



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-442-456
УДК 616-003.829.1-06:[616.12-008.64+616.36-004]
EDN: ERQADO



Е.В. Резник^{1,2}, М.Х. Э. Лауар¹, В.Ю. Воинова¹, Г.Н. Голухов^{1,2}

¹— Федеральное государственное автономное образовательное учреждение Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

²— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница № 31 им. Акад. Г.М. Савельевой Департамента Здравоохранения Москвы, Москва, Россия

ГЕМОХРОМАТОЗ И ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА

E.V. Reznik^{1,2}, M.H. E. Laouar¹, V.Yu. Voinova¹, G.N. Golukhov^{1,2}

¹— Pirogov Russian national research medical University of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

²— GBUZ «City Clinical Hospital № 31» named after. Academician G.M. Savelyeva of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

Hemochromatosis and Heart Involvement

Резюме

Гемохроматоз при отсутствии терапии представляет собой опасное для жизни состояние, связанное с избыточным содержанием железа в организме. Выделяют первичный (наследственный) гемохроматоз, возникающий в результате мутаций генов, и вторичный (приобретенный) в результате чрезмерного потребления или поступления железа с пищей или в составе лекарственных препаратов, заболеваний печени или многократных гемотрансфузий. Отложение избытка железа в паренхиматозных тканях приводит к клеточной дисфункции и клиническим проявлениям заболевания. Чаще всего поражаются печень, поджелудочная железа, суставы, кожа, гипофиз и сердце. Гемохроматоз сердца в ряде случаев приводит к развитию сердечной недостаточности, которую потенциально возможно предотвратить. Первоначально развивается диастолическая дисфункция и нарушения ритма, на более поздних стадиях — картина дилатационной кардиомиопатии. Выявить признаки поражения сердца при гемохроматозе можно с помощью комплексной 2D- и доплеровской эхокардиографии, МРТ сердца с измерением времени релаксации T2* и других диагностических методов. «Золотым стандартом» диагностики первичного гемохроматоза является генетическое тестирование, которое должно проводиться всем пациентам с подозрением на данную патологию после исключения вторичных причин перегрузки железом. Основу терапии гемохроматоза составляют лечебная флеботомия и хелатирование железа. Средняя продолжительность жизни у нелеченых пациентов с гемохроматозом и тяжелой сердечной недостаточностью не превышает одного года. Однако при раннем и агрессивном лечении выживаемость приближается к таковой у пациентов с сердечной недостаточностью другой этиологии.

Ключевые слова: гемохроматоз, сердце, сердечная недостаточность, аритмия, флеботомия, фиброз печени, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, сахарный диабет, хелатирование железа, эритроцитаферез

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 11.06.2024 г.

Одобрена рецензентом 08.07.2024 г.

Принята к публикации 24.07.2024 г.

Для цитирования: Резник Е.В., Лауар М.Х.Э., Воинова В.Ю. и др. ГЕМОХРОМАТОЗ И ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(6): 442-456. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-442-456. EDN: ERQADO

Abstract

Hemochromatosis is a life-threatening condition if left untreated, that is caused by excess iron in the body. It can be primary (hereditary) hemochromatosis, resulting from genes mutations, and secondary (acquired) as a result of excessive intake of iron from food or drugs, liver diseases or repeated blood transfusions. Deposition of excess iron in parenchymal tissues leads to cellular dysfunction and clinical manifestations of the disease. The liver, pancreas, joints, skin, pituitary gland and heart are most often affected. Cardiac hemochromatosis is an important and potentially preventable cause of heart failure. Initially, diastolic dysfunction and arrhythmias develop, at later stages a picture of dilated cardiomyopathy can appear. Signs of heart damage in hemochromatosis can be detected using complex 2D and Doppler echocardiography, cardiac MRI with T2* relaxation time measurement and other diagnostic methods. Genetic testing is the gold standard for diagnosing hemochromatosis and should be performed after secondary causes

of iron overload have been excluded. The basis of therapy is therapeutic phlebotomy and iron chelation. Median survival is less than a year in untreated patients with severe heart failure caused by hemochromatosis. However, with early and aggressive treatment, survival approaches that of patients with heart failure of other etiologies.

Key words: *hemochromatosis, heart, heart failure, arrhythmia, phlebotomy, liver fibrosis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, diabetes mellitus, iron chelation, erythrocytapheresis*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 11.06.2024

Reviewer approved 08.07.2024

Accepted for publication on 24.07.2024

For citation: Reznik E.V., Laouar M.H.E., Voinova V.Yu. et al. Hemochromatosis and Heart Involvement. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(6): 442-456. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-442-456. EDN: ERQADO

МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭКГ — электрокардиограмма, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, СФ — сывороточный ферритин, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, КТ — компьютерная томография, ФП — фибрилляция предсердий, DXA — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, *HFE* («Human homeostatic iron regulator») — ген регулятора обмена железа человека, *HAMP* («Hepcidin anti-microbial peptide gene») — ген гепсидин противомикробного пептида, *HJV* («Hemojuvelin gene») — ген гемоювелина, *TFR2* — ген рецептора трансферрина 2, *SLC40A1* — ген ферропортина, *DMT1* («Divalent metal transporter 1») — переносчик двухвалентных катионов 1, T2 — постоянная времени затухания спинного эхо, T2* — время релаксации, индуцированной градиентным эхом

Введение

Гемохроматоз — это заболевание, характеризующееся системной перегрузкой железом и отложением железа в различных органах, включая сердце. Различают 2 типа гемохроматоза: первичный и вторичный. Первичный гемохроматоз является наследственным заболеванием, вторичный — результатом длительного приема препаратов железа или частого переливания крови при анемии, заболеваний печени [1].

Первичный гемохроматоз — это наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное снижением уровня регуляторного гормона гепсидина, который контролирует концентрацию железа, или снижением связывания гепсидин-ферропортин. Гепсидин регулирует активность ферропортина, который является единственным известным экспортером клеточно-го железа. Наиболее распространенная форма гемохроматоза вызвана гомозиготными мутациями в гене *HFE* (Homeostatic Iron Regulator — регулятор гомеостаза железа), в частности, мутацией C282Y, которая встречается более чем у 80 % пациентов с данной формой заболевания. Гораздо реже встречаются формы гемохроматоза, связанного с мутациями в других генах: гепсидин противомикробного пептида (*HAMP*), или гемоювелина (*HJV*), или рецептора трансферрина 2 (*TFR2*), или ферропортина (*SLC40A1*), которые предотвращают связывание гепсидин-ферропортин. Повышенные концентрации железа в плазме могут привести к накоплению железа в паренхиматозных органах и тканях, особенно в гепатоцитах, клетках поджелудочной железы и кардиомиоцитах, гипофизе, яичках, последствием чего является развитие фиброза и недостаточности этих органов. Диагностика наследственного гемохроматоза включает генетическое тестирование, оценку параметров обмена железа в сыворотке крови, данные

визуализирующих исследований. Гепсидин может стать инновационным будущим подходом к лечению данного заболевания [2].

При первичном гемохроматозе, ассоциированном с мутацией в гене *HFE*, основным патогенетическим механизмом является высокая абсорбция железа в кишечнике [3]. Часто при обсуждении проблемы гемохроматоза не рассматривают приобретенную перегрузку железом (вторичный гемохроматоз), также исключаются редкие генетические нарушения, которые приводят к системному избытку железа по механизмам, отличным от первичного дефицита гепсидина. Эти расстройства включают потерю функции ферропортина, атрансферринемия, ацерулоплазминемию или перегрузку железом, связанную с переносчиком двухвалентных катионов 1 (*DMT1*; также известным как *NRAMP2*).

Как *HFE*-ассоциированный, так и не *HFE*-ассоциированный гемохроматоз приводят к дефициту гепсидина, повышенному поступлению железа из клеток тонкого кишечника и макрофагов селезенки в плазму (рис. 1), (рис. 2). Повышенные уровни железа в плазме приводят к усилению транспорта железа в паренхиматозные клетки (особенно гепатоциты, кардиомиоциты и клетки поджелудочной железы), что приводит преимущественно к перегрузке железом печени, сердца и поджелудочной железы. Несмотря на роль гепсидина в патогенезе гемохроматоза, его измерение не является необходимым для диагностики, поскольку достаточно специфическим маркером дефицита гепсидина считаются повышение насыщения трансферрина железом (насыщение трансферрина) или повышение ферритина в плазме крови. Насыщение трансферрина представляет собой отношение количества занятых сайтов связывания железа к общему количеству сайтов связывания железа на трансферрине плазмы.

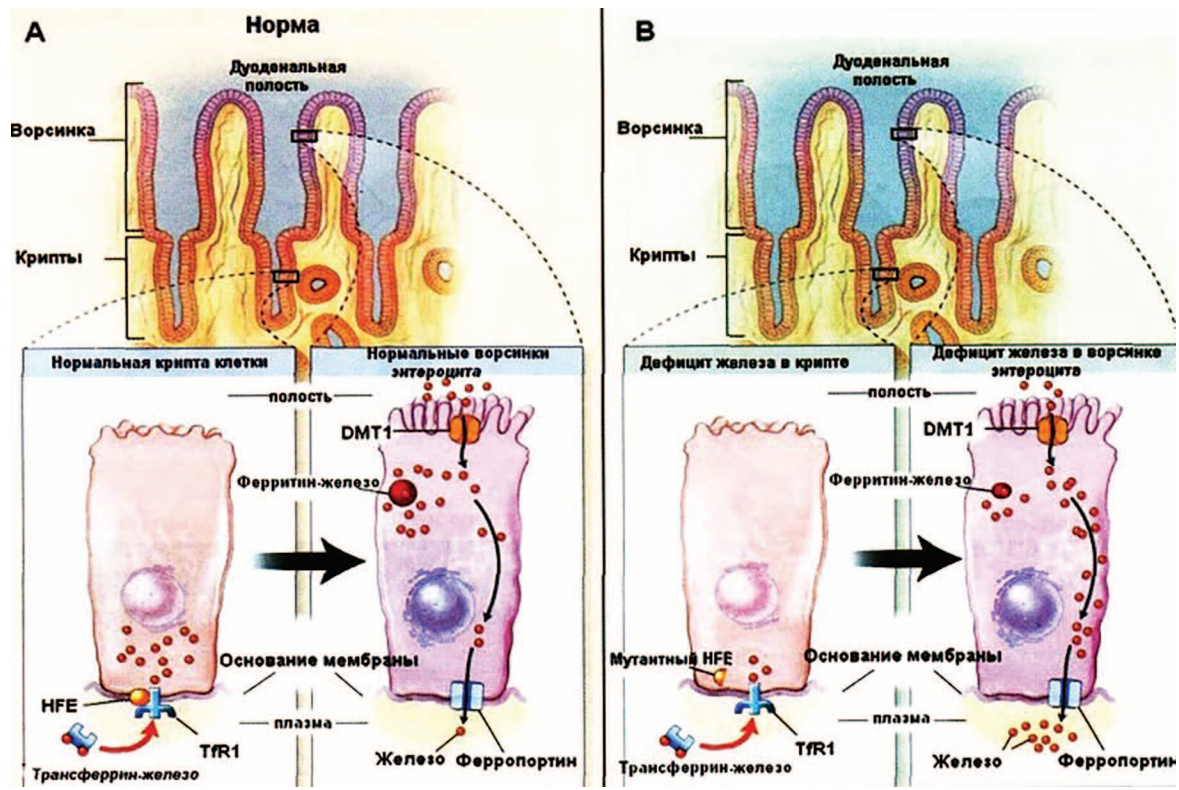


Рисунок 1. Механизм всасывания железа из пищи в полости 12-перстной кишки. (с изменением, Арутюнов А.Т., Иваников И.О., Сюткин В.Е. и др. Медицинский совет. Научно-практический журнал N 9-10, 2008. [Электронный ресурс]). URL: <http://bono-esse.ru/blizzard/img/RPP/Abdomen/Fe3.jpg>. (дата обращения: 30.04.2024).
Примечание. А: в норме, В: при мутации в гене HFE

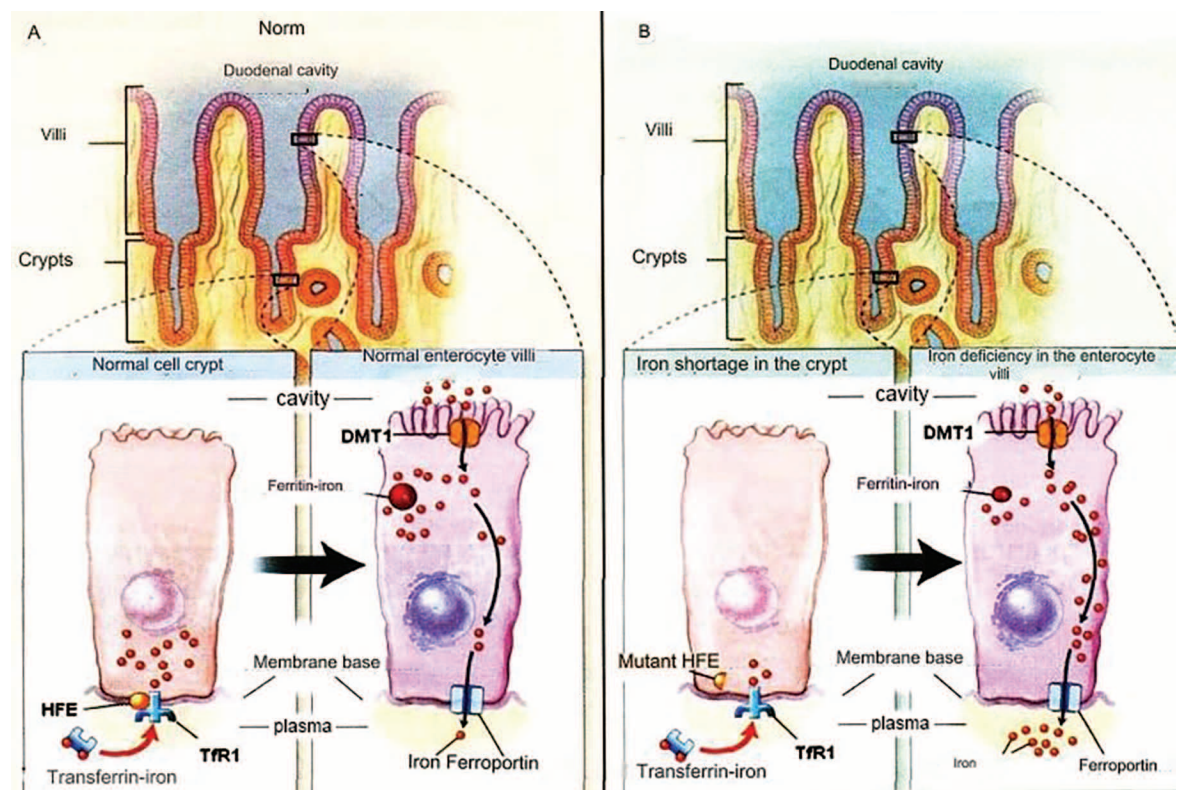


Figure 1. The mechanism of absorption of iron from food in the duodenum. Arutyunov A.T., Ivanikov I.O., Syutkin V.E. et al. Scientific and practical journal N 9-10, 2008. [Electronic resource]. URL: <http://bono-esse.ru/blizzard/img/RPP/Abdomen/Fe3.jpg>. (date of the application: 30.04.2024).
Note. A: Normal, B: With a mutation in the HFE gene

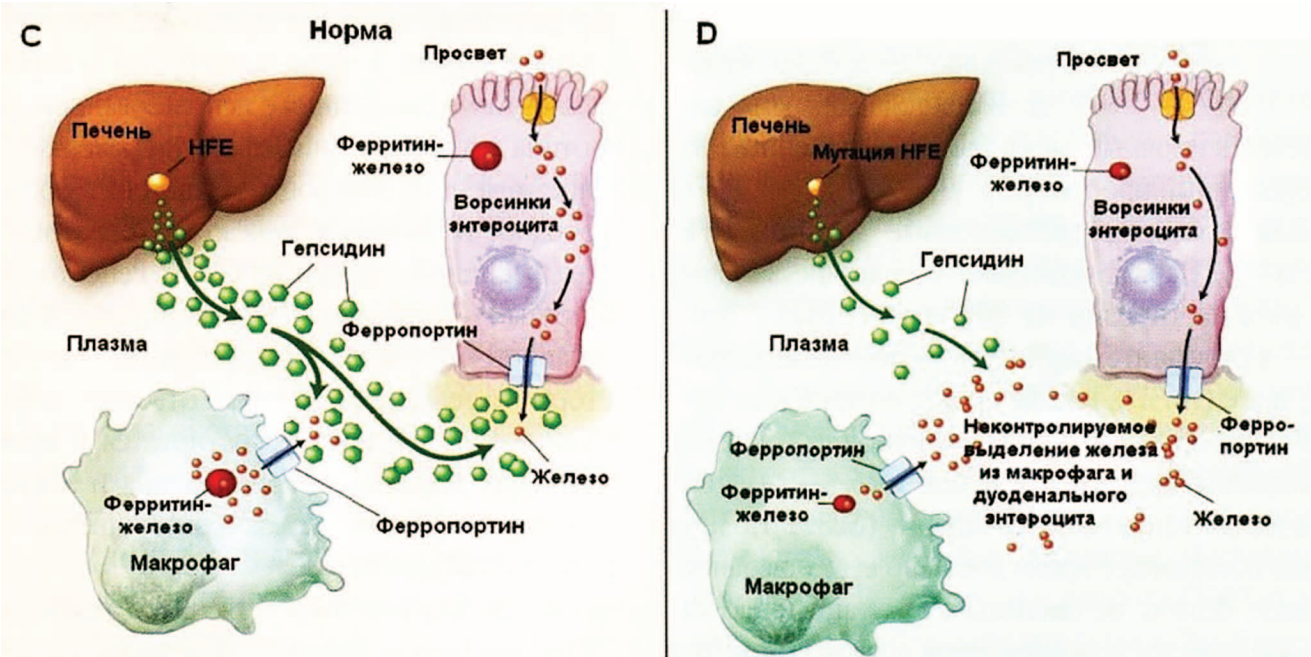


Рисунок 2. Модель обмена железа на основе гепсидина. (с изменением, Арутюнов А.Т., Иваников И.О., Сюткин В.Е. и др. Медицинский совет. Научно-практический журнал N 9-10, 2008. [Электронный ресурс]). URL: <http://bono-esse.ru/blizzard/img/RPP/Abdmen/Fe4.jpg>. (дата обращения: 30.04.2024).

Примечание. С: в норме, D: при мутации в гене HFE

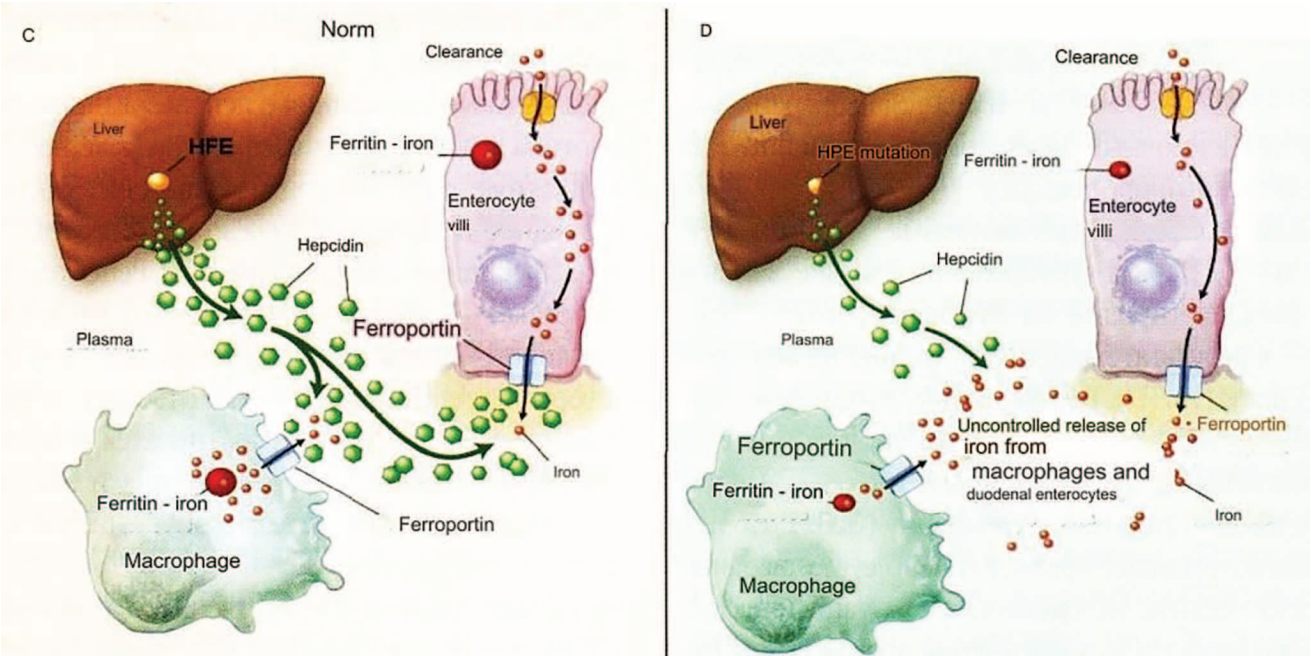


Figure 2. Model of iron metabolism based on hepcidin. Arutyunov A.T., Ivanikov I.O., Syutkin V.E. et al. Medical advice. Scientific and practical journal N 9-10, 2008. [Electronic resource]. URL: <http://bono-esse.ru/blizzard/img/RPP/Abdomen/Fe4.jpg>. (date of the application: 30.04.2024).

Note. C: Normal, D: With a mutation in the HFE gene

Увеличение этого параметра имеет решающее значение для диагностики гемохроматоза. Кроме того, для диагностики следует использовать строгую интерпретацию концентрации сывороточного ферритина (основного белка — депо железа в организме).

• Эпидемиология гемохроматоза

Когда ген HFE был впервые идентифицирован как ген, связанный с гемохроматозом, было определено, что наиболее частыми причинами развития данного заболевания являются гомозиготность по мутациям p.Cys282Tyr (C282Y) и p.His63Asp (H63D).

Гомозиготность по варианту р.С282У в гене *HFE* встречается при гемохроматозе более чем у 80 % лиц европейского происхождения. Гомозиготность же по мутации р.Н63D среди пациентов с гомозиготным гемохроматозом, отличным от р.С282У, встречается не чаще, чем в общей популяции. Общая распространенность компаунд-гетерозигот р.С282У/р.Н63D среди пациентов с клинически явным гемохроматозом составляет 4,1 % [4]. Однако компаунд-гетерозиготности р.С282У/р.Н63D самой по себе недостаточно, чтобы вызвать гемохроматоз. Только если этот генотип совпадает с дополнительными генетическими или экологическими факторами риска заболевания печени, развивается фенотипический гемохроматоз [5].

В многочисленных исследованиях изучалась частота гемохроматоза и его генетическая причина в различных популяциях. Они обобщены в Таблице (табл. 1). Показано, что распространенность наиболее известных мутаций *HFE* (а именно р.С282У и р.Н63D), которые могут вызывать гемохроматоз, варьирует в зависимости от этнических групп [6]. Безусловно, наиболее распространенной причиной гемохроматоза является гомозиготность по замене р.Сys282Tyr. Среди людей с диагнозом гемохроматоз в Австралии, Бретани, Франции она составляет 96 %, в то время как в Италии на их долю приходится только 62 %, а в Греции — 39 %. Компаунд-гетерозиготность р.Сys282Tyr/р.Нis63Asp в гене *HFE* встречается чаще, чем гомозиготность по р.Сys282Tyr, но имеет заметно более низкую биохимическую и клиническую пенетрантность.

В исследовании скрининга гемохроматоза и перегрузки железом (The Hemochromatosis and Iron Overload Screening Study — HEIRS) оценивалась распространенность, а также генетические и экологические детерминанты, среди других факторов гемохроматоза

в многоэтнической выборке первичной медико-санитарной помощи среди 100 000 взрослых за 5-летний период в США и Канаде. Из 99 711 участников, среди которых не было членов одной семьи, 299 человек были гомозиготами по С282У. Предполагаемая распространенность гомозиготности С282У составила 0,44 % у белых людей неиспанского происхождения, 0,11 % — у коренных американцев, 0,027 % — у латиноамериканцев, 0,014 % — у людей негроидной расы, 0,012 % — у лиц с островов Тихого океана и 0,000039 % — у лиц азиатского происхождения. Распространенность гомозиготности С282У составила 1,2 % в Ирландии. Более того, средняя распространенность 0,4 % гомозиготности по С282У и 9,2 % — гетерозиготности по С282У была продемонстрирована в одном обзоре 27 исследований, включивших 6302 европейцев. То же исследование продемонстрировало распространенность гомозиготности по С282У 0,5 % и гетерозиготности по С282У 9 % в Северной Америке. В Азии, Африке, Ближнем Востоке и у коренного австралийского населения (включая аборигенов и австралийцев Вануату и папуасов) гомозиготность по С282У не была обнаружена (n=3752), хотя частота гетерозиготности по С282У колебалась от 0 % до 0,5 %. Распространенность компаунд-гетерозиготности С282У/Н63D и гомозиготности по Н63D составляла 2 % (для обоих) в европейской популяции; в Америке распространенность компаунд- гетерозиготности составила 2,5 %, а распространенность гомозиготности Н63D — 2,1 %. В других исследованиях сообщалось о самой высокой частоте замены С282У у европейцев нефинского происхождения (частота аллеля 5,14 %) [7].

В США примерно 1 из 300 человек белого европейского происхождения страдает наследственным гемохроматозом; 1 из 15 человек североευропейского

Таблица 1. Отдельные популяционные исследования частоты гомозигот по мутации р.Сys282Tyr в гене *HFE*

Страна	Исследуемая популяция	Размер когорты	Частота <i>HFE</i> р.Сys282Tyr
Австралия	Работники	11 307	1 из 221
Австралия	Избиратели североευропейского происхождения	29 676	1 из 146
США	Клиенты лабораторий первичной медико-санитарной помощи	99 711	1 из 333
Великобритания	Лица, зарегистрированные в Национальной службе здравоохранения	451 243	1 из 156
Норвегия	Госпитализированные лица (только европейцы)	1 900	1 из 136
Испания	Доноры крови	5 370	1 из 671
Франция	Посетители центров оценки здоровья	9 396	1 из 174

Table 1. Separate population studies of homozygous frequencies *HFE* p.Сys282Tyr

Country	Studied population	Cohort size	Frequency of <i>HFE</i> p.Сys282Tyr
Australia	Workers	11 307	1 of 221
Australia	Voters of Northern European descent	29 676	1 of 146
USA	Primary Health Care Laboratory Clients	99 711	1 of 333
Great Britain	Persons, registered in the National Health Service	451 243	1 of 156
Norway	Hospitalized persons (Europeans only)	1 900	1 of 136
Spain	Blood donors	5 370	1 of 671
France	Visitors of health assessment centers	9 396	1 of 174

происхождения имеет по крайней мере одну копию мутантного гена *HFE*, наиболее распространенной генной мутации, связанной с наследственным гемохроматозом [8]. Наследственный гемохроматоз не зависит от пола, хотя симптомы чаще проявляются у мужчин. У женщин симптомы гемохроматоза могут развиваться в более позднем возрасте (после менопаузы) из-за регулярной кровопотери во время менструаций. Примерно у трех четвертей людей гемохроматоз диагностируется до того, как у них появляется клиническая симптоматика, в основном при генетическом тестировании. Несмотря на высокую распространенность гомозиготности *C282Y*, лишь у небольшого количества людей накапливается достаточно железа, чтобы вызвать повреждение органов. Учитывая аутосомно-рецессивное наследование *C282Y*, частота гомозиготности *C282Y* одинакова у мужчин и женщин, но распространенность клинических проявлений различается. В одном исследовании лишь у 28,4 % мужчин и 1,2 % женщин с гомозиготностью по *C282Y* выявлены клинические проявления гемохроматоза. Однако в начале исследования у 81,8 % мужчин и 55,4 % женщин наблюдался повышенный уровень ферритина в сыворотке, что позволяет предположить, что биохимическая пенетрантность выше, чем клиническая пенетрантность. В других исследованиях было установлено, что клинические проявления гемохроматоза развиваются у 25–60 % лиц, гомозиготных по *C282Y*. По-видимому, различные факторы, такие как генетические модификаторы, факторы окружающей среды или образа жизни, определяют фенотип у людей с гомозиготностью по *C282Y* [9].

Когортное исследование с участием 22 центров в Англии, Шотландии и Уэльсе в Британском биобанке, включающее 451 243 участника европейского происхождения, выявило 2890 (0,6 %) людей с гомозиготным генотипом *p.C282Y*. При этом диагноз гемохроматоза был поставлен у 21,7 % мужчин и 9,8 % женщин. Это подтверждает гипотезу, что перегрузку железом, связанную с *p.C282Y*, можно предотвратить и излечить при условии раннего вмешательства. Исследование доноров крови в Бразилии выявило 2,1 % аллельных частот *HFE p.C282Y*.

• Классификация гемохроматоза

Существует 4 подтипа наследственного гемохроматоза, возникающего в результате повышенного всасывания железа в кровоток из желудочно-кишечного тракта. Снижение активности или снижение синтеза гепсидина вызывают большинство случаев гемохроматоза. Тип 1, вызванный мутациями в гене *HFE*, на который приходится более 80 % случаев гемохроматоза, тип 2A, вызванный мутациями гена *HJV* (также известного как *HFE2*), тип 2B, вызванный мутациями в гене *HAMP*, тип 3, вызванный мутациями в гене *TFR2*, и тип 4, вызванный мутациями в гене *SLC40A1*, которые приводят к увеличению активности ферропортина (это заболевание ранее было классифицировано как тип 4B и отличается от ферропортиновой болезни, которое вызвано потерей активности ферропортина и классифицируется как тип 4A) [10].

• Клинические проявления гемохроматоза

Клинические проявления гомозиготного *HFE*-ассоциированного гемохроматоза (*p.C282Y*) первоначально были оценены Труссо А. и Фон Реклингхаузенем Ф.Д. Ранние клинические когортные исследования выявили значительную заболеваемость и смертность при этом заболевании [11], [12].

После открытия гена *HFE*, популяционные исследования продемонстрировали различные биохимические и клинические проявления гемохроматоза. Перекрестные когортные исследования показали, что гемохроматоз не связан с повышенной смертностью. Более поздние популяционные исследования показали, что мужчины, но не женщины, гомозиготные по *p.C282Y*, имеют значительно повышенный риск смерти к возрасту 75 лет — 19,5 % по сравнению с 15,1 % в контрольной группе. Было обнаружено, что сложная или простая гетерозиготность по *p.C282Y* и/или *p.H63D* не связана с повышенным риском преждевременной смерти [13, 14]. Гомозиготность *p.C282Y* была связана с выраженной деменцией, бредовыми расстройствами, саркопенией, слабостью и хронической болью у мужчин старше 60 лет [15, 16].

Гемохроматоз, связанном с *HFE*, может протекать бессимптомно в течение >30 лет (часто >40 у мужчин и >50 у женщин). При гемохроматозе, не связанном с *HFE*, симптомы могут появиться в возрасте около 20–30 лет. В целом симптомы разнообразны, что объясняет позднюю диагностику [17].

При гемохроматозе локализация железа в различных тканях определяется совокупностью факторов, включающих стадию заболевания, общую величину перегрузки железом и генетическую предрасположенность отдельных органов к накоплению железа. Избыточное тканевое железо может храниться в ретикулоэндотелиальной системе до тех пор, пока не будет превышен пороговый уровень. Когда это происходит, другие органы включая печень, сердце, поджелудочную железу, селезенку и гипофиз, также могут выступать в качестве мест хранения избыточного железа. Исследования на животных моделях показывают, что источник избыточного железа может частично определять степень отложения железа в сердце.

Среди наиболее распространенных симптомов — усталость и боль в суставах. Дерматологическими признаками являются в основном меланодермия (пигментация кожи), иногда сухость кожи и изменения ногтей (и, как это ни парадоксально, койлонихия — классический симптом железодефицитной анемии). Основными симптомами со стороны печени являются гепатомегалия и незначительное повышение уровня трансаминаз при сохранной функции печени. Гемохроматоз может вызывать сахарный диабет, гипогонадизм или гипопитуитаризм. Чрезвычайно важно иметь в виду, что *HFE*-ассоциированный гемохроматоз встречается у представителей европеоидного происхождения, а гемохроматоз, не связанный с *HFE*, хотя и гораздо реже, может наблюдаться во многих этнических группах [18].

Наиболее частыми значимыми клиническими проявлениями являются заболевания печени и артрит [19].

Мужчины, но не женщины, гомозиготные по *p.C282Y*, имеют более чем в четыре раза выше риск развития заболеваний печени по сравнению с лицами без мутаций в *HFE*. Гомозиготы мужского пола *p.C282Y* также имеют повышенный риск развития артрита, колоректального рака и сахарного диабета. Гомозиготные женщины по *p.C282Y* тоже имеют повышенный риск развития артрита, колоректального рака и рака молочной железы по сравнению с женщинами без мутаций в гене *HFE* [13].

• **Патология печени:** Прогрессирующий фиброз или цирроз печени при гемохроматозе, связанном с *HFE*, редко встречается в возрасте до 45 лет при отсутствии других сопутствующих заболеваний печени [20]. Факторы риска развития фиброза или цирроза печени включают чрезмерное употребление алкоголя, сахарный диабет, артрит, уровень ферритина в сыворотке крови более 1000 мкг/л и концентрация железа в печени более 200 мкмоль/г [21].

У гомозиготных мужчин *HFE p.C282Y* риск развития первичного рака печени в течение жизни увеличивается в 12 раз по сравнению с мужчинами без мутаций в гене *HFE*. Женщины, гомозиготные по *HFE p.C282Y*, не подвергаются повышенному риску рака печени [13]. Наибольший риск первичного рака печени возникает у пациентов с циррозом печени [22], им для своевременной диагностики следует рекомендовать УЗИ печени каждые 6 месяцев [23].

• **Артрит:** Поражение суставов при гемохроматозе встречается не менее чем у 24 % пациентов. Классически артропатия поражает пястно-фаланговые суставы, затем тазобедренный, голеностопный, лучезапястный, локтевой, плечевой и коленный суставы, а также поясничный отдел позвоночника. Отдифференцировать артропатию при гемохроматозе и деформирующий остеоартрит может быть сложно. Неясно, почему артропатия поражает только часть людей с гемохроматозом. Артрит может развиваться на разных этапах течения заболевания, даже после успешных флеботомий. Факторы риска развития артрита включают пожилой возраст, прогрессирующий фиброз печени, длительное повышение уровня ферритина в сыворотке более 1000 мкг/л и насыщение трансферрина сыворотки железом ≥ 50 % [24].

Заболевания печени и артрит, как правило, дебютируют одновременно. Вероятность развития артрита выше при более высокой нагрузке железом или на более поздней стадии поражения печени [17]. Недавнее исследование показало, что артрит тесно связан с выраженным фиброзом печени, и у 84 % гомозигот *HFE p.C282Y* с выраженным фиброзом печени был артрит, в то время как у 34 % гомозигот *p.C282Y* с артритом наблюдался выраженный фиброз печени. Важно отметить, что только у 5 % пациентов без артрита наблюдался фиброз печени на поздней стадии. Т.е. отсутствие артрита имело 95 % отрицательную прогностическую ценность для прогрессирующего фиброза печени [25].

• **Другие клинические проявления:** Другие состояния, характерные для гомозиготного гемохроматоза *HFE p.C282Y*, включают сахарный диабет, гиперпигментацию, гипогонадотропный гипогонадизм и кардиомиопатию. Эти состояния обычно лечат в соответствии с общепринятыми клиническими рекомендациями в сочетании с лечением перегрузки железом. Кардиомиопатия является редким осложнением, которое потенциально обратимо с помощью терапии перегрузки железа [14].

• Диагностика гемохроматоза

Современный диагностический подход к гемохроматозу является неинвазивным, т.е. биопсия печени больше не требуется. Гемохроматоз можно диагностировать только на основании комбинации клинических, лабораторных и данных визуализации.

1. Лабораторные тесты

Наиболее распространенные диагностические биохимические тесты состоят из следующих параметров плазмы: железо, коэффициент насыщения трансферина железом (КНТЖ) и сывороточный ферритин (СФ). Повышенный КНТЖ является самым ранним биохимическим нарушением при гемохроматозе, отражающим повышенную абсорбцию железа. Он составляет >45 % (часто >60 % у мужчин и >50 % у женщин) и должен быть подтвержден повторным анализом. СФ (>300 мкг/л у мужчин и женщин в постменопаузе и >200 мкг/л у женщин в пременопаузе) характерен для гемохроматоза, но также может повышаться при воспалительном процессе, метаболическом синдроме (особенно при сахарном диабете), употреблении алкоголя и поражении печени [26].

2. Генетическое тестирование

Генетическое тестирование проводится пациентам с высоким КНТЖ, при условии, что исключены другие механизмы, кроме избытка железа в организме (особенно гипотрансферринемия из-за печеночно-клеточной недостаточности, нефротического синдрома или недостаточности питания). Гемохроматоз следует рассматривать не как простое моногенное заболевание, а как сложный результат взаимодействия окружающей среды, образа жизни и генетических факторов, которые еще не полностью идентифицированы. Широко распространено мнение, что в случае гомозиготности по мутации *p.C282Y* в гене *HFE* формируется необходимая основа для развития избытка железа в организме. Что касается компаунд-гетерозиготности *p.C282Y/p.H63D*, то она может предрасполагать только к легкой перегрузке железом, и врачу следует быть осторожным при информировании пациента, поскольку упоминание о гемохроматозе может вызвать ненужное беспокойство пациента и его семьи.

Когда генетическое тестирование на мутации гена *HFE* дает отрицательный результат, могут быть проведены дальнейшие генетические исследования, связанные с другими генами, участвующими в метаболизме железа и синтезе гепсидина. Гемохроматоз, не связанный с геном *HFE*, меньше подвержен влиянию кофакторов и характеризуется более тяжелым и однородным

клиническим состоянием, проявляющимся в более молодом возрасте. Современные подходы, основанные на секвенировании нового поколения (NGS), расширяют возможности диагностики редких образований, но в то же время создают проблемы для интерпретации результатов. Для технологии NGS требуются экспертные центры, как государственные, так и частные, ее стоимость остается высокой, но имеет тенденцию со временем снижаться [26].

Следует иметь в виду, что в большинстве клиник во всем мире исследование генов *HJV*, *HAMP*, *TFR2* и *SLC40A1*, и даже *HFE* посредством прямого секвенирования не является широкодоступным. Лечение обычно не зависит от молекулярной диагностики. Поэтому важно помнить, что в условиях затрудненного доступа к генетической идентификации пациентам с клиническим диагнозом гемохроматоза не следует ждать результатов анализа ДНК для начала лечения [27]. Тем не менее, результаты генетических тестов важны для прогноза течения заболевания и оценки риска рождения больных детей в семье.

3. Биопсия тканей

Биопсия печени — лучший метод для количественной оценки перегрузки железом. Но корреляции между отложением железа в печени и миокарде нет. Отложение железа в миокарде происходит медленнее, чем поглощение железа печенью. Эндомиокардиальная биопсия может потребоваться пациентам с кардиальными проявлениями. Повышенная концентрация железа всегда обнаруживается при эндомиокардиальной биопсии у пациентов с дисфункцией левого желудочка, обусловленной гемохроматозом сердца.

4. Визуализирующие методы

Магнитно-резонансная томография (МРТ) может быть полезна для выявления и количественной оценки перегрузки железом в организме, особенно в печени, селезенке (контраст между значительным избытком железа в печени и отсутствием перегрузки железом селезенки часто бывает при гемохроматозе). Лабораторные исследования в сочетании с МРТ в настоящее время во многом заменили биопсию печени.

Ультразвуковое сканирование печени часто является первым диагностическим этапом, когда у пациента наблюдается повышенный уровень печеночных ферментов или есть подозрение на заболевание печени. Ультразвук не может обнаружить железо в ткани печени и поэтому не может быть использован для диагностики перегрузки железом при гемохроматозе, но полезен в дифференциально-диагностических целях для исключения других причин повышения уровня печеночных ферментов и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Ультразвук также можно использовать для диагностики цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Ультразвуковая эластография (Фиброскан®) печени для оценки фиброза у пациентов с гемохроматозом применялась лишь в нескольких исследованиях. Необходимы дальнейшее изучение вопроса, можно ли использовать этот метод для диагностики и наблюдения за фиброзом печени, вызванным мутацией в гене *HFE* [28].

Компьютерная томография (КТ) печени позволяет обнаружить железо в паренхиме печени, однако метод требует специального программирования сканера, является полуколичественным и имеет несколько источников ошибок. После внедрения МРТ, КТ редко используется для определения содержания железа в печени, однако может помочь визуализировать очаговые поражения печени [29].

Рентгенография суставов используется для оценки степени артрита. Система ревматологической оценки, основанная на рентгенограммах кистей, запястий, коленей и лодыжек, была проверена на группе пациентов с гемохроматозом и артритом.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) используется для определения плотности костной ткани и выявления остеопении и остеопороза [30].

• Лечение гемохроматоза

1. Диетическое лечение

Пациентам с гемохроматозом не следует принимать внутрь препараты железа. Употребление большого количества витамина С быстро мобилизует железо из сердца, увеличивает выработку свободных радикалов и вызывает смертельные сердечные аритмии. В связи с этим, при гемохроматозе не следует принимать синтетический витамин С, однако овощи и фрукты, богатые витамином С, можно есть. Алкоголь увеличивает усвоение железа, а некоторые красные вина содержат большое количество железа, что требует отказа от его употребления. Пациентам с кардиомиопатией и сердечной недостаточностью показана диета с низким содержанием натрия [31].

2. Удаление железа

Флеботомия. Кровопускание остается основным методом лечения гемохроматоза, связанного с *HFE*. При гемохроматозе, не связанном с *HFE*, который связан с дефицитом гепсидина, предпочтительным методом лечения также является флеботомия, но в наиболее тяжелых случаях (например, у лиц с ювенильным гемохроматозом) можно использовать дополнительное пероральное хелатирование. Кровопускания также эффективны для лечения пациентов с ферропортиновой болезнью, но их следует проводить реже, учитывая риск анемии из-за плохой рециркуляции железа у этих пациентов. Многие врачи и пациенты настаивают на том, что высокий уровень ферритина в сыворотке соответствует перегрузке железом и что его следует лечить путем кровопускания. Однако, как упоминалось ранее, пациенты без гомозиготности C282Y не всегда могут иметь перегрузку железом.

Целью флеботомии является удаление избытка железа для предотвращения дальнейшего повреждения тканей. По этическим причинам, флеботомия не изучалась в рандомизированных клинических исследованиях, что затрудняет понимание естественного течения нелеченых заболеваний. Хотя некоторые люди, хотя и редко, полагают, что терапия флеботомией не имеет подтверждающих доказательств, большинство экспертов полагают, что эта форма истощения запасов железа

может улучшить хроническую усталость и сердечную функцию, стабилизировать функцию печени, привести к обратному развитию фиброза печени и уменьшить пигментацию кожи у пациентов с гемохроматозом. Однако суставные симптомы плохо поддаются лечению флеботомией и могут ухудшаться. Эффективность кровопускания хорошая, если оно начато до развития цирроза печени. Побочные эффекты флеботомии возникают у 37–50 % пациентов и включают флебит, недомогание и утомляемость. В случае возникновения побочных эффектов можно рассмотреть возможность увеличения интервалов между процедурами [32].

Кровопускания обычно проводят амбулаторно медсестринский персонал. Обычно объем крови 400–500 мл удаляется за 15–30 минут в положении больного лежа. Этот процесс проводят еженедельно до тех пор, пока уровень ферритина в сыворотке не достигнет ~50 мкг на литр. Также оценивают уровень гемоглобина и изменяют схему кровопускания, если уровень гемоглобина <11 г/дл (например, до 400–500 мл кровопускания раз в две недели). Одновременное пероральное введение жидкости (например, соленого спортивного напитка) в объеме, эквивалентном объему крови, удаленной при флеботомии, важно для поддержания объема плазмы во время процедуры. Продолжительность индукционной терапии зависит от тяжести перегрузки железом и может составлять от месяцев до лет. После индукционной фазы проводятся поддерживающие флеботомии для поддержания уровня ферритина в сыворотке крови на уровне ~50 мкг на литр. Если кровопускания продолжают после того, как уровень ферритина в сыворотке станет <20 мкг на литр, может возникнуть дефицит железа. Уровни гепсидина в сыворотке могут снизиться при кровопускании [33]. Поддерживающие флеботомии проводятся в среднем два-четыре раза в год, и это зависит от скорости реаккумуляции железа, которая варьируется у разных пациентов. Проверка уровня ферритина в сыворотке крови через 3–6 месяцев после окончания индукционной терапии может быть полезна для оценки скорости повторного накопления железа. Оценку уровня сывороточного ферритина можно проводить ежемесячно во время индукционной флеботомии и еженедельно, когда уровень сывороточного ферритина снижается до 100 мкг/л. Как только сывороточный ферритин достигнет 50 мкг на литр, можно рассмотреть возможность оценки уровня сывороточного ферритина ежегодно или во время каждой поддерживающей флеботомии. Хотя доказательства, подтверждающие использование поддерживающей терапии, отсутствуют, многие пациенты ценят эту терапию, особенно если они могут быть добровольными донорами крови [34].

Несмотря на успешное истощение запасов железа, у некоторых пациентов насыщение трансферрина остается повышенным. Предполагается, что поддержание нормального насыщения трансферрина может улучшить симптомы в большей степени, чем снижение ферритина. Однако насыщение трансферрина может не снижаться до тех пор, пока у пациента не будет достигнут почти дефицит железа, поэтому поддержание

соответствующих уровней ферритина и насыщения трансферрина может быть затруднено [35].

Эритроцитаферез при гемохроматозе. Эритроцитаферез — метод селективного удаления эритроцитов с введением эритропоэтина или без него. Этот процесс удаляет из тканей излишки железа в два раза быстрее, чем кровопускание цельной крови. При исследовании больных наследственным гемохроматозом лечебный эритроцитаферез показал почти 70 %-е снижение общего количества и продолжительности лечения по сравнению с флеботомией. Терминальную кардиомиопатию, вызванную наследственным гемохроматозом, успешно лечили с помощью эритроцитафереза в сочетании с поддержкой вспомогательного устройства левого желудочка [36].

Хелатирующие препараты. Кровопускание не является вариантом лечения у пациентов с анемией (вторичными нарушениями, связанными с перегрузкой железом), а также у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью. У этих пациентов терапией выбора является лечение хелаторами железа. Хелатирующие агенты железа увеличивают скорость выведения железа за счет связывания железа в плазме и тканях, удаляя избыток железа. Необходимо периодически измерять уровень сывороточного ферритина. Если уровень ферритина в сыворотке крови падает ниже 1000 нг/мл, терапию хелаторами железа не следует назначать. Дефероксамин, деферипрон и дефе-разирукс — три препарата, хелатирующих железо, одобренные управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для лечения вторичной хронической перегрузки железом.

Дефероксамин представляет собой гексадентатную молекулу, которая напрямую связывается с лабильным железом в плазме и тканях, включая сердце. Дефероксамин имеет низкую биодоступность при пероральном приеме и короткий период полувыведения. Этот препарат вводят в виде подкожной или внутривенной инфузии. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 40–50 мг/кг/день, вводится в течение 8–12 часов 5–7 дней в неделю. Лечение дефероксамином снижает содержание железа в миокарде примерно на 24 %, задерживает начало клинического проявления гемохроматоза сердца, приводит к обратному развитию ранних стадий гемохроматоза сердца, улучшает функцию левого желудочка и повышает выживаемость у трансфузионно-зависимых пациентов с талассемией. Однако долгосрочное соблюдение режима лечения дефероксамином оставляет желать лучшего [37].

Деферипрон — это перорально активный бидентатный хелатор железа, одобренный для лечения перегрузки железом у зависимых от переливания крови пациентов с талассемией, когда существующее лечение хелаторами неадекватно. Начальная доза деферипрона составляет 75 мг/кг/день и вводится в 3 приема. Максимальная доза деферипрона составляет 99 мг/кг/сут. Некоторые исследования показали, что деферипрон лучше, чем дефероксамин, снижает содержание железа в миокарде. Было обнаружено, что комбинированное лечение деферипроном и дефероксамином быстро

снижает перегрузку железом и улучшает функцию сердца у пациентов с перегрузкой железом, сердечной недостаточностью и нестабильной гемодинамикой [37].

Деферазирокс — тридентатный препарат, хелатирующий железо, с хорошей биодоступностью при пероральном приеме, одобренный для лечения перегрузки железом, возникающей в результате повторных переливаний крови. Начальная пероральная доза деферазирока, назначаемая один раз в день, составляет 20 мг/кг/день, максимальная — 40 мг/кг/день. Деферазирокс снижает уровень ферритина в сыворотке крови и снижает перегрузку сердца и печени железом. Новые железо-хелатирующие агенты, исследуемые для терапии хронических заболеваний, связанных с перегрузкой железом, включают силибин, деферитрин и конъюгированный с крахмалом дефероксамин. Чрескожная экскреция железа и ферритина посредством Аль-Хиджамы (выделение определенного объема крови через кожу с помощью специальных баночек) является новым методом лечения перегрузки железом при гемохроматозе, β -талассемии и сидеробластной анемии [38].

Исследуемые методы лечения гемохроматоза

Гепсидиновая терапия. На моделях мышей было продемонстрировано, что аналоги гепсидина снижают перегрузку железом и избыточную токсичность тканей, вызванную железом. Минигепсидины представляют собой более мелкие гепсидин-подобные пептиды, которые, как было показано, снижают содержание железа в миокарде у мышей, нокаутных по гепсидину. Минигепсидины предотвращали перегрузку железом на модели тяжелого гемохроматоза мышей с дефицитом гепсидина. Минигепсидины, возможно, могут быть полезны при расстройствах, связанных с перегрузкой железом, либо при использовании отдельно для профилактики, либо в качестве дополнительной терапии с кровопусканием или хелатированием. Природный гепсидин и его аналоги исследуются для лечения перегрузки железом при гемохроматозе.

Лечение апотрансферрином. В некоторых исследованиях было отмечено, снижение экспрессии эритроидного гена *Fam132b* (эритроферрона), повышение экспрессии гена гепсидина в печени и уровней гепсидина-25 в плазме, а также снижение кишечного ферропортина-1 у мышей с талассемией, получавших апотрансферрин. Лечение апотрансферрином требует дальнейшего изучения для нормализации содержания железа в миокарде и других органах [39].

Генная терапия. Лечение таких основных заболеваний, таких как β -талассемия и серповидноклеточная анемия, с помощью генной терапии может предотвратить необходимость переливания крови и предотвратить перегрузку железом в тканях. Для пациентов с наследственным гемохроматозом в качестве мишени для генной терапии были рекомендованы ингибирование *DMT1* и экспрессии гена ферропортина в энтероцитах. Другими терапевтическими подходами, которые могут

быть исследованы, являются сверхэкспрессия гена *HFE* дикого типа в энтероцитах и сверхэкспрессия регуляторного пептида железа гепсидина в печени. Наличие мутаций в гене *HFE* может влиять на выживаемость пациентов с миелодиспластическим синдромом, необходимо провести исследования для ответа на вопрос, следует ли этих пациентов лечить мощной терапией хелаторов железа [40].

• Гемохроматоз сердца

Гемохроматоз сердца или первичная кардиомиопатия с перегрузкой железом является важной и потенциально предотвратимой причиной сердечной недостаточности. Кардиомиопатия, связанная с перегрузкой железом, определяется как систолическая или диастолическая сердечная дисфункция [41], вызванная повышенным отложением железа и являющаяся важной причиной хронической сердечной недостаточности из-за увеличения частоты этого заболевания, наблюдаемого у пациентов с талассемией и у пациентов с наследственным гемохроматозом. Ферропортин кардиомиоцитов регулирует клеточный гомеостаз железа, а место отложения железа в миокарде определяет тяжесть нарушения функции сердца [42]. Кардиомиоциты из-за интенсивного метаболизма особенно чувствительны к токсическому действию железа. Следовательно, накопление железа в миокарде может привести к кардиомиопатии и сердечной недостаточности, что представляет собой относительно позднее, но потенциально фатальное проявление гемохроматоза [43]. Миокард особенно чувствителен к окислительному стрессу, вызванному железом, из-за большого количества митохондрий и низкого содержания антиоксидантов.

Железо из трансфузионных источников с большей вероятностью накапливается в сердце, чем поступившее внутрь. Во время накопления железа в сердце железо преимущественно откладывается в миоцитах эпикарда, а лишь позже затрагивает всю толщу стенки. Перегрузка сердца железом первоначально приводит к увеличению перинуклеарных отложений железа с последующим отложением по всей клетке. Отложение железа более обширно в желудочках, чем в предсердиях. Часто вовлекается проводящая система сердца. Тяжесть дисфункции миокарда пропорциональна количеству отложения железа в миокарде. По мере увеличения отложения железа в миокарде это приводит к увеличению толщины стенки левого желудочка. Это может привести к снижению податливости левого желудочка, снижению систолической функции и дилатации [44].

Факторами, влияющими на пенетрантность, являются пол, возраст, физиологическая и патологическая кровопотеря, донорство крови, поступление с пищей железа, алкоголя, гепатитов С и В, ожирение, прием биологически активных добавок (железа и витаминов С) [45].

Механические изменения, возникающие вследствие гемохроматоза миокарда, усугубляются цитотоксическим действием железа внутри миоцитов. Железо

в этих клетках резко ускоряет выработку гидроксильных ионов, чрезвычайно реактивных свободных радикалов кислорода, которые могут разрушать липидный бислой клетки, лизосомы, мембраны других органелл и могут привести к дисфункции и гибели клеток.

• Клинические особенности гемохроматоза сердца

Клинические проявления гемохроматоза сердца можно разделить на три категории, включая аритмии, застойную недостаточность из-за систолической дисфункции и застойную недостаточность из-за диастолической дисфункции [43].

Гемохроматоз и сердечные аритмии. У пациентов с гемохроматозом сердца часто наблюдаются предсердные и желудочковые аритмии и блокада сердца из-за дисфункции миокарда и отложения железа в атриовентрикулярном узле и проводящей системе. Симптомами могут быть простое сердцебиение или явный обморок. Сердцебиение является обычным явлением и встречается у 37% пациентов. Нерегулярное сердцебиение может быть связано с фибрилляцией предсердий, преждевременными сокращениями предсердий, преждевременными сокращениями желудочков или синусовой аритмией. Регулярное, учащенное сердцебиение может быть следствием пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, устойчивой или неустойчивой желудочковой тахикардии или трепетания предсердий. Сердцебиение может сопровождаться головокружением, дискомфортом в груди, потоотделением и одышкой. У некоторых пациентов могут наблюдаться симптомы предобморока или явного обморока, связанные с брадиаритмиями, включая неадекватную синусовую брадикардию, атриовентрикулярную блокаду по Мобитцу II степени или даже III степени. Некоторые пациенты могут испытывать головокружение перед потерей сознания, но в других случаях не возникает никаких предупреждений перед обмороками-приступами Стокса-Адамса. У пациентов с синдромом слабости синусового узла может наблюдаться прерывистое сердцебиение из-за тахикардии, за которым следует ощущение головокружения из-за брадикардии. Этот синдром тахикардии-брадикардии может быть следствием перемежающейся фибрилляции предсердий с быстрой проводимостью с последующей спонтанной конверсией в синусовый ритм с выраженной синусовой брадикардией. У пациента с сердечной аритмией диагностическая оценка одинакова, независимо от того, вызваны ли аритмии гемохроматозом или каким-либо другим заболеванием. Оценка включает в себя электрокардиограмму с последующим холтеровским мониторингом или даже более длительным электромониторингом сердечных событий. Если результаты этих тестов не являются окончательными, может потребоваться катетеризация сердца и электрофизиологическое исследование [43].

Хроническая сердечная недостаточность. К моменту развития хронической сердечной недостаточности на фоне гемохроматоза сердца, диагноз этого заболевания в большинстве случаев уже бывает верифицирован на основании других имеющихся симпто-

мов. Если хроническая сердечная недостаточность является основным проявлением гемохроматоза, в дебюте заболевания может беспокоить одышка при физической нагрузке с постепенным снижением переносимости физических нагрузок, затем присоединяется одышка в ночные часы — пароксизмальная ночная одышка, пациент принимает вынужденное положение с приподнятым головным концом (спит на высоких подушках) — ортопноэ, позднее — начинает беспокоить одышка в покое, может развиваться отек легких. Пациенты, у которых накопление железа в правом желудочке выше, чем в левом, могут страдать правожелудочковой недостаточностью. При изолированной правожелудочковой сердечной недостаточности одышка не выражена, застой в легких отсутствует. У этих пациентов симптомы включают периферические отеки, слабость и утомляемость. Застойная гепатомегалия может вызывать дискомфорт, обычно описываемый как тупая боль или тяжесть в правом верхнем квадранте или эпигастрии. Эта боль вызвана растяжением печеночной капсулы и может быть интенсивной при быстром увеличении размеров печени при острой правожелудочковой недостаточности. К физикальным признакам хронической сердечной недостаточности при гемохроматозе сердца также относятся повышенное давление в яремных венах, положительный печеночно-яремный рефлюкс (симптом Пастера-Рудо), плевральный выпот и асцит. Кардиомегалия может сопровождаться латеральным смещением верхушечного толчка, появлением патологического III (S3) или IV (S4) дополнительных тонов сердца (ритма галопа), систолических шумов митральной и/или трикуспидальной регургитации, связанными с дилатацией левого и/или правого желудочка. Часто эти шумы уменьшаются или исчезают после восстановления сердечной функции [45].

• Диагностика

Биохимические анализы. Гемохроматоз сердца следует предполагать у любого пациента с необъяснимой сердечной недостаточностью. Необходимо провести скрининг на системную перегрузку железом с помощью сывороточного ферритина и насыщения трансферрина. Если результаты этих тестов соответствуют перегрузке железом, показано дальнейшее неинвазивное и гистологическое исследование для подтверждения поражения органов перегрузкой железом.

В руководствах рекомендуется, чтобы уровень насыщения трансферрина в плазме превышал 55%, а уровень ферритина в сыворотке превышал 200 нг/мл у женщин или превышал 300 нг/мл у мужчин для выявления пациентов с перегрузкой железом. Поскольку сывороточный ферритин является реагентом острой фазы, он ненадежен при заболеваниях с активным воспалением. Исследования сывороточного железа полезны для скрининга общей перегрузки железом в организме, но ненадежны для диагностики органоспецифической перегрузки, такой как сердечное железо. Уровни сывороточного ферритина не коррелируют с тяжестью перегрузки миокарда железом.

Несмотря на низкие уровни сывороточного ферритина, может наблюдаться высокое отложение железа в миокарде. Существует сильная связь между уровнями N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP) в плазме и показателями перегрузки железом [46].

Биопсия тканей. Биопсия печени — это лучший метод биопсии для количественной оценки перегрузки железом. Однако корреляции между отложением железа в печени и миокарде нет. Отложение железа в миокарде происходит медленнее, чем поглощение железа печенью. Эндомиокардиальная биопсия может потребоваться пациентам с сердечными проявлениями. Миокардиальное железо постоянно обнаруживается в биоптатах эндомиокарда у пациентов с дисфункцией левого желудочка, возникшей в результате гемохроматоза сердца.

Электрокардиографические данные. Электрокардиограмма (ЭКГ) обычно не имеет диагностического значения при раннем гемохроматозе сердца. При запущенном гемохроматозе сердца на ЭКГ присутствуют низкий вольтаж комплекса QRS и неспецифические аномалии зубцов ST и T. Часто встречаются предсердные тахикардии, особенно пароксизмальная фибрилляция предсердий. Желудочковые аритмии возникают при снижении ФВЛЖ. Отложение железа в проводящей системе может вызвать атриовентрикулярную блокаду первой, второй степени и полную атриовентрикулярную блокаду.

Эхокардиографические данные. На ранних стадиях поражения сердца при гемохроматозе эхокардиографическое исследование может выявить диастолическую дисфункцию левого желудочка, связанную с нарушением способности левого желудочка к расслаблению или его рестрикцией. В большинстве случаев со временем развивается картина, характерная для дилатационной кардиомиопатии (ее фенокопия) со снижением ФВЛЖ. У пациентов с гемохроматозом сердца может наблюдаться дилатация левых и правых камер сердца и низкая ФВЛЖ или дилатация левого предсердия и правого желудочка с повышенным давлением в легочной артерии и нормальной ФВЛЖ. Также может развиваться эксцентрическая гипертрофия левого желудочка. Тканевую доплеровскую эхокардиографию можно использовать для диагностики диастолической дисфункции левого желудочка на ранних стадиях гемохроматоза сердца [29].

Магнитно-резонансная томография сердца. Хотя эхокардиография может использоваться для выявления перегрузки миокарда железом, она не дает точного прогноза содержания железа в миокарде. МРТ позволяет количественно оценить нагрузку железа на миокард. У больных с гемохроматозом сердца в перегруженном железом миокарде наблюдаются изменения интенсивности сигнала и восприимчивости с более коротким временем релаксации и более быстрым потемнением изображения, что обусловлено парамагнитным действием железа. Время релаксации можно измерить с помощью метода спинного эха, при котором сигналы перефокусируются с помощью специального

радиочастотного импульса, или с помощью небольших магнитных полей, называемых градиентами (градиентное эхо), в определенные интервалы времени, называемые временем эха. Постоянная времени затухания времени релаксации обратно пропорциональна содержанию железа в миокарде. Чем больше содержание железа в миокарде, тем короче T2 и T2* — постоянная времени затухания спинного эха и время релаксации, индуцированной градиентным эхом, соответственно. Спин-эхо менее чувствительно, чем градиентное эхо, для оценки содержания железа в миокарде. Метод T2* более чувствителен и высокоспецифичен для количественного определения и продольного отслеживания отложения железа в миокарде. Существует хорошая обратная корреляция между T2* миокарда пациента и ФВЛЖ, а также значительная корреляция между T2* миокарда пациента и необходимостью терапии гемохроматоза сердца [47].

Время релаксации T2* определяется железом в форме гемосидерина, а не железом в форме лабильного клеточного железа или ферритина и точно прогнозирует содержание железа в миокарде. Клиническую тяжесть перегрузки миокарда железом при гемохроматозе сердца оценивают по значениям T2*. Пациенты с временем релаксации T2* более 20 мс имеют низкий риск развития застойной сердечной недостаточности. Пациенты со временем релаксации T2* от 10 до 20 мс, вероятно, имеют отложение железа в миокарде и имеют промежуточный риск развития застойной сердечной недостаточности. Пациенты со временем релаксации T2* менее 10 мс подвергаются высокому риску развития застойной сердечной недостаточности и нуждаются в хелатной терапии [47].

• Лечение гемохроматоза сердца

Терапия состояний перегрузки железом важна для предотвращения или устранения сердечной дисфункции. Удаление избытка железа из тканей у этих пациентов сводит к минимуму образование свободных радикалов, уменьшая повреждение органов. Терапия по удалению излишних запасов железа включает терапевтическое кровопускание и применение препаратов, хелатирующих железо. Терапия основного заболевания, вызывающего перегрузку железом, и соблюдение диеты также важны для лечения гемохроматоза сердца. Диетическое лечение включает в себя отказ от лекарственного железа, минеральных добавок, избытка витамина С и сырых морепродуктов. Застойную сердечную недостаточность следует лечить с помощью стандартной медикаментозной терапии сердечной недостаточности [48].

Лечебная кровопускание «флеботомия» при гемохроматозе сердца. Флеботомия снижает содержание железа в миокарде и улучшает диаметр левого желудочка, фракционное укорочение левого желудочка, ФВЛЖ, массу левого желудочка и размер левого предсердия у этих пациентов. Терапия для лечения застойной сердечной недостаточности, вызванной кардиомиопатией, и серьезных сердечных аритмий у пациентов с гемохроматозом сердца должна использоваться до тех пор,

пока терапевтическая флеботомия, возможно, в сочетании с терапией хелатирования железа, не уменьшит избыточное содержание железа в миокарде.

Трансплантация сердца при гемохроматозе сердца. Трансплантация сердца является терапевтическим вариантом для пациентов с гемохроматозом сердца с тяжелой сердечной недостаточностью, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии и сердечной ресинхронизирующей терапии. Из 16 пациентов, перенесших трансплантацию сердца по поводу кардиомиопатии с перегрузкой железом, этиологией был первичный гемохроматоз у 11 пациентов, большая талассемия у 4 пациентов и анемия Даймонда-Блэкфана у 1 пациента. 30-дневная смертность составила 12 %, при этом 3 летальных исхода были обусловлены инфекционными осложнениями. Актуарные показатели выживаемости по Каплану-Мейеру через 1, 3 и 5 лет составили 81 %, 81 % и 81 % соответственно. Актуарная выживаемость через 10 лет составила 41 % [49].

Застойная сердечная недостаточность после трансплантации печени может потребовать использования бивентрикулярного вспомогательного устройства. Комбинированная трансплантация сердца и печени показана пациентам с тяжелой кардиомиопатией, связанной с перегрузкой железом, и циррозом печени. Всем этим пациентам следует продолжать терапию для уменьшения перегрузки железом и предотвращения гемохроматоза трансплантированного сердца. У пациентов с вторичной перегрузкой железом, такой как миелодиспластический синдром, серповидно-клеточная анемия, β -талассемия и синдром Даймонда-Блэкфана, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может снизить потребность в переливании крови и замедлить скорость перегрузки железом у этих пациентов [50].

Исследуемые методы лечения гемохроматоза сердца

Блокаторы кальциевых каналов. Ca^{2+} -каналы L-типа и кальциевые каналы T-типа обеспечивают основной путь поступления железа в кардиомиоциты при кардиомиопатии с перегрузкой железом. Было продемонстрировано, что амлодипин снижает поглощение железа и выработку свободных радикалов кислорода в сердце мышей с хронической перегрузкой железом. Терапия блокаторами кальциевых каналов (нифедипин, верапамил и эфонидипин) и переносчиком двухвалентных металлов 1 (эбселен) показала уменьшение отложения железа в сердце, сердечного малового диальдегида и нетрансферринсвязанного железа в плазме, а также улучшение вариабельности сердечного ритма и функции левого желудочка у мышей с талассемией и перегрузкой железом. Эфонидипин и эбселен снижали смертность у этих мышей. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, могут ли блокаторы кальциевых каналов быть эффективными в профилактике и лечении кардиомиопатии с перегрузкой железом [51].

Заключение

Гемохроматоз — это мультисистемное заболевание, при котором начальными симптомами являются утомляемость, артралгии, снижение либидо, эректильная дисфункция, признаки поражения печени, сердца и сахарный диабет. В дальнейшем возникают органная дисфункция и поражение в виде цирроза печени, кардиомиопатии, фиброза поджелудочной железы и остеопороза. Своевременное выявление этого системного заболевания может предотвратить множественное поражение органов. Биохимические показатели и время релаксации T_2^* на МРТ сердца имеют не только диагностическую ценность, но и помогают количественно оценить эффект лечения. Лечение состоит из флеботомии и хелатирования железа, которые на доклинической стадии и на ранней клинической стадии обеспечивают нормальную выживаемость. Специфическое хелатирование, эритроцитаферез и стандартное лечение сердечной недостаточности могут продемонстрировать значительную пользу даже на поздней стадии. Поскольку симптомы и поражение органов часто необратимы, важно начать лечение как можно раньше, до того, как разовьются симптомы и дисфункция органов.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Резник Е.В.: идея, руководство, организация работы, редактирование рукописи

Лауар М.Х.Э.: анализ публикаций по теме, написание обзора литературы

Воинова В.Ю.: генетическое консультирование, редактирование рукописи

Голухов Г.Н.: организация работы, редактирование рукописи

Author contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Reznik E.V.: idea, leadership, work organization, edition

Laouar M.H.E.: literature review, writing of article

Voinova V.Yu.: genetic consulting, edition

Golukhov G.N.: work organization, edition

Список литературы/References:

1. Barton JC., Parker CJ. HFE-Related Hemochromatosis. 2000 Apr 3 [updated 2024 Apr 11]. In: Adam MP., Feldman J., Mirzaa GM. et al. editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301613.
2. Brissot P., Pietrangelo A., Adams PC. et al. Haemochromatosis. Nat Rev Dis Primers. 2018 Apr 5; 4: 18016. doi: 10.1038/nrdp.2018.16.
3. Малаева В.Г., Адаменко Е.И., Жарская О.М. и др. Полиорганное поражение при гемохроматозе. Проблемы здоровья и экологии. 2022; 19(1): 139–144. doi: 10.51523/2708-6011.2022-19-1-18. Malaeva EG., Adamenko EI., Zharskaya OM. Multiple organ lesion in hemochromatosis. Health and Ecology Issues. 2022; 19(1): 139–144. doi: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-1-18> [in Russian].
4. Sandhu K., Flintoff K., Chatfield MD. et al. Phenotypic analysis of hemochromatosis subtypes reveals variations in severity of iron overload and clinical disease. Blood. 2018 Jul 5; 132(1): 101–110. doi: 10.1182/blood-2018-02-830562.

5. Kempainen L., Mattila M., Ekholm E. et al. Gestational iron deficiency anemia is associated with preterm birth, fetal growth restriction, and postpartum infections. *J Perinat Med*. 2020 Dec 21; 49(4): 431-438. doi: 10.1515/jpm-2020-0379.
6. Merryweather-Clarke AT., Pointon JJ., Jouanolle AM. et al. Geography of HFE C282Y and H63D mutations. *Genet Test*. 2000; 4(2): 183-98. doi: 10.1089/10906570050114902.
7. Wallace DF., Subramaniam VN. The global prevalence of HFE and non-HFE hemochromatosis estimated from analysis of next-generation sequencing data. *Genet Med*. 2016 Jun; 18(6): 618-26. doi: 10.1038/gim.2015.140. Epub 2015 Dec 3.
8. Kang W., Barad A., Clark AG. et al. Ethnic Differences in Iron Status. *Adv Nutr*. 2021 Oct 1; 12(5): 1838-1853. doi: 10.1093/advances/nmab035.
9. Pilling LC., Tamosauskaite J., Jones G. et al. Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank. *BMJ*. 2019 Jan 16; 364: k5222. doi: 10.1136/bmj.k5222. Erratum in: *BMJ*. 2019 Oct 23; 367: l6157.
10. Cheng CF., Lian WS. Prooxidant mechanisms in iron overload cardiomyopathy. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 740573. doi: 10.1155/2013/740573. Epub 2013 Nov 19.
11. Trousseau A. Glycosurie; diabete sucre. *Clinique Med de l'Hotel-dieu de Paris (2nd ed)* 1865; 2: 663–698. doi: 10.1007/s12072-023-10510-3.
12. Von Recklinghausen FD. *Über haemochromatose*. *Tageblatt der (62) Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte Heidelberg 1889*; 62: 324–325. doi: 10.1007/s12072-023-10510-3.
13. Atkins JL., Pilling LC., Masoli JAH. et al. Association of Hemochromatosis HFE p.C282Y Homozygosity With Hepatic Malignancy. *JAMA*. 2020 Nov 24; 324(20): 2048-2057. doi: 10.1001/jama.2020.21566.
14. Pilling LC., Tamosauskaite J., Jones G. et al. Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank. *BMJ*. 2019 Jan 16; 364: k5222. doi: 10.1136/bmj.k5222. Erratum in: *BMJ*. 2019 Oct 23; 367: l6157.
15. Atkins JL., Pilling LC., Heales CJ. et al. Hemochromatosis mutations, brain iron imaging, and dementia in the UK Biobank Cohort. *J Alzheimers Dis*. 2021;79:1203–1211. doi: 10.3233/JAD-201080.
16. Tamosauskaite J., Atkins JL., Pilling LC. et al. Hereditary hemochromatosis associations with frailty, sarcopenia and chronic pain: evidence from 200,975 older UK Biobank participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019; 74: 337–342. doi: 10.1093/gerona/gly270.
17. Powell LW., Seckington RC., Deugnier Y. et al. Haemochromatosis. *Lancet*. 2016 Aug 13; 388(10045): 706-16. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01315-X. Epub 2016 Mar 12.
18. Doyard M., Chappard D., Leroyer P. et al. Decreased Bone Formation Explains Osteoporosis in a Genetic Mouse Model of Hemochromatosis. *PLoS One*. 2016; 11: e0148292. doi: 10.1371/journal.pone.0148292.
19. Girelli D., Busti F., Brissot P. et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood*. 2022 May 19; 139(20): 3018-3029. doi: 10.1182/blood.2021011338.
20. Kowdley KV., Brown KE., Ahn J. et al. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol*. 2019 Aug; 114(8): 1202-1218. doi: 10.14309/ajg.0000000000000315.
21. Chin J., Powell LW. Utility of hepatic or total body iron burden in the assessment of advanced hepatic fibrosis in HFE hemochromatosis. *Sci Rep* 9, 20234 (2019). doi: 10.1038/s41598-019-56732-0.
22. Bardou-Jacquet E., Morandau E., Anderson GJ. et al. 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 Jul; 18(8): 1851-1857. doi: 10.1016/j.cgh.2019.10.010.
23. Girelli D., Busti F., Brissot P. et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood*. 2022 May 19; 139(20): 3018-3029. doi: 10.1182/blood.2021011338.
24. Bardou-Jacquet E., Lainé F., Guggenbuhl P. et al. Worse Outcomes of Patients With HFE Hemochromatosis With Persistent Increases in Transferrin Saturation During Maintenance Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct; 15(10): 1620-1627. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.039.
25. Calori S., Comisi C., Mascio A. et al. Overview of Ankle Arthropathy in Hereditary Hemochromatosis. *Med Sci (Basel)*. 2023 Aug 15; 11(3): 51. doi: 10.3390/medsci11030051.
26. Ravasi G., Pelucchi S., Bertola F. et al. Identification of Novel Mutations by Targeted NGS Panel in Patients with Hyperferritinemia. *Genes (Basel)*. 2021 Nov 9; 12(11): 1778. doi: 10.3390/genes12111778.
27. Sandhu K., Flintoff K., Chatfield MD. et al. Phenotypic analysis of hemochromatosis subtypes reveals variations in severity of iron overload and clinical disease. *Blood*. 2018 Jul 5; 132(1): 101-110. doi: 10.1182/blood-2018-02-830562.
28. Legros L., Bardou-Jacquet E., Latournerie M. et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in C282Y homozygous HFE hemochromatosis. *Liver Int*. 2015 Jun; 35(6): 1731-8. doi: 10.1111/liv.12762.
29. Malvarosa I., Massaroni C., Liguori C. et al. Estimation of liver iron concentration by dual energy CT images: influence of X-ray energy on sensitivity. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2014; 2014: 5129-32. doi: 10.1109/EMBC.2014.6944779.
30. Bazzocchi A., Ponti F., Albinini U. et al. DXA: Technical aspects and application. *Eur J Radiol*. 2016; 85(8): 1481-1492. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.04.004.
31. Yancy CW., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, Heart Rhythm Society, and International Society for Heart and Lung Transplantation. Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 1495–539. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807.
32. Husar-Memmer E., Stadlmayr A., Datz C. et al. HFE-related hemochromatosis: an update for the rheumatologist. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Jan; 16(1): 393. doi: 10.1007/s11926-013-0393-4.
33. Rombout-Sestriekova E., Koek GH., Neslo R. et al. Course of iron parameters in HFE-hemochromatosis patients during initial treatment with erythrocytapheresis compared to phlebotomy. *J Clin Apher*. 2016 Dec; 31(6): 564-570. doi: 10.1002/jca.21451.
34. West KA., Eder AF. Accepting hereditary hemochromatosis blood donors: ask not why, ask why not. *Transfusion* 56, 2907–2909 (2016). doi: 10.1038/nrdp.2018.16.
35. Bardou-Jacquet E. Worse outcomes of patients with HFE hemochromatosis with persistent increases in transferrin saturation during maintenance therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol* 15, 1620–1627 (2017). doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.039.
36. Rombout-Sestriekova E., De Jonge N., Martinakova K. et al. End-stage cardiomyopathy because of hereditary hemochromatosis successfully treated with erythrocytapheresis in combination with left ventricular assist device support. *Circ Heart Fail*. 2014; 7: 541–3. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001198.

37. Pennell D., Carpenter J., Roughton M. et al. On improvement in ejection fraction with iron chelation in thalassemia major and the risk of future heart failure. *J Cardiovasc Magn Reson* 13, 45 (2011). doi: 10.1186/1532-429X-13-45.
38. El Sayed SM., Abou-Taleb A., Mahmoud HS. et al. Percutaneous excretion of iron and ferritin (through Al-hijamah) as a novel treatment for iron overload in beta-thalassemia major, hemochromatosis and sideroblastic anemia. *Med Hypotheses*. 2014; 83: 238–46. doi: 10.1016/j.mehy.2014.04.001.
39. Gelderman MP., Baek JH., Yalananoglu A. et al. Reversal of hemochromatosis by apotransferrin in non-transfused and transfused Hbbth3/+ (heterozygous B1/B2 globin gene deletion) mice. *Haematologica*. 2015; 100: 611–22. doi: 10.3324/haematol.2014.117325.
40. Lucijanić M., Pejša V., Mitrović Z. et al. Hemochromatosis gene mutations may affect the survival of patients with myelodysplastic syndrome. *Hematology*. 2016 Apr; 21(3): 170–4. doi: 10.1080/10245332.2015.1101964.
41. Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Устюжанин Д.В. и др. «Красные флаги» диагностики инфильтративных заболеваний сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(15): 5259. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5259.
Reznik E.V., Nguyen T.L., Ustyuzhanin D.V. Red flags to diagnose infiltrative cardiomyopathies. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(15): 5259. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5259 [in Russian].
42. Lakhal-Littleton S., Wolna M., Carr CA. et al. Cardiac ferroportin regulates cellular iron homeostasis and is important for cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112: 3164–9. doi: 10.1073/pnas.1422373112.
43. Daniłowicz-Szymanowicz L., Świątczak M., Sikorska K. et al. Pathogenesis, Diagnosis, and Clinical Implications of Hereditary Hemochromatosis-The Cardiological Point of View. *Diagnostics*. 2021; 16: 1279. doi: 10.3390/diagnostics11071279.
44. Aronow WS. Management of cardiac hemochromatosis. *Arch Med Sci*. 2018; 14(3): 560–568. doi: 10.5114/aoms.2017.68729.
45. Carpenter JP., Grasso AE., Porter JB. et al. On myocardial siderosis and left ventricular dysfunction in hemochromatosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 24. doi: 10.1186/1532-429X-15-24.
46. Balkan C., Tuluze SY., Basol G. et al. Relation between NT-proBNP levels, iron overload, and early stage of myocardial dysfunction in beta-thalassemia major patients. *Echocardiography*. 2012; 29: 318–25. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01584.x.
47. Kirk P., Roughton M., Porter JB. et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*. 2009; 120: 1961–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874487.
48. Yancy CW., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, Heart Rhythm Society, and International Society for Heart and Lung Transplantation. Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 1495–539. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807.
49. Caines AE., Kpodonu J., Massad MG. et al. Cardiac transplantation in patients with iron overload cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Apr; 24(4): 486–8. doi: 10.1016/j.healun.2004.02.009.
50. Jermy R., Soe E., D'Alessandro D. et al. Cardiac failure after liver transplantation requiring a biventricular assist device. *Case Rep Transplant*. 2014; 2014: 946961. doi: 10.1155/2014/946961.
51. Kumfu S., Chattipakorn S., Chinda K. et al. T-type calcium channel blockade improves survival and cardiovascular function in thalassemic mice. *Eur J Haematol*. 2012 Jun; 88(6): 535–48. doi: 10.1111/j.1600-0609.2012.01779.x.

Информация об авторах

Резник Елена Владимировна — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета / Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, врач-кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики ГБУЗ ГКБ № 31 им. Акад. Г.М. Савельевой ДЗМ, Москва, e-mail: elenaresnik@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Лауар Мохамед Хусем Эддин — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета / Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, Москва, e-mail: houssemalaouar23@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8300-6616>

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., заведующая отделом клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая кафедрой общей и медицинской генетики Медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, e-mail: vivoinova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-0228>

Голухов Георгий Натанович — президент ГБУЗ ГКБ № 31 им. Акад. Г.М. Савельевой ДЗМ, заместитель председателя Общественного совета при Департаменте здравоохранения города Москвы, Москва, ORCID ID: 0000-0002-0161-005X

Information about the authors

Elena V. Reznik — MD, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of the medical faculty/Institution of Clinical Medicine of the Russian national research medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow; Cardiologist of the GBUZ «City Clinical Hospital № 31» named after Academician G.M. Savelyeva of Healthcare Department of Moscow, Moscow, e-mail: elenaresnik@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Laouar Mohamed Houcem Eddine — PhD student, Department of Propedeutics of Internal Diseases of the medical faculty of the Russian national research medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, e-mail: houssemalaouar23@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8300-6616>
Victoria Y. Voinova — MD, PhD, Head of the Department of Clinical Genetics, Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishchev Federal State Autonomous Educational Institution of Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogova, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of General and Medical Genetics, Faculty of Medical Biology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: vivoinova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-0228>

Georgy N. Golukhov — President of the GBUZ "City Clinical Hospital № 31" named after. Academician G.M. Savelyeva, Deputy Chairman of the Public Council under the Department of Health of the City of Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>



Автор, ответственный за переписку / Corresponding author