

## ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ

Полунина Т. Е., Маев И. В.

Московский государственный медико-стоматологический университет

Полунина Татьяна Евгеньевна

115409, Москва, ул. Кантемировская, д. 18, корп. 5, кв. 983

Тел.: 8 (916) 924 3217

E-mail: poluntan@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

В статье представлена классификация состояний, сопровождающихся повышением накопления железа клетками печени, нормальный обмен железа в организме человека, этиология, эпидемиология, многофакторная структура патогенеза HFE гомозиготного гемохроматоза, клиника синдрома перегрузки железом. Рассматривается современный алгоритм диагностики и тактики ведения пациентов с применением генотипирования и коррекцией содержания железа.

**Ключевые слова:** синдром перегрузки железом; обмен железа; наследственный гемохроматоз; гетерозиготные и гомозиготные носители; мутация гена; трансферрин; ферритин.

### SUMMARY

The article presents a classification of conditions, accompanied with increasing of iron accumulation of the liver cells, normal iron metabolism in the human body, etiology, epidemiology, multifactorial structure of the pathogenesis of HFE homozygous hemochromatosis, clinic of iron overload syndrome. The modern algorithms of diagnostic and tactics of patients with the use of genotyping and correction of iron content.

**Keywords:** iron overload syndrome, iron metabolism, hereditary hemochromatosis, heterozygous and homozygous carriers, gene mutation, transferrin, ferritin.

Синдром перегрузки железом — это первичное увеличение железа крови, связанное с наследственным дефектом метаболизма, вследствие которого нарушается способность клеток организма абсорбировать железо. Вторичное увеличение железа крови — это патология, не связанная с известными дефектами генов, и обычно возникает на фоне нарушения эритропоэза, заболеваний печени, которые являются основными факторами, предрасполагающими к развитию синдрома перегрузки железом (см. табл.) [14].

На рис. 1 представлен нормальный обмен железа в организме человека. Уровень железа в плазме связан с ежедневным поступлением 20 мг железа в костную ткань, формированием гемоглобина в эритроцитах. Большая часть железа находится в плазме, связанной с гемоглобином, и формируется в ретикулоэндотелиальных макрофагах.

В эритроцитах содержится трансферрин и ферритин, которые регулируют в них абсорбцию железа. Около 1–2 мг железа в течение дня всасывается

в дуоденальных энтероцитах и попадает в плазму в зависимости от потребности организма и накапливается в энтероцитах в виде ферритина. Между трансферрином и ферритином осуществляется динамическое равновесие. Трансферрин связывает железо и переносит его к мембранному переносчику. Регуляция активности мембранного переносчика осуществляется апоферритином (белковая часть ферритина). Эти запасы элиминируются, когда энтероциты заканчивают свой жизненный цикл, удаляются с потерей менструальной крови. Это важный момент в экскреции железа из организма. Железо разрушается макрофагами и превращается в трансферрин сыворотки крови, а также отвечает за выработку эритроцитов в костном мозге. В случае превышения содержания железа более 1000 мг оно откладывается в гепатоцитах. Таким образом, транспортная система энтероцитов кишечника через мембрану энтероцит — капилляр способна поддерживать оптимальный уровень абсорбции железа, поступающего с пищей.

На рис. 2 представлен патогенез синдрома накопления железа. Большинство лиц, страдающих C282Y-мутацией, имеют прогрессивное увеличение в плазме крови железа и его составляющих, проявляющееся в повышении трансферрина и уровня железа. При наследственном гемохроматозе вышеуказанное состояние развивается с детства. Предотвратить накопление железа можно, исключая из питания продукты, содержащие железо или активно утилизируя железо.

Профилактический эффект имеют менструация и беременность, которые приводят к отсутствию симптоматики у девочек и молодых женщин. У мужчин в репродуктивном возрасте повышение уровня железа возникает в 3 раза чаще, чем у женщин. В первой фазе у пациентов с C282Y заболевание прогрессирует, проявляясь в биохимических показателях, таких как повышение содержания сывороточного железа. Во второй фазе происходит накопление железа в паренхиматозных органах, в частности в печени, что сопровождается повышением уровня ферритина в сыворотке крови. Повышение уровня железа связано со многими факторами: циркуляцией уровня гепсидина — гормона, регулирующего содержание железа; активности белков, включенных в метаболизм гема (гепсидин и гаптоглобин); железа, не содержащегося в геме. Третья фаза зависит от различий течения заболевания у мужчин и женщин, повышения сывороточного ферритина и проявлением клинической симптоматики поражений органов-мишеней, в частности печени. Токсический эффект редуцтуально-активного железа проявляется в развитии оксидантного стресса и фиброгенеза.

Модель обмена железа на основе гепсидина представлена на рис. 3. В этой модели норма поступления железа в плазму зависит прежде всего от синтеза гепсидина: когда уровень железа в плазме высокий, то увеличивается синтез гепсидина, уменьшая при этом поступление железа от энтероцитов и макрофагов (см. панель С). Это происходит за счет взаимодействия с железозспортными белками типа ферропортин. Когда уровень железа в плазме понижается, то синтез гепсидина уменьшается, позволяя при этом увеличить поступление железа в плазму крови из энтероцитов и макрофагов. Механизмы, лежащие в основе модуляции синтеза гепсидина, в настоящее время малоизученны, но с большой долей вероятности можно заключить, что ген HFE занимает в этом механизме важную роль. При наличии нормального гена HAMP мутированный ген HFE может изменять синтез гепсидина, приводя к неконтролируемому выделению железа из макрофагов и дуоденальных энтероцитов (см. панель D).

Наиболее часто встречается аутосомно-рецессивно наследуемая форма НГ, для примера: в Северной Европе, — 1 на 250 человек популяции. Вышеуказанная форма НГ была описана еще в 1935 г. Джозефом Шелдоном. Наличие гена, отвечающего за данную патологию, не было выявлено до 1996 г., когда было произведено дублирование гена HFE.

На рис. 4 представлена интерпретация ключевых протеинов обмена железа. В дуоденальном энтероците железо, поступающее с пищевыми продуктами, соединяется с дуоденальной клеточной редуктазой (Dcytb) и транспортируется в клетку для дивалентного связывания с использованием ферропортина для циркуляции. Гефаестин облегчает выделение железа из энтероцита. Гепатоцит поглощает свободное и связанное железо из кровотока через трансферриновые рецепторы 1 и 2. Рецептор трансферрина-2 чрезвычайно чувствителен к уровню связанного железа и регулирует экспрессию железа и гормона гепсидина, который отвечает за формирование HFE. Гепсидин секретируется в кровяной поток, регулирует снижение ферропортина и зависит от наличия содержания железа в энтероцитах, макрофагах и гепатоцитах.

Раньше диагноз НГ выставлялся при сочетании увеличения сывороточного железа с отложением железа в клетках печени, взятых при биопсии, и /или наличии симптоматических проявлений возникающих вследствие прогрессирующей гибели клеток, таких как цирроз, нарушения работы сердца, диабет, артриты, изменение пигментации кожи. Внедрение тестов на наличие вариаций мутации гена HFE типов C282Y и H63D в настоящее время играет огромную роль для диагностики рассматриваемой патологии [17]. Однако в настоящее время достаточно большое количество проведенных исследований подтверждает, что гетерозиготное носительство гена C282Y/C282Y не вызывает клинически значимого повреждения клеток печени железом [13]. Таким образом, мутация типа C282Y не является основным фактором и может быть вызвана обычными генетическими вариантами.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

НГ — наиболее распространенное наследственное заболевание у представителей белого населения в Северной Европе. Частота гомозиготного носительства гена примерно 1: 300. Частота гетерозиготного носительства среди белого населения 1: 10–12 [1; 17]. Манifestные формы поражения печени, связанного с гемохроматозом, встречаются среди всего населения с частотой 2 случая на 1000 жителей. Если и отец, и мать являются гетерозиготными (носителями дефектного гена), то вероятность появления гомозиготных детей (имеющих дефектный ген и клинически больных) составляет 1: 4, гетерозиготных — 1: 2.

Примерно у трети гетерозиготных носителей обнаруживается умеренное повышение параметров обмена железа. В отличие от гомозиготных пациентов, которые в итоге все заболевают, у гетерозиготных не развиваются манифестные формы. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. У гомозиготных лиц, начиная с рождения, в организме начинает постепенно накапливаться железо, пока наконец спустя многие годы не манифестируют симптомы заболевания,

обусловленные поражением органов вследствие задержки железа. К 50-летнему возрасту у мужчин в организме может накопиться 20 г железа — количество, достаточное для того, чтобы повреждения тканей стали заметными при обследовании. В этот период у мужчин возникает подозрение на гемохроматоз [6].

Было выдвинуто предположение о том, что скрининговые исследования популяции с применением генетического тестирования могут быть достаточно эффективными для определения НГ. Это вероятно, так как проходит достаточно длительное время между реальным началом заболевания и выявлением клинических проявлений. Лечение достаточно простое, а исследования доступны. Однако быстро стало понятно, что фенотипические проявления выявляются не у всех гомозиготных носителей C282Y, и вследствие получения таких данных встал вопрос о необходимости большого исследования популяции. Исследования, проведенные Бейтлером и соавт. (2002), показали, что из 41038 жителей округа Сан-Диего 25% мужчин и 50% женщин, гомозиготных носителей гена C282Y, не имеют значительного повышения уровня ферритина [10]. В связи с этим можно предположить, что большая часть гомозиготных носителей C282Y не имеют фенотипического проявления НГ. На основании этого и других исследований было предположено, что проведение генетического скринингового исследования не является необходимым.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА НГ

До появления генетических тестов диагностика НГ основывалась на выявлении симптомов и лабораторных данных, свидетельствующих о накоплении железа клетками печени. В настоящее время в результате диспансерного осмотра, включающего определение сывороточного железа, ферритина и ферментов печени, генетического тестирования родственников больных НГ — семейный скрининг, а также исследований, проводимых для определения частоты встречаемости различных вариаций мутации гена HFE в популяции, большая часть больных выявляется на ранних стадиях заболевания до развития значительных повреждений органов. При использовании вышеуказанных методов диагностики можно выявить гемохроматоз до развития основных симптомов.

В норме абсорбируется около 1–2 мг/день железа, поступающего с пищей, для поддержания 2–3 г общего железа, необходимого организму. Такое поглощение железа поддерживает гомеостаз при суточной потере железа, составляющей 1–2 мг/день. При HFE-ассоциированном НГ поглощение железа возрастает от 1,5 до 2,5 мг/день за счет участия в процессе всасывания двенадцатиперстной кишки. Несмотря на различную кумуляцию железа при HFE-ассоциированном НГ, появление симптомов заболевания возникает при общем количестве железа больше 20 г.

Наиболее часто гемохроматоз с выраженными симптомами диагностируют у мужчин старше 40 лет. Характерны жалобы на слабость, вялость, боль в животе, боли в суставах и снижение либидо. Артропатии при HFE-ассоциированном НГ симметричны и поражают сложные суставы. Специфично повреждение проксимальных суставов фаланг, пястно-фаланговых сочленений, запястье, колено и межпозвоночных суставов. Также к клиническим проявлениям заболевания относится гепатомегалия, цирроз, диабет и поражение кожи.

Однако при выявлении НГ с помощью диспансерного осмотра и семейного скрининга симптомов гораздо меньше [9]. Наиболее частые жалобы при семейном скрининге — артралгии и снижение либидо. Наиболее частой клинической находкой является диабет.

### ДИАГНОСТИКА НГ

На рис. 5 представлен алгоритм диагностики наследственного гемохроматоза. В процессе сбора анамнеза у пациента выясняются клинические признаки гемохроматоза. После их наличия проверяются биохимические маркеры повышения железа, насыщение трансферрина и ферритин в сыворотке. Предварительный диагноз гемохроматоза устанавливается при насыщении трансферрина больше 45% (или больше 35% в предреклимактерическом периоде у женщин). Уровень трансферрина оценивается в двух последующих исследованиях, даже если уровень ферритина в сыворотке крови нормален. При исключении других причин повышения насыщения трансферрина (высокий уровень железа из-за печеночного цитолиза или низкого уровня трансферритина из-за болезни печени) проводятся генетические исследования на мутацию C282Y и H63D гена HFE. При генотипе C282Y/C282Y или C282Y/H63D подтверждают диагноз наследственного гемохроматоза. При других видах генотипа HFE (C282Y/wt, H63D/wt и wt/wt) и постоянно высоких уровнях ферритина в сыворотке крови могут иметь место более редкие мутации гена HFE или дополнительная гетерозиготная мутация в другом связанном с железом гене. Такие исследования являются менее доступными и более дорогостоящими, чем основные исследования гена HFE. Альтернативным подходом для диагноза гемохроматоза, который был известен еще до открытия гена HFE, является биопсия печени.

В отсутствие других причин перегрузки железа в организме (например, переливание крови с повышенным содержанием железа) полученные данные биопсии паренхимального распределения железа с перипортальным градиентом и индексом железа в биоптате печени выше 1,9 (индекс вычисляется как концентрация железа в биоптате в мкмол/г печени, разделенная на возраст в годах) являются

обоснованием на подозрение диагноза наследственный гемохроматоз.

### ИССЛЕДОВАНИЯ СЫВОРОТОЧНОГО ЖЕЛЕЗА

Для диагностики гемохроматоза должна быть настороженность при исследовании сывороточного железа, так как первыми признаками являются насыщаемость трансферрина и уровень ферритина. Предпочтительнее рассматривать сывороточное железо натошак, так как его уровень варьируется в течение дня при употреблении мяса и при выделении его с мочой. Насыщаемость трансферрина (НТ) рассчитывается путем деления уровня сывороточного железа на общую связывающую способность трансферрина. Триггером для определения мутации HFE обычно является НТ > 45%. Определение сывороточного ферритина также имеет значение, но одного этого анализа недостаточно, так как возможно повышение уровня ферритина при воспалительном процессе. НТ и уровень ферритина для диагностики гемохроматоза лучше определять вместе.

### ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Генетическое тестирование мутации гена HFE следует назначать всем пациентам с повышением НТ и ферритина, так же как и близким родственникам больных с подтвержденным НГ. У членов семей больных гемохроматозом, у которых определено гомозиготное носительство гена C282Y, необходимо проведение регулярного наблюдения для своевременного обнаружения признаков увеличения железа в крови. Пациенты с гетерозиготным типом (C282Y/H63D) тоже должны быть тщательно обследованы для выявления повышения сывороточного железа, клинических данных, свидетельствующих о повреждении клеток печени, и им необходимо проведение биопсии печени для определения степени накопления железа в гепатоцитах.

### БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ

Биопсия печени в настоящее время не является решающей для постановки диагноза НГ. Однако ее результаты крайне важны при возникновении подозрения на наличие НГ, так как она дает возможность клинической оценки количества железа и серьезности повреждения гепатоцитов и долек, степени фиброза печени и наличия сопутствующих заболеваний печени, которые невозможно определить неинвазивными методами исследования.

Индекс накопления железа (ИНТ) в печени измеряется на свежем или обработанном парафинном материале и составляет в норме 1,500 мкг/г. Исследователи утверждают, что у большинства пациентов с HFE-ассоциированным НГ не развивается фиброз печени до достижения ИНТ цифры 14,000 мкг/г сухого веса; сопутствующая алкогольная интоксикация является только потенцирующим фактором для развития фиброза у больных с накоплением железа в печени [13].

Несмотря на то что биопсия печени может предоставить весьма ценную информацию, она представляет собой инвазивный метод исследования с определенным риском осложнений. В результате этого с использованием современных методов стало возможным определение некоторых клинических и биохимических факторов для выявления цирроза у пациентов с HFE-ассоциированным НГ для уменьшения необходимости проведения биопсии печени. Было отмечено, что для пациентов с гомозиготным типом C282Y, уровнем ферритина меньше 1000 нг/мл, нормальными печеночными ферментами, моложе 40 лет нехарактерно развитие цирроза печени, так что в вышеуказанном случае проведение биопсии печени не нужно [7].

### ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОХРОМАТОЗА

Терапия гемохроматоза проста и эффективна. Венесекция (кровопускание, флеботомия) зарекомендовала себя как эффективная процедура, позволяющая удалить избыток железа без значительных побочных эффектов. Если начать лечение кровопусканием до развития цирроза, то вероятно снижение заболеваемости и смертности. Некоторые клинические симптомы гемохроматоза лучше поддаются лечению этим методом. Недомогание, усталость, боли в животе, пигментация кожи и необходимость инъекций инсулина при развитии диабета снижаются быстрее, чем артропатии и гипогонадизм. Учитывая это, можно отметить, что раннее выявление и начало лечения путем венесекции должно быть крайне эффективно.

Лечебное кровопускание (500 мл крови), позволяющее вывести 250 мг железа с каждой процедурой, должно проводиться еженедельно. У некоторых пациентов допустима венесекция 2 раза в неделю в отличие от пожилых пациенток, которым можно пускать только половину дозы раз в неделю. Для получения положительного эффекта необходимо проведение процедуры до достижения уровня сывороточного ферритина меньше 50 нг/мл и насыщаемости трансферрина 50%. Необходимо контролировать уровень гематокрита до каждой венесекции. По данным Американской ассоциации исследователей заболеваний печени, гематокрит не должен снижаться больше чем на 20% при каждой флеботомии. У каждого пациента без осложнений с каждой порцией крови уровень сывороточного ферритина падает на 30 нг/мл. Эта информация может быть использована как руководство для установления точного количества удаленного железа из мест его накопления. Очень важно помнить, что у некоторых пациентов с далеко зашедшим НГ существование около 30 г аккумулярованного железа вероятно потребует нескольких лет проведения недельных или двухнедельных курсов венесекции. Эта методика не должна приводить к анемии у пациентов, ее задача — «вымывать» железо из мест его накопления.

Перед окончанием курса флеботомии необходимо изменить частоту проведения данной процедуры. У большинства пациентов одна порция крови должна браться каждые 2–4 месяца с соответствующим контролем количества железа по уровню сывороточного ферритина и насыщения трансферрина. Некоторым пациентам необходимо проведение венесекции гораздо чаще в отличие от других, которые нуждаются в более редких процедурах.

Обычно длительному проведению кровопусканий у пациентов со значительной кумуляцией железа препятствует возникающая анемия. Это редко встречается у больных НГ, гораздо чаще такая реакция возникает у пациентов с неэффективным эритропоэзом с вторичной кумуляцией железа. В данном случае терапия комплексообразователями может быть допустима как альтернативная. Терапия деферроксамином включает подкожное введение препарата, вызывающего выделение с мочой от 50 до 100 мг железа в день. Однако надо заметить, что проведение венесекции быстрее, легче и дешевле.

Необходимо отметить, что при применении лечения, снижающего уровень железа, цирроз печени сохраняется. Несмотря на венесекцию, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) продолжает развиваться, что представляет определенную угрозу для пациентов с циррозом. На самом деле смертность от ГЦК составляет 30% от всех смертей от НГ. Стоит заметить, что в случае пересадки печени пациентам с недиагностированным и нелеченым НГ послеоперационная выживаемость ниже, чем таковая при других хронических заболеваниях печени, значительная

роль в этом принадлежит сердечной недостаточности и инфекционным осложнениям.

### ПАЦИЕНТЫ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Были проведены исследования частоты мутации гена HFE и нарушения метаболизма железа в группах пациентов с порфирией (П), неалкогольным стеатогепатитом (НСГ), хроническим гепатитом С (ГС) и алкогольным поражением печени (АПП). В группе пациентов с П около половины пациентов имеют мутацию гена HFE и достоверно известно, что это патология хорошо поддается лечению венесекцией. Вследствие этого всем пациентам с порфирией следует пройти исследование, выявляющее мутации HFE. В случаях АПП похоже, что мутация HFE не несет ответственности за вторичное повышение железа на небольшие цифры, что достаточно характерно для этой патологии. Также нет стойкого положительного эффекта от проведения кровопускания пациентам с АПП с нормальным или нарушенным метаболизмом железа. Было проведено около 12 исследований в группе пациентов с хроническим гепатитом С для выявления связи с HFE-мутацией и нарушением метаболизма железа. Практически все исследования показали более частую встречаемость мутации HFE у больных с гепатитом С, чем в контрольных группах; некоторые исследования демонстрируют связь между повышением

КЛАССИФИКАЦИЯ СОСТОЯНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ПОВЫШЕНИЕМ НАКОПЛЕНИЯ ЖЕЛЕЗА КЛЕТКАМИ ПЕЧЕНИ		
Группы	Этиология	Заболевания и состояния
Наследственный гемохроматоз	HFE-ассоциированный	C282Y/C282Y C282Y/H63D Другие варианты мутаций HFE
	Не связанный с мутацией HFE	
	Гемохроматоз подростков (HFE 2)	Мутация гена, отвечающего за рецептор трансферрина-2 (HFE 3) Мутация гена, отвечающего за ферропортин 1 (HFE 4)
Вторичный гемохроматоз	Приобретенное увеличение накопления железа клетками печени (анемии, сопровождающиеся увеличением железа крови)	Талассемия Сидеробластная анемия Хроническая гемолитическая анемия Апластическая анемия Недостаточность пируваткиназы
	Увеличение железа при парентеральном введении	Трансфузии эритроцитарной массы Инъекции декстранов железа Многократный гемодиализ
	Хронические заболевания печени	Порфирия Гепатит С Гепатит В Алкогольное поражение печени Стеатоз

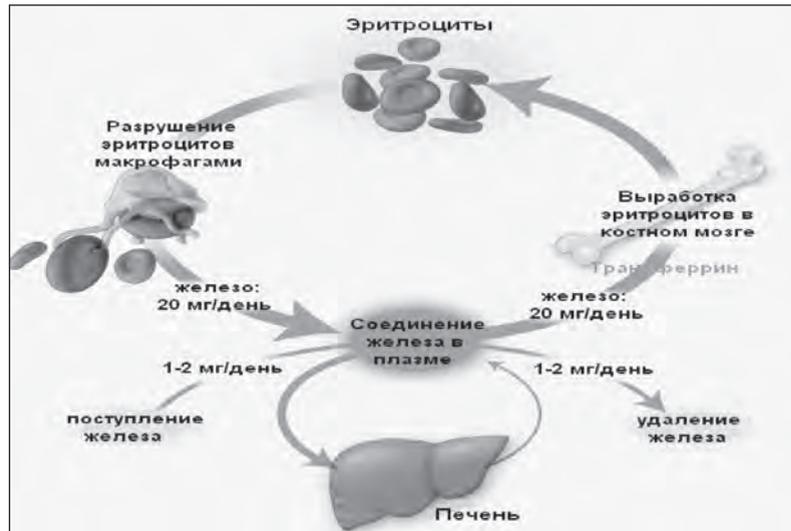


Рис. 1. Нормальный обмен железа в организме человека. Адаптировано из [14]



Рис. 2. Многофакторная структура патогенеза HFE гомозиготного гемохроматоза. Адаптировано из [14]

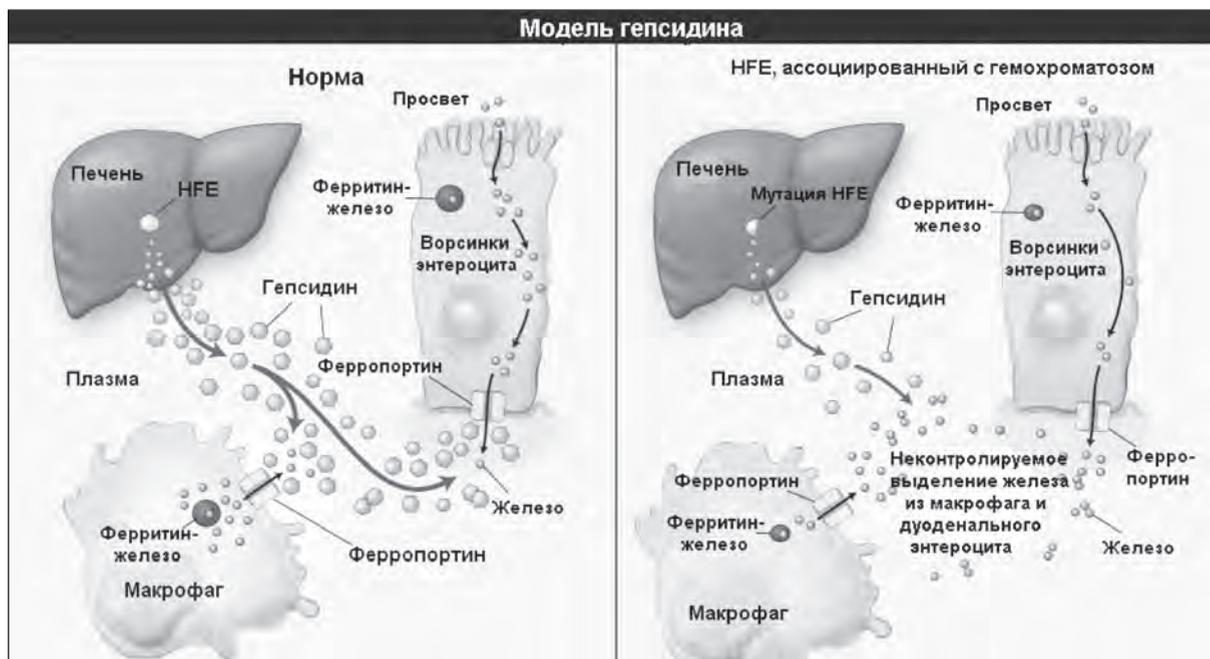


Рис. 3. Модель обмена железа на основе гепсидина. Адаптировано из [14]

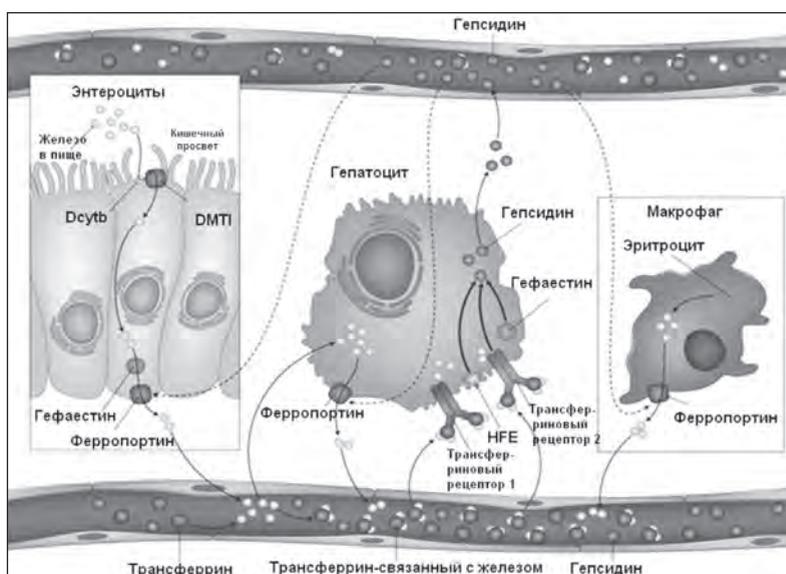


Рис. 4. Ключевые белки при обмене железа. Адаптировано из [11]

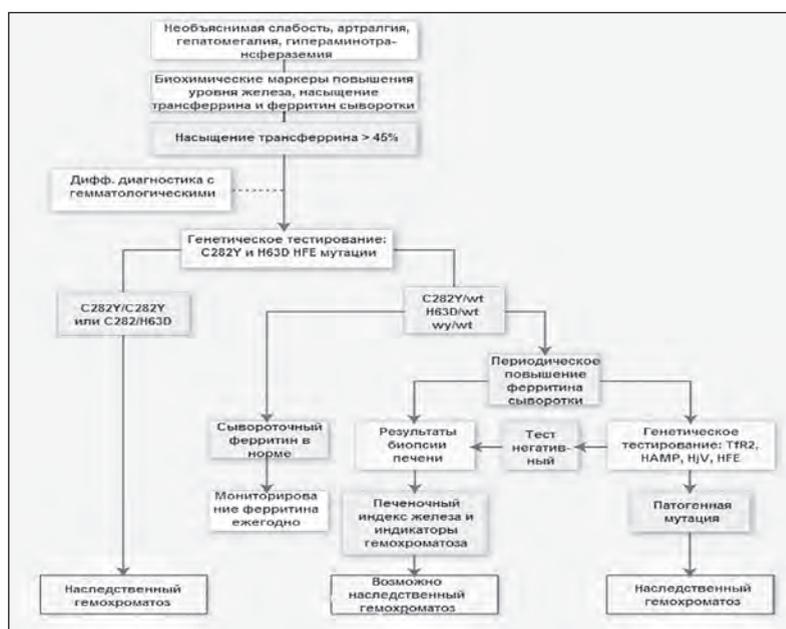


Рис. 5. Диагностика наследственного гемохроматоза. Адаптировано из [14]

железа и мутацией HFE, такую же, как между развитием фиброза при тяжелых заболеваниях печени: циррозах и трансформации в гепатоцелюлярную карциному, требующих пересадки печени. В настоящее время рекомендовано проведение теста на мутацию HFE, если у пациента с хроническим гепатитом С выявлено нарушение обмена железа.

Частота обнаружения HbsAg у больных НГ более чем в 2 раза превышает таковую у здоровых лиц контрольной группы, проживающих в Италии. Существует утверждение, что перенасыщение железом способствует развитию хронической вирусной инфекции, возможно, вследствие блокады иммунной реактивности организма на фоне перегрузки железом.

## НГ И АЛКОГОЛЬ

Клинические наблюдения показывают, что больные НГ почему-то употребляют больше алкоголя, чем здоровые лица. Известно, что алкоголь стимулирует всасывание железа из кишечника. Правда, концентрация железа в печени у лиц, злоупотребляющих алкоголем, никогда не бывает столь высокой, как у пациентов с НГ.

Страдающему НГ лучше отказаться от дополнительного поступления железа из пищи. Следует воздержаться от употребления некоторых продуктов и напитков, содержащих железо, например, гречневой каши, приготовленных потрохов животных и птиц, яблок, гранат, красных вин сорта бордо.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром перегрузки железом — первичное и вторичное увеличение железа крови — это патология, возникающая на фоне нарушения эритропоэза, заболеваний печени, которые являются основными факторами, предрасполагающими к накоплению железа в клетках печени, а также накопления железа при парентеральном введении. Синдром перегрузки часто выявляется в современной клинической

практике. Качество диагностики улучшилось благодаря использованию генетического тестирования. В последние несколько лет было обнаружено, что пенетрантность у гомозиготных носителей гена C282Y составляет около 50%. Так как лечение нарушения обмена железа достаточно хорошо поддается терапии, имеет смысл использовать флеботомию как основной тип лечения, а также назначение хелаторов железа один раз в день натощак за 30 минут до приема пищи в одно и то же время.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов А. Т., Иваников И. О., Сюткин В. Е. Диагностика и лечение хронических заболеваний печени. Руководство: — М.: Принт-Ателье, 2005. — 304 с.
2. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство; пер. с нем./под ред. А. А. Шептулина. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2000. — 432 с.
3. Полунина Т. Е., Маев И. В., Полунина Е. В. Гепатология для практического врача/под ред. И. В. Маева. — М.: Авторская Академия, 2009. — 350 с.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевание печени и желчевыводящих путей: Практическое руководство; пер. с англ./под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-Мед, 1999. — 864 с.
5. Bacon B. R., Britton R. S. Hereditary hemochromatosis // Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease/M. Feldman., L.S. Friedman, M. H. Sleisenger, and B. F. Scharschmidt (eds.). — Vol. 2; 7<sup>th</sup> ed. — Philadelphia: Harcourt Health Sciences, 2002. — P. 1261–1268.
6. Bacon B. R., Olynyk J. K., Brunt E. M. et al. HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases // Ann. Intern. Med. — 1999. — Vol. 130. — P. 953–962.
7. Bacon B. R., Sadiq S. A. Hereditary hemochromatosis: presentation and diagnosis in the 1990s // Am. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 92. — P. 784–789.
8. Beutler E., Felitti V. J., Koziol J. A. et al. Penetrance of 845G-A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 211–218.
9. Feder J. N., Gnirke A., Thomas W. et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis // Nature Genetics. — 1996. — Vol. 13. — P. 399–408.
10. Fleming R. E., Bacon B. R. Orchestration of iron homeostasis. N. Engl. J. Med. 2005. — Vol. 352. — P. 1741–1744.
11. Fletcher L. M., Dixon J. L., Purdie D. M. et al. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis // Gastroenterol. — 2002. — Vol. 122. — P. 281–289.
12. Harrison S. A., Bacon B. R. Hereditary hemochromatosis: update for 2003 // J. Hepatol. — 2003. — Vol. 38. — S14–23.
13. Parkkila S., Niemela O., Britton R. S. et al. Molecular aspects of iron absorption and HFE expression // Gastroenterol. — 2001. — Vol. 121. — P. 1489–1496.
14. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis — A new look at an old disease // New England J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 2383–2397.
15. Powell L. W., Subramaniam N., Yapp T. R. Haemochromatosis in the new millennium // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 32, Suppl. 1. — P. 48–62.
16. Reau N., Poordad F. F., Norwitz L. et al. Diagnosis and management of hemochromatosis // Hepatology. — 2001. — Vol. 33. — P. 1321–1328.
17. Thuluvath Paul J., Choti M., Geschwind J. F. et al. Anthony N., Hepatocellular carcinoma. Digestive disease library. — The Johns Hopkins University, 2007.