



Сочетание гемохроматоза и первичного билиарного холангита*

Бикбавова Г.Р.¹, Беляков Д.Г.¹, Ахмедов В.А.¹, Третьякова Т.В.², Игнатьев Ю.Т.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Ленина, 12, г. Омск, 644099, Россия)

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области Областная клиническая больница, (ул. Березовая, 3, г. Омск, 644111, Россия)

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Беляков Д.Г., Ахмедов В.А., Третьякова Т.В., Игнатьев Ю.Т. Сочетание гемохроматоза и первичного билиарного холангита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(9): 217–222. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-217-222

✉ Для переписки:
Ахмедов
Вадим Адильевич
v_akhmedov@mail.ru

Бикбавова Галия Равильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии
Беляков Денис Григорьевич, ординатор 1 года обучения по специальности «Фтизиатрия»
Ахмедов Вадим Адильевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО
Третьякова Татьяна Валентиновна, заведующая гастроэнтерологическим отделением
Игнатьев Юрий Тимофеевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры лучевой диагностики

Резюме

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал (стр. IV–V).

Представлен клинический случай крайне редкого морфологически верифицированного сочетания у пациента первичного билиарного холангита и гемохроматоза. Дана краткая характеристика и литературная справка об этих заболеваниях с позиций современного подхода к диагностике, классификации, клиническим проявлениям и лечению. В представленном наблюдении рассмотрено течение болезни у пациента от дебюта до настоящего времени, в том числе этап самовольного прекращения приема необходимых лекарственных препаратов и обращения за медицинской помощью, что привело к быстрому прогрессированию заболевания с ярко выраженными клиническими проявлениями с появлением типичного окраса кожного покрова, появлению ксантелазм, гепатоспленомегалии и печеночно-клеточной недостаточности. Проанализированы данные лабораторно-инструментального обследования, проведенных в различных клиниках. Важно отметить, что цирроз печени в исходе первичного билиарного холангита и гемохроматоза имеет весьма неблагоприятный прогноз, а лечение носит комплексный подход.

Ключевые слова: гемохроматоз, первичный билиарный холангит, цирроз печени

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: GBEQPM



Combination of hemochromatosis and primary biliary cholangitis*

G.R. Bikbavova¹, D.G. Belyakov¹, V.A. Akhmedov¹, T.V. Tretyakova², Yu.T. Ignatiev¹

¹ Omsk State Medical University, (12, Lenina St., Omsk, 644099, Russia)

² Omsk Region Regional Clinical Hospital, (3, Berezovaya St., Omsk, 644111, Russia)

For citation: Bikbavova G.R., Belyakov D.G., Akhmedov V.A., Tretyakova T.V., Ignatiev Yu.T. Combination of hemochromatosis and primary biliary cholangitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(9): 217–222. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-217-222

✉ Corresponding author:
Vadim A. Akhmedov
v_akhmedov@mail.ru

Galiya R. Bikbavova, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Endocrinology; ORCID: 0000–0001–9252–9152
Denis G. Belyakov, 1st year resident in the specialty “Phthisiology”; ORCID: 0000–0001–5544–5945
Vadim A. Akhmedov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of DPO; ORCID: 0000–0002–7603–8481
Tatyana V. Tretyakova, Head of the Gastroenterology Department; ORCID: 0000–0002–2663–0102
Yuri T. Ignatiev, MD, PhD, professor, professor of the Department of Radiology

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. IV–V).

Summary

A clinical case of an extremely rare morphologically verified combination of primary biliary cholangitis and hemochromatosis in a patient is presented. A brief description and literature reference on these diseases are given from the standpoint of a modern approach to diagnostics, classification, clinical manifestations and treatment. The presented observation considers the course of the disease in a patient from the onset to the present time, including the stage of self-induced cessation of taking the necessary medications and seeking medical help, which led to rapid progression of the disease with pronounced clinical manifestations with the appearance of a typical color of the skin, the appearance of xanthelasma, hepatosplenomegaly and hepatocellular insufficiency. The data of laboratory and instrumental examination conducted in various clinics are analyzed. It is important to note that liver cirrhosis as a result of primary biliary cholangitis and hemochromatosis has a very unfavorable prognosis, and the treatment is comprehensive.

Keywords: hemochromatosis, primary biliary cholangitis, liver cirrhosis

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Гемохроматоз – полисистемное заболевание, связанное с накоплением в организме высоких патологических уровней железа, что приводит к функциональным нарушениям некоторых органов [1]. Выделяют наследственный (первичный) и приобретенный (вторичный) гемохроматоз. Приобретенный (вторичный) гемохроматоз связан с многократными гемотрансфузиями, хроническим гемодиализом, гемолитическими и мегалобластными анемиями, миелодиспластическим синдромом, дефиците пируваткиназы, употреблении пищевых добавок и необоснованным лечением препаратами железа, а также с хроническими заболеваниями печени (вирусные, алкогольные и неалкогольные стеатогепатиты). Развитие наследственного гемохроматоза обусловлено дефицитом гепсидина или рефрактерным к гепсидину состоянием [2]. При первичном гемохроматозе железо откладывается в клетках паренхиматозных органов, в то время как при трансфузионном гемохроматозе – преимущественно в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Наследственный гемохроматоз связан с мутацией белка гена гемохроматоза – HFE, что приводит к повышенному

всасыванию железа, несмотря на его нормальное потребление с пищей.

Последняя версия классификации наследственного гемохроматоза предложена в 2022 году рабочей группой BIOIRON (Международное общество по изучению железа в биологии и медицине) [3]. Данная классификация включает в себя 4 типа гемохроматоза: связанный с HFE; не связанный с HFE; диген (двойная гетерозиготность и/или двойная гомозиготность); молекулярно не определенный гемохроматоз.

Мужчины болеют гемохроматозом примерно в 2–3 раза чаще, чем женщины, предполагаемое соотношение мужчин и женщин составляет от 1,8:1 до 3:1. У пациентов гемохроматозом женского пола симптомы появляются на 10 лет позже, чем у мужчин, в большинстве случаев после менопаузы. У мужчин заболевание обычно проявляется на пятом десятилетии; ювенильный гемохроматоз может появиться в возрасте 10–30 лет [4]. Основные клинические, биохимические и визуальные признаки гемохроматоза представлены в табл. 1.

Клинические проявления гемохроматоза зависят от органа, который более всего поражен, стадии

Таблица 1.

Клинические, биохимические и визуальные признаки гемохроматоза (адаптировано из Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society / D. Girelli, F. Busti, P. Brissot [et al.] // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2022. Vol. 20, № 139. – P. 3018–3029

Ведущий признак
Насыщение трансферрином >45%
S-ферритин >200 µg/л (женщины) или >300 µg/л (мужчины)
Визуализация на МРТ и/или биопсии
Избыточное накопление железа в гепатоцитах (при проведении биопсии)
Отсутствие «преобладающих» приобретенных факторов риска дефицита гепсидина (например, злоупотребление алкоголем) и ятрогенный гемохроматоз (например, регулярные гемотрансфузии)
Отсутствие гематологических признаков первичного нарушения эритроцитов, таких как анемия и/или ретикулоцитоз
Другие признаки и/или синдромы/симптомы
Пигментация кожи, астенический синдром
Повышение аминотрансфераз, гепатомегалия, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома
Боль в суставах, артрит, хондрокальциноз, снижение минеральной плотности костной ткани
Сахарный диабет, гипопаратиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм
Кардиомиопатия, сердечная недостаточность, аритмии

заболевания и определяются степенью перегрузки железом и тяжестью поражения органов. Выделяют 3 стадии заболевания: бессимптомная перегрузка железом, синдром перегрузки железом с ранними проявлениями и синдром перегрузки железом с клинически манифестным поражением органов-мишеней [5]. (рис. 1). Скрининговые исследования продемонстрировали, что первыми симптомами гемохроматоза обычно бывают слабость, быстрая утомляемость, похудание, гиперпигментация (меланодермия) и сухость кожи. Симптомы поражения печени выявляются либо случайно, либо на стадии цирроза печени и его осложнений. На поздних стадиях присоединяются признаки панкреатогенного сахарного диабета с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, сердечной недостаточности и аритмий, поражения гипофиза, надпочечников, гипогонадизм.

Лечение гемохроматоза включает в себя диету с ограничением продуктов, содержащих железо, запрещается прием алкоголя. Первой линией терапии и наиболее доступным методом, способствующим удалению избытка железа из организма, является терапевтические кровопускания (венепункции, флеботомия) с недельными интервалами до развития умеренной анемии (начальная или индукционная фаза), далее интервалы постепенно увеличивают (поддерживающая фаза). Примечательно, что согласно рекомендациям 2022 года Европейской ассоциации по изучению печени [5], пациенты с несложным гемохроматозом, т.е. без значительного повреждения органов, могут рассматриваться в качестве доноров крови во время проведения поддерживающей фазы терапии. Эритроцитозферез является альтернативой терапевтической флеботомии. Если проведение флеботомии невозможно (например, при гемодинамической нестабильности), то показано назначение второй линии терапии, а именно хелаторов железа – лекарственных препаратов, обладающих способностью связывать и выводить из организма избыточное железо.

Первичный билиарный холангит (ПБХ, ранее известный как первичный билиарный цирроз печени) – хроническое аутоиммунное гепатобилиарное заболевание, характеризующееся разрушением междольковых желчных протоков, опосредованным Т-клеточными лимфоцитами [6], возникающее в результате сложных взаимодействий с участием генетически детерминированных, эпигенетических и средовых триггеров. Заболевание с различной скоростью со временем прогрессирует до билиарного цирроза. В настоящее время подтверждено,

что развитие цирроза печени при данной патологии происходит у 50% пациентов, а средняя выживаемость пациентов, получающих урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) без проведения трансплантации, составляет более 20 лет [7].

ПБХ поражает преимущественно женщин, его дебют обычно приходится на вторую половину жизни. Исследователи предполагают, что ПБХ имеет как генетическую предрасположенность, так и негенетическое влияние факторов внешней среды. Распространенность заболевания в 100 раз выше у родственников первой степени родства основного пациента. Считается, что прогрессирование заболевания возникает в результате прямого воздействия факторов окружающей среды и токсинов [8]. Диагноз устанавливается на основании наличия двух из трех представленных критериев: (1) биохимические маркеры холестаза (повышение щелочной фосфатазы и ГГТП); (2) наличие антимиохондриальных антител (АМА)/АМА-М2 или других специфических для ПБХ аутоантител, включая anti-sp100 или anti-gp210, если АМА отрицательный; (3) гистологические доказательства холангита и деструкции междольковых желчных протоков [9, 10]. К предикторы тяжелого течения ПБХ относится начало заболевания до 45 лет, развернутая клиническая картина в момент постановки диагноза и мужской пол. На ранних стадиях клиническими проявлениями ПБХ является усталость, кожный зуд (первые два симптома отмечаются практически у 50% пациентов), дискомфорт в правом верхнем квадранте живота, желтуха. Остеопения выявляется почти у 25% больных ПБХ. Клинические признаки остеопороза – боль в костях, спонтанный перелом тел позвонков и переломы ребер. Реже встречаются переломы длинных костей. Нарушения липидного обмена являются обязательным компонентом патогенеза ПБХ, когда при обструкции или гипоплазии билиарного тракта наблюдается накопление холестерина в сыворотке крови [11].

Терапия первой линии для замедления прогрессирования заболевания и основным препаратом, который используется в лечении ПБХ во всем мире это УДХК (13–15 мг/кг/день). За рубежом в качестве препарата второй линии у пациентов, которые не достигают адекватного клинического (купирование кожного зуда) и биохимического ответа, а также с непереносимостью УДХК, является агонист фарнезоидного X-рецептора обетихолева кислота (5 мг в день, титрованная до 10 мг в день в случае хорошей переносимости) [12].

Демонстрация наблюдения

В качестве демонстрации сочетания приводим собственное наблюдение – клинический случай крайне редкого морфологически верифицированного сочетания у пациента первичного билиарного холангита и гемохроматоза.

Больной К., 46 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение БУЗОО «ОКБ» с жалобами на кожный зуд; желтушность кожного покрова, склер; увеличение живота в размерах; полуоформленный стул

с примесью слизи до 15–20 раз в сутки; снижение аппетита; похудание до 20 кг в течение нескольких лет; боль в поясничном, грудном отделе позвоночника, в проекции реберных дуг; выраженную слабость.

Из анамнеза известно, что считает себя больным с 2011 года, когда появился зуд кожи предплечий, внутренней поверхности бедер. Обращался к дерматологу, исключена патология кожи, рекомендовано дообследование у терапевта, к которому длительный

период времени не обращался. В 2014 г. при обследовании выявлено повышение функциональных проб печени в биохимическом анализе крови – щелочная фосфатаза (ЩФ) 10 норм; АЛТ 3 нормы, АСТ 5 норм, повышение общего холестерина до 8,5 ммоль/л. По данным ЭГДС – эрозии в желудке, бульбит, язвы луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК), рубцово-язвенная деформация ДПК. Проведена трехкомпонентная схема эрадикационной терапии, усиленная препаратами висмута трикалия дицитрата. Летом 2014 г. находился на стационарном лечении в ГБ № 15 им. О.М. Филатова департамента здравоохранения г. Москвы с диагнозом: язвенная болезнь ДПК; гастроэзофагеальная болезнь: эрозивный эзофагит; эрозивный бульбит; хронический эрозивный гастрит. Жировой гепатоз в стадии стеатогепатита; дислипидемия 1 тип по Фредриксону. За период госпитализации отмечается повышение уровня АЛТ с 88 Ед/л до 455 Ед/л; АСТ 154 Ед/л до 476,1 Ед/л; общего билирубина 44,2 мкмоль/л до 71,0 мкмоль/л; уровень ЩФ на момент выписки – 2474 Ед/л. По результатам ЭГДС отмечается рубцевание язвы ДПК. Рекомендован прием УДХК и консультация в МКНЦ им А.С. Логинова. С 29.07.2014 по 01.09.2014 г. находился на стационарном лечении в ГБУЗ МКНЦ ДЗМ (ЦНИИГ), где был установлен диагноз Первичный билиарный цирроз, АМА М2-положительный вариант, класс А (5 баллов) по Чайлд-Пью. MELD 6. Синдром перегрузки железом. За период госпитализации проведена пункционная биопсия печени, получена гистологическая картина негнойного деструктивного холангита и дуктулопатии, характерная для 1–2 стадии первичного билиарного цирроза; выраженный гемосидероз печени. Пациент консультирован гематологом, рекомендовано генетическое исследование на гемохроматоз, исследование гепсидина, проведение хелатотерапии. Выписан с улучшением (уменьшился кожный зуд, уменьшение явлений холестаза). Рекомендовано наблюдение гепатолога, гастроэнтеролога, прием УДХК по 1250 мг в сутки длительно.

30.11.2014 г. проведено исследование образца ДНК с целью поиска двух наиболее частых нуклеотидных замен: H63D (с.187 C>G) и C282Y гена HFE, которые в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии ответственны за наследственный гемохроматоз. Выявлена замена C282Y (с.845 G>A) в гомозиготном состоянии. Диагноз «гемохроматоз» подтвержден молекулярно-генетическим методом.

03.12.2014 г. консультирован гепатологом. На фоне приема УДХК отмечалась положительная лабораторная динамика (ЩФ снизилась с 7 норм до 3,5 норм; общий билирубин с 77 мкмоль/л до 25 мкмоль/л; общий холестерин с 9,5 мкмоль/л до 7 мкмоль/л), жалобы на кожный зуд сохранялись. Рекомендован сертралин 50 мг в сутки; консультация гематолога. 03.12.2024 г. консультирован гематологом; уровень сывороточного железа и показатели общего анализа крови в пределах нормы; селезенка не пальпируется. Рекомендовано наблюдение.

В апреле 2015 г. при подъеме дивана не удержал его, ударился грудью об данный предмет мебели, появилась боль в верхней трети грудной клетки и далее ее деформация. За медицинской помощью не обращался.

На фоне проводимой терапии УДХК с сентября 2014 г. по апрель 2015 г. – кожный зуд уменьшился, лабораторные проявления холестаза снизились, однако, сохранялся умеренно выраженный синдром цитолиза. Гематологом по месту жительства проводилось лечение витамином B12, фолиевой кислотой. Уровень сывороточного железа в динамике (без уточнения даты забора анализа) 41–20,2–44 мкмоль/л. Рекомендована госпитализация в отделение гепатологии в ГБУЗ МКНЦ ДЗМ (ЦНИИГ) с целью подтверждения синдрома перекреста с аутоиммунным гепатитом и решения вопроса о назначении глюкокортикостероидов.

С 24.04.2015 г. находился на лечении в отделении гепатологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ (ЦНИИГ) с диагнозом: Первичный билиарный холангит, АМА М2-положительный вариант, класс А (5 баллов) по Чайлд-Пью. MELD 6. Первичный гемохроматоз. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в стадии эрозивного эзофагита. ГПОД. Хронический гастрит с наличием хронических эрозий в стадии ремиссии. Язвенная болезнь желудка и луковицы ДПК, ремиссия. Перелом n/3 грудины. За период госпитализации пациент консультирован гематологом, рекомендовано кровопускание по 500 мл до достижения уровня гемоглобина 130 г/л и нормализации уровня ферритина хелаторы железа при неэффективности или противопоказаниях к кровопусканию; обследование ближайших родственников. Выписан 15.05.2015 г. с улучшением, за период госпитализации уменьшился кожный зуд, явления астенизации; снизились показатели холестаза (ЩФ с 6 норм до 4; ГГТ до 10 норм). Рекомендовано продолжить прием УДХК, наблюдение гематолога, гепатолога, гастроэнтеролога, контроль лабораторных показателей.

С 2017 г. самостоятельно прекратил прием УДХК, у гастроэнтеролога, гепатолога, гематолога, терапевта 4 года не наблюдался. Кожный зуд сохранялся.

Отмечает выраженное ухудшение состояния с 2021 г., когда впервые появились нарушения стула – диарея до 2–3 раз в сутки, самостоятельно принимал активированный уголь без значимого клинического эффекта, за медицинской помощью не обращался. С 2022 г. отмечает появление ксантелазм в параорбитальной области.

В течение последнего года беспокоит кожный зуд; изменение окраски кожного покрова – появилась желтуха с серовато-дымчатым оттенком; увеличение живота в размерах; полуоформленный стул до 15–20 раз в сутки, иногда с примесью слизи, без крови; повышенная утомляемость; боль в поясничном и грудном отделе позвоночника, в проекции реберных дуг; «хруст» ребер при движениях; наличие плотного образования в области грудины; общая слабость. В феврале 2024 г. обратился к участковому терапевту, назначено дообследование. В биохимическом анализе крови от 15.02.2024 г. – АЛТ 94 Ед/л; АСТ 301 Ед/л; ЩФ 818 Ед/л; ГГТ 302 Ед/л; кальций 2,09 ммоль/л; общий билирубин 340 мкмоль/л; сывороточное железо 30 нмоль/л; СРБ 37 мг/л. Госпитализирован в отделение гастроэнтерологии БУЗОО «ОКБ». При осмотре: желтуха с серовато-дымчатым оттенком, склеры иктеричные, ксантелазмы на верхних и нижних веках, телеангиоэктазии на передней поверхности

грудной клетки, деформация грудины. Край печени выступает на 11 см из-под реберной дуги, заострен, плотный, бугристый при пальпации; пальпируется нижний полюс селезенки, выступает на 4 см из-под левой реберной дуги (рис. 2–6).

При поступлении на себя обращали внимание – тромбоцитопения, увеличение СОЭ в клиническом анализе крови; повышение общего билирубина до 18 норм, АЛТ до 3 норм, АСТ до 8 норм, ЩФ до 7 норм, ГГТ до 6 норм, СРБ до 9 норм в биохимическом анализе крови; резко положительные желчные пигменты, невыраженная лейкоцитурия (до 6 клеток в поле зрения). При дообследовании по результатам МСКТ органов брюшной полости – признаки гепатоспленомегалии (объем селезенки увеличен в 3 раза), небольшого асцита с диффузным изменением сигнала от паренхимы печени за счет скопления железа, признаками цирроза печени, портальной гипертензии. По данным ЭГДС обращает на себя внимание варикозное расширение вен пищевода IА степени. По эхокардиографии – дилатация левого предсердия, недостаточность митрального клапана до умеренно выраженной. При лабораторном исследовании уровень меди в сыворотке крови увеличен до 1,5 норм, уровень церулоплазмينا – 0,415 ед. Выполнено МРТ органов брюшной полости – признаки гепатоспленомегалии (объем селезенки увеличен в 3 раза), небольшого асцита с диффузным изменением сигнала от паренхимы печени за счет скопления железа, признаками цирроза печени, портальной гипертензии (рис. 7, 8).

На стационарном этапе проведено лечение в объеме – гепатотропные препараты, ингибиторы протонной помпы, ферменты, антибактериальная терапия (ципрофлоксацин), диуретики, спазмолитики, инфузионная терапия, флеботомия № 1, плазмаферез № 2. На момент выписки – нормализовался уровень СОЭ; снизился уровень АСТ до 6 норм, ЩФ до 3,5 норм, СРБ до 5 норм.

Пациент выписан с клинико-лабораторным улучшением, с рекомендациями по наблюдению каждые

3–6 месяцев с обязательным исследованием биохимических маркеров холестаза, общего анализа крови, железа сыворотки крови, ферритина и трансферрина; по соблюдению диеты с ограничением продуктов, содержащих железо и жир, рекомендуемая энергетическая ценность рациона 30–40 ккал/кг массы тела, при количестве белка 20–30 г в сутки, по полному исключению алкоголя; по проведению в условиях Центральной районной больницы терапевтических кровопусканий с недельными интервалами до развития умеренной анемии; по продолжению приема УДХК (из расчета на килограммы массы тела); витамина D 1000 МЕ в сутки и 1000 мг кальция; по исследованию уровня витамина А в сыворотке крови. Учитывая, что пациент является кандидатом для проведения трансплантации печени, его документы направлены в центр трансплантологии с диагнозом:

Основное заболевание: цирроз печени в исходе первичного билиарного холангита, первичного гемохроматоза, активный, стадия паренхиматозной декомпенсации. Класс С по Чайлд-Пью. MELD 21. Портальная гипертензия: асцит, коррегируемый медикаментозно, спленомегалия. ВРВП 1 ст., снижение скорости кровотока в портальной и селезеночной венах.

Осложнения основного заболевания: гиперспленизм (тромбоцитопения). Коагулопатия на фоне дефицита К-зависимых факторов свертывания. Остеопороз, осложненный патологическими переломами. Перелом нижней трети грудины (по анамнезу). Биклоновая гаммапатия (IgG, IgM).

Сопутствующие заболевания: хронический панкреатит, токсико-метаболический, билиарный. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. ГЭРБ: неэрозный эзофагит. Хронический дуоденит, обострение. Язвенная болезнь ДПК, ремиссия. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Метаболическая кардиомиопатия. Дилатация левого предсердия. Недостаточность митрального клапана умеренно выраженная.

Обсуждение

Сочетанное течение гемохроматоза и ПБХ не нашло ранее своего отражения в отечественной литературе, однако, Hultcrantz R. с соавторами, еще в 1989 году была предположена взаимосвязь нарушения экскреции железа и ферритина желчью при идиопатическом гемохроматозе. Авторами было предположено, что при гемохроматозе первично увеличивается концентрация железа в желчи, а не в печени, что с течением времени может приводить к развитию воспалительного процесса в желчных протоках с накоплением железа не только в паренхиме печени, но и в желчи. Экспериментально исследователи подтвердили, что увеличение концентрации железа в желчи не было пропорционально увеличению нагрузки железа в печени. Тот факт, что запасы железа в желчи нормализуются, когда избыток печени истощается в результате венесекции, убедительно доказывает, что ограниченная способность экскреции железа с желчью не является первичным дефектом при гемохроматозе, и биларный холангит не является

следствием гемохроматоза [13]. Возвращаясь к представленному нами случаю, следует обратить внимание на то, что пациент самостоятельно отменил назначенную патогенетическую терапию, в частности прием УДХК, которая обеспечивала защиту холангиоцитов от токсического воздействия гидрофобных жирных кислот, железа и ферритина [14]. Без адекватного лечения ПБХ имеет прогрессирующее течение, приводящее к циррозу печени и всем его осложнениям. Базовыми факторами риска прогрессирования заболевания, ассоциированного с повышенным риском смерти, являются показатели ЩФ и билирубина, мужской пол, диагностика в возрасте моложе 45 лет [15].

С другой стороны, печень – основное депо железа, которое при перегрузке реагирует в первую очередь, поскольку железо – мощный эндогенный индуктор свободно радикального окисления, приводящего к разрушению клеточных мембран и гибели клеток, что в исходе становится причиной цирроза печени.

У пациента К. классическая форма гемохроматоза, сопровождаемая грифельной пигментацией кожного покрова и циррозом печени. Сахарный диабет на момент госпитализации не был установлен, помимо прочего пациенту рекомендовано наблюдение и исследование гликированного гемоглобина в динамике. Интенсивность специфической окраски кожи от бледно-серого до бронзово-коричневого цвета варьирует в зависимости от давности заболевания. Наиболее выражено окрашивается кожа лица, шеи, верхних конечностей, подмышечных впадин, гениталий. Также стоит отметить, что пациент К. – мужчина репродуктивного возраста, который в силу неясных обстоятельств не имеет детей и не живет регулярной половой жизнью. Можно предположить, что имеет место эректильная дисфункция, как следствие нарушения работы половых желез на фоне гемохроматоза.

Ввиду самостоятельной отмены назначенного лечения, пациент поступил в гастроэнтерологическое отделение БУЗОО «ОКБ» в финальной стадии развития ПБХ и гемохроматоза, с синдромом перегрузки железом и поражением органов-мишеней, остеопорозом и патологическими переломами

костей. Многократный неоформленный стул может быть следствием как нарушения секреции желчи со снижением поступления желчных кислот в просвет кишечника, так и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. У пациента имеется асцит и портальная гипертензия, что свидетельствует также о терминальной стадии цирроза печени. Предложенная схема наблюдения и постоянно проводящаяся адекватная терапия, вероятно, позволит замедлить процесс прогрессирования фиброза.

На фоне проводимого лечения удалось достигнуть положительной лабораторной динамики, однако, прогноз при сочетании гемохроматоза и первичного билиарного холангита остается крайне сомнительным. Пятилетняя выживаемость пациентов с гемохроматозом без системного лечения составляет не более 18%, на фоне терапии до 93%, десятилетняя без лечения – до 6%, на фоне терапии до 77%. Стоит отметить, что риск развития гепатоцеллюлярного рака у данной категории пациентов в 200 раз выше, чем в среднем по популяции, не коррелирует ни со степенью поражения печени, ни с эффективностью проводимого лечения [16]. При симптомном течении ПБХ средняя выживаемость составляет до 10 лет [14].

Литература | References

- Porter J.L., Rawla P. Hemochromatosis. [Updated 2024 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430862/>.
- Brissot P., Brissot E. What's Important and New in Hemochromatosis?. *Clin Hematol Int*. 2020;2(4):143–148. doi: 10.2991/chi.k.200726.001.
- Girelli D., Busti F., Brissot P. et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood*. 2022;139(20):3018–3029. doi: 10.1182/blood.2021011338.
- Yun S., Vincelette N.D. Update on iron metabolism and molecular perspective of common genetic and acquired disorder, hemochromatosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;95(1):12–25. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.02.006
- Zoller H., Schaefer B., Vanclouster A. et al. EASL clinical practice guidelines on haemochromatosis. *Journal of Hepatology*. 2022; 77(2):479–502. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.033.
- Gulamhusein A.F., Hirschfield G.M. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(2):93–110. doi: 10.1038/s41575-019-0226-7.
- Cheung A.C., Montano-Loza A., Swain M. et al. Time to make the change from 'primary biliary cirrhosis' to 'primary biliary cholangitis'. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(6):293. doi: 10.1155/2015/764684.
- Tanaka A., Leung P.S.C., Gershwin M.E. Pathogen infections and primary biliary cholangitis. *Clin Exp Immunol*. 2019;195(1):25–34. doi: 10.1111/cei.13198.
- Bakulin I.G., Skazyvaeva E.V., Skazyvaeva M.I. [Primary biliary cholangitis: modern concepts of diagnosis and treatment]. *Opinion Leader*. 2020;9 (38):48–54. (in Russ.)
Бакулин И.Г., Сказываева Е.В., Сказываева М.И. Первичный билиарный холангит: современные представления о диагностике и лечении // Opinion Leader. – 2020. – № 9 (38). – С. 48–54.
- You H., Duan W., Li S. et al. Guidelines on the Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis (2021). *J Clin Transl Hepatol*. 2023;11(3):736–746. doi: 10.14218/JCTH.2022.00347.
- Hirschfield G.M., Dyson J.K., Alexander G.J.M. et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018;67(9):1568–1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259.
- Onofrio F.Q., Hirschfield G.M., Gulamhusein A.F. A Practical Review of Primary Biliary Cholangitis for the Gastroenterologist. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15(3):145–154.
- Hultcrantz R., Angelin B., Björn-Rasmussen E. et al. Biliary excretion of iron and ferritin in idiopathic hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1989;96(6):1539–1545. doi: 10.1016/0016-5085(89)90524-6
- Vinnitskaya E.V., Absandze K.G., Arkhipova E.V., Ivanov A.N., Sbikina E.S., Sandler Yu.G. Primary Biliary Cholangitis and Ursodeoxycholic Acid: Therapy Progress and Challenges. *Doctor.Ru*. 2019; 3(158): 33–39. (in Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-33-39.
Винницкая Е.В., Абсандзе К.Г., Архипова Е.В. и соавт. Первичный билиарный холангит в эпоху урсодезоксихолевой кислоты: достижения и проблемы терапии. *Doctor.Ru*. 2019; 3(158): 33–39. doi: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-33-39.
- Levy C., Manns M., Hirschfield G. New Treatment Paradigms in Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(8):2076–2087. doi: 10.1016/j.cgh.2023.02.005.
- Skvortsov V.V., Gorbach A.N. Changes in the Liver with Hemochromatosis: Symptoms and Diagnostics. *Effective pharmacotherapy*. 2020;16(1):74–78. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-1-74-78.
Скворцов В.В., Горбач А.Н. Поражения печени при гемохроматозе: клинические проявления и диагностика. Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 74–78. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-1-74-78.

К статье

Сочетание гемохроматоза и первичного билиарного холангита (стр. 217–222)

To article

Combination of hemochromatosis and primary biliary cholangitis (p. 217–222)

Рисунок 1.

Клинические проявления гемохроматоза (адаптировано из EASL clinical practice guidelines on haemochromatosis / H. Zoller, B. Schaefer, A. Vanclooster [et al.] // Journal of Hepatology. – 2022. Vol. 2, № 77, P. 479–502)

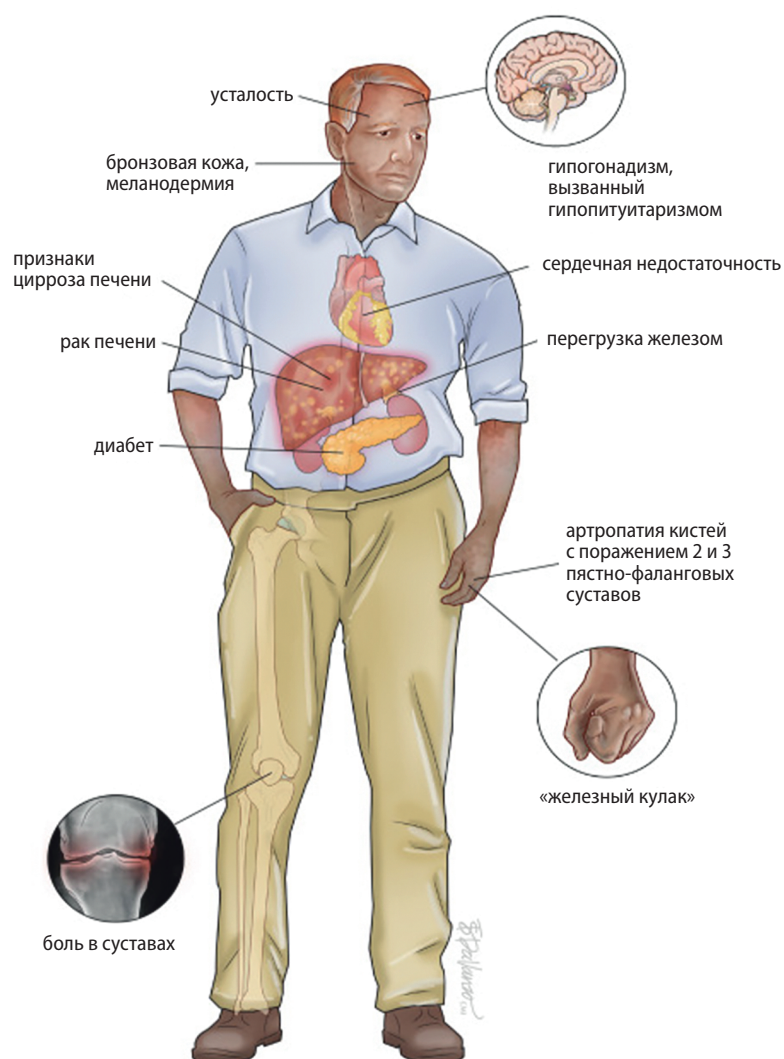


Рисунок 2.

Пациент с гемохроматозом.

Рисунок 3.

Деформированная грудная клетка после травматического повреждения у пациента с гемохроматозом и первичным билиарным холангитом.



Рисунок 4.

Увеличение печени при определении размеров по М.Г. Курлову по правой срединно-ключичной линии у пациента с гемохроматозом и первичным билиарным холангитом.



Рисунок 5.

Увеличение размеров селезенки у пациента с гемохроматозом и первичным билиарным холангитом.



Рисунок 6.

Ксантелазмы в периорбитальной области и желтушность склер у пациента с гемохроматозом и первичным билиарным холангитом.



Рисунок 7.

На T2-взвешенных изображениях в коронарной и аксиальной проекциях пациента К, 1977 г.р. выраженное диффузное снижение интенсивности сигнала от печени, обусловленное избыточным содержанием железа на фоне увеличенной печени. Отмечается гипертрофия хвостатой доли печени, выраженная спленомегалия.



Рисунок 8.

На аксиальных КТ в портальную фазу определяется гепатоспленомегалия, признаки портальной гипертензии (широкая портальная вена, порто-кавальные анастомозы), небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости

