

Первичный (наследственный) гемохроматоз

Я. С. Циммерман

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Ключевые слова: обмен железа, формы гемохроматоза, этиология и патогенез, клиника, лечение

В медицине много пробелов, а патологические процессы протекают столь скрыто, что их не всегда можно обнаружить даже современными методами исследования...

Некоторые тяжелые заболевания вначале не дают симптомов.

Гуго Глязер (1881–1976)

Дефиниция. Общепринятого определения первичного (наследственного) гемохроматоза не существует. Приведем два наиболее точных, по нашему мнению, определения этой болезни.

Наследственный гемохроматоз — это моноаллельное аутосомно-рецессивное, генетически обусловленное заболевание, ведущее к избыточному всасыванию в желудочно-кишечном тракте железа и перегрузке им клеток внутренних органов с изменением их структуры и нарушением функций [2].

Наследственный (первичный) гемохроматоз — это HLA-ассоциированное заболевание генетической природы с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное дефектом *HFE*-гена, которое приводит к повышенному всасыванию железа в пищеварительном тракте с первичным его отложением в печени, а затем и в других внутренних органах с изменением их структуры и нарушением функций [7].

Терминология. Впервые описание этой болезни было представлено французскими врачами С. Е. Grosier (1848–1919) — в 1871 году (*Bull. Soc. Anat. Paris*, 1871), а также V. C. Hanot (1844–1893) и А. М. Е. Chauffard (1855–1932) — в 1882 году (*Rev. Med.*, 1882; 2: 385–403), и первоначально она именовалась болезнью (синдромом) Труазье — Ано — Шоффара [19].

Термин «гемохроматоз» (*hemochromatosis*) был предложен F. D. Recklinghausen в 1889 году (*Berlin. Klin. Wschr.*, 1889; 21: 857–872) [4]. В 1935 году J. H. Sheldon установил наличие генетических отклонений в метаболизме железа при этом заболевании, а в 1964 году R. G. MacDonald подтвердил генетическую природу первичного (наследственного) гемохроматоза [4, 10].

В процессе изучения гемохроматоза было выделено 3 формы этого заболевания:

1) первичная (классическая), генетически обусловленная, — наследственный гемохроматоз, при котором железо проникает в клетки паренхиматозных органов (печень, поджелудочная железа и др.), вызывая их поражение;

2) вторичный (приобретенный) синдром перегрузки железом (сидероз): талассемии; сидеробластные анемии, характеризующиеся неэффективным гемопоэзом, а также хронические гемолитические анемии; многократные гемотрансфузии; хронический гемодиализ (гемосидероз), при котором железо накапливается преимущественно в клетках ретикулоэндотелиальной системы — фагоцитирующих макрофагах;

3) редкие формы синдрома перегрузки железом: неонатальный гемохроматоз; ацерулоплазминемия; наследственная атрансферринемия [10].

В статье обсуждается только первичная (наследственная, классическая) форма гемохроматоза.

Синонимы. В разное время эту болезнь именовали бронзовым диабетом, пигментным циррозом печени (*cirrhosis pigmentosa*), идиопатическим гемохроматозом, диабетическим пигментным циррозом печени и др. Однако утвердился и используется в основном термин «первичный (наследственный) гемохроматоз» (*primary hereditary hemochromatosis*).

Распространенность. Первичный (наследственный) гемохроматоз — это весьма распространенное заболевание. Его частота варьирует в пределах 1,5–5,9 на 1000 населения, что соответствует 1 случаю на 200–500 человек (0,3–0,5% в популяции). А частота патологического гена (*HFE*) еще выше — 1:8–10 [2, 5, 6, 8, 29]. Более значительное распространение первичного (наследственного) гемохроматоза отмечено в странах Северной Европы, реже — в Англии и странах Центральной и Южной Европы. В США этой болезнью страдает 0,01–0,1% населения страны. Мужчины болеют в 10 раз чаще, чем женщины, причем клиническая манифестация болезни наблюдается у мужчин в возрасте 40–50 лет, а у женщин несколько позже — обычно уже в периоде менопаузы, в связи с тем, что женщины ежемесячно теряют железо с менструациями. Позднее начало болезни объясняется тем, что железо накапливается в организме больных постепенно — в течение нескольких десятилетий, пока не достигнет критического уровня.

Обмен железа в организме здоровых людей.

В организме здорового взрослого человека содержится 4–5 г железа, причем большая его часть (более 50%) находится в гемоглобине эритроцитов (1700–2000 мг), 15% — в мышечной ткани — в миоглобине (железо, не включенное в гем). В плазме крови содержится более 20 мг железа, в том числе в виде свободно циркулирующего — более 7 мг. Захват железа модулирует белок *HFE*. Железо находится в составе *трансферрина*, который синтезируется в печени и является плазменным белком, насыщаясь железом на 30–35%. Внутри клетки железо поступает за счет эндоцитоза с помощью переносчика двухвалентных металлов — *DMT-1*, создавая общий пул негеминового и геминового железа; часть железа при участии другого переносчика — *ферропортина* (*ferroportin*) выводится из клеток, окисляется и в связанном с *трансферрином* виде поступает через кровяное русло в органы и ткани. *Трансферрин* — главный транспортер железа в организме человека. Он насыщается железом и после передачи железа в клетки того или иного органа возвращается в общий кровоток. В клетках железо депонируется в комплексе с *ферритином*, который синтезируется макрофагами. В норме в составе *ферритина* железо депонируется в количестве 12–200 мкг/л (20–25% железа, это запасное железо). В физиологических условиях чем выше содержание железа в *трансферрине* (в сыворотке крови), тем меньше его всасывается в тонкой кишке [3, 6, 18]. В составе *трансферрина* находится 4 мг железа. 35% железа (примерно 500 мг) депонируется в печени, селезенке и костном мозге. Минимальное количество железа входит в состав некоторых ферментов (цитохромы, каталаза).

В течение суток человек теряет с калом 0,7–1,0 мг железа. Женщины при менструации теряют дополнительно еще 1,5–2,0 мг железа ежемесячно. Незначительная часть железа выводится с мочой и через кожные покровы. При разрушении эритроцитов, отживших свой срок, реутилизируется (используется повторно) до 97% железа.

При нормальном питании ежедневно в организм поступает 10–20 мг железа, но усваивается в тонкой кишке только 1–2 мг (10%).

При первичном (наследственном) гемохроматозе адсорбируется повышенное количество железа, которое откладывается в печени и других органах (поджелудочной железе, сердце и др.), а также в ретикулоэндотелиальной системе (в звездчатых клетках — клетках Ито) в виде пигмента — *гемосидерина*, обладающего коричнево-желтоватой окраской и имеющего зернистое строение. В норме его нет. В печени *гемосидерин* располагается в перипортальной зоне печеночных долек — в лизосомах гепатоцитов и определяется реакцией Перлса (*Perls*) [4, 8, 10, 18].

У мужчин, болеющих первичным (наследственным) гемохроматозом, в результате избыточного всасывания железа к 50-летнему возрасту накапливается до 20 мг железа в печени и других органах и тканях, вызывая повреждение их структуры и нарастающие функциональные расстройства [3].

Этиология и патогенез. Этиология первичного (наследственного) гемохроматоза неизвестна. В основе его патогенеза лежит *патологический ген HFE*, выявленный при молекулярно-генетических исследованиях, который кодирует структуру протеина, идентичного или близкого по строению молекуле (или комплексу) *MHC* (*major histocompatibility complex*) класса 1 [16, 18]. В гене *HFE* обнаружены мутации *C282Y* и *H63D* в различных комбинациях [2, 22, 30]. В норме белок *HFE* модулирует захват железа, связанного с *трансферрином*, а при мутации *C282Y* нарушается захват железа клетками кишечных крипт.

Большинство больных (85–90%) являются гомозиготами по мутантному гену *C282Y*, в котором цистеин замещен тирозином в положении 282, а 10–15% — смешанными гетерозиготами: *C282Y/H63D*.

В то время как все гомозиготные дети заболевают первичным (наследственным) гемохроматозом, у гетерозиготных детей, почти как правило, манифестные формы заболевания не развиваются. Установлена неполная пенетрантность гена гемохроматоза — до 60%.

Если отец и мать являются гетерозиготами — носителями дефектного гена *HFE*, то вероятность появления гомозиготных детей, имеющих дефектный ген *HFE*, составляет 1:4, в то время как гетерозиготных детей — 1:2 [3].

Мутантный ген *C282Y* связывается с 2-макроглобулином (*2m*) недостаточно прочно, что снижает экспрессию *HFE-2m* на плазматической мембране. В то же время мутантный ген *H63D* на этот процесс влияния не оказывает.

Ген *HFE* вырабатывается во всех тканях организма, кроме головного мозга, прежде всего в глубоких криптах двенадцатиперстной кишки [25, 30]. Ген *HFE* — это белок, который взаимодействует с рецептором *трансферрина* — *TfR*, а ассоциация гена *HFE* с *TfR* снижает сродство этого рецептора к *трансферрину*, который обеспечивает транспортировку железа в организме человека.

Мутация *C282Y* гена *HFE* лишает его способности связываться с рецептором *TfR*, причем в значительно большей степени, чем мутация *H63D*. Это происходит потому, что мутация *C282Y* вызывает разрыв дисульфидной связи (мостика) в альфа-3 домене, нарушая процесс связывания мутантного гена с рецептором *TfR* [23]. В то время как у здоровых людей ген *HFE* модулирует захват железа, связанного с *трансферрином*, при мутации *C282Y* захват железа, опосредованный рецептором *TfR*, нарушается. При этом возникает ложный сигнал о якобы низком содержании железа в сыворотке крови, что приводит к увеличению абсорбции железа в кишечнике в 2–3 раза [2, 5, 8]. А избыточное всасывание железа, в свою очередь, приводит к значительному повышению насыщения *трансферрина* железом (до 100%), нарастанию количества сывороточного железа и его отложению в органах-мишенях (печень, поджелудочная железа, сердце и др.). Железо действует как токсин, усиливая процессы перекисного окисления липидов за счет стимуляции реакции свободнорадикального окисления.

Установлена тесная связь первичного (наследственного) гемохроматоза с антигенами главного комплекса гистосовместимости — HLA (human leucocyte antigen) — с гаплотипами A3, B14 и (в меньшей степени) B17 (иммуногенетический фактор). В 1978 году было выяснено (N. Simon, M. Bourel), что ген *HFE*, контролирующий содержание железа в организме человека, расположен на коротком плече 6-й хромосомы [2–4, 6, 8, 24]. Наличие двух гаплотипов HLA у пробанда указывает на высокую степень риска заболевания у сибсов, но не у потомства [4, 24].

Клиника. Несмотря на наследственный характер заболевания, клиническая симптоматика первичного гемохроматоза развивается уже в зрелом возрасте — после 50 лет, поскольку требуются многие годы повышенного всасывания железа и его избыточного отложения в органах и тканях, чтобы вызвать их повреждение и нарушение функций [6].

В развитии первичного (наследственного) гемохроматоза принято различать 4 стадии.

Латентную (скрытую) стадию, когда имеется генетический дефект, но еще не развился синдром перегрузки железом.

Бессимптомную стадию, при которой отсутствуют клинические проявления болезни, но лабораторные показатели свидетельствуют о наличии синдрома перегрузки железом.

Малосимптомную стадию, когда появляются признаки астенического синдрома (общая слабость, недомогание, апатия и др.), но отсутствуют клинические симптомы, указывающие на поражение различных органов.

Клинически манифестную стадию, проявляющуюся как общими признаками астенического синдрома, так и симптоматикой, отражающей поражение различных органов (печень, поджелудочная железа, сердце и др.) [1, 2, 4, 8, 18].

Для первичного (наследственного) гемохроматоза характерна системность поражения с вовлечением в патологический процесс многих органов и тканей.

Большинство исследователей этого заболевания указывают на «триаду» признаков, наиболее характерных для его клинических проявлений: наличие 1) цирроза печени, 2) сахарного диабета 2-го типа и 3) гиперпигментации кожных покровов [1, 3, 6, 8, 18].

Еще в 1951 году L. Neilmeyer et al. впервые представили данные о частоте поражения различных органов при первичном (наследственном) гемохроматозе: 1) увеличение размеров печени (гепатомегалия) — в 100% случаев; 2) гиперпигментация кожных покровов — 96%; 3) клинически выраженный сахарный диабет 2-го типа — 64%; 4) поражения сердца — 86%; 5) поражения эндокринных желез — 37% [17].

В последнее время указывают на несколько иную частоту вовлечения в патологический процесс различных органов: 1) печень (гепатомегалия, цирроз печени) — 95–100%; 2) гиперпигментация кожи и (редко) слизистых оболочек — 55–90%; 3) сахарный диабет 2-го типа — 80%; 4) спленоmegалия — 25–50%;

5) поражения сердца — 75%; 6) поражения эндокринных желез — 30–35% [2, 4].

В развернутой (IV) стадии болезни клиническая картина первичного (наследственного) гемохроматоза складывается из следующих клинических проявлений.

Синдром астении: общая слабость, быстрая утомляемость, апатия, похудение (60%) [4].

Кожные покровы: гиперпигментация кожи, приобретающей золотисто-коричневый (бронзовый) или серовато-синюшный (дымчатый) цвет с преимущественным накоплением пигмента на коже лица, конечностей (особенно кистей рук), половых органов за счет отложения гемосидерина и гемофусцина; отмечается сухость кожи и ее атрофические изменения, выпадение волос.

Печень: гепатомегалия, плотная консистенция, поверхность чаще гладкая, реже — бугристая; умеренная болезненность при пальпации; в терминальной стадии — метаболический цирроз печени с признаками портальной гипертензии, с асцитом, редко — с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка; гепатоцеллюлярная недостаточность; повышен риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (у 30% больных на стадии цирроза печени); диспротеинемия; умеренные признаки цитолита и холестаза.

Эндокринные железы: дисфункция гипофиза, щитовидной железы, надпочечников; гипогенитализм (импотенция), атрофия яичек у мужчин, дис- и аменорея и бесплодие — у женщин; гипокортицизм (снижение функции коры надпочечников, протекающее с артериальной гипотензией, резкой общей слабостью и т. п.); у небольшой части больных — гипотиреоз.

Сахарный диабет 2-го типа, часто инсулинозависимый, изредка — инсулинорезистентный; возможно осложненное течение (ацидоз, кома).

Сердце: увеличение его размеров (кардиомегалия); кардиомиопатия, протекающая с поражением проводящей системы сердца, аритмией и правожелудочковой (застойной) недостаточностью.

Суставы: артропатии, сопровождающиеся артралгией (у 20–25%); хондрокальциноз крупных суставов (у 30–35%), остеопороз.

Психоневрологические расстройства: различные психоневрологические нарушения.

У части больных возможно возникновение нелокализованных абдоминальных болей.

Течение первичного (наследственного) гемохроматоза — медленно, но неуклонно прогрессирующее.

Причиной летального исхода чаще всего является развитие гепатоцеллюлярной карциномы (в 25–35% случаев). При перегрузке печеночной ткани железом на фоне сформировавшегося цирроза печени риск развития гепатоцеллюлярной карциномы возрастает в 200 раз (!) по сравнению с популяцией здоровых людей [3].

Кроме того, установлено, что при первичном (наследственном) гемохроматозе часто определяется наличие вирусных гепатитов В и С (отмечено присутствие в печени HBsAg), течение которых

сопровождается иммунодефицитом, особенно на фоне избыточного накопления железа в печеночной ткани, что тоже может способствовать развитию гепатоцеллюлярной карциномы [21].

Ш. Шерлок и Дж. Дули разработали *клинико-патогенетическую классификацию* первичного (наследственного) гемохроматоза, которая предусматривает выделение четырех его типов.

Тип HFE1 (классическая форма); для него характерно наличие триады типичных признаков болезни (см. выше), которые часто сочетаются с поражением сердца и эндокринных желез на фоне повышенных показателей обмена железа.

Тип HFE2 (ювенильная форма), которая наследуется по аутосомно-рецессивному типу, диагностируется в молодом возрасте, проявляется упорным абдоминальным болевым синдромом, отставанием в физическом и половом развитии; признаками поражения миокарда с нарушениями ритма и проводимости (встречается крайне редко).

Тип HFE3: клинически трудно отличим от классической формы болезни; наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Тип HFE4 (аутосомно-доминантный гемохроматоз); при этой форме заболевания железо откладывается преимущественно в ретикулоэндотелиальной системе (в клетках Купфера), поражается главным образом печень [8].

Диагностика. В диагностике первичного (наследственного) гемохроматоза используют клинические данные, изложенные выше, с учетом множественности вовлеченных в патологический процесс органов и тканей, прежде всего «триады» характерных поражений (цирроз печени; сахарный диабет 2-го типа; гиперпигментация кожных покровов) [1, 4, 8, 18]. Кроме того, нужно изучить семейный анамнез и выяснить, нет ли аналогичного заболевания у кровных родственников 1-й степени родства.

Лабораторная диагностика имеет весьма важное, подчас решающее значение в установлении клинического диагноза.

Для подтверждения диагноза первичного (наследственного) гемохроматоза используют:

1) определение концентрации железа в сыворотке крови — она должна превышать 200 мкг/дл (при норме 50–150 мкг/дл), но этот диагностический метод нельзя признать надежным;

2) определение железосвязывающей способности трансферрина (Тf) — его насыщения железом (определяют после 12-часового голодания): она, как правило, выше 62% и является важным доказательством правильности диагноза;

3) определение концентрации ферритина (острофазового белка) в сыворотке крови: она превышает 300 мкг/л; чувствительность метода составляет 94%, а специфичность — 89%;

4) гистологическое изучение биоптатов печени с использованием специальной окраски на присутствие железа в гепатоцитах и эпителии желчных протоков (при вторичных формах перегрузки организма железом оно накапливается преимущественно в клетках ретикулоэндотелиальной системы, а не в печени);

5) количественное определение железа в биоптатах печени (с помощью спектрофотометра): подтверждает диагноз увеличение его количества до 1000 мкг/100 г сухой массы (у здоровых людей 50–100 мкг/100 г сухой массы);

6) определение (расчет) индекса железа в печени путем деления показателя концентрации (количества) железа, выявленного в биоптатах печени (в мкг/100 г сухой массы), на возраст больного (в годах) — у больных первичным (наследственным) гемохроматозом этот индекс больше 2,0, а при других заболеваниях — меньше 1,6;

7) морфологическое изучение биоптатов печени, выявляющее наличие крупноузлового цирроза печени и нерезко выраженного фиброза портальных зон с отложением железа в перипортальных гепатоцитах и (в меньшей степени) в клетках Купфера;

8) определение гаплотипов HLA — A3 и B14, характерных для первичного (наследственного) гемохроматоза: хотя эти исследования не имеют диагностического значения, они позволяют установить степень риска развития заболевания у кровных родственников 1-й степени родства [1–4, 8, 12, 13, 15, 20, 26, 28];

9) в последнее время для диагностики первичного (наследственного) гемохроматоза используют метод генетического тестирования на наличие мутаций C282Y и H63D гена HFE. В случае если обследуемый является гомозиготным носителем мутантного гена C282Y или смешанным гетерозиготным носителем C282Y/H63D, то диагноз заболевания можно считать установленным [6].

Кроме того, отмечается умеренное повышение активности ферментов цитолиза (аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы), гипергликемия и глюкозурия, порфиринемия.

Инструментальные методы диагностики менее информативны. С помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии можно определить повышенную плотность ткани печени. Кроме того, можно установить (или заподозрить) развитие гепатоцеллюлярной карциномы.

В дифференциальной диагностике необходимо отграничить первичный (наследственный) гемохроматоз от цирроза печени иной этиологии (вирусной, алкогольной и др.), синдрома Банти (гепатолиенального фиброза печени), болезни Аддисона (недостаточность коры надпочечников, часто именуемая «бронзовой болезнью»), поздней кожной порфирии и др.

Лечение. *Лечебное питание* предусматривает исключение из пищевого рациона продуктов, содержащих железо (мясо, печень), а также аскорбиновой кислоты, усиливающей всасывание железа в тонкой кишке; обогащение пищи белками.

Кроме того, необходимо отказаться от употребления алкогольных напитков, оказывающих токсическое воздействие на печень, прекратить курение табака.

Для уменьшения всасывания железа в кишечнике рекомендуется также использовать продукты питания, содержащие кальций (творог, молоко),

назначать фармакопрепараты, содержащие кальций [1, 3, 4, 8, 18].

С помощью фармакотерапии оказать существенное влияние на избыточную абсорбцию железа в тонкой кишке невозможно.

Основой лечебных мероприятий при первичном (наследственном) гемохроматозе являются регулярно проводимые кровопускания (лечебная фибротомия). Конечно, кровопускания — это не патогенетическое, а симптоматическое лечение, но оно является эффективным, и альтернативы ему пока нет.

Кровопускания проводят 1–2 раза в неделю по 500 мл. За 4 месяца кровопусканий удаётся удалить из организма больного до 1 г железа.

Цель лечения: с помощью кровопусканий снизить содержание ферритина в сыворотке крови до 50 мкг/л (150 мг/дл или 30 нг/мл) и ниже. Таким образом за 1 год можно удалить из организма 10–12 г железа и до 15 г за последующие 2 года. После достижения этой цели кровопускания следует продолжать регулярно, но уже с частотой 2–4 процедуры в течение года, прекращать кровопускания ни в коем случае нельзя, поскольку первичный (наследственный) гемохроматоз — это неизлечимое заболевание.

Литература:

1. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В. Т. Ивашкина. — М., 2002.
2. Лопаткина Т. Н. Наследственный гемохроматоз // Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф. И. Комарова и С. И. Рапопорта. — М., 2010. — С. 583–587.
3. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита / К. П. Майер // Пер. с нем. — М., 1999. — С. 261–273.
4. Подымова С. Д. Болезни печени : руководство для врачей / С. Д. Подымова. — М., 2005. — С. 556–566.
5. Последние достижения в диагностике наследственного гемохроматоза / А. А. Баев, Ч. С. Павлов, М. В. Маевская [и др.] // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2003. — № 6. — С. 4–10.
6. Ференци П. Гемохроматоз и болезнь Вильсона / П. Ференци // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2001. — № 4. — С. 64–65.
7. Циммерман Я. С. Классификации гастроэнтерологических заболеваний и клинических синдромов / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман. — Пермь, 2014. — С. 133–135.
8. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули // Перев. с англ. — Москва, 1999.
9. Bacon V. R. Diagnosis and management of hemochromatosis / V. R. Bacon // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 113. — P. 995–999.
10. Berk J. E. Hemochromatosis / J. E. Berk, R. J. Priest // Gastroenterology, V. 3 / H. L. Bockus. — 2nd Edition. — Philadelphia : London, 1966. — P. 403–419.
11. Crawford D. N. G. Current concepts in rational therapy for hemochromatosis / D. N. G. Crawford, J. W. Halliday // Drugs. — 1991. — Vol. 41. — P. 875–882.
12. Diagnosis of hemochromatosis in young subjects: predictive accuracy of biochemical screening tests /

При невозможности проводить кровопускания (при наличии глубоких поражений печени и сердца; выраженной гипоальбуминемии) больным назначают плазмоэритроцитозферез и/или хелирующей (хелатообразующий) препарат десферал (десферриоксамин — desferrioxamin) — по 5–10 мл 10% раствора внутримышечно в течение 20–40 дней. Однако его эффективность не сопоставима с эффектом регулярных кровопусканий — с его помощью удаётся удалить не более 20 мг железа в сутки, в то время как при однократном кровопускании удаляется до 200 мг железа (в 10 раз больше!). Кроме того, лечение десфералом сопровождается большим количеством побочных явлений. Иногда десферал вводят внутривенно капельно, со скоростью не более 15 мг/кг/ч [1–4, 6, 8, 11, 12, 18, 27].

Одновременно (по показаниям) проводят лечение цирроза печени, сахарного диабета 2-го типа, застойной сердечной недостаточности, сердечных аритмий и др. Иногда возникает необходимость в трансплантации печени.

Поиск более эффективных методов лечения первичного (наследственного) гемохроматоза продолжается...

D. N. G. Crawford, J. W. Halliday, R. A. Ferris, L. W. Powell // Gastroenterology. — 1984. — Vol. 87. — P. 628–633.

13. Edwards C. Q. Screening for primary hemochromatosis / C. Q. Edwards, J. P. Kurshner // New Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 387. — P. 1616–1620.

14. Feeler J. N. A novel MHS class I gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis / J. N. Feeler // Nat. Genet. — 1996. — Vol. 13. — P. 399–408.

15. Gollan J. L. Diagnosis of hemochromatosis / J. L. Gollan // Gastroenterology. — 1983. — Vol. 84. — P. 418–431.

16. Gross C. N. Co-trafficking in HFE, a nonclassical major histocompatibility complex class-1 protein with the transferrin receptor implies a role in intracellular iron regulation / C. N. Gross // J. Biol. Chem. — 1998. — Vol. 273. — P. 22068–22074.

17. Heilmeyer L. Blut-und Blutkrankheiten: Handbuch der inneren Medizin / L. Heilmeyer, H. Begemann. — Berlin-Göttingen ; Heilderberg, 1951.

18. Kuntz E. Diseases of liver and biliary system / E. Kuntz, H.-D. Kuntz. — 10th ed. — Oxford-London, 1997.

19. Leiber B. Die klinischen Syndrome / B. Leiber, G. Olbrich. — München : Berlin-Wien, 1963.

20. Lin E. Biochemical liver profile in hemochromatosis. A survey of 100 patients / E. Lin, P. C. Adams // J. Clin. Gastroenterol. — 1991. — Vol. 13. — P. 316–320.

21. Liver damage in Italian patients with hereditary hemochromatosis in highly influenced by hepatitis and C virus infection / A. Piperno, S. Fargion, R. D. Alba [et al.] // J. Hepatol. — 1992. — Vol. 16. — P. 364–368.

22. Parkkila S. Association of the transferrin receptor in human placenta with HFE the protein defective in hereditary hemochromatosis / S. Parkkila //

Proc. Natl. Acad. Sci. — 1997. — Vol. 94, No 24. — P. 13198–13202.

23. Roetto A. New mutations inactivating transferrin receptor-2 in hemochromatosis type 3 / A. Roetto, A. Tota-ro // Blood. — 2001. — Vol. 97, No 9. — P. 2555–2560.

24. Simon M. Idiopathic hemochromatosis demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing / M. Simon // New Engl. J. Med. — 1977. — Vol. 297. — P. 1017–1021.

25. Simon M. The genetic of hemochromatosis / M. Simon // J. Hepatol. — 1988. — Vol. 6. — P. 116–118.

26. Stemmel W. Diagnose der primären hemochromatose / W. Stemmel, C. Nideray, G. Strohmeyer // Dtsch. Med. Wschr. — 1993. — Vol. 118. — P. 227–229.

27. Stemmel W. Therapie der hemochromatose / W. Stemmel, C. Nideray, G. Strohmeyer // Dtsch. Med. Wschr. — 1993. — Vol. 118. — P. 267–269.

28. Thaler H. Leberkrankheiten: Histologie, Klinik / H. Thaler. — Berlin, Heilderberg, New-York : Springer Verlag, 1982.

29. Vierling J. M. Epidemiology and clinical course of liver disease: identification of candidates for hepatic transplantation / J. M. Vierling // Hepatology. — 1984. — No 4. — P. 845–945.

30. Waheed A. Association of HFE-protein with transferrin receptor in crypt enterocytes of human duodenum / A. Waheed // Peoc. Natl. Acad. Sci. — 1999. — Vol. 96, No 4. — P. 1579–1584.

УДК 616-003.829.1-056.7

RU Первичный (наследственный) гемохроматоз

Я. С. Циммерман

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Ключевые слова: обмен железа, формы гемохроматоза, этиология и патогенез, клиника, лечение

В лекции изложены современные представления о наследственном гемохроматозе. В частности, описаны обмен железа в норме и при патологии, дефиниция и терминология гемохроматоза, его этиология и патогенез. Особое внимание уделено клинике, в т. ч. поражению поджелудочной железы, диагностике и дифференциальной диагностике. Отдельный раздел посвящен лечению, как диетотерапии, так и кровопусканиям, медикаментозной терапии.

EN Primary (hereditary) hemochromatosis

Y. S. Tsimmerman

Perm State Medical University n. a. E. A. Vagner, Perm, Russia

Key words: iron metabolism, hemochromatosis forms, etiology and pathogenesis, clinical picture, treatment

The lecture presents modern ideas on hereditary hemochromatosis. In particular, the metabolism of iron in normal and pathological conditions is described, as well as the definition and terminology of hemochromatosis, its etiology and pathogenesis. Particular attention is paid to the clinical picture, including pancreatic lesion, diagnostics and differential diagnosis. A separate section is devoted to treatment, both diet therapy, and bloodletting, drug therapy.

УДК 616-003.829.1-056.7

UA Первинний (спадковий) гемохроматоз

Я. С. Циммерман

Пермський державний медичний університет ім. акад. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

Ключові слова: обмін заліза, форми гемохроматозу, етіологія і патогенез, клініка, лікування

У лекції викладено сучасні уявлення щодо спадкового гемохроматозу. Зокрема, описано обмін заліза в нормі і за патології, дефініція і терминологія гемохроматозу, його етіологія і патогенез. Особливу увагу приділено клініці, зокрема ураженню підшлункової залози, діагностиці та диференціальній діагностиці. Окремий розділ присвячено лікуванню, як дієтотерапії, так і кровопусканню, медикаментозній терапії.