

Клинический случай наследственного гемохроматоза

Александра Викторовна Соловьева^{1*}, Ольга Валериевна Кодякова²,
Ирина Николаевна Никитина¹, Надежда Петровна Фоменко¹,
Дмитрий Романович Ракита³

¹Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань, Россия;

²Рязанская областная клиническая больница, г. Рязань, Россия;

³Группа компаний «Развитие», г. Рязань, Россия

Реферат

В статье представлен клинический случай, демонстрирующий сложность своевременной диагностики наследственного гемохроматоза, приведены данные о современной диагностике и подходах к терапии заболевания согласно существующим клиническим рекомендациям. Описанный клинический случай наследственного гемохроматоза связан с мутацией C282Y в гомозиготной форме в гене HFE у пациента 58 лет и его брата-близнеца. Первоначально признаки депонирования железа в печени были обнаружены у пациента при МРТ органов брюшной полости. При лабораторном исследовании у пациента обнаружено повышение уровня сывороточного железа — 40 мкмоль/л и ферритина — 1340 нг/мл. В последующем проведено исследование мутаций гена HFE и обнаружена мутация C282Y в гомозиготной форме (генотип A/A), что является молекулярно-генетическим подтверждением наследственного гемохроматоза I-го типа. В то же самое время у брата-близнеца пациента при целенаправленном обследовании выявляется уровень сывороточного железа — 36 мкмоль/л, уровень ферритина — 600 нг/мл, и также обнаруживаются мутация гена HFE, аллельный вариант A/A. Результаты фиброэластометрии печени у пациента соответствуют степени фиброза F1 по шкале METAVIR. Своевременно начатые лечебные флеботомии привели к улучшению клинико-лабораторных показателей обмена железа при сохранении нормального уровня эритроцитов и гемоглобина. **Ключевые слова:** гемохроматоз, мутация гена HFE, клинический случай.

Для цитирования: Соловьева А.В., Кодякова О.В., Никитина И.Н. и др. Клинический случай наследственного гемохроматоза. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (6): 998–1003. DOI: 10.17816/KMJ2018-998.

Clinical case of hereditary hemochromatosis

A.V. Solov'eva¹, O.V. Kodyakova², I.N. Nikitina¹, N.P. Fomenko¹, D.R. Rakita³

¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

²Ryazan regional clinical hospital, Ryazan, Russia;

³Group of companies "Razvitie", Ryazan, Russia

Abstract

The article presents a clinical case demonstrating the difficulties of timely diagnosis of hereditary hemochromatosis, presents data on modern diagnosis and approaches to the treatment of the disease according to existing clinical guidelines. The described clinical case of hereditary hemochromatosis is associated with a homozygous mutation of C282Y in HFE gene in a 58-year-old patient and his twin brother. Initially, signs of iron deposition in the liver were found on MRI of the abdominal cavity. In laboratory analyses, the patient was found to have an increased level of serum iron — 40 $\mu\text{mol/l}$ and ferritin — 1340 ng/ml. Subsequently, the investigation of HFE gene mutations was carried out and a mutation of C282Y in homozygous form (genotype A/A) was found, which is a molecular genetic confirmation of hereditary hemochromatosis of type I. At the same time, the patient's twin brother at the targeted examination had the serum iron level of 36 $\mu\text{mol/l}$, the ferritin level of 600 ng/ml, and also the mutation of HFE gene, the allelic variant of A/A. The results of liver fibroelastometry of the patient correlate with the degree of fibrosis F1 by Metavir scale. Timely started therapeutic phlebotomies led to improved clinical and laboratory parameters of iron metabolism while maintaining normal levels of red blood cells and hemoglobin.

Keywords: hemochromatosis, HFE gene mutation, clinical case.

For citation: Solov'eva A.V., Kodyakova O.V., Nikitina I.N. et al. Clinical case of hereditary hemochromatosis. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (6): 998–1003. DOI: 10.17816/KMJ2018-998.

Первичный гемохроматоз (наследственный, генетический гемохроматоз, пигментный цирроз, бронзовый диабет) представляет собой болезнь «накопления» с перегрузкой организма железом и его отложением в органах и тканях. Наиболее подвержены этому заболеванию ирландцы, из-за чего первичный гемохроматоз иногда называют «кельтской болезнью».

Впервые гемохроматоз был описан французским патологоанатомом М. Troisier (1865 г.) как симптомокомплекс, связанный с накоплением железа в организме, характеризующийся сахарным диабетом, пигментацией кожи, циррозом печени. В 1889 г. немецкий патологоанатом F.D. von Recklinghausen ввел термин «гемохроматоз», отражающий одну из особенностей болезни — необычную (бронзовую) окраску кожи и внутренних органов. Он полагал, что пигментация тканей пациента была обусловлена каким-то веществом, циркулирующим в крови. В 1935 г. G.H. Sheldon предположил наследственную природу гемохроматоза, при котором повреждение органов и тканей вызвано избыточным накоплением железа. В 1969 г. R. Williams и др., а после них С. Niederau и др. в 1985 г. обнаружили положительное влияние кровопусканий на течение заболевания. В 1976 г. M. Simon и др. продемонстрировали, что ген, детерминирующий возникновение гемохроматоза, расположен на 6 хромосоме. В 1996 г. этот ген был идентифицирован J.N. Feder и др. и получил название HFE-гена [1].

В дальнейшем была доказана прямая связь между белком HFE и трансферрин-опосредованной регуляцией метаболизма железа в организме. Был также обнаружен еще один протеин, участвующий в процессе циркуляции железа в организме, — гепсидин. Гепсидин синтезируется в печени. Он ингибирует абсорбцию железа в ЖКТ и тормозит мобилизацию этого микроэлемента из депо в печени. Мутации генов, приводящие к дефициту гепсидина, являются причиной фенотипической и генотипической вариабельностей наследственного гемохроматоза.

В литературе описано 5 типов наследственного гемохроматоза [2, 3]: 1 тип связан с мутацией HFE-гена, 2 тип — ювенильный, 3 тип — не связанный с мутацией HFE-гена, 4 тип — аутосомно-доминантный, 5 тип — перегрузка железом у новорожденных.

Чаще всего наблюдают 1-й тип гемохроматоза, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу (более 95 % всех случаев), при котором генетическая мутация приводит к усилению всасывания железа в кишечнике из-за снижения экспрессии регуляторного белка-регулятора обмена железа — гепсидина. Первоначально железо откладывается в клетках внутренних органов в водорастворимой форме, содержащей 23 % железа и белок ферритин. В дальнейшем, по мере прогрессирования заболевания, железо накапливается во внутренних органах в виде гранул белка гемосидерина, содержащих 35 % железа, окруженных однослойной мембраной. На настоящий момент известно несколько мутаций в гене HFE, связанных с риском развития гемохроматоза, наиболее значимые из них — C282Y (замена цистеина в положении 282 на тирозин), H63D (замена гистидина в положении 63 на аспарагин) и S65C (65 аминокислота — цистеин вместо серина).

Следует отметить, что наличие мутаций в гене HFE в большинстве случаев не приводит к развитию гемохроматоза, но может стать показанием для проведения регулярных профилактических обследований с целью обнаружения признаков перегрузки железом.

Наиболее часто среди больных с наследственным гемохроматозом регистрируется мутация C282Y [4], при этом клинические проявления заболевания возникают только у половины гомозигот с мутацией C282Y. В литературе эту мутацию называют «кельтской мутацией», так как она ответственна за большинство случаев наследственного гемохроматоза (НГХ) в Европе [5]. На севере Европы и в Америке C282Y ген HFE выявляется у более 90 % больных первичным гемохроматозом [6]. Частота встречаемости этой мутации значительно снижается (в среднем до 80 %) по мере продвижения от севера к югу Европы [7].

В России первые генетические анализы на мутации гена HFE проведены в 2000 г. в Гематологическом научном центре РАМН С.С. Зборовским и соавт., которые определили 2 гомозиготы C282Y и 2 гетерозиготы C282Y у 35 пациентов с нарушением обмена железа и предполагаемым наследственным гемохроматозом [8]. С.В. Михайлова и соавт. [9] выявили частоту основных мутаций гена HFE у русских жителей Новосибирска и в некоторых этнических

группах Западной и Восточной Сибири, представляющих монголоидную расу (алтайцы, тувинцы, чукчи) и финно-угорскую группу (манси, ханты, мордва). Результаты исследования показали, что у русских частота мутаций С282У, Н63D, S65С составила 12,5%, 4% и 1,8% соответственно, что совпадает с показателями у европейцев. А у представителей монголоидной расы и у финно-угров мутация С282У не выявлена в противоположность варианту мутации Н63D, который достаточно широко представлен в данных группах (встречается с частотой 0,001–0,085%).

Недавние исследования показали, что вариант HFE-гена С282У, а также варианты Н63D и S65С могут положительно влиять на иммунную систему, общую физическую форму и репродуктивный статус носителей мутаций, могут даже уменьшить риск развития таких заболеваний, как боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и атеросклероз [10], что открывает новые направления исследования этого наследственного заболевания.

Таким образом, генетические особенности пациента, степень перегрузки организма железом определяют симптоматику болезни.

В развернутой клинической стадии первичного гемохроматоза диагностика не представляет трудностей — сочетание цирроза печени, сахарного диабета, сердечной недостаточности и бронзовый оттенок кожи. На начальной стадии заболевания диагностически значимыми будут лабораторные показатели обмена железа — уровень сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), концентрация ферритина в сыворотке крови, процент насыщения трансферрина железом. Концентрация ферритина в сыворотке — наиболее чувствительный тест, коррелирующий с общим запасом железа в организме, повышение уровня ферритина более 1000 нг/мл свидетельствует о тяжелой перегрузке железом [11].

Наиболее типичными, частыми местами отложения избытка железа при данном заболевании являются печень, сердце, поджелудочная железа. Это диктует необходимость ранней диагностики этой редкой наследственной патологии, поскольку своевременно начатое несложное лечение (лечебные кровопускания) позволит предотвратить фиброз органов и развитие цирроза печени, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, гипогонадизма и др., что особенно актуально с учетом роста показателей смертности от болезней органов пищеварения в отдельных регионах

Центрального федерального округа (ЦФО) в последнее десятилетие [12].

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение случая наследственного гемохроматоза. На публикацию данных получено письменное информированное согласие пациента.

Пациент Б., 58 лет госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение ГБУ РО Областной клинической больницы 11 апреля 2018 г. с жалобами на тяжесть в правом подреберье, ощущение жжения в эпигастрии, общую слабость.

Анамнез заболевания — в течение двух лет пациента беспокоили ноющие боли в поясничной области справа, по поводу которых в феврале 2017 г. было проведено УЗИ органов брюшной полости и выявлена опухоль правой почки. 16 марта 2017 г. была произведена резекция правой почки, гистологическое заключение — светлоклеточная карцинома почки G1 без прорастания фиброзной капсулы (карцинома правой почки T1N0M0). В этот период, со слов пациента, в анализе крови обнаружено повышение уровня железа. Неоднократно консультирован гематологом, данных о заболевании крови получено не было. В послеоперационный период пациент отмечал боли в поясничной области справа и в правом подреберье, в связи с чем в июле 2017 г. проведена МРТ брюшной полости, которая не обнаружила признаков рецидива опухоли правой почки, но выявила признаки депонирования соединений железа в паренхиме печени. В анализе крови от 8 декабря 2018 г. трансферрин — 1,91 г/л (норма 2,15–3,66 г/л), ферритин — 615 нг/мл (норма 20–250 нг/мл), ОЖСС — 43,5 мкмоль/л (норма 45–81 мкмоль/л). В анализе крови от 15 февраля 2018 г. выявлено сывороточное железо — 40 мкмоль/л (норма 11,64–30,43 мкмоль/л), ферритин — 1340 нг/мл, трансферрин — 2,12 г/л, ОЖСС — 48,23 мкмоль/л. После очередной консультации гематолога пациент был направлен на исследование мутации гена HFE.

27 февраля 2018 г. проведено исследование мутаций гена HFE, локализованного на 6-ой хромосоме (6p21.3) и имеющего в своем составе 7 экзонов, ответственного за развитие наследственного гемохроматоза I типа. Результат исследования получен 28 марта 2018 г. — в гене HFE обнаружена мутация С282У в гомозиготной форме (генотип А/А), что является молекулярно-генетическим подтверждением наследственного гемохроматоза I типа. Вариант мутации HFE-гена Н63D не обнаружен. Примечательно, что брат-близнец пациента одновременно сдает анализы крови — сывороточное

железо составило 36 мкмоль/л, ферритин — 600 нг/мл. У брата также обнаруживают мутацию гена HFE, аллельный вариант А/А. Из анамнеза известно, что брат пациента страдает сахарным диабетом. Перед госпитализацией 3 апреля 2018 г. пациент Б. повторно сдает анализ крови, железо в сыворотке — 38 мкмоль/л, ферритин — 642 нг/мл.

Анамнез жизни — высшее образование, инженер. Женат, имеет двоих сыновей. Вредные привычки отрицает. Перенесенные заболевания — аппендэктомия, резекция правой почки по поводу карциномы (16 марта 2017 г.). Также пациент отмечает эпизодическое повышение артериального давления до 140/90 мм рт. ст. Аллергологический анамнез без особенностей. Наследственность — сахарный диабет у отца и у брата-близнеца.

При объективном исследовании — общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы с очагами гиперпигментации в области поясницы, передней брюшной стенки, в области послеоперационных рубцов (аппендэктомия, резекция правой почки). Подкожная клетчатка избыточно развита, индекс массы тела (ИМТ) — 29 кг/м². Периферических отеков нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) — 16 в мин. Левая граница сердца перкуторно смещена влево на 1 см, при аускультации тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 70 ударов в мин. Артериальное давление (АД) — 135/80 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, чувствительный в эпигастрии. Перкуторно нижняя граница печени по краю правой реберной дуги, край печени не пальпируется. Стул ежедневно, кал оформленный, патологических примесей в кале нет. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Сон не нарушен. Щитовидная железа не пальпируется.

Результаты дополнительных исследований. Общий анализ крови: эритроциты — $4,56 \times 10^{12}/л$, Hb — 131 г/л, лейкоциты — $5,1 \times 10^9/л$, Ht — 0,39, эозинофилы — 1%, палочкоядерные — 6%, сегментоядерные — 62%, лимфоциты — 26%, моноциты — 5%, СОЭ — 6 мм/ч. Общий анализ мочи: цвет — желтый, рН — нейтральная, белок — 0, клетки плоского эпителия — 0–1 в п/зр., лейкоциты — 1–2 в п/зр., эритроциты — 8–10 в п/зр. RW — отрицательная. Антитела к ВИЧ не обнаружены. Маркеры вирусных гепатитов: HBsAg, anti-HCV — не обнаружены.

Биохимический анализ крови: билирубин общий — 15,9 мкмоль/л, прямой — 3,0 мкмоль/л, непрямой — 12,9 мкмоль/л, АсАТ — 25 Ед/л; АлАТ — 29 Ед/л; γ -ГТП — 20 Ед/л; щелочная фосфатаза — 67 Ед/л; глюкоза — 5,6 ммоль/л, амилаза — 35,7 г/л*ч, мочевины — 5,2 ммоль/л, остаточный азот — 18,2 ммоль/л, креатинин — 0,082 мкмоль/л, холестерин — 5,8 ммоль/л, калий — 4,05 ммоль/л, натрий — 145,4 ммоль/л, кальций — 2,57 ммоль/л. Белковые фракции методом электрофореза: общий белок — 63 г/л; альбумины — 56,6%, α 1-глобулины — 6,2%, α 2-глобулины — 12,6%, β -глобулины — 11,5%, γ -глобулины — 13,1%, коэффициент де Ритиса — 1,3. Железо в сыворотке — 24,2 мкмоль/л, ферритин — 615,6 нг/мл, трансферрин — 276 мг/дл, ОЖСС — 36,7 мкмоль/л, коэффициент насыщения трансферрина — 67%. Коагулограмма: фибриноген — 2,76 г/л, АЧТВ — 26,2 сек, МНО — 0,95 ед., тромбиновое время — 14,9 сек., протромбиновый индекс — 1,05. Анализ кала на антиген Hp — положительный. Копрологическое исследование: консистенция — мягкая, оформленный, цвет коричневый, наличие непереваренной растительной клетчатки, плоский эпителий — единичный в поле зрения, лейкоциты — единичные в поле зрения, патогенные простейшие и яйца глист не обнаружены. Реакция на стеркобилин — положительная, реакция на скрытую кровь — отрицательная.

ЭКГ — синусовый ритм, отклонение электрической оси сердца (ЭОС) влево, признаки увеличения левого предсердия и левого желудочка, умеренные изменения в миокарде нижней стенки левого желудочка.

УЗИ сердца — увеличение полости левого желудочка, полостей обоих предсердий. Нарушение диастолической функции левого желудочка I типа. Умеренная регургитация митрального и трикуспидального клапанов.

УЗИ брюшной полости — структура печени слабо неоднородна, эхогенность повышена, контур ровный. Край до реберной дуги. Косовертикальный размер (КВР) правой доли печени — 153 мм, желчный пузырь — 70 × 38 мм с перегибами, в просвете взвесь, толщина стенки — 3 мм. Внутривеночные протоки не расширены, холедох — 5,5 мм, поджелудочная железа слабо неоднородна, уплотнена, головка — 30 мм, тело — 15 мм, хвост — 27 мм. Вирсунгов проток не расширен. Воротная вена — 11 мм, селезенка — 121 × 39 мм, почки: правая — 108 × 56 мм, ТСП — 20 мм, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена, левая — 127 × 65 мм, толщина слоя паренхимы — 21 мм, в проекции ЧЛС жидкостное

образование, вероятно, парапельвикальные кисты и аналогичные — 19×8 мм. Увеличенных лимфоузлов не выявлено.

Фиброгастроскопия — поверхностный гастрит. Полип нижней трети тела желудка. Гистологическое исследование биоптата: в исследуемом материале группы покровно-ямочного эпителия с признаками гиперплазии и участками умеренно выраженной пролиферации. Флора *Helicobacter pylori*++. Цитология — аденomatозный полип желудка с воспалением.

В гастроэнтерологическом отделении проводилось лечение — диета № 5, нольпаза 40 мг/сут, эрадикационная терапия первой линии (кларитромицин 1000 мг/сут и амоксициллин 2000 мг/сут, 10 дней), дважды лечебное кровопускание.

При выписке — эритроциты крови составили $4,6 \times 10^{12}/л$, Hb — 138 г/л, цветовой показатель (ЦП) — 0,9, СОЭ — 10 мм/ч. Железо сыворотки — 26,8 мкмоль/л. При выписке пациенту рекомендовано соблюдение диеты, наблюдение гастроэнтеролога по месту жительства, проведение эластометрии печени для определения степени фиброза, ФГС-контроль 1 раз в год, проведение в амбулаторных условиях флеботомии (лечебное кровопускание) — 300–400 мл через 2 недели с последующим контролем общего анализа крови, железа в сыворотке, ферритина, ОЖСС и коэффициента насыщения трансферрина для определения дальнейшего графика проведения разгрузочных флеботомий.

К особенностям данного клинического случая можно отнести следующие моменты. Во-первых, повышенное депонирование железа в печени было обнаружено у пациента до проведения генетического исследования при МРТ органов брюшной полости, проведенного по поводу послеоперационного болевого синдрома (резекция карциномы правой почки). В качестве неинвазивного подхода МРТ считается стандартным методом диагностики и мониторинга как перегрузки печени железом, так и эффективности терапии наследственного гемохроматоза [13]. Во-вторых, проведенное генетическое исследование выявило наиболее частую мутацию гена HFE в гомозиготной форме не только у самого пациента, но и у его брата-близнеца. В-третьих, своевременно начатые лечебные кровопускания привели к улучшению клинико-лабораторных показателей обмена железа при сохранении нормального уровня эритроцитов и гемоглобина. После выписки из стационара пациент прошел фиброэластометрию, полученные значения эластичности

печени соответствуют степени фиброза F1 по шкале METAVIR.

В 2017 г. в Лос-Анджелесе рабочей группой были предложены терапевтические рекомендации по наследственному гемохроматозу для пациентов, гомозиготных по C282Y. Согласно рекомендациям лечение следует начинать с уровня ферритина более 300 мг/л у мужчин. Гиперферритинемия требует дифференциальной диагностики, поскольку ферритин — неспецифический маркер воспаления, в то время как трансферрин — ранний биохимический маркер наследственного гемохроматоза. Уровень гемоглобина после флеботомий не должен быть менее 110 г/л, а целевой уровень ферритина, который рекомендуется оценивать на фоне флеботомий 1 раз в месяц, должен составлять 50–100 мкг/л [14].

В рекомендациях EASL [15] также был сформулирован алгоритм диагностики генетических причин гиперферритинемии. Согласно этому алгоритму пациентам с повышением концентрации ферритина в сыворотке крови до проведения генетического тестирования необходимо проверить на наличие наиболее частых причин гиперферритинемии, таких как хроническое злоупотребление алкоголем (по данным анамнеза), воспаление (определить уровень С-реактивного белка), некроз клеток (определить уровень АлТ, АсТ), опухоли (для этого необходимо в общем анализе крови определить СОЭ, а также провести компьютерную томографию органов брюшной полости) и неалкогольная жировая болезнь печени и/или метаболический синдром (мониторинг артериального давления, определение индекса массы тела, общего холестерина, триглицеридов и глюкозы крови). При исключении данных состояний и сохранении гиперферритинемии, несмотря на лечение других возможных причин, необходимо определить сатурацию трансферрина. После подтверждения повышения этого показателя следует проводить HFE-генотипирование. Если пациент является гомозиготой по C282Y, диагноз «гемохроматоз» считается подтвержденным.

В заключение статьи считаем целесообразным обозначить группы пациентов, нуждающихся в генетическом тестировании на наследственный гемохроматоз согласно Клиническим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) 2010 г. [15]: HFE-тестирование должно проводиться пациентам с хроническими заболеваниями печени, у которых выявлено увеличение насыщения трансферрина,

пациентам с порфирией tarda cutanea, верифицированным хондрокальцинозом, гепатоцеллюлярной карциномой, сахарным диабетом 1 типа. HFE-тестирование не рекомендуется пациентам с артритом или артралгией неуточненного генеза, сахарным диабетом 2 типа, кроме того, учитывая низкую пенетрантность болезни генетический скрининг в общей популяции также не рекомендован.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feder J.N., Gnirke A., Thomas W., et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature Genet.* 1996; 13: 399–408. DOI: 10.1038/ng0896-399.
2. Adams P.C., Reboussin D.M., Barton J.C., et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1769–1778. DOI: 10.1056/NEJMoa041534.
3. Powell L.W., Dixon J.L., Ramm G.A., et al. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 294–301. DOI: 10.1001/archinte.166.3.294.
4. Merryweather-Clarke A.T., Pointon J.J., Shearman J.D., Robson K.J. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J. Med. Genet.* 1997; 34 (4): 275–278. DOI: 10.1136/jmg.34.4.275.
5. Distant S., Robson K.J., Graham-Campbell J., et al. The origin and spread of the HFE-C282Y haemochromatosis mutation. *Hum Genet.* 2004; 115 (4): 269–279. DOI: 10.1007/s00439-004-1152-4.
6. Kelleher T., Ryan E., Barrett S., et al. DMT1 genetic variability is not responsible for phenotype variability in hereditary hemochromatosis. *Blood Cells Mol. Dis.* 2004; 33 (1): 35–39. DOI: 10.1016/j.bcmd.2004.04.005.
7. Bauduer F., Scribans C., Degioanni A., et al. Distribution of the C282Y and H63D polymorphisms in hereditary hemochromatosis patients from the French Basque Country. *Ann. Hematol.* 2005; 84 (2): 99–102. DOI: 10.1007/s00277-004-0957-5.
8. Зборовский С.С., Мисюрин А.В., Щербинина С.П. Первый опыт генетического тестирования наследственного гемохроматоза в России. *Гематология и трансфузиология.* 2001; 46 (3): 64–65. [Zborovskiy S.S., Misyurin A.V., Shcherbinina S.P. Pervyy opyt geneticheskogo testirovaniya nasledstvennogo gemokhromatoza v Rossii. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2001; 46 (3): 64–65. (In Russ.)]
9. Михайлова С.В., Кобзев В.Ф., Ромашенко А.Г. и др. Распространение аллелей C282Y, H63D и S65C гена HFE и предрасположенности к нарушениям метаболизма железа в популяциях России. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2001; 11 (4): 13–17. [Mikhaylova S.V., Kobzev V.F., Romashchenko A.G., et al. Prevalence of C282Y, H63D and S65C alleles of HFE gene and predisposition to iron metabolism disorders in the Russian population. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2001; 11 (4): 13–17. (In Russ.)]
10. Hollerer I., Bachmann A., Muckenthaler M.U. Pathophysiological consequences and benefits of HFE mutations: 20 years of research. *Haematologica.* 2017; 102: 809–817. DOI: 10.3324/haematol.2016.160432.
11. Tavill A.S. American for the Study of Liver D, American College of G., American Gastroenterological F. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology.* 2001; 33: 1321–1328. DOI: 10.1053/jhep.2001.24783.
12. Камруззаман С. Медико-демографическая ситуация и смертность от болезней органов пищеварения в Тверской области. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2011; 19 (1): 63–67. [Kamruzzaman S. Medical and demographic situation and smernost diseases of the digestive system in the Tver region. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova.* 2011; 19 (1): 63–67. (In Russ.)] DOI: 10.17816/PAVLOVJ2011163-67.
13. Ruefer A., Bapst C., Benz R., Bremerich J., et al. Role of liver magnetic resonance imaging in hyperferritinaemia and the diagnosis of iron overload. *Swiss. Med. Wkly.* 2017; 8 (147): 14550. DOI: 10.4414/smw.2017.14550.
14. Adams P., Altes A., Brissot P., et al. Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. *Hepatology.* 2018; 12 (2): 83–86. DOI: 10.1007/s12072-018-9855-0.
15. European Association For The Study Of The Liver / EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J. Hepatol.* 2010; 53 (1): 3–22. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.001.