



Лукашик С.П. ✉, Карпов И.А., Мятникова И.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Гемохроматоз: современное состояние проблемы. Часть 1

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Лукашик С.П. – анализ и интерпретация результатов, редактирование статьи; Карпов И.А. – концепция, дизайн статьи, одобрение статьи для опубликования; Мятникова И.В. – сбор данных, анализ, подготовка статьи.

Подана: 18.04.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: svetlanalukashik@mail.ru

Резюме

Цель. Информировать врачей об обновленных подходах к ведению пациентов с гемохроматозом на основании рекомендаций Европейской ассоциации по изучению печени.

Материалы и методы. Проведен анализ литературных данных для объективизации доказательности рекомендаций. Рекомендации разработаны группой экспертов, выбранных и одобренных Советом управляющих Европейской ассоциации по изучению печени.

Результаты. Гемохроматоз характеризуется повышением насыщения трансферрина и прогрессирующим накоплением железа в организме с преимущественным поражением печени. У пациентов с гомозиготной мутацией p.Cys282Tyr в гене HFE перегрузка железом определяется на основании увеличения значений параметров обмена железа в организме (у женщин – насыщения трансферрина >45% и уровня ферритина >200 мкг/л; у мужчин и женщин в постменопаузе – насыщения трансферрина >50% и уровня ферритина >300 мкг/л), что на начальных этапах достаточно для диагностики HFE-гемохроматоза. У пациентов с высоким насыщением трансферрина и повышенными значениями ферритина, но с другими генотипами мутаций для диагностики необходимо наличие перегрузки печени железом по данным магнитно-резонансной томографии или биопсии печени. При постановке диагноза следует тщательно оценивать стадию фиброза печени и поражение органов-мишеней, поскольку они определяют тактику ведения пациентов. Пациенты с выраженным фиброзом должны быть включены в программу скрининга гепатоцеллюлярной карциномы.

Заключение. Ранняя диагностика гемохроматоза может предотвратить формирование цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, диабета, артропатий и других осложнений.

Ключевые слова: гемохроматоз, трансферрин, диагностика, тестирование

Lukashyk S. ✉, Karpov I., Myatnikova I.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Hemochromatosis: State of the Problem Identified. Part 1

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: analysis and interpretation of the results, editing of the article – Lukashyk S.; concept, design of the article, approval of the article for publication – Karpov I.; data collection, analysis, article preparation – Myatnikova I.

Submitted: 18.04.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: svetlanalukashik@mail.ru

Abstract

Purpose. Inform physicians about updated approaches to the management of patients with hemochromatosis based on the recommendations of the European Association for the Study of the Liver.

Materials and methods. An analysis of the literature data was carried out to objectify the evidence of the recommendations. The recommendations are developed by a panel of experts chosen and approved by the European Association for the Study of the Liver (EASL).

Results. Haemochromatosis is characterised by elevated transferrin saturation and progressive iron loading that mainly affects the liver. In patients homozygous for p.Cys282Tyr in HFE, provisional iron overload based on serum iron parameters (transferrin saturation >45% and ferritin >200 µg/L in females and transferrin saturation >50% and ferritin >300 µg/L in males and postmenopausal women) is sufficient to diagnose haemochromatosis. In patients with high transferrin saturation and elevated ferritin but other HFE genotypes, diagnosis requires the presence of hepatic iron overload on magnetic resonance imaging or liver biopsy. The stage of liver fibrosis and other end-organ damage should be carefully assessed at diagnosis because they determine disease management. Patients with advanced fibrosis should be included in a screening programme for hepatocellular carcinoma.

Conclusions. Early diagnosis can prevent cirrhosis, hepatocellular carcinoma, diabetes, arthropathy and other complications.

Keywords: hemochromatosis, transferrin, diagnosis, testing

■ ВВЕДЕНИЕ

Гемохроматоз – генетически обусловленное заболевание, наследуемое по ауто-сомно-рецессивному типу, связанное с избыточным всасыванием железа кишеч-альной слизистой, что приводит к увеличению циркулирующего пула железа и от-ражается в патологической депозиции его избытка в печени и других органах [1]. Заболевание связано с мутациями структурного HFE-гена, ведущими к недостаточ-ности белка HFE (англ. human homeostatic iron regulator protein – белок-регулятор гомеостаза железа человека). Белок HFE является фактором, регулирующим кишеч-альную абсорбцию железа [2]. Ген HFE расположен на коротком плече хромосомы 6 в позиции бр22.2 [3].

Гемохроматоз характеризуется увеличением насыщения трансферрина железом, перегрузкой железом печени (но не селезенки) при отсутствии у пациентов анемии и/или ретикулоцитоза [4]. Избыток железа в печени может приводить к формированию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [5, 6], сахарному диабету, остеопорозу, артропатиям [7], кардиальной патологии, гипогонадотропному гипогонадизму и гипотиреозу [8]. Клиническая симптоматика гемохроматоза развивается в зрелом возрасте. Типичные симптомы включают слабость, утомляемость, серовато-коричневый цвет кожи [9].

У лиц европейского происхождения наиболее распространенной, предрасполагающей к развитию гемохроматоза является гомозиготная p.Cys282Tyr (p.C282Y) мутация: присутствует примерно у 80% [10] и колеблется от 1:83 в Ирландии до менее чем 1:2500 в Южной Европе [11]. Другими частыми мутациями гена HFE являются p.H63D, S65C. В Республике Беларусь (по данным авторов Сивицкой Л.Н., Кушнеревич Е.Н., Даниленко Н.Г., Давыденко О.Г., 2007) p.C282Y мутация встречается у 3,7% (частота гомозиготного p.C282Y генотипа – у 0,7–0,8%); p.H63D – у 15,7% (частота гомозиготного p. H63D генотипа – до 3%) [12]. У лиц неевропейского происхождения или европейского происхождения, которые не имеют гомозиготного p.C282Y генотипа, гемохроматоз может вызываться редкими вариантами мутаций. К ним относятся рецессивные патогенные мутации в генах, кодирующих гормон железа гепсидин (HAMP), рецептор трансферрина 2 (TFR2), гемоювелин (HJV) или доминантные мутации в гене, кодирующем ферропортин (SLC40A1).

Пенетрантность гомозиготной мутации p.C282Y во многом зависит от возраста и пола. Так, в большом когортном исследовании с включением лиц с гомозиготной мутацией p.C282Y в возрасте 40–69 лет, которые наблюдались в течение 12 лет, клиническая пенетрантность, связанная с перегрузкой железом, чаще наблюдалась у мужчин по сравнению с женщинами: 28% (95% ДИ 18–40%) и 1,2% (95% ДИ 0,03–6,5%) соответственно. В том же исследовании было показано, что повышенные концентрации ферритина в крови (биохимическая пенетрантность) на исходном уровне также чаще наблюдались у мужчин (81,8%), чем у женщин (55,4%) [13].

Показанием для тестирования пациентов на наличие мутаций в гене HFE являются повышенная насыщаемость трансферрина железом и высокий уровень ферритина в крови. Выявление гомозиготного генотипа p.C282Y при этом может подтвердить диагноз гемохроматоза [4]. Пациентам, которые имеют высокий показатель насыщения трансферрина и у которых при тестировании не выявлена гомозиготная мутация p.C282Y, следует рекомендовать определение степени перегрузки железом печени с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [14]. Дополнительным методом может служить МРТ селезенки: при гемохроматозе содержание железа в ней низкое или соответствует норме [14].

Гемохроматоз следует дифференцировать с другими заболеваниями или состояниями, сопровождающимися перегрузкой организма железом. К ним относятся хроническое злоупотребление алкоголем, неалкогольная жировая болезнь печени, вторичная перегрузка железом при повторяющихся переливаниях крови (например, при бета-талассемии), а также редкие заболевания, такие как ацерулоплазминемия или атрансферринемия.

В данной статье рассматриваются подходы к диагностике классического HFE-гемохроматоза, регламентированные обновленным в 2022 г. руководством EASL



(англ. European Association for the Study of the Liver – Европейская ассоциация по изучению печени).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Информировать врачей об обновленных подходах к ведению пациентов с гемохроматозом на основании рекомендаций EASL.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Руководящие принципы были разработаны группой экспертов, выбранных и одобренных Советом управляющих EASL. Доказательства и рекомендации руководящих принципов были классифицированы в соответствии с системой рабочей группы OCEBM (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) по уровням доказательности (табл. 1) [15, 16].

Таблица 1

Уровень доказательности на основе данных Оксфордского центра доказательной медицины (адаптировано из The Oxford 2011 Levels of Evidence [15, 16])

Table 1

Level of evidence based on the Oxford Centre for Evidence-based Medicine (adapted from The Oxford 2011 Levels of Evidence [15, 16])

Степень доказательности	Тип данных	Простая модель для высоких, средних и низких доказательств
1	Систематические обзоры (с гомогенностью) рандомизированных контролируемых исследований	Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска
2	Рандомизированные контролируемые исследования или наблюдательные исследования с явными (впечатляющими) эффектами; систематические обзоры исследований более низкого качества (нерандомизированные, ретроспективные)	
3	Систематические обзоры исследований более низкого качества (нерандомизированные, ретроспективные)	Дальнейшие исследования (если они будут проведены), возможно, повлияют на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку
4	Исследования серии случаев, исследования «случай – контроль» или исследования с историческим контролем	
5	Мнение экспертов (суждения на основании механизмов)	Любая оценка эффекта является неопределенной

Таблица 2

Класс рекомендаций

Table 2

Grades of recommendation

Класс рекомендаций	Формулировка	Критерий
Сильная рекомендация (доказательства убедительны)	Должен рекомендоваться Не рекомендуется	Доказательность, непротиворечивость результатов, соотношение риска и пользы, предпочтения пациентов, этические обязательства, осуществимость
Слабая рекомендация (относительная убедительность) или неопределенная рекомендация (достаточных доказательств нет)	Может предлагаться Не предлагается	

Помимо доказательств при классификации рекомендаций также учитывались логичность проведенных исследований, соотношение риска и пользы, этические обязательства и осуществимость рекомендаций (табл. 2).

Сила рекомендаций отражает степень лежащих в основе доказательств (1–5). Утверждениям и определениям группа экспертов оценки не присваивала.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показания для проведения обследования на гемохроматоз

Рекомендации:

- Генетическое тестирование на гемохроматоз должны пройти пациенты с клиническими признаками заболевания, повышенным насыщением трансферрина и высоким уровнем ферритина крови, а также пациенты с необъяснимым и постоянно повышенным показателем насыщения трансферрина. До проведения тестирования пациенты должны подписать информированное согласие на проведение исследования (уровень доказательности 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).
- Пациенты, у которых при исследовании биоптата или методом МРТ было установлено повышенное содержание железа в печени, должны дополнительно пройти клиническое и лабораторное обследование с оценкой показателей обмена железа (насыщение трансферрина и уровень ферритина крови) (уровень доказательности 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).
- Генетическое тестирование на гемохроматоз должны пройти взрослые с наличием семейного анамнеза (имеющие родственников с гемохроматозом первой линии родства). До тестирования пациенты должны подписать информированное согласие на проведение исследования (уровень доказательности 2, настоятельная рекомендация, сильный консенсус).

Клинические проявления гемохроматоза зависят от стадии заболевания, степени перегрузки железом и тяжести поражения органа-мишени, вовлеченного в патологический процесс. На ранних стадиях гемохроматоз протекает бессимптомно [17]. В дальнейшем при избыточном накоплении в организме железа у пациентов часто возникают артралгии и общая слабость [13]. В развернутой стадии могут появляться нарушения ритма сердца, пигментация кожных покровов, импотенция [17]. Часто обнаруживаются поражение печени (гепатит, цирроз, опухоли), ревматоидный артрит, остеоартрит, остеопороз, хондрокальциноз и сахарный диабет [6]. При ювенильном гемохроматозе нередко выявляется кардиомиопатия и гипогонадотропный гипогонадизм. Поэтому пациентов с неустановленной этиологией сердечной недостаточности, нарушениями полового развития (у мужчин) или аменореей (у женщин) рекомендуется тестировать на возможное наличие у них гемохроматоза [18]. Важными биохимическими признаками, указывающими на наличие синдрома перегрузки железом (а возможно, и гемохроматоза), являются повышение уровней ферритина, насыщения трансферрина, увеличение аминотрансфераз [19]. В связи с этим авторы исследований считают целесообразным в план обследования пациентов с повышенными значениями аминотрансфераз дополнительно включать определение ферритина, насыщения трансферрина и железа в крови [20], а в план обследования пациентов, имеющих любые из вышеперечисленных клинических проявлений, а также

повышенные значения ферритина и насыщения трансферрина железом, вводить генетическое исследование на гемохроматоз [20].

Важным этапом установления диагноза «гемохроматоз» является уточнение семейного анамнеза. Известно, что заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, и если мутация присутствует у родственников первой линии родства, то она передается с частотой 25%. При этом анализ «стоимость – эффективность» показал, что в семьях с 2 и более детьми тестирование партнера индексного пациента является более экономически выгодным, чем тестирование детей [21], тем более что риск клинической пенетрантности наследственного гемохроматоза увеличивается с возрастом [22]. Для родственников первой линии родства пациентов с не-HFE-гемохроматозом существуют следующие рекомендации: в случаях с установленной генетической мутацией в дальнейшем проводится целевое генотипирование; если мутация не была установлена, применяется фенотипический скрининг.

Лабораторные показатели обмена железа, которые назначаются пациентам с подозрением на гемохроматоз

Рекомендации:

- Пациентам с подозрением на гемохроматоз в первую очередь назначают определение в крови уровня ферритина и коэффициента насыщения трансферрина железом (уровень доказательности 3, сильная рекомендация, сильный консенсус).
- При проведении дифференциальной диагностики дополнительную информацию могут предоставить значения сывороточного железа, трансферрина и общей железосвязывающей способности сыворотки (уровень доказательности 4, слабая рекомендация, консенсус).
- Определение уровня гепсидина в крови не рекомендуется (уровень доказательности 5, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Гемохроматоз характеризуется постепенным накоплением железа в органах и тканях. Первым биохимическим проявлением заболевания является повышение насыщения трансферрина железом при низком уровне циркулирующего гепсидина [23]. Коэффициент насыщения трансферрина считается повышенным у мужчин при значениях >50%, у женщин – при значениях >45% [13]. Диагностическую значимость показателя может ограничивать его биологическая вариабельность [24]. Следует помнить, что повышенное насыщение трансферрина железом может сочетаться со сниженным значением трансферрина в крови. Так наблюдается у пациентов с алкогольным циррозом печени [25, 26], при гематологических заболеваниях, характеризующихся дизэритропоэзом, хроническом гемолизе и/или у пациентов после гемотрансфузий [27].

Еще одним важным биохимическим параметром крови при гемохроматозе является повышенный уровень ферритина. Определение показателя обычно используется для диагностики и мониторинга избыточного накопления железа в организме. Однако значения ферритина могут повышаться при воспалении (является одним из острофазовых белков) и некрозе клеток, при опухолевых процессах и усиленном ангиогенезе. Его значения в крови часто повышены у пациентов с жировой болезнью печени и метаболическим синдромом, у пациентов, злоупотребляющих алкоголем [24], или при сочетании нескольких диагнозов (например, гемохроматоз и жировая

болезнь печени) [28]. Механизмы повышения ферритина при хронической алкогольной интоксикации включают увеличенную абсорбцию железа в кишечнике и повреждение печени [29].

Несмотря на то, что патофизиологические механизмы гемохроматоза объясняют низкий уровень гепсидина в крови, диагностическое значение показателя в настоящее время ограничено. Связано это с тем, что референтные диапазоны гепсидина имеют зависимость от используемого метода анализа, а его универсальные значения пока не установлены [30]. Высокие уровни гепсидина могут быть признаком ферропортиновой болезни [31].

Показатель сывороточного железа не используется для диагностики гемохроматоза, несмотря на то, что его значения у пациентов могут быть повышенными [32].

Показания для проведения тестирования на наличие мутации p.C282Y

Рекомендации:

- Генотипирование на выявление p.C282Y в гене HFE следует проводить лицам европейского происхождения с наличием биохимических признаков перегрузки железом (женщинам с насыщением трансферрина >45% и значениями ферритина крови >200 мкг/л, мужчинам с насыщением трансферрина >50% и значениями ферритина >300 мкг/л, а также пациентам с необъяснимым длительным повышением коэффициента насыщения трансферрина железом) независимо от наличия или отсутствия у них клинических признаков гемохроматоза (уровень доказательности 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).
- Родственники (старше 18 лет) первой степени родства пациентов с гомозиготной мутацией p.C282Y в гене HFE должны быть обследованы на наличие у них аналогичной p.C282Y мутации (уровень доказательности 4, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Гемохроматоз характеризуется биохимическими признаками перегрузки железом, повышенным его отложением в тканях и генетически детерминированным повышенным риском формирования цирроза, злокачественных новообразований печени, остеопороза и патологии суставов. Наиболее распространенной мутацией, ассоциированной с гемохроматозом, является гомозиготная мутация p.C282Y в гене HFE. Встречается она у 80% пациентов с клинически выраженным заболеванием [33–35].

Клиническую пенетрантность гемохроматоза определить сложно: в исследованиях показатель значительно варьирует в зависимости от дизайна и изучаемой популяции. Тем не менее было показано, что у пациентов с гомозиготным генотипом p.C282Y вовлечение в процесс внутренних органов выявляется только в 50% [36], клинические проявления гемохроматоза наблюдаются чаще у мужчин и увеличиваются с возрастом. Это представляет собой ограничения для генотипического скрининга на гемохроматоз [37, 38].

В клинической практике генотипирование на мутацию p.C282Y должно следовать за оценкой фенотипических параметров, характеризующих обмен железа в организме, и проводиться в первую очередь у лиц с биохимическими признаками перегрузки железом. Несмотря на то что в настоящее время окончательно не определен порог значений насыщения трансферрина и уровень ферритина, указывающий на перегрузку организма железом, в скрининговом популяционном исследовании

было установлено, что на перегрузку указывают у женщин коэффициент насыщения трансферрина железом $>45\%$ и уровень ферритина крови >200 мкг/л, у мужчин – коэффициент насыщения трансферрина железом $>50\%$ и уровень ферритина крови >300 мкг/л [13]. В крупном исследовании методом поперечных срезов (поперечном исследовании) с включением лиц разных рас у пациентов с гомозиготной мутацией p.C282Y в гене HFE повышенное насыщение трансферрина железом имели 84% мужчин и 73% женщин; значения ферритина >300 мкг/л имели 88% мужчин, >200 мкг/л – 57% женщин [39]. Однако клиническая пенетрантность HFE-гемохроматоза определяется не только полом, но и возрастом [22].

Представляется важным, что при выявлении пациентов с генетически подтвержденным гемохроматозом должно быть проведено генотипирование родственников первой степени родства для выявления мутаций в гене HFE, поскольку доказано, что клиническая пенетрантность у них будет выше, чем в общей популяции [38].

В клинической практике генотипирование следует сочетать с оценкой биохимических показателей и фенотипических проявлений заболевания, поскольку исключительно только наличие гомозиготной мутации p.C282Y не является ни необходимой, ни достаточной причиной для установления диагноза гемохроматоза [40].

Показания для проведения тестирования на наличие мутации p.H63D

Рекомендация: тестирование на мутацию p.H63D в гене HFE выполняется в определенных клинических ситуациях. Мутация p.H63D при ее сочетании с мутацией p.C282Y и экзогенными факторами связана с высоким риском развития легкой степени перегрузки железом (уровень доказательности 5, слабая рекомендация).

Заявление: для выбора тактики лечения генотипирование на наличие мутации p.H63D обычно не рекомендуется. Значимость генотипирования p.H63D продолжает обсуждаться.

Распространенность мутации p.H63D в общей популяции высока [41]. Клиническая ее значимость продолжает обсуждаться. Так, было установлено, что у пациентов с гемохроматозом, не связанным с генотипом p.C282Y, гомозиготная мутация p.H63D встречается не чаще, чем в общей популяции [34]. У пациентов с клинически выраженным гемохроматозом общая распространенность компаундной гетерозиготности p.C282Y/p.H63D составляла 4,1%, что было выше, чем в контрольных популяциях (1,6%) [34]. При анализе многоцентровой когорты (с использованием eMERGE Network) с данными о мутантных генотипах, связанными с электронными медицинскими записями, оценивалась частота диагностики и клинической пенетрантности HFE-связанного гемохроматоза при наличии у пациентов 2 наиболее распространенных генотипов – p.C282Y/p.H63D и p.C282Y/p.C282Y. В результате установлено, что у гомозигот p.C282Y/p.C282Y, по сравнению с компаундными гетерозиготами p.C282Y/p.H63D, были выше распространенность перегрузки железом и частота диагностированного гемохроматоза (у мужчин – 3,5% против 24,4%; у женщин – 2,3% против 14% соответственно) [22].

В литературе обсуждается вопрос о том, что для пенетрантности гемохроматоза простого наличия компаундной гетерозиготности p.C282Y/p.H63D недостаточно и для фенотипического проявления заболевания необходимы другие, дополнительные факторы риска – генетические и/или экзогенные [42].

Так, было показано, что у пациентов с наличием мутации p.C282Y/p.H63D и перегрузкой железом чаще наблюдалось сочетание факторов, модифицирующих заболевание, таких как диабет, жировая дистрофия печени, ожирение или употребление алкоголя, по сравнению с пациентами с гомозиготной мутацией p.C282Y [43, 44]. В крупном проспективном популяционном когортном исследовании с включением 31 192 участников североευропейского происхождения было продемонстрировано, что у гетерозигот p.C282Y/p.H63D показатели обмена железа у мужчин существенно не меняются, у женщин с возрастом повышаются значения ферритина крови, но заболевание, связанное с перегрузкой железом, встречается у них редко [45].

В большой выборке добровольцев европейского происхождения в Великобритании в возрасте от 40 до 70 лет в среднем за 7 лет наблюдения диагноз гемохроматоза чаще устанавливался у компаундных гетерозигот p.C282Y/p.H63D (отношение рисков [HR] 33,63; 95% ДИ 21,44–52,76; $p < 0,001$ у мужчин; OR: 34,74; 95% ДИ 16,47–73,29; $p < 0,001$ у женщин) по сравнению с лицами, у которых не было обнаружено вариантов p.C282Y или p.H63D; хотя после поправки на множественное тестирование избыточная заболеваемость не была значимой [6]. Метаанализ подтверждает, что несмотря на то, что компаундная гетерозиготная мутация p.C282Y/p.H63D является фактором риска незначительного повышения показателей обмена железа крови и незначительного увеличения запасов железа в печени, только ее наличие не считается достаточным для того, чтобы вызвать гемохроматоз [46]. В исследованиях крайне редко указывается на ассоциацию компаундной гетерозиготности p.C282Y/p.H63D с фенотипом тяжелой перегрузки железом при отсутствии экзогенных факторов; поэтому при наличии в клинической практике выявленной мутации p.C282Y/p.H63D и тяжелого синдрома перегрузки железом необходимо провести поиск других мутаций, не связанных с геном HFE [44]. Генотип p.H63D можно рассматривать как генетический вариант, который предрасполагает к незначительным изменениям параметров обмена железа в организме, но он не является генотипом, определяющим заболевание; поэтому при выявлении p.H63D в генетическом тесте рекомендуется проявлять особую осторожность в интерпретации результатов исследований [47].

Члены экспертной группы EASL, составившие рекомендации по гемохроматозу, согласны с тем, что тестирование на генотип p.H63D не является необходимым для диагностики гемохроматоза. Далее они отмечают, что, если стратегия ведения пациента включает выявление мутаций в гене HFE, у пациента установлен синдром перегрузки железом и по результатам генетического теста обнаружена компаундная гетерозиготность p.C282Y/p.H63D или гомозиготность p.H63D; в дальнейшем рекомендуется изучать наличие дополнительных экзогенных или генетических факторов риска для объяснения выявленного фенотипа перегрузки железом [15]. Аргументы в пользу отказа от рутинного тестирования на наличие мутации p.H63D включают риск неверной интерпретации полученных результатов и, следовательно, неправильных решений по ведению и лечению пациентов с перегрузкой железом, которые не являются гомозиготными по p.C282Y. Наконец, обычная практика тестирования на вариант p.H63D может сохранить существующую путаницу в отношении использования генотипирования p.H63D в качестве либо диагностического инструмента, либо генетического чувствительного теста [47].

Тактика ведения пациентов при выявлении у них компаундной гетерозиготной мутации р.С282Y/р.Н63D или гомозиготной р.Н63D

Рекомендации:

- Тактика ведения пациентов с компаундной гетерозиготной мутацией р.С282Y/р.Н63D или с гомозиготной р.Н63D должна основываться на фенотипических проявлениях заболевания и наличии дополнительных факторов риска, а не только на данных генетического тестирования (уровень доказательности 5, сильная рекомендация, сильный консенсус).
- Пациенты с компаундной гетерозиготной мутацией р.С282Y/р.Н63D или гомозиготной мутацией р.Н63D и признаками перегрузки железом должны быть обследованы на наличие у них других причин перегрузки железом (уровень доказательности 4, сильная рекомендация, консенсус).
- Пациенты с компаундной гетерозиготной мутацией р.С282Y/р.Н63D или гомозиготной мутацией р.Н63D и подтвержденными с помощью МРТ или биопсии признаками перегрузки железом печени могут лечиться методом кровопускания, но решение о лечении требует индивидуального подхода (уровень доказательности 5, слабая рекомендация, сильный консенсус).

Тактика ведения пациентов с перегрузкой железом, которые не имеют гомозиготной мутации р.С282Y в гене HFE, основана на наличии у них фенотипических проявлений заболевания и сопутствующих факторов риска. Преимущества проведения флеботомий у таких пациентов окончательно не определены.

У пациентов с гомозиготной мутацией р.Н63D перегрузка железом встречается редко: в одном исследовании определена только у 3,2% [48], при этом у них при повышенном насыщении трансферрина железом показатели ферритина редко бывают высокими [26].

У пациентов с компаундной гетерозиготной мутацией р.С282Y/р.Н63D и отсутствием признаков перегрузки железом риск развития в дальнейшем значительной перегрузки железом низок [45, 49]. Однако в условиях воздействия дополнительных экзогенных факторов в будущем у них существует риск формирования легкой перегрузки железом. Поэтому, по мнению экспертов, пациентам с мутацией р.С282Y/р.Н63D следует рекомендовать поддерживать здоровый образ жизни; пациентам без клинических проявлений гемохроматоза и лабораторных признаков перегрузки железом рекомендуется динамическое наблюдение у специалистов и контрольные лабораторные анализы. Интервалы мониторинга определяются возрастом пациентов и профилем риска перегрузки железом [50].

Вопрос о необходимости проведения флеботомий у пациентов с генотипами р.С282Y/р.Н63D или р.Н63D/р.Н63D при наличии у них признаков перегрузки железом легкой степени (повышенный уровень ферритина в крови) продолжает обсуждаться. Тактика ведения пациентов с перегрузкой железом, которые не имеют гомозиготной мутации р.С282Y, в специальных исследованиях не рассматривалась. В то же время в одном из исследований сообщалось, что среди пациентов, направленных на флеботомию, от 14 до 30% имели компаундную гетерозиготную мутацию р.С282Y/р.Н63D [51]. Решающее значение здесь имеет квалифицированное управление экзогенными факторами риска перегрузки железом и сопутствующими заболеваниями печени. Следует иметь в виду, что у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, с повышенными показателями обмена железа риск фиброза и гепатоцеллюлярной

карциномы увеличивается [52], поэтому одной из основных рекомендаций для них должна быть рекомендация устранения алкогольной интоксикации. Пациентам с жировой болезнью печени следует рекомендовать снижение веса с изменением рациона питания и увеличением физической активности [53].

Показания для проведения неинвазивных методов исследования с целью количественной оценки перегрузки железом

Рекомендации:

- Пациентам с неустановленной причиной гиперферритинемии, биохимическими признаками перегрузки железом (повышение ферритина и коэффициента насыщения трансферрина) или положительным гистохимическим окрашиванием биоптата печени на железо следует выполнить МРТ для количественного определения концентрации железа в печени и оценки вовлечения в процесс других внутренних органов (уровень доказательности 4, сильная рекомендация, сильный консенсус).
- Пациентам с гемохроматозом и признаками вовлечения сердца, а также пациентам с ювенильным гемохроматозом рекомендована МРТ сердца (уровень доказательности 5, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Заявление: МРТ используется для количественного определения железа в печени, селезенке, поджелудочной железе, сердце и головном мозге у пациентов с подозреваемыми или диагностированными нарушениями, связанными с перегрузкой железом. МРТ головного мозга может предоставить важную дополнительную информацию при обследовании пациентов с подозрением на ацерулоплазминемию (сильный консенсус).

Лабораторные параметры обмена железа являются важными показателями для установления правильного диагноза. Так, для гемохроматоза характерна повышенная насыщаемость трансферрина железом при низкой концентрации гепсидина [23]. В то же время повышенная насыщаемость трансферрина может встречаться у пациентов, злоупотребляющих алкоголем [52, 54–56], а высокий уровень ферритина указывать на повышенную концентрацию железа в тканях. Альтернативные причины повышения ферритина включают наличие у пациентов воспалительных или неопластических процессов [57, 58]. Перегрузка железом может наблюдаться у пациентов с метаболическим синдромом, чаще всего злоупотребляющих алкоголем, а также у пациентов с циррозом или хроническими заболеваниями печени [59]. Таким образом, установление диагноза гемохроматоза исключительно только по отдельным показателям биохимического анализа крови часто невозможно.

В настоящее время появилась возможность определять концентрацию железа в тканях с применением неинвазивных методов. Одним из них является МРТ, при проведении которой используются специальные градиентные последовательности, позволяющие получать значения для вычисления концентрации железа в печени. Наиболее валидированными являются последовательности R2* [60, 61]. Метод позволяет оценить степень перегрузки железом. Значения R2* МРТ печени служат в качестве суррогатного показателя запасов железа в организме [60] и могут использоваться не только для диагностики, но и, по мнению авторов исследований, в качестве нового предиктора, устанавливающего количество флеботомий при лечении пациентов с гемохроматозом [60, 62].

Пациентам, имеющим гомозиготную мутацию p.C282Y с биохимическими признаками перегрузки железом (повышенной насыщенностью трансферрина и гиперферритинемией) без дополнительных факторов риска, для установления гемохроматоза МРТ не требуется. У пациентов без гомозиготной мутации p.C282Y и с наличием дополнительных факторов риска перегрузки железом печени, например таких как метаболический синдром и длительное употребление алкоголя, неинвазивное определение количества железа в печени, селезенке, поджелудочной железе и сердце с помощью МРТ может помочь в диагностике и лечении заболевания. В ряде случаев МРТ может назначаться при проведении дифференциальной диагностики гемохроматоза с другими заболеваниями. Так, следует учитывать, что на ранних стадиях гемохроматоз и ацерулоплазминемию связаны с перегрузкой железом печени при отсутствии или минимальной перегрузке железом селезенки. Напротив, перегрузка железом селезенки увеличена при ферропортиновой болезни, а также после переливаний крови [63, 64].

Применение МРТ в широкой клинической практике может ограничиваться высокой стоимостью процедуры, противопоказаниями к ее проведению или отсутствием необходимого оборудования [63].

Показания для проведения пункционной биопсии печени

Рекомендации:

- Биопсия печени используется для диагностики цирроза; пациентам с установленными клиническими признаками цирроза биопсия печени не рекомендуется (уровень доказательности 5, слабая рекомендация, консенсус).
- Биопсия печени может быть выполнена пациентам с целью определения у них стадии фиброза печени, если в крови уровень ферритина превышает 1000 мкг/л или повышены аминотрансферазы (уровень доказательности 4, сильная рекомендация, сильный консенсус).
- Для диагностики перегрузки печени железом биопсия не рекомендуется (уровень доказательности 5, слабая рекомендация, консенсус).

В настоящее время в связи с внедрением в клиническую практику неинвазивных методов исследования пункционная биопсия печени для определения стадии фиброза или степени перегрузки железом печени проводится редко.

У пациентов с гемохроматозом перегрузка печени железом приводит к развитию фиброза, а выраженный фиброз ассоциируется с риском формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [65]. Механизмы фиброгенеза при гемохроматозе пока полностью не установлены. В качестве основных обсуждаются избыток железа в ткани печени, образование активных форм кислорода, активация звездчатых клеток печени, старение гепатоцитов [43, 66].

Стадия фиброза коррелирует с тяжестью перегрузки железом, хотя уровень железа в печени, при котором развивается цирроз, пока не установлен. В крупных клинических исследованиях было показано, что при значениях ферритина крови ниже 1000 мкг/л риск развития тяжелого фиброза печени у пациентов с гемохроматозом незначителен [67, 68]. Уровень ферритина крови менее 1000 мкг/л при отсутствии у пациента гепатомегалии, тромбоцитопении и повышения аминотрансфераз был связан с отрицательным прогностическим значением (94%) выраженного фиброза печени [67, 69]. В то же время при наличии у пациентов других хронических

заболеваний печени прогностическое значение ферритина может утрачиваться. Поэтому существует рекомендация, согласно которой пациентам с ферритином крови ниже 1000 мкг/л и повышенными значениями аминотрансфераз для установления стадии фиброза печени следует рассмотреть проведение пункционной биопсии печени. Однако в последнее время при пороговом значении ферритина 1000 мкг/л для определения стадии фиброза все чаще применяются неинвазивные методики (хотя и не валидизированные для пациентов с гемохроматозом), а биопсия печени проводится все реже.

В настоящее время недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать конкретное пороговое значение ферритина, при котором необходимо выполнять пункционную биопсию печени. Тем не менее у пациентов с гемохроматозом и уровнем ферритина крови выше 1000 мкг/л следует рассмотреть выполнение биопсии, принимая во внимание наличие у них перегрузки железом печени, кофакторы, усугубляющие патологию печени, и неоднозначность интерпретации результатов неинвазивных тестов. Кроме того, проведение биопсии рекомендуется пациентам с гемохроматозом, у которых цирроз печени не удастся установить с помощью неинвазивных методов исследования.

Оценка стадии фиброза печени у пациентов с гемохроматозом

Рекомендации:

- У всех пациентов с гемохроматозом должна быть установлена стадия фиброза печени с использованием неинвазивных методик; стадия фиброза печени определяет тактику лечения и последующего динамического наблюдения за пациентами (уровень доказательности 4, сильная рекомендация, сильный консенсус).
- У пациентов с гемохроматозом жесткость печени $\leq 6,4$ кПа, определенная методом транзитной эластографии, позволяет исключить выраженный фиброз печени (уровень доказательности 4, слабая рекомендация, консенсус).

Заявления:

FIB-4 является неинвазивным методом, который применяется для оценки стадии фиброза у пациентов с хроническими заболеваниями печени, но для использования FIB-4 у пациентов с гемохроматозом доказательства ограничены (сильный консенсус).

У пациентов с уровнем ферритина менее 1000 мкг/л, нормальными значениями аминотрансфераз и отсутствием увеличения размеров печени риск выраженного фиброза крайне низок (консенсус).

В клинических исследованиях у пациентов с HEF-гемохроматозом оценивалась информативность неинвазивных методов определения стадии фиброза печени (APRI, FIB-4, транзитная эластография). Было показано, что у пациентов с гемохроматозом пороговые значения APRI и FIB-4 при выраженном фиброзе ниже, чем значения этих показателей у пациентов с другими хроническими заболеваниями печени (вирусными гепатитами В и С, алкогольным гепатитом и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени) [70, 71]. Небольшое одноцентровое исследование, в котором у пациентов с гемохроматозом применялась транзитная эластография, показало ее высокую отрицательную прогностическую значимость для исключения выраженного фиброза печени [15]. Оценка фиброза с помощью MPT у пациентов с перегрузкой железом печени продолжает изучаться [72, 73].

Перегрузка печени железом и связанное с его депонированием повреждение паренхимы приводят к прогрессированию фиброза, формированию цирроза печени и ГЦК [72, 74–77]. Пациентам с HFE-гемохроматозом, у которых на основании клинико-лабораторных критериев и/или применения неинвазивных методов исследования не удастся установить диагноз цирроза, следует проводить пункционную биопсию печени. В случае установления цирроза в дальнейшем осуществляется скрининг на ГЦК [78].

В настоящее время для пациентов с HFE-гемохроматозом не могут быть сформулированы однозначные рекомендации по пороговым значениям показателей, полученных с помощью неинвазивных методик, для установления выраженного фиброза печени, интервалов наблюдения за пациентами и тактики лечения. Необходимо проведение дальнейших исследований.

Внепеченочные проявления гемохроматоза

Рекомендации:

- Врачи должны обследовать пациентов с гемохроматозом на возможное наличие у них внепеченочных проявлений: оценить состояние костей и суставов (боль в суставах, наличие артрита, остеопороза, возможно, переломов костей), эндокринной системы (наличие сахарного диабета), уточнить, присутствуют ли нарушения половой и репродуктивной функций (потеря либидо, аменорея, эректильная дисфункция) (уровень доказательности 3, сильная рекомендация, сильный консенсус).
- Пациентам с тяжелой перегрузкой железом проводится обследование для исключения вовлечения в процесс сердца – кардиография, эхокардиография (ЭКГ, ЭхоКГ) (уровень доказательности 4, сильная рекомендация, сильный консенсус).
- Пациентам с гемохроматозом и тяжелой перегрузкой железом с признаками вовлечения в процесс сердца (нарушение проводимости и/или сократимости) должна быть назначена МРТ сердца для количественного определения железа в миокарде; лечение гемохроматоза не откладывается до получения результатов МРТ (уровень доказательности 4, сильная рекомендация, сильный консенсус).
- Пациентам с ювенильным гемохроматозом проводится обследование для уточнения возможного вовлечения в процесс сердца, включая количественное определение содержания железа в миокарде с помощью МРТ (уровень доказательности 4, сильная рекомендация, сильный консенсус).

У пациентов с гемохроматозом часто наблюдается вовлечение в патологический процесс не только печени, но и других органов. В одном из исследований с включением 1689 пациентов с гемохроматозом было показано, что артриты или боль в суставах у них встречались в 86,5%, усталость – в 81,3%, психические или когнитивные нарушения – в 73,1%, проблемы с кожей – в 70,4 %, проблемы с менструальным циклом у женщин – в 62,9%, сексуальная дисфункция – в 57,3% [79]. В популяционном исследовании с включением 2890 пациентов с гомозиготной мутацией p.C282Y в возрасте от 40 до 70 лет показана высокая частота остеоартритов и случаев эндопротезирования тазобедренных суставов по сравнению с пациентами без мутаций p.C282Y [6]. В исследовании с включением 3531 пациента с гемохроматозом продемонстрирован высокий риск развития артропатий и связанных с ними операций по замене тазобедренных и коленных суставов [80].

Установлено, что патология суставов при гемохроматозе чаще манифестирует в молодом возрасте, характеризуется быстрым прогрессированием процесса с потерей хрящевой ткани и, как результат, необходимостью в эндопротезировании. Чаще вовлекаются 2-й и 3-й пястно-фаланговые и голеностопные суставы [81]. На рентгенограммах выявляются дегенеративные изменения с сужением суставной щели, остеофитами и субхондральными кистами, в 50% случаев присутствует хондрокальциноз [82]. Гистологические признаки поражения синовиальной оболочки при гемохроматозной артропатии во многом напоминают изменения при остеоартрозе. Однако при гемохроматозной артропатии заметно увеличивается инвазия нейтрофилами, особенно в суставах с отложением железа, что может ускорить процесс дегенерации хрящевой ткани [83, 84]. Лечение артропатий при гемохроматозе плохо поддается флеботомиям [81]. Более того, артропатии могут развиваться на фоне проводимой поддерживающей терапии [85]. Пациентам назначают анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты, физиотерапию, ортопедические процедуры, включая эндопротезирование [85].

При тяжелом гемохроматозе (в основном при ювенильном и редко у взрослых на поздних стадиях при тяжелой перегрузке железом) могут вовлекаться в процесс эндокринная и сердечно-сосудистая системы.

Частыми проявлениями гемохроматоза, связанного с мутациями в HJV- и HAMP-генах, являются кардиомиопатия и эндокринная дисфункция (главным образом гипогонадизм на фоне патологии гипофиза) [86, 87], что было подтверждено в 2 систематических обзорах с включением 156 пациентов с гемохроматозом, не связанным с HFE [88], и 132 случаях HJV-гемохроматоза [89].

Показано, что у пациентов в возрасте до 30 лет с гемохроматозом и признаками перегрузки железом, которым не проводилось лечение, может развиваться тяжелая сердечная недостаточность. Формирование последней приводит к ранней смерти пациентов или необходимости проведения трансплантации сердца [86, 87, 89]. Исследование аутопсийного материала и материала, полученного при эндомиокардиальной биопсии, показало, что отложение железа происходит в пределах саркоплазмы кардиомиоцитов, а не интерстициально и указывает на гемохроматоз как на болезнь накопления, а не как на инфильтративный процесс [90]. Накопление железа в миокарде вызывает формирование рестриктивной кардиомиопатии с ранней диастолической дисфункцией, которая может прогрессировать в дилатационную кардиомиопатию с нарушением систолической функции сердца [91]. Перегрузка миокарда железом часто предшествует сердечной дисфункции, у бессимптомных пациентов может наблюдаться вентрикулярная диастолическая дисфункция [15]. Часто отложение железа происходит во всей проводящей системе и особенно в атриовентрикулярном узле. У пациентов с кардиомиопатией, связанной с перегрузкой железом, описаны разнообразные нарушения проводимости, включая выраженную брадикардию, тахикардию, желудочковые и наджелудочковые (в основном фибрилляция предсердий) аритмии, атриовентрикулярную блокаду любой степени; описана внезапная смерть пациентов [91–93].

В клинической практике некоторые из этих состояний встречаются у пациентов с тяжелым ювенильным гемохроматозом даже при отсутствии застойной сердечной недостаточности (например, выраженная брадикардия и блокада сердца, часто требующие имплантации кардиостимулятора). План обследования пациентов с

гемохроматозом и перегрузкой железом сердца включает уточнение наличия признаков нарушения сократительной функции миокарда или нарушения проводимости, выполнение ЭКГ, холтеровского мониторинга, трансторакальной эхокардиографии, МРТ в режиме R2* для уточнения степени перегрузки железом миокарда [94]. МРТ миокарда в режиме R2* разработана и апробирована у пациентов с талассемией. Применение R2* режима при гемохроматозе может помочь определить стратегию лечения пациентов и оптимизировать последующее их наблюдение [91, 92, 95].

В настоящее время не существует установленных пороговых значений ферритина в крови или уровня железа в ткани печени, с помощью которых можно было бы сориентироваться в количестве железа, депонированного в миокарде. Данные серии случаев пациентов с HFE- и не-HFE-гемохроматозом, данные клинической практики, систематические обзоры [88], а также исследования по биологии и токсичности железа [96] указывают на то, что повышение его уровня в крови и тканях определяет фенотип гемохроматоза и что на ранних стадиях заболевания к значительному увеличению содержания железа в крови особенно чувствительно сердце. Все вышесказанное обосновывает клинический алгоритм, согласно которому при установлении диагноза HFE-гемохроматоза должен быть проведен тщательный сбор анамнеза, физикальный осмотр пациента, применены необходимые методы исследования для объективизации состояния сердечно-сосудистой системы; в дальнейшем все полученные результаты сопоставляются с возрастом пациента на момент постановки диагноза, клиническими проявлениями и возможными экзогенными кофакторами перегрузки железом. Аналогичный подход должен быть применен к TFR2-гемохроматозу с ранним назначением эхокардиографии и/или МРТ сердца [86, 88]. При ювенильном гемохроматозе из-за высокой распространенности поражения сердца все пациенты должны быть тщательно обследованы во время постановки диагноза; последующий алгоритм наблюдения адаптируется к тяжести и стадии заболевания, клиническим проявлениям, эффективности флеботомий и приверженности пациента к лечению. Консультация кардиолога при гемохроматозе рекомендуется при выявлении у пациентов признаков поражения сердца. Лечение сердечной недостаточности и аритмий назначается в соответствии с действующими кардиологическими клиническими рекомендациями. Включение в план лечения флеботомий для истощения запасов железа может предотвратить, улучшить или даже элиминировать признаки сердечной недостаточности [91].

Исследование эндокринной системы должно основываться на клинических данных и включать диагностику диабета, измерение концентрации половых гормонов и в отдельных случаях включать уточнение функционального состояния щитовидной железы, надпочечников, а также паращитовидных желез.

Показания и частота скрининга на ГЦК

Рекомендации:

- Пациенты с гемохроматозом и циррозом печени (установленным по шкале METAVIR F4, или по шкале Исхак F6, или по данным эластографии) должны проходить скрининг на ГЦК каждые 6 месяцев, независимо от показателей обмена железа крови (уровень доказательности 4, сильная рекомендация, сильный консенсус).

- Скрининг ГЦК каждые 6 месяцев может быть рекомендован пациентам с гемохроматозом и выраженным фиброзом печени (установленным мостовидным фиброзом; по шкале METAVIR F3; по шкале Исхак F4–5), независимо от показателей крови, характеризующих обмен железа в организме (уровень доказательности 4, слабая рекомендация, консенсус).
- У пациентов с гемохроматозом и регрессией цирроза или выраженного фиброза печени до стадии F2 и ниже (после лечения) скрининг на ГЦК должен продолжаться; интервалы наблюдения за пациентом могут устанавливаться индивидуально (уровень доказательности 4, сильная рекомендация, сильный консенсус).
- Скрининг ГЦК должен проводиться опытным специалистом с применением ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости каждые 6 месяцев (уровень доказательности 5, сильная рекомендация, консенсус).
- В ситуациях, когда УЗИ органов брюшной полости малоинформативно, выполняются МРТ или компьютерная томография (КТ) (уровень доказательности 5, сильная рекомендация, консенсус).
- Скрининг ГЦК может проводиться методом УЗИ в сочетании с определением альфа-фетопротеина (АФП) крови каждые 6 месяцев (уровень доказательности 5, слабая рекомендация, консенсус).

Заявление: до лечения риск ГЦК при гемохроматозе у пациентов с выраженным фиброзом печени может увеличиваться за счет наличия у них дополнительных факторов риска, приводящих к раку печени (злоупотребление алкоголем, сахарный диабет 2-го типа, вирусный гепатит); валидированной шкалы риска ГЦК для индивидуального подхода к пациентам с гемохроматозом не разработано (консенсус).

Исходами поражения печени при гемохроматозе является формирование цирроза и ГЦК, частота которых варьирует в зависимости от типа исследования [97, 98]. По данным когортных исследований, относительный риск развития первичного рака печени у пациентов с гемохроматозом колеблется от 20 до 200 [99–101], включая злокачественные билиарные опухоли (холангиокарциному или гепатохолангиокарциному, развиваются в 35%) [65, 100, 102].

В большой когорте Биобанка Великобритании пациенты мужского пола с гомозиготной мутацией p.C282Y в возрасте от 40 до 70 лет имели более высокую частоту любых заболеваний печени ($p < 0,001$) и рака печени ($p < 0,001$) по сравнению с лицами без мутаций p.C282Y или p.H63D, причем мужской пол являлся фактором риска [6]. Из злокачественных опухолей печени у мужчин чаще наблюдалась ГЦК и холангиокарцинома ($p < 0,001$), а также смерть от всех причин ($p = 0,046$) по сравнению с мужчинами без мутаций p.C282Y или p.H63D. Более того, у мужчин в возрасте до 75 лет с гомозиготной мутацией p.C282Y был выявлен более высокий риск развития злокачественных новообразований печени (7,2%; 95% ДИ 3,9–13,1%) и смерти (19,5%; 95% ДИ 15,8–24,0%) по сравнению с мужчинами без мутаций p.C282Y или p.H63D (0,6% (95% ДИ 0,4–0,7%) и 15,1% (95% ДИ 14,7–15,5%) соответственно). У лиц женского пола не было обнаружено статистически значимых различий между гомозиготной мутацией, раком печени и смертью [5].

В недавнем крупном многоцентровом когортном исследовании, включившем ретроспективные данные из 8 университетских клиник Швеции, было показано, что риск развития ГЦК наиболее высок у пациентов с гомозиготной мутацией p.C282Y и повышен у пациентов с компаундной p.C282Y/p.H63D гетерозиготной мутацией.

Кроме того, лица с мутациями p.C282Y/p.C282Y и p.C282Y/p.H63D по сравнению с лицами контрольной группы, подобранной по возрасту, полу и месту проживания, имели более высокий риск смерти от всех причин [103].

В нескольких опубликованных исследованиях анализировалась экономическая эффективность эпиднадзора за ГЦК, в результате чего было показано, что при уровне заболеваемости не менее 1,5% в год эпиднадзор за ГЦК оправдан, так как увеличивает продолжительность жизни пациентов с циррозом печени, независимо от его этиологии [104]. И хотя при гемохроматозе точная годовая заболеваемость ГЦК остается окончательно неизвестной, по оценкам, она близка или превышает 1,5% в год [104, 105].

Общая распространенность ГЦК при гемохроматозе, по данным разных авторов, составляет примерно 10–30%, наблюдается почти исключительно у пациентов с циррозом печени [100, 101, 106–109] и не зависит от уровней показателей обмена железа [100, 102, 110]. Однако случаи ГЦК были описаны и у пациентов с выраженным фиброзом [111–113], в редких сообщениях – с умеренным и легким фиброзом, а также у пациентов с уровнем фиброза печени, соответствующим нормальным значениям [109, 114, 115]. В своих рекомендациях по лечению ГЦК EASL предполагает, что пациентам с фиброзом F3 (по METAVIR), независимо от этиологии, следует проходить скрининг на ГЦК, исходя из риска, который должен оцениваться у каждого пациента индивидуально (уровень доказательства низкий, рекомендация слабая) [78]. Данная рекомендация основана на рекомендации, сформулированной для пациентов с хроническим гепатитом С: проводить скрининг ГЦК при стадии фиброза F3 по METAVIR (или F4–5 по Ishak), поскольку существует высокий риск ее развития [116, 117]. Исходя из вышеуказанных предпосылок и несмотря на то что информация о заболеваемости ГЦК у пациентов с невирусным заболеванием печени без цирроза пока все еще ограничена [78], представляется оправданным рекомендовать проведение скрининга ГЦК у пациентов с гемохроматозом и мостовидным фиброзом, особенно при наличии у них дополнительных факторов риска рака. К факторам риска ГЦК при гемохроматозе были отнесены следующие: более старший возраст на момент постановки диагноза, высокая степень перегрузки железом, длительность накопления избыточного содержания железа в органе, мужской пол, сахарный диабет и сопутствующие канцерогенные факторы, такие как злоупотребление алкоголем, курение, наличие ВГС- или ВГВ-инфекции [100, 109, 111, 113, 118]. Кроме того, могут играть роль и другие, экзогенные факторы риска развития рака, такие как неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, воздействие радиации, химических веществ, лекарств и токсинов, варианты определенных генов и семейный анамнез по ГЦК. Дальнейшие исследования могут помочь сформулировать более точные рекомендации по скринингу рака печени у пациентов с гемохроматозом как на стадии цирроза печени, так и до его формирования.

В отчетах о случаях у пациентов с клиническим диагнозом «гемохроматоз» была показана частичная регрессия цирроза после истощения запасов железа [119–122]. В последующем обратимость фиброза, в том числе мостовидного, а также начальных стадий цирроза печени после флеботомии у пациентов с генетически верифицированным гемохроматозом была подтверждена в более крупных исследованиях [123, 124]. Так, в недавнем ретроспективном исследовании с включением большой

популяции пациентов с HFE-гемохроматозом, у которых проводились последовательные биопсии печени (медиана 9,5 года между первой и последней) и которые длительно наблюдались после лечения, было показано, что регрессия фиброза на стадии F3 регистрировалась примерно у 70%, на стадии F4 – у 20%, и у пациентов с регрессией фиброза печени до стадии F2 и ниже был значительно более низкий риск развития рака печени в течение среднего периода наблюдения 19,1 года [113]. Для установления оптимальных сроков и методов оценки регрессии фиброза у пациентов с истощением запасов железа после лечения, а также сроков наблюдения за раком печени у пациентов, достигших стадии фиброза F2 или ниже, необходимо проведение дальнейших исследований. Однако поскольку регрессия выраженного фиброза и цирроза печени не подразумевает одновременной регрессии молекулярных изменений, участвующих в канцерогенезе, а также полного восстановления микрососудистых и микроархитектурных изменений печени, в настоящее время представляется целесообразным продолжать наблюдение за раком печени у пациентов с гемохроматозом и сформировавшимся до лечения выраженным фиброзом или циррозом печени.

У пациентов с ГЦК плохой прогноз в значительной степени обусловлен ее поздней диагностикой [125]. Даже при отсутствии рандомизированных контролируемых исследований общие данные свидетельствуют о том, что наблюдение за ГЦК у пациентов с циррозом печени связано со значительно более ранним выявлением опухоли, а следовательно, ранним началом лечения и лучшей выживаемостью пациентов [126]. В связи с этим EASL рекомендует у пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени, независимо от этиологии заболевания, проведение скрининга на ГЦК с помощью УЗИ органов брюшной полости каждые 6 месяцев [78].

В настоящее время необходимость определения уровня АФП крови дополнительно к проведению УЗИ продолжает дискутироваться. Ранее значения АФП определялись в основном для диагностики, а не для скрининга ГЦК [78]; чувствительность и специфичность показателя в исследованиях различались [127]. Систематический метаанализ показал, что добавление определения АФП к УЗИ увеличивает частоту выявления любой, в том числе ранней, стадии ГЦК у пациентов с циррозом печени, однако одновременно с этим увеличивается и частота ложноположительных результатов [127, 128]. В то же время, исходя из вышеперечисленных данных, представляется целесообразным у пациентов с гемохроматозом проведение скрининга на ГЦК с одновременным применением УЗИ и определением АФП, хотя в последних европейских и американских руководствах определение АФП считается необязательным [78, 104]. В клинических ситуациях, когда результаты УЗИ органов брюшной полости технически сложно интерпретировать (например, при выраженной гетерогенности паренхимы печени, ожирении, стеатозе печени), может быть оправданным проведение КТ или МРТ органов брюшной полости с контрастированием вместо или в сочетании с УЗИ [78, 104, 125, 127]. Наконец, поскольку целью скрининга ГЦК является улучшение выживаемости пациентов, его проведение рекомендуется пациентам с гемохроматозом и циррозом печени на стадиях А и В по шкале Чайлда – Пью, а также на стадии С по шкале Чайлда – Пью, ожидающим трансплантацию печени [78, 104].

Показания для тестирования на редкие мутации, приводящие к гемохроматозу

Рекомендации:

- Молодые взрослые с биохимическими признаками и клиническими проявлениями гемохроматоза (заболевания печени, аменорея, гипогонадизм, кардиомиопатия и др.) должны быть обследованы на наличие у них редких мутаций (уровень доказательности 4, сильная рекомендация, сильный консенсус).
- Пациенты с признаками значительной и этиологически неустановленной перегрузки железом должны быть направлены на обследование к специалисту (уровень доказательности 5, сильная рекомендация, сильный консенсус).
- Взрослые родственники первой линии родства пациентов с редкими вариантами генов гемохроматоза должны быть проверены на наличие этих вариантов; особое внимание следует уделять братьям и сестрам, поскольку они подвержены наибольшему риску наследования и проявлений гемохроматоза (уровень доказательности 5, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Согласно фенотипическому определению заболевания у 80–95% пациентов с гемохроматозом обнаруживается гомозиготная мутация p.C282Y в гене HFE [33, 76, 129]. Пациентам с признаками гемохроматоза, у которых при тестировании данная мутация не выявлена, предлагается обследование на наличие редких вариантов мутаций. Целесообразность такого тестирования обусловлена не только необходимостью установления правильного диагноза, объясняющего существующие у пациента нарушения обмена железа, но и уточнением необходимости проведения специфических дополнительных исследований для определения вовлечения в процесс внутренних органов (например, назначение ЭКГ и ЭхоКГ при TFR2-гемохроматозе) с целью улучшения прогноза, а также необходимостью обоснования последующего семейного скрининга.

Минимальный набор исследований для выявления редких мутаций, приводящих к гемохроматозу, должен включать тестирование следующих генов: HFE, HAMP, HJV, TFR2, TF, CP, BMP6, SCL40A1 [64]. Для установления еще большего количества генов-кандидатов может быть применено секвенирование экзона или панельное секвенирование, если они доступны. Однако интерпретация полученных при этом результатов не всегда проста и однозначна [14]. Фенотип заболевания, связанный с генами-кандидатами, вариателен, поэтому результаты тестирования необходимо обсуждать с опытными специалистами [130]. При проведении анализа данных необходимо сбалансировать фенотип заболевания пациента с его семейным анамнезом, сопутствующими заболеваниями, факторами окружающей среды, питанием и образом жизни, что в совокупности определяет риск перегрузки железом. В настоящее время нет доступных данных, указывающих на четкие пороговые значения показателей обмена железа, при установлении которых было бы необходимо инициировать генетическое тестирование.

Учитывая тот факт, что наличие у пациентов компаундной p.C282Y/p.H63D гетерозиготной и гомозиготной p.H63D мутаций в гене HFE недостаточно для того, чтобы вызвать значительную перегрузку организма железом без наличия каких-либо других дополнительных факторов, тестирование пациентов на наличие редких вариантов мутаций является целесообразным при отсутствии других очевидных причин тяжелой перегрузки железом.

Таким образом, ранняя диагностика гемохроматоза может предотвратить формирование цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, диабета, артропатий и других осложнений заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bacon B.R., Powell L.W., Adams P.C. Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterology*. 1999;116(1):193–207. doi: org/10.1016/S0016-5085(99)70244-1
2. HFE homeostatic iron regulator [Homo sapiens (human)]. Gene. NCBI [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3077> (accessed: 04.04.2023)
3. Gene symbol report. HUGO Gene Nomenclature Committee [Electronic resource]. URL: https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#/hgnc_id/4886 (accessed: 04.04.2023)
4. Girelli D., Busti F., Brissot P. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood*. 2022;139(20):3018–3029. doi: 10.1182/blood.2021011338
5. Atkins J.L., Pilling L.C., Masoli J.A.H. Association of Hemochromatosis HFE p.C282Y homozygosity with hepatic malignancy. *JAMA*. 2020;324(20):2048–2057. doi: 10.1001/jama.2020.21566
6. Pilling L.C., Tamosauskaite J., Jones G. Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank. *BMJ*. 2019;364:k5222. doi: 10.1136/bmj.k5222
7. Sahinbegovic E., Dallos T., Aigner E. Musculoskeletal disease burden of hereditary hemochromatosis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(12):3792–3798. doi: 10.1002/art.27712
8. Kelly A.L., Rhodes D.A., Roland J.M. Hereditary juvenile haemochromatosis: a genetically heterogeneous life-threatening iron-storage disease. *QJM*. 1998;91(9):607–618. doi: 10.1093/qjmed/91.9.607
9. Hagström H., Ndegwa N., Jalmeus M. Morbidity, risk of cancer and mortality in 3645 HFE mutations carriers. *Liver Int*. 2021;41(3):545–553. doi:10.1111/liv.14792
10. Porto G., Brissot P., Swinkels D.W. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *Eur J Hum Genet*. 2016;24(4):479–495. doi: 10.1038/ejhg.2015.128
11. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):3–22. doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001
12. Silivonchik N.N. *Diagnosis, treatment and monitoring of hereditary liver diseases*. Minsk: BelMAPO, 2012; 48 p. (in Russian)
13. Allen K.J., Gurrin L.C., Constantine C.C. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2008;358(3):221–230. doi: 10.1056/NEJMoa073286
14. Viveiros A., Schaefer B., Panzer M. MRI-Based Iron Phenotyping and Patient Selection for Next-Generation Sequencing of Non-Homeostatic Iron Regulator Hemochromatosis Genes. *Hepatology*. 2021;74(5):2424–2435. doi:10.1002/hep.31982
15. Zoller H., Schaefer B., Vanclooster A. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *Journal of Hepatology*. 2022;77(2):479–502. doi: org/10.1016/j.jhep.2022.03.033
16. Group OLoEW “The Oxford 2011 Levels of Evidence”. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011. <http://www.cebmnet/index.aspx?o=5653>
17. Beutler E., Felitti V.J., Koziol J.A. Penetrance of 845G→A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet*. 2002;359(9302):211–218. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07447-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07447-0)
18. Pilling L.C., Tamosauskaite J., Jones G. Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank. *BMJ*. 2019;364:k5222. doi: 10.1136/bmj.k5222
19. Kelly A.L., Rhodes D.A., Roland J.M. Hereditary juvenile haemochromatosis: a genetically heterogeneous life-threatening iron-storage disease. *QJM*. 1998;91(9):607–618. doi: 10.1093/qjmed/91.9.607
20. Kölmel S., Nowak A., Kräyenbühl P.-A. Iron overload associated symptoms and laboratory changes in the Swiss Haemochromatosis Cohort – when a clinician should become attentive. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20294. doi: 10.4414/smw.2020.20294
21. Newsome P.N., Cramb R., Davison S.M. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67(1):6–19. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314924
22. El-Serag H.B., Inadomi J.M., Kowdley K.V. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2000;132(4):261–269. doi: 10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00003
23. Gallego C.J., Burt A., Sundaresan A.S. Penetrance of Hemochromatosis in HFE Genotypes Resulting in p.Cys282Tyr and p.[Cys282Tyr];[His63Asp] in the eMERGE Network. *Am J Hum Genet*. 2015;97(4):512–520. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.08.008
24. Ryan E., Ryan J.D., Russell J. Correlates of hepcidin and NTBI according to HFE status in patients referred to a liver centre. *Acta Haematol*. 2015;133(2):155–161. doi: 10.1159/000363490
25. Whitfield J.B., Zhu G., Heath A.C. Effects of alcohol consumption on indices of iron stores and of iron stores on alcohol intake markers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25(7):1037–1045.
26. Atkinson S.R., Hamesch K., Spivak I. Serum Transferrin Is an Independent Predictor of Mortality in Severe Alcoholic Hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(3):398–405. doi: 10.14309/ajg.0000000000000492
27. Viveiros A., Finkenstedt A., Schaefer B. Transferrin as a predictor of survival in cirrhosis. *Liver Transpl*. 2018;24(3):343–351. doi: 10.1002/lt.24981
28. Coates T.D. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. *Free Radic Biol Med*. 2014;72:23–40. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.039
29. Wang W., Knovich M.A., Coffman L.G. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800(8):760–769. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011
30. Harrison-Findik D.D., Klein E., Crist C. Iron-mediated regulation of liver hepcidin expression in rats and mice is abolished by alcohol. *Hepatology*. 2007;46(6):1979–1985. doi: 10.1002/hep.21895
31. Kroot J.J.C., van Herwaarden A.E., Tjalsma H. Second round robin for plasma hepcidin methods: first steps toward harmonization. *Am J Hematol*. 2012;87(10):977–983. doi: 10.1002/ajh.23289

32. Zoller H., McFarlane I., Theurl I. Primary iron overload with inappropriate hepcidin expression in V162del ferroportin disease. *Hepatology*. 2005;42(2):466–472. doi: 10.1002/hep.20775
33. Le Lan C., Loreal O., Cohen T. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood*. 2005;105(11):4527–4531. doi: 10.1182/blood-2004-09-3468
34. The U. A simple genetic test identifies 90% of UK patients with haemochromatosis. The UK Haemochromatosis Consortium. *Gut*. 1997;41(6):841–844. doi: 10.1136/gut.41.6.841
35. Feder J.N., Tsuchihashi Z., Irrinki A. The hemochromatosis founder mutation in HLA-H disrupts beta2-microglobulin interaction and cell surface expression. *J Biol Chem*. 1997;272(22):14025–14028. doi: 10.1074/jbc.272.22.14025
36. Olynyk J.K., Cullen D.J., Aquilia S. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med*. 1999;341(10):718–724. doi: 10.1056/NEJM199909023411002
37. Waalen J., Beutler E. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2008;358(21):2293–2294; author reply 2294–2295. doi: 10.1056/NEJMc080330
38. Schmitt B., Golub R.M., Green R. Screening primary care patients for hereditary hemochromatosis with transferrin saturation and serum ferritin level: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2005;143(7):522–536. doi: 10.7326/0003-4819-143-7-200510040-00011
39. Bulaj Z.J., Ajioka R.S., Phillips J.D. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2000;343(21):1529–1535. doi: 10.1056/NEJM200011233432104
40. Adams P.C., Reboussin D.M., Barton J.C. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1769–1778. doi: 10.1056/NEJMoa041534
41. Beutler E. The HFE Cys282Tyr mutation as a necessary but not sufficient cause of clinical hereditary hemochromatosis. *Blood*. 2003;101(9):3347–3350. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1747
42. Steinberg K.K., Cogswell M.E., Chang J.C. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the hemochromatosis (HFE) gene in the United States. *JAMA*. 2001;285(17):2216–2222. doi: 10.1001/jama.285.17.2216
43. Saliou P., Le Gac G., Mercier A.Y. Evidence for the high importance of co-morbid factors in HFE C282Y/H63D patients cared by phlebotomies: results from an observational prospective study. *PLoS One*. 2013;8(12):e81128. doi: 10.1371/journal.pone.0081128
44. Walsh A., Dixon J.L., Ramm G.A. The clinical relevance of compound heterozygosity for the C282Y and H63D substitutions in hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1403–1410. doi: 10.1016/j.cgh.2006.07.009
45. Biasiotto G., Roetto A., Daraio F. Identification of new mutations of hepcidin and hemojuvelin in patients with HFE C282Y allele. *Blood Cells Mol Dis*. 2004;33(3):338–343. doi: 10.1016/j.bcmd.2004.08.002
46. Gurrin L.C., Bertalli N.A., Dalton G.W. HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. *Hepatology*. 2009;50(1):94–101. doi: 10.1002/hep.22972
47. Neghina A.M., Anghel A. Hemochromatosis genotypes and risk of iron overload—a meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2011;21(1):1–14. doi: 10.1016/j.annepidem.2010.05.013
48. Porto G., Brissot P., Swinkels D.W. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *Eur J Hum Genet*. 2016;24(4):479–495. doi: 10.1038/ejhg.2015.128
49. Kelley M., Joshi N., Xie Y. Iron overload is rare in patients homozygous for the H63D mutation. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(4):198–202. doi: 10.1155/2014/468521
50. Eckerström C., Frandberg S., Lyxe L. Evaluation of a screening program for iron overload and HFE mutations in 50,493 blood donors. *Ann Hematol*. 2020;99(10):2295–2301. doi: 10.1007/s00277-020-04146-8
51. Aranda N., Viteri F.E., Montserrat C. Effects of C282Y, H63D, and S65C HFE gene mutations, diet, and life-style factors on iron status in a general Mediterranean population from Tarragona, Spain. *Ann Hematol*. 2010;89(8):767–773. doi: 10.1007/s00277-010-0901-9
52. Bentley P., Bell B., Olynyk J. Therapeutic venesection at the Australian Red Cross Blood Service: impact of the High Ferritin Application on management of hereditary haemochromatosis. *Aust Fam Physician*. 2015;44(8):589–592.
53. Ioannou G.N., Weiss N.S., Kowdley K.V. Relationship between transferrin-iron saturation, alcohol consumption, and the incidence of cirrhosis and liver cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(5):624–629. doi: 10.1016/j.cgh.2007.01.008
54. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
55. Deugnier Y., Bardou-Jacquet É., Lainé F. Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS). *Presse Med*. 2017;46(12)Pt 2:e306–e311. doi: 10.1016/j.lpm.2017.05.036
56. Tacke F., Nuraldeen R., Koch A. Iron Parameters Determine the Prognosis of Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2016;44(6):1049–1058. doi: 10.1097/CCM.0000000000001607
57. Dongiovanni P., Fracanzani A.L., Fargion S. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target. *J Hepatol*. 2011;55(4):920–932. doi: 10.1016/j.jhep.2011.05.008
58. Wang W., Knovich M.A., Coffman L.G. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800(8):760–769. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011
59. Tacke F., Nuraldeen R., Koch A. Iron Parameters Determine the Prognosis of Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2016;44(6):1049–1058. doi: 10.1097/CCM.0000000000001607
60. Fletcher L.M., Dixon J.L., Purdie D.M. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*. 2002;122(2):281–289. doi: 10.1053/gast.2002.30992
61. França M., Marti-Bonmati L., Silva S. Optimizing the management of hereditary haemochromatosis: the value of MRI R2* quantification to predict and monitor body iron stores. *Br J Haematol*. 2018;183(3):491–493. doi: 10.1111/bjh.14982
62. d'Assignies G., Paisant A., Bardou-Jacquet E. Non-invasive measurement of liver iron concentration using 3-Tesla magnetic resonance imaging: validation against biopsy. *Eur Radiol*. 2018;28(5):2022–2030. DOI: 10.1007/s00330-017-5106-3
63. França M., Marti-Bonmati L., Silva S. Optimizing the management of hereditary haemochromatosis: the value of MRI R2* quantification to predict and monitor body iron stores. *Br J Haematol*. 2018;183(3):491–493. doi: 10.1111/bjh.14982
64. Sarigianni M., Liakos A., Vlachaki E. Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosis of liver iron overload: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(1):55–63.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2014.05.027
65. Brissot P., Pietrangelo A., Adams P.C. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18016. doi: 10.1038/nrdp.2018.16

66. Bardou-Jacquet E., Morcet J., Manet G. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2015;62(3):682–689. doi: 10.1016/j.jhep.2014.10.025
67. Ramm G.A., Crawford D.H., Powell L.W. Hepatic stellate cell activation in genetic haemochromatosis. Lobular distribution, effect of increasing hepatic iron and response to phlebotomy. *J Hepatol.* 1997;26(3):584–592. DOI: 10.1016/s0168-8278(97)80424-2
68. Guyader D., Jacquelinet C., Moirand R. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology.* 1998;115(4):929–936. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70265-3
69. Morrison E.D., Brandhagen D.J., Phatak P.D. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med.* 2003;138(8):627–633. DOI: 10.7326/0003-4819-138-8-200304150-00008
70. Beaton M., Guyader D., Deugnier Y. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology.* 2002;36(3):673–678. doi: 10.1053/jhep.2002.35343
71. Chin J., Powell L.W., Ramm L.E. Utility of Serum Biomarker Indices for Staging of Hepatic Fibrosis Before and After Venesection in Patients With Hemochromatosis Caused by Variants in HFE. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(7):1459–1468.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.07.052
72. Bugianesi E. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: disease mongering or call to action? *Diabetologia.* 2016;59(6):1145–1147. doi: 10.1007/s00125-016-3930-7
73. Thomaidis-Brears H.B., Lepe R., Banerjee R. Multiparametric MR mapping in clinical decision-making for diffuse liver disease. *Abdom Radiol (NY).* 2020;45(11):3507–3522. doi: 10.1007/s00261-020-02684-3
74. Ghooz H.M., Kroner P.T., Stancampiano F.F. Hepatic iron overload identified by magnetic resonance imaging-based T2* is a predictor of non-diagnostic elastography. *Quant Imaging Med Surg.* 2019;9(6):921–927. doi: 10.21037/qims.2019.05.13
75. Hübscher S.G. Iron overload, inflammation and fibrosis in genetic haemochromatosis. *J Hepatol.* 2003;38(4):521–525. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00078-3
76. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology. Elsevier.* 2015;63(1):237–264. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006
77. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2010;53(1):3–22. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.001
78. Ferreira C.R., Gahl W.A. Disorders of metal metabolism // Translational science of rare diseases. *IOS Press.* 2017;2(3–4):101–139. doi: 10.3233/TRD-170015
79. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182–236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
80. Smith K., Fife-Schaw C., Dibb B. Living with the impact of iron overload: Report from a large survey of people with haemochromatosis. 2018.
81. Elmgren M., Hultcrantz R., Simard J.F. Increased risk of arthropathies and joint replacement surgery in patients with genetic hemochromatosis: a study of 3,531 patients and their 11,794 first-degree relatives. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(5):678–685. doi: 10.1002/acr.21883
82. Kiely P.D. Haemochromatosis arthropathy – a conundrum of the Celtic curse. *J R Coll Physicians Edinb.* 2018;48(3):233–238. doi: 10.4997/JRCPE.2018.307
83. Dallos T., Sahinbegovic E., Aigner E. Validation of a radiographic scoring system for haemochromatosis arthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2145–2151. doi: 10.1136/ard.2009.122119
84. Heiland G.R., Aigner E., Dallos T. Synovial immunopathology in haemochromatosis arthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1214–1219. doi: 10.1136/ard.2009.120204
85. Sahinbegovic E., Dallos T., Aigner E. Musculoskeletal disease burden of hereditary hemochromatosis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3792–3798. doi: 10.1002/art.27712
86. Sahinbegovic E., Dallos T., Aigner E. Hereditary hemochromatosis as a risk factor for joint replacement surgery. *Am J Med.* 2010;123(7):659–662. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.01.024
87. De Gobbi M., Roetto A., Piperno A. Natural history of juvenile haemochromatosis. *Br J Haematol.* 2002;117(4):973–979. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03509.x
88. Piperno A., Bertola F., Bentivegna A. Juvenile Hemochromatosis. GeneReviews®. ed. Adam M.P. et al. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993.
89. Sandhu K., Flintoff K., Chatfield M.D. Phenotypic analysis of hemochromatosis subtypes reveals variations in severity of iron overload and clinical disease. *Blood.* 2018;132(1):101–110. doi: 10.1182/blood-2018-02-830562
90. Kong X., Xie L., Zhu H. et al. Genotypic and phenotypic spectra of hemojuvelin mutations in primary hemochromatosis patients: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):171. doi: 10.1186/s13023-019-1097-2
91. Olson L.J., Edwards W.D., Holmes Jr. Endomyocardial biopsy in hemochromatosis: clinicopathologic correlates in six cases. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13(1):116–120. doi: 10.1016/0735-1097(89)90558-5
92. Murphy C.J., Oudit G.Y. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Card Fail.* 2010;16(11):888–900. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.05.009
93. Gulati V., Harikrishnan P., Palaniswamy C. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol Rev.* 2014;22(2):56–68. doi: 10.1097/CRD.0b013e3182a67805
94. Aronow W.S. Management of cardiac hemochromatosis. *Arch Med Sci.* 2018;14(3):560–568. doi: 10.5114/aoms.2017.68729
95. Anderson L.J., Holden S., Davis B. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J.* 2001;22(23):2171–2179. doi: 10.1053/eurhj.2001.2822
96. Kirk P., Roughton M., Porter J.B. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation.* 2009;120(20):1961–1968. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874487
97. Coates T.D. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. *Free Radic Biol Med.* 2014;72:23–40. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.039
98. Fitzsimons E.J., Cullis J.O., Thomas D.W. Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update). *Br J Haematol.* 2018;181(3):293–303. doi: 10.1111/bjh.15164
99. Grosse S.D., Gurrin L.C., Bertalli N.A. Clinical penetrance in hereditary hemochromatosis: estimates of the cumulative incidence of severe liver disease among HFE C282Y homozygotes. *Genet Med.* 2018;20(4):383–389. doi: 10.1038/gim.2017.121
100. Bradbear R.A., Bain C., Siskind V. Cohort study of internal malignancy in genetic hemochromatosis and other chronic nonalcoholic liver diseases. *J Natl Cancer Inst.* 1985;75(1):81–84.

101. Niederau C., Fischer R., Purschel A. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1996;110(4):1107–1119. doi: 0.1053/gast.1996.v110.pm8613000
102. Fracanzani A.L., Conte D., Fraquelli M. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology*. 2001;33(3):647–651. doi: 10.1053/jhep.2001.22506
103. Morcos M., Dubois S., Bralet M.P. Primary liver carcinoma in genetic hemochromatosis reveals a broad histologic spectrum. *Am J Clin Pathol*. 2001;116(5):738–743. doi: 10.1309/2RFK-HD06-A788-1FJH
104. Atkins J.L., Pilling L.C., Masoli J.A.H. Association of Hemochromatosis HFE p.C282Y Homozygosity with Hepatic Malignancy. *JAMA*. 2020;324(20):2048–2057. doi: 10.1001/jama.2020.21566
105. Hagström H., Ndegwa N., Jalmeus M. Morbidity, risk of cancer and mortality in 3645 HFE mutations carriers. *Liver Int*. 2021;41(3):545–553. doi: 10.1111/liv.14792
106. Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723–750. doi: 10.1002/hep.29913
107. Tarao K., Nozaki A., Ikeda T. Real impact of liver cirrhosis on the development of hepatocellular carcinoma in various liver diseases-meta-analytic assessment. *Cancer Med*. 2019;8(3):1054–1065. doi: 10.1002/cam4.1998
108. Niederau C., Fischer R., Sonnenberg A. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 1985;313(20):1256–1262. doi: 10.1056/NEJM198511143132004
109. Fargion S., Mandelli C., Piperno A. Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology*. 1992;15(4):655–659. doi: 10.1002/hep.1840150417
110. Beaton M.D., Adams P.C. Prognostic factors and survival in patients with hereditary hemochromatosis and cirrhosis. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(4):257–260. doi: 10.1155/2006/428048
111. Nowak A., Giger R.S., Krayenbuehl P.-A. Higher age at diagnosis of hemochromatosis is the strongest predictor of the occurrence of hepatocellular carcinoma in the Swiss hemochromatosis cohort: A prospective longitudinal observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(42):e12886. doi: 10.1097/MD.00000000000012886
112. Deugnier Y.M., Loreal O., Turlin B. Liver pathology in genetic hemochromatosis: a review of 135 homozygous cases and their bioclinical correlations. *Gastroenterology*. 1992;102(6):2050–2059. doi: 10.1016/0016-5085(92)90331-r
113. Deugnier Y.M., Guyader D., Crantock L. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology*. 1993;104(1):228–234. doi: 10.1016/0016-5085(93)90856-8
114. Deugnier Y.M., Charalambous P., Le Quilleuc D. Preneoplastic significance of hepatic iron-free foci in genetic hemochromatosis: a study of 185 patients. *Hepatology*. 1993;18(6):1363–1369.
115. Bardou-Jacquet E., Morandeau E., Anderson G.J. Regression of Fibrosis Stage With Treatment Reduces Long-Term Risk of Liver Cancer in Patients With Hemochromatosis Caused by Mutation in HFE. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(8):1851–1857. doi: 10.1016/j.cgh.2019.10.010
116. Goh J., Callagy G., McEntee G. Hepatocellular carcinoma arising in the absence of cirrhosis in genetic haemochromatosis: three case reports and review of literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(8):915–919. doi: 10.1097/00042737-199908000-00019
117. Britto M.R., Thomas L.A., Balaratnam N. Hepatocellular carcinoma arising in non-cirrhotic liver in genetic haemochromatosis. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(8):889–893. doi: 10.1080/003655200750023282
118. Lok A.S., Seeff L.B., Morgan T.R. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1):138–148. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.014
119. Rozario R., Ramakrishna B. Histopathological study of chronic hepatitis B and C: a comparison of two scoring systems. *J Hepatol*. 2003;38(2):223–229. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00357-4
120. Deugnier Y., Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *Semin Liver Dis*. 2011;31(3):260–271. doi: 10.1055/s-0031-1286057
121. Knauer C.M., Gamble C.N., Monroe L.S. The reversal of hemochromatotic cirrhosis by multiple phlebotomies. Report of a case. *Gastroenterology*. 1965;49(6):667–671.
122. Powell L.W., Kerr J.F. Reversal of “cirrhosis” in idiopathic haemochromatosis following long-term intensive venesection therapy. *Australas Ann Med*. 1970;19(1):54–57. doi: 10.1111/imj.1970.19.1.54
123. Bomford A., Williams R. Long term results of venesection therapy in idiopathic haemochromatosis. *Q J Med*. 1976;45(180):611–623.
124. Blumberg R.S., Chopra S., Ibrahim R. Primary hepatocellular carcinoma in idiopathic hemochromatosis after reversal of cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988;95(5):1399–1402. doi: 10.1016/0016-5085(88)90379-4
125. Falize L., Guillygomarc’h A., Perrin M. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology*. 2006;44(2):472–477. doi: 10.1002/hep.21260
126. Powell L.W., Dixon J.L., Ramm G.A. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med*. 2006;166(3):294–301. doi: 10.1001/archinte.166.3.294
127. Ayoub W.S., Steggerda J., Yang J.D. Current status of hepatocellular carcinoma detection: screening strategies and novel biomarkers. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919869120. doi: 10.1177/1758835919869120
128. Singal A.G., Pillai A., Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(4):e1001624. doi: 10.1371/journal.pmed.1001624
129. Colli A., Fraquelli M., Casazza G. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):513–523. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00467.x
130. Tzartzeva K., Obi J., Rich N.E. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1706–1718.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.064
131. Feder J.N., Gnirke A., Thomas W. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*. 1996;13(4):399–408. doi: 10.1038/ng0896-399
132. Bean L.J.H., Funke B., Carlston C.M. Diagnostic gene sequencing panels: from design to report-a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2020;22(3):453–461. doi: 10.1038/s41436-019-0666-z