

УДК: 616.151.6.72:616-003.829.1

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА С ОБМЕНОМ ПОРФИРИНОВ ПРИ ГЕМОХРОМАТОЗЕ

Бессмельцев С.С.<sup>1</sup>, Байтаева Д.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: bsshem@hotmail.com*

<sup>2</sup> *Азербайджанский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии им. Б.А. Эйвазова, Баку, Азербайджан, e-mail: bsshem@hotmail.com*

Изучены показатели метаболизма железопорфиринового комплекса и функционального состояния печени у 155 больных с гемохроматозом. Дана объективная оценка их роли в своевременной и правильной постановке диагноза на ранних этапах развития патологического процесса. Порфириновый обмен при наследственном гемохроматозе (НГХ) характеризуется нарушенными и нестабильными показателями, затрагивающими все этапы синтеза гемоглобина. При НГХ с сопутствующей кожной порфирией изменения в содержании сывороточного железа и сывороточного ферритина ассоциируются с нарушенным синтезом аминокислоты, порфобилиногена и со степенью активности фермента порфобилиноген дезаминазы. Диагностическую ценность функционального состояния печени наряду с трансаминазами представляет исследование экскреции копропорфирина с мочой. Выявленные изменения в порфириновом обмене при гомозиготной форме НГХ носят постоянный и необратимый характер.

**Ключевые слова:** наследственный гемохроматоз, порфобилиноген, копропорфирин, аминокислота, метаболизм железа, порфириновый обмен, поздняя кожная порфирия.

## CORRELATION OF CHARACTERISTICS METABOLISM IRON WITH EXCHANGE OF PORPHYRIA IN PATIENTS WITH HEMOCHROMATOSIS

*Bessmeltsev S.S., Baytaeva D.A.*

*Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia, e-mail: bsshem@hotmail.com*

*Azerbaijan Research Institute of Hematology and Transfusiology, Baku, Azerbaijan, e-mail: bsshem@hotmail.com*

A hundred of patients with hemochromatosis have been tested to analyze ferrum metabolism key figures versus liver functional. An objective evaluation of their role in a timely and correct diagnosis at an early stage of pathological has been given. Porphyrin metabolism of the patients with hereditary hemochromatosis is characterized by very defective and unstable rates affecting all the stages of hemoglobin synthesis. For such patients with hereditary hemochromatosis with associated porphyria cutanea tarda the change in ferrum metabolism correlates with the defective aminolevulinic acid and porphobilinogen synthesis. The analysis of the coproporphyrin excreted in the urine has a diagnostic value for the determination of the liver functional status. The detected changes in the porphyrin metabolism along the homozygous hereditary hemochromatosis are permanent and often irreversible.

**Key words:** hereditary hemochromatosis, porphobilinogen, coproporphyrin, aminolevulinic acid, ferrum metabolism, porphyrin metabolism, porphyria cutanea tarda.

В течение последних лет возрос интерес к проблеме перегрузки организма железом, в частности, к наследственному гемохроматозу (НГХ). Это заболевание представляет собою тяжелую патологию с аутосомно-рецессивным типом наследования, для которой характерно повышенное всасывание железа в кишечнике (ВЖК), с последующим накоплением элемента в органах и тканях [1–4]. Процесс накопления внутриклеточного железа в органах происходит у больных в течение всей жизни. Ген, ответственный за НГХ, расположен на коротком плече 6-й хромосомы и тесно связан с локусом HLA. Гемохроматоз (ГХ) ассоциирует с антигенами HLA-A3, B7 и B14 и гаплотипами A3/B7 и A3/B14 [5–7]. Около 0,5% кавказоидов гомозиготны по главной

мутации НГХ (С282У) и 13% являются ее гетерозиготными носителями [8–10]. За счет активности свободных радикалов железо накапливается в тканях и является одной из главных причин деструктивных процессов, приводящих к поражению органов и систем. Заболевание проявляется кардиомиопатией, пигментацией кожи и эндокринопатией, поражением суставов с развитием их функциональной неполноценности [11–13]. У преобладающего большинства больных страдает печень, с возможным переходом в цирроз либо в гепатоцеллюлярную карциному. Заболевание нередко заканчивается летальным исходом [12; 14; 15].

При выявлении первых признаков ГХ и своевременно начатой терапии прогноз более благоприятный [4; 16; 17]. В случае предрасположенности к развитию ГХ большое значение имеет сбор анамнеза и проведение лабораторных тестов, подтверждающих диагноз [18–20]. При этом нельзя ограничиваться определением только сывороточного железа (СЖ). НГХ может сочетаться с другими не менее тяжелыми заболеваниями, с такими как поздняя кожная порфирия (ПКП),  $\beta$ -талассемия и сахарный диабет. На основании анализа HLA-A аллелей получены определенные доказательства связи НГХ с ПКП. Не исключается, что пациенты с  $\beta$ -талассемией могут иметь мутацию в гене HFE (С282У и Н63D). При этих патологических состояниях наблюдается повышение HLA-B7 либо HLA-A3 [20–22].

**Целью** настоящей работы явилось изыскание новых дополнительных методов ранней диагностики НГХ путем расширенного изучения показателей метаболизма железопорфиринового комплекса, обмена порфиринов в сочетании с функциональным состоянием печени.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находилось 155 больных с ГХ в возрасте от 25 до 45 лет (мужчин – 106, женщин – 49), которые были разделены на 4 группы. 1-ю группу составили 26 больных с гомозиготной формой заболевания, 2-ю – 47 пациентов с гетерозиготной формой ГХ в сочетании с ПКП, в 3-ю группу вошли 37 больных с гетерозиготной формой заболевания в чистом виде. В 4-ю группу (контроль) вошли 82 больных с вторичным приобретенным ГХ, у которых нарушения в обмене железа были связаны с регулярными гемотранфузиями. При поступлении состояние 85 больных с НГХ оценивалось как средней тяжести и 70 – тяжелое. Больные жаловались на общую слабость, утомляемость, неприятные ощущения в области сердца, одышку, тяжесть в правом и левом подреберьях, сонливость, артралгии, похудание, боли в эпигастральной области, дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта. При осмотре обнаружена выраженная коричневая пигментация кожи. У больных с НГХ при сочетании с ПКП на открытых участках тела выявлены рубцовые изменения, связанные с повышенной

фотосенсибилизацией кожи. У всех больных увеличены размеры печени и селезенки. Печень плотной консистенции, у 56 – с неровной поверхностью.

У больных исследовались эритроцитарные (RBC, MCV, MCH, MCHC, RDW) и биохимические показатели (АЛТ и АСТ, гаммаглутамилтранспептидаза – ГГТ, ЩФ, ЛДГ, тимоловая проба). Определялись СЖ и общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС) по методу R. Henry et al. (1958), рассчитывался коэффициент насыщения белка трансферрина железом (КНТ). Иммуноферментным методом с применением моноклональных антител исследовались растворимые трансферриновые рецепторы (рТФР). Сывороточный ферритин (СФ) определялся плащечным иммуноферментным методом с использованием набора «DRG» (США). В костном мозге подсчитывалось количество железосодержащих клеток – сидеробластов (СБ) и сидероцитов (СЦ). Изучалась концентрация железа в печени путем проведения пункционной биопсии органа. Определялась величина экскреции железа с мочой и уровень десфералового теста (метод R. Henry, 1958). Критериями перегрузки организма железом (ПЖ) были показатели СЖ > 35 мкмоль/л, КНТ > 50% и СФ  $\geq$  300 нг/мг, которые служили в качестве отборочного теста для проведения последующей дифференциальной диагностики наследственного и приобретенного ГХ. Все лица обследовались на носительство гена НГХ: антигенное тестирование по HLA (метод Тerasаки, 1970) и ПЦР. Благодаря HLA типированию выявлены серологические маркеры наследственности ГХ – антигены HLA-A3, B7 и/или B14. С помощью ПЦР-диагностики у 38 больных обнаружена мутация в двух аллелях гена НГХ и у 13 в одном, которая приводила к аминокислотной замене С282У (гомозиготный и гетерозиготный типы наследования). Мутация гена НГХ с аминокислотной заменой Р63D имела место у 20 больных. Семейно-генетические исследования подтверждали наследственный характер НГХ. У ближайших родственников больных выявлялись аномальные нарушения в обмене железа, которые, как правило, сводились к повышенному уровню СЖ и сидеробластозу в костном мозге, снижению ОЖСС, увеличению КНТ, повышению СФ и к полному отсутствию выделения железа с мочой.

Изучались основные предшественники порфиринового обмена –  $\delta$ -аминолевулиновая кислота (АЛК) и порфобилиноген (ПБГ) по методу D. Mauzerall, S. Granik (1956), свободный эритроцитарный уропорфирин (УП), копропорфирин (КП) и протопорфирин (ПП) по методу T. Dressel, J. Falk (1956). В моче определялась экскреция УП и КП (метод S. Schwarts et al., 1951) и P. Koskelo (1956), а в кале концентрация КП и ПП (G. Holti et al., 1958). Проводились сонография органов брюшной полости. Комплексная программа лечения больных с ГХ включала сеансы флеботомий (ФТ) 2–3

раза в месяц, десферал (ДФ) до 2 г в неделю, лечебный плазмаферез (ПА) не менее 2 раз в месяц, гепатопротекторы (ГПТ) – гептрал либо редутокс до 2 г в неделю.

Для оценки полученных результатов применен параметрический критерий Стьюдента. При статистической обработке результатов использовали статистическую программу «Statistika 6». Статистически достоверными считались результаты различия  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** У больных с НГХ выявлены изменения эритроцитометрических показателей. Так, в 1-й группе больных уровень Hb и содержание эритроцитов достоверно отличались от нормальных показателей ( $170 \pm 13,8$  г/л и RBC  $6,2 \pm 1,15 \times 10^{12}$ /л;  $p < 0,001$ ) и незначительно от больных 2-й и 3-й групп ( $158 \pm 10$  г/л, RBC  $5,5 \pm 0,6 \times 10^{12}$ /л;  $160 \pm 11,7$  г/л,  $5,6 \pm 0,2 \times 10^{12}$ /л соответственно). Лейкоцитоз определялся независимо от формы заболевания. Значения RDW обнаружены повышенными у всех больных с ГХ. Показатели MCV в 1 и 2 группе составили  $97,5 \pm 2,9$  фл и  $95 \pm 5,3$  фл соответственно. Наряду с этим регистрировались признаки гемолиза эритроцитов, о чем свидетельствовал ретикулоцитоз и высокое содержание общего билирубина в сыворотке крови за счет не прямой фракции.

Следует отметить, что проведенное лечение не повлияло на такие показатели, как МСН и МСНС. Независимо от формы заболевания у всех больных с ГХ определялась нарушенная функциональная способность печени (табл. 1). Максимально высокие значения АЛТ и АСТ, как до так и после лечения, наблюдались у тех больных, у которых заболевание осложнялось присоединением вирусной инфекции гепатитов В и С и сопутствующей ПКП. Одновременно выявлена высокая активность ЛДГ, ГГТ и ЩФ. Нарушенные биохимические показатели в сочетании с клинической симптоматикой свидетельствовали о глубоких и необратимых изменениях в печени, которые трудно поддавались лечению. При НГХ выявлена гиперферремия, что характеризовалось высоким уровнем СЖ, СФ, КНТ. Перегрузка железом организма больных подтверждалась результатами биопсии печени. Во всех случаях обнаруживалось повышенное содержание железа в гепатоцитах и Купферовских клетках. Фиброзные изменения в печени выявлены у 11 больных 1-й и у 10 – 2-й группы, у которых имело место сочетание ГХ с ПКП. Гранулы железа содержались в портальном тракте и в макрофагах. Пункционная биопсия печени, кроме подтверждения развития ПЖ, свидетельствовала о наличии в органе некроза, воспаления, дистрофии и склероза.

Таблица 1 – Динамика основных биохимических показателей при ГХ в процессе проводимого лечения

Тесты и их нормы	Период определения	Форма заболевания			
		Гомозиготная форма НХЛ	Гетерозиготная форма НГХ с ПКП		Вторичный ГХ
Билирубин общий, 5,35–19,8 мкмоль/л	д/леч.	25,1±1,25	24,6±1,4	23,7±1,2	27,7±1,2
	п/леч.	21,5±1,15	21,5±1,1	22±1,3	25,5±1,1
АЛТ, 8–40 МЕ/л	д/леч.	58,7±2,8	76,8±4,7	52,2±1,4	54±2,8
	п/леч.	45,5±2,9	56,6±2,9	45,1±2,8	44,3±2,25
АСТ, 5–30 МЕ/л	д/леч.	49±1,65	61,4±2,2	44±2,7	45,2±2,3
	п/леч.	45,3±2,8	53,2±2,5	39,9±2,6	38,1±1,4
ЩФ, 5–13 ед.	д/леч.	28±1,8	55±2,8	37,2±2,5	28±1,16
	п/леч.	22±1,18	47±2,2	25,3±1,25	22±1,1
ГГТ, 25–30 ЕД/мг	д/леч.	64±2,8	69±2,9	44±2,7	31±1,3
	п/леч.	52±1,25	37±2,5	34,7±1,6	28±1,16
ЛДГ, 120–140 У/л	д/леч.	273±7,5	246±16,1	271±6,4	185±5,8
	п/леч.	254±6,9	229±15,8	203±5,8	175±5,6
Тимоловая пр., до 3 ед.	д/леч.	14±1,3	18±1,5	9,1±0,9	14±0,5
	п/леч.	8,2±1,1	14,5±1,2	7,5±0,8	8,7±0,7

У всех пациентов с НГХ начальные этапы синтеза гема определялись нарушенными. АЛК в 1-й группе больных отчетливо снижена ( $1,1\pm 0,08$  мкмоль/8,8 ммоль креатинина, при норме  $8,62\pm 0,74$  мкмоль/8,8 ммоль креатинина;  $p < 0,01$ ). Нормальное содержание АЛК в моче при вторичном ГХ являлось отличительным признаком этой формы заболевания от НГХ. В тоже время высокая экскреция АЛК с мочой, равная  $14,7\pm 1,3$  и  $15,1\pm 1,6$  мкмоль/8,8 ммоль креатинина, при гетерозиготном НГХ и его сочетаниях с ПКП также являлась характерным диагностическим признаком для данной патологии.

Несмотря на проводимую комплексную терапию, включающую сеансы ФТ и ПА в сочетании с ДФ и гепатопротекторами, синтез АЛК в 1-й группе больных активизировался несущественно ( $1,38\pm 0,03$  мкмоль/8,8 ммоль креатинина). После проведенной терапии повышенное содержание в моче АЛК обнаружено у пациентов 4-й группы, то есть с вторичной формой ГХ ( $9,2\pm 0,9$  мкмоль/8,8 ммоль креатинина). Полученные разноречивые данные о синтезе АЛК по группам свидетельствовали не

только о влиянии ПЖ на образование порфиринов, но и о функциональном состоянии печени, обеспечивающей необходимый синтез промежуточных ферментов – синтетазы АЛК (АЛК-С) и порфобилиноген-дезаминазы (ПБГ-Д).

В 1-й группе, куда входили пациенты с гомозиготной формой НГХ, до и после лечения величина ПБГ определялась пониженной ( $0,21 \pm 0,01$  и  $0,34 \pm 0,2$  мкмоль/8,8 ммоль креатинина). Его экскреция до лечения умеренно превышала норму во 2-й и 4-й группах ( $2,25 \pm 0,18$ ;  $2,4 \pm 0,15$  мкмоль/8,8 ммоль креатинина). После проводимого лечения ПБГ у больных 3-й группы снизился ( $2,01 \pm 0,14$  мкмоль/8,8 ммоль креатинина) и, в то же время, увеличился во 2-й и 4-й группах больных. Вследствие развития перегрузки железом УП у больных 1-й группы был повышенным, что не отразилось на величине экскреции его с мочой. После проведенной терапии выделение УП с мочой умеренно повысилось ( $4,05 \pm 0,16$  нмоль/8,8 ммоль креатинина). В остальных группах в динамике количество свободного УП в эритроцитах оставалось высоким ( $p < 0,01$ ), что ассоциировалось со степенью ПЖ и с повышенной экскрецией вещества с мочой. Следовательно, при высоком уровне Hb и RBC уропорфирин в неадекватных количествах покидал организм через почки. Под влиянием ПЖ синтез УП можно считать либо ускоренным, либо вещество не полностью используется в синтезе гема, а потому накапливается в клетке. В противоположность этим данным синтез копропорфирина (КП) и протопорфирина (ПП) у больных с НГХ в 1-й и 2-й группах больных определялся низким, а в 3-й – нормальным. После лечения его синтез при гомозиготной форме НГХ активизировался у 22 пациентов. Причем наблюдалась высокая экскреция КП не только с мочой, но и с калом. Одновременно отмечено повышение активности АЛТ и АСТ ( $45 \pm 2,8$  МЕ/л), рост тимоловой пробы (табл. 1). При вторичном ГХ количество КП в эритроцитах, несмотря на проводимую терапию, существенно превышало норму ( $0,98 \pm 0,07$  мкмоль/л и  $1,25 \pm 0,1$  мкмоль/л соответственно,  $p < 0,01$ ). У них же зарегистрировано высокое содержание КП в моче ( $497 \pm 15,5$  и  $294 \pm 9,5$  нмоль/8,8 ммоль креатинина) и в кале ( $30,5 \pm 1,52$  и  $42,0 \pm 2,15$  нмоль). Высокое ( $p < 0,01$ ) содержание КП в моче и в кале больных способствовало развитию сопутствующей вторичной печеночной порфирии, которая чаще развивалась при инфицировании вирусными гепатитами В и С.

Снижение КП в эритроцитах и, наоборот, увеличение его концентрации в моче и кале на фоне проводимой терапии свидетельствовало о том, что при НГХ существует особый механизм, который обеспечивает контроль за образованием и использованием КП для синтеза гема.

При изучении ПП в эритроцитах больных было выявлено следующее: при вторичном ГХ средние величины ПП не отличались от нормальных значений, в то время

как при НГХ, независимо от формы заболевания, его синтез определялся сниженным как до, так и после лечения (в 1-й группе –  $0,13 \pm 0,01$  мкмоль/л и  $0,28 \pm 0,02$  мкмоль/л; во 2-й –  $0,12 \pm 0,01$  мкмоль и  $0,17 \pm 0,02$  мкмоль; в 3-й –  $0,13 \pm 0,02$  мкмоль и  $0,24 \pm 0,02$  мкмоль/л соответственно). Наряду с этим наблюдалось снижение экскреции ПП с калом (в 1-й группе –  $17,5 \pm 1,1$  нмоль и  $12,8 \pm 1,0$  нмоль; во 2-й –  $12,9 \pm 1,1$  нмоль и  $9,8 \pm 0,8$  нмоль; в 3-й –  $14,9 \pm 1,2$  нмоль и  $21,4 \pm 1,5$  нмоль, при норме  $43,8 \pm 2,6$  нмоль).

Наряду с высокими показателями СЖ во всех группах как до, так и после лечения, что наглядно показано на рисунке 1, обнаружено повышенное содержание СФ. ДФ-тест также свидетельствовал о повышенных запасах железа в организме больных (в 1-й группе –  $3,9 \pm 1,2$  мг/сут.; во 2-й –  $3,6 \pm 0,11$  мг/сут.; в 3-й –  $2,7 \pm 0,09$  мг/сут.; в 4-й –  $2,4 \pm 0,1$  мг/сут. при норме  $1,28 \pm 0,06$  мг/сут.). Высокий уровень запасного железа подтверждался результатами биопсии печени и магнитно-резонансной томографии.

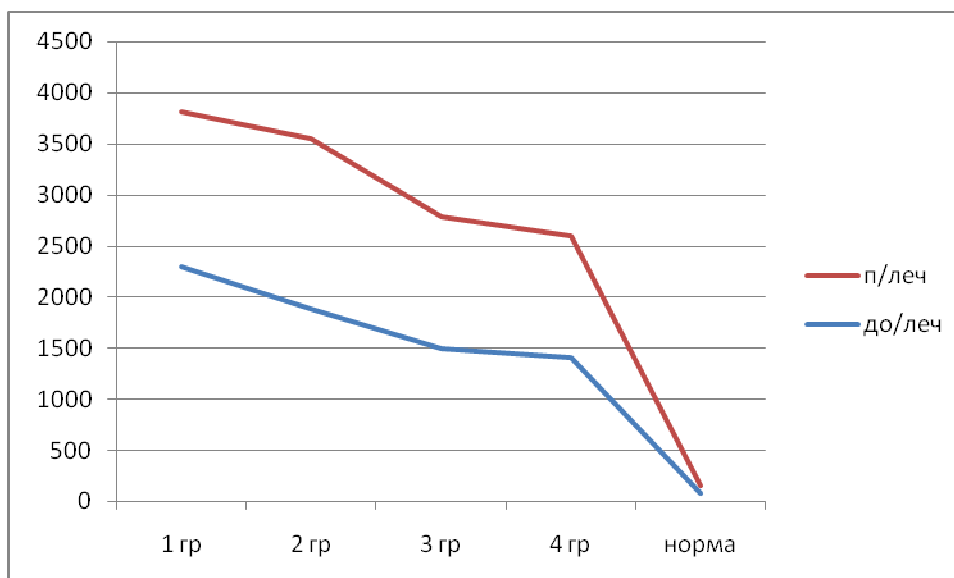


Рис. 1. Динамика содержания сывороточного ферритина в группах больных.

Примечание: до/леч – до лечения, п/леч – после лечения

Железо в печени в 1-й группе больных равнялось 29–37 мг/г сух. вещества печени, во 2-й – 20–25 мг/г сух. вещества печени, в 3-й – 15–19 мг/г сух. вещества печени и в 4-й группе – 10–13 мг/г сух. вещества печени, при норме меньше 1 мг/г сух. вещества печени. Определялось значительное увеличение КНТ и СФ. Наиболее высоким уровень КНТ оказался у пациентов с НГХ ( $110 \pm 8,2\%$ ), а самый низкий – у больных с вторичной формой ГХ ( $62 \pm 2,5\%$ ). Назначенное лечение не привело к его нормализации, что, вероятно, способствовало поддержанию тяжести состояния больных.

Кроме выше перечисленных параметров, для отражения ПЖ мы дополнительно исследовали запасы железа в костном мозге путем определения количества СБ и СЦ. У всех больных с НГХ, несмотря на проводимое лечение, костный мозг был перенасыщен железом, которое визуализировалось в виде сидерофильных гранул не только в составе эритронормобластов (сидеробласты) и эритроцитов (сидероциты), но и во внеклеточном пространстве, особенно у пациентов с НГХ, покрывая сплошь все поле зрения и создавая определенные трудности в подсчете клеток. Как видно из рисунка 2, содержание СБ было гораздо больше при НГХ ( $93 \pm 7,2\%$ ), чем при вторичном ГХ ( $46,2 \pm 2,4\%$ ). Высоким, во всех группах больных, определялось и число СЦ.

При анализе рТФР обнаружено, что у больных 1-й и 2-й групп как до, так и после лечения его уровень оставался низким ( $0,95 \pm 0,01$  мкг/л и  $1,2 \pm 0,01$  мкг/л;  $1,4 \pm 0,02$  мкг/л и  $1,8 \pm 0,05$  мкг/л соответственно; норма –  $2,5 \pm 0,48$  мкг/л). Лишь у пациентов 3-й группы уровень рТФР определялся нормальным ( $2,2 \pm 0,25$  мкг/л и  $2,8 \pm 0,4$  мкг/л, соответственно до и после лечения). Между тем при вторичной форме ГХ количество рТФР исходно и после завершения курса лечения оказалось достоверно повышенным ( $4,1 \pm 0,22$  мкг/л и  $4,5 \pm 0,26$  мкг/л соответственно). Об угнетенной функциональной способности печени у больных с НГХ наряду с печеночными пробами свидетельствовали данные ОЖСС, которая независимо от формы заболевания была низкой. Так, в 1-й и 3-й группах больных ОЖСС составила  $31 \pm 1,2$  мкмоль/л и  $34 \pm 1,1$  мкмоль/л, во 2-й группе ее уровень был еще ниже ( $26 \pm 0,08$  мкмоль/л), а в 4-й группе, наоборот, выше ( $50 \pm 3,1$  мкмоль/л.) но, тем не менее, ниже нормальных значений ( $58,6 \pm 1,3$  мкмоль/л). Одновременно наблюдалось существенное увеличение активности АЛТ и АСТ, изменение тимоловой пробы, а во 2-й группе больных, наряду с этим, повышение содержания общего билирубина в сыворотке крови (табл. 1). В процессе проводимой терапии при НГХ положительной динамики указанных тестов не наблюдалось. Между тем у больных с вторичной формой ГХ после проведенной терапии уровень ОЖСС нормализовался. Полученные данные позволяют утверждать, что при НГХ нарушения функциональной способности печени носят необратимый характер.

а

б



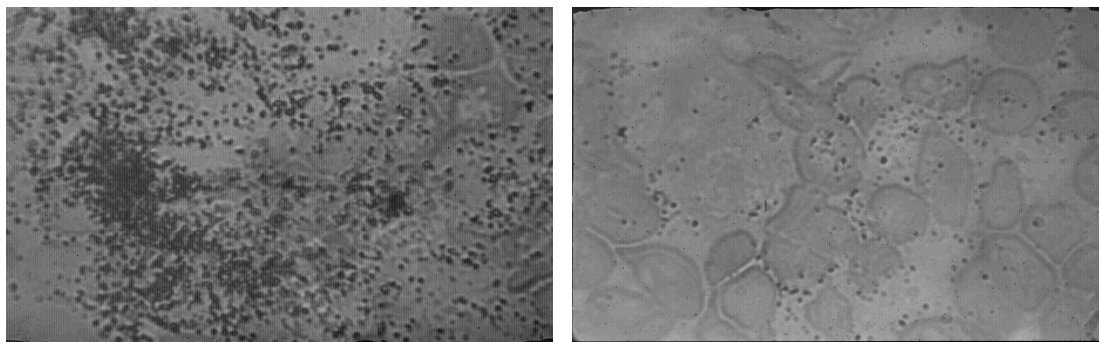


Рис. 2. Скопление гемосидерина в костном мозге больного с НГХ (а) и вторичной формой ГХ (б)

Таким образом, проведенные исследования у больных с ГХ выявили глубокие нарушения в обмене порфиринов. Все биохимические параметры, характеризующие метаболизм железа при ГХ, были повышенными. Высокие показатели СЖ при НГХ во всех случаях сопровождались изменениями в синтезе порфиринов. Особенно выраженные нарушения выявлены при НГХ и при сочетании его гетерозиготной формы с ПКП. Причем обнаружена связь изменений в метаболизме железа и порфиринов с функциональным состоянием печени, в которой синтезируются промежуточные ферменты, необходимые для образования порфириновой структуры гема. Наблюдалось снижение количества УП, КП и ПП в эритроцитах.

Установлено, что при НГХ из-за тяжелой перегрузки железом обмен порфиринов угнетен и этот процесс необратим. У больных с НГХ, у гомо- и гетерозигот при отсутствии существенных различий в показателях метаболизма железа большую помощь в определении тяжести состояния оказывает исследование параметров порфиринового обмена. После проведенного лечения, включавшего ФТ, ПА, ДФ и ГПТ, у больных с НГХ уровень СЖ умеренно понизился. Между тем в группе пациентов с вторичным ГХ после лечения содержание СЖ повысилось, что, по-видимому, связано с основной патологией либо с повышенным ВЖК и дополнительным выходом элемента в кровь из органов депо, главным образом из печени. После проведения соответствующей комплексной терапии наблюдается улучшение функционального состояния печени.

Наиболее информативными дифференциально-диагностическими критериями при НГХ являются изменения содержания АЛК и ПБГ в моче.

### Список литературы

1. Андреева А.П., Левина А.А., Сеттарова Д.А. и др. Метаболизм железа при наследственном гемохроматозе. // *Врачебное дело.* – 1989. – № 4. – С. 65–69.
2. Gehrke S.G., Kulaksiz H., Herrmann T. et al. Expression of hepcidin in hereditary hemochromatosis: evidence for a regulation in response to serum transferrin saturation and non – transferrin – bound iron // *Blood.* – 2003. – Vol. 102. – P. 371–376.
3. Mura C., Raguenes O., Ferec C. HFE mutation analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis // *Blood.* – 1999. – Vol. 8. – P. 2502–2505.
4. Sampietro M., Fiorelli G., Fargion S. Iron overload in porphyria cutaneatarda // *Haematologica.* – 1999. – Vol. 84. – P. 248–253.
5. Аскерова Т.А. Гемохроматоз в Азербайджанской республике: автореф. дис. д-ра мед. наук. – 2003, 18 с.
6. Bassett M.L., Halliday J.W., Powell L.W. Genetic hemochromatosis // *Semin Liver. Disease.* – 1984. – Vol. 4. – № 3. – P. 217–227
7. Galhenage S.P., Viiala C.H., Olynyk J.K. Screening for hemochromatosis: Patients with liver disease families and populations. // *Current Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 6. – P. 44–51.
8. Румянцев А.Г., Токарев Ю.Н. Болезни перегрузки железом (гемохроматозы). – М.: И.Д. Медпрактика. – 2004. – С. 63–94.
9. Логинов А.С., Токарев Ю.Н., Сеттарова Д.А. и др. Современная диагностика и способы лечения наследственного гемохроматоза. // *Терапевтический архив.* – 1988. – № 10. – С. 117–121.
10. Brissot P., Le Lan C., Troadec M.B. et al. Hemochromatose HFE: approche pathogenique et diagnostique // *Transfus. Clin. Biol.* – 2005. – № 12. – P. 77–82.
11. Stolzel U., Kostler E., Schuppan D. et al. Hemochromatosis (HFE) gene mutations and response to chloroquine in porphyria cutanea tarda. // *Arch. Dermatol.* – 2003. – Vol. 139. – № 3. – P. 309–313.
12. Каган И.Е., Сеттарова Д.А., Токарев Ю.Н. и др. Изменения костно-суставной системы при наследственном гемохроматозе по данным рентгенологического исследования // *Гематология и трансфузиология.* – 1989. – № 10. – С. 19–23.
13. Niederau C., Fischer R., Soonenberg A. et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis // *N Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 313. – P. 1256–1262.
14. Skowron F., Berard F., Grezard P. et al. Role of the hemochromatosis gene in porphyria cutanea tarda. Prospective study of 56 cases // *Ann. Dermatol. Venerol.* – 2001. – Vol. 128. – P. 600–604.

15. Ellervik C., Mandrup-Poulsen T., Nordestgaard B. Prevalence of hereditary haemochromatosis in late onset type I diabetes mellitus: a retrospective study // *Lancet*. – 2000. – Vol. 358. – P. 1405.
16. Tavill A. Clinical implications of the hemochromatosis gene // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 755–758.
17. Сеттарова Д.А., Донсков С.И., Манишкина Р.П. Возможность нетрансфузионного гемосидероза при  $\beta$ -талассемии, обусловленного ассоциацией с гемохроматозом, сцепленным с HLA // *Гематология и трансфузиология*. – 1990. – № 3. – С. 16–18.
18. Токарев Ю.Н., Сеттарова Д.А., Донсков С.И., Манишкина Р.П. и др. Особенности распределения HLA-антигенов у больных наследственным гемохроматозом // *Материалы 59-научной сессии Центрального НИИ гематологии и переливания крови*. – М., 1987. – С. 100–101.
19. Логинов А.С., Токарев Ю.Н., Сеттарова Д.А. и др. Современная диагностика и способы лечения наследственного гемохроматоза. // *Терапевтический архив*. – 1988. – № 10. – С. 117–121.
20. Bacon B.R., Powell L.W., Adams P.C. et al. Molecular medicine and hemochromatosis at the crossroads // *Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 116. – P. 193–204.
21. Nieuderau C., Fischer R., Purschel A. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110. – P. 1107–1121.
22. Longo F., Zecchina G., Sbaiz L. et al. The influence of hemochromatosis mutations on iron overload of thalassaemia major. // *Haematologica*. – 1999. – Vol. 84. – P. 799–803.

**Рецензенты:**

Грицаев С.В., д.м.н., главный научный сотрудник гематологической клиники ФГУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, г. Санкт-Петербург.

Капустин С.И., д.б.н., руководитель лаборатории биохимии ФГУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, г. Санкт-Петербург.

**Работа получена 26.07.2011**