

УДК 616-003.829.1-055.5/.7

**СЛУЧАЙ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГЕМОХРОМАТОЗА**

Сакова С. А.<sup>1\*</sup>, кандидат медицинских наук,  
Гущин А. С.<sup>1</sup>,  
Лебедева А. В.<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

**РЕЗЮМЕ** Описан случай ранней диагностики первичного (наследственного) гемохроматоза (ГХ) у больного с минимальными изменениями биохимических показателей крови и высокой степенью фиброза.

**Ключевые слова:** первичный гемохроматоз, перегрузка железом, цирроз печени, ранняя диагностика.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): sakova\_s@mail.ru.

Гемохроматоз – это наследственная патология, связанная с высокой абсорбцией железа в желудочно-кишечном тракте и его последующим избыточным накоплением в различных внутренних органах. Синдромокомплекс, связанный с избыточным накоплением железа, был впервые описан в конце XIX века (в 1871 г.), однако свое нынешнее название получил спустя 18 лет (в 1889 г.). ГХ называют еще пигментным циррозом и бронзовым диабетом, что отражает его клинические проявления: изменение цвета кожных покровов (до бронзового), наличие признаков сахарного диабета и развитие цирроза печени [1, 3, 12].

Распространенность ГХ составляет в среднем не более трех случаев на тысячу населения и варьирует от 1 : 250 жителей Северной Европы до 1 : 3300 – афроамериканцев [8, 9]

В основном патология диагностируется у мужчин в возрасте 40–60 лет (соотношение женщин и мужчин – примерно 1 : 8 [5, 13].

Выделяется первичный (наследственный) и вторичный ГХ.

Первичный ГХ имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Он генетически неоднороден, на сегодняшний день описаны пять его типов [4, 5]: связанный с мутацией HFE-гена (1-й тип), ювенильный (2-й тип), не связанный с мутацией HFE-гена (3-й тип), аутосомно-доминантный гемохроматоз (4-й тип) и перегрузка железом у новорожденных (5-й тип). Чаще всего диагностируется 1-й тип ГХ, в основе которого лежит усиление всасывания железа в кишечнике и его накопление в органах-мишенях. Данный тип обусловлен мутациями C282Y (или Cys282Tyr) и H63D (или His63Asp) в гене HFE [6, 12, 13]

Вторичный ГХ наблюдается у пациентов с врожденными и приобретенными гемолитическими и мегалобластными анемиями, находящимися на хроническом гемодиализе, при миелодиспластическом синдроме, многократных гемотрансфузиях, необоснованном лечении препаратами железа. Избыточное отложение железа в печени (гемосидероз) характерно для хронических заболеваний печени различного генеза, сопровождающихся холестаазом, и алкогольной болезни печени [1–3].

Диагностика заболевания на поздней стадии обычно несложна, сочетание цирроза печени, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности и бронзового оттенка кожи должно натолкнуть врача на постановку диагноза ГХ. Но в связи с необратимыми выраженными изменениями органов, их функциональной недостаточностью лечение таких больных на данной стадии затруднено, а прогноз является сомнительным. При этом в дебюте заболевания преобладают неспецифические симптомы: слабость, утомляемость, сонливость в сочетании с признаками поражения печени. Нередко пациенты жалуются на упорные артралгии, часто в пястно-фаланговых, реже – в крупных суставах с развитием в последующем тугоподвижности в них [13, 14].

Наиболее типичным для ГХ является резкое повышение уровня сывороточного ферритина (более 1000 мкг/л), а также индекса насыщения трансферрина (Tf% > 60 %). Подтверждением диагноза первичного ГХ являются результаты генетического исследования на наличие наиболее распространенных мутаций C282Y, H63D и S65C HFE-гена. ГХ диагностируется в том случае, если пациент является гомозиготным носителем мутации C282Y или гетерозиготным носителем двух мутаций – C282Y и H63D. В этих случаях про-

ведение биопсии печени для верификации диагноза, как правило, не требуется. Изолированные гетерозиготные мутации C282Y и H63D, сочетающиеся с признаками перегрузки железом и поражения печени, требуют пункционной биопсии печени с морфологическим исследованием биоптата и окраской реактивом Перлса на содержание железа в гепатоцитах [11–14].

Приводим клинический пример раннего выявления первичного ГХ.

Больной Е., 57 лет, впервые обратился к терапевту в октябре 2017 года по поводу изменений в биохимических анализах крови (повышение уровня печеночных трансаминаз), выявленных в ходе профилактического осмотра. При обследовании также были обнаружены диффузные изменения печени и поджелудочной железы (по типу липоматоза) и гепатомегалия, по результатам ультразвукового исследования (УЗИ), рефлюкс-эзофагит, эрозивный гастродуоденит (по данным фиброэзофагогастродуоденоскопии). Учитывая наличие признаков поражения печени, проведено исследование для выявления маркеров вирусного поражения – HbsAg и анти-HCV, которое дало отрицательный результат. Больной отрицал злоупотребление алкоголем и прием каких-либо гепатотоксичных лекарственных препаратов. Отец пациента умер от цирроза печени неуточненной этиологии. Состояние больного было расценено как неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит минимальной активности. Проводилось амбулаторное лечение с применением гепатопротекторов, на фоне которого сохранялась минимальная активность цитолиза в биохимических анализах и изменения в печени и поджелудочной железе, выявленные при динамических УЗИ. В течение 2018 года в динамике активность цитолиза нарастала, присоединились лабораторные признаки холестаза в виде повышения уровней щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамил-трансферазы (ГГТП) (АСТ – 61 Ед./л, АЛТ – 43 Ед./л, ГГТП – 51 Ед./л). В связи с неясным характером поражения печени больной направлен на консультацию к гастроэнтерологу.

При осмотре: общее состояние пациента удовлетворительное. Масса тела – 75 кг. Рост – 180 см. Индекс массы тела – 23 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы и видимые слизистые – обычной окраски и влажности. Частота дыхательных движений – 17 в минуту. Перкуторный звук – ясный лёгочный, при аускультации выслушивается везикулярное дыхание.

Пульс на лучевых артериях – ритмичный, симметричный, частота – 63 в минуту, удовлетвори-

тельного наполнения, не напряжен. Артериальное давление (АД) – 125/85 мм рт. ст. Границы относительной сердечной тупости не изменены. При аускультации – ритм правильный, тоны сердца ясные.

Живот мягкий, безболезненный. При аускультации выслушиваются шумы перистальтики. Нижняя граница печени – по краю правой рёберной дуги. Размеры печени по Курлову – 11 × 10 × 9 см, край печени не пальпируется. Селезенка не увеличена.

Поясничная область не изменена. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Для уточнения степени фиброза больному была проведена непрямая фиброэластометрия печени, по данным которой выявлен выраженный фиброз печени (цирроз) соответствующий стадии (F4) по классификации METAVIR. С целью подтверждения степени печеночного фиброза был выполнен анализ крови «FibroMAX», подтвердивший высокую степень фиброза.

На основании данных анамнеза, исследования наличия вирусных маркеров вирусная, алкогольная и лекарственная природа поражения печени была исключена. Для исключения аутоиммунного процесса в печени были проведены исследования с целью выявления маркеров аутоиммунного поражения (антител к митохондриям (AMA), к микросомам печени и почек, к гладкой мускулатуре (SMA)). Результат отрицательный. Учитывая отсутствие у больного сахарного диабета и ожирения, диагноз жировой болезни печени также был поставлен под сомнение. Этиология процесса оставалась неясной. Обращало на себя внимание наличие неуточненного заболевания печени в семье пациента.

Для более точного определения состояния печени проведена МРТ органов брюшной полости, в ходе которой были выявлены диффузные изменения печени с депонированием железа (ГХ с циррозом?), проявляющиеся в неоднородности структуры с выраженным снижением сигнала по T2 ВИ и T1ВИ inphase.

При исследовании обмена железа выявлено: уровень железа в сыворотке – 47,64 мкмоль/л, латентная железосвязывающая способность (ЖСС) – менее 7,3 мкмоль/л, содержание трансферрина – 2,12 г/л, ферритина – 1584 мкг/л, насыщение трансферрина железом – 89,5 %. Следовательно, установлено значительное повышение уровня ферритина и насыщения трансферрина железом.

Проведена оценка состояния органов-мишеней ГХ: изменений со стороны сердца не выявлено, уровень гикозилированного гемоглобина – в пределах нормы, суточная протеинурия – до 122 мг/сут при сохранении нормальной скорости клубочковой фильтрации.

Для уточнения диагноза больной был направлен на генетическое исследование, в ходе которого выявлен HFE (845 G>A) – A/A – аллельный вариант, предрасполагающий к развитию ГХ 1-го типа в гомозиготной форме.

Наличие гомозиготной формы носительства мутации гена HFE, нарушение обмена железа по лабораторным данным на фоне картины поражения печени позволило поставить окончательный диа-

гноз: «Наследственный ГХ, ранняя стадия с поражением печени в стадии фиброза F4 по METAVIR и почек, хроническая болезнь почек 2-й стадии». Больной с результатами обследования и генетически подтвержденным диагнозом был направлен для дальнейшего лечения и дообследования в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Выявить орфанное заболевание можно только при полном комплексном обследовании больного. Наличие признаков поражения печени при исключении основных этиологических факторов должно служить основанием для поиска редко встречающихся причин развития патологии с целью ранней диагностики и своевременного лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Наследственный гемохроматоз (случаи из практики) / Н. Б. Волошина, Ю. Ю. Венжина, Н. Л. Казакова, И. О. Волошина // Фарматека. – 2017. – № 5-10. – С. 100–103.
2. Гемохроматоз – современное состояние проблемы / Н. Б. Волошина, М. Ф. Осипенко, Н. В. Литвинова, А. Н. Волошин // Терапевтический архив. – 2018. – № 3. – С. 107–112.
3. Наследственный гемохроматоз (клинические наблюдения) / Е. В. Голованова, Л. Б. Лазебник, Ю. В. Конев, Н. А. Шапошникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т. 131, № 7. – С. 129–134.
4. Еремина, Е. Ю. Гемохроматоз / Е. Ю. Еремина // Практическая медицина. – 2015. – Т. 7, № 92. – С. 40–44.
5. Кляритская, И. Л. Клинические практические рекомендации по ведению пациентов с гемохроматозом / И. Л. Кляритская, Е. В. Максимова // Крымский терапевтический журнал. – 2012. – № 2. – С. 41–46.
6. Перегрузка железом: диагностика и лечение : Национальные клинические рекомендации / под ред. В. Г. Савченко. – Москва : Национальное гематологическое общество, 2018. – 16 с.
7. Клинический случай наследственного гемохроматоза / А. В. Соловьева, О. В. Кодякова, И. Н. Никитина [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 6. – С. 998–1003.
8. Adams P. C. Hemochromatosis / P. C. Adams // Clinical Liver Disease. – 2004. – Vol. 8. – P. 735–753.
9. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population / P. C. Adams, D. M. Reboussin, J. C. Barton [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 352. – P. 1769–1778.
10. Handbook of iron overload disorders / J. C. Barton, Q. E. Corwin, D. Ph. Pradyumna [et al.]. – Cambridge, 2010. – 376 p.
11. Bruce, R. B. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases / R. B. Bruce, P. C Adams, K. V Kowdley // Hepatology. – 2011. – Jul; Vol. 54(1). – P. 328–343.
12. Cylwik, B. The effect of alcohol on the regulation of iron metabolism / B. Cylwik, L. Chrostek, M. Szmitkowski // Pol Merkuri Lekarski. – 2008. – Vol. 25, № 147. – P. 273–275.
13. Porter, J. B. Monitoring and treatment of iron overload: state of the art and new approaches / J. B. Porter // Semin Hematol. – 2005. – Apr; Vol. 42 (2 Suppl 1). – P. 14–18.
14. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history / L. W. Powell, J. L. Dixon, G. A. Ramm [et al.] // Arch Intern. Med. – 2006. – Vol. 166. – P. 294–301.
15. Valenti, L. Relative contribution of iron genes, dysmetabolism and hepatitis C virus (HCV) in the pathogenesis of altered iron regulation in HCV chronic hepatitis / L. Valenti, E. A. Pulixi, P. Arosio // Hematologica. – 2007. – Vol. 92(8). – P. 1037–1042.

## A CASE OF EARLY DETECTION OF PRIMARY HEMOCHROMATOSIS

S. A. Sakova, A. S. Guschin, A. V. Lebedeva

**ABSTRACT** Authors describe a case of early diagnosis of primary (hereditary) hemochromatosis in a patient with minimal alterations of blood biochemical indices and high degree of fibrosis.

**Key words:** primary hemochromatosis, iron overload, liver cirrhosis, early diagnosis.