

С.И. Полякова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Семейный анамнез детей с мутациями наследственного гемохроматоза

Контактная информация:

Полякова Светлана Игоревна, старший научный сотрудник гастроэнтерологического отделения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-06-97

Статья поступила: 17.01.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

Изучена наследственная отягощенность по заболеваниям, ассоциированным с перегрузкой железом, в семьях у 41 ребенка с частыми мутациями наследственного гемохроматоза (НГ) 1 типа (C282Y, H63D, S65C). Группу контроля составили семьи 27 детей, у которых частые мутации НГ не были обнаружены. Сравнены частоты железоассоциированных заболеваний у 560 членов семей у детей с мутациями НГ и 390 членов семей детей без мутаций. Выявлены некоторые особенности медико-генеалогического анамнеза, которые могут быть обусловлены избытком железа, и косвенно указывать на наличие мутаций в гене HFE. Так, большая частота онкологических заболеваний, сахарного диабета, циррозов печени и смертей родственников в возрасте до 50 лет являются основанием для исследования обмена железа и проведения молекулярно-генетического исследования наследственного гемохроматоза.

Ключевые слова: наследственный гемохроматоз, наследственность, дети.

52

Известно, что к заболеваниям, ассоциированным с перегрузкой железом, относятся цирроз печени; сахарный диабет, в большей степени II типа; дегенеративные артропатии; нарушения ритма сердца и кардиомиопатии, называемые гемохроматозной кардиопатией; меланодермия; эндокринопатии, обусловленные снижением секреции желез, проявляющиеся потерей волос на теле, снижением либидо, импотенцией, ранним климаксом [1–4].

Наследственный гемохроматоз относится к аутосомно-рецессивным заболеваниям с очень высокой распространенностью мутаций в Европейских популяциях,

в том числе и российской [5–8]. При частоте аллеля H63D 15–16%, аллелей C282Y и S65C 3,5%, ожидаемая частота гомозигот H63D — 25,6 на 1000 населения, то есть каждый 4-й человек является гетерозиготой и каждый 40-й — гомозиготой H63D. Каждый 15-й является гетерозиготой по мутациям S65C и C282Y, а каждый 833-й — гомозиготой (1,2 гомозиготы C282Y и S65C на 1000 населения).

Диагноз чаще устанавливается на стадии сформированного гемохроматоза — при циррозе, кардиопатии и/или диабете, при наличии фенотипических признаков перегрузки железом — гиперферритинемии

S.I. Polyakova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Family anamnesis of children with mutation of the inherited hemochromatosis

The inherited burdened is studied on diseases, associated with an overload iron in 41 children with frequent mutations of the inherited hemochromatosis (IG) of a 1 type (C282y, H63d, S65c). Control group was made by 27 children with undiscovered frequent mutations of NG. Frequencies of iron-associated diseases are compared for 560 members of families which have children with mutations of IG and 390 members of families which have children without IG mutations. Some features of medical-genealogical anamnesis, which can be conditioned of siderosis, are exposed, and indirectly specify in the presence of mutations in the gene of HFE. So, the high frequency of oncologic diseases, diabetes mellitus, hepatocirrhosis and deaths of relatives under the age of 50 years are the foundation for research of exchange of iron and holding of molecular-genetic research of the inherited hemochromatosis.

Key words: inherited hemochromatosis, heredity, children.

более 200 нг/мл у женщин и более 300 нг/мл у мужчин и сатурации трансферрина выше 45% [5]. Лечение на стадии сформированного гемохроматоза, при котором ферритин обычно выше 1000 нг/мл, ограничено, так как гемосидерин, представляющий собой деградированный ферритин, из тканей удалить крайне сложно. Даже проведение систематических кровопусканий не обеспечивает восстановления поврежденных тканей, в частности необратимы цирроз печени, атрофия гонад и островков Лангерганса, не восстанавливается структура синовиальных оболочек суставов [3, 5, 9]. При ранней же диагностике наследственного гемохроматоза (НГ) можно контролировать запасы железа в организме, нивелировать патогенные последствия активных форм кислорода, возникающих в результате редокс-реакций ферри- и ферроионов, назначением антиоксидантов, антифибротических средств [10]. Гетерозиготные мутации НГ не приводят к тяжелой перегрузке железом, но утяжеляют течение сопутствующих заболеваний, таких как вирусные гепатиты (особенно С), стеатогепатит, другие диффузные заболевания печени (болезнь Вильсона, α -1-антитрипсиновую недостаточность), заболевания суставов, кардиопатии, эндокринопатии и другие; железо индуцирует фибро- и онкогенез [11]. При этом существует ряд работ, указывающих на более высокий репродуктивный потенциал у женщин с гетерозиготными мутациями НГ, протективное влияние мутаций НГ на гематологические показатели у детей с заболеваниями, обычно протекающими с анемией [5].

Предположение о наличии у ребенка наследственной предрасположенности к перегрузке железом вследствие мутаций в гене *HFE* может возникнуть при отягощенном семейном анамнезе по заболеваниям, ассоциированным с избытком железа. У детей и лиц молодого возраста перегрузка железом может быть на доклинической стадии, а параметры обмена железа могут быть в пределах референсных значений [11, 12]. В этой ситуации наследственный анамнез может быть единственным ориентиром в своевременной диагностике НГ [13–15].

Несмотря на интенсивность исследований в этой области медицины, информированность врачей в вопросах перегрузки организма железом остается недостаточной.

Целью исследования явилось определение наследственной отягощенности по заболеваниям, ассоциированным с перегрузкой железом у кровных родственников детей с установленными частыми мутациями наследственного гемохроматоза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Семейный анамнез собран у пробандов двух групп. Группа А — 41 ребенок: подгруппа А1 ($n = 9$) с генетически подтвержденным гемохроматозом (5 детей — гомозигот H63D/H63D и 4 компаунд-гетерозигот — по 2 ребенка H63D/S65C и H63D/C282Y) и подгруппа А2 — 32 ребенка — гетерозиготы (25 детей H63C, 6 детей — S65C, 1 ребенок — C282Y).

Контрольную группу Б составили 27 больных, у которых мутаций в гене *HFE* не обнаружено, но обмен железа сопоставим с группой А (табл. 1). Исключались дети с признаками железодефицитной анемии и латентным дефицитом железа (степень насыщения трансферрина железом < 15%, ферритин сыворотки < 9 нг/мл, трансферрин сыворотки > 360 мг/дл).

Расчет производился с учетом непараметрических данных и вычислением коэффициента χ^2 .

Статистических отличий в показателях статуса железа и наследственной отягощенности у детей с мутациями в гетерозиготном (А2) и гомозиготном (или компаунд-гетерозиготном) (А1) состоянии обнаружено не было (см. табл. 1). На ранних стадиях доклинического гемохроматоза первыми признаками перегрузки железом является повышенная сатурация трансферрина (степень насыщения трансферрина железом, СНТЖ) более 42%. Получены значимые ($p < 0,05$) различия между средними значениями сидеремии и СНТЖ у детей подгруппы А1 и контрольной группы. Отсутствие различий между подгруппами А1 и А2 позволило объединить группы А1 и А2 в группу А — с наличием мутаций НГ. Кроме сопоставимого с группой А обмена железа группа Б была прицельно сформирована из больных с аналогичной соматической патологией (табл. 2).

Число родственников в разных поколениях указано в таблице 3.

С целью определения состояния здоровья членов семей в разных поколениях у родителей (II поколение) опреде-

Таблица 1. Показатели обмена железа у детей трех групп

Показатели обмена железа	Ген HFE у пробанда обнаружен (группа А)		Ген HFE у пробанда не обнаружен (группа Б)	Значение p
	НГ (А1)	Гетерозиготы (А2)		
Железо сыворотки	36,55 $\pm$ 4,91	29,21 $\pm$ 3,35	24,54 $\pm$ 2,29	$p_{A1-B} < 0,05$
ОЖССС	68,85 $\pm$ 3,59	71,09 $\pm$ 3,93	73,28 $\pm$ 2,67	$p > 0,05$
Трансферрин	242,38 $\pm$ 15,60	224,17 $\pm$ 18,52	263,04 $\pm$ 14,50	
Ферритин	74,86 $\pm$ 26,11	85,16 $\pm$ 20,55	62,92 $\pm$ 10,67	
СНТЖ	55,15 $\pm$ 8,54	41,28 $\pm$ 5,83	34,69 $\pm$ 3,71	$p_{A1-B} < 0,05$

Примечание.

НГ — наследственный гемохроматоз; ОЖССС — общая железосвязывающая способность сыворотки; СНТЖ — степень насыщения трансферрина железом.



Таблица 2. Основные диагнозы детей с мутациями наследственного гемохроматоза и без них, у которых проанализирован семейный анамнез

Болезни	Ген HFE у пробанда обнаружен (группа А)				Ген HFE у пробанда не обнаружен (группа Б), n = 27	
	Наследственный гемохроматоз (А1), n = 9		Гетерозиготы (А2), n = 32			
	n	r	n	r	n	r
Синдром Жильбера и др. доброкачественные гипербилирубинемии	1	0,11	3	0,093	3	0,11
Нарушение ритма сердца	1	0,11	6	0,19	2	0,07
Цирроз печени	1	0,11			3	0,11
Желчекаменная болезнь		0,11	2	0,06	3	0,11
Хронический гастродуоденит	1	0,11	1	0,03	2	0,07
Эпилепсия	2	0,22	1	0,03		
Целиакия	1	0,11	1	0,03	1	0,04
Апластическая анемия	1	0,11				
Бронхиальная астма			3	0,09	2	0,07
Болезнь Вильсона			3	0,09		
Криптогенный гепатит			1	0,03	3	0,11
Аутоиммунный гепатит	1	0,11	3	0,09	1	0,04
Вирусный гепатит			5	0,16	2	
Жировой гепатоз			1	0,03	1	0,04
Болезнь Крона, неспецифический язвенный колит			2	0,06		
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки					3	0,11
Муковисцидоз					1	0,04

54

Генетика в педиатрии

Таблица 3. Число членов семей по поколениям

Поколения кровных родственников		Группа А		Группа Б
		Наследственный гемохроматоз (А1)	Гетерозиготы (А2)	
I	Пробанды	9	32	27
	Сибсы	3	19	15
II	Родители: матери отцы тети и дяди	9	31	27
		9	29	27
		14	80	47
III	Прародители: бабушки дедушки двоюродные	14	54	54
		14	52	54
		22	84	68
IV	Прапрародители, в т.ч. двоюродные	15	70	71
	Число членов семей (n)	109	451	390



Таблица 4. Доля практически здоровых родителей у детей обеих групп

Родители (II поколение)	Группа А			Группа Б			Всего
	Средний возраст, диапазон	n	%	Средний возраст, диапазон	n	%	
Матери,	38,7	40		39,6	27		67
	25–55			27–50			
из них практически здоровых	40,0	15	37,5	40,3	7	25,9	22
	30–50			27–45			
Отцы,	42,7	35		40,9	27		62
	25–58			23–53			
из них практически здоровых*	41,1	10	28,6	40,3	17	63,0	27
	36–48			36–53			

Примечание.

* — $\chi^2 = 6,001$; $df = 1$; $p = 0,014$.

Таблица 5. Характеристика прародителей (прямых) в обеих группах

Прародители	Группа А				Всего в группе А	Группа Б				Всего в группе Б
	По материнской линии		По отцовской линии			По материнской линии		По отцовской линии		
	бабушки	дедушки	бабушки	дедушки		бабушки	дедушки	бабушки	дедушки	
Число	36	35	32	31	134	27	26	27	27	107
Живые, n (%)	28 (77,8)	18 (51,4)	25 (78,1)	18 (58,1)	89 (66,4)	15 (55,6)	17 (65,4)	18 (66,7)	16 (59,3)	66 (61,7)
Умершие, n (%)	8 (22,2)	13 [+4 трагически] (37,1 [+11,5 трагически])	7 (21,9)	13 (41,9)	45 (33,6)	12 (44,4)	9 (36,6)	9 (33,3)	11 (40,7)	41 (38,3)
Средний возраст на момент смерти (г)	57,9	60,7	61,7	46,8		53,6	61,3	65	48,4	

лен процент лиц, считающих себя здоровыми (табл. 4), тогда как в поколении прародителей (III поколение) установлены не только доля умерших и возраст на момент смерти, но также причины смерти (табл. 5).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общее число здоровых родителей в группе А составили (25 из 75, 33,3%) ниже, чем в группе Б (24 из 54, 44,4%), тем не менее значимые отличия выявлены при оценке состояния здоровья отцов. Доля практически здоровых отцов в группе А (28,6%) была достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе Б (63%) $\chi^2 = 6,001$; $df = 1$; $p = 0,014$ (см. табл. 4).

Процент здоровых матерей, наоборот, выше в группе А, чем в группе Б. Вероятно, это обусловлено протективным действием гетерозиготного носительства гена НГ на женщин молодого возраста, поскольку известно, что мен-

струальные потери защищают от перегрузки железом, а мутации НГ — от дефицита железа.

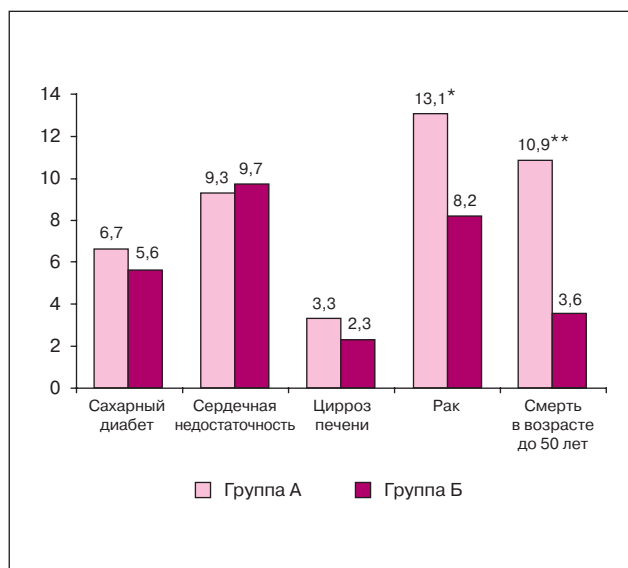
Далее проанализированы частоты болезней и признаков, ассоциированных с перегрузкой железом (рис.). Следует обратить внимание на необычайно высокое (49!) число всех прародителей и умерших по разным причинам в возрасте до 50 лет (но не по причинам трагических гибелей) в группе А. Так, в группе Б в возрасте до 50 лет умерли 14 человек ($\chi^2 = 9,112$, $df = 1$; $p = 0,003$).

Доля онкологических больных в группе А была достоверно выше ($\chi^2 = 4,662$, $df = 1$; $p = 0,031$), но при анализе причин смерти в поколениях пра- и прапрародителей, в группе Б рак встречался чаще.

Частота сахарного диабета у родственников детей с подтвержденным гемохроматозом (подгруппа А1) составляла 11,9% (у 13 из 109 членов семей), в подгруп-



Рис. Частота (%) железо-ассоциированных заболеваний в семьях детей двух групп в зависимости от наличия мутаций в гене *HFE* у прародителя



Примечание.

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

56

пе А2 — 6,7% (у 30 из 451 человека) ($\chi^2 = 2,71$, $df = 1$, $p = 0,096$), в группе Б — 5,6%.

Учитывая очень высокий процент (~40%) прародителей по отцовской линии умерших молодыми в обеих группах, изучены причины смертей в обеих группах с учетом пола. В группах детей с мутациями НГ частота цирроза печени ($\chi^2 = 4,487$) как причины смерти у мужчин-прародителей оказалась значимо выше, чем у детей без мутаций НГ.

В группе Б дедушки чаще умирали от хронической сердечно-сосудистой недостаточности ($\chi^2 = 4,663$) и рака любого расположения ($\chi^2 = 7,292$), что статистически значимо. Различий по частоте причин смерти в результате осложнений сахарного диабета не получено.

И в подтверждение полученных данных по обеим линиям (и материнской, и отцовской) частота смертей в возрасте до 50 лет в III и IV поколениях в группе А еще более значимо выше, чем во II–IV поколениях ($\chi^2 = 11,321$, $df = 1$; $p = 0,000$).

Таким образом, нами установлено, что в семьях детей с частыми мутациями наследственного гемохроматоза значимо чаще встречаются сахарный диабет и цирроз печени, смерти родственников в возрасте до 50 лет. Онкозаболевания как причина смерти чаще отмечены в семьях группы Б.

При анализе состояния здоровья бабушек и дедушек прямого родства отмечается та же тенденция, что и с родителями: число умерших бабушек по материнской и отцовской линии в группе А ниже, чем в группе Б, что подтверждает гипотезу о протективном влиянии гетерозиготных мутаций на женщин. Доля практически здоровых матерей у детей с мутациями НГ выше.

Наследственный анамнез является неотъемлемой частью построения клинического диагноза, а в отношении НГ требует уточнения у кровных родственников наличия сахарного диабета, цирроза печени, онкозаболеваний, ранних смертей в возрасте до 50 лет (чаще как проявлений острой сердечной недостаточности вследствие нарушения ритма сердца).

У детей сотягощенной наследственностью по железо-ассоциированным заболеваниям следует исследовать обмен железа и при сатурации трансферрина выше 42% рекомендовать молекулярно-генетическое исследование частых мутаций НГ и мониторинг обмена железа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beutler E., Hoffbrand A.V., Cook J. Iron deficiency and overload // *Hematology*. — 2003; 1: 40–52.
2. von Herbay A., Niederau C., Pilichowska M. et al. Cardiomyopathy as the cause of death in genetic hemochromatosis // *Z. Gastroenterol.* — 1996; 34 (3): 178–182.
3. Sherrington C., Knuiman M., Divitini M. et al. Population-based study of the relationship between mutations in the hemochromatosis (HFE) gene and arthritis // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2006; 21 (3): 595–598.
4. Andrews N.C. Disorders of iron metabolism // *N. Engl. J. Med.* — 1999; 341: 1986–1995.
5. Barton J., Edwards C. Hemochromatosis: genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment. — Cambridge University press, 2000. — 588 p.
6. Beutler E., Felitti V., Gelbart T. et al. Genetics of iron storage and hemochromatosis // *Drug. Metab. Dispos.* — 2001; 29 (4): 495–499.
7. Potekhina E.S., Lavrov A.V., Samokhodskaya L.M. et al. Unique genetic profile of hereditary hemochromatosis in Russians: high frequency of C282Y mutation in population, but not in patients // *Blood Cells, molecules and diseases*. — 2005; 35: 182–188.
8. Mikhailova S.V., Kobzev V.F., Kulikov I.V. et al. Polymorphism of HFE gene associated with hereditary hemochromatosis in populations of Russia // *Genetika*. — 2003; 39: 988–995.
9. Deugnier Y., Brissot P., Loreal O. Iron and the liver: update 2008 // *Journal of Hepatology*. — 2008; 48: 113–123.
10. ElMBERG M., Hultcrantz R., Ekbom A. et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives // *Gastroenterology*. — 2003; 125 (6): 1733–1741.
11. Bhavnani M., Lloyd D., Marples J. et al. Targeted screening for genetic haemochromatosis: A combined phenotype/genotype approach // *Journal of Clinical Pathology*. — 2006; 59 (5): 501–504.
12. Niederau C., Strohmeyer G. Strategies for early diagnosis of haemochromatosis // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. — 2002; 14 (3): 217–221.
13. Assy N., Adams P. Predictive value of family history in diagnosis of hereditary hemochromatosis // *Digestive diseases and Sciences*. — 1997; 42: 1312–1315.
14. Basset M.L., Halliday J.W., Ferris R.A. et al. Diagnosis of hemochromatosis in young subjects: predictive accuracy of biochemical screening tests // *Gastroenterology*. — 1984; 87 (3): 628–633.
15. Acton R., Barton J., Passmore L. et al. Accuracy of family history of hemochromatosis or iron overload: the hemochromatosis and iron overload screening study // *Clinical gastroenterology and hepatology*. — 2008; 6 (8): 934–938.

