежуточный — степень риска по CPSS — 1 (С93.1 — Хронический моноцитарный лейкоз) для очередной трансфузии эритроцитарной массы (ЭМ) в августе 2021 г.

Предъявлял жалобы на слабость, утомляемость, периодический подъем температуры тела до 37,3°C (на фоне введения интерферона).

В анамнезе с 2016 г. — гемолитическая анемия, установленная на основании снижения гемоглобина (HGB) с 119 до 97 г/л, ретикулоцитоза 35–52,2%, спленомегалии (160×152×73 мм), повышения концентрации билирубина (51–54 мкмоль/л) за счет непрямой (45 мкмоль/л) фракции. Однако имела место отрицательная прямая проба Кумбса (при аутоиммунной гемолитической анемии она положительная). Миелограмма в марте 2016 г. — картина, характерная для гемолитической анемии. В связи с нарастанием признаков гемолиза выполнена лечебно-диагностическая спленэктомия (апрель 2017). При гистологическом обследовании биоптата селезенки морфологическая картина была характерна для гемолитической анемии; мутации в гене MYD-88, T- и B-клональности не выявлено. После спленэктомии значительно уменьшились признаки гемолиза (билирубин нормализовался, снизился ретикулоцитоз), увеличилась концентрация HGB. В связи с развитием (май 2017 — тромбоциты [PLT] 1058–1112·10⁹/л) аспленического тромбоцитоза (агрегация PLT с АДФ 7%) назначен клопидогрел 75 мг в сутки (профилактика тромбозомболических осложнений) до нормализации уровня PLT. Наблюдался у терапевта и гематолога по месту жительства с 2017 г. (сывороточное железо — 37,1 мкмоль/л в апреле 2017 г., контроль анализов 1 раз в 3 мес) по январь 2019 г. Сохранялись тромбоцитоз (PLT в октябре 2018 г. — 411·10⁹/л) и анемия (HGB — 111 г/л), лейкоциты (WBC) — 8,5·10⁹/л. С августа 2017 г. в анализе крови регистрировался от-

носительный (17%) и абсолютный (1,39·10⁹/л) моноцитоз (WBC 8,17·10⁹/л). Ухудшение состояния с января 2019 г. в виде нарастания слабости и тяжести анемического синдрома (HGB — 97 г/л, снижение в динамике до анемии II степени); WBC — 7·10⁹/л, моноцитоз (19%; 1,33·10⁹/л); тромбоцитоз (612–596·10⁹/л на фоне приема клопидогрела). По данным гемограммы (март 2019) отмечалось появление стойкого моноцитоза: WBC — 13,26·10⁹/л, моноциты — 12%; миелограмма от июля 2019 г. — появление моноцитоза (10%) за счет зрелых форм, бластные клетки — 0%.

По данным миелограммы и трепанобиопсии (февраль 2019 г. — с признаками гемосидероза) дифференциальный диагноз проводили между миелодисплазией реактивного характера и миелодиспластическим синдромом (МДС) / хроническими миелопролиферативными заболеваниями. С февраля 2019 г. начаты заместительные трансфузии ЭМ №4 каждые 3–4 нед.

Проводили иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD3, CD20 и CD34 (данных за лимфоидное поражение КМ не выявлено); цитогенетическое исследование (хромосомные aberrации не выявлены); иммунофенотипическое исследование КМ и периферической крови (ПК) (данные исследования соответствуют МДС); кариологическое исследование (FISH-исследование с ДНК-зондами) КМ (моносомия 5, делеция 5q31–5q33 не выявлены); миелограмма и трепанобиопсия — повторно в динамике.

У пациента сохранялась анемия, умеренный тромбоцитоз, моноцитоз (см. таблицу, рис. 1).

По данным миелограммы (декабрь 2019) бластные клетки — 1,2%, увеличен гранулоцитарный росток (77,6%) с отдельными признаками гипогрануляции; эритроидный росток редуцирован (4%); сохраняется увеличенное количество моноцитов (10%); среди моноцитов встречаются единичные клетки с омоложенной структурой хроматина (промоноциты?); мегакариоцитарный росток с признаками дисплазии (гипоглобулярные формы, микроформы). Иммунофенотипическое исследование КМ и ПК: «классические» моноциты CD14⁺ CD16⁺ составляют 95,3 и 97,2% соответственно.

Трепанобиопсия (ноябрь 2019): трепанобиоптат — большой по объему. Костные балки с признаками очаговой резорбции. Костномозговые полости широкие, в них умеренно — гиперклеточный КМ. Гранулоцитарный росток немного расширен, представлен клетками на всех этапах дифференцировки с преобладанием элементов промежуточного пула, наличием моноцитоподобного вида клеток. Эритроидный росток немного расширен,

представлен скоплениями эритрокариоцитов с признаками дизэритропоэза. Мегакариоциты в увеличенном количестве, располагаются разрозненно, представлены клетками небольших и средних размеров с гипо- и монобулярными гипохромными ядрами. Интерстициально рассеяны мелкие лимфоидные клетки, зрелые плазматические клетки, единичные мастоциты (при окраске по Гимзе), макрофаги. Строма полнокровна. Возле стенки синуса визуализируются лимфоидные скопления из мелких клеток реактивного характера.

Морфологическая картина крайне подозрительна по принадлежности к субстрату хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ).

По результатам обследования (стойкий моноцитоз — до 45%, $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$; см. таблицу, рис. 1) в ПК и миелограмме, иммунофенотипическое, гистологическое, цитогенетическое исследование КМ диагностирован ХММЛ, промежуточный — I риск по CPSS, миелодиспластический (МД) ХММЛ ($\text{WBC} < 13 \cdot 10^9/\text{л}$).

С ноября 2019 г. назначена гидроксимочевина 1500 мг/сут, в динамике с января 2020 г. — 500 мг через день, с марта 2020 г. — 500 мг/сут; продолжена заместительная терапия ЭМ — по показаниям, терапия эритропоэтином (40 000 Ед/нед подкожно), клопидогрел (75 мг/сут).

Диагностирован вторичный посттрансфузионный ГХ (см. таблицу, рис. 2): ферритин (декабрь 2019) 1122,9 нг/мл (норма — 23,9–336,2). Назначена хелаторная терапия деферазироксом 1500 мг/сут внутрь, в динамике (октябрь 2020) — 1000–500 мг/сут (ферритин — 658 мкг/л).

В феврале 2020 г. появились жалобы на головокружение, заторможенность. Выполнена МРТ головного мозга. Верифицирован ишемический инсульт в системе правой средней мозговой артерии. В октябре 2020 г. выявлены УЗИ-признаки окклюзионного тромбоза глубоких вен левой нижней конечности. Тромботические осложнения можно расценить как проявление клонального тромбоцитоза. Осмотрен сосудистым хирургом, назначен ривароксабан, компрессионный трикотаж II степени компрессии. Из-за сохраняющегося тромбоцитоза на фоне приема гидроксимочевины и эпизодов тромбоза глубоких вен левой нижней конечности пациенту назначен интерферон в дозе 5 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю (ноябрь 2020), парацетамол 500 мг внутрь за 30 мин до приема интерферона. Продолжена терапия гидроксимочевиной 500 мг/сут и заместительная трансфузионная терапия (каждые 4–6 нед) с достижением целевых уровней гемоглобина. В феврале 2021 г. — плановая госпитализация, коррекция доз интерферона- α_2 , деферазирокса (1080 мг/сут). По данным УЗИ (декабрь 2020

Лабораторные показатели крови
Laboratory blood values

Показатели	Май 2019	Декабрь 2019	Август 2021
HGB, г/л	79–91	78–97	86
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	2,08–2,59	2,7	2,94
PLT, $\cdot 10^9/\text{л}$	705–821	577–596	236
WBC, $\cdot 10^9/\text{л}$	8,39–9,69	6,45–8,43	4,37
Моноциты, %	17–22	24–30	22
СОЭ, мм/ч	20–25	25–13	31
Креатинин, мкмоль/л	96	–	103,2
Ферритин, нг/мл (мкг/л) (норма 23,9–336,2; 20–250)	–	1122,9	898
Железо, мкмоль/л (норма 12,5–32,2)	–	31,2	47
ОЖСС, мкмоль/л (норма 46–90)	–	36,2	–
ЛЖСС, мкмоль/л (норма 27,8–63,6)	–	5	–
НТЖ, % (норма 15–50)	–	86,19	–
Трансферрин, мг/дл (норма 200–360)	–	143	–
Эритропоэтин, МЕ/мл (норма 2,59–18,5)	–	230,18	–

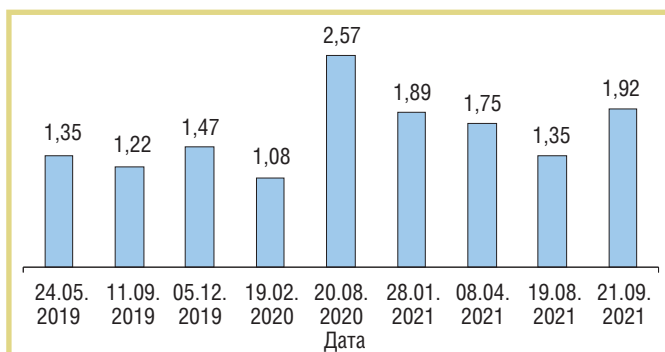


Рис. 1. Динамика уровней моноцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$
Fig. 1. Dynamics of monocyte levels, $\cdot 10^9/\text{l}$

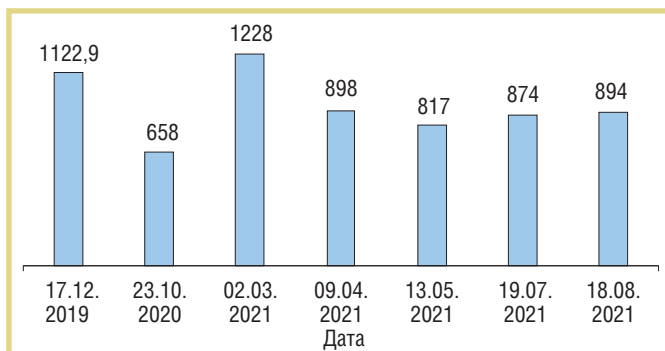


Рис. 2. Динамика уровней ферритина, нг/мл (мкг/л)
Fig. 2. Dynamics of ferritin levels, ng/ml ($\mu\text{g/L}$)

и март 2021) — признаки окклюзионного тромбоза вен левой нижней конечности без флотации, с наличием неравномерной (от незначительной до умеренной) реканализации. С марта 2021 г. — интерферон в дозе 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю.

Пациент страдает артериальной гипертензией, диагностированы кисты почек (УЗИ, КТ), принимает периндоприл 5 мг/сут.

При осмотре отмечены серовато-бронзовый оттенок и гиперпигментация кожи. Пастозность голени и стоп. Гемодинамически стабилен. Со стороны органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы — без патологии.

Поражение сердечно-сосудистой системы подтверждено лабораторно-инструментальными методами. Содержание NT-proBNP в крови (август 2021) — 293 пг/мл. ЭКГ: синусовая аритмия, 70–120 в минуту. ЭхоКГ (октябрь 2020, август 2021): незначительная дилатация левого предсердия (42–50 мм), умеренное расширение ствола легочной артерии (32 мм), незначительная митральная и трикуспидальная недостаточность (I степень), умеренная недостаточность клапана легочной артерии (II степень; диастолическое давление в легочной артерии — 10–15 мм рт. ст.), умеренная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии — 40–42 мм рт. ст.), умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ — 169,7 г/м², глобальная систолическая функция ЛЖ в пределах нормы (ФВ ЛЖ (Симпсон) 60% → 56%), диастолическая дисфункция ЛЖ, I-й тип.

Холтеровское миниторирование ЭКГ (август 2021): синусовый ритм, эпизоды синусовой аритмии, 50–72–117 в минуту, с периодами синусовой тахикардии в дневные часы; короткий эпизод неустойчивой суправентрикулярной тахикардии, редкие одиночные суправентрикулярные и одиночные полиморфные желудочковые экстрасистолы.

В динамике в ПК (август 2021): анемия, моноцитоз (см. таблицу, рис. 2); сывороточное железо — 47 мкмоль/л, ферритин — 898 мкг/л, креатинин — 103,2 мкмоль/л (расчетная скорость клубочковой фильтрации — 65,71 мл/мин/1,73 м²), другие показатели — в норме.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай продемонстрировал трудности верификации гематологического заболевания, развитие различных осложнений как самого заболевания, так и методов его лечения. У пациента с выраженной анемией вследствие гемолиза эритроцитов и неэффективного эритропоэза, незначительной эффективностью от переливания ЭМ достигнут некоторый положительный эффект от проводимой химиотера-

пии (снижение тромбоцитоза и моноцитоза). Терапия хелаторами позволила в течение нескольких месяцев контролировать содержание железа в организме и снизить риск поражения различных органов при ГХ.

У больных МДС концентрация HGB <90 г/л для мужчин и 80 г/л — для женщин является независимым фактором прогноза, связанным с высоким риском фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Трансфузии ЭМ рекомендованы всем больным с уровнем HGB <80 г/л и с клиническими симптомами умеренной анемии (рекомендация уровня D) [27].

Критериями диагноза ХММЛ являются наличие в ПК персистентного моноцитоза $\geq 1 \cdot 10^9$ /л при содержании моноцитов $\geq 10\%$ при подсчете лейкограммы. ХММЛ подразделяют на пролиферативный (WBC $\geq 13 \cdot 10^9$ /л) и диспластический (WBC $< 13 \cdot 10^9$ /л) типы. Рекомендуется выделение 3 подгрупп:

- ХММЛ-0 (<2% бластов в ПК и <5% в КМ)
- ХММЛ-1 (2–4% бластов в ПК и 5–9% в КМ)
- ХММЛ-2 (5–19% бластов в ПК и 10–19% в КМ) [28].

С целью ранней верификации гематологической патологии терапевтам важно обращать внимание на лейкоцитарную формулу.

При ХММЛ наличие лейкоцитоза с высоким моноцитозом не является показанием к назначению цитостатической терапии. Показанием к лечению служит подавление нормальных ростков кроветворения, резковыраженная спленомегалия, наличие экстрамедуллярных очагов опухолевого роста, симптомов интоксикации. Препаратом выбора является гидроксимочевина [29].

Вторичный ГХ у пациента верифицирован через 10 мес от начала заместительной трансфузионной терапии ЭМ, после получения за это время около 30–40 доз ЭМ. Известно, что каждая трансфузия 250 мл ЭМ содержит 200–250 мг железа [6], а перегрузка может возникнуть уже после 20–25 трансфузий, так как содержание железа в организме реципиента увеличивается почти вдвое [1, 6, 27]. К сожалению, пациент пока не обследован на наличие наследственного ГХ, так как возможно сочетание первичного и вторичного ГХ.

Диагностировано поражение сердечно-сосудистой системы в виде ХСН с сохраненной ФВ и умеренной легочной гипертензией. Кроме того, причиной ХСН могут быть артериальная гипертензия и анемия. В связи с отсутствием данных МРТ сердца в режиме T2 можно лишь предполагать ГХ сердца.

Получает хелаторную терапию деферазироксом с весны 2020 г. по настоящее время. Анализируя эффективность лечения с использованием деферазирокса, следует отметить динамику показателей сывороточного железа и ферритина, коэффициента НТЖ.

Начальная доза составляет 20 мг/кг перорально 1 раз в день. Исходя из терапевтической цели и ответа, коррекция дозы должна проводиться каждые 3–6 мес

в зависимости от уровня ферритина с шагом 5–10 мг/кг. Доза – 20 мг/кг/сут стабилизирует среднее значение ферритина и поддерживает содержание железа в ткани печени. Доза 30 мг/кг/сут снижает уровень ферритина, содержание железа в ткани печени и миокарде и позволяет достичь отрицательного баланса железа [1, 6]. Дозу препарата округляют до близкого размера целой таблетки (125, 250 и 500 мг).

Необходимо отметить, что содержание ферритина рекомендуется определить в дебюте заболевания и отслеживать в динамике. Исследование феррокинетики проводят не ранее чем через 14 дней после последней трансфузии донорских эритроцитов, вне инфекционного эпизода [27].

Кроме того, верифицирован ишемический инсульт в системе правой средней мозговой артерии и окклюзионный тромбоз глубоких вен левой нижней конечности, который можно расценивать как осложнение клонального тромбоцитоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ведении пациентов терапевтам и врачам общей практики важно обращать внимание не только на изменение количества лейкоцитов, но и на сдвиг в лейкоцитарной формуле – как относительный, так и (особенно) абсолютный. Знание практикующими врачами критериев установления диагноза ГХ, его осложнений и принципов терапии позволит своевременно инициировать железозависимую терапию, улучшить качество жизни и выживаемость пациентов, так как поражение сердца при нелеченом трансфузионно-зависимом ГХ ассоциировано с неблагоприятным прогнозом.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература

1. Болезни перегрузки железом (гемохроматозы): руководство для врачей. Под ред. А.Г. Румянцев, Ю.Н. Токарева. М.: ИД Медпрактика-М, 2004; 328 с.
2. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология. Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 704 с.
3. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2010; 53 (1): 3–22. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.001
4. Bacon B.R., Adams P.C., Kowdley K.V. et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011; 54 (1): 328–43. DOI: 10.1002/hep.24330
5. Феоктистова Е.В. и др. Состояние сердца при синдроме перегрузке железом. *Практическая медицина.* 2013; 6 (75): 59–60.
6. Перегрузка железом: диагностика и лечение. Национальные клинические рекомендации, 2018. 14 с.
7. Kowdley K.V., Brown K.E., Ahn J. et al. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol.* 2019; 114 (8): 1202–18. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000315
8. Кардиология. Национальное руководство. Под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 800 с.
9. Скворцов В.В., Горбач А.Н. Поражения печени при гемохроматозе: клинические проявления и диагностика. *Эффективная фармакотерапия.* 2020; 16 (1): 74–8. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-1-74-78

10. Hamilton J.P.A. Secondary Iron Overload (Secondary Hemochromatosis). Johns Hopkins University School of Medicine Last full review/revision Sep 2020. Content last modified Sep 2020.
11. Sisakian H.S., Asatryan B.A., Nanapetyan H.M. Dilated cardiomyopathy: evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *New Armenian Medical Journal.* 2015; 9 (1): 4–18.
12. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25 (11): 4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
13. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени. *Лечащий врач.* 2017; 12: 60–7.
14. Isma'eel H., Cappellini M.D., Taher A. Chronic transfusion, iron overload and cardiac dysfunction: a multi-dimensional perspective. *Br J Cardiol.* 2008; 15: 40–5.
15. ElMBERG M., Hultcrantz R., Simard J.F. et al. Risk of ischaemic heart disease and cardiomyopathy in patients with haemochromatosis and in their first-degree relatives: A nationwide, population-based study. *J Intern Med.* 2012; 272 (1): 45–54. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02475.x
16. Bardou-Jacquet E., Morcet J., Manet G. et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2015; 62 (3): 682–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.025
17. Клярнская И.Л., Максимова Е.В. Клинические практические рекомендации по ведению пациентов с гемохроматозом. *Крымский терапевтический журнал.* 2012; 2: 41–6.
18. Heilmeyer L., Begemann H. Blut- und Blutkrankheiten: Handbuch der inneren Medizin. Berlin: Göttingen and Heidelberg, 1951; 1149 s.
19. Лопаткина Т.Н. в кн. Рук-во по гастроэнтерологии. Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Раднопорта. М., 2010: 583–7.
20. Ghilardi R., Piga A., Romeo M.A. et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine – or deferyprone-treated patients with thalassemia major. *Blood.* 2006; 107 (9): 3733–7. DOI: 10.1182/blood-2005-07-2933.
21. Гаевски П., Мартынов А.И., Кокорин В.А. и др. Внутренняя медицина основанная на доказательствах. Польша, Краков: Практическая медицина, 2018; 1680 с.
22. HFE-Associated Hereditary Hemochromatosis Investigations and Management. British Columbia Medical Association. 2013 April 15; 1–8.
23. Мершина Е.А. и др. Некомпактный миокард у пациентов с гемохроматозом: феномен или кардиопатия? Роль МРТ и молекулярно-генетических методов исследований в диагностике. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25 (4): 3759. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3759
24. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А. Анемия при опухолевых заболеваниях системы крови. Руководство для врачей. М.: Изд. ИМК, 2017. 286 с.
25. Романенко Н.А., Грицаев С.В., Бессмельцев С.С. и др. Эффективность эритропоэстимулирующих препаратов при анемии у больных миелодиспластическим синдромом. *Гематология и трансфузиология.* 2013; 58 (4): 18–21.
26. Романенко Н.А., Головченко Р.А., Бессмельцев С.С. и др. Эффективность трансфузий донорских эритроцитов у больных гемобластозами с анемией. *Трансфузиология.* 2015; 16 (2): 29–42.
27. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов взрослых. 2018, 60 с.
28. Глузман Д.Ф., Склярченко Л.М., Иванивская Т.С. и др. Новое в классификации ВОЗ миелоидных новообразований и острых лейкозов (пересмотр 2016 г.). *Онкология.* 2016; 18 (3): 184–91.
29. Кувшинников В.А., Устинович А.А., Шенеч С.Г. и др. Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ). *Медицинский журнал.* 2019; 1: 16–20.

References

1. Bolezni peregruzki zhelezom (gemokhromatozy): rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. A.G. Rumyantseva, Yu.N. Tokareva. M.: ID Medpraktika-M, 2004; 328 s. (in Russ.).
2. Ivashkin V.T. Gastroenterologiya. Pod red. V.T. Ivashkina, T.L. Lapinoy. M.: GEOTAR-Media, 2008; 704 s. (in Russ.).
3. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2010; 53 (1): 3–22. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.001
4. Bacon B.R., Adams P.C., Kowdley K.V. et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011; 54 (1): 328–43. DOI: 10.1002/hep.24330
5. Feoktistova E.V. et al. Heart condition in the iron overload syndrome. *Prakticheskaya meditsina.* 2013; 6 (75): 59–60 (in Russ.).
6. Peregruzka zhelezom: diagnostika i lechenie. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii, 2018. 14 s. (in Russ.).
7. Kowdley K.V., Brown K.E., Ahn J. et al. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol.* 2019; 114 (8): 1202–18. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000315
8. Kardiologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. E.V. Shlyakhto. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2019; 800 s. (in Russ.).
9. Skvortsov V.V., Gorbach A.N. Changes in the Liver with Hemochromatosis: Symptoms and Diagnostics. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2020; 16 (1): 74–8 (in Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-1-74-78
10. Hamilton J.P.A. Secondary Iron Overload (Secondary Hemochromatosis). Johns Hopkins University School of Medicine Last full review/revision Sep 2020. Content last modified Sep 2020.

11. Sisakian H.S., Asatryan B.A., Nanapetyan H.M. Dilated cardiomyopathy: evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *New Armenian Medical Journal*. 2015; 9 (1): 4–18.
12. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (11): 4083 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
13. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A. Iron overload syndrome in chronic hepatic diseases: the focus is on non-alcoholic fat hepatic disease. *Lechashchii vrach*. 2017; 12: 60–7 (in Russ.).
14. Isma'eel H., Cappellini M.D., Taher A. Chronic transfusion, iron overload and cardiac dysfunction: a multi-dimensional perspective. *Br J Cardiol*. 2008; 15: 40–5.
15. Elmberg M., Hultcrantz R., Simard J.F. et al. Risk of ischaemic heart disease and cardiomyopathy in patients with haemochromatosis and in their first-degree relatives: A nationwide, population-based study. *J Intern Med*. 2012; 272 (1): 45–54. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02475.x
16. Bardou-Jacquet E., Morcet J., Manet G. et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2015; 62 (3): 682–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.025
17. Klyarytskaya I.L., Maksymova E.V. Clinical practice guidelines for hemochromatosis. *Krymskii terapevticheskii zhurnal*. 2012; 2: 41–6 (in Russ.).
18. Heilmeyer L., Begemann H. Blut- und Blutkrankheiten: Handbuch der inneren Medizin. Berlin; Gottingen and Heidelberg, 1951; 1149 s.
19. Lopatkina T.N. Ruk-vo po gastroenterologii. Pod red. F.I. Komarova, S.I. Rappoport. M., 2010: 583–7 (in Russ.).
20. Ghilardi R., Piga A., Romeo M.A. et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine - or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood*. 2006; 107 (9): 3733–7. DOI: 10.1182/blood-2005-07-2933.
21. Gaevski P., Martynov A.I., Kokorin V.A. et al. Vnutrennyaya meditsina osnovannaya na dokazatel'stvakh. Pol'sha, Krakov: Prakticheskaya meditsina, 2018; 1680 s. (in Russ.).
22. HFE-Associated Hereditary Hemochromatosis Investigations and Management. *British Columbia Medical Association*. 2013 April 15; 1–8.
23. Mershina E.A. et al. The non-compacted myocardium in patients with hemochromatosis: a phenomenon or cardiopathy? The role of magnetic resonance imaging and molecular genetics in diagnosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (4): 3759 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3759
24. Bessmel'tsev S.S., Romanenko N.A. Anemiya pri opukholevykh zabolovaniyakh sistemy krovi. Rukovodstvo dlya vrachei. M.: Izd. IMK, 2017. 286 s. (in Russ.).
25. Romanenko N.A., Gritsaev S.V., Bessmel'tsev S.S. et al. Efficiency of erythropoiesis-stimulating drugs in anemia in patients with the myelodysplastic syndrome. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2013; 58 (4): 18–21 (in Russ.).
26. Romanenko N.A., Golovchenko R.A., Bessmel'tsev S.S. et al. Efficacy of donor's red blood cell transfusions in anemic patients with hematological malignancies. *Transfuziologiya*. 2015; 16 (2): 29–42 (in Russ.).
27. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu mielodisplasticheskikh sindromov vzroslykh. 2018, 60 s. (in Russ.).
28. Gluzman D.F., Sklyarenko L.M., Ivanivskaya T.S. et al. Updated world health organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemias (2016 revision). *Onkologiya*. 2016; 18 (3): 184–91 (in Russ.).
29. Kouvshinnikov V.A., Ustinovich A.A., Shenez S.G. et al. Chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Meditsinskii zhurnal*. 2019; 1: 16–20 (in Russ.).

FROM ANEMIA TO HEMOCHROMATOSIS. HOW TO SAVE THE HEART?

Associate Professor **Z. Mikhailova, MD; A. Saidov**

City clinical hospital Thirty-Eighth, Nizhny Novgorod

The paper presents the clinical case of the patient with chronic myelomonocytic leukemia, development of secondary post-transfusion hemochromatosis with the possible cardiac involvement and chronic heart failure, pulmonary hypertension, as well as deep vein occlusive thrombosis of the left lower extremity and consequences of ischemic stroke as complication of thrombocytosis.

Key words: anemia, red blood cell suspension transfusions, hemochromatosis, heart, iron chelators, thrombocytosis, thrombosis.

For citation: Mikhailova Z., Saidov A. From anemia to hemochromatosis. How to save the heart? *Vrach*. 2022; 33 (3): 56–62. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-03-11>

Об авторax/About the authors: Mikhailova Z.D. ORCID: 0000-0002-0926-6038; Saidov A.D. ORCID: 0000-0001-9602-6245