

# Трудности диагностики наследственного гемохроматоза у больной с постгеморрагической анемией

В.И. Подзолков, А.Е. Покровская, Т.С. Варгина, К.А. Оганесян

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Наследственный гемохроматоз (НГХ) – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное генетическим дефектом, приводящим к высокому поглощению железа в кишечнике и первичному отложению в паренхиматозных клетках печени и других органов. Это самое распространенное наследственное заболевание среди представителей белой расы, частота его составляет примерно 1 случай на 250 человек. Распространенность НГХ не однородна, больше этому заболеванию подвержены люди, живущие в северо-европейских странах, особенно в Скандинавских. Примерно в 90% случаев причиной НГХ является мутация в гене *HFE*. При НГХ избыток железа откладывается преимущественно в цитоплазме паренхиматозных клеток различных органов и тканей: в печени, поджелудочной железе, эндокринных железах, коже и суставах. Клиническая картина НГХ характеризуется развитием классической триады: цирроза печени, сахарного диабета и гиперпигментации кожных покровов. Проявлением НГХ также могут быть различные эндокринопатии (гипофункция гипофиза, надпочечников, щитовидной железы, гипогонитализм), артропатии, кардиомиопатия. Диагностика НГХ основана на определении показателей обмена железа: сывороточного железа, сатурации трансферрина, количества ферритина; для подтверждения диагноза используют генетический анализ, данные биопсии печени. Несмотря на то что НГХ является хорошо изученным заболеванием, в ряде случаев возникают трудности его диагностики. Одной из причин, по которой анализ показателей обмена железа не информативен, является развившаяся у пациента постгеморрагическая анемия.

*Ключевые слова:* наследственный гемохроматоз, синдром перегрузки железом, цирроз печени, биопсия печени, реакция Перлса.

*Для цитирования:* Подзолков В.И., Покровская А.Е., Варгина Т.С., Оганесян К.А. Трудности диагностики наследственного гемохроматоза у больной с постгеморрагической анемией. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (4): 118–121. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000170

## Diagnostic difficulties of primary hemochromatosis in a patient with posthemorrhagic anemia

V.I. Podzolkov, A.E. Pokrovskaya, T.S. Vargina, K.A. Oganesyanyan

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Hereditary hemochromatosis (HH) is a disease with an autosomal recessive hereditary type, stipulated by the genetic defect that leads to a high intestinal absorption of iron and primary accumulation in the parenchymal cells of the liver and other organs. This is the most common hereditary disease among White population, the frequency is about 1 case per 250 people. The prevalence of HH is inhomogeneous, people from countries in Northern Europe, especially Scandinavian, are more susceptible to this disease. Mutations of the *HFE* gene account for approximately 90% of HH cases. In HH excess iron deposits mainly in the cytoplasm of parenchymal cells of various organs and tissues: in the liver, pancreas, endocrine glands, skin and joints. The clinical picture of HH is characterized by the classical triad development: cirrhosis of the liver, diabetes mellitus (DM) and hyperpigmentation. HH may also manifest itself as various endocrinopathies (hypofunction of hypophysis, adrenal glands, thyroid gland, arthropathy, cardiomyopathy). Diagnostics of HH is based on the determination of the iron metabolism values: serum iron, transferrin saturation, the amount of ferritin, the genetic tests, liver biopsy data are used to confirm the diagnosis. Despite the fact that HH is a well-studied disease, in some cases it is complicated to diagnose it. Developed posthemorrhagic anemia in a patient is one of such reasons when the iron metabolism test is not informative.

*Key words:* hereditary hemochromatosis, iron overload syndrome, cirrhosis of the liver, liver biopsy, Perls reaction.

*For citation:* Podzolkov V.I., Pokrovskaya A.E., Vargina T.S., Oganesyanyan K.A. Diagnostic difficulties of primary hemochromatosis in a patient with posthemorrhagic anemia. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (4): 118–121. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000170

НГХ – наследственный гемохроматоз  
СД – сахарный диабет  
СПЖ – синдром перегрузки железом

УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЦП – цирроз печени  
ЧСС – частота сердечных сокращений

Приступая к описанию клинического случая наследственного гемохроматоза (НГХ), считаем необходимым процитировать академика В.Т. Ивашкина, президента Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени: «Несмотря на зарубежный опыт, диагноз наследственного гемохроматоза в России ставят крайне редко или не ставят вовсе. Этому, безусловно, способствует значительная фенотипическая гетерогенность заболевания и отсутствие специфических симптомов, а также непонимание проблемы врачами» [1].

В национальном руководстве по гастроэнтерологии НГХ (бронзовый диабет, первичный гемохроматоз) рас-

сматривается как тяжелое многосистемное заболевание, связанное с генетическими дефектами, определяющими повышение всасывания железа в желудочно-кишечном тракте, его накопление в тканях организма и, как правило, приводящее к нарушению функций печени, поджелудочной железы, сердца, гипофиза [1].

НГХ – достаточно распространенное заболевание гомозиготного носительства, встречается в среднем в 0,3–0,5% случаев [2]. В некоторых этнических группах, таких как ирландцы, встречаемость гораздо чаще, до 13% [3]. В России НГХ наиболее часто встречается у народов Кавказа. Около 10–13% населения являются гетерозиготными носи-

телями рецессивных генов гемохроматоза [1, 2]. Мужчины болеют приблизительно в 10 раз чаще женщин, признаки гемохроматоза появляются у них в возрасте старше 40 лет (средний возраст начала заболевания – 51 год); у женщин – в постменопаузальном периоде (средний возраст начала заболевания – 66 лет) [2, 4]. Существует теория, согласно которой мутация гена *HFE* произошла у кельтов в первые 300 лет нашей эры (данную мутацию называют еще «кельтской»), затем из Северной Европы распространилась в другие страны. Высказано предположение, что этот генетический дефект способствовал естественному отбору в популяции. Принимая во внимание трудности пропитания тех времен и широкое распространение паразитарных инфекций, повышенное всасывание железа в организме у носителей гена *HFE* было жизнесохраняющим, у них не развивалась железодефицитная анемия. По результатам популяционных исследований НГХ показано, что не у каждого человека, гомозиготного по мутации гена *HFE*, происходит избыточное накопление железа и появляются клинические симптомы, что позволило выделить 4 категории гомозиготных носителей мутации гена *HFE* [5, 6]:

- 1) генетическая предрасположенность без проявлений заболевания;
- 2) избыточное содержание железа, но без симптомов заболевания или поражения тканей;
- 3) избыток железа с ранними симптомами (например, апатия, артралгии);
- 4) избыток железа с поражением органов, особенно с циррозом печени (ЦП).

Основа патогенеза НГХ – это усиленное всасывание железа в двенадцатиперстной кишке. Общее количество железа в организме здорового человека – примерно 3–5 г, у больных НГХ – до 20–60 г. Основные механизмы токсического воздействия: усиление перекисного окисления липидов и образование коллагена в местах отложения железа, взаимодействие этого металла с ДНК, приводящее к прямому ее повреждению (что увеличивает риск развития онкологических заболеваний) [1, 5–8].

Клиническая картина НГХ обусловлена развитием «классической триады»: ЦП, сахарный диабет (СД), пигментация кожных покровов. Необходимо отметить, что данные проявления НГХ редко четко выражены и выявляются уже в терминальной стадии заболевания [1–9]. Пигментация, один из самых частых и ранних симптомов гемохроматоза, по данным разных авторов, наблюдается у 52–94 % больных. Бронзовый оттенок кожи больше заметен на открытых частях тела (лице, шее, руках), в подмышечных впадинах [2, 7, 8]. Наиболее часто НГХ диагностируется поздно, уже на стадии развития ЦП, при этом признаки печеночно-клеточной недостаточности минимальны, асцит и кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода встречаются редко. Симптомы декомпенсации ЦП характерны для терминальной стадии [2, 8]. Эндокринные нарушения обусловлены развитием в 60–80% случаев СД, как правило, инсулинзависимого. Признаки гипопункции

гипофиза, надпочечников, щитовидной и половых желез обнаруживают у  $1/3$  пациентов. Поражение сердца встречается у 20–30% больных НГХ. Кардиомиопатия сопровождается увеличением сердца, нарушениями ритма, постепенным развитием сердечной недостаточности [2, 7–9]. Примерно у  $2/3$  больных выявляется характерная артропатия, поражающая пястно-фаланговые, редко тазобедренные и лучезапястные суставы. К особенностям клинической картины больных НГХ можно отнести склонность к частым инфекционным заболеваниям, ускорение развития атеросклероза и повышенную склонность к развитию опухолевых процессов различной локализации [7–9].

Выделяют четыре клинические стадии развития НГХ [1]:

1. Латентная стадия – генетический дефект без синдрома перегрузки железом (СПЖ).
2. Бессимптомная стадия – нет клинических проявлений, только лабораторные признаки СПЖ.
3. СПЖ с ранними симптомами – симптомы малоспецифичны (слабость, недомогание, апатия).
4. СПЖ с поражением органов-мишеней.
5. Согласно национальному руководству по гастроэнтерологии, НГХ целесообразно включать в дифференциально-диагностический поиск при обнаружении у больного гепатомегалии неясного генеза, нелокализованных упорных болей в животе, СД 2-го типа, дегенеративной артропатии, гипогонадизма неясной этиологии, гиперпигментации кожи [1].

Диагностика НГХ основана в первую очередь на определении показателей обмена железа. Количество сывороточного железа повышается и составляет в среднем 180–300 мг/дл (норма 60–180 мг/дл). Концентрация ферритина, основного клеточного белка, накапливающего железо, у женщин повышается до 120–6000 нг/мл, у мужчин до 150–6000 нг/мл при норме 15–150 и 20–200 нг/мл соответственно. Сатурация (насыщение) трансферрина >45% (норма 20–40%), определение этого показателя является высокочувствительной методикой (90%), что позволяет использовать ее в скрининг-исследованиях. Анализируя данные лабораторных исследований, необходимо помнить, что вышеуказанные показатели могут находиться в пределах нормальных величин, что не исключает диагноз [1, 2, 7–11].

Для верификации СПЖ используют данные биопсии печени. Для этого определяют концентрацию железа в печени, рассчитывают индекс печеночного железа [1–14], выполняют окрашивание по Перлсу (Perls). При окрашивании по Перлсу визуально оценивают степень накопления железа – от 0 до 4+ (в норме 0, 1+), также этот метод позволяет выявить неравномерность распределения железа по печеночной дольке, что характерно именно для НГХ [1, 8–11].

Так как показатели обмена железа не всегда информативны, более точным методом диагностики НГХ является определение мутации гена *HFE*. Обычно определяют две изученные мутации: Цис282Тир и Гис63Асп. Необходимо помнить, что в 6% случаев мутация гена *HFE* не выявляется [1, 8, 9, 11, 12].

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества по изучению заболеваний печени (EASL) 2010 г., критериями постановки диагноза НГХ являются [9]:

- подтверждение генетической природы заболевания (HFE-генотипирование);

#### Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии №2, директор клиники факультетской терапии № 2; ORCID: 0000-0002-0758-5609

Варгина Татьяна Сергеевна – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии №2; ORCID: 0000-0003-3076-4231

Оганесян Каринэ Арсеновна – зав. первым терапевтическим отделением Университетской клинической больницы №4; ORCID: 0000-0003-3580-7229

#### Контактная информация:

Покровская Анна Евгеньевна – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии №2; тел.: +7(903)195-78-70; e-mail: a.e.pokrovskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8875-9032

- наличие СПЖ;
- соответствующие клинические симптомы.

Немедикаментозное лечение НГХ заключается в первую очередь в диете – ограничении продуктов с высоким содержанием железа. Следует помнить, что большинство мультивитаминных препаратов содержат железо, поэтому их прием должен быть исключен. Согласно всем современным рекомендациям, наиболее доступным способом лечения НГХ являются кровопускания. Хелаторы железа также доступны и показаны тем пациентам, которые не переносят кровопускание, либо если оно противопоказано [1, 5, 7–11].

Прогноз для больных НГХ зависит в первую очередь от того, сформировался ли ЦП, имеется ли СД. Прогноз улучшают регулярные кровопускания, выживаемость в течение 5 лет у леченых больных НГХ в 2–3 раза выше, чем у нелеченых. Нужно помнить о том, что первичный рак печени у больных НГХ развивается гораздо чаще, в 15–30% случаев [2, 5].

Приводим клиническое наблюдение.

**Больная З.**, 51 года, госпитализирована в УКБ №4 Первого МГМУ им И.М. Сеченова 01.07.2015 в плановом порядке с диагнозом: асцит неясного генеза.

Жалобы при поступлении на увеличение в объеме живота, отеки нижних конечностей, увеличивающиеся к вечеру; одышку и сердцебиение при умеренной физической нагрузке; общую слабость. Большую периодически беспокоили тошнота, сухость во рту, жажда. Также предьявляла жалобы на болезненность в лучезапястных, пястно-фаланговых суставах; кровянистые выделения из влагалища.

*Anamnesis vitae:* в росте и развитии не отставала от сверстников, вредные привычки отрицает. Семейное положение: замужем, имеет сына. Профессиональные вредности отсутствуют. Семейный анамнез: мать умерла в возрасте 42 лет от рака желудка, брат умер в возрасте 3 лет (причина неизвестна). Гинекологический анамнез: до менопаузального периода без особенностей, менопауза с 46 лет. Последние 2–3 мес появились метроррагии, у гинеколога не обследовалась.

*Anamnesis morbi.* При расспросе выяснено, что впервые ухудшение самочувствия, которое проявилось вначале снижением аппетита, похудением и общей слабостью, возникло в июне 2014 г., примерно тогда же появилась одышка при ходьбе, интенсивность которой постепенно нарастала. С декабря 2014 г. беспокоят артралгии в лучезапястных, пястно-фаланговых суставах обеих рук. С марта 2015 г. состояние больной прогрессивно ухудшалось: увеличился в объеме живот, появились отеки нижних конечностей, сухость во рту, жажда. Не обследовалась, лекарства не принимала. Поводом для обращения за медицинской помощью стали нарастающие отеки нижних конечностей, сниженная толерантность к физической нагрузке и усиливающиеся метроррагии.

При физическом обследовании: общее состояние средней тяжести, сознание ясное. Телосложение правильное, конституция нормостеническая. Рост 164 см, масса тела 70 кг, индекс массы тела 26 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы, склеры и видимые слизистые оболочки субиктеричны, в местах инъекций выраженные геморрагии синячкового типа, отмечается пигментация кожи кистей обеих рук. В области лучезапястных, пястно-фаланговых, межфаланговых суставов умеренная припухлость без признаков воспаления, при движениях болезненны. При осмотре нижних конечностей – массивные отеки голени и стоп. Органы дыхания без особенностей. Граница относительной сердечной тупости сердца расширена влево на 2 см. Тоны сердца ритмич-

ные, шумов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 92 удара в минуту, артериальное давление 125/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен налетом по всей поверхности, зев чистый. Живот мягкий, безболезненный, увеличен в объеме за счет асцита. Размеры печени по Курлову 12×10×9 см, нижний край пальпировался на 2 см ниже реберной дуги, гладкий, эластичный, безболезненный. Размеры селезенки при перкуссии 6×8 см, не пальпировалась. Стул регулярный, один раз в день, без патологических примесей. Моче-выделительная система без особенностей. Неврологический статус: сознание ясное, ориентирована в пространстве, времени и собственной личности.

В клиническом анализе крови – признаки нормохромной анемии [э.р.  $2,76 \cdot 10^{12}/л$ , Hb 86 г/л, MCH (mean concentration hemoglobin) 31 пк] и тромбоцитопении –  $149 \cdot 10^9/л$ , СОЭ 53 мм/ч. Маркеры анемии – все показатели в норме: сывороточное железо – 13,9 мкмоль/л, витамин В<sub>12</sub> – 749 пг/мл, фолиевая кислота – 8,57 нг/мл. Общий анализ мочи в пределах нормы. В биохимическом анализе крови признаки синдрома холестаза (прямой билирубин – 13,2 мкмоль/л, гамма-глутамилтранспептидаза – 158,0 ед/л, щелочная фосфатаза – 129,9 ед/л), синдрома печеночно-клеточной недостаточности (общий белок – 60,2 г/л, альбумины – 29,6 г/л). Выявлена коагулопатия: тромбиновое время – 21,2 с, международное нормализованное отношение – 1,37, фибриноген – 1,6 г/л, протромбиновый индекс – 56,8%. Глюкоза крови 7,2 ммоль/л. RW, ВИЧ, HbsAg, анти-HCV отрицательны. Анализ кала на скрытую кровь отрицательный, имеются признаки внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Для исключения аутоиммунного генеза поражения печени определены антинуклеарные антитела – результат отрицательный. Проводилось исследование онкомаркеров: значение альфа-фетопротеина нормальное (3,57 МЕ/мл), СА 15-3 и СА 19-9 оказались повышенными и составили соответственно 34,9 и 74,2 МЕ/мл.

Рентгенография органов грудной клетки – правосторонний малый гидроторакс. Электрокардиография: ритм синусовый, правильный, ЧСС 86 в минуту. УЗИ органов брюшной полости: портальная гипертензия (v. portae 1,3 см), признаки диффузного гепатоза, асцит, фиброз (?) поджелудочной железы. Эзофагогастродуоденоскопия: поверхностный гастродуоденит, препилорические эрозии. Колоноскопия: дивертикулез сигмовидной кишки, хронический смешанный внутренний геморрой. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости: картина асцита, диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

Выполнена биопсия печени: монобулярный ЦП, в цитоплазме многих гепатоцитов и купферовских клеток грубые буро-коричневые гранулы, возможно гемосидерина. Необходима реакция Перлса для уточнения характера включений в гепатоцитах. Реакции Перлса 3+.

По поводу упорных метроррагий проведена консультация гинеколога: данных, свидетельствующих об острой гинекологической патологии, не выявлено. УЗИ женских половых органов: асцит, миома матки, соответствующая 10 нед беременности. УЗИ молочных желез – очаговых изменений нет.

Полученные нами данные анализов и инструментальных исследований, на первый взгляд, весьма противоречивы. Действительно, невозможно заподозрить СПЖ у больной с анемией и нормальным уровнем сывороточного железа. Результат реакции Перлса получен нами уже после выписки больной из стационара, именно поэтому нами не определены такие показатели НГХ, как сатурация трансферрина

и ферритин сыворотки крови. Развитию анемии способствовали длительные маточные кровотечения, интенсивность которых усугубилась геморрагическим синдромом на фоне ЦП. Именно метrorрагии стали причиной нормализации уровня сывороточного железа у нашей пациентки.

Отрицательные показатели маркеров вирусных гепатитов и отсутствие антинуклеарных антител позволили исключить вирусную и аутоиммунную природу поражения печени. Больная алкоголь практически не принимала, воздействия других гепатотоксических факторов также не было. Диагноз СПЖ верифицирован по данным биопсии печени. Вторичный гемохроматоз исключен, так как у больной постгеморрагическая, а не гемолитическая анемия. Поставлен клинический диагноз.

Основное заболевание: первичный гемохроматоз 4-й стадии. Цирроз печени низкой степени активности, класс В по Чайлд-Пью, субкомпенсация. Синдром портальной гипертензии, отечно-асцитический синдром, малый правосторонний гидроторакс, синдром печеночно-клеточной недостаточности, холестатический синдром, геморрагический синдром. Фиброз поджелудочной железы. Панкреатогенный сахарный диабет, субкомпенсация.

Сочетанное заболевание: миома матки с метrorрагиями.

Осложнения: постгеморрагическая анемия средней степени тяжести.

## Обсуждение

Особенностью этого клинического случая является то, что диагноз НГХ заподозрен и поставлен женщине с анемией

и нормальными показателями сывороточного железа, что значительно осложнило диагностику заболевания. В целом же описанный клинический случай весьма типичен: заболевание манифестировало у женщины в 50 лет, в постменопаузальном периоде (длительность менопаузы на тот момент составила 4,5 года). Заболевание протекало типично: наблюдались симптомы, характерные для поражения печени, поджелудочной железы, кожи, т. е. проявились все признаки классической триады «бронзового диабета». Кроме этого имелись симптомы, указывающие на развитие кардиомиопатии и артропатии, что также специфично для НГХ. К сожалению, диагноз НГХ в большинстве случаев верифицируется поздно, когда имеются необратимые изменения органов, и нашей пациентке диагноз поставлен уже на стадии ЦП.

Единственный высокоэффективный способ лечения НГХ – кровопускание – оказался противопоказан нашей пациентке, так как на момент постановки диагноза выявлены анемия и гипопроteinемия. Поэтому лечение, назначенное в стационаре, направлено на коррекцию синдрома портальной гипертензии, холестатического синдрома, синдрома печеночно-клеточной недостаточности, отечно-асцитического синдрома, эндо- и экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Больная выписана с рекомендациями обратиться в специализированное гепатологическое отделение для подбора терапии хелато-рамии железа.

**Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., редакторы. Гастроэнтерология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 464 с. [Ivashkin VT, Lapina TL, editors. *Gastroenterologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Gastroenterology: a national guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 464 p. (In Russ.)]
- Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2005. 768 с. [Podymova SD. *Bolezni pecheni: Rukovodstvo* [Liver Diseases: A Guide]. 4<sup>th</sup> ed. Moscow: Meditsina; 2005. 768 p. (In Russ.)].
- Barton JC, Acton RT. Diabetes in HFE Hemochromatosis. *J Diabetes Res.* 2017;2017:Article ID 9826930, 16 p. doi: 10.1155/2017/9826930
- Allen KJ, Gurrin LC, Costantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med.* 2008;358(3):221-30.
- Шифф Ю.Р., Сорелл М.Ф., Мэддерей У.С.; пер. с англ. Под ред. Н.А. Мухина. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания (Серия «Болезни печени по Шиффу»). Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 480 с. [Shiff ER, Sorell MS, Medderei US; Ed. Mukhin NA. *Alkogol'nye, lekarstvemye, geneticheskie i metabolicheskie zabolevaniya* [Alcoholic, medicinal, genetic and metabolic diseases] ("Schiff's Diseases of Liver"). Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 480 p. (In Russ.)].
- Савченко В.Г., редактор. Клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичной перегрузки железом. М.; 2014. 17 с. [Savchenko VG, editor. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vtorichnoi peregruzki zhelezom* [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of secondary iron overload]. Moscow; 2014. 17 p. (In Russ.)].
- Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Клинические практические рекомендации по ведению пациентов с гемохроматозом. *Крымский терапевтический журнал.* 2012;(2):41-6 [Klyaritskaya IL, Maksimova EV. Clinical practice guidelines for the management of patients with hemochromatosis. *Krymskii Terapevticheskii Zhurnal.* 2012;(2):41-6 (In Russ.)].
- Barton JC, Edwards CQ, Phatak PD, Britton RS, Bacon BR. Handbook of Iron Overload Disorders. Cambridge University Press. 2010. 368 p.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. *J Hepatol.* 2010. doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001
- Полунина Т.Е., Маев И.В. Диагностика синдрома перегрузки железом. *Экспериментальная клиническая гастроэнтерология.* 2010;(5):61-8 [Polunina TE, Maev IV. Diagnosis of iron overload syndrome. *Eksperimental'naya Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2010;(5):61-8 (In Russ.)].
- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011;54(1):328-43. doi: 10.1002/hep.24330
- Muckenthaler MU. How mutant HFE causes hereditary hemochromatosis. *Blood.* 2014;124:1212-3. doi: 10.1182/blood-2014-07-581744

Поступила 30.11.2018