

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ГЕМОХРОМАТОЗ И HFE

Бородулина Анастасия Алексеевна

студент, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, РФ, г. Пермь

Тененчук Наталия Дмитриевна

студент, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, РФ, г. Пермь

Филянина Анна Валентиновна

студент, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, РФ, г. Пермь

Аннотация. Наследственный гемохроматоз представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее в результате мутации белка гемохроматоза (HFE [инженерия человеческого фактора]). Неясно, как именно мутировавшая форма HFE приводит к состоянию перегрузки железом. Одна из теорий состоит в том, что мутантный HFE имеет изменение конформации в своей структуре, которое препятствует проникновению рецептора трансферрина в гепатоцит. Таким образом, рецептор остается активным и продолжает связываться с двухжелезистым трансферрином и высвобождать железо, что приводит к перегрузке железом

Ключевые слова: гемохроматоз, мутация, ген, гомозигота, гетерозигота, трансферрин, рекомендация.

Хотя данные многочисленных исследований показывают, что генетические мутации HFE распространены, частота фенотипической экспрессии и, следовательно, клинические последствия мутации остаются неясными. Olynyk et al изучили 3011 неродственных особей в Австралии и показали, что 16 из них были гомозиготными по мутации C282Y. Из 16 гомозигот у 8 были клинические признаки или симптомы, связанные с гемохроматозом, что предполагает пенетрантность 50%. ^[1]

В метаанализе данных 7 исследований клинические проявления присутствовали у 50% мужчин и 44% женщин, гомозиготных по мутации HFE. Этот высокий уровень частоты был подтвержден Bulaj et al., которые опубликовали отчеты, указывающие на то, что 52% мужчин старше 52 лет и 16% женщин старше 50 лет с гомозиготным генотипом имели по крайней мере одно «состояние, связанное с болезнью». Основываясь на этих и других данных, Neiderau и Strohmeyer пришли к выводу, что генетический гемохроматоз является одной из наиболее частых врожденных ошибок метаболизма. ^[2]

Однако Бейтлер и др. опровергают утверждение о том, что гемохроматоз является распространенным заболеванием, отмечая, что «все исследования пенетрантности гемохроматоза имели один общий недостаток; о распространенности результатов, связанных с гемохроматозом, не сообщалось в соответствующих контрольных группах». ^[3] Beutler

сообщает об исследовании, в котором 41 038 человек, посещавших клинику оценки здоровья, управляемую планом медицинского страхования Kaiser-Permanente San Diego, прошли генотипирование по локусу HFE. Сравнения были сделаны между 152 гомозиготами C282Y и этнически совпадающими субъектами с HFE дикого типа.

Оценка гомозигот с помощью лабораторных тестов, а также анамнеза и физического состояния привела к выводу, что субъективные симптомы гемохроматоза встречались у гомозиготных мутантов HFE не чаще, чем у контрольной группы того же возраста и пола, гомозиготной по аллелям HFE дикого типа. Только у 1 из 152 субъектов были множественные стигмы классического клинического гемохроматоза. Это исследование оценивает пенетрантность мутации, даже для гомозигот, менее 1%.^[4]

Вывод, сделанный Бютлером и др., стал основой для серьезных дебатов; Участники дискуссии указывают на отсутствие биопсий печени, подтверждающих диагноз, различные определения пенетрантности и высокую частоту симптомов в контрольной популяции. Возможно, наиболее примечательно то, что план здравоохранения ранее инициировал программу скрининга гемохроматоза, тем самым исключая четверть гомозигот C282Y, поскольку у них был предыдущий диагноз наследственного гемохроматоза.

Аллен и его коллеги в течение 12 лет наблюдали за 31 192 австралийцами, участвовавшими в Мельбурнском совместном когортном исследовании. Из этой выборки 203 человека были гомозиготными по мутации C282Y HFE, или 1 случай на 146 человек. В общей сложности 28% мужчин и 1,2% женщин соответствовали критериям перегрузки железом, основанным на лабораторных результатах сыворотки или других клинических проявлениях. Семнадцать из 40 пациентов, у которых были показания к биопсии печени, выполнили биопсию; у всех 17 были признаки перегрузки железом, у 12 — цирроз или фиброз печени. Авторы пришли к выводу, что заболевание, связанное с перегрузкой железом, обычно развивается у мужчин, гомозиготных по мутации C282Y, особенно при наличии лабораторных признаков перегрузки железом.^[5]

В исследовании Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) распространенности гомозиготности C282Y у клинически признанных лиц с перегрузкой железом (метаанализ 32 исследований с участием 2802 пациентов с гемохроматозом европейского происхождения) был проведен анализ объединенных данных показали, что 80,6% (2260 из 2802) больных гемохроматозом были гомозиготными по полиморфизму C282Y в гене HFE. Компаундная гетерозиготность по C282Y и H63D обнаружена у 5,3% больных гемохроматозом (114 из 2117). В контрольных группах, о которых сообщалось в 21 из 32 исследований, частота гомозиготности по C282Y составила 0,6% (30 из 4913 контрольных особей), а компаундная гетерозиготность присутствовала у 1,3% (43 из 3190 контрольной популяции).

Согласно EASL, пенетрантность заболевания на основании симптомов (например, утомляемости, артралгии) трудно оценить из-за неспецифического характера и высокой частоты таких симптомов в контрольных популяциях. Они отмечают, что гомозиготы C282Y, выявленные во время семейного скрининга, имеют более высокий риск проявления заболевания (32-35%) по сравнению с гомозиготами C282Y, выявленными в ходе популяционных исследований (27-29%). Они ссылаются на данные, свидетельствующие о том, что до 38-50% гомозигот C282Y могут иметь перегрузку железом, а у 10-33% в конечном итоге развивается заболевание, связанное с гемохроматозом. Было обнаружено, что доля гомозигот C282Y с заболеванием, связанным с перегрузкой железом, у мужчин значительно выше, чем у женщин (28% против 1%).^[6]

Противоречие относительно истинной пенетрантности гемохроматоза имеет значение для популяционного скрининга на это заболевание. Если частота мутаций и пенетрантность заболевания у мутировавших пациентов низки, как предполагают Buetler et al., то крупномасштабные программы скрининга могут оказаться неоправданными. Однако, если заболеваемость и пенетрантность так высоки, как постулируют другие, скрининг населения будет обязательным, поскольку раннее заболевание эффективно лечится кровопусканием, а у нелеченых гомозигот могут развиваться серьезные последствия. К сожалению, до тех пор, пока будущие исследования не прояснят истинную пенетрантность болезни, этот вопрос остается в значительной степени нерешенным.^[7]

Рекомендации

У пациентов с клиническим гемохроматозом насыщение трансферрина выше, чем у здоровых людей, и остается наиболее чувствительным и экономически эффективным начальным скрининговым тестом. Уровень выше 60% у мужчин или от 45% до 50% у женщин должен быть повторен и, если все еще не соответствует норме, следует провести дальнейшее исследование.

Молекулярное генотипирование локуса HFE следует рассмотреть, если диагноз остается сомнительным после исключения вторичных причин перегрузки железом или если были выявлены члены семьи из группы риска. Исторически биопсия печени была золотым стандартом для подтверждения диагноза гемохроматоза, но сейчас, когда генотипирование стало доступным, она проводится реже.^[8]

Несмотря на разногласия по поводу пенетрантности, крайне важно, чтобы пациенты из группы риска были диагностированы на ранней стадии, чтобы избежать осложнений со стороны органов-мишеней. У этих пациентов решающее значение имеет быстрое и агрессивное лечение, и ожидаемая продолжительность жизни может быть нормальной, если флеботомия начата на ранней стадии заболевания. Флеботомия напрямую снижает содержание железа в сыворотке за счет снижения уровня гемоглобина и замещения истощенного циркулирующего железа в сыворотке путем мобилизации запасов железа из тканей.

Список литературы:

1. Аджиока Р.С., Кушнер Дж.П. Клинические последствия перегрузки железом у гомозигот по гемохроматозу. *Кровь* . 2003 г., 1 мая. 101(9):3351-3; обсуждение 3354-8.
2. Ма АД, Удден ММ. Метаболизм железа, перегрузка железом и порфирия. Кан М.Дж., Грегори С.А. Программа самооценки Американского общества гематологов . Вашингтон, округ Колумбия: Американское общество гематологов; 2007. 61-77.
3. Секингтон Р., Пауэлл Л. HFE-ассоциированный наследственный гемохроматоз. *NCBI*. 17 сентября 2015 г.
4. Вуйич М. Молекулярные основы HFE-гемохроматоза. *Фронт Фармакол* . 2014. 5:42.
5. Барду-Жакс Э., Филип Дж., Лорхо Р., Ропер М., Латурнери М., Хуссель-Дебри П. и др. Трансплантация печени нормализует уровень гепсидина в сыворотке крови и устраняет нарушения метаболизма железа при HFE-гемохроматозе. *Гепатология* . 2014 март 59 (3): 839-47.
6. Holmström P, Marmur J, Eggertsen G, Gåfvels M, Stål P. Легкая перегрузка железом у пациентов, несущих мутацию гена HFE S65C: ретроспективное исследование пациентов с подозрением на перегрузку железом и здоровых людей. *Гут* . 2002 ноябрь 51(5):723-30.
7. Олиник Дж.К., Каллен Д.Дж., Аквилия С., Росси Э., Саммервилл Л., Пауэлл Л.В. Популяционное исследование клинической экспрессии гена гемохроматоза. *N Engl J Med* . 1999, 2 сентября. 341(10):718-24.
8. Брэдли Л.А., Хэддоу Дж.Е., Паломаки Дж.Э. Скрининг населения на гемохроматоз: объединяющий анализ опубликованных интервенционных исследований. *J Мед Скрин* . 1996. 3(4):178-84.