

© Коллектив авторов, 2010

Н.С. Аверьянова¹, С.И. Полякова¹, Н.В. Журкова¹, О.Б. Кондакова¹,
А.Ю. Асанов^{1,2}

ИССЛЕДОВАНИЕ ЧАСТЫХ МУТАЦИЙ ГЕНА HFE У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ

¹Научный Центр здоровья детей РАМН, ² ГОУ ВПО 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Синдром перегрузки железом (ПЖ) в детском возрасте является угрожающим состоянием и приводит к поражению различных органов и систем: циррозу печени, сахарному диабету, кардиомиопатии и др. Среди причин первичной ПЖ большой удельный вес занимают наследственные нарушения обмена железа. Наиболее распространенным является наследственный гемохроматоз 1-го типа (НГХ 1-го типа), в большинстве случаев обусловленный мутациями С282У, Н63D и S65C в гене HFE. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Тем не менее, известно, что гетерозиготное носительство мутаций, приводящих к НГХ 1-го типа, может способствовать нарушению обмена железа при ряде сопутствующих соматических заболеваний. В литературе встречаются лишь единичные работы, посвященные диагностике НГХ 1-го типа у российских детей. В случае диагностики НГХ 1-го типа в детском возрасте возможно предупреждение развития тяжелых осложнений заболевания.

В настоящей работе исследованы 2 группы пациентов. 1-я группа включала 63 ребенка с биохимическими признаками синдрома ПЖ (БППЖ), у которых концентрация железа в сыворотке крови была выше 23,6 мкмоль/л, степень насыщения трансферрина железом – выше 40% (средний возраст 11,9±0,5 лет; 45 мальчиков и 18 девочек). 2-я группа пациентов являлась контрольной и включала 49 детей с соматической патологией, не связанной с нарушением обмена железа (средний возраст 14,8±0,3 лет; 22 мальчика и 27 девочек). Для генотипирования мутаций в гене HFE использовали образцы ДНК, выделенной из лейкоцитов венозной крови. Детекцию мутаций С282У и Н63D проводили методом аллельспецифичной ПЦР. Выявление мутации S65C проводили методом ПЦР с определением полиморфизма длины рестрикционных фрагментов,

используя разработанные нами праймеры и гидролиз рестриктазой HinfI. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы «Statistica 6.0».

В группе с БППЖ доля пациентов, гомозиготных по мутации Н63D, составила 14,2%; доли детей с компаунд-гетерозиготными генотипами Н63D/С282У и Н63D/S65C были равны соответственно 4,8% и 3,2%. Частота гетерозигот по мутации Н63D в группе детей с БППЖ в 3,5 раза выше (42,9%), чем в контрольной группе детей (12,2%). Различие в частотах статистически достоверно ($\chi^2=12,43$; $df=1$; $p=0,0004$). Частота аллеля Н63D в группе с БППЖ была достоверно выше (0,357), чем в контрольной группе (0,061) ($\chi^2=27,45$; $df=1$; $p=0,0001$). Пациенты гомозиготные по мутациям С282У и S65C не были выявлены. В группе детей с БППЖ частота встречаемости гетерозиготных генотипов по мутации С282У была в 2 раза выше (12,7%), а по мутации S65C – в 3 раза выше (6,3%), чем в контрольной группе, однако различия в частотах мутаций не достигали статистически значимого уровня. Оценки частоты аллелей С282У и S65C в группе с БППЖ составили 0,063 и 0,032 соответственно, однако значимых различий в оценках частот аллелей S65C и С282У между группой детей с БППЖ и контрольной группой не выявлено.

Таким образом, основными вариантами гена HFE, определяющими НГХ 1-го типа в выборке детей с БППЖ, были гомозиготный генотип Н63D/Н63D и компаунд-гетерозиготные генотипы Н63D/С282У и Н63D/S65C. Также отмечена высокая частота аллеля Н63D в группе детей с БППЖ в сравнении с контрольной группой. Полученные данные подтверждают необходимость проведения молекулярно-генетической диагностики НГХ 1-го типа у детей с синдромом ПЖ.