

Латентное течение первичного гемохроматоза у пациента 36 лет: клиническое наблюдение

✉ Е.А. Луговкина¹, Л.Ю. Ильченко¹, И.Г. Федоров^{1, 2}, С.Д. Косюра¹,
Н.В. Петренко², Е.А. Степанова², Г.И. Сторожаков¹

¹ Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

² Городская клиническая больница № 12 Департамента здравоохранения города Москвы

Гемохроматоз — полисистемное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу и обусловленное генетическим дефектом, который приводит к повышенному отложению железа в органах и тканях (печени, поджелудочной железе, сердце, коже, суставах и др.). В статье представлен случай латентного течения наследственного гемохроматоза у пациента 36 лет с гомозиготной мутацией С282У. Клиническое наблюдение свидетельствует о необходимости включения в диагностический поиск редких заболеваний, поскольку своевременная диагностика и этиопатогенетическая терапия (кровопускание, хелаторы) позволяют предотвратить развитие опасных осложнений и улучшить прогноз.

Ключевые слова: наследственный гемохроматоз, молекулярно-генетический анализ, гомозиготная мутация С282У, кровопускание, хелаторы.

Введение

Гемохроматоз — HLA-ассоциированное полисистемное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу и обусловленное генетическим дефектом, который приводит к повышенному отложению железа в органах и тканях.

Развитие заболевания связано с избыточным накоплением железа в организме, что проявляется поражением печени, поджелудочной железы, сердца, кожи, суставов и др. У мужчин клинические проявления болезни наблюдаются в 3 раза чаще, чем у женщин, что обусловлено физиологическими особенностями женского организма.

Первое описание заболевания принадлежит А. Trousseau, который в 1865 г. выделил триаду основных клинических проявлений: сахарный диабет, бронзовая пигментация кожи, цирроз печени. Термин “гемохроматоз” предложен в 1889 г. F.D. von Recklinghausen. С 1935 г. заболе-

вание относят к группе наследственных болезней. В 1996 г. J.N. Feder et al. идентифицировали ген **наследственного гемохроматоза** (HGH) — HFE, мутации которого наиболее часто приводят к развитию этого заболевания. В 2000–2004 годах были описаны мутации других генов, приводящие к развитию гемохроматоза.

Превалирующее большинство пациентов с HGH — это представители европеоидной расы Северной Европы и Америки, где распространенность заболевания составляет 1 : 300. Значительное количество случаев заболевания не распознается или диагностируется поздно, на стадии необратимого поражения внутренних органов (цирроз печени, сахарный диабет, дилатационная кардиомиопатия).

В настоящее время выделяют первичный и вторичный гемохроматоз. Описаны четыре типа первичного (наследственного) гемохроматоза.

Гемохроматоз I типа (HFE-ассоциированный HGH) наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обусловлен мутациями гена

Контактная информация: Луговкина Екатерина Алексеевна, catty2105@mail.ru

HFE, расположенного на коротком плече 6-й хромосомы. Наиболее часто (87–90% случаев) регистрируется мутация C282Y – замена цистеина на тирозин в 282-м положении аминокислоты; реже встречается мутация H63D – замена цитидина на гуанин в 63-м положении аминокислоты. Распространенность этих мутаций различная: на севере Западной Европы наиболее распространена мутация C282Y, в США и Канаде – H63D.

Ювенильный гемохроматоз (II тип) является относительно редкой формой с ранним началом; встречается как у мужчин, так и у женщин. Заболевание обусловлено мутациями гена, ответственного за синтез другого белка метаболизма железа – гепсидина. Это быстротекущая форма болезни с клиническими проявлениями в первые три десятилетия жизни.

Гемохроматоз III типа (не связанный с HFE) обусловлен мутациями гена, кодирующего синтез рецептора для трансферрина.

Гемохроматоз IV типа обусловлен мутациями гена SLC40A1, кодирующего синтез транспортного белка ферропортина.

Несмотря на то что НГХ является довольно частым заболеванием в популяциях европейского происхождения, диагностируется он редко.

В качестве иллюстрации приводим описание случая латентного течения НГХ у пациента 36 лет.

Клиническое наблюдение

Больной Н., 36 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение городской клинической больницы № 12 Москвы в феврале 2011 г. с жалобами на тупые боли в области правого подреберья, умеренные, не иррадиирующие, не связанные с приемом пищи, проходящие самостоятельно.

В анамнезе – детские инфекции, ОРВИ. Эпидемиологический анамнез не отягощен. Наследственных заболеваний не отмечает. Вредные привычки и профессиональные вредности отрицает.

В течение последнего года пациент впервые стал отмечать появление дискомфорта

в правом подреберье. Обследовался амбулаторно. При объективном осмотре отклонений не выявлено. В общем анализе крови наблюдалось повышение уровня гемоглобина (17,1 г/дл), эритроцитов ($5,38 \times 10^{12}$), СОЭ (30 мм/ч), в биохимическом анализе крови – увеличение активности трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) – до 151,9 МЕ/л (норма 0–42 МЕ/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ) – до 75,8 МЕ/л (норма 5–34 МЕ/л). Уровень сывороточного железа составил 50,61 мкмоль/л (норма 10,6–28,3 мкмоль/л), трансферрина – 2,52 г/л (норма 2–4 г/л), насыщение трансферрина железом (НТЖ) 112,97% (норма 25–55%), ферритин 213 мкг/л (норма 20–250 мкг/л). При эзофагогастродуоденоскопии выявлена грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. При эхокардиографии полости сердца не расширены, клапанный аппарат интактен, выявлены дополнительные хорды в левом желудочке, сеть Киари в правом предсердии. Направлен в стационар с предварительным диагнозом: хронический гепатит неясного генеза.

При поступлении состояние удовлетворительное. Пациент несколько повышенного питания (индекс массы тела 27 кг/м^2). Кожные покровы и склеры нормальной окраски. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена. Периферических отеков нет. Костно-мышечная система без видимой патологии. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 17 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 68 в 1 мин, артериальное давление 120/80 мм рт. ст.

В общем анализе крови по-прежнему отмечалось повышение уровня гемоглобина (18,4 г/дл), в биохимическом анализе крови – увеличение активности АСТ (62 МЕ/л), АЛТ (149 МЕ/л).

Для исключения метаболического синдрома определяли уровень гликолизированного гемоглобина и показатели липидного спектра крови. Патологических отклонений не обнаружено.

Были повторно определены основные показатели обмена железа: сыворо-

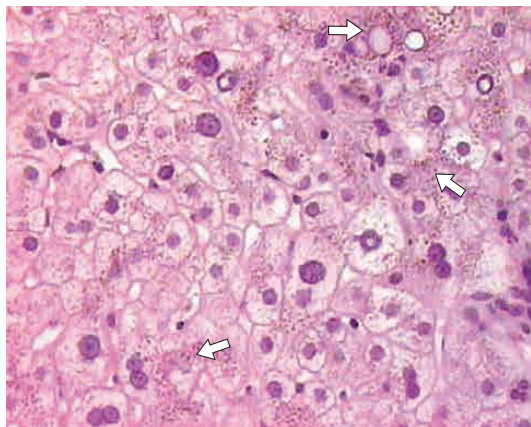


Рис. 1. Гепатобиоптат пациента Н. (стрелками указаны гранулы бурого пигмента). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 500$.

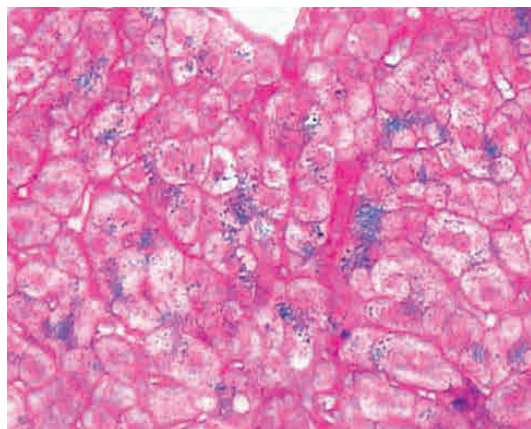


Рис. 2. Накопление железа в ткани печени. Окраска по Перльсу. $\times 500$.

точное железо 31,2 мкмоль/л, ферритин 668 мкг/л, трансферрин 216 мг/дл (норма 174–364 мг/дл). В коагулограмме выявлено снижение протромбинового индекса до 59,2% (норма 70–130%). Содержание меди и церулоплазмينا в сыворотке крови в пределах нормальных значений.

С целью исключения вирусной этиологии заболевания печени проведено определение маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и С (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe, anti-HCV), а также IgM- и IgG-антител к вирусу простого герпеса, ви-

русу Эпштейна–Бarr и цитомегаловирусу. Получены отрицательные результаты.

Учитывая повышение уровней гемоглобина, ферритина, сывороточного железа, НТЖ, больному выполнен молекулярно-генетический анализ для исключения НГХ. Проведено исследование ДНК пациента с целью поиска двух наиболее частых нуклеотидных замен в гене HFE. Выявлена замена С282У в гомозиготном состоянии, замены Н63D не обнаружено.

Для исключения возможной патологии других органов исследовано функциональное состояние щитовидной железы, проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки, **электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.**

Уровни гормонов щитовидной железы в пределах референсных значений: тиреотропный гормон 1,638 мкЕД/мл (норма 0,4–4,0 мкЕД/мл), T_4 свободный 17,37 ммоль/л (норма 9–22 ммоль/л). При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки и ЭКГ патологических изменений не выявлено. По данным УЗИ органов брюшной полости размеры печени и селезенки не изменены, обнаружены признаки диффузного поражения печени.

После нормализации протромбинового индекса для оценки активности патологического процесса и стадии фиброза выполнена пункционная биопсия печени. Получен фрагмент ткани печени с 14 портальными трактами. Последние удлинены за счет фиброза с формированием единичных тонких порто-портальных септ. Отмечен склероз стенок центральных вен, слабовыраженное коллагенообразование в перипортальных синусах. Гепатоциты с мелко- и крупнокапельной жировой дистрофией во II, III зонах ацинусов. Преимущественно перипортальные гепатоциты (35–40%) содержат гранулы бурого пигмента, которые окрашиваются в голубой цвет (окраска по Перльсу) (рис. 1, 2). Скудная лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов, очаговая пролиферация клеток Купфера. Заключение: гемохроматоз; гистологиче-

ская активность А1 (по METAVIR), степень выраженности фиброза F2 (по Desmet).

Обсуждение

Пациенту было проведено комплексное обследование, включающее клинико-биохимические и инструментальные методы исследований, а также иммуноферментный и молекулярно-генетический анализ.

Учитывая первоначальные жалобы пациента в течение года на тупые боли в области правого подреберья, повышение уровня трансаминаз, на первом этапе исключался хронический гепатит. С целью уточнения генеза заболевания было проведено определение маркеров гепатотропных вирусов (вирусы гепатитов В и С, цитомегаловирус, вирусы Эпштейна–Барр и простого герпеса). С помощью иммуноферментного анализа исключена вирусная природа заболевания печени.

Кроме того, для исключения болезни Вильсона было выполнено определение церулоплазмينا и меди в сыворотке крови. Полученные показатели не превышали референсных значений.

В стационаре проводился дифференциальный диагноз между НГХ и синдромом перегрузки железом, поскольку было обнаружено повышенное содержание ферритина, что позволяло предположить наличие нарушений метаболизма железа. Кроме того, еще на амбулаторном этапе было выявлено повышение коэффициента НТЖ (более 60%), который служит неинвазивным информативным скрининговым показателем перегрузки железом.

Другие причины, способные приводить к развитию гиперсидеремии (талассемия, сидеробластная анемия, хроническая гемолитическая анемия, многократные гемотрансфузии, алкогольная болезнь печени, поздняя кожная порфирия, введение препаратов железа и др.), были исключены.

При анализе клинико-лабораторных показателей у данного пациента было обнаружено повышение уровней гемоглобина, ферритина, сывороточного железа, высокий коэффициент НТЖ, повышение ак-

тивности печеночных ферментов (АСТ и АЛТ), гипокоагулопатия, что указывало на хроническое поражение печени, обусловленное накоплением железа (болезнь накопления).

В настоящее время “золотым стандартом” диагностики НГХ служит молекулярно-генетический анализ. Большинство пациентов с типичным фенотипом НГХ являются гомозиготами (С282У), меньшая часть — смешанными гетерозиготами (С282У/Н63D). Последние имеют, как правило, нетяжелую форму заболевания.

В данном случае молекулярно-генетический анализ позволил уточнить генез заболевания печени благодаря выявлению НFE-ассоциированной, гомозиготной мутации С282У.

Известно, что у пациентов с наличием С282У отсутствуют клинически выраженные признаки гемохроматоза, однако имеется склонность к повышению содержания ферритина и НТЖ. Клиническая экспрессия мутации гена НFE встречается очень редко, т.е. генетический дефект далеко не всегда проявляется фенотипически. Установление гомозиготного состояния по мутации С282У служит показанием к обследованию родственников 1-й степени родства с целью выявления мутации гена НFE и определения риска развития заболевания. Такие рекомендации были даны нашему пациенту.

Поскольку избыточное накопление железа происходит в первую очередь в печени, что увеличивает риск развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, для оценки характера отложения железа в ткани и степени выраженности фиброза была проведена пункционная биопсия печени. Был гистологически верифицирован диагноз гемохроматоза (в 35–40% перипортальных гепатоцитах содержалось железо, наличие которого было подтверждено при окрашивании гепатобиоптата по Перльсу).

Клиническая картина НГХ определяется уровнем накопления железа в органах и тканях. С целью выявления патологических изменений проводят ЭКГ, эхокардиографию, УЗИ щитовидной железы, опре-

деление уровней гормонов щитовидной железы, глюкозы и гликозилированного гемоглобина, сывороточного тестостерона, денситометрию.

Основные клинические проявления включают симптомы поражения печени, сердца, органов эндокринной системы и суставов. К симптомам поражения печени следует отнести немотивированное повышение уровня трансаминаз, признаки портальной гипертензии (асцит, гепатоспленомегалия, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода). Поражение сердца проявляется чаще всего аритмиями, застойной сердечной недостаточностью. При поражении суставов могут наблюдаться упорные артралгии, наиболее часто вовлекаются пястно-фаланговые суставы, реже — коленные, тазобедренные, локтевые. К поражениям эндокринной системы следует отнести сахарный диабет и дисфункцию половых желез. У мужчин часто наблюдается атрофия яичек, снижение полового влечения, импотенция, у женщин — аменорея, бесплодие. Среди других клинических проявлений НГХ следует отметить выраженную немотивированную слабость, утомляемость, сонливость; приступы болей в животе различной интенсивности и локализации; бронзовый или грифельный цвет кожных покровов.

Трудность диагностики НГХ у данного пациента заключалась в отсутствии характерной клинической картины заболевания. Пациент не отмечал слабости, болей в суставах, снижения потенции, апатии, перебоев в работе сердца.

Внешний вид больного также противоречил диагнозу НГХ (кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски). При объективном обследовании пациента гепатомегалии, характерных печеночных знаков обнаружено не было. В биохимическом анализе крови уровень сывороточного железа был чуть выше верхней границы нормы. Поражения органов-мишеней по результатам обследования не выявлено. Данная

клиническая картина свидетельствовала о латентном течении НГХ.

Кроме того, несколько повышенное питание, а также выявленные изменения в гепатобиоптате (мелко- и крупнокапельная жировая инфильтрация) позволяли предполагать формирование неалкогольной жировой болезни печени.

Дальнейшая тактика ведения пациента состоит прежде всего в удалении избытка железа из организма и предупреждении необратимого поражения внутренних органов.

Необходимо строгое соблюдение диеты. В пищевом рационе важно ограничивать потребление продуктов с высокой концентрацией железа (мясо, гречневая крупа, яблоки, гранаты). Также рекомендуется избегать приема больших доз аскорбиновой кислоты, нежелательно употребление алкоголя.

Общепризнанным методом лечения являются кровопускания (флеботомии). Их назначают при уровне ферритина сыворотки менее 1000 мг/л; с каждой проводимой процедурой из организма удаляется до 400–500 мл крови (200–250 мг железа). Кровопускания проводят еженедельно или 1 раз в 2 нед до достижения уровня ферритина в сыворотке крови не более 50 мг/л (через 3–6 мес лечения). Во время каждой такой процедуры необходимо строго контролировать содержание гемоглобина и эритроцитов, гематокрит, а также артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Такая тактика ведения была предложена наблюдаемому нами пациенту.

В дальнейшем контроль уровня ферритина в сыворотке крови необходимо осуществлять каждые 3 мес. При уменьшении запасов железа целесообразно выполнять кровопускания 3–4 раза в год. Кроме того, каждые 3 мес пациент должен проходить осмотры с участием гастроэнтеролога, гематолога, кардиолога, эндокринолога для оценки степени тяжести заболевания и выявления возможной патологии других органов и систем. С целью исключения первичного рака печени необходимо каждые 6 мес определять содержание α -фетопroteина.

Пациент с НГХ должен быть вакцинирован от гепатитов А и В.

При уровне ферритина более 1000 мг/л и невозможности проведения флеботомии рекомендуется пероральное применение хелатора эксиджада. Препарат следует принимать внутрь 1 раз в сутки, натощак, за 30 мин до еды, предпочтительно в одно и то же время, ежедневно; начальная суточная доза составляет 20 мг/кг массы тела. Рекомендуется ежемесячно контролировать уровень ферритина в плазме крови и при необходимости проводить коррекцию дозы каждые 3–6 мес в соответствии с полученными показателями. Коррекция дозы должна осуществляться поэтапно, по 5–10 мг/кг, и отвечать индивидуальной реакции пациента и терапевтическим целям (поддержание или снижение нагрузки железом). Если концентрация в сыворотке значительно ниже 500 мкг/л, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения эксиджадом.

Осторожность в назначении хелаторов обусловлена плохой восприимчивостью к терапии, развитием нежелательных эффектов (диарея, тошнота, нарушение сна, беспокойство, повышение активности трансаминаз, почечная недостаточность) и высокой стоимостью препаратов.

В последние годы обсуждается возможность применения генетических методов лечения пациентов с НГХ. На стадии клинических испытаний находятся препараты, которые ингибируют экспрессию гена белка DMT1 в энтероцитах, а также экспрессию гена ферропортина, экспрессию немутантного гена белка HFE в энтероцитах и усиливают экспрессию железорегуляторного пептида гепсидина в печени.

Единственным методом лечения для пациентов с терминальными стадиями НГХ

при наличии декомпенсированного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (при условии ее резектабельности) является ортотопическая трансплантация печени. Самые частые причины смерти пациентов с гемохроматозом после трансплантации – грибковые инфекции и сердечная недостаточность.

Прогноз у пациентов, которым была проведена ранняя диагностика гемохроматоза и своевременные флеботомии, благоприятный. Продолжительность жизни больных не отличается от таковой у лиц, не страдающих гемохроматозом. В случаях поздней диагностики заболевания, при наличии цирроза печени, кардиомиопатии, сахарного диабета прогноз определяется тяжестью течения этих проявлений. Пятилетняя выживаемость пациентов с НГХ составляет 72–92% (18% – в отсутствие лечения), 10-летняя выживаемость – 47–77% (0–6% – в отсутствие лечения).

Заключение

Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о необходимости включения в диагностический поиск более редких заболеваний, включая НГХ, так как своевременное установление диагноза с помощью современных лабораторных и молекулярно-генетических методов исследований и проведение этиопатогенетической терапии позволяют предотвратить развитие опасных осложнений и во многом определяют благоприятный жизненный прогноз.

*С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

Latent Course of Primary Hemochromatosis in 36-Year-Old Patient: a Case Report

E.A. Lugovkina, L.Yu. Ichenko, I.G. Fedorov, S.D. Kosura, N.V. Petrenko, E.A. Stepanova, and G.I. Storozhakov

Hemochromatosis is a polysystemic, autosomal recessive disorder with iron deposition in organs and tissues (liver, pancreas, heart, skin, joints and others). The article describes the latent course of hereditary hemochromatosis in 36-year-old patient homozygous for the C282Y mutation. Rare diseases should be included in diagnostic search because early diagnosis and treatment (phlebotomy, chelators) of hemochromatosis prevent serious complications and improve prognosis.

Key words: hereditary hemochromatosis, molecular genetic analysis, C282Y mutation, phlebotomy, chelators.