**Наследственные нарушения метаболизма**

**Гемохроматоз**

Гемохроматоз развивается, когда увеличивается всасывание железа в кишечнике, вызывающее его отложение, фиброз и недостаточность печени, сердца, поджелудочной железы и гипофиза. Причины: мутации гена, нарушение гемопоэза (как при сидеробластической анемии и талассемии) или чрезмерное потребление Fe. Заболевание печени, обусловленное алкоголизмом, также может быть связано с умеренным повышением содержания железа в печени и запасов Fe в организме (табл. 1591).

Таблица 1591 Содержание железа у здоровых лиц, больных гемохроматозом и алкогольным поражением печени

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Норма | Симптоматический Гемохроматоз | Гомозиготы с ранним бессимптомным гемохроматозом | Алкогольное поражение печени |
| Концентрация железа в плазме крови, мкмоль/л | 927 | 3254 | Обычно увеличена | Часто увеличена |
| Общая железосвязывающая способность, мкмоль/л | 4666 | 3654 | 3654 | 4566 |
| Насыщение трансферрина, % | 2246 | 50-100 | 50-100 | 2760 |
| Ферритин в сыворотке крови, мкг/л | 10-200 | 9006000 | 200500 | 10500 |
| Суточная экскреция железа с мочой\*, мг/24 ч | 02 | 923 | 2,5 | Обычно < 5 |
| Содержание железа в печени, мкг/г сухой массы | 3001400 | 600018000 | 20004000 | 3002000 |

\* После внутримышечного введения 0,5 г дефероксамина. Источник: Powell L.W., Iselbacher К.: НРШ13, р. 2071.

**Симптомы**

Включают слабость, утомляемость, потерю массы тела, бронзовую пигментацию или потемнение кожи, боль в животе и потерю libido. Гепатомегалия развивается у 95% больных иногда при нормальных показателях функциональных проб печени. Другие признаки: паукообразные ангиомы, спленомегалия, артропатия, асцит, сердечные аритмии, ЗСН, алопеция, ладонная эритема, гинекомастия и атрофия яичек. Последняя обусловлена поражением гипофиза и дефицитом гонадотропинов, а также печеночной недостаточностью и избытком эстрогенов. Сахарный диабет развивается примерно у 65 % больных обычно с отягощенной наследственностью по диабету. Недостаточность надпочечников, гипотиреоз и гипопаратиреоз встречаются редко.

Концентрация Fe в сыворотке крови, процент насыщения трансферрина и содержание ферритина в сыворотке крови повышены. Экскреция Fe с мочой увеличивается после внутримышечной инъекции дефероксамина. Биопсия печени служит определяющим тестом и должна быть проведена в подозрительных случаях. Если диагноз установлен, члены семьи, составляющие группу риска, должны быть подвергнуты скрининговому обследованию, включающему процент насыщения трансферрина и уровень ферритина в сыворотке крови. Если любая из проб изменена, необходима биопсия печени.

**Лечение**

Заключается в удалении избытка Fe из организма, обычно путем периодического кровопускания. Поскольку 1 единица крови содержит около 250 мг Fe и, так как 25 г Fe или более должны быть удалены, кровопускание проводят еженедельно в течение 23 лет. Затем проводят менее частые флеботомии для поддержания уровня Fe в сыворотке крови менее 27 мкмоль/л.

Причины смерти больных, не получавших лечения, включают сердечную недостаточность (30 %), цирроз печени (25 %) и гепатоцеллюлярную карциному (30 %), которая может развиться, несмотря на адекватное удаление Fe.

**Болезнь Вильсона**

Болезнь Вильсона - нарушение, передающееся по аутосомнорецессивному типу и вызванное накоплением меди в печени и других органах. Находящийся в основе заболевания дефект заключается в неспособности экскретировать медь в желчь. Избыточное количество меди тормозит образование церулоплазмина из апоцерулоплазмина и меди, и при накоплении избытка меди в печени начинается ее поступление в кровь и отложение за пределами печени. Патологические последствия включают некроз, воспаление, фиброз и цирроз печени. Отмечаются случаи, когда причиной смерти является поражение ЦНС при минимальной дисфункции печени.

Болезнь может проявляться в виде острого гепатита, цирроза печени или бессимптомной гепатомегалии. Зеленые или золотистые отложения в роговице (кольца Кайзера - Флейшера) выявляют при обследовании щелевой лампой. Неврологические проявления включают тремор в покое и при напряжении, мышечную спастичность, ригидность, хорею, слюнотечение, дисфагию и дизартрию. Могут развиться шизофрения, маниакальнодепрессивный психоз и неврозы.

**Диагноз**

Заболевание следует заподозрить у любого больного в возрасте старше 40 лет с поражением ЦНС, хроническим активным гепатитом или циррозом печени неизвестной этиологии. Диагноз подтверждают путем определения: 1) концентрации церулоплазмина в сыворотке крови выше 200 мг/л и наличия колец Кайзера - Флейшера или 2) концентрации церулоплазмина выше 200 мг/л и меди в биоптате печени более 250 мкг/г сухой массы.

**Лечение**

Продолжается всю жизнь; пеницилламин назначают в исходной дозе 1 г внутрь перед едой и перед сном. В течение первого месяца лечения несколько раз в неделю определяют общее содержание лейкоцитов, лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов, общий анализ мочи, измеряют температуру тела. Часто развивается аллергия к пеницилламину, для ее устранения назначают преднизон. Содержание свободной меди в сыворотке крови должно быть ниже 2 мкмоль/л.

**Порфирии**

Порфирии - наследственные или приобретенные нарушения биосинтеза тема, каждая из которых вызывает уникальное сочетание избыточной продукции, накопления и выделения промежуточных продуктов синтеза тема. Проявления включают перемежающуюся дисфункцию нервной системы и (или) гиперчувствительность кожи к солнечному свету.

**Интермиттирующая острая порфирия**

Аутосомнодоминантное нарушение с различной экспрессивностью. Проявления включают колики в животе, лихорадку, лейкоцитоз, рвоту, запор, мочу цвета портвейна, а также неврологические и психические расстройства. Острые приступы редко развиваются до пубертатного периода, их продолжительность варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев. Фоточувствительность отсутствует. Клинические и биохимические проявления ускоряются приемом барбитуратов, противосудорожных средств, эстрогенов, оральных контрацептивов и алкоголя. Диагноз устанавливают с помощью пробы Ватсона - Шварца. Свежая моча темнеет при стоянии, так как порфобилиногены спонтанно полимеризуются в уропорфирин и порфобилин. Лечение включает внутривенное введение глюкозы со скоростью до 20 г/ч. Если симптомы не купируются в течение 48 ч, проводят инфузии гематина (4 мг/кг) каждые 12 ч на протяжении 36 дней.

**Porphyria cutanea tarda**

Наиболее типичная форма порфирии, характеризующаяся хроническим поражением кожи и обычно заболеванием печени, она обусловлена наследственным или приобретенным дефицитом уропорфириногендекарбоксилазы. Фоточувствительность ведет к пигментации лица, повышенной ранимости кожи, эритеме, везикулярным и язвенным поражениям области лица, лба и предплечий. Поражение печени и печеночный сидероз могут быть связаны с алкоголизмом. Могут сопутствовать сахарный диабет, СКВ и другие аутоиммунные заболевания. В моче повышено содержание уропорфирина и копропорфирина. Воздержание от алкоголя ведет к улучшению состояния, а снижение содержания железа в печени может благоприятно сказываться на поражении кожи. Хлорохин назначают больным, которых нельзя подвергать флеботомии.

**Врожденная эритропоэтичесная порфирия**

Редкий аутосомнорецессивный дефект, ведущий к хронической фоточувствительности, поражению кожи и гемолитической анемии. Летальный исход может наступить еще в детстве. Больные должны избегать солнечного света.