

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МУТАЦИЙ ГЕНА ГЕМОХРОМАТОЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ КРИПТОГЕННЫМИ ГЕПАТИТАМИ И ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ

И.В. Пальцев

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

Во всем мире распространенность хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) достаточно высока. Зачастую практикующие врачи сталкиваются с трудностями в выявлении этиологического фактора патологии печени. Как правило, в этом случае выставляется диагноз криптогенного гепатита, то есть гепатита с неуточненной этиологией. Также нередким является отсутствие явных причин заболевания и у пациентов с циррозами печени (ЦП) – тяжелым, малокурабельным заболеванием, которое является терминальной стадией ХДЗП.

В последнее время в развитии патологии печени большое значение придается метаболическим нарушениям, из которых одним из наиболее частых является нарушение метаболизма железа. Генетически детерминированные нарушения обмена железа вызываются наследственными мутациями в гене HFE. Известно несколько вариантов таких мутаций, однако наиболее распространенными являются мутации H63D и C282Y.

Цель работы – оценить распространенность мутаций C282Y и H63D в гене HFE у пациентов с ХКГ, ЦП и в группе сравнения.

Отбор пациентов с ХДЗП проводился в учреждениях здравоохранения ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» и «Гомельская городская клиническая больница № 3». Диагностика мутаций C282Y и H63D в гене HFE проводилась на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета с помощью ПЦР анализатора Rotor-Gene 3000. В качестве материала для исследования использовалась ДНК, выделенная из цельной крови пациентов. У всех пациентов получено согласие на участие в исследовании. Форма информированного согласия утверждена Этическим Комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Всего было проведено генотипирование 116 больных ХДЗП, из них 81 пациент с ХКГ и 35 пациентов с ЦП.

В группу сравнения были включены 65 здоровых добровольцев – доноров крови.

В результате проведенного генотипирования пациентов с ХКГ были получены следующие результаты. В 47 случаях (58%) был установлен нормальный генотип. Гетерозиготные мутации были выявлены у 23 пациентов, из которых 19 (23,5%) были носителями мутации по аллелю H63D, 4 (4,9%) – C282Y. Сложные гетерозиготы C282Y/H63D обнаружены у 4 (4,9%) больных. Гомозиготных мутаций было выявлено 7, из них 3 (3,7%) – по аллелю C282Y, 4 (4,9%) – H63D.

Среди пациентов с криптогенными циррозами печени гетерозиготные мутации H63D в гене гемохроматоза были обнаружены у 9 (25,7%) пациентов. Все остальные (74,3%) больные являлись гомозиготами гена HFE по аллелю дикого типа (норма). Гомозигот по мутантному аллелю выявлено не было.

В группе сравнения были получены следующие результаты. Нормальный генотип выявлен в 45 случаях (69,2%), в 15 случаях обнаружена гетерозиготная мутация H63D (23,1%), гетерозиготная мутация C282Y в 2 случаях (3,1%), гомозиготная мутация H63D – 1 случай (1,5%). Сложных и гомозиготных по аллелю C282Y мутаций не выявлено.

Анализируя полученные данные, следует учитывать, что около 90 % всех пациентов с фенотипически манифестировавшим наследственным гемохроматозом имеют гомозиготную мутацию C282Y, а менее 10% больных – носители компаунд гетерозиготы (C282Y/H63D). То есть именно эти мутации создают наиболее высокий риск развития гемохроматоза вследствие повышенного всасывания и депонирования в организме железа с последующим поражением паренхиматозных органов, и в первую очередь – печени. Как правило, поражение печени при развитии синдрома перегрузки железом длительное время протекает вяло, без ярких клинических проявлений. Ввиду стертой клиники и отсутствия явных причин заболевания части из таких пациентов, по-видимому, выставляется диагноз хронического криптогенного гепатита.

Среди обследованных нами пациентов с ХКГ суммарная распространенность мутаций C282Y/H63D и C282Y/C282Y составила 8,6%. В группе контроля аналогичных мутаций выявлено не было, различие в частотах было статистически значимым ($p=0,017$). Полученные данные позволяют предполагать, что му-

тации гена HFE создают достаточно весомый вклад в формирование и прогрессирование хронических диффузных заболеваний печени. Данное положение имеет большое практическое значение. Ранняя диагностика синдрома перегрузки железом, связанная с мутациями в гене HFE, предотвращает развитие ЦП и сахарного диабета и других поражений внутренних органов у пациентов.