

Первичный гемохроматоз, сочетанный с гиперхромной анемией сложного генеза

А.П. Баранов*, Ю.П. Гапоненков*, А.Д. Парамонов**, А.Г. Бузин*

* Кафедра пропедевтики внутренних болезней
Лечебного факультета РГМУ

** МСЧ № 47 (Госпиталь Главлмостроя)

Гемохроматозы — группа заболеваний, характеризующихся накоплением железа в организме, отложением его в печени, поджелудочной железе, легких, коже, сердце, суставах, что сопровождается нарушением функции этих органов.

Первичный (наследственный) гемохроматоз в европейской популяции связан с точечной мутацией гена **HFE** (белка, контролирующего строение рецептора трансферрина к лиганду). Это приводит к повышенному всасыванию железа в тонкой кишке и накоплению его в паренхиматозных органах в связанном с ферритином виде. Гемохроматозы, связанные с другими генами, редки и наблюдаются в ограниченных этнических группах.

Синдром перегрузки железом (СПЖ), возникающий при первичном гемохроматозе, наблюдается и при многих других заболеваниях, при которых он носит вторичный характер. Собственно СПЖ диагностируется в первую очередь, поскольку клинически проявляется дефицитом функции преимущественно пораженного им органа. О наличии СПЖ следует задуматься в случае поражения печени, поджелудочной железы, сердца, легких, кожи, если патология этих органов сочетается с высоким уровнем сывороточного железа. В такой ситуации значительную ценность представляет **исследование обмена железа**. Для СПЖ характерны нормальный или пониженный уровень общей железосвязывающей способности сывотки (ОЖСС) и трансферрина, высокий (>45%) уровень насыщения трансферрина,

в несколько раз повышенная по сравнению с нормой концентрация ферритина в сывотке. Ферритин является интегральным показателем, характеризующим объем запасов железа в организме. Его уровень должен рассматриваться в комплексе с другими компонентами обмена железа, поскольку в некоторых случаях (опухоль, инфекции, системные заболевания соединительной ткани) он может значительно повышаться, играя роль одного из белков острой фазы воспаления. В этой ситуации концентрация ферритина будет коррелировать не с показателями обмена железа, а с уровнями С-реактивного белка, сывоточного амилоида А, фибриногена, гаптоглобина. При наличии признаков гепатита или цирроза печени проводится биопсия печени. У взрослого пациента содержание железа более 4500 мкг (или 80 ммоль) на 1 г сухой массы печеночной ткани доказывает наличие СПЖ.

Первичный гемохроматоз диагностируется при наличии СПЖ и обнаружении мутации гена **HFE**. Генетический дефект можно выявить уже при рождении. Тем не менее имеется длительный бессимптомный период, когда происходит повышенное всасывание железа в кишечнике и отложение его в тканях. Клинические проявления болезни дебютируют обычно в зрелом возрасте.

Для первичного гемохроматоза характерно поражение:

- печени — пигментный цирроз;

- поджелудочной железы — внешнесекреторная недостаточность и сахарный диабет;
- сердца — кардиомиопатия с диффузным снижением сократительной способности миокарда;
- кожи — гиперпигментация на лице, в области подмышечных впадин.

При сочетании указанных синдромов наиболее вероятен диагноз первичного гемохроматоза.

Вторичный СПЖ можно дифференцировать клинически, так как он чаще имеет локальный характер (например, перегрузка железом печени при вирусных гепатитах) или определяется очевидная причина СПЖ, как при гемолитических анемиях и постгемотрансфузионном синдроме.

Прогноз гемохроматоза зависит от объема поражения внутренних органов и своевременности лечения. Наиболее тяжелые проявления данной болезни — цирроз печени и кардиомиопатия. Смерть обычно наступает от их осложнений — печеночно-клеточной недостаточности, портальной гипертензии, застойной сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости сердца. Сахарный диабет при гемохроматозе имеет относительно доброкачественное течение.

Своевременное **лечение** во многих случаях позволяет контролировать течение заболевания, улучшает прогноз и вызывает обратное развитие ряда симптомов. Задача лечения — снизить запасы железа в организме, что достигается повторными **кровопусканиями**. Проводится флеботомия с удалением до 500 мл крови за 1 сеанс. В начале лечения кровопускания выполняются 1–2 раза в неделю под контролем уровней гемоглобина и гематокрита. При достижении цели (снижении ферритина до 50 нг/мл) кровопускания повторяют с частотой, позволяющей поддерживать этот уровень, обычно — 2–3 раза в год. При неприменимости кровопусканий может быть использован хелатор железа, выводящий его с мочой, — **дефероксамин**. Эффективность его по сравнению с кровопусканиями заметно ниже.

Тем не менее мы наблюдали пациента, для которого лечение дефероксамином было единственно возможным и достаточно эффективным.

Клиническое наблюдение

Больной Н., 60 лет, предъявлял **жалобы** на выраженную слабость, одышку при незначительной физической нагрузке, отеки ног, перебои в работе сердца.

Анамнез. С 1987 г. определяется стеатоз печени. С 1992 г. — периодическое повышение концентраций трансаминаз и мочевой кислоты в крови. В 1997 г. диагностирован сахарный диабет и гепатит неуточненной этиологии, сохраняется устойчивое повышение трансаминаз. В 1999 г. обследован в многопрофильном стационаре, впервые выявлена макроцитарная анемия — уровень гемоглобина 86 г/л. В течение 2 лет лечился витамином В₁₂ с неустойчивым эффектом, отмечалась гиперферремия до 36 мкмоль/л. Тогда же стали возникать одышка, отеки голеней, пароксизмы мерцательной аритмии, был назначен амиодарон. Консультирован в НИИ гематологии РАМН, характер анемии признан неясным. В марте 2001 г. вновь обследован в крупном стационаре, где выявлено резкое снижение концентрации фолиевой кислоты в плазме и внутри эритроцита при нормальном содержании витамина В₁₂; проведено исследование костного мозга, признаков гемобластоза не найдено, определялась гипертрофия красного ростка. С июня 2001 г. состояние ухудшилось: резко усилились одышка и отеки, уровень гемоглобина снизился до 64 г/л, а концентрация железа повысилась до 50 мкмоль/л. При амбулаторном обследовании у гематолога и онколога впервые высказано предположение о гемохроматозе. В результате проведенного курса лечения дефероксамином концентрация железа в крови снизилась до 24 мкмоль/л, а гемоглобина — повысилась до 84 г/л. В ноябре 2001 г. пациент поступил для дообследования и лечения в отделение гастроэнтерологии нашей клиники.

Случай из практики

При осмотре: состояние средней тяжести, кожные покровы бледные, гиперпигментированы в подмышечных областях и паховых складках. Дыхание везикулярное, побочных дыхательных шумов нет. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст., пульс 96/мин, тоны сердца приглушены, аритмичны. Живот увеличен за счет подкожной жировой клетчатки, болезненный в обоих подреберьях, эпигастрии. Печень увеличена на 3 см, с уплотненным краем. Поколачивание по поясничной области безболезненно.

При обследовании выявлены гипоальбуминемия, гиперхромная анемия. На ЭКГ — мерцательная аритмия с частотой желудочковых сокращений 105/мин. При эхокардиографии обнаружено расширение всех камер сердца, снижение фракции выброса левого желудочка до 35%. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости отмечались гепато- и спленомегалия, обедненный сосудистый рисунок печени, расширение портальной и селезеночной вен.

В указанную госпитализацию проведена диагностическая **пункционная биопсия печени**. Гистологическое заключение: признаки гемохроматоза печени в стадии формирующегося пигментного цирроза, отложение железа по перипортальным трактам, формирование ложных долек и септ. Содержание железа в ткани печени 6870 мкг/г сухого вещества.

Уровень ферритина составлял в этот период 986 нг/мл. Трансферрин сыворотки в пределах нормы, насыщен железом на 59%. Проведено **лечение дефероксамином** с хорошим эффектом: самочувствие улучшилось, концентрация железа снизилась, уровень гемоглобина повысился до нормальных значений.

При генетическом исследовании обнаружена гомозиготная мутация локуса HFE C282Y.

Пациент наблюдается нами в течение 4 лет, установлена связь анемии с перегрузкой костного мозга железом — при снижении уровня железа и ферритина росли уровни гемоглобина (с 60 до 115 г/л) и ретикулоцитов (с 0,2 до 3%) Достигнуто снижение

уровня ферритина до 120 нг/мл, на фоне чего стали менее выраженными явления сердечной недостаточности (фракция выброса 44%) и цитолитического синдрома, восстановилась синтетическая функция печени.

Сформулирован следующий **клинический диагноз**.

Основной: первичный гемохроматоз (гомозиготная мутация локуса HFE C282Y) с поражением печени, поджелудочной железы, селезенки, сердца в виде:

- пигментного цирроза печени с нарушением синтетической функции печени, цитолитическим синдромом, умеренной портальной гипертензией;
- сахарного диабета средней тяжести в стадии субкомпенсации, инсулинопотребного;
- хронического панкреатита с синдромом внешнесекреторной недостаточности;
- спленомегалии и синдрома гиперспленизма с анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией;
- кардиомиопатии с нарушением ритма по типу пароксизмального мерцания и трепетания предсердий, недостаточности кровообращения по обоим кругам.

Сочетанное заболевание: гиперхромная анемия сложного генеза (вследствие перегрузки железом, фолиеводефицитная), средней тяжести.

Особенностью данного клинического наблюдения стало сочетание гемохроматоза с гиперхромной анемией сложного генеза, наличие которой не позволило применить классический метод лечения — кровопускания. Кроме того, наличие анемии затруднило постановку диагноза. При выявлении СПЖ на фоне анемии предполагался вторичный характер заболевания. Однако анемия оказалась гипопластической — с низким уровнем ретикулоцитов, что нехарактерно для вторичного СПЖ. В дальнейшем генетическое исследование и наблюдение обратной зависимости между уровнями ферритина и гемоглобина позволили установить правильный диагноз и подобрать лечение.