

ГЕМОХРОМАТОЗ В ПРАКТИКЕ КЛИНИЦИСТА

Е.Ю. Еремина,

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Медицинский институт, г. Саранск

Еремина Елена Юрьевна – e-mail: eeu61@mail.ru

В статье приводятся современные данные по этиологии, патогенезу, особенностям клиники, диагностики и лечения больных гемохроматозом. Особое внимание уделено наследственному гемохроматозу и его генетическому многообразию. На клиническом примере продемонстрирована сложность диагностики заболевания, обусловленная генетическим полиморфизмом.

Ключевые слова: гемохроматоз, генетический полиморфизм, клиника, диагностика, лечение.

The paper presents the current data on the etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment of patients with hemochromatosis. Particular attention is given to hereditary hemochromatosis and its genetic diversity. The clinical example demonstrates the difficulty of a disease diagnostics caused by genetic polymorphism.

Key words: hemochromatosis, genetic polymorphism, clinical picture, diagnosis, treatment.

Многообразие вариантов патологии печени неинфекционного генеза, длительная малосимптомность даже при высокоактивных формах ее поражения, сопровождающихся гепатодепрессией, делают необходимым выполнение сложного диагностического алгоритма с не всегда предсказуемым результатом. Благодаря внедрению современных диагностических технологий становится возможным выявление многочисленных заболеваний печени, ранее считавшихся редкими. Одним из таких заболеваний является гемохроматоз печени.

В качестве иллюстрации сложности диагностики данной патологии на практике приводим описание истории болезни больной У., 1992 г.р., заболевшей остро 20.09.2014 г. В этот день у пациентки без видимой причины появилась тошнота, рвота до трех раз в сутки, тяжесть в правом подреберье, слабость, субфебрильная температура тела. На следующий день она заметила потемнение мочи, а еще через день – обесцвеченный кал и иктеричность склер, в связи с чем была проконсультирована инфекционистом, госпитализирована в ЦРБ, а затем переведена в гастроэнтерологическое отделение Мордовской республиканской клинической больницы.

При осмотре состояние было расценено как удовлетворительное. Из жалоб отмечались небольшая слабость и периодически возникающая после еды тяжесть в правом подреберье. Из ранее перенесенных заболеваний были отмечены лишь ОРВИ и краснуху в детстве. Никаких лекарственных, растительных препаратов и БАД за последний год не принимала. Замужем, имеет ребенка трех лет. Беременность и роды протекали без осложнений. В настоящее время менструации нерегулярные. Аллергологический, эпидемиологический, профессиональный анамнез без особенностей. Кровь и кровезаменители не переливались. Туберкулез, вирусные гепатиты, сахарный диабет у себя и близких родственников отрицает. Из особенностей: бабушка пациентки умерла от цирроза печени в возрасте 65 лет. У бабушки, матери и самой пациентки – темный оттенок кожи по типу меланодермии.

Объективно на момент осмотра отмечается выраженная желтушность кожи на фоне меланодермии, субиктеричность склер, единичные «сосудистые звездочки» на коже спины. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Живот при пальпации мягкий, чувствительный в правом подреберье. Печень выступает из-под края реберной дуги на 4 см по правой срединно-ключичной линии, умеренной плотности, безболезненная. Поверхность печени гладкая, край ровный, закругленный. Селезенка +2 см, гладкая, мягко-эластичной консистенции, безболезненная. Моча темного цвета, кал ахоличен, без слизи и крови.

При обследовании выявлено инфицирование гепатотропными вирусами, а также описторхоз, лептоспироз, иерсиниоз, токсоплазмоз, паразитарные инвазии не были подтверждены.

УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, выраженные диффузные изменения паренхимы печени, асцит, портальная гипертензия, умеренное увеличение и диффузные изменения поджелудочной железы. КТ органов брюшной полости: печень увеличена в размерах (ПЗР правой доли 190 мм, левой доли 94 мм), плотностью от 28 до 73 ед.Н, контуры ровные, четкие, I сегмент увеличен по типу «боксерской перчатки». Вокруг печени свободная жидкость. При контрастировании паренхима равномерно накапливает контраст. Сосудистый рисунок не изменен. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Определяется симптом «перипортального венца». Воротная вена 14 мм, нижняя полая вена 20 мм в диаметре. Желчный пузырь сокращен, окружен свободной жидкостью. Содержимое гомогенное, стенка не утолщена, четкая, ровная, равномерно контрастируется. Просвет холедоха 4 мм. Поджелудочная железа: ПЗР в области головки 37,7 мм, тела 28 мм, хвоста 19,6 мм, окружена небольшим количеством жидкости. Структура гомогенная, контуры нечеткие. Вирсунгов проток четко не визуализируется. Селезенка увеличена, размером 178x66,4 мм, плотностью от 32 до 66 ед.Н, контуры ровные, мозаичный тип

контрастирования. Почки без особенностей. Контрастирование своевременное. Надпочечники не изменены. В малом тазу и правой плевральной полости свободная жидкость. Множественные увеличенные пареоортальные лимфоузлы до 34x16x14 мм. Заключение: КТ-картина гепатоспленомегалии, цирроза печени, портальной гипертензии, перегиба желчного пузыря, отека поджелудочной железы, лимфоаденопатии, асцита, правостороннего гидроторакса. ЭГДС 08.10.2014: пищевод не изменен. Складки желудка продольные, извитые, слизистая розовая, с очажками атрофии. Луковица 12-перстной кишки среднего объема, слизистая розовая, постбульбарные отделы свободно проходимы, слизистая розовая, с высыпаниями в виде «манной крупы». БДС до 0,5 см. ТОХ до 0,8 см. Желчи нет.

Результаты клинического и биохимического исследования крови представлены в табл. Анализы крови на онкомаркеры: СА 72-4 – 62,5 Ед/мл, СА 19-9 – 400,0 Е/мл, альфа-фетопротейн (АФП) – 66,93 МЕ/мл, раковый эмбриональный антиген (РЭА) – 1,3 нг/мл; от 20.10.2014: СА 19-9 – 72 Ед/мл, АФП – 230,85 МЕ/мл, РЭА – 0,9 нг/мл. СА 125 и СА 15-3 – в N.

Гликозилированный гемоглобин: 4,0%. Гликемический профиль: 12.00 – 7,32 ммоль/л, 16.00 – 15,4 ммоль/л, 22.00 – 14,2 ммоль/л, 6.00 – 5,26 ммоль/л. Анализ крови на IgM – 121 мг/дл (норма 46-304), IgA 130 мг/дл (норма 82-453), IgG 786 мг/дл (норма 751-1560).

В качестве рабочего диагноза был выставлен цирроз печени неуточненной этиологии (класс В по Чайлду-Пью), высокой активности. Портальная гипертензия. Асцит. Двусторонний гидроторакс. Гепатоспленомегалия. Печеночно-клеточная недостаточность. Желтуха. Хронический панкреатит, нестойкая ремиссия. Хронический холецистит, нестойкая ремиссия. Транзиторная гипергликемия (на фоне начатой терапии глюкокортикоидом).

Дифференциальный диагноз проводился с ANA-негативным аутоиммунным гепатитом, наследственными гепатозами и опухолевыми заболеваниями печени. Были исследованы в динамике сывороточные маркеры аутоиммунных заболеваний печени (AMA M2, ANA, LKM, SLA/LP), болезни Вильсона-Коновалова (результат отрицательный).

За время стационарного лечения получала гептрал, реамберин, раствор глюкозы с калием хлоридом, ремаксол, энтерос-гель, полифепан, креон. С 15.10.2014 г. начата терапия дексаметазоном 16 мг/сут в/в, затем преднизолоном per os 30 мг/сут, урсосаном 1000 мг в сутки. На фоне лечения зарегистрирована положительная динамика – улучшение общего самочувствия и функциональных показателей печени, значительное уменьшение желтухи. Вместе с тем, учитывая выявленное значительное повышение уровня сывороточного ферритина до 1560 нг/мл, возникло подозрение на гемохроматоз. Пациентке была проведена пункционная биопсия печени: портальные тракты не расширены и слабо фиброзированы. В них наблюдается гиперплазия мелких желчных протоков. В портальных трактах и в синусоидах часто встречаются макрофаги с крупногранулярной пигментной зернистостью в цитоплазме. Участки перисинусоидального фиброза. Умеренно выраженная гиперплазия клеток ретикулоэн-

дотелиальной системы. При окраске по Перлсу отложения соединений железа выявляются в цитоплазме портальных макрофагов и клеток ретикулоэндотелиальной системы по ходу синусоидов. Морфологическое заключение: Гемосидероз печени. Признаков аутоиммунного гепатита в представленных препаратах не выявлено. Проведено генетическое исследование крови на мутации гена HFE от 03.12.2014: мутация His63Asp выявлена в гетерозиготном состоянии; мутация Ser65Cys не выявлена; мутация Cys282Tyr выявлена в гетерозиготном состоянии.

Заключительный диагноз основной: Гемохроматоз. Мутации в гене HFE: His63Asp – в гетерозиготном состоянии; Ser65Cys – не выявлена; Cys282Tyr – в гетерозиготном состоянии. Острый гепатит, вызванный перегрузкой железом, фаза реконвалесценции. Осложнения: Портальная гипертензия: спленомегалия, гиперспленизм.

Таким образом, у пациентки были выявлены две мутации в гетерозиготном состоянии, что подтверждает диагноз HFE-гемохроматоза.

Гемохроматоз представляет собой болезнь «накопления» в рамках синдрома перегрузки организма железом. Выделяют первичный и вторичный гемохроматоз. Первичный гемохроматоз обусловлен многочисленными генетическими мутациями, в зависимости от которых выделяют 5 типов [1, 2]: HFE-ассоциированный, ювенильный, HFE-неассоциированный, аутосомно-доминантный гемохроматоз и перегрузка железом у новорожденных. Наиболее распространен 1-й тип гемохроматоза, связанный с мутациями гена HFE в 6-й хромосоме. Они приводят к усилению всасывания железа в кишечнике и его накоплению в тканях печени, поджелудочной железы, сердца, гипофиза и суставов. Самыми распространенными мутациями гена HFE являются C282Y (Cys282Tyr) и H63D (His63Asp) [3, 4]. Большинство пациентов с симптоматикой гемохроматоза гомозиготны по мутации C282Y, но клиника развивается лишь у половины гомозигот с мутацией C282Y. 3–5% пациентов имеют гетерозиготную форму (C282Y/H63D) HFE-гемохроматоза, имеющую, как правило, нетяжелое течение заболевания без выраженных клинических признаков гемохроматоза, но высокое содержание ферритина и процента насыщения трансферрином [5].

Ювенильный гемохроматоз (2-й тип) манифестирует в молодом возрасте (10–30 лет) и характеризуется выраженной перегрузкой железом, сопровождающейся быстро прогрессирующими признаками поражения печени и сердца. Мутации при этом типе гемохроматоза расположены в гене HAMP, ответственном за синтез в печени гепсидина, который модулирует метаболизм железа через уменьшение кишечной абсорбции железа, замедление его высвобождения из депо в печени и регулирование захвата железа ретикулоэндотелиальными клетками [6]. У некоторых пациентов с ювенильным гемохроматозом имеются мутации в гене, расположенном на 1-й хромосоме и ответственном за синтез гемоювелина. У гетерозигот (C282Y/H63D) с дополнительными мутациями гемоювелина или гепсидина клинические симптомы болезни обычно менее выражены [2, 3].

Генетическую основу гемохроматоза 3-го типа составляют мутации гена HJV, кодирующего синтез рецептора трансферрина 2-го типа, который является модулятором

продукции гепсидина в ответ на избыток железа в организме. Для аутосомно-доминантного гемохроматоза (4-й тип) характерно преимущественное накопление железа в ретикулоэндотелиальной системе и повышение сывороточного ферритина задолго до повышения коэффициента насыщения трансферрина железом. В последующем у пациентов, как и при 1-м типе, развиваются цирроз печени, сахарный диабет и поражение сердца. Клинический дебют приходится обычно на пожилой возраст. В основе данного типа заболевания – мутация A77D в гене SLC40A1, кодирующем синтез белка ферропортина, осуществляющего трансмембранный перенос железа в энтероцитах [6].

Неонатальный гемохроматоз характеризуется задержкой внутриутробного развития и дебютирует быстро прогрессирующими симптомами печеночной недостаточности, приводящими к смертельному исходу вскоре после рождения.

Генетические мутации приводят к нарушению контроля за всасыванием железа в кишечнике и насыщения трансферрина, увеличению сывороточного ферритина и железа, депонированию железа в виде гемосидерина и ферритина в органах и тканях, прежде всего, в печени, поджелудочной железе и сердце. Образующиеся на фоне перегрузки печени железом свободные радикалы запускают реакции

ТАБЛИЦА.

Результаты клинического и биохимического исследования крови больной У. в динамике

Показатель	Норма	23.09	02.10	09.10	12.10	17-22.10	23-27.10	28.10-5.11	19-27.11
Билирубин общ.	5-20 мкмоль/л	75	35	1177	660	247-177	167-120	88-48	38-30
Билирубин связ.	0-3,4 мкмоль/л	35	-	1000	316	120-82	73-52	36-15	9,4-6
АлАТ	5-34 Е/л	220	177	660	560	596-817	1208-1407	1130-842-425	45-25
АсАТ	5-31 Е/л	364	135	448	410	429-349	393-460	236-174	17
ЩФ	15-120 Ед/л	27	27	112	120	114-122	180-146	146-136	50
ГГТП	5-50 Е/л			79	76	72-347	519-497	496-315	101
Общий белок	66-83 г/л	61		60	38	62	68	61	64
Альбумины	35-52 г/л			50	50	51	51	57-39	41
α1-глобулины	2,5-5%			4	5	3	3	4	
α2-глобулины	7-13%			11	8	13	13	8	
γ-глобулины	12-22%			22	25	19	19	20	
ПТИ	70,0-130,0%			49	76	94	109	116	76
Тромбин. время	11-17,8 сек.			22	15	20	20	15	
Мочевина	1,7-8,3 ммоль/л	6,9		8,6	3,6	7,4	8,5	8,6-4,3	4,2
Креатинин	74-110 мкмоль/л	88		106	103	87-78	96	75	77
Мочевая кислота	208,3-428,4 мкмоль/л			270					
Холестерин	1,4-5,2 ммоль/л			7,8	2,4	5	6,6	7,7	6,6
Магний	1-1,4 ммоль/л	1		0,98				0,99	
STFe	15-50%							91	97
Ферритин	20-300 мкг/л						1250		712
ЛЖСС	27,8-53,7 мкмоль/л							5,1	1,6
ОЖСС	44,8-71,6 мкмоль/л							56,7	49,5
СРБ	-			+	+	+++		++	
АЧТВ	24-35 сек.			50	48	34-31			
МНО	0,9-1,2 Ед			1-Sep		1,6			1,18
Фибриноген	2-4 г/л			2,05	1,99	1,8-2	2,2	2,5-3,5	
Гемоглобин	120-140 г/л	132		137	154	154	146	135	118-114
Эритроциты	3,8-5,3 x 10 ¹² /л	4,4		4,4	4,6	4,6	4,3	4,9	3,5-3,4
Лейкоциты	4-9 x 10 ⁹ /л	3,1		4,3	7,1	8,1	9,8	6,3	2,5-2,1
Эозинофилы	0,5-5%	8		5	6	2			2
Сегменты	47-72%	48		61	66	85	85	77	67
Палочки	1-6%	9		7	6	2	3	2	9-Feb
Лимфоциты	19-37%	24		18	12	Apr-13	8	14	16-24
Тромбоциты	150-380 x 10 ⁹ /л	216		195	241	224	146	138	73-40
СОЭ	1-20 мм/ч	4		3	3	4	3	10	35
Ретикулоциты	2-12‰	25		22	28	12		10	3
Гематокрит	36-48%	41		43	44	45		38	
Триглицериды	0,4-1,9 ммоль/л				4,7				
ЛПНП	1,9-4,4 ммоль/л				1,96				
Глюкоза	3,3-5,5 ммоль/л	4,5	5,7	4,9	5,1		6,5	5,3	4,4
Железо	10,7-21,2 мкмоль/л		23		27	30		52	48
Калий	3,5-5,1 ммоль/л		4,2		4			4,2	
Кальций	2,1-2,6 ммоль/л		3		2,2			2,3	

перекисного окисления липидов, разрушение клеточных мембран, внутриклеточных структур гепатоцитов, нарушение их структуры и функции, синтез коллагена [3].

Наряду с наследственным гемохроматозом, выделяют вторичный гемохроматоз, связанный с гемолитическими и мегалобластными анемиями, миелодиспластическим синдромом, многократными гемотрансфузиями, хроническим гемодиализом, необоснованным лечением препаратами железа, а также с хроническими заболеваниями печени (вирусные, алкогольные гепатиты, стеатогепатит), особенно при наличии холестаза [7–9].

Гемохроматоз диагностируется у мужчин в 5–10 раз чаще, чем у женщин, обычно в возрасте 40–60 лет, у женщин – в большинстве случаев после менопаузы [1, 5]. Клинически манифестные формы поражения печени при гемохроматозе встречаются в популяции с частотой 2 случая на 1000 жителей. Если отец и мать – гетерозиготы по дефектному гену, то вероятность появления гомозиготных больных детей составляет 1:4, гетерозиготных – 1:2 [4]. Частота гетерозиготного носительства среди населения 1:10–12 [10].

Клиника гемохроматоза в значительной степени зависит от того, где и в какой степени накапливается железо, а также генетическими особенностями пациента. Считается, что критической концентрацией железа является его уровень, превышающий норму более чем в 10–20 раз [4]. Для гемохроматоза характерна триада симптомов: цирроз печени, сахарный диабет и меланодермия. Однако эта триада наблюдается лишь в терминальной стадии заболевания. Чаще встречается 1 или 2 признака заболевания.

В течении гемохроматоза выделяют 3 стадии: бессимптомную перегрузку железом, синдром перегрузки железом с ранними проявлениями и синдром перегрузки железом с клинически манифестным поражением органов-мишеней. Первыми симптомами 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, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, сердечной недостаточности и аритмий, поражения гипофиза, надпочечников, гипогонадизм [11]. Ускоряют прогрессирование поражения печени при гемохроматозе употребление алкоголя, так как алкоголь и перегрузка железом кумулятивно усиливают свободнорадикальное окисление, применение лекарственных средств, особенно препаратов железа и аскорбиновой кислоты, вирусные инфекции (особенно вирусный гепатит С), сопутствующий стеатоз печени и стеатогепатит [2, 4, 12, 13].

В диагностике гемохроматоза помогают анамнестические данные (наличие аналогичного заболевания у родственников), повышение содержания железа в сыворотке крови, процента насыщения трансферрина железом (>45%), уровня ферритина (у мужчин >300 мкг/л, у женщин >200 мкг/л), аминотрансфераз, изменение общей железосвязывающей способности сыворотки крови (<28 мкмоль/л), а также наличие множественных органических поражений [2, 11]. Наиболее чувствительным тестом считается концентрация ферритина в сыворотке крови,

которая прямо пропорциональна общему запасу железа в организме. При тяжелой перегрузке железом уровень ферритина превышает 1000 нг/мл [2, 11].

Диагноз гемохроматоза можно считать установленным в тех случаях, когда пациент является гомозиготным носителем C282Y или же сложным гетерозиготным носителем C282Y/H63D. В этих случаях проведение биопсии печени для верификации диагноза, как правило, не требуется. Изолированные гетерозиготные мутации C282Y и H63D, сочетающиеся с признаками перегрузки железом, гепатодепрессии, повышенной активностью сывороточных аминотрансфераз, требуют проведения пункционной биопсии печени с морфологическим исследованием биоптата и окраской реактивом Перлса (берлинской лазурью) на содержание железа в гепатоцитах [3].

Пациентам с гемохроматозом рекомендуется ограничивать потребление продуктов, богатых железом (мясо, греча, яблоки, гранаты) и витамином С, исключить из рациона алкоголь, особенно красное вино. Не следует принимать поливитаминно-минеральные комплексы и БАД, содержащие железо и витамин С. Показаниями к проведению флеботомии являются клинически манифестный гемохроматоз, а также бессимптомное повышение уровня ферритина свыше 200 мкг/л у женщин до менопаузы и 300 мкг/л у мужчин и у женщин в постменопаузальный период [11]. Регулярные флеботомии считаются самым эффективным и безопасным методом лечения гемохроматоза. Согласно рекомендациям Американской ассоциации заболеваний печени, снижение гематокрита после каждого сеанса флеботомии не должно превышать 20%. Учитывая, что лечение носит пожизненный характер, дальнейшие флеботомии проводят 4–6 раз в год [11]. Эффективность флеботомии оценивают по уменьшению астенического синдрома, гепатомегалии, гиперферментемии, пигментации кожи, компенсации углеводного обмена. Терапия хелирующими препаратами (дефероксамин, деферазирокс) менее эффективна, показана при невозможности проведения кровопусканий, пациентам с анемией, при поражении сердца и гипоальбуминемии [5, 11]. К другим методам лечения гемохроматоза относятся плазмаферез, цитаферез и гемосорбция, применяемые с целью удаления избытка железа из организма.

Прогноз для жизни у пациентов, которым была проведена ранняя диагностики гемохроматоза и своевременное адекватное лечение, благоприятный. В случаях поздней диагностики заболевания, при наличии цирроза печени, кардиомиопатии, сахарного диабета, прогноз определяется тяжестью этих необратимых осложнений. Пятилетняя выживаемость пациентов с гемохроматозом составляет до 93–72% (18% в отсутствие лечения), 10-летняя выживаемость – до 77–47% (0–6% в отсутствие лечения) [1, 14]. Почти у 30% больных гемохроматозом развивается рак печени. Риск его появления у пациентов с гемохроматозом в 200 раз выше, чем в среднем в популяции, не коррелирует ни со степенью поражения печени, ни с эффективностью проводимого лечения. Частота этого осложнения с возрастом увеличивается.

К сожалению, первичной профилактики гемохроматоза не существует. Поэтому для предотвращения развития необратимых изменений, таких как цирроз печени,

сахарный диабет, сердечная недостаточность, чрезвычайно важна ранняя диагностика заболевания. При появлении в семье больного гемохроматозом необходимо тестирование всех ближайших кровных родственников. Им должно быть предложено скрининговое исследование для выявления гемохроматоза, включающее в себя генетическое тестирование на наличие мутаций HFE-гена, определение сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки крови, ферритина и насыщаемости трансферрина. Повышение уровня насыщения трансферрина и сывороточного ферритина в сочетании с гетерозиготным или гомозиготным носительством мутаций гена HFE свидетельствует в пользу постановки диагноза гемохроматоза. В сомнительных случаях проводится динамическое обследование каждые 6–12 месяцев.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. V. 352. P. 1769–1778.
2. 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. V. 166. P. 294–301.
3. Allen K.J., Gurrin L.C., Costantine C.C. et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 358 (3). P. 221–230.
4. Полунина Т.Е., Маев И.В. Синдром перегрузки железом: современное состояние проблемы. *Фарматека.* 2008. № 13. С. 54–61.
Polunina T.E., Maev I.V. Syndrom peregruzki zhelezom: sovremennoe sostoyanie problem. Pharmathea. 2008. № 13. С. 54-61.
5. Powell L.E. New developments in hereditary hemochromatosis. *Ces. a Slov. Gastroent. and Hepatology.* 2008. V. 62 (Suppl. 2). P. 67–70.
6. Knutson M.D., Oukka M., Koss L.M., et al. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin I overexpression and down-regulated by hepcidini. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. P. 1324-1328.
7. Cylwik B., Chrostek L., Szmitkowski M. The effect of alcohol on the regulation of iron metabolism. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2008. V. 25 (147). 273 p.
8. Кузнецова А.В., Дуботолкина Е.В., Лойфман Е.А. Показатели обмена железа при хроническом гепатите С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2009. № 19 (5). С. 92.
Kuznetcova A.V., Dubotolkina E.V., Loifman E.A. Pokazateli obmena xheleza pri chronichescom gepatite C. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2009. № 19 (5). S. 92.
9. Valenti L., Pulixi E.A., Arosio P. Relative contribution of iron genes, dysmetabolism and hepatitis C virus (HCV) in the pathogenesis of altered iron regulation in HCV chronic hepatitis. *Heamatologica.* 2007. № 92 (8). P. 1037-1042.
10. Арутюнов А.Т., Иваников И.О., Сюткин В.Е. Диагностика и лечение хронических заболеваний печени. М.: Принт-Ателье, 2005. 304 с.
Arutunov A.T., Ivanicov I.O., Sutkin V.E. Diagnostika i lechenie chronicheskich zabolevanii pecheni. M.: Print-atelye, 2005. 304 s.
11. Tavill A.S. American for the Study of Liver D, American College of G., American Gastroenterological F. Diagnosis and managment of hemochromatosis. *Hepatology.* 2001. V. 33. P. 1321–1328.
12. Fletcher L.M., Dixon J.L., Purdie D.M. et al. Excess alcohol greatly increase the prevalens of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology.* 2002. V. 122. P. 298–289.
13. Clouston A.D., Jonsson J.R., Powell E.E. Steatosis as a cofactor in other liver diseases: hepatitis C virus, alcohol, hemochromatosis, and others. *Clin. Liver Dis.* 2007. V. 14. P. 173–189.
14. Bruce R. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD PRACTICE.

