

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-64-73>

Пациент 50 лет с впервые выявленным гемохроматозом в терминальной стадии

М.И. Гоник, М.С. Жаркова, О.Ю. Киселева, Е.В. Березина, Ш.А. Ондос, Ю.В. Лернер, Е.А. Коган, В.Т. Ивашкин*

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение терминальной стадии наследственного гемохроматоза, манифестировавшего на фоне длительного употребления алкоголя.

Основные положения. Больной 50 лет обратился с главной жалобой на выраженную общую слабость. В анамнезе у пациента указание на длительное употребление спиртных напитков в токсических дозах, данные в пользу цирроза печени, пароксизм фибрилляции предсердий, сахарный диабет 2-го типа. Тяжесть состояния больного при поступлении в клинику определялась выраженной гипотонией. Дальнейшее обследование пациента было направлено на исключение скрытого желудочно-кишечного кровотечения, надпочечниковой недостаточности, декомпенсации сердечной недостаточности. При осмотре обращали на себя внимание бронзовая пигментация кожи, иктеричность склер. В анализах крови: гиперхромная макроцитарная анемия тяжелой степени, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, гипоальбуминемия, гипокоагуляция, повышение уровня трансаминаз, гипонатриемия, повышение уровня креатинина (СКД DPI 63 мл/минуту), а также выраженная гиперферритинемия. При исследовании анализа кала на скрытую кровь и при ЭГДС данных за кровотечение не получено. При УЗИ органов брюшной полости: признаки цирроза печени, портальной гипертензии (асцит, спленомегалия). При эхокардиографии выявлено расширение полостей всех камер сердца, снижение фракции выброса до 24% при отсутствии данных за острый инфаркт миокарда. Учитывая высокий уровень ферритина и процента насыщения трансферрина железом, а также полиорганное поражение, был заподозрен первичный гемохроматоз. При генетическом исследовании выявлена мутация HFE 845G>A, что соответствует гемохроматозу 1-го типа. Был сформулирован клинический диагноз: Основное заболевание: Гемохроматоз (гомозиготная мутация гена HFE 845 G>A (A/A): Цирроз печени, класс С по Child-Pugh. Портальная гипертензия: спленомегалия, асцит. Дилатационная кардиомиопатия. Сахарный диабет. Осложнения: Полиорганная недостаточность (SOFA 16 баллов). Печеночная недостаточность: желтуха, гипоальбуминемия, гипокоагуляция. Нарушение ритма сердца и проводимости: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Острая сердечно-сосудистая недостаточность на фоне ХСН IIБ, III ФК по NYHA. Острая почечная недостаточность (анурия) на фоне ХБП 3-й стадии (СКД DPI 63 мл/минуту). Гиперхромная макроцитарная анемия средней степени тяжести. Острая надпочечниковая недостаточность на фоне хронической. Несмотря на терапию, направленную на компенсацию сердечно-сосудистой, почечной недостаточности, трансфузии альбумина, пациент умер. По данным аутопсии отмечена выраженная инфильтрация гемосидерином органов (сердце, желудок, печень, поджелудочная железа, легкие, почки, надпочечники).

Заключение. Особенность описанного наблюдения — классическая клиническая картина, характерная для гемохроматоза: бронзовая пигментация кожи, цирроз печени, сахарный диабет, кардиомиопатия, надпочечниковая недостаточность. Терминальная стадия течения гемохроматоза, выраженная декомпенсация сердечно-сосудистой и почечной недостаточности сделали невозможным проведение флеботомии и назначение хелаторных средств. Летальный исход был обусловлен полиорганной недостаточностью на фоне тотальной инфильтрации почти всех органов гемосидерином.

Ключевые слова: гемохроматоз, наследственная перегрузка железом, HFE, дилатационная кардиомиопатия, цирроз печени

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гоник М.И., Жаркова М.С., Киселева О.Ю., Березина Е.В., Ондос Ш.А., Лернер Ю.В., Коган Е.А., Ивашкин В.Т. Пациент 50 лет с впервые выявленным гемохроматозом в терминальной стадии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31(1): 64–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-64-73>

Primary Terminal Haemochromatosis in a 50 Year-Old Patient

Maxim I. Gonik, Maria S. Zharkova, Olga Yu. Kiseleva, Elena V. Berezina, Shauki A. Ondos, Yulia V. Lerner, Evgeniya A. Kogan, Vladimir T. Ivashkin*

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim. A clinical description of end-stage hereditary haemochromatosis manifested with chronic alcohol abuse.

Key points. A 50-yo patient referred with marked general weakness as a major complaint. The patient had a history of long-term alcohol consumption at toxic doses, putative cirrhosis, paroxysmal atrial fibrillation, type 2 diabetes mellitus. The patient's severity on admission was conditioned by marked hypotension. Further examination aimed at excluding occult gastrointestinal bleeding, adrenal insufficiency, decompensated heart failure. Bronze skin and icteric sclerae were positive. Blood tests revealed severe macrocytic hyperchromic anaemia, thrombocytopenia, hyperbilirubinaemia, hypoalbuminaemia, hypocoagulation, elevated transaminases, hyponatraemia, elevated creatinine (CKD DPI 63 mL/min), severe hyperferritinaemia. Faecal occult blood test and EGDS for bleeding were negative. Abdominal ultrasound exposed signs of liver cirrhosis and portal hypertension (ascites, splenomegaly). Echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy of all chambers, a reduced 24% ejection fraction at absent acute myocardial infarction. Primary haemochromatosis was suspected upon high ferritin, transferrin iron saturation and multiple organ dysfunction. Genotyping revealed the HFE 845G > A variant diagnostic of haemochromatosis type 1. Clinical diagnosis: Primary disease: haemochromatosis (homozygous variant HFE 845G > A (A/A)): liver cirrhosis, Child-Pugh class C. Portal hypertension: splenomegaly, ascites. Dilated cardiomyopathy. Diabetes mellitus. Complications: multiple organ dysfunction (SOFA 16). Liver failure: jaundice, hypoalbuminaemia, hypocoagulation. Cardiac rhythm and conduction disorder: paroxysmal atrial fibrillation. Acute cardiac failure with underlying CHF IIb, NYHA class 3. Acute renal failure (anuria) with underlying CKD stage 3 (CKD DPI 63 mL/min). Moderate macrocytic hyperchromic anaemia. Acute and chronic adrenal failure. Despite a cardiovascular and renal failure compensation therapy and albumin transfusion, the patient died. Autopsy revealed a marked organ infiltration with haemosiderin (heart, stomach, liver, pancreas, lungs, kidneys, adrenal glands).

Conclusion. The case describes a classical clinical manifestation of haemochromatosis: bronze skin hyperpigmentation, liver cirrhosis, diabetes mellitus, cardiomyopathy, adrenal insufficiency. Terminal haemochromatosis, severe cardiac and renal failure decompensation precluded phlebotomy and chelation therapy. A lethal outcome was conditioned by multiple organ dysfunction with underlying massive haemosiderin deposition in most organs.

Keywords: haemochromatosis, inherited iron overload, HFE, dilated cardiomyopathy, liver cirrhosis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Gonik M.I., Zharkova M.S., Kiseleva O.Yu., Berezina E.V., Ondos Sh.A., Lerner Yu.V., Kogan E.A., Ivashkin V.T. Primary Terminal Haemochromatosis in a 50 Year-Old Patient. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021; 31(1):64–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-64-73>

Клиническое наблюдение

В клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко поступил мужчина 50 лет с жалобами на выраженную общую слабость, одышку в покое, тяжесть в области сердца, увеличение живота в объеме, бледность кожных покровов с участками гиперпигментации.

Из анамнеза настоящего заболевания известно, что ухудшение состояния отмечено с марта 2017 года, когда появились жалобы на общую слабость, одышку. Пациент был госпитализирован в клиническую больницу по месту жительства, где его состояние было расценено как проявление пневмонии. В анализах крови впервые отмечалась тромбоцитопения ($76 \times 10^9/\text{л}$), повышение уровня трансаминаз (аспартатаминотрансфераза (АСТ) 98 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 44 Ед/л). Для уточнения характера изменений в печени пациенту была проведена компьютерная томография органов брюшной полости, где впервые были выявлены признаки цирроза печени,

портальной гипертензии. Пациенту на тот момент была проведена антибактериальная, инфузионная терапия с положительной клинической динамикой.

Очередное ухудшение состояния произошло в июне 2019 года. Пациент был госпитализирован в одну из клиник Москвы с жалобами на выраженную общую слабость, головокружение. На тот момент состояние пациента было расценено как проявление цирроза печени. В анализах крови обращали на себя внимание признаки гипоальбуминемии, гипербилирубинемии, повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), АЛТ, АСТ. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости: признаки цирроза печени, минимального асцита, портальной гипертензии. Пациенту была проведена терапия диуретиками, метаболическими препаратами без положительной динамики. С выраженными жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, а также тяжесть в области сердца госпитализирован в начале августа 2019 года. Данные лабораторных показателей представлены в таблице 1. При обращении в стационар было впервые выявлено развитие пароксизма фибрилляции предсердий:

Таблица 1. Данные лабораторных показателей в начале августа 2019 г.

Table 1. Blood panel in early August, 2019

Показатель Indicator	Значение Value	Референсные значения Reference
Альбумин Albumin	29	32–48 г/л 32–48 g/L
Билирубин общий Total bilirubin	70	3–21 мкмоль/л 3–21 umol/L
Билирубин прямой Direct bilirubin	35	0–5 мкмоль/л 0–5 umol/L
Щелочная фосфатаза Alkaline phosphatase	400	70–360 ед./л 70–360 U/L
АЛТ ALT	84 ед./л 84 U/L	10–40 ед./л 10–40 U/L
АСТ AST	40 ед./л 40 U/L	0–34 ед./л 0–34 U/L

проведена электрокардиоверсия с восстановлением синусового ритма. По данным проведенной на тот момент эхокардиографии (ЭхоКГ) были установлены признаки дилатации предсердий, фракция выброса (ФВ) составляла 50%. Настоящее ухудшение состояние у пациента возникло в конце августа 2019 года, когда вновь появились и усилились жалобы на выраженную общую слабость, одышку в покое, тяжесть в области сердца, увеличение живота в объеме, бледность кожных покровов с участками гиперпигментации, чувство дискомфорта в правом подреберье.

Из анамнеза жизни известно, что пациент употреблял алкоголь в токсических дозах (до 2 бутылки вина в день) до марта 2016 года. Также пациент ранее курил (с 20 до 45 лет, ИКЧ 240). Семейный анамнез отягощен со стороны отца: он умер в 50 лет, при жизни диагностированы ИБС, сахарный диабет 2-го типа, а также отмечалась гиперпигментация кожи, причина которой была не ясна.

При поступлении в Клинику состояние пациента расценено как тяжелое. Обращали внимание бледность кожных покровов с бронзовой

Таблица 2. Данные лабораторных показателей в конце августа 2019 г.

Table 2. Blood panel in late August, 2019

Показатель Indicator	Значение Value	Норма Reference	Показатели Indicator	Значения Value	Норма Reference
Эритроциты Erythrocytes	2,01 2.01	(3,8–5,7)×10 ¹² (3,8–5,7)×10 ¹²	Глюкоза Glucose	7,5 7.5	4,1–5,9 ммоль/л 4.1–5.9 mmol/L
Гемоглобин Haemoglobin	78 78	117–180 г/л 117–180 g/L	Ферритин Ferritin	3624,8 3624.8	30–310 нг/мл 30–310 ng/mL
MCV MCV	121,5 121.5	76–96 фл 76–96 fL	Билирубин общий Total bilirubin	78,8 78.8	3,0–21,0 мкмоль/л 3.0–21.0 umol/L
MCH MCH	31 31	27–38 пг 27–38 pg	Непрямой билирубин Indirect bilirubin	40,3 40.3	4–15 мкмоль/л 4–15 umol/L
Гематокрит Haematocrit	24,4 24.4	35–52% 35–52%	Прямой билирубин Direct bilirubin	38,5 38.5	0–5 мкмоль/л 0–5 umol/L
Тромбоциты Platelets	69 69	(150–450)×10 ⁹ /л (150–450)×10 ⁹ /L	АЛТ ALT	80 80	10–49 ед./л 10–49 U/L
Лейкоциты Leucocytes	4 4	(4,0–11,0)×10 ⁹ (4,0–11,0)×10 ⁹	АСТ AST	97 97	0–34 ед./л 0–34 U/L
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	38,3 38.3	45–72% 45–72%	Холестерин Cholesterol	2,85 2.85	3,2–5,6 ммоль/мл 3.2–5.6 mmol/mL
СОЭ ESR	39 39	2–15 мм/ч 2–15 mm/h	Кортизол (20:00) Cortisol (20:00)	102 102	65–310 нмоль/л 65–310 nmol/L
ЦП CI	1,16 1.16	0,8–1,05 0.8–1.05	Натрий Sodium	126 126	132–150 ммоль/л 132–150 mmol/L

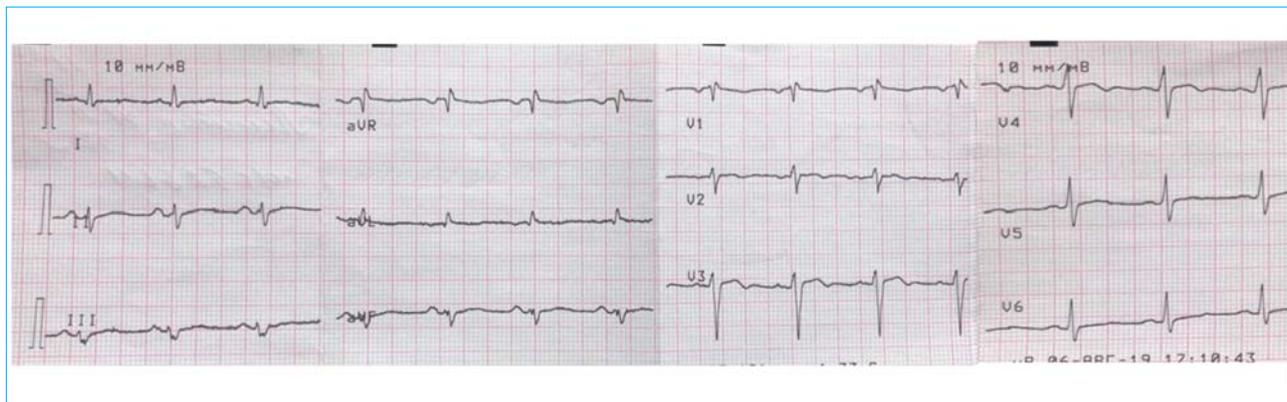


Рис. 1. Электрокардиограмма. Ритм синусовый. PQ = 0,16; QRS = 0,10; QT = 0,40; ЧСС = 88 уд/мин. Резкое отклонение ЭОС влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса

Fig. 1. Electrocardiography. Sinus rhythm. PQ = 0.16; QRS = 0.10; QT = 0.40; HR = 88 bpm. Sharp left axis deviation. Left anterior fascicular block

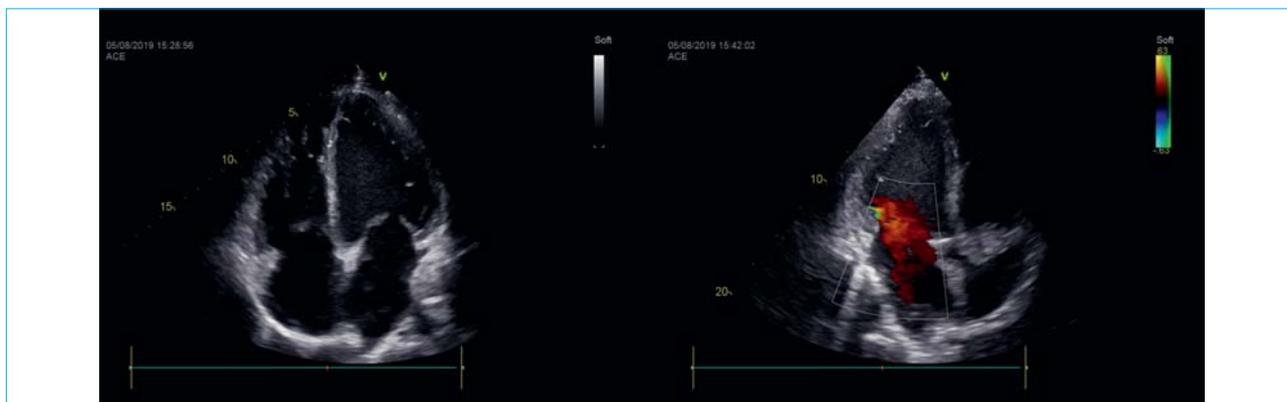


Рис. 2. Данные ЭхоКГ пациента. Дилатация всех полостей сердца. Выраженное снижение глобальной и локальной систолической функции левого желудочка. Снижение глобальной систолической функции правого желудочка. Диастолическая дисфункция левого желудочка 3-го типа. Атеросклеротические изменения корня аорты. Аортальная недостаточность 0–1-й степени. Митральная недостаточность 2-й степени. Трикуспидальная недостаточность 2-й степени. Легочная гипертензия 2-й степени

Fig. 2. Echocardiography. Dilation of all cardiac chambers. Marked global and local left ventricle systolic hypofunction. Global right ventricle systolic hypofunction. Diastolic left ventricle dysfunction type 3. Atherosclerosis of aortic root. Aortic insufficiency grade 0–1. Mitral insufficiency grade 2. Tricuspidal insufficiency grade 2. Pulmonary hypertension grade 2

гиперпигментацией на шее и спине, а также субиктеричность склер. Отмечался выраженный отек голеней и стоп. При аускультации легких выслушивалось ослабленное везикулярное дыхание, в базальных отделах — незвонкие мелкопузырчатые влажные хрипы. Частота дыхательных движений составляла 24 в минуту. При аускультации сердца: тоны аритмичные, отмечался грубый систолический шум над аортой, частота сердечных сокращений составляла 120 ударов в минуту, артериальное давление на обеих руках составляло 84 и 54 мм рт. ст. Живот пациента был увеличен за счет ненапряженного асцита, при пальпации был безболезненный во всех отделах. Печень выступала на 3 сантиметра из-под края реберной дуги, край ее закруглен,

консистенция плотная. Диурез у пациента был снижен (до 800 мл в сутки).

Ввиду тяжести состояния, обусловленного гипотонией, пациент был госпитализирован в отделение интенсивной терапии. Для уточнения причины выраженной стойкой гипотонии необходимо было исключить декомпенсацию сердечной недостаточности, скрытое кровотечение, надпочечниковую недостаточность.

В анализах крови (см. табл. 2) отмечены гиперхромная макроцитарная анемия тяжелой степени (эритроциты $2,0 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 78 г/л, MCV 121,5 фл, цветовой показатель 1,16), тромбоцитопения ($69 \times 10^9/л$), гипонатриемия (126 ммоль/л), повышение уровня глюкозы до 7,5 ммоль/л, АЛТ (80 ЕД/л), АСТ (97 Ед/л), гипербилирубинемия

(78,8 ммоль/л), снижение уровня альбумина до 27 г/л, гипокоагуляция (МНО 3,13), выраженная гиперферритинемия (3624,8 нг/мл) и повышение процента насыщения трансферрина железом до 119%. При этом анализ кала на скрытую кровь был отрицательный.

По данным ЭКГ признаков свежечагового повреждения миокарда получено не было, уровень тропонина был в норме (рис. 1). По данным ЭхоКГ (рис. 2) отмечалась дилатация всех полостей сердца, выраженное снижение глобальной и локальной систолической функции левого и правого желудочка, трикуспидальная и митральная недостаточность 2-й степени, ФВ снижена до 24%.

По данным ЭГДС признаков состоявшегося или продолжающегося кровотечения не было выявлено. По данным УЗИ органов брюшной полости были отмечены признаки выраженных диффузных изменений печени по типу цирроза, синдрома портальной гипертензии (спленомегалия, расширение вен портальной системы, асцит), расширение нижней полой и печеночных вен.

Таким образом, по данным клинического статуса, результатам лабораторных и инструментальных методов исследования была выявлена выраженная гиперпигментация кожи, гиперферритинемия, признаки цирроза печени, кардиомиопатия. Проводился дифференциальный диагноз между следующими заболеваниями: локальный гемосидероз, алкогольная болезнь печени с синдромом вторичной перегрузки железом, поздняя кожная порфирия, наследственный гемохроматоз, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Локальный гемосидероз не был подтвержден ввиду отсутствия симптомов хронического кровотечения. По данным проведенного обследования достоверных данных в пользу ГЦК также получено не было. В сторону алкогольной болезни печени склонял анамнез жизни большого (употребление алкоголя в гепатотоксических дозах). Синдром перегрузки железом мог быть вторичным при алкогольной болезни печени, но, принимая во внимание выраженную пигментацию кожи, поражение сердца, поджелудочной железы, предположительно надпочечников, необходимо было исключить наследственный гемохроматоз.

Генетическое исследование показало наличие гомозиготной мутации в гене HFE 845G>A, что соответствует гемохроматозу 1-го типа.

На основании проведенного обследования пациенту был выставлен клинический диагноз: Основное заболевание: Гемохроматоз (гомозиготная мутация гена HFE 845 G>A (A\A) (rs 1800562): Цирроз печени, класс С по Child-Pugh. Портальная гипертензия: спленомегалия, асцит. Дилатационная кардиомиопатия. Сахарный диабет. Осложнения: Печеночная недостаточность: желтуха, гипоальбуминемия, гипокоагуляция. Нарушение ритма сердца и проводимости: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Блокада передней ветви

левой ножки пучка Гиса. Острая сердечно-сосудистая недостаточность на фоне ХСН IIБ, III ФК по NYHA. Острая почечная недостаточность (анурия) на фоне ХБП 3-й стадии (СКД DPI 63 мл/мин). Гиперхромная макроцитарная анемия средней степени тяжести.

В клинике пациенту была проведена терапия, направленная на компенсацию гипотонии (допамин (5 мкг/кг/мин), фосфокреатин (1 г в/в капельно), дексаметазон (16 мг в/в в 100 мл физиологического раствора)), печеночной недостаточности (раствор альбумина 20% — 100 мл в/в капельно, L-орнитин L-аспарат 20% — 20 мл).

Отмечена отрицательная динамика: олигурия вплоть до анурии, прогрессия симптомов полиорганной недостаточности (шкала SOFA 16 баллов). Несмотря на проводимые в клинике мероприятия, состояние пациента оставалось крайне тяжелым, сохранялась артериальная гипотония, анурия, прогрессировали симптомы недостаточности кровообращения, клиническая картина отека головного мозга. На 7-й день госпитализации пациент умер вследствие отека мозга, декомпенсации сердечной, почечной, надпочечниковой недостаточности.

Обсуждение

Проведение дифференциального диагноза в кратчайшие сроки имело принципиальное значение при ведении пациента. Основными клиническими симптомами были гиперпигментация кожи и выраженная резистентная гипотония; можно выделить следующие клинические синдромы: печеночная недостаточность, сердечная недостаточность, надпочечниковая недостаточность. Первым предположением, которое возникает у клинициста в связи с описанными симптомами, будет болезнь Аддисона.

Наиболее распространенной причиной первичной надпочечниковой недостаточности на сегодня являются аутоиммунные поражения, туберкулез, опухолевые поражения, различные наследственные синдромы. В отношении клинической манифестации безусловным классическим симптомом является бронзовая пигментация кожи. Кроме того, у таких пациентов также наблюдается гипотензия, боль в области живота. В анализах крови регистрируется гипонатриемия. Однако одним из основных показателей, связанных с постановкой диагноза первичной надпочечниковой недостаточности, служит низкий уровень кортизола [1]. У настоящего пациента концентрация данного гормона оказалась в пределах нормальных значений, что делает диагноз болезни Аддисона маловероятным.

При гемохроматозе отмечают три стадии течения заболевания. Начальная характеризуется общей слабостью, повышением утомляемости, снижением массы тела, появлением тяжести в правом подреберье, нарушением полой функции. Данная фаза может длиться несколько лет и далее переходит

в стадию выраженных клинических проявлений, которые включают классическую гиперпигментацию кожи (80%), цирроз печени (60%), сахарный диабет (СД) (80%), атрофию яичек (20%), кардиомиопатию (30%). В терминальной стадии развиваются признаки выраженной печеночной, сердечной недостаточности, декомпенсации СД вплоть до диабетической комы [2].

В клинической картине у описываемого пациента важное место занимала выраженная сердечная недостаточность. При гемохроматозе поражение сердца развивается в результате избыточного отложения комплексов железа в миокарде [3]. При этом стоит заметить, что чаще подобная инфильтрация наблюдается в тканях желудочков сердца: исходом подобного повреждения является дилатационная кардиомиопатия. Кроме того, отложение железа происходит и в структурах проводящей системы сердца, причем чаще всего поражается атриовентрикулярный узел [4].

Важным симптомом для дифференциального диагноза оказался повышенный уровень ферритина. В подобной ситуации необходимо было исключить те заболевания, в патогенезе которых имеет место нарушение гомеостаза железа. С одной стороны, к таким можно отнести кожную порфирию, β -талассемию, наследственный дефицит пируваткиназы, наследственную атрансферринемиию, в том числе наследственный гемохроматоз [5]. Основным методом верификации подобных диагнозов служит проведение генетического исследования [6]. У нашего пациента была генетически подтверждена мутация в гене HFE, что говорит именно в пользу наличия гемохроматоза.

Первичный гемохроматоз (ПГ) — это аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется нарушением абсорбции железа [7]. При этом происходит отложение железа в тканях и органах, результатом чего является развитие таких осложнений, как цирроз печени, кардиомиопатия, сахарный диабет и полиартрит [8]. Для более глубокого понимания патогенеза заболевания необходимо обратиться к основам метаболизма железа и его регуляции. Железо является незаменимым микроэлементом для метаболизма клеток и включается в состав гемопротеинов, таких как гемоглобин, миоглобин, цитохром P450 [9]. Большая часть железа в организме человека распределяется по объему гемоглобина (2,1 г), значимая часть находится в макрофагах (600 мг), миоглобине мышц (300 мг). Большая часть внеклеточного железа депонируется в печени (1 г) [10].

Алиментарное железо всасывается преимущественно в двенадцатиперстной кишке. При участии фермента двенадцатиперстной кишки цитохрома b (Dcytb) происходит редукция Fe^{3+} до Fe^{2+} . Далее двухвалентное железо поступает внутрь эритроцита при помощи двухвалентного металлостранспортера-1 (DMT1). По данным ряда исследований, существует еще один пока неизвестный механизм транспорта железа в просвет эритроцита: по этому пути Fe^{3+} переходит в Fe^{2+} через гемоксигеназу-1 (HO-1). Далее Fe^{2+} через базолатеральную мембрану при помощи ферропортина поступает в кровоток. Затем экскретируемое Fe^{2+} вновь окисляется до инертного Fe^{3+} и связывается с белком-переносчиком трансферрином (Tf), который и доставляет железо к тканям [10]. Макрофаги фагоцитируют

Таблица 3. Типы наследственного гемохроматоза

Table 3. Hereditary haemochromatosis types

Тип гемохроматоза Hemochromatosis type	Наследование Inheritance	Поврежденный ген Affected gene	Функция гена Gene function
1	Аутосомно-рецессивное Autosomal recessive	HFE HFE	Синтез гепсидина посредством BMP6, взаимодействие с TFR1 BMP6-mediated hepcidin synthesis, interaction with TFR1
2a	Аутосомно-рецессивное Autosomal recessive	HJV HJV	Синтез гепсидина Hepcidin synthesis
2b	Аутосомно-рецессивное Autosomal recessive	HAMP	Снижение высвобождения железа из эритроцитов Downregulation of enterocyte iron release
3	Аутосомно-рецессивное Autosomal recessive	TFR2	Синтез гепсидина Hepcidin synthesis
4	Аутосомно-доминантное Autosomal dominant	SLC40A1	Высвобождение железа Iron release

Примечание: TFR1 — трансферриновый рецептор 1; HFE — кодирует белок HFE; HJV — кодирует гемоювелин; HAMP — кодирует гепсидин; TFR2 — кодирует трансферриновый рецептор 2; SLC40A1 — кодирует ферропортин; BMP6 — костный морфогенетический белок.

Note: TFR1 — transferrin receptor 1; HFE — HFE protein gene; HJV — hemojuvelin gene; HAMP — hepcidin gene; TFR2 — transferrin receptor 2 gene; SLC40A1 — ferroportin gene; BMP6 — bone morphogenetic protein.

стареющие эритроциты, которые содержат гем. По аналогичному с эритроцитами механизму через транспортер ферропортин Fe^{2+} поступает в кровоток, где при помощи церулоплазмينا окисляется до Fe^{3+} , которое связывается с трансферрином [10].

Основным регулятором процесса высвобождения Fe^{2+} из эритроцитов служит белок гепсидин. Первично он образуется в гепатоцитах и находится в неактивной форме. Далее белок переходит в свою активную конфигурацию и воздействует на ферропортин путем его фосфорилирования. Основным фактором, который регулирует выраженность экспрессии гепсидина в гепатоцитах, считается уровень железа или же, если поступление идет из макрофагов, процесс воспаления [10].

Причиной наследственного гемохроматоза выступают нарушения в структуре генов, участвующих в кодировании систем транспорта железа. Всего выделяют 4 типа ПГ: HFE-ассоциированный (1 тип), ювенильный (2а тип), не связанный с HFE (2b тип), ауtosомно-доминантный (3 тип), гемохроматоз новорожденных (4 тип) [7]. Характеристика данных форм представлена в таблице 3.

Первый тип является наиболее распространенным — около 80% случаев ПГ [7]. При этом чаще всего встречаются мутации C282Y и H63D [8]. Первоначально предполагалось, что патогенетической основой данного типа ПГ является нарушение дисульфидной связи в HFE, которая имеет решающее значение для его связывания с $\beta 2$ -микроглобулином. Этот комплекс взаимодействует с рецептором трансферрина 1, а мутация приводит к снижению сродства к трансферрину и нарушению абсорбции железа в эритроцитах. Однако, по данным современных исследований, основную роль отводят нарушению сигнальных путей BMP6, являющихся одними из основных регуляторов экспрессии гепсидина [7].

Ювенильный гемохроматоз характеризуется мутацией в HJV и HAMP. Первый ген кодирует белок гемоювелин, участвующий в синтезе гепсидина, второй — непосредственно кодирует синтез гепсидина. В клинической картине наиболее часто наблюдаются кардиомиопатия, гипогонадизм, повреждение печени и эндокринная дисфункция. Третий тип ПГ характеризуется нарушением захвата железа, связанного с трансферрином, гепатоцитами. Патогенез редкого ауtosомно-доминантного типа ПГ связан с задержкой железа в макрофагах [7].

Основой для постановки клинического диагноза гемохроматоза служит подтверждение мутаций по данным генетического исследования. Так, согласно клиническим рекомендациям EASL, диагноз ПГ 1-го типа считается установленным при наличии гомозиготности C282Y и повышении запасов железа в организме с соответствующими клиническими симптомами или без них [2]. Современные критерии постановки диагноза выглядят следующим образом [2].

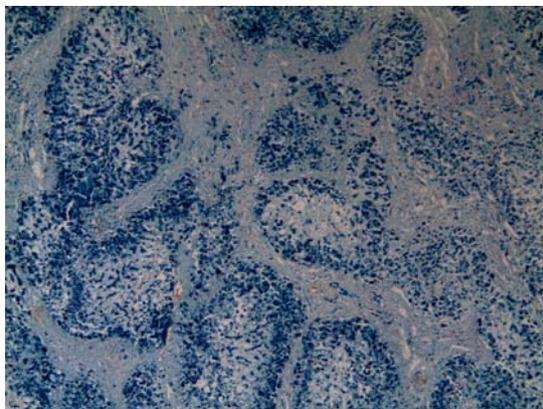
1. Синдром перегрузки железом, включая:
 - a) концентрацию железа в печени ≥ 200 мкмоль/г;
 - b) печеночный индекс железа $\geq 1,9$ ммоль/кг×год.
2. Подтверждение генетической природы заболевания.
3. Процент насыщения трансферрина железом:
 - a) у женщин до наступления менопаузы $\geq 50\%$;
 - b) у женщин после наступления менопаузы и у мужчин $\geq 60\%$.
4. Ферритин крови:
 - a) у женщин до наступления менопаузы ≥ 200 мкг/л;
 - b) у женщин после наступления менопаузы и у мужчин ≥ 300 мкг/л.
5. Общая железосвязывающая способность сыворотки < 28 мкмоль/л.

У пациентов с выявленной мутацией в гене HFE обязательным является исследование сывороточного ферритина. При его повышении требуется продолжить исследование лабораторных данных: уровень печеночных трансаминаз, гликированного гемоглобина, показатель тестостерона, сывороточного ферритина, а также проведение ЭКГ. При значениях сывороточного ферритина более 1000 мкг/л требуется проведение эластометрии и биопсии печени. При подтверждении лабораторной манифестации заболевания необходимо инициировать начало лечения у пациента, а именно проведения флеботомии с кратностью 1 или 2 раза в месяц (по 400–500 мл до достижения уровня ферритина 50 мг/мл). При невозможности использования данного метода терапии пациентам можно назначать хелаторные средства [2].

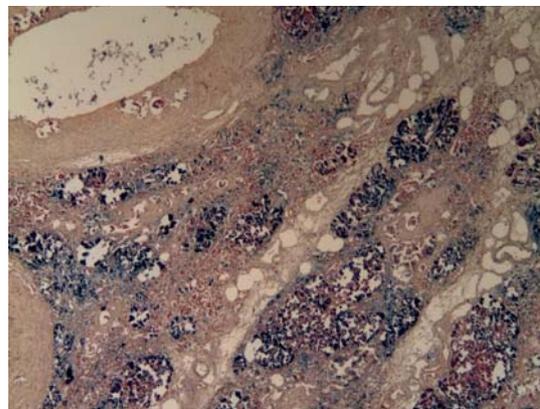
Особенность данного клинического наблюдения заключается в том, что пациент поступил в клинику в терминальной стадии течения гемохроматоза. Выраженные надпочечниковая, печеночная и сердечно-сосудистая недостаточность не позволили провести флеботомию. Из-за анурии применение хелаторных средств также было противопоказано.

Летальный исход в данном наблюдении обусловлен полиорганный недостаточностью: тотальной инфильтрацией почти всех органов и систем гемосидерином. Подтверждением этого предположения послужил результат патолого-анатомического исследования (рис. 3).

Заключительный клинический диагноз: Основное заболевание: Гемохроматоз (гомозиготная мутация гена HFE 845 G>A (A/A): Цирроз печени, класс C по Child-Pugh. Портальная гипертензия: спленомегалия, асцит. Дилатационная кардиомиопатия. Сахарный диабет. Осложнения: Полиорганный недостаточность (SOFA 16 баллов). Печеночная недостаточность: желтуха, гипоальбуминемия, гипокоагуляция. Нарушение ритма сердца и проводимости: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Острая сердечно-сосудистая недостаточность на фоне ХСН IIБ, II I ФК



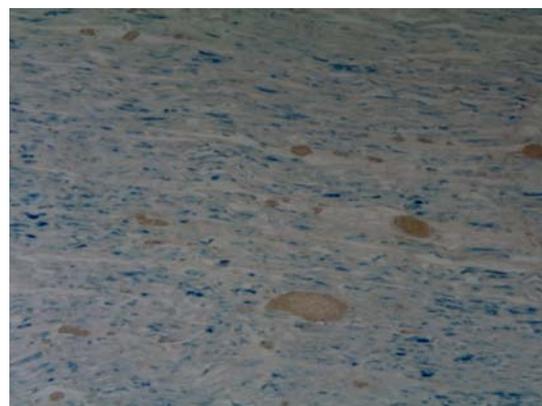
Печень (окраска по Перлсу).
В купферовских клетках и гепатоцитах голубовато-синие гранулы гемосидерина
Liver, Perls' stain. Bluish haemosiderin deposits in Kupffer cells and hepatocytes



Поджелудочная железа (окраска по Перлсу).
Голубовато-синие гранулы гемосидерина в области островков
Pancreas, Perls' stain. Bluish haemosiderin deposits in islet zones



Надпочечник (окраска по Перлсу).
Голубовато-синие гранулы гемосидерина в корковом веществе
Adrenal gland, Perls' stain. Bluish haemosiderin deposits in cortex



Миокард (окраска по Перлсу). Голубовато-синие гранулы гемосидерина
Myocardium, Perls' stain. Bluish haemosiderin deposits

Рис. 3. Данные гистологического исследования
Fig. 3. Histological examination

по НУНА. Острая почечная недостаточность (анурия) на фоне ХБП 3-й стадии (СКД DPI 63 мл/мин). Гиперхромная макроцитарная анемия средней степени тяжести. Острая надпочечниковая недостаточность на фоне хронической. Терминальный отек головного мозга. Терминальный отек легких. Реанимационные мероприятия 12.08.2019.

Патолого-анатомический диагноз: Гемохроматоз (гомозиготная мутация гена HFE $\sim 845 G (A/A)$ (rs 1800562), насыщение железом 119,25%. Мелкоузловой цирроз печени. Гиперпигментация кожных покровов. Сахарный диабет (клинически: глюкоза крови 14,2 ммоль/л), склероз и липоматоз поджелудочной железы. Дилатационная кардиомиопатия (масса сердца 464 г, толщина стенки левого

желудочка 1,0 см, правого — 0,4 см). Поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Выводы

В описанном клиническом наблюдении представлена классическая картина, характерная для гемохроматоза: бронзовая пигментация кожи, цирроз печени, сахарный диабет, кардиомиопатия, надпочечниковая недостаточность. У данного пациента доказана наследственная причина заболевания, а именно нарушение в структуре белка HFE. Однако главным провоцирующим фактором в процессе манифестации наследственной перегрузки

железом и развитии клинической картины в течение последних лет стало злоупотребление алкоголем. В итоге наслоение наследственного нарушения

гомеостаза железа и токсического фактора привело к выраженной сердечно-сосудистой, печеночной, почечной и надпочечниковой недостаточности.

Литература / References

1. *Chakera A.J., Vaidya B.* Addison disease in adults: diagnosis and management. *Am J Med.* 2010;123(5):409–13. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.12.017
2. European Association For The Study Of The Liver et al. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2010;53(1):3–22. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.001
3. *Cutler D.J., Isner J.M., Bracey A.W., Roberts W.C., Kerwin D.M., Weintraub A.M.* Hemochromatosis heart disease: an emphasized cause of potentially reversible restrictive cardiomyopathy. *Amer J Med.* 1980;69(6):923–8. DOI: 10.1016/S0002-9343(80)80020-9
4. *Lubitz S.A., Goldbarg S.H., Mehta D.* Sudden cardiac death in infiltrative cardiomyopathies: sarcoidosis, scleroderma, amyloidosis, hemochromatosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;51(1):58–73. DOI: 10.1016/j.pcad.2007.10.003
5. *Witte D.L., Crosby W.H., Edwards C.Q., Fairbanks V.F., Mitros F. A.* Hereditary hemochromatosis. *Clinica Chi-*

- mica Acta.* 1996;245(2):139-200. DOI: 10.1016/0009-8981(95)06212-2
6. *Brandhagen D.J., Fairbanks V.F., Baldus W.* Recognition and management of hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician.* 2002;65(5):853–70. PMID: 11898957
 7. *Santos P.C., Krieger J.E., Pereira A.C.* Molecular diagnosis and pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Int J Mol Sci.* 2012;13(2):1497–511. DOI: 10.3390/ijms13021497
 8. *Imperatore G., Pinsky L.E., Motulsky A., Reyes M., Bradley L.A., Burke W., et al.* Hereditary hemochromatosis: perspectives of public health, medical genetics, and primary care. *Genet Med.* 2003;5(1):1–8. DOI: 10.1097/00125817-200301000-00001
 9. *Crownover B.K., Covey C.J.* Hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician.* 2013;87(3):183–90
 10. *Wang J., Pantopoulos K.* Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J.* 2011;434(3):365–81. DOI: 10.1042/BJ20101825.

Сведения об авторах

Гоник Максим Игоревич* — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: maximgonik@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3280-2273>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Киселева Ольга Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8630-3616>

Березина Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, врач отделения ультразвуковой диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Ондос Шауки Ахмад — кандидат медицинских наук, врач отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Information about the authors

Maxim I. Gonik* — Clinical Resident, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: maximgonik@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3280-2273>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: zharkovamaria@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Olga Yu. Kiseleva — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8630-3616>

Elena V. Berezina — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Ultrasonic Diagnostics, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Shauki A. Ondos — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Лернер Юлия Владимировна — кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, ассистент кафедры патологической анатомии им. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1.

Коган Евгения Алтаровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии им. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: koganevg@gmail.com; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Ylia V. Lerner — Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Research Assistant, Chair of Morbid Anatomy named after A.I. Strukov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 1.

Evgenya A. Kogan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Morbid Anatomy named after A.I. Strukov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: koganevg@gmail.com; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 22.12.2019 Поступила после доработки: 01.12.2020
Принята: 11.01.2021 Опубликована: 28.02.2021
Submitted: 22.12.2019 Revision received: 01.12.2020
Accepted: 11.01.2021 Published: 28.02.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author